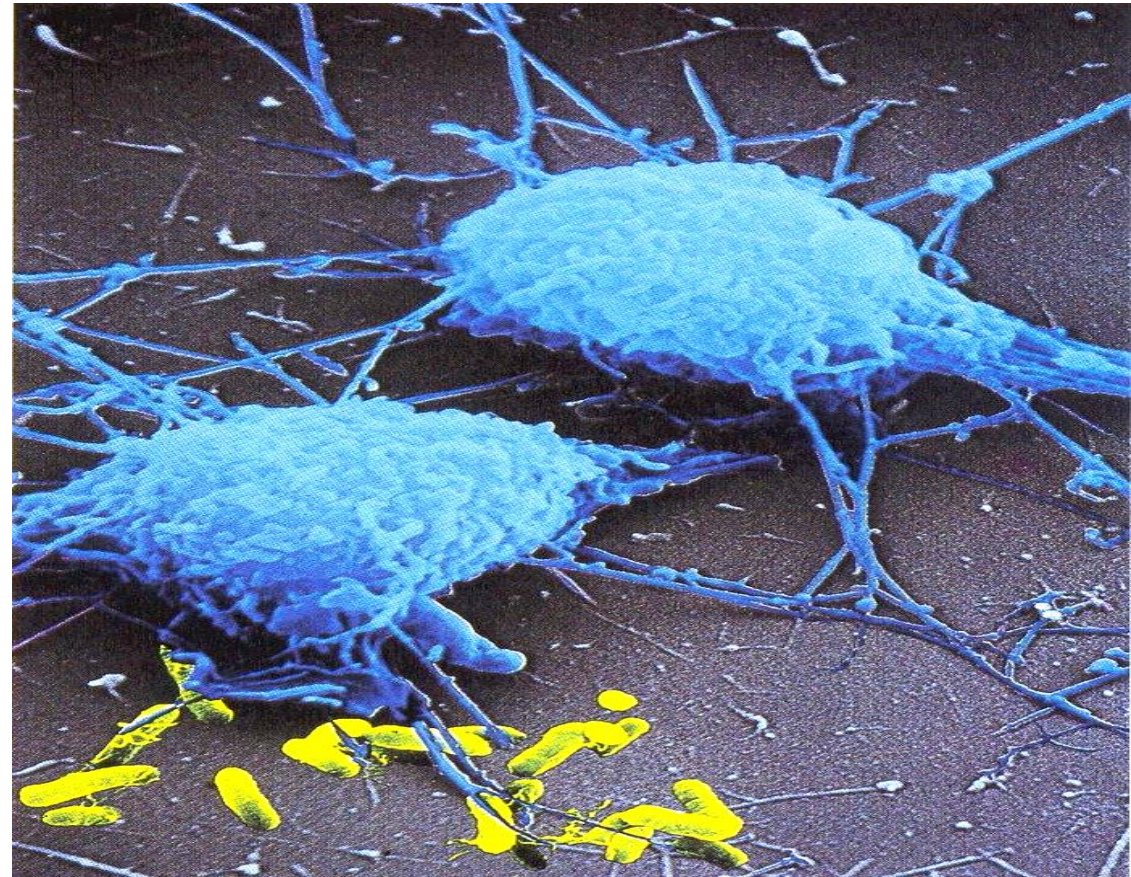


Z. M. MƏMMƏDOV, R.M. AXUNDOV

İMMUNOLOGİYANIN ƏSASLARI



İMMUN SİSTEMİ HAQQINDA ÜMUMİ MƏLUMAT

1.1. *İmmun sistemi haqqında anlayış*

Bizi əhatə edən ətraf mühit çoxlu miqdarda müxtəlif patogen mikroorqanizmlərlə – viruslarla, bakteriyalarla, göbələklərlə, protozoalarla və çoxhüceyrəli parazitlərlə doludur. Onlar orqanizmə düşdükdə bölünüb-çoxalır və onu xəstələndirirlər. Əgər çoxalmanın qarşısı alınmazsa və o nəzarətdən çıxarsa patogen orqanizmi məhv edə bilər. Lakin normal halda bu baş vermir, çünki orqanizmin immun sistemi patogenlərə qarşı mübarizə aparır və orqanizmi onlardan qoruyur. Təkamül prosesində immun sisteminin əsasən məhz bu məqsəd üçün yaranması fikri qəbul olunsada, əslində onun orqanizmdə yerinə yetirdiyi funksiyaların diapazonu daha geniş və mürəkkəbdir.

Patogenlərin tiplərindən, orqanizmə daxil olma yerlərindən və yollarından asılı olaraq onlara qarşı mübarizənin müxtəlif üsullarından istifadə olunur.

İmmunoloji müdafiə şərti olaraq iki kateqoriyaya – anadangəlmə (təbii, q/adaptiv, q/spesifik) və qazanılmış (adaptiv, spesifik) immunoloji cavab reaksiyalarına (anadangəlmə və qazanılmış immunitətə) bölünür.

Anadangəlmə immun sistemi orqanizmin bioloji aqressiyadan qorunmasının ilkin mərhələsini təmin edir. Müdafiənin sonrakı mərhələsi isə, qazanılmış immun sistemi ilə həyata keçirilir.

Hər bir növün irsi xüsusiyyətləri ilə müəyyən edilən anadangəlmə immun sisteminin komponentləri insan və heyvan anadan doğularkən orqanizmdə hazır şəkildə mövcud olur və onlar tərəfindən antigenə qarşı mübarizə tez bir zamanda, heç bir hazırlıq mərhələsinə ehtiyac duyulmadan baş verir.

Qazanılmış immun sistemi limfositlər tərəfindən orqanizmin ontogenezdə fərdi inkişafı dövründə formalaşdırılır. O, anadangəlmə immun sistemindən yüksək spesifikliyə və yaddaşa malik olmasına görə fərqlənir. Bu cür müdafiə zamanı orqanizmə daxil olmuş hər bir antigenin özünə qarşı xüsusi immunoloji cavab reaksiyaları yaranır. Antigenlə qarşılaşma immun sisteminin «yaddaşında» saxlanılır və antigenlə ikinci dəfə rastlaşdıqda ona qarşı daha qətiyyətli və effektiv mübarizə aparılır. Anadangəlmə immun sistemində nə spesifiklik, nə də yaddaş yoxdur. Onların hüceyrələri hər bir antigen molekulunu yox, yad molekullar qrupunu ayırd edə bilirlər.

Anadangəlmə immun sistemi təkamülcə daha qədimdir. Qazanılmış immun sistemi anadangəlmə immunitətin komponentləri əsasında sonradan yaranmış sistemdir. O, orqanizmin müdafiə sisteminin daha mürəkkəb və təkmil formasıdır.

Anadangəlmə immunitətə fiziki və fizioloji baryerlər (maneələr), endositoz prosesi, təbii killerlərin sitotoksiki aktivliyi və iltihab faktorları aiddirlər. Orqanizmin müdafiə sisteminin bu kateqoriyasının kifayət qədər effektiv olmasına baxmayaraq spesifiklikdən az və yaddaşdan məhrum olduğuna görə onun tərəfindən yaradılan immunoloji cavab reaksiyalarından sonra orqanizmdə patogenə qarşı immunitət yaranmır.

Fiziki baryerlər ilkin və xarici müdafiənin (müdafiənin birinci xəttinin) əsasını təşkil edir. Onun sayəsində patogenlərin əksəriyyətinin orqanizmin daxili mühitə keçməsinin qarşısı alınır. Məsələn, orqanizmi xaricdən örtən və bir sıra mühüm funksiyaları (ifrazat, sekretor, termorequlyasiya, tənəffüs və s.) yerinə yetirən dərinin yaratdığı fiziki (anatomik) baryeri buna əyani misal kimi göstərmək olar. Sıx epidermis hüceyrələrinə malik normal və sağlam dəri mikrobları və digər patogenləri orqanizmin daxili mühitinə keçməyə qoymur. Yoluxdurucuların çox cüzi bir hissəsi bu baryeri dəf edə bilir. Bundan əlavə, dərinin qoruyucu funksiyasına onun səthində tər və piy vəzilərinin ifrazat məhsullarının (süd və yağ turşuları) yaratdığı turşuluğu da aid etmək olar. Bu mühit nəinki bakteriyaların çoxalmasının qarşısını alır, əksər hallarda isə onların məhvinə səbəb olur.

İnsan və heyvanlarda orqanizmin dəri örtüyündən məhrum sahələrində, o cümlədən mədə-bağırsağ və tənəffüs sistemlərinin yollarında fiziki (mexaniki) baryeri onların səthlərindəki selikli qışa toxuması və onların ifrazat məhsulu selik yaradır. Bundan əlavə, tənəffüs yollarının səthlərindəki kirpikli hüceyrələrin kirpiklərinin təqəllüsü nəticəsində orqanizmə daxil olmuş mikroorqanizmlər xaric edirlər. Fiziki və ya mexaniki baryer funksiyasını gözdə göz yaşı vəziləri, ağız boşluğunda isə ağız suyu vəzilərinin ifrazat şirələri də yerinə yetirirlər. Göz yaşı mikrobları yuyaraq gözün səthindən uzaqlaşdırır. Analoji funksiyamı ağız boşluğunda ağız suyu həyata keçirir.

Orqanizmin müəyyən sahələrində (dəri, tənəffüs və həzm sistemi yolları) patogenlər orqanizmin özünün normal mikroflorasının təsirinə məruz qalaraq sıradan çıxarırlar. Bu mikrofloranın bakteriyaları özlərindən ətraf mühitə patogenlər üçün toksiki maddələr ifraz edir və qida maddələri üzərində mübarizə apararaq onları çoxalmağa qoymurlar.

Onurğasızlarda fiziki baryer funksiyasını xarici skelet (mərcan və buğumayaqlılarda), əhəngləşmiş çanaq (ikitaylı və qarınayaqlı molyuskalarda), xitin təbəqəsi (həşəratlarda) və selik (bağırsağboşluqlarda və həlqəvari qurdlarda) yerinə yetirir.

Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarıda göstərilən fiziki baryer funksiyasını həyata keçirən toxuma və orqanlar təkamül prosesində heç də xüsusi olaraq orqanizmdə patogenlərə qarşı mübarizə aparmaq üçün yaranmamışlar. Məlum olduğu kimi, onların müdafiə ilə əlaqədar olmayan digər mühüm funksiyaları da mövcuddur. Məsələn, göz yaşı həmçinin gözün rütubətliyini, yağ turşuları dərinin elastikliyinə və s. də təmin edirlər. İmmun sisteminin əsas xarici müdafiə mexanizmləri şəkil 1.1.-də əks olunmuşdur.

Fizioloji baryerlərə orqanizmin bədən temperaturu, pH, patogenlərin daxil olduğu sahədə oksigenin aktivləşmə məhsullarının qatılığının kəskin artması və müxtəlif həll olan faktorlar – lizosim, interferonlar və komplement sisteminin komponentləri aiddirlər.

İnsanlardan fərqli olaraq toyuqlar sibiryarası (qarayara) xəstəliyinə tutulurlar. Məlum olmuşdur ki, quşların bu xəstəliyə qarşı davamlılığı onların bədən hərəkətinin nisbətən yüksək (41-42°C) olması ilə bağlıdır. 40°C-dən yuxarı temperaturda onun törədiciləri – *Bacilla antracis* çoxalmaq qabiliyyətini itirir.

Fizioloji baryerlərin ən mühüm elementlərindən biri mədə şirəsinin turşuluğudur (pH=1,5-2,0). Qida məhsulları ilə mədəyə daxil olmuş patogen mikroorqanizmlərin çox az bir hissəsi bu baryeri dəf edə bilir.

Fiziki baryerlər ilkin və xarici müdafiənin (müdafiənin birinci xəttinin) əsasını təşkil edir. Onun sayəsində patogenlərin əksəriyyətinin orqanizmin daxili mühitə keçməsinin qarşısı alınır. Məsələn, orqanizmi xaricdən örtən və bir sıra mühüm funksiyaları (ifrazat, sekretor, termorequlyasiya, tənəffüs və s.) yerinə yetirən dərinin yaratdığı fiziki (anatomik) baryeri buna əyani misal kimi göstərmək olar. Sıx epidermis hüceyrələrinə malik normal və sağlam dəri mikrobları və digər patogenləri orqanizmin daxili mühitinə keçməyə qoymur. Yoluxdurucuların çox cüzi bir hissəsi bu baryeri dəf edə bilir. Bundan əlavə, dərinin qoruyucu funksiyasına onun səthində tər və piy vəzilərinin ifrazat məhsullarının (süd və yağ turşuları) yaratdığı turşuluğu da aid etmək olar. Bu mühit nəinki bakteriyaların çoxalmasının qarşısını alır, əksər hallarda isə onların məhvinə səbəb olur.

İnsan və heyvanlarda orqanizmin dəri örtüyündən məhrum sahələrində, o cümlədən mədə-bağırsaq və tənəffüs sistemlərinin yollarında fiziki (mexaniki) baryeri onların səthlərindəki selikli qışa toxuması və onların ifrazat məhsulu selik yaradır. Bundan əlavə, tənəffüs yollarının səthlərindəki kirpikli hüceyrələrin kirpiklərinin təqəllüsü nəticəsində orqanizmə daxil olmuş mikroorqanizmlər xaric edirlər. Fiziki və ya mexaniki baryer funksiyasını gözdə göz yaş vəziləri, ağız boşluğunda isə ağız suyu vəzilərinin ifrazat şirələri də yerinə yetirirlər. Göz yaş mikrobları yuyaraq gözün səthindən uzaqlaşdırır. Analoji funksiyamı ağız boşluğunda ağız suyu həyata keçirir.

Orqanizmin müəyyən sahələrində (dəri, tənəffüs və həzm sistemi yolları) patogenlər orqanizmin özünün normal mikroflorasının təsirinə məruz qalaraq sıradan çıxarırlar. Bu mikrofloranın bakteriyaları özlərindən ətraf mühitə patogenlər üçün toksiki maddələr ifraz edir və qida maddələri üzərində mübarizə apararaq onları çoxalmağa qoymurlar.

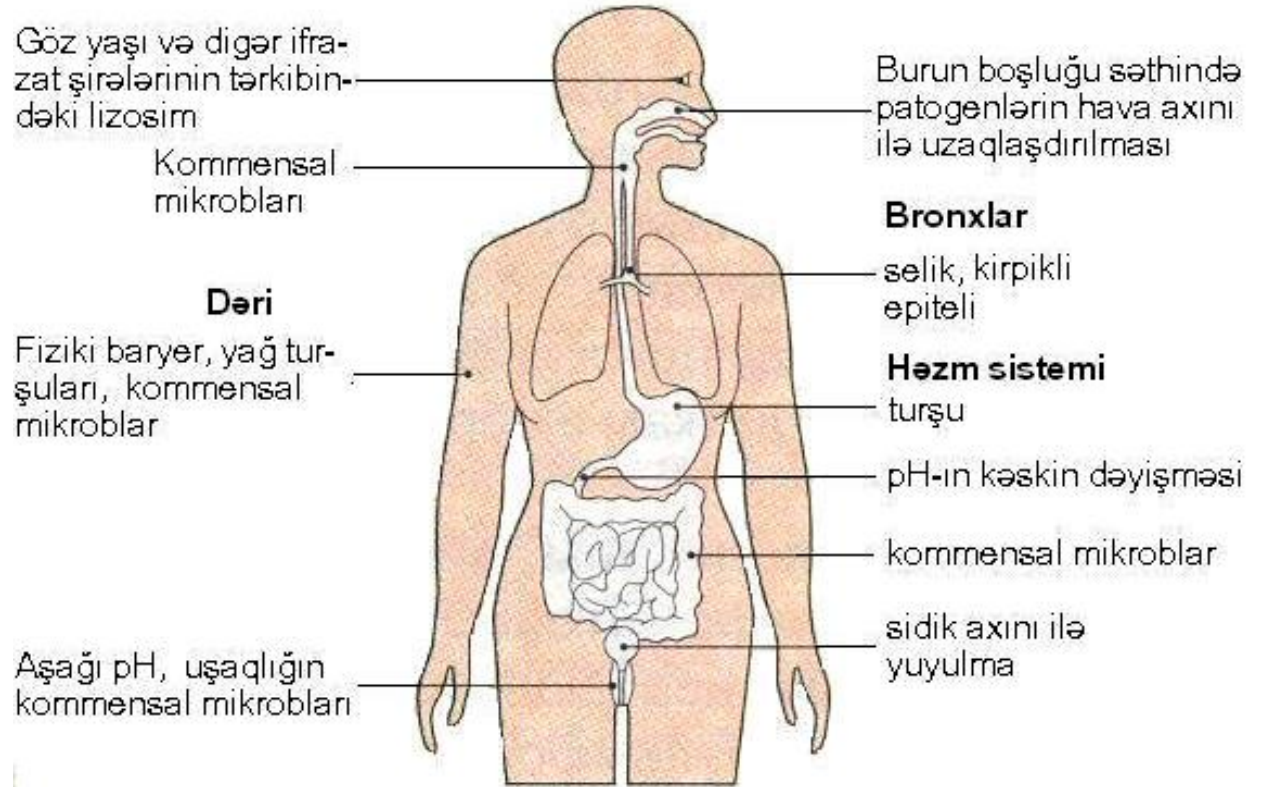
Onurğasızlarda fiziki baryer funksiyasını xarici skelet (mərcan və buğumayaqlılarda), əhəngləşmiş çanaq (ikitaylı və qarınayaqlı molyuskalarda), xitin təbəqəsi (həşəratlarda) və selik (bağırsaqlıqlarda və həlqəvari qurdlarda) yerinə yetirir.

Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarıda göstərilən fiziki baryer funksiyasını həyata keçirən toxuma və orqanlar təkamül prosesində heç də xüsusi olaraq orqanizmdə patogenlərə qarşı mübarizə aparmaq üçün yaranmamışlar. Məlum olduğu kimi, onların müdafiə ilə əlaqədar olmayan digər mühüm funksiyaları da mövcuddur. Məsələn, göz yaş həmçinin gözün rütubətliyini, yağ turşuları dərinin elastikliyi və s. də təmin edirlər. İmmun sisteminin əsas xarici müdafiə mexanizmləri şəkil 1.1.-də əks olunmuşdur.

Fizioloji baryerlərə orqanizmin bədən temperaturu, pH, patogenlərin daxil olduğu sahədə oksigenin aktivləşmə məhsullarının qatılığının kəskin artması və müxtəlif həll olan faktorlar – lizosim, interferonlar və komplement sisteminin komponentləri aiddirlər.

İnsanlardan fərqli olaraq toyuqlar sibiriyarası (qarayara) xəstəliyinə tutulurlar. Məlum olmuşdur ki, quşların bu xəstəliyə qarşı davamlılığı onların bədən hərəkətinin nisbətən yüksək (41-42°C) olması ilə bağlıdır. 40°C-dən yuxarı temperaturda onun törədiciləri – *Bacilla antracis* çoxalmaq qabiliyyətini itirir.

Fizioloji baryerlərin ən mühüm elementlərindən biri mədə şirəsinin turşuluğudur (pH=1,5-2,0). Qida məhsulları ilə mədəyə daxil olmuş patogen mikroorqanizmlərin çox az bir hissəsi bu baryeri dəf edə bilir. Onların əksəriyyəti turşunun təsirindən məhv olur və onlar tərəfindən yaradıla bilən potensial xəstəliklərin qarşısı alınır.



Şəkil 1.1. Patogenlərin orqanizmin daxili mühitə düşməsinin qarşısının müxtəlif fiziki, fizioloji və biokimyəvi baryerlərlə alınmasını göstərən sxem

Bir sıra ekzokrin vəzilərin (göz yaşı, ağız suyu, selikli qişa və s.) şirələrinin tərkibində lizosim (muramidaza) adlanan hidrolitik fermentə rast gəlinir. Bu ferment bakteriyaların xarici örtüyünün (qlafının) peptidoqlikan təbəqəsini parçalayaraq onları məhv edir.

Orqanizmin daxili mühitinə keçmiş patogenlər fizioloji baryerin daha mürəkkəb və təkmil ikinci xətti ilə qarşılaşırlar. Bu müdafiə sisteminin komponentlərinə interferonlar və komplement sistemi aiddir.

İnterferonlar - orqanizmin virusla yoluxdurulmuş və aktivləşdirilmiş immun sistemi hüceyrələri tərəfindən sintez və ifraz olunan zülallardır. Onlar virusların zülal örtüklərinin ribosomlarda sintez olunmasını

ingibirləşdirməklə virusların çoxalmasının qarşısını alır və virusların yeni toxuma və hüceyrələr yoluxdurması yolunda sədd yaradır. İnterferonların digər mühüm funksiyaları da vardır.

Komplement sisteminə qan zərdabı ilə orqanizmdə daim hərəkət edən 20-ə qədər müxtəlif zülallar aiddirlər. Onların çoxu profermentlərdirlər və aktivləşmələri üçün qismi hidrolizə uğramalıdırlar. Komplement sisteminin komponentlərinin mikroorqanizmin səthində yığılması nəticəsində litik kompleks deyilən bir kompleks yaranır. O, mikroorqanizmin membranını deşərək onun tamlığını pozur, bu isə mikroorqanizmin məhv olunmasına gətirib çıxarır. Komplement sisteminin zülallarının parazitlərin səthində toplanması həmçinin onların makrofaqlar tərəfindən faqositozunu asanlaşdırır.

Endositoz prosesi. İki bir-biri ilə yaxın, lakin müstəqil proseslərin – pinositoz və faqositozun ümumiləşdirilmiş adıdır. Pinositoz dedikdə faqositar hüceyrələr tərəfindən makromolekulyar maddələrin, o cümlədən, zülalların, nuklein turşularının, polisaxaridlərin, lipoproteinlərin və s. udulması və hüceyrədaxili parçalanması nəzərdə tutulur. Faqositoz isə, korpuskulyar materialların – virusların, mikrobların, orqanizmin ölmüş hüceyrələrinin, yad hüceyrələrin (məs., digər növlərə mənsub eritrositlərin) və s. tutulub udulması və parçalanmasıdır.

Anadangəlmə immunoloji müdafiədə mikroorqanizmlərin toksiki maddələri pinositoz vasitəsi ilə neytrallaşdırılır. Bu proses bir neçə mərhələdə gedir. Əvvəlcə yad molekullar faqositar hüceyrələrin səthində adgeziya olunur (yapışdırılır). Adgeziya prosesi spesifik və qeyri-spesifik ola bilər. Birinci halda hədəf molekullar xüsusi reseptorlarla tapılıb tutulur, ikinci halda isə molekulun tutulması təsadüfi xarakter daşıyır (təsadüfi qarşılaşma nəticəsində). Sonra hüceyrənin molekullar birləşmiş sahəsi içəriyə doğru əyilir (invaginasiya) və membranın əyilmiş hissələrinin qovuşması nəticəsində pinositar qovuqucuq əmələ gəlir (diametri təxminən 0,1 mkm). Onlar isə, bir-biriləri ilə birləşərək daha böyük ölçülü pinosomlara çevrilirlər. Nəhayət pinosomlar tərkibində hidrolitik fermentlər olan lizosomlarla qarışır və makromolekullar özlərinin monomerlərinə hidroliz olunurlar. Axırncılar bütün canlılarda eyni olduqlarından orqanizm üçün təhlükə yaratmırlar.

Faqositoz zamanı patogenlər və ya yad hüceyrələr faqositar hüceyrələr (makrofaqlar və neytrofillər) tərəfindən təsadüfən qarşılaşma və ya reseptorlarla tapılma sayəsində tutulur, psevdopodiyalarla əhatə edilərək udulur və nəticədə hüceyrə daxilində ölçüləri pinosomdan 10-20 dəfə böyük faqosoma yaranır. Sonra, faqosoma lizosomla qovuşur faqolizosomunu əmələ gətirir. Hidrolitik fermentlər və digər mexanizmlərdən istifadə olunmaqla patogen parçalanır. Parçalanma məhsullarının bir qismi hüceyrəxarici sahəyə ötürülür, digər qismi isə faqositar hüceyrənin səthində qalır və immun sisteminin digər hüceyrələrinə təqdim olunur.

Təbii killerlər limfositlərin bir populyasiyasıdır. B- və T-limfositlərdən antigenəyan reseptorlardan məhrum olmalarına və morfoloji quruluşlarına görə fərqlənirlər. Orqanizmin virusla yoluxmuş və bəzi şiş hüceyrələrini məhv edirlər.

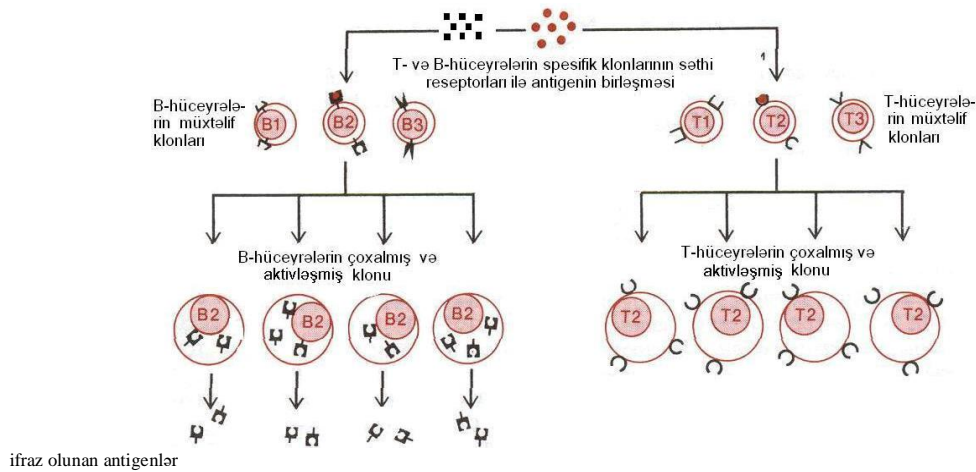
Ümumiyyətlə, orqanizmin daxilində keçmiş patogenlərin hüceyrədaxili və hüceyrəxarici sahələrində inkişafından asılı olaraq istər təbii, istərsə də qazanılmış immunitetin ona qarşı mübarizəsi də müxtəlif olur. Hüceyrəxarici patogenlər anadangəlmə immunitetin komplement sistemi və faqositlərin, hüceyrədaxililər isə təbii killerlərin hədəfinə çevrilirlər.

İttihab prosesi patogenlərin orqanizmə daxil olduğu sahədə onların lokalizasiyasına və məhvinə qarşı yönəldilən mürəkkəb və kompleks bir reaksiyadır. Bu prosədə immun sisteminin həm hüceyrələri, həm də müxtəlif mənşəli mediatorlar yığılı iştirak edir. Bu haqda ətraflı məlumat immun sisteminin effektor mexanizmləri nəzərdən keçiriləndə veriləcəkdir.

Qazanılmış immunitet limfositlərin iki əsas populyasiyaları – B- və T-limfositləri tərəfindən həyata keçirilir. İmmunoloji reaksiyaların spesifikliyə və immunoloji yaddaşa malik olmaları məhz bu hüceyrələrin fəaliyyəti ilə əlaqədardır. B-limfositləri (B-hüceyrələri) – humoral, T-limfositləri (T-hüceyrələri) isə – hüceyrə tipli immunoloji reaksiyaların yaradılmasına cavabdehdir.

İmmunoloji reaksiyaların spesifikliyi dedikdə, immun sistemi tərəfindən hər bir antigenə qarşı xüsusi, individual immunoloji reaksiyanın yaradılması nəzərdə tutulur.

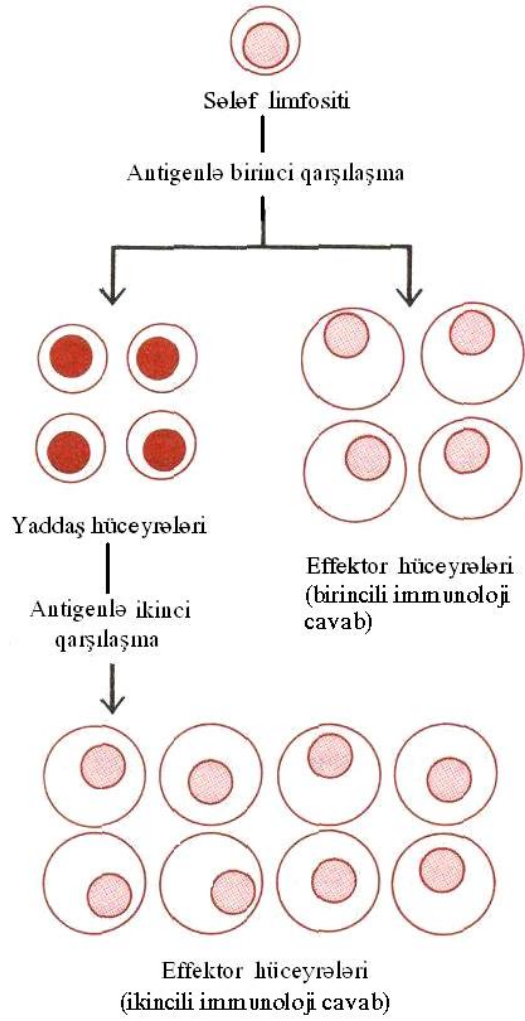
Qazanılmış immun sisteminin işləmə prinsipini izah etmək üçün keçən əsrin 50-ci illərində hal-hazırda sübut və hamı tərəfindən qəbul edilmiş klonal-seleksiya nəzəriyyəsi irəli sürülmüşdür. Bu nəzəriyyəyə görə limfositlər inkişafı zamanı antigenlə qarşılaşmadan asılı olmayaraq çoxlu miqdarda klonları (ailəcikləri) əmələ gətirirlər. Klon daxilindəki hüceyrələr identikdirlər (eynidirlər). Müxtəlif klonların hüceyrələri isə bir-birilərindən səthlərindəki antigenəyan zülal reseptorlarına görə fərqlənirlər. Bu da, o deməkdir ki, orqanizmdəki milyardlarla limfositlər milyonlarla klonlarda paylanırlar. Ona görə də, orqanizmə düşmüş hər hansı bir antigen (yad cisim) spesifik olaraq ona komplementar olan klonların hüceyrələrinin reseptorları ilə tutulurlar. Antigen-reseptor qarşılıqlı əlaqəsi yalnız bu klonların hüceyrələrini aktivləşdirir (şək. 1.2).



Şəkil 1.2. Klonal seleksiya
Antigen yalnız o klonları aktivləşdirir ki, onların antigen determinantları B- və T-limfositlərinin antigenəyan reseptorları tərəfindən tutula bilsin.

Onlar bölünüb çoxalır (yəni klonun ekspansiyası baş verir) differensiasiyaya uğrayaraq həmin antigenə qarşı immunoloji cavab reaksiyası yaradan effektor hüceyrələrinə və antigenlə qarşılaşmanı “yadında saxlayan” yaddaş hüceyrələrinə çevrilirlər. Yəni yaradılan cavab reaksiyası antigenin özü tərəfindən induksiya edilir və ona qarşı spesifik olur.

Antigenlə ilkin qarşılaşma zamanı yaradılan immunoloji cavaba birincili immunoloji cavab reaksiyası deyilir. Onu yaradan effektor hüceyrələri cəmi bir neçə gün (3-4) yaşayıb öz funksiyalarını yerinə yetirdikdən sonra apoptoza məruz qalıb məhv olurlar. Yaddaş hüceyrələri isə aylar, illər, bəzən isə orqanizmin ömrü boyu qalır. İmmun sistemi həmin antigenlə yenidən qarşılaşarsa, bu dəfə o yaddaş hüceyrələri tərəfindən tutulur. Antigen onları aktivləşdirir, onlar bölünüb çoxalır, differensiasiyaya uğrayıb birincili immunoloji reaksiyalardan daha tez yaranan, daha effektiv və davamiyyətli ikincili immunoloji cavab reaksiyalarını əmələ gətirirlər (şək. 1.3). Müxtəlif xəstəliklərə (məs., çiçək, qızılca, tetanus və s.) qarşı immunitetin yaradılması yaddaş hüceyrələrinin fəaliyyəti ilə bağlıdır.



Şəkil 1.3. Limfositlərin antigenlə qarşılaşdıqdan sonra effektor və yaddaş hüceyrələrini, birincili və ikincili immunoloji cavabın yaratmalarını göstərən sxem

B- və T-limfositlərinin antigenə qarşı mübarizə strategiyaları bir-birilərindən kəskin fərqlənir. B-limfositlərinin hədəf obyektı hüceyrəxarici patogenlər və onların ifrazat məhsullarıdır. Onlar bu funksiyayı hər bir antigenə qarşı xüsusi anticisimlər ifraz etməklə yerinə yetirirlər. T-limfositlərin aktivlik diapazonları daha genişdir. Onlar müxtəlif funksiyayı yerinə yetirən subpopulyasiyalardan təşkil olunmuşlar. Bunlardan əsasları T-killerlər və T-helperlərdirlər.

T-killerlər sitotoksiki aktivliyə malikdirlər. Onlara T-sitotoksiki hüceyrələr də deyilir. Onların mübarizəsi hüceyrədaxili antigenlərə (məs., virusla yoluxmuş hüceyrələrə), transformasiyaya uğramış (məs., şiş hüceyrələrinə) hüceyrələrə qarşı yönəldilmişdir.

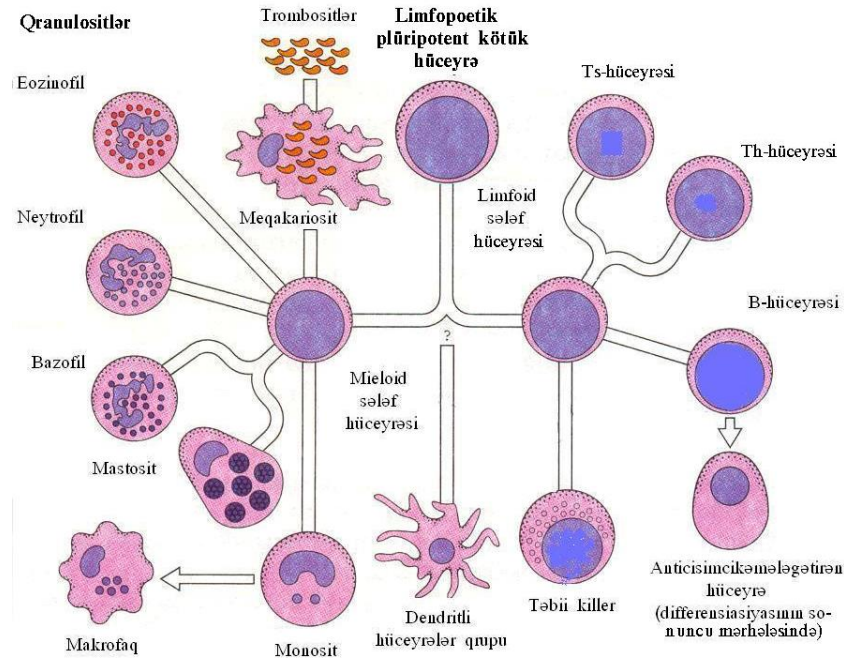
T-helperlər (*help* ingil. kömək deməkdir) B- və T-limfositləri və həmçinin makrofaqlar tərəfindən yaradılan immunoloji cavab reaksiyalarının yerinə yetirilməsinə kömək edirlər. T-killer və T-helper hüceyrələrinin supressor funksiyaları da vardır. İmmunoloji reaksiyaların tənzimlənməsində onlar mühüm rol oynayırlar.

Ümumiyyətlə, immun sisteminin anadangəlmə və qazanılmış kateqoriyalara bölünməsi müəyyən mənada şərti xarakter daşıyır. Əslində immunoloji cavab reaksiyalarının əksəriyyəti hər iki sistemin komponentlərinin birgə iştirakı ilə gedir. Məsələn, anadangəlmə immunitetin hüceyrələri sayılan makrofaqlar sitokinlər ifraz etməklə adaptiv reaksiyaları induksiya edirlər. Adaptiv immunitetin komponenti olan anticisimlər komplement sisteminin yığılmasının klassik yolunu aktivləşdirir və s. Hər iki sistemin hüceyrələri arasında qarşılıqlı təsir birbaşa və ya kimyəvi mediatorlarla (sitokinlər, hemokinlər) yerinə yetirilə bilər. Kimyəvi mediatorlar öz növbəsində bu prosesdə hüceyrə səthinə birləşmiş formada və ya qısa məsafə təsirli sərbəst yerli hormon kimi iştirak edirlər. Hüceyrələrarası siqnalların qəbulu hüceyrə səthində bu mediatorların xüsusi reseptor molekullarının mövcudluğu ilə əlaqədardır.

1.2. İmmun sisteminin hüceyrələri

İmmun sisteminin hüceyrələrinə əsasən leykositlərin müxtəlif populyasiyalarını əmələ gətirən limfositlər (B-, T-limfositləri və təbii killerlər), mononuklear faqositlər (monositlər və makrofaqlar), qranulositlər (neytrofillər, bazofillər və eozinofillər) və həmçinin immunoloji müdafiənin digər iştirakçıları – antigentəqdimədən hüceyrələr (dendritli hüceyrələr), mastositlər, trombositlər və toxuma (stromal) hüceyrələr aiddirlər.

İmmun sisteminin əsas hüceyrələri qanyaradıcı orqanda ümumi plüripotent (totipotent) hüceyrələrdən yaranırlar. İnkişafın müəyyən mərhələsində müxtəlif faktorların təsiri nəticəsində bu hüceyrələr mieloid və limfoid xəttləri istiqamətində determinasiya olunmuş sələf hüceyrələrini əmələ gətirirlər (şək. 1.4). Limfoid sələf hüceyrələrindən limfositlər və təbii killer hüceyrələri, mieloid sələf hüceyrələrindən isə monosit/makrofaqlar, qranulositlər, mastositlər (nəhəng hüceyrələr) və trombositlər yaranırlar. İnkişafını qanyaradıcı toxumada başa vurmuş bu hüceyrələr oranı tərk edərək orqanizmin müxtəlif sahələrinə səpələnir və öz funksiyalarını yerinə yetirirlər.



Şəkil 1.4. İmmun sistemi hüceyrələrinin mənşəyi (Royt, 2000)

Funksional aktivliklərinin xüsusiyyətlərinə görə bəzən immün sisteminin hüceyrələrini əsas və köməkçi A (*acsosorry*) hüceyrələrə bölürlər. İmmün sisteminin əsas hüceyrələri limfositlər hesab olunurlar. Makrofaqlar bəzən köməkçi, çox vaxt isə digər faqositlərlə (neytrofillərlə) birlikdə ayrıca bir qrup kimi nəzərdən keçirilirlər. Onların funksiyaları faqositozla məhdudlaşmır. Köməkçi hüceyrələr qrupuna isə dendritli hüceyrələr, bazofillər, mastositlər, trombositlər, eritrositlər, qan damarı endoteliositləri və stromal hüceyrələr daxil edilirlər.

1.2.1. Limfositlər

Limfositlərə iki böyük subpopulyasiya – B- və T-limfositləri və təbii killerlər (III subpopulyasiya) aiddirlər. B- və T-limfositləri qazanılmış, təbii killerlər (TK) isə təbii immün sisteminin komponentləridirlər. Hər üç subpopulyasiya sümük iliyində ümumi kötük hüceyrələrindən əmələ gəlir. B-limfositlərinin əsas inkişaf mərhələləri sümük iliyində (quşlarda Fabrisius kisəsində), T-limfositlərininki isə timusda gedir. TK-lərin formalaşmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edən orqan dalaq sayılır.

B-limfositləri. Hər bir individual B-limfositini genetik olaraq müəyyən bir antigenə qarşı spesifikliyə (affinliliyə) malik olan reseptorun sintezi üçün proqramlaşdırılmışdır. Bu reseptorlara BCR-lər (*B cell reseptor*) deyilir. Onlar hüceyrənin səthində yerləşirlər. Antigenlə qarşılıqlı təsirdə olan bu hüceyrələr bölünüb-çoxalır, differensiasiyaya məruz qalır və effektor (plazmatik) hüceyrələrə çevrilirlər. B-limfositlərin inkişafının son

mərhələsi sayılan plazmatik hüceyrələr BCR molekulunun antigentanıyan İg komponentini böyük bir sürətlə (2000 mol/san) həllolan, yəni anticisim şəklində sintez və ifraz edirlər. Hüceyrənin bütün potensialı bu sintezə yönəldiyindən plazmatik hüceyrələr cəmi bir neçə gün (3-4) yaşayırlar.

Anticisimlər qlikoprotein təbiətli yüksəkçəkili molekuladırlar. Onlar qan zərdabı zülallarının 20%-ə qədərini təşkil edirlər. Quruluşları BCR kompleksinin antigenbirləşdirən İg komponentinin quruluşu ilə oxşar olduğundan anticisimlər həllolan antigenlə birləşdikdə onları neytrallaşdırır, bir-birilərinə tikərək aqreqat halına salır və beləliklə antigenin faqositozunu asanlaşdırır. Analoji funksiyanı anticisimlər antigenlər korpuskulyar (məs., mikrob) təbiətli olduqda da həyata keçirirlər. Onlar mikrobların səthlərindəki antigenlərlə birləşərək bu hüceyrələri opsonlaşdırırlar və onların faqositoz prosesi və ya komplement sistemi vasitəsi ilə məhv edilməsinə köməklik göstərirlər.

T-limfositləri. Onların müxtəlif funksiyaları yerinə yetirən bir neçə subpopulyasiyaları mövcuddur. T-limfositlərin subpopulyasiyalarından biri B-limfositləri ilə qarşılıqlı təsirdə olaraq onların bölünüb çoxalmasına və plazmatik hüceyrələrə çevrilməsinə kömək edir. Subpopulyasiyaların digəri mononuklear faqositar hüceyrələr tərəfindən udulmuş patogenlərin faqositozunu gücləndirirlər. Bu tip hüceyrələrə T-helper (T-köməkçi) hüceyrələri deyilir. T-helperlərin digər hüceyrələrə köməyi, ya hüceyrələr arasında birbaşa kontaktın yaradılması, ya da onlar tərəfindən siqnalları digər hüceyrələrə ötürən xüsusi mediatorların - sitokinlərin ifraz olunması ilə həyata keçirilir.

T-limfositlərin başqa bir populyasiyaları isə orqanizmin virusla və patogen mikroorqanizmlərlə yoluxmuş hüceyrələrini tapıb məhv edirlər. Bu hüceyrələr T-killer (və ya T-sitotoksik) hüceyrələr adlanır. B-limfositlərdən fərqli olaraq, antigenin (daha doğrusu onun fraqmentinin) T-limfositləri tərəfindən tapılması yalnız onun fraqmentinin başqa hüceyrə səthində MHC-molekulları ilə kompleks şəklində təqdim olunduğu halda baş verir. Hər bir T-limfositinin səthində də B-limfositlərində olduğu kimi özünəməxsus antigentanıyan reseptor mövcuddur (TCR – *T-cell reseptor*). B- və T-limfositlərinin reseptorları (BCR və TCR) arasında struktur və funksional uyğunluq da var. Bunların hər ikisi immunoqlobulinlər superfəsiləsinə aid molekuladırlar.

Təbii killerlər (TK-hüceyrələri) B- və T-limfositləri üçün xarakterik olan antigentanıyan reseptorlardan məhrumdurlar. Bu mənada onlara bəzən O-hüceyrələr də deyilir. Təbii killerlərin əsas funksiyası transofrmasiyaya uğramış (o cümlədən şiş) və virusla yoluxmuş hüceyrələri tapıb məhv etməkdir. Bundan əlavə, təbii killerlər orqanizmin MHC-molekullarını qismən və tam itirmiş hüceyrələri də tapıb lizisə uğradırlar. Ölçülərinə görə TK-lər digər limfositlərdən təxminən iki dəfə böyükdürlər və özünəməxsus morfoloji quruluşa malikdirlər. Bu quruluşa bəzən böyük qranulyar limfosit morfoloji quruluşu, təbii killerlərə isə böyük qranulyar limfositlər (BQL) deyilir.

1.2.2. Faqositar hüceyrələr

Faqositar hüceyrələrə monosit/makrofaqlar (mononuklear faqositlər), neytrofillər (polimorfnüvəli faqositlər) və həmçinin eozinofillər aiddirlər.

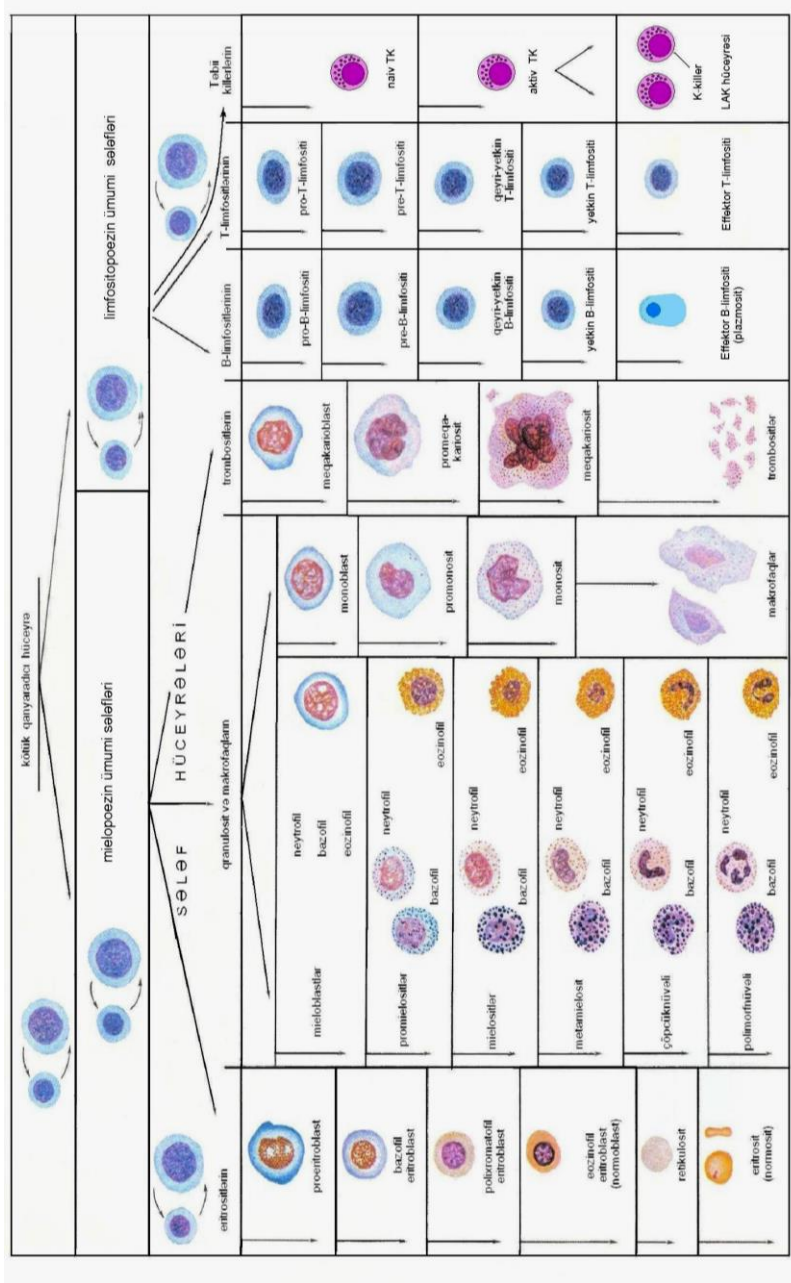
Monosit/makrofaqlar. Eyni mənşəli hüceyrələdirlər və əsas inkişaf mərhələləri (monoblast, promonosit və monosit) sümük iliyində gedir (şək. 1.5). Qana daxil olmuş monositlərin bir qismi sonradan

toxuma və orqanlara keçərək orada yerli (rezident) makrofaqlara çevrilirlər. Məskunlaşdıqları orqanlardan asılı olaraq rezident makrofaqların hərəsinin özünəməxsus adları var (şək. 1.6). Məsələn, qaraciyər makrofaqlarına Kupfer hüceyrələri, baş beyindəkilərə mikroqlial hüceyrələr, böyrəklərinkinə mezanqlial hüceyrələr və s. deyilir.

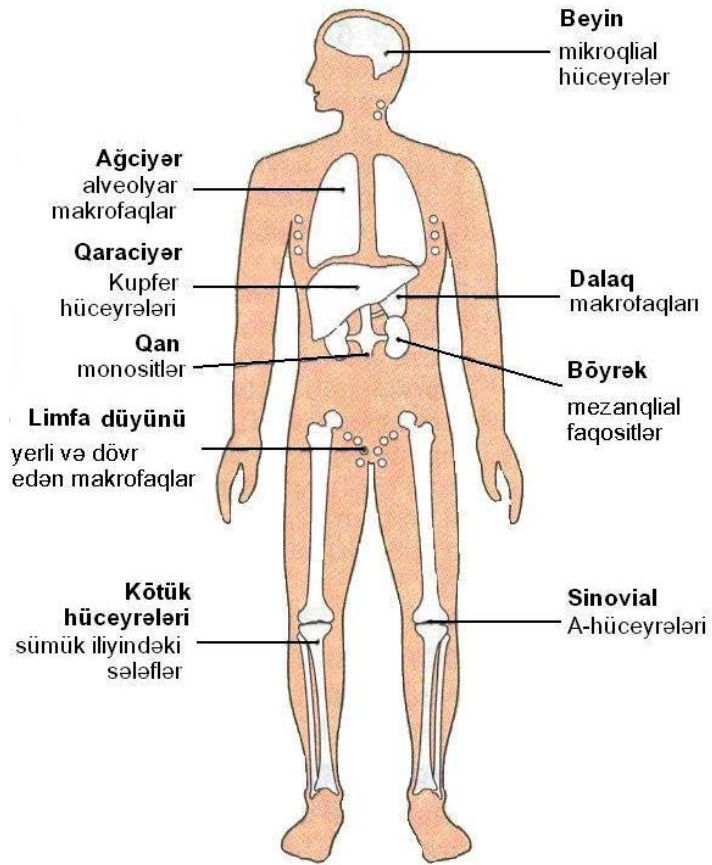
Mononuklear faqositlər yad cisimləri, o cümlədən patogen mikroorqanizmləri tutur, hüceyrə daxilinə keçirib parçalayırlar, yəni faqositoza uğradırlar. Monositlər bu funksiyanı qanda, makrofaqlar isə məskunlaşdıqları toxumalarda yerinə yetirirlər. Monositar makrofaqların digər funksiyaları da var. Bunlara antigentəqdimetmə, sanitar, trofik və humoral funksiyaları misal göstərmək olar. Mononuklear faqositlər nisbətən uzunömürlü hüceyrələrdirlər. Faqositozdan sonra məhv olurlar, qranullarını bərpa edib bu prosesdə yenidən iştirak edə bilirlər.

Neytrofillər (polimorfnüvəli neytrofil qranulositlər). Faqositar hüceyrələrin ikinci əsas qrupunu təşkil edirlər. Sayca çoxdurlar. Qandakı leykositlərin əsas hissəsi bunların payına düşür, qranulositlərin isə qanda təxminən 95%-i neytrofillərlə təmsil olunurlar. Onlara polimorfnüvəli neytrofil qranulositlər və ya mikrofaqlar (İ.İ.Meçnikov) da deyilir.

Neytrofillər monosit/makrofaqlarla eyni mənşəyə malik hüceyrələrdirlər və öz başlanğıcını mieloid xətti istiqamətində determinasiya olunmuş sələf hüceyrələrindən götürürlər. İnkişafının əsas mərhələlərini (neytrofil mieloblast, promielosit, mielosit, metamielosit, çubuqvari və seqmentləşdirilmiş nüvəli neytrofillər) sümük iliyyində başa vurduqdan sonra qana keçir, orada dövr edir və toxumalara keçirlər (əsasən iltihab zamanı). Monosit/makrofaqlardan fərqli olaraq qısaömürlü (bir neçə gün) hüceyrələrdirlər. Əsas funksiyaları -



Şəkil 1.5. Qanın formah elementlərinin (hüceyrələrinin) əsas inkişaf mərhələləri



Şəkil 1.6. Müxtəlif toxuma monositar faqositləri

faqositoz və humoral funksiyalarıdır. Faqositozdan sonra qranullarını bərpa edə bilmirlər və apoptoz nəticəsində məhv olurlar. Sümük iliyində onların yaranması leykositlərin digər populyasiyalarına nisbətən daha sürətlə gedir.

Eozinofillər. Eozinofillər də qranulositlərin bir populyasiyalarıdır. Onlara eozinofil (turş təbiətli eozin boyası ilə rəngləndiyinə görə bu adı daşıyırlar) polimorf nüvəli qranulositlər də deyilir. Faqositoz xüsusiyyətinə malik olmalarına baxmayaraq, eozinofillərin əsas funksiyası nisbətən iri (məs., şistosomların) faqositozu mümkün olmayan hüceyrəxarici parazitləri məhv edilməsi fərz edilir. Bu funksiyanı onlar hədəflərinə yaxınlaşaraq sitoplazmadaxili toksiki qranullarını ekzositoz vasitəsilə onların üzərinə tökməklə

həyata keçirirlər. Onlar qandakı leykositlərin 2-5%-ni təşkil edirlər. Sümük iliyində neytrofillərlə analogi inkişaf mərhələlərindən keçib yetkin formaya çevrildikdən sonra qana daxil olub öz funksiyalarını yerinə yetirirlər.

1.2.3. Köməkçi hüceyrələr (A-hüceyrələr)

İmmun sisteminin komponentlərinə yuxarıda nəzərdən keçirilən hüceyrələrdən başqa bir sıra köməkçi hüceyrələr də daxildirlər. Bunların bir qismi qazanılmış immunoloji cavab reaksiyalarının, digər qismi isə iltihab prosesinin yaradılmasına kömək edirlər. Bu hüceyrələrə antigentəqdimdən hüceyrələr, bazofillər və mastositlər (nəhəng hüceyrələr), trombositlər, endotelial və stromal hüceyrələr aiddirlər.

Antigentəqdimdən (ATE) hüceyrələr. Antigeni T-limfositlərinə təqdim etməklə onlar tərəfindən yaradılan immunoloji reaksiyaları gücləndirirlər. ATE hüceyrələr antigen fraqmentini T-sitotoksik hüceyrələrə I sinif MHC molekulları, T-helperlərə isə II sinif MHC molekulları ilə kompleks şəkildə təqdim edirlər. Birinci halda T-sitotoksiki, ikincidə isə T-helper hüceyrələri aktivləşdirilir və T-limfositlərinin müvafiq olaraq killer və ya helper funksiyaları induksiya olunur.

Antigentəqdimetmək üçün ixtisaslaşmış hüceyrələr (bu funksiyamı digər hüceyrələr, məsələn, makrofaqlar və B-limfositləri də yerinə yetirə bilər) əsas etibarilə limfa düyünlərində, dalaqda, timusda, selikli qişanın epitelial və subepitelial toxumalarında məskunlaşan dendritli (şaxələnmiş) hüceyrələrdirlər. Dəridə bu funksiyamı Langerhans hüceyrələri həyata keçirirlər. Antigeni tutduqdan sonra onlar afferent limfa damarları ilə regional limfa düyünlərinə miqrasiya edir, differensiasiyaya məruz qalaraq interdigitat (sarılmış) hüceyrələrə çevrilir və parakortikal sahədə antigeni T-helperlərə təqdim edirlər. Limfa düyünlərinin B-limfositlərinə aid birincili və ikincili follikullarının ATE hüceyrələri folikulyar dendritli hüceyrələri, timusda isə interdigitat dendritli hüceyrələr adlanırlar. ATE hüceyrələrin çoxu (hemopoetik mənşələri məlum olmasa da) sümük iliyində əmələ gəlir. Folikulyar dendritli hüceyrələrinin isə mezenxim mənşəli olması güman edilir.

Bazofillər və mastositlər. Bazofillər (qranulositlərin bir populyasiyalarıdır, onlara bazofil polimorf nüvəli qranulositlər də deyilir) və mastositlər (nəhəng hüceyrələr) trombositlərlə birgə iltihab prosesinin induksiyası və tənzimlənməsində mühüm rol oynayır. Bu iki tip hüceyrələr struktur və funksional cəhətcə bir-birilərinə yaxındırlar. Bazofillər (qələvi boyalarla rəngləndiyinə görə bu adı daşıyırlar) qan dövranı vasitəsi ilə hərəkət edən hüceyrələrdirlər. Mastositlər isə hərəkətsizdirlər, qan damarlarının ətraf toxumalarında yerləşirlər. Hər iki tip hüceyrələrin sitoplazmasında iltihab mediatorları ilə zəngin qranullar var. Onlar aktivləşdirilərkən bu qranulların möhtəviyyəti ekzositoz nəticəsində hüceyrəxarici sahəyə ötürülür və bu da həmin yerdə iltihab prosesini induksiya edir. Bazofil və mastositlər həmçinin immunoloji reaksiyaların tənzimlənməsində iştirak edən bir sıra mediatorlar ifraz edirlər.

Trombositlər. Qanın laxtalanmasında mühüm rol oynayan trombositlər aktivləşdikdə özlərindən iltihab prosesi mediatorları da ifraz edirlər.

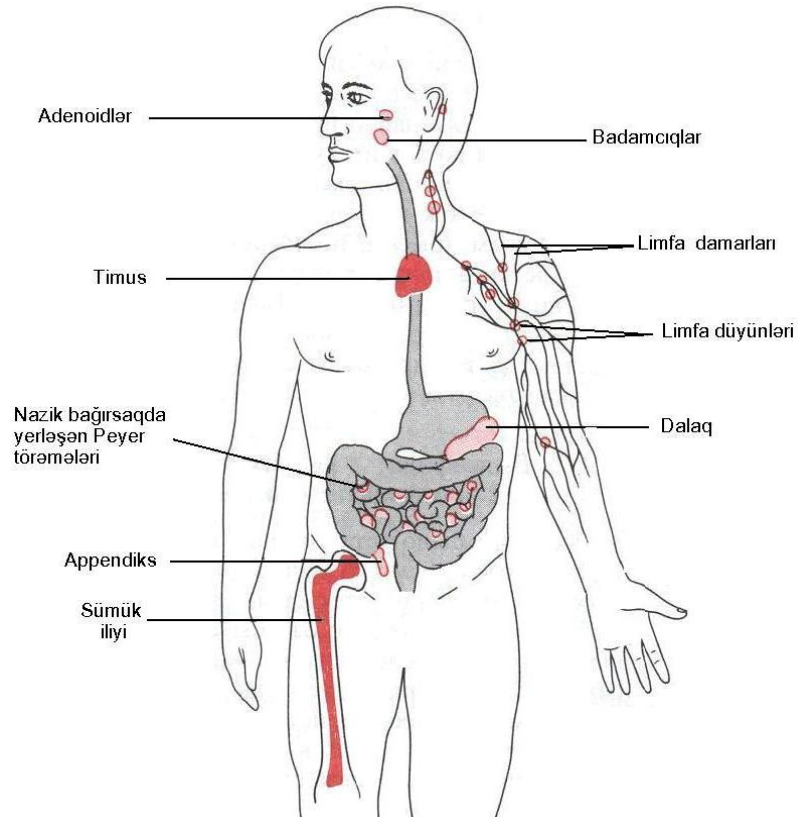
Endotelial hüceyrələr. Venulların (venoz kapilyarların) divar hüceyrələrinin səthində xüsusi adgeziya (yapışma) reseptorları mövcuddur. İltihab zamanı reseptorların ekspressiyası güclənir, bu da onlara qan dövranındakı faqositar hüceyrələri tutmağa və iltihab sahəsinə doğru yönəldilməsinə imkan yaradır (diapedez və

hemotaksis sayəsində). Faqositlərin iltihab sahəsinə doğru miqrasiyasında komplementin C5 komponentinin parçalanma məhsulu – C5a və İL-8 hemotaksiki faktor kimi mühüm rol oynayırlar.

1.3. İmmun sisteminin orqanları

İmmun sisteminin toxuma və orqanlarının əsasını limfositlər təşkil etdiyindən onlara limfoid toxuma və orqanları deyilir.

Limfoid orqanları mərkəzi (ilkin) və periferik (ikincili) olmaqla iki yerə bölünür (şək. 1.7). Limfositlərin inkişafının və differensiasiyasının əsas mərhələləri mərkəzi limfoid orqanlarında gedir. Bunlara ilk növbədə timusu, müəyyən istisnalarla sümük iliyini və bəzən də Fabrisius kisəsini (quşlarda) aid edirlər.



Şəkil 1.7. Mərkəzi və periferik limfoid orqanları

Sümük ili qanyaradıcı orqandır və qanın formalı elementlərinin hamısının inkişafının ilk mərhələləri sümük iliyində gedir. B-limfositlərinin inkişafının və differensiasiyasının əsas mərhələləri burada getdiyinə görə, o mərkəzi limfoid orqanı kimi qəbul edilir. Sümük ili periferik limfoid orqanı funksiyasını da yerinə yetirir.

Timusda T-limfositləri formalaşır. İnkişafın müəyyən mərhələsində onlar sümük iliyini tərk edərək timusa gəlir, orada bölünüb çoxalır, differensiasiyaya məruz qalır və yetişmiş (immun kompetentliyinə malik) T-limfositlərinə çevrilirlər. Onların T-limfositləri adlandırılması da bu prosesin timusda getməsi ilə əlaqədardır.

Fabrisius kisəsi (Bursa of Fabrisius) yalnız quşlar üçün xas orqandır və B-limfositlərin formalaşması quşlarda əsasən burada gedir. B-limfositlərinə bu ad bursa sözünün ilk hərfini nəzərə almaqla verilmişdir. İnkişafını başa vurmuş yetkin limfositlər sonra periferik limfoid toxuma və orqanlarına keçir, orada antigenlə qarşılaşır və aktivləşərək immunoloji cavab reaksiyalarını yaradırlar.

Periferik limfoid orqanlara **limfa düyünləri, dalaq, badamcıqlar, adenoidlər, appendiks** və **qruplaşmış limfoid follikullar** aiddirlər. Periferik limfoid orqanları regional prinsip əsasında qurulmuşlar. Onların hər biri orqanizmin müəyyən sahələrinə nəzarət edir. Onlar limfositlərin dövr etmələri nəticəsində bir-biriləri və həmçinin mərkəzi limfa orqanları ilə daim əlaqədə olaraq limfoid toxumalarının ümumi şəbəkəsini yaradırlar.

1.4. İmmun sisteminin molekulları

İmmun sisteminin işləməsi və immunoloji müdafiənin həyata keçirilməsində müxtəlif funksiyaları yerinə yetirən bir sıra molekullar iştirak edirlər. Bunlara immunoloji cavab reaksiyalarının əsas səbəbkarı sayılan antigenlər də daxil edilməklə anticisimləri, MHC-molekullarını, komplementin komponentlərini, kəskin iltihab zülallarını, immun sistemi hüceyrələri tərəfindən sintez olunan və ümumi sitokinlər termini altında birləşdirilən çoxsaylı və müxtəlif molekulları misal göstərmək olar.

1.4.1. Antigenlər

Antigen müəyyən bir orqanizm (resipient) üçün quruluşca yad olan və immunoloji cavab reaksiyası yaradan maddələrə (materiala) deyilir. Bu xüsusiyyətlərdən birincisi antigenin spesifikliyini (yadlığını), ikincisi isə immunogenliyi təşkil edir. İmmunogenlikdən məhrum yad maddələr (adətən, sadə quruluşlu kimyəvi birləşmələr) haptenlər adlandırılırlar. Haptenlər yüksəkmolekullu daşıyıcılara (məs., zülallara) birləşdirildikdə immunogenliyə malik ola bilirlər.

İlk vaxtlar antigen termini yalnız həllolan yad maddələr (toksinlərə və digər birləşmələrə) şamil olunurdu. Hal-hazırda bu məhvum daha geniş mənada işlədilir, antigenlərin isə müxtəlif kateqoriyaları ayırd edilir. Bunlara həllolan antigenlərlə (zülal, polisaxarid, lipopolisaxarid və s. təbiətli maddələr) yanaşı, korpuskulyar

antigenlər (müxtəlif hissəciklər, viruslar, bakteriyalar, göbələklər, protozoalar, eritrositlər və s.), ksenoantigenlər (donorun resipientdən növ səviyyəsində fərqlənən hüceyrə və toxuma antigenləri), alloantigenlər (donorun resipientdən növdaxili, yəni individual səviyyədə fərqlənən antigenləri), transplantasiya antigenləri (histouyğunlaşma genlər kompleksinin molekullarının antigenləri), autoantigenlər (orqanizmin öz hüceyrə və maddələrinin antigenləri), allergenlər (yüksək reaktivlik (hiperhəssaslıq) yaradan qida maddələri, toz, bitki toz-cuqları, həşəratların toksiki maddələri və s.), tolergenlər (areaktivliyə səbəb olan antigenlər), sintetik antigenlər (sintetik amin turşuları, karbohidratlar və s.) və haptenlər (immunogenlikdən məhrum, əsasən aromatik quruluşlu maddələr) aiddirlər. Resipient üçün yad bütün bu maddə və korpuskulyar cisimləri xarakterizə edən iki ümumi xüsusiyyət – onların antigen spesifikliyi və immunogenliyidir.

Antigenlərin immunogenliyini müəyyən edən amillər antigenin resipient üçün «yadlığı», onların müəyyən molekulyar çəkiyə və kimyəvi quruluşa malik olmalarıdır.

Antigenin «yadlığı» onun əsas və asan başa düşülən xüsusiyyətlərindən biridir. «Yadlıq» olmasa orqanizmin immun sistemi nə onu ayırd edə bilər, nə də ona qarşı cavab verə bilər.

Antigenin «yadlıq» dərəcəsi ilə immunoloji cavab reaksiyaları arasında düzmütənasiblik mövcuddur. Adətən filogenetik cəhətcə uzaqda yerləşən donor antigenlərinə qarşı yaradılan immunoloji reaksiya yaxın növlərin antigenlərininkindən daha intensiv olur.

Antigenin immunogenlik dərəcəsi onun təbiətindən (xüsusiyyətlərindən) də asılıdır. Məsələn, bütün hallarda histouyğunlaşma antigenləri (istər kseno-, istərsə də alloantigenlər) tərəfindən yaradılan immunoloji cavab reaksiyaları digər antigenlərin reaksiyalarından dəfələrlə güclü olur.

Autoimmun xəstəlikləri zamanı immunoloji reaksiya orqanizmin öz antigenlərinə (autoantigenlərinə) qarşı da yarana bilər. Bu patoloji hal ya autoantigenlərdə baş verən dəyişikliklər, ya da ki, immun sistemindəki çatışmamazlıqlarla əlaqədardır.

İmmunoloji reaksiyaların intensivliyi antigenin ölçüləri ilə də düz mütənasibdir. Bu mütənasiblik zülallar üçün daha çox xarakterikdir. Adətən, yüksəkmolekullu zülalların səthində antigen determinantlarının (B- və T-limfositlərinin reseptorlarının antigenlə birləşdikləri sahələr) sayı da çox olur. Məsələn, molekul çəkisi 13 kD olan ribonukleazanın səthində bu cür sahələrin (epitoplarn) sayı 3 ədəd, molekul çəkisi 40 000 kD olan bütün mozaikası virusunun səthində isə 650 ədəddir.

Antigenlərin immunogenliyini müəyyən edən üçüncü faktor onların quruluşlarıdır. Məsələn, yüksək molekullu poli-L-lizin immunogenlikdən məhrumdur. Lakin, iki və ya üç amin turşusundan təşkil olunmuş polipeptid immunoloji reaksiya yarada bilər. Polipeptidlərin tərkibinə aromatik amin turşularının əlavə olunması onların immunogenliyini kəskin artırır. Məsələn, zəif immunogen olan jelatinə az miqdarda tirozinin birləşdirilməsi onun immunogenliyini yüksəldir. D-amin turşularından təşkil olunmuş sintetik polipeptidlər L-amin turşulu polipeptidlərə nisbətən çox zəif immunogen xassəyə malikdirlər. Bu da onların lizosomal fermentlərlə pis hidrolizə uğradılması və T-limfositlərinə təqdim oluna bilməmələri ilə əlaqədardır.

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, immunoloji reaksiyaların yaranması antigenin nəzərdən keçirilən xassələri ilə yanaşı orqanizmin özünün immun sisteminin genetik xüsusiyyətlərindən də asılıdır. Eyni antigenə qarşı müxtəlif individumlarda müxtəlif intensivlikdə immunoloji reaksiya yaradıla bilər.

Antigenlərin spesifikliyi əslində onların limfositlərin reseptorları tərəfindən tanınan antigen determinantları (epitoplari) ilə bağlıdır. Ozü də B- və T-limfositlərinin reseptorları (BCR və TCR) müxtəlif tipli epitoplari tanıyırlar, yəni müəyyən bir antigenin üzərində həm B-hüceyrə tipli, həm də T-hüceyrə tipli epitoplari ola bilər.

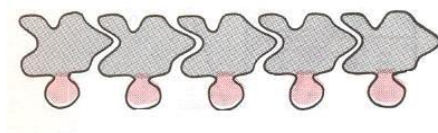
B-hüceyrə tipli epitoplari 3-6 amin turşusu və ya 5-6 karbohidrat böyüklüyündə olub adətən antigen molekulunun üst səthində yerləşirlər və hidrofil təbiətlidirlər. Üçüncü quruluşa malik olub antigenin ümumi fəza quruluşunun təşkilində iştirak etdiklərinə görə onlara bəzən konformasion tipli epitoplari da deyilir.

T-limfositlərinin reseptorları (TCR-lər) B-limfositlərininkindən (BCR-lər nativ antigeni tanıyır) fərqli olaraq antigenin özünü yox, onun fraqmentlərinin MHC (əsas histouyğunlaşma kompleksi) molekulaları ilə kompleksini antigenəqdimədən hüceyrələrin səthində tanıyırlar. Antigen fraqmentinin MHC molekulası ilə qarşılıqlı təsirdə olan sahəsi aqretop adlanır. Beləliklə, T-limfositləri üçün xarakterik olan antigenlər azı iki sahəyə – MHC molekulaları ilə tanınan aqretopa, TCR-lə tanınan epitopa malik olmalıdırlar. TCR epitoplariının böyüklüyü orta hesabla 10-14 amin turşusu həcmindədir. Bu fraqmentlərin tapılmasında onların yalnız birincili quruluşları lazım gəldiyinə görə TCR epitoplariına bəzən xətti epitoplari da deyilir.

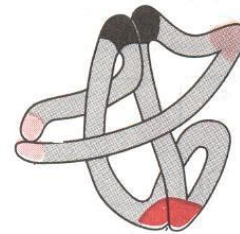
Antigenlərin əksəriyyətinin tərkibində çoxlu miqdarda epitoplari olduğundan onlar «multideterminant»dırlar. Bu epitoplariın immunogenlik dərəcəsi şübhəsiz ki, müxtəlifdir. Daha güclü immunoloji reaksiya induksiya edən antigen determinantı immunodominant antigen determinantı adlanır.

Antigen üzərindəki determinantlar eyni və müxtəlif quruluşlu ola bilərlər. Eyni quruluşlu antigen determinantlarına multivalent antigen determinantı, müxtəlif quruluşlulara isə çoxsaylı müxtəlif antigen determinantları deyilir (şək. 1.8.). Birincilər, təkrar olunan karbohidrat molekullarından təşkil olunmuş, ikincilər isə zülal təbiətli antigenlər üçün xarakterikdirlər.

Təbii antigenlərin əksəriyyətinin immunoloji reaksiyaları induksiya etmələri üçün T-helperlərin iştirakı tələb olunur. Bu cür antigenlər timusasılı antigenlər adlanırlar (T-limfositlərinin timusda formalaşması nöqtəyi nəzərindən). T-helperlərsiz hüceyrələr bölünüb-çoxalır (məs., B-limfositləri), lakin plazmatik hüceyrələrə çevrilə bilmirlər.



a



b

Şəkil 1.8. Antigenin multivalent (a) və çoxsaylı müxtəlif (b) antigen determinantları

Antigenlər arasında elələri də var ki, onların immunogenliyi üçün T-hüceyrələri lazım gəlmir. Bunlara timusasılı olmayan antigenlər deyilir. Bu cür antigenlərə əsasən multivalent antigen determinantı daşıyan antigenlər arasında rast gəlinir. Onlar B-hüceyrələrin reseptorları ilə çoxsahəli qarşılıqlı təsir nöqtələri yaradırlar, bu da B-hüceyrələrinə tam dəyərli immunoloji reaksiya yaratmağa imkan verir. Timusasılı olmayan antigenlərin bir çoxunun üzərində antigen determinantlarından əlavə mitogen (limfositin bölünməsinə induksiya edən) sahələr də var. Timusasılı olmayan antigenlərə bakterial lipopolisaxaridləri misal göstərmək olar.

1.4.2. Anticisimlər

Anticisimlər (Ac) yalnız B-limfositləri tərəfindən sintez olunurlar. Qan zərdabı zülallarının təxminən 20 %-i onların payına düşür. Onlara immunoqlobulinlər (İg) də deyilir. Anticisimlər orqanizmin digər zülallarından özlərinin milyonlarla müxtəlif formalarının olmaları ilə fərqlənirlər. Onlar əslində B-limfositlərinin antigenbirləşdirən reseptorlarının həllolan formalarıdır. Müxtəlif klonlara mənsub olan B-limfositləri aktivləşib effektor hüceyrələrinə çevrildikdən sonra səthlərindəki reseptorlara uyğun İg-lin molekulları sintez və ifraz etməyə başlayırlar.

Anticisim dörd polipeptid zəncirdən (iki identik yüngül L və iki identik ağır H) təşkil edilmiş ümumi quruluşla xarakterizə olunan yüksəkmolekullu qlikoproteidlərdir. Hər bir individual anticisim molekulu müəyyən bir antigen determinantı ilə birləşə bilən özünəməxsus unikal iki identik antigenbirləşdirən sahəyə malikdir (yəni bivalentdir). Onların bivalentliyi onlara antigen molekullarını bir-birinə “tikib” aqreqatlar yaratmağa və aqqlütinasiya prosesini həyata keçirməyə imkan verir.

Ali onurğalılarda anticisimlərin beş sinfinə (izotiplərinə) rast gəlinir. Anticisimlərin hansı sinfə mənsub olmaları ağır zəncirlərin quruluşları ilə müəyyənləşdirilir. Bir izotip daxilində anticisimlər yalnız özlərinin antigenbirləşdirən sahələrinin quruluşlarına görə fərqlənirlər.

Anticisimləri müəyyən fermentlərlə (məs., papain və pepsinlə) qismən hidroliz etməklə iki cür fraqment – Fab və Fc fraqmentləri almaq olur. Fab-fraqmenti (antigenbirləşdirən fraqment) molekulun antigenlə qarşılıqlı təsirdə ola bilən hissəsinə deyilir. Fc-fraqmenti (kristallaşan fraqment) immun sisteminin digər komponentləri ilə əlaqə yaradır və antigenin hansı üsulla məhv edilməsi yollarını müəyyən edir. Anticisimlər antigenin özünü bilavasitə məhv edə bilmir, onun sıradan çıxarılmasında köməkçi rol oynayırlar.

Üzəri anticisimlərlə örtülmüş patogenlər mononuklear faqositlər tərəfindən asanlıqla faqositoza uğradılırlar. Bu makrofaq və neytrofillərin səthlərində xüsusi Fc-reseptorlarının olması sayəsində mümkün olar. Faqositoz prosesində İg anticisimlər opsonin funksiyasını yerinə yetirirlər.

Səthi anticisimlə «bəzənmiş» patogenlərin məhvinin digər üsulu komplementin klassik yolunun aktivləşməsidir. Bu vaxt mikrobu lizisə uğradan litik kompleks yaranır. Komplement sistemi patogeni lizisə uğratmaqla yanaşı, onun faqositozuna da kömək edir. Faqositarların səthində Fc-reseptorlarından əlavə

komplementin komponentlərinin parçalanma məhsullarının (əsasən də C3b-fraqmentinin) reseptorları da vardır. Bu reseptorlar hədəf hüceyrəni daha tez tapıb onunla birləşməyə və faqositoza uğratmağa imkan verir.

1.4.3. MHC molekulları

Qeyd olunduğu kimi, B-limfositlərindən fərqli olaraq T-limfositləri antigenin özünü yox, onun fraqmentlərini tanıya bilir. Özü də bu fraqmentlər onların TCR-lərinə (antigenbirləşdirən reseptorlarına) hüceyrə səthində MHC (ingil., *major histocompatibility complex* – əsas histouyğunlaşma kompleksi) genlər kompleksi tərəfindən kodlaşdırılan MHC molekulları (qlikoproteinləri) adlanan xüsusi zülallar vasitəsi ilə təqdim olunmalıdırlar. MHC molekullarının iki sinfi aşkar edilmişdir. MHC molekullarının I sinfi orqanizmin bütün nüvəli hüceyrələrinin, II sinfi isə əsasən immun hüceyrələrinin səthlərində yerləşirlər. Bu molekullar fərd səviyyəsində sabit, populyasiya və növ səviyyəsində isə polimorfduurlar (müxtəlifdirlər). Hər iki tip molekullar superimmunoqlobulinlər (domenli quruluşludurlar) fəsiləsinə aiddirlər. MHC I sinfinin molekulu üç domenli bir polipeptid zəncirindən və ona qeyri-kovalent birləşmiş β_2 -mikroqlobulin molekulundan təşkil olunmuşdur. Onların antigen fraqmentləri ilə əmələ gətirdikləri kompleks T-sitotoksik hüceyrələri tərəfindən tanınır. MHC II sinfinin molekulları isə bir-biri ilə qeyri-kovalent rabitələrlə birləşmiş iki heteropolipeptid zəncirlərindən ibarətdirlər və antigen fraqmentini T-helperlərə təqdim edirlər. Antigenin tanınması isə, məlum olduğu kimi, qazanılmış immunitetin ilk və ən vacib mərhələsidir. Yalnız bundan sonra limfositlərin klonları aktivləşib immunoloji cavab reaksiyaları yarada bilirlər.

1.4.4. Kəskin mərhələ zülalları

Bunlar əsasən qaraciyər hüceyrələri (hepatositlər) tərəfindən sintez olunurlar və qan zərdabı zülallarının heterogen qrupunu təşkil edirlər. Onlara bu adın verilməsi iltihab zamanı onların qanda qatılığının kəskin artması ilə əlaqədardır. Kəskin mərhələ zülallarına C-reaktiv zülalı (CRZ), qan zərdabı amiloid A zülalı, mannanbirləşdirici zülal (MBZ), metalbirləşdirici zülal (MeBZ), komplementin komponentləri, fibrinogen, bəzi proteaza inhibitorları və s. aiddirlər.

Kəskin mərhələ zülalları antibakterial mübarizədə və zədələnmiş toxumanın bərpaşında mühüm rol oynayırlar. C-reaktiv və amiloid A zülalları oxşar quruluşlu C-lektin tipli zülallardır. Patogenlərin səthlərində karbohidrat qalıqları ilə birləşərək onlar komplement sistemini aktivləşdirirlər. Analoji funksiyanı kollektinlər qrupunun nümayəndəsi MBZ molukulu yerinə yetirir. MeBZ molekulları isə mühitdəki metal ionlarını özünə birləşdirib bakteriyaları onlardan məhrum etməklə onların çoxalmasını ləngidir. Komplement aktivləşərək bakteriyaları lizisə uğradır, onun komponentlərinin parçalanma məhsulları isə hemotaksiki və opsonlaşma funksiyalarını yerinə yetirir. Fibrinogen qanın laxtalanmasında koagulyasiya faktoru rolunu oynayır. Proteaza inhibitorları faqositlərin lizosomal fermentlərini neytrallaşdırmaqla toxuma hüceyrələrini zədələnməkdən qoruyur.

1.4.5. Komplement sistemi və onun komponentləri

Komplement sisteminə qanın plazmasının iyirmiyə qədər zülalları (komponentləri) daxildirlər. Bir çox bakteriyaları lizisə uğradan komplement sisteminin komponentləri və onların parçalanma məhsulları faqositoz prosesində mediator (opsonin), iltihab prosesində isə tənzimləyicilər rolunu oynayırlar. Komplement sistemi aktivləşərkən onun komponentləri bir-biriləri və immun sisteminin digər elementləri ilə qarşılıqlı təsirdə olurlar. Komplementin aktivləşməsinin alternativ, klassik və klassik yoldan bir az fərqlənən lektin yolları mövcuddur. Alternativ yol spontan olaraq bir sıra mikroorqanizmlərin səthlərindəki antigenlərlə (əsasən liposaxaridlərlə) aktivləşdirilir və anadangəlmə immunitetin komponentlərindən biri hesab olunur. Təkamülcə o digər yollara nisbətən daha qədimdir. Klassik yolun aktivləşməsində isə qazanılmış immunitetin komponentlərindən sayılan anticisimlərin mikroorqanizmlərin səthindəki antigenlərlə birləşməsindən sonra stimula edilir. Aktivləşmə kaskad prinsipi əsasında qurulmuşdur. Hər bir komponent özündən sonrakı komponentə təsir edərək onu aktivləşdirir. Hər üç yolun aktivləşməsi zamanı mikroorqanizmi məhv edən litik kompleksdən əlavə iltihab prosesində mühüm əhəmiyyət kəsb edən və aşağıdakı funksiyaları yerinə yetirən bir sıra müxtəlif zülallar və peptid fraqmentləri yaranır: 1. mikroorqanizmlərin opsonlaşdırılması; 2. faqositlərin iltihab sahəsinə cəlb olunması (hemotaksis); 3. qan axınının iltihab sahəsinə gücləndirilməsi; 4. kapilyarların keçiriciliyinin artırılması və qan plazması zülallarının iltihab sahəsində toplanması; 5. mastositlər və bazofillər tərəfindən iltihab mediatorlarının ifrazı.

1.4.6. Sitokinlər

Sitokinlər termini altında immunoloji reaksiyalar zamanı hüceyrələrarası siqnalın ötürülməsində iştirak edən böyük bir qrup maddələr birləşdirilirlər. Təbiətlərinə görə sitokinlər peptid, zülal və qlikoproteinlərdən ibarətdirlər. Onlar bir neçə qrupa bölünürlər. Limfositlər tərəfindən sintez və ifraz olunan sitokinlərə limfokinlər, monositlərin sitokinlərinə isə monokinlər deyilir. Aşağıda immunoloji cavab reaksiyalarında mühüm rol oynayan və funksiyaları nisbətən yaxşı öyrənilmiş sitokinlər haqqında qısa və ümumi məlumat verilmişdir.

İnterferonlar. Onlar üç qrupa – α -, β - və γ -interferonlara bölünürlər. Bunlardan birinci ikisi orqanizmin virusla yoluxmuş hüceyrələri, sonuncusu isə antigenlə aktivləşmiş T-limfositlərinin (T-helperlərin) bəzi subpopulyasiyaları və təbii killerlər tərəfindən sintez olunurlar. İnterferonların əsas funksiyası orqanizmin toxumalarının sağlam hüceyrələrinin virusla yoluxmasının qarşısını almaqdır. Onlar xəstəliyin ilk mərhələlərində yaranır, hüceyrələrarası sahəyə ifraz olunur və özündən sonrakı hüceyrələrdə virusların çoxalmasını ingibirləşdirir, orqanizmdə virusun yayılmasını məhdudlaşdırmaqla ilkin müdafiə xəttini əmələ gətirirlər. γ -interferonlara məxsus olan funksiyaların əsaslarından biri də onların makrofaqları aktivləşdirməsidir.

İnterleykinlər (İL). Sitokinlərin böyük bir qrupunu interleykinlər təşkil edir (İL-1,İL-2...İL-17). Onlar əsas etibarilə aktivləşmiş T-hüceyrələri, bəzi hallarda faqositlər, bəzən isə immun sisteminin aktivləşmiş digər

hüceyrələri tərəfindən ifraz olunurlar. İL molekulları leykositlərin müxtəlif populyasiyaları arasındakı qarşılıqlı əlaqənin yaradılmasını təmin edən maddələrdir (məhz buna görə onlara interleykin adı verilmişdir). İnterleykinlərin əksəriyyətinin əsas və vacib funksiyalarından biri hüceyrələrin proliferasiyasını (bölünməsinə) və differensiasiyasını stimullaşdırmaqdır. Hər bir interleykin müəyyən, səthində müvafiq reseptoru ekspressiya olunmuş hüceyrələr qrupuna təsir göstərir. Bəzi interleykinlər immunomodulyatorlar təsirə malikdir. İL-2 şişə qarşı mübarizə üçün istifadə olunur.

Koloniya stimullaşdırıcı faktorlar (KSF). Sitokinlərin bu qrupu əsasən hemopoez prosesinə təsir göstərir. Sümük iliyindəki kötük və leykositlərin sələf hüceyrələrinin proliferasiyası (bölünməsi) və differensiasiyası bu faktorlarla tənzimlənilir. KSF molekullarının nisbəti faktiki olaraq sümük iliyindəki leykositlərin proporsiyalarını müəyyənləşdirir. Bəzi KSF molekullarının hüceyrələrin differensiasiyasına təsiri sümük iliyindən sonrakı periodda da davam edir. Onların əsas tiplərinə qranulyar-makrofaq-KSF (QM-KSF), qranulyar-KSF (Q-KSF), makrofaq-KSF (M-KSF) və kötük hüceyrə-KSF-ləri aiddirlər. İnterleykin 3, 7, 11 KSF aktivliyinə malik birləşmələrdirlər.

Digər sitokinlər. Bunlardan mühüm əhəmiyyət kəsb edənləri α – şiş nekrozu faktoru (α -ŞNF), β – şiş nekrozu faktoru (β –ŞNF, limfotoksin) və β -transformasiyaedici böyümə faktorudur (β -TBF). İmmunoloji proseslərdə müxtəlif funksiyaları yerinə yetirən bu faktorlar iltihab və sitotoksiki reaksiyaların vacib mediatorlarındanlardır.

α -ŞNF orqanizmdə toksiki şokun və kaxeksiyanın meydana çıxmasının əsas səbəbkarlarından biridir. Hüceyrələrin səthində onun iki cür reseptorları mövcuddur. Onlardan biri hüceyrəyə apoptozun (hüceyrənin proqramlaşdırılmış məhvi) induksiyası signalının ötürülməsinə xidmət edir. α -ŞNF-nun şiş hüceyrələrinə qarşı sitotoksikliyi məhz bu reseptorla əlaqədardır.

β -TBF əsasən digər sitokinlər tərəfindən immunoloji reaksiyalarda yaradılan effektləri ingibirləşdirən bir faktor kimi fəaliyyət göstərir. Autoimmun reaksiyaların qarşısının alınmasında onun vacib rol oynaması güman olunur.

Hüceyrəsəthi molekullar. Orqanizmin hüceyrələrinin, o cümlədən də, leykositlərin səthlərində müxtəlif funksiyaları yerinə yetirən çoxlu miqdarda zülal təbiətli molekullar ekspressiya olunurlar. Onların bəziləri yalnız müəyyən bir qrup və ya populyasiyanın hüceyrələri üçün xarakterikdirlər. Bu molekullardan populyasiyanın hüceyrələrinin identifikasiyasında və inkişaf mərhələlərinin təyin edilməsində marker (nişan) kimi istifadə olunur. Hal-hazırda leykositlərin səthlərindəki molekulların əksəriyyətinin identifikasiyasının effektiv və sadə immunoloji metodları işlənib hazırlanmışdır. Metodların əsasında insan leykositləri səthi molekullarının (antigenlərinin) siçanlardan alınmış monoklonal anticisimlərlə qarşılıqlı əlaqə yaratmaları durur. Spesifiklikləri uyğun gələn monoklonal anticisimlər qruplaşdırılır və CD (Cluster Designation – qruplaşmış nişan) adlanan sistemdə nömrələnir. Bu üsulla tapılmış və adlandırılmış zülalların sayı artıq 200-ü keçmişdir (CD1-CD200...). Səthi CD molekullarından çox vaxt hüceyrələrin populyasiya mənsubiyyətini, aktivləşmə və differensiasiya mərhələlərini dəqiqləşdirmək və xarakterizə etmək üçün istifadə edilir. Son zamanlar CD sistemindəki nomenklatura monoklonal anticisim qruplarını yox onların qarşılıqlı təsirdə olduqları zülal molekullarını işarə etməkdən ötrü tətbiq edilməyə başlanmışdır.

1.5. İmmunoloji cavab reaksiyaları

İstənilən immunoloji cavab reaksiyası iki əsas mərhələdən ibarət olur: 1. antigenin tanınması; 2. antigenin aradan qaldırılmasına yönəlmiş reaksiyanın yaradılması.

Qazanılmış immunoloji reaksiyalar zamanı antigen limfositlər tərəfindən tanınıb tutulur, antigen-reseptor qarşılıqlı təsiri nəticəsində limfositlər klonal-seleksiya prinsipinə görə aktivləşdirilir və tutulmuş antigenə qarşı müvafiq klonlar tərəfindən immunoloji cavab reaksiyaları yaradılır.

Klonal-seleksiya nəzəriyyəsi. Qazanılmış immunitetin işləmə mexanizmini izah etmək üçün M. Bernet və başqaları tərəfindən hal-hazırda eksperimental sübutunu tapmış və alimlər tərəfindən qəbul edilmiş klonal-seleksiya nəzəriyyəsi irəli sürülmüşdür. Bu nəzəriyyəyə görə orqanizmin milyardlarla limfositləri milyonlarla klonları əmələ gətirir. Limfositlərin inkişafı zamanı hər bir klonun hüceyrələri (klon ailəcik deməkdir) genetik cəhətcə yalnız müəyyən bir quruluşlu antigenbirləşdirən reseptorun sintezi üçün proqramlaşdırılır. Yəni klonlar bir-birilərindən səthlərindəki bu reseptorlarına görə fərqlənirlər. Klon daxilindəki hüceyrələr isə eyni reseptorlara malikdirlər. Ona görə də orqanizmdə hazır şəkildə, antigenlə qarşılaşmaqdan asılı olmayaraq, milyonlarla müxtəlif reseptorlar mövcuddurlar. Buna antigenbirləşdirən reseptorlar repertuarı deyilir. Adi, normal halda klon daxilindəki hüceyrələrin miqdarı cüzi olduğundan, onlar orqanizmə düşmüş antigenə qarşı adekvat (müvafiq) immunoloji reaksiya yarada bilmirlər. Antigenin müvafiq klonlarla tutulması və antigen-reseptor kompleksinin yaranması həmin klonların hüceyrələrini aktivləşdirir. Yəni antigenin özü bu prosesin induktoru və hərəkətverici qüvvəsi kimi çıxış edir.

Aktivləşmiş hüceyrələr (limfositlər) bir neçə gün ərzində müxtəlif böyümə və inkişaf faktorlarının təsirindən bölünüb-çoxalır (klonun ekspansiyası) və differensiasiyaya uğrayaraq effektor və yaddaş hüceyrələrinə çevrilirlər. B-limfositləri üçün bu effektor hüceyrələri plazmatik hüceyrələrdirlər. Onlar bir neçə gün ərzində intensiv sürətdə anticisimlər sintez etdikdən sonra məhv olurlar. Aktivləşmiş T-limfositləri isə bölünüb-çoxalıb, differensiasiyaya uğrayaraq sonra sitotoksikliyə malik effektor hüceyrələrinə çevrilirlər (onlar anticisimlər və ya ona oxşar maddələr ifraz etmirlər).

Yaddaş hüceyrələri uzunömürlüdür. Onlar orqanizmdə uzun müddət dövr edir və antigenlə yenidən qarşılaşdıqda aktivləşərək ona qarşı əvvəlkindən daha güclü immunoloji reaksiya (II-li immunoloji reaksiya) yaradırlar. İmmunitetin yaranması məhz yaddaş hüceyrələrinin fəaliyyəti ilə əlaqədardır.

1.5.1. İmmunoloji cavab reaksiyalarının effektor mexanizmləri

İmmun sistemi patogenləri və onların məhsullarını sıradan çıxarmaq üçün müxtəlif mexanizmlərdən istifadə edir. Bunlardan hansılarının işə düşməsi patogenin tipindən və onun inkişaf dövründən asılıdır. Bu mexanizmlərə həmçinin effektor sistemləri də deyilir.

Humoral immunitetin ən sadə mexanizmlərindən biri antigenin anticisimlə tutulub neytrallaşdırılmasıdır. Məsələn, Ac-lər rinovirusların (soyuqdəymə virusları) səthindəki kapsid zülalları ilə birləşir və virusların hüceyrə daxilinə keçməsinin və onu yoluxdurmasının qarşısını alır.

Anticisimlərin effektlərinin əsas reallaşma mexanizmləri komplement sisteminin aktivləşdirilməsi (klassik yolun) və ya onların faqositozda opsonin rolunu oynamalarıdır.

Üzəri anticisimlərlə örtülmüş patogenlərin səthində komplementin komponentləri yığılır və litik kompleks əmələ gətirir, bu sonuncu isə hüceyrənin membranasını deşərək onu lizisə uğradır. Bu haqda ətraflı məlumat komplement sistemi bəhsində verilir.

Səthində anticisim yerləşmiş patogenlərin effektiv məhv edilməsi yollarından biri də, qeyd edildiyi kimi, faqositoz prosesidir. Opsonlaşdırılmış mikroblar üzərlərində xüsusi Fc-reseptorları olmaları sayəsində professional faqositarlar (makrofaq və neytrofillər) tərəfindən asanlıqla tapılır, psevdopodiyaları ilə əhatə edilərək hüceyrə daxilinə keçirilir (internalizasiya olunur). Nəticədə faqosoma yaranır. Sonra faqosomadakı mikrob müxtəlif mexanizmlərlə (bakteriosid metabolitlər, lizosomal fermentlər və s.) parçalanır. Neytrofillər həmçinin bu məqsədlə dəmir ionları ilə xelatlar əmələ gətirən və bakteriyanın böyüməsini dayandıran laktoferrindən də istifadə edirlər.

Adətən faqositozu mümkün olmayan hüceyrədaxili parazitlər sitotoksiki reaksiyalar və apoptoz vasitəsi ilə sıradan çıxarırlar. Bu funksiyanı əsas etibarlı ilə təbii killer və T-killer hüceyrələri yerinə yetirirlər. Faqositozdan fərqli olaraq sitotoksiki reaksiyalar zamanı effektor hüceyrələrin qranulalarının möhtəviyyatı hədəf hüceyrənin səthinə atılır. Bu qranulalardakı perforin zülalı parazitlərin səthində kanal açır (komplement sisteminə olduğu kimi) və bu kanaldan hüceyrə daxilinə apoptoz prosesini induksiya edən xüsusi maddələr yeridilir. Apoptozun induksiyası qranulalarsız siqnalın birbaşa və ya sitokinlər vasitəsi ilə ötürülməsi (məs., T-killərlərdə) sayəsində də baş verə bilər.

1.6. İltihab prosesi

Normal halda immun sisteminin hüceyrələri toxumalarının bütün hissələrində səpələnmiş şəkildə yerləşir. Lakin orqanizmin müəyyən sahəsində yoluxma mərkəzi yaranırsa immun sisteminin hüceyrələri və onların sintez etdikləri faktorlar həmin sahədə cəmlənirlər. Bunu təmin edən proseslərə iltihab reaksiyaları deyilir. İltihab prosesi üçün aşağıdakı üç əsas əlamətlər xarakterikdir:

1. yoluxmuş sahənin qanla təchizatının güclənməsi;
2. endotelial hüceyrələrin yığılması (retraksiyası) nəticəsində kapilyarların keçiriciliyinin artması. Bu proses immun sisteminin mediatorlarının da həmin sahəyə keçməsinə imkan verir;
3. leykositlərin venullardan (venoz kapilyarlardan) yoluxma sahəsinə doğru miqrasiyası.

İltihabın ilk mərhələlərində buraya neytrofillər, sonra isə monositlər və limfositlər toplanırlar.

İltihab zamanı yoluxmuş toxumaların venullarının endotelial hüceyrələri iltihab mediatorları vasitəsi ilə aktivləşir və leykositləri özlərinə yapışdırır (adgeziya prosesi). Bu prosesdə bir sıra adgeziv molekullar iştirak

edir. Endotelial baryeri keçən (diapedez prosesi) leykositlər sonra hemotaksiki faktorların təsiri nəticəsində iltihab sahəsinə doğru hərəkət edirlər. Bu hüceyrələr üçün güclü hemotaksiki faktorlardan biri komplementin C5 komponentinin parçalanma məhsulu olan C5a fraqmentidir. İmmun sisteminin komponentlərinin iltihab sahəsində cəmlənməsi sayəsində yoluxma sahəsi məhdudlaşdırılır, patogenlərin yayılmasının qarşısı alınır və ona qarşı bu sahədə mübarizə aparılır. İltihab prosesində komplement sistemi, faqositar hüceyrələr, limfositlər və s. iştirak edirlər.

Yoluxmanın tipindən asılı olaraq patogenə qarşı müxtəlif cür immunoloji reaksiyalar yaradılır. Hüceyrəxarici patogenlərə yoluxma zamanı immunsisteminin mübarizəsi bilavasitə bu patogenlərin məhv olunmasına və onların toksiki məhsullarının təsirinin neytrallaşdırılmasına yönəldilir. Bu prosesdə əsas etibarlı ilə komplement sistemi və faqositar hüceyrələr iştirak edirlər. Anticisimlər isə köməkçi və neytrallaşdırıcı funksiyaları yerinə yetirirlər.

Hüceyrədaxili patogenlərə qarşı mübarizənin iki alternativ üsulu mövcuddur: 1. yoluxmuş hüceyrənin T-sitotoksiki limfositlərlə məhvi; 2. T-helperlər tərəfindən makrofaqların aktivləşdirilməsi. Bu halda makrofaqlar tərəfindən udulmuş mikrobların lizisi gücləndirilir.

Bir çox patogenlər üçün yoluxmanın həm hüceyrəxarici, həm də hüceyrədaxili mərhələləri mövcuddur. Ona görə də yoluxmanın müxtəlif mərhələsində immunsisteminin müxtəlif müdafiə mexanizmlərindən istifadə olunur.

1.7. İmmunopatologiya

Orqanizmin digər sistemlərində olduğu kimi, immunsisteminin də fəaliyyətində müəyyən çatışmamazlıqlar və kənarlanmalar baş verə bilər. Bu cür patoloji halların inkişafı üç istiqamətdə mümkündür: 1. autoimmün reaksiyaların yaranması; 2. immünçatışmamazlıqları halları; 3. hiperhəssaslıq vəziyyəti.

Autoimmün xəstəlikləri. Normal halda immunsistemi «yad» antigenləri tanıyır və onlara qarşı immuno­loji cavab reaksiyaları yaradır, orqanizmin antigenlərini isə «özününkü» kimi qəbul edərək onlara dəymir. Bəzən bu prinsip pozulur. İmmunsistemi «özünükülərə» yad kimi baxır və onlara qarşı da immuno­loji reaksiya yaradır. Nəticədə autoimmün xəstəlikləri əmələ gəlir. Revmatoid artriti və hemolitik anemiya bu cür xəstəliklərə misal ola bilərlər.

İmmünçatışmamazlığı halı. İmmunsisteminin hər hansı bir komponentindəki çatışmamazlıq onun normal işləməsini pozur, yəni immünçatışmamazlığı patoloji halı yaradır. Bu cür çatışmamazlıqlar (immundefisitliyi) iki cürdür: anadangəlmə (irsi) və qazanılmış. Anadangəlmə çatışmamazlıq uşaq anadan olan kimi özünü biruzə verir. Qazanılmış immünçatışmamazlığı isə fərdin ontogenezi dövründə yaranır. Məsələn, qazanılmış immün çatışmamazlığı (QİÇS) virusu ilə yarıdılan immünçatışmamazlıq bu cür xəstəliklərdəndir.

Hiperhəssaslıq. Bəzən immunsistemi tərəfindən antigenin törətdiyi xəstəliyə adekvat yox, çox güclü immuno­loji reaksiya yaradılır. Bəzi hallarda isə bu reaksiyalar adi qida maddələrinə qarşı yönəldilir. Nəticədə hiperhəssaslıq adlanan patoloji hal müşahidə olunur. Baş vermə müddəti ilə əlaqədar hiperhəssaslığın iki əsas

tipi ayırd olunur: ani və gecikən hiperhəssaslıq. Ani hiperhəssaslığın əsasında humoral, gecikən hiperhəssaslığın isə hüceyrə tipli immunoloji mexanizmlər durur. Birincilərə bronxial astmanı və allergik riniti, ikincilərə isə Kox fenomenini misal göstərmək olar.

2. İMMUNOLOGİYANIN QISA İNKİŞAF TARİXİ (MƏMMƏDOV Z.M.)

İmmunologiya biokimya və təbabət elminin bir şaxəsi kimi tarixən yoluxucu xəstəliklərə qarşı mübarizənin və immunitetin yaradılmasının tədqiq edilməsi zərurətindən meydana çıxan bir elm olmuşdur.

Ən qədim dövrlərə məxsus olan tarixi faktlar göstərir ki, hələ özlərinin sosial inkişafının ilk mərhələlərindən insanlar yoluxucu xəstəliklərin dəhşətli nəticələrinə məruz qalmışlar. Vəba, taun və s. kimi epidemiyalar böyük vilayətləri və ölkələri xarabalıqlara çevirirdi. Elmin zəif, dinin isə güclü inkişaf etdiyi uzun bir müddət ərzində baş verən qırğınların səbəbi insanların öz Allahları qarşısında günahlarının olması və qəzəblənmiş xəstəlik Allahının onlara göndərdiyi cəza tədbiri kimi qiymətləndirilirdi. Xəstənin məhv olması onun günahlarının çox, sağlması isə günahlarının nisbətən az olması ilə izah edilirdi.

Müxtəlif epidemiyaların yayılmasının əsl səbəblərini başa düşməyə də, o dövrlərdə diqqətli müşahidəçilər görürdülər ki, xəstəlikdən sağalmış adamlar ikinci dəfə ya həmin xəstəliyə tutulmurlar, ya da ki, onu yüngül formada keçirirlər. Məsələn, bizim eradan əvvəl 400-460-cı illərdə yaşamış qədim yunan tarixçisi Fukidid o dövrlər üçün xarakterik olan bu fikirləri Polepones müharibəsini özünün «Tarix» kitabında təsvir edərkən aşağıdakı kimi qələmə almışdır: «Ölüm və əzab xəstəlikdən sağalmış insanlar üçün daha rəhmli idi. Bu insanlar artıq xəstəliyi tanıyır və ondan qorxmurlar, çünki onlar bilirlər ki, vəba insanı heç vaxt iki dəfə yoluxdurmur, yoluxdursa da ölümcül xəstələndirmir». Fukididin söylədiklərinə görə müharibə dövründəki epidemiyaya zamanı xəstələrə xəstəlikdən sağalmış insanlar qulluq edirdilər. Sonralar təkrar yoluxmaya qarşı bu davamlılıq qədim romada hər hansı bir dövlət mükəlləfiyyəti və ya hərbi qulluqdan azad olunmaq mənasında işlədilən *immunitas* sözündən törənmiş immunitet termini ilə ifa edildi.

Xəstəliyə düşər olub və ondan sağalma, yəni immunitetin yaranması, Xristianlığın inkişafının ilk və nisbətən sonrakı mərhələlərində çox özünəməxsus bir şəkildə izah olunurdu. Epidemiyanın tüğyan etdiyi bir vaxtda xəstələnməmək (yəni təbii immunitetin olması) günahsızlıq və möminlik əlaməti kimi qələmə verilirdi. Xəstəlikdən salamat çıxmaq, bu adamların Allah qarşısında günahlarının az olması demək idi. Onlar öz cəzalarını çəkdiklərinə və onların günahlarının birdəfəlik bağışlandığına görə ikinci dəfə həmin xəstəliyə tutulmurlar (qazanılmış immunitet), günahları çox olanlar isə məhv olurlar. Bu cür və buna oxşar fikirlər dinin dərin kök saldığı uzun bir müddət ərzində o qədər təbii və inandırıcı görünürdü ki, digər şərtlərə heç ehtiyac da qalmırdı. Təsvir olunan fikirlərdə, göründüyü kimi, gizli formada da olsa immunitetin yaranma səbəblərinin izahı da verilirdi.

Xəstəliyin və immunitetin səbəblərinin dini nöqteyi-nəzərdən fərqli izahı üçün ilk təşəbbüslər təxminən min il bundan əvvəl irəli sürülmüşdür. Bu nəzəriyyələrin çoxu abstrakt mühakimələrdən ibarət olmuş, öz dövrünün elm və təbabətinin inkişaf səviyyəsini təzahür etdirmişdir. İlk mülahizələrin çoxu əsas etibarını ilə çiçək xəstəliyi üzərində aparılan müşahidələr ilə əlaqədar idi. Bu da təsadüfi deyildi. Çiçək xəstəliyini uşaq və cavan yaşlarında, demək olar ki, hamı keçirirdi və ona qarşı yaranan ömürlük immuniteti görməmək mümkün deyildi.

Çiçəyə qarşı immunitetin yaranması haqda ədəbiyyatda məlum olan ilk nəzəriyyə müsəlman həkimi Razesə məxsusdur. Hippokrat ənənələrinə sadıq qalan Razes bu xəstəliyin səbəbini orqanizmin dörd şirəsindən biri sayılan qanın qıçırmasında görürdü. Onun fikrincə qıçırmanın baş verməsi sayəsində uşaqların qanında olan artıq rütubət xaric olunur və bu da uşaqların yetkinlik dövrünə keçmələrini sürətləndirir. Xəstəlik keçirmiş uşaqların qanındakı artıq rütubət qovulduğuna görə onlar ikinci dəfə çiçək xəstəliyinə tutulurlar. Razes tərəfindən təklif edilmiş və indiki nöqtəyi nəzərdən qazanılmış immunitetə uyğun olan bu nəzəriyyə ədəbiyyata «qovulma» nəzəriyyəsi kimi daxil olmuşdur. Razesə görə çiçək nəinki dəhşətli xəstəlik deyildi, o hətta insan həyatının vacib elementlərindən biri idi.

Qovulma nəzəriyyəsinin digər maraqlı bir forması təxminən 500 il bundan əvvəl italyan həkimi Cirolamo Frakastro (1546) tərəfindən irəli sürülmüşdür. O, İbn Sinanın fikirlərini inkişaf etdirərək belə qənaətə gəlirdi ki, bütün xəstəliklər bir şəxsdən asanlıqla digərinə keçə bilən kiçik toxumcuqlar və ya rüşeymciklər tərəfindən törədilir. Hər bir toxumcuq müəyyən bir bitkini və ya heyvanı, və yaxud da onların şirəsini (mayesini) və hansısa bir orqanı yoluxdurur. Çiçək xəstəliyinə gəldikdə isə, C.Frakastronun təsəvvürlərinə görə onun toxumcuqları doğulma prosesində ana bətnindən uşağa keçən menstural qan qarışığını yoluxdurur. Xəstəlik nəticəsində qan qıçırır, təmizlənir və menstural qan pustullar vasitəsi ilə xaric edilir. Xəstəlik keçirmiş adamların qanı artıq təmizləndiyinə görə onlar ikinci dəfə bu xəstəliyə tutulurlar.

Qeyd etmək lazımdır ki, orta əsrlərdə C.Frakastronun təklif etdiyi qovulma nəzəriyyəsinə (qazanılmış immunitetə) uyğun gələn digər mülahizələr də mövcud idi. Məsələn, çiçək xəstəliyinə tutulmağın səbəbini onun toxumcuqlarının menstural qan qarışığını yox, amnion mayesini və ya göbəkbağı qan qarışığını yoluxdurub orqanizmdən xaric olunmasında da görürdülər. Təmizlənmiş qanda toxumcuqların substratı olmadığından bu xəstəliyə qarşı ömürlük immunitetin yaranması göstərilirdi.

Xəstəliyin mənşəyini və immunitetin yaranmasını izah etməyə çalışan ən fantastik mülahizələrdən biri XVII-XVIII əsrlərdə geniş yayılmış və T.Fuler tərəfindən məharətlə təsvir edilmiş «anadangəlmə toxumcuq» və ya «rüşeymcik» adlanan nəzəriyyə olmuşdur. Bu nəzəriyyəyə görə insan və heyvanlar özləri üçün xarakterik olan və müxtəlif xəstəlikləri törədə bilən anadangəlmə toxumcuqlara və ya yumurta hüceyrələrinə (ovulalara) malikdirlər. Onlar müvafiq yoluxdurucu (kontagioz) agentlərlə mayalandırılmayana qədər orqanizmdə sakit halda qalır. Mayalanma baş verdikdən sonra isə xəstəliyi inkişaf etdirən rüşeymciyə çevrilirlər. Rüşeymin yaranması onun məhvinə gətirib çıxarır. Ona görə də həmin xəstəlik təkrar oluna bilmir. Yəni bu mülahizələrdə immunitetin spesifikliyinin, başqa sözlə konkret bir xəstəliyə qarşı yaranmasının və uzunmüddətli olmasının səbəbləri özünəməxsus bir şəkildə şərh edilirdi.

Şübhəsiz ki, göstərilən bu dövrlər ərzində insanlar xəstəliyin və immunitetin yaranma səbəbləri ilə yanaşı, həmçinin onlara qarşı mübarizə üsullarını da tapmağa çalışırdılar.

Əldə olan məlumatlara görə çiçək xəstəliyinə qarşı ilk peyvəndlər – yəni çiçək pustullarının möhtəviyyatının sağlam adamlara inokulyasiyası, hələ çox qədim zamanlarda Çinin müxtəlif qəbilələrinin xalq təbabətində istifadə edilirdi. Sonradan bu üsul Asiya, Afrika və Qafqaz xalqları arasında yayılmışdı. Bunun üçün çox vaxt, dərisi çətilmiş sağlam adamların qanı süni surətdə çiçək pustullarının qabıqcıqları və yaxud bu pustulların mayesinə batırılmış sap vasitəsi ilə yoluxdurulurdu.

XVIII əsrin əvvəllərində çiçəyin inokulyasiya üsulu ilə peyvəndi artıq Avropa ölkələrində də tətbiq olunmağa başladı. Hətta Böyük Britaniyanın və sonra Rusiyanın saray sahibləri öz uşaqlarının peyvənd olunmasına icazə verirdilər.

İnokulyasiyanın tətbiqi çox vaxt yaxşı nəticələrlə müşayiət olunurdu. Ələlxüsus, xəstəliyin ağır formalarının epidemiyası zamanı ölüm hadisələrinin faizi kəskin aşağı düşürdü və çöpurluğun qarşısı alınır. Lakin inokulyasiya metodunu tam təhlükəsiz bir üsul da hesab etmək olmazdı. Elə hallar olurdu ki, onun tətbiqi xəstəliyin şiddətli formada keçməsinə, bəzən isə xəstənin məhvinə səbəb olurdu.

XVIII əsrin axırlarında inokulyasiya məşhur ingilis həkimi Edvard Cenner tərəfindən təklif olunmuş vaksinasiya (vacca – lat. inək deməkdir) üsulu ilə əvəz edildi. Uzun illər (təxminən 30 il) ərzində apardığı müşahidələr nəticəsində E.Cenner belə bir qənaətə gəldi ki, xəstə inəklərlə təmasda olan sağıcılar yüngül formada inək çiçəyi xəstəliyini keçirirlər, lakin bundan sonra təbii (insan) çiçək xəstəliyinə tutulurlar. Bu müşahidələrə əsaslanan E.Cenner nəhayət 1796-cı ildə ilk dəfə Ceyms Fips adlı uşaq üzərində inək çiçəyi ilə peyvəndi müvəffəqiyyətlə sınaqdan çıxardı. İki il ərzində bu təcrübəni dəfələrlə təkrar etdikdən sonra, o, aldığı nəticələri 1798-ci ildə çap etdirdi. Dünyəvi əhəmiyyətə malik bu kəşf tezliklə ictimaiyyətin nəzər diqqətini cəlb etdi və ciddi dini və tibbi maneələrə baxmayaraq böyük bir sürətlə müxtəlif ölkələrdə tətbiq olunmağa başladı. Yalnız onu qeyd etmək kifayətdir ki, E.Cennerin bəyan etdiyi kəşfdən cəmi iki il sonra çiçəyə qarşı peyvənd olunanların sayı artıq yüz mini keçmişdi. Cenner üsulu indi də öz əhəmiyyətini itirməmişdir və hal-hazırda geniş tətbiq edilməkdədir. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının 1974-cü ildə verdiyi rəsmi məlumatlara görə çiçək xəstəliyinin yer üzərindən kökü ümumdünya vaksinasiyası nəticəsində artıq tamamilə kəsilib.

İnokulyasiyanın Avropada yayıldığı və sonralar isə vaksinasiya ilə əvəz olunduğu XVIII-XIX əsrlərdə yoluxucu xəstəliklərin və immunitetin təbiəti haqda olan təsəvvürlərdə də dəyişiklik baş verirdi. Bu dövrlərdə immunitetin mexanizmini izah etmək üçün nisbətən geniş yayılmış və sonralar məşhur fransız alimi Lui Paster tərəfindən daha da inkişaf etdirilmiş «tükənmə» nəzəriyyəsi xarakterik idi. Bu nəzəriyyəyə görə xəstəlik törədən amillər orqanizmdə öz substratları hesabına inkişaf edib onları tükəndirir və ona görə ikinci dəfə peyvənd ola bilmirlər.

L.Pasterin tükənmə nəzəriyyəsini dəstəkləməsi heç də abstrakt mühakimələrə əsaslanmırdı. XIX əsrin 70-ci illərində xəstəliklərin mikroblar tərəfindən törədilməsi haqda fikirlər geniş yayılmışdı. L.Paster və alman alimi Robert Kox bir sıra yoluxdurucu mikrobları ayıraraq kulturada saxlamaq müvəffəq olmuşdular. L.Paster artıq məlum idi ki, bakteriyaların süni mühitdə tez bir zamanda çoxalmasından sonra bu prosesin dayanması mühitdəki xüsusi qida maddələrinin tükənməsi ilə əlaqədardır. O dövrdə vaksinlər attenuasiya edilmiş (zəiflədilmiş) bakteriyalardan hazırlandığına görə, L.Paster belə təsəvvür edirdi ki, təbii yoluxma və ya canlı mikroblarla peyvənd zamanı orqanizm daxilində mikrobların inkişafı üçün labüd olan xüsusi substratlar tükəndiyindən həmin xəstəlik ikinci dəfə yaranmır. Bunun da sayəsində qazanılmış immunitet tükənmiş substratların orqanizmdə yenidən bərpa edilməsinə qədər davam edir. Lakin cəmi bir neçə il sonra məlum oldu ki, immuniteti nəinki öldürülmüş mikrob (T.Smit), hətta mikrobların ətraf mühitə ifraz etdikləri toksinlər vasitəsi ilə də yaratmaq olar (E.Berinq, Ş.Kitazato). Bu isə L.Pasterin tükənmə nəzəriyyəsinin özünü doğrultmamasına əyani bir sübut idi.

Qeyd etmək lazımdır ki, XIX əsrin ikinci yarısına qədərki dövrlərə aid olan immunologiya heç bir təcrübi faktlara əsaslanmadığına görə abstrakt xarakter daşıyırdı. İrəli sürülmüş mühakimə və nəzəriyyələri sübut etmək mümkün deyildi. İmmunologiyanın formalaşmasında məşhur mikrobioloq L.Pasterin xüsusi rolu olmuşdur. Eksperimental immunologiyanın təməli məhz onun tərəfindən qoyulmuşdur.

Bəzən immunologiyanın banisi kimi E.Cennerin adı da çəkilir. Çiçəyə qarşı effektiv peyvənd üsulu işləyib hazırlayaraq, cəmiyyət qarşısında böyük xidmətlərinin olmasına baxmayaraq E.Cenneri immunologiyanın banisi saymaq düzgün olmazdı. Birincisi, onun işləri fərdi xarakter daşımış və yalnız çiçək xəstəliyinə aid olmuşdur. İkincisi, o təklif etdiyi üsulun nə mahiyyətini başa düşmüş, nə də onu izah edə bilməmişdi. Vaksin yaratmağın ümumi prinsiplərini işləyib hazırlaya bilmədiyindən E.Cenner digər xəstəliklərə qarşı peyvənd üsullarını da təklif edə bilməmişdi. Bir sözlə E.Cennerin işlərindən sonra immunologiya eksperimental bir elm kimi inkişaf etmədi.

Qıvcırma və çürümə proseslərinin, sonra isə çaxır və pivə «xəstəliklərinin» əsasında müxtəlif mikroorqanizmlərin fəaliyyətinin olduğunu göstərən L.Paster, yoluxucu xəstəliklərin də mikroblar tərəfindən törədildiyi fikrini toyuq vəbası və sibir yarası (qara yara) misalında sübut etdikdən sonra, xoşbəxt bir təsadüf nəticəsində, öz fəaliyyətini yoluxucu xəstəliklərə qarşı mübarizə üsullarının işləyib hazırlanması istiqamətinə yönəltdi. 1879-cu ildə məzuniyyətdən qayıtdıqdan sonra L.Paster toyuq vəbası üzərində apardığı təcrübələri əməkdaşlarından biri tərəfindən termostatda yaddan çıxarılib qalmış köhnə kultura ilə davam etdirdi. Toyuqları bu kultura ilə yoluxdurduqda toyuqlar ölmədilər. Təzə hazırlanmış mikroblarla toyuqlar ikinci dəfə yoluxdurulduqda onlar yenə xəstələnmədilər. Böyük təəcüb hissi yaratmış bu faktın mahiyyəti L.Pasterin nəzərindən qaça bilmədi. O, özünəməxsus dahiliklə başa düşdü ki, köhnəlmiş və virulentliyi zəifləmiş vəba çubuqcukları öz patogenliyini itirənlər də immunitet yaratma qabiliyyətini saxlayırlar. Toyuq vəbasına qarşı profilaktik peyvəndin mümkünlüyü haqda öz təcrübələrinin nəticələrini L.Paster 1980-ci ildə çap etdirdi. Elə həmin bu il eksperimental immunologiyanın yarandığı tarix hesab olunur.

Yoluxucu xəstəlikləri törədən mikrobların virulentliyinin azaldılması üsullarını işləyib hazırlayan L.Paster, cəmi bir il sonra, 1881-ci ildə Paris ətrafında beynəlxalq mətbuat nümayəndələri qarşısında təbabət tarixində misli görünməmiş bir eksperimentlə sibir yarasına qarşı immunitetin yaradılmasını nümayiş etdirdi. 1885-ci ildə isə dahi L.Paster digər bir dəhşətli xəstəliyə – quduzluq xəstəliyinə qarşı bu günə qədər də təbabətdə tətbiq edilən vaksin ala bildi. Xəstəlik virus mənşəli olduğundan o illərdə onun törədicisinin identifikasiyası və kulturasının alınması mümkün deyildi. L.Pasterin təəcüb doğuran məharəti ondan ibarət idi ki, bu göstərilən çətinliklərə baxmayaraq bu vaksini ala bilməmişdi.

Vaksinlərin alınması və müvəffəqiyyətlə tətbiq olunmasında böyük xidmətləri olan L.Paster təəsüflər olsun ki, immunitetin yaranma səbəblərini izah edə bilməmişdi.

İmmunologiyanın bir elm kimi formalaşmasında məşhur rus zooloqu İ.İ.Meçnikov və məşhur alman alimi P.Erlixin mühüm rolu olmuşdur. İ.İ.Meçnikov və onun əməkdaşları hüceyrəvi immunitetin, P.Erlix və əməkdaşları isə humoral immunitetin tədqiqinin fundamentini qoymuşlar və immunologiyanın əsas inkişaf istiqamətlərini müəyyənləşdirmişlər.

İ.İ.Meçnikov müxtəlif heyvanlarda iltihab prosesini tədqiq edərkən bu heyvanlara daxil edilən yad cisimlərin mezodermmanın amöbvari hüceyrələri tərəfindən əhatə olunaraq udulması faktını müşahidə etmişdir. O, bu prosesi faqositoz (fagein yunanca yemək), hüceyrələri isə faqositlər adlandırmışdır. Daha sonra faqositoz prosesini daha mükəmməl tədqiq edərək İ.İ.Meçnikov onun ibtidailərdə qidalanma, çoxhüceyrəlilikdə isə müdafiə məqsədi daşımını göstərmişdi. Təcrübələr əvvəllər kiçik şirin su xərcəngləri - şəffaf dafniyalar, sonradan isə məməlilər və insanlar üzərində aparılmışdır. 1883-cü ildə İ.İ.Meçnikov Odessada keçirilən rus həkimlərinin VII qurultayında faqositlərin orqanizmdə müdafiə funksiyasını yerinə yetirməsi haqda məruzə etdi. Faqositoz prosesinin iki tip hüceyrələr – makrofaqlar və mikrofaqlar tərəfindən (müasir təsnifata görə neytrofillər) aparılması faktının kəşfi də İ.İ.Meçnikov və onun əməkdaşlarına məxsusdur. Beləliklə, İ.İ.Meçnikov və onun məktəbi tərəfindən immunitetin faqositar nəzəriyyəsi yaradıldı. Faqositlərə makrofaq və mikrofaq adlarının verilməsini də İ.İ.Meçnikov təklif etmişdi.

XIX əsrin axıncı dekadasında faqositoz prosesinin geniş tədqiq edildiyi dövrdə mikrob və onun toksinlərinə qarşı orqanizm tərəfindən xüsusi maddələrin ifraz olunması da aşkar edildi. Əvvəlcə, 1888-ci ildə Emil Ru və Aleksandr Yersen difteriya çöpcüklərinin becərildiyi maye kulturadan toksinləri ayıra bildilər və göstərdilər ki, bu toksini heyvanlara vurmaqla difteriya xəstəliyinin simptomlarını yaratmaq mümkündür. Yəni məlum oldu ki, bir sıra hallarda xəstəliyi mikrobu özünü yox, onun ifraz etdiyi ekzotoksin də yarada bilər. Bu müşahidələrdən cəmi iki il sonra, 1890-cı ildə Emil Bering və onun əməkdaşı Şibasaburo Kitazato immunlaşdırma zamanı difteriya və tetanus toksinlərinə qarşı qanda bu toksinləri neytrallaşdıran və ya parçalayan xüsusi maddələrin əmələ gəlməsi haqda məlumat verdilər və onları antitoksin adlandırdılar. E.Bering həmçinin immunlaşdırılmış heyvanların qan zərdabından xəstə uşaqları müalicə məqsədi ilə müvəffəqiyyətlə istifadə etmiş və bununla da tibbdə immunoterapiyanın yeni üsulunun əsasını qoymuşdur. Bu sahədəki işlərinə görə, o, 1901-ci ildə təbabət sahəsində ilk Nobel mükafatına layiq görülmüşdür. E.Ru, A.Yersen və E.Bering və onların əməkdaşları öz elmi tədqiqatları ilə humoral immunitetin öyrənilməsinin təməlini qoydular.

İmmunologiyanın, ələlxüsüs də, humoral immunitet təliminin yaradılması və inkişaf etdirilməsində mühüm rolu olan alimlərdən biri məşhur alman həkimi və tədqiqatçısı Paul Erlix olmuşdur. 1897-ci ildə difteritli qan zərdabının miqdarı analizinə həsr olunmuş klassik məqaləsində o, immunologiyanın bir sıra problemlərinin həlli yollarını göstərmişdir. Toksin-antitoksin reaksiyasının miqdarı analiz üsulunu işləməklə P.Erlix o dövrün immunoterapiyasının inkişafına güclü təkan vermişdi. O, immunoloji reaksiyaların spesifikliyinin struktur kimyasının qanunlarına uyğun olmasını bəyan etdi və bu spesifikliyin təbiətini aydınlaşdırmağa çalışaraq anticisimlərin təsir mexanizmini izah etmək üçün «yan zəncir nəzəriyyəsi»ni irəli sürdü. İmmunlaşdırma zamanı antitoksinlərin yalnız bakterial toksiki maddələrə deyil, digər yad maddələrə (o bitki təbiətli toksinlərə – abrin və risinə qarşı immuniteti də öyrənmişdi) qarşı da immunitet yaratmasını nəzərə alaraq onlara anticisimciklər (almanca antikörper), onların sintezinin səbəbkarlarını isə antigen adlandırmağı təklif etdi.

P.Erlixin fikrincə anticisimlər hüceyrə səthində reseptorlar şəklində (yan zəncirlər) yerləşmiş sərbəst molekulardır. Anticisimlərin xüsusi konformasiya quruluşlara malik olmaları onlara antigenin komplementar quruluşları ilə qarşılıqlı təsirdə olmalarına imkan verir. O, antigen-anticisim kompleksinin ferment-substrat kompleksinə oxşar olduğunu söyləyirdi, lakin, səhv olaraq onlar arasındakı əlaqəni möhkəm və dönməyən

(kovalent) rabitə hesab edirdi. P.Erlixin fikrincə antigen anticisimlə birləşərək onu hüceyrə səthindən qoparır, onun yeri isə hüceyrə tərəfindən kompensasiya mexanizminə əsasən yenidən sintez olunmaqla doldurulur. Özünəməxsus dərin və zəngin fikirlərə malik P.Erlix tərəfindən irəli sürülmüş ideyalar immunologiya sahəsində elmin təxminən 50 illik inkişaf istiqamətini müəyyən etdi. Sonrakı tədqiqatlar onun bu fikirlərinin kiçik xətalara tamamilə düzgün olduğunu sübut etdi.

İ.Meçnikovun faqositar (hüceyrəvi) və P.Erlixin humoral nəzəriyyələri yarandıqları ilk gündən antoqonist mövqedə dururdular. Onlar və onların əməkdaşları arasında qızğın mübahisə uzun illər boyu davam etmişdir. Hər iki nəzəriyyələrin tərəfdarları özlərinin fikirlərinin düzgün olduğunu sübut etməyə çalışırdılar. Bu diskussiyalar isə öz növbəsində immunologiyanın inkişafını daha da sürətləndirir, alimlərin mövqelərini isə yaxınlaşdırırdı. Sonradan hər iki nəzəriyyənin düzgünlüyü nəzərə alınaraq İ.Meçnikov və P.Erlix Nobel mükafatına layiq görüldülər.

Ümumiyyətlə, XIX əsrin axırları və XX əsrin əvvəlləri immunologiya elmində kəşflərlə zəngin bir period kimi qiymətləndirilə bilər. Yuxarıda nəzərdən keçirilən nailiyyətlərlə yanaşı bu dövrlərdə müasir immunologiyanın müxtəlif sahələrinin fundamentinin qoyulmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edən digər kəşflər də olmuşdur və bunların bir çoxu ən yüksək elmi mükafat – Nobel mükafatı ilə qiymətləndirilmişdir.

Patogen bakteriyaların ayrılması (izolə olunması) və kultural mühitdə becərilməsi (çoxaldılması) üsullarını işləyib hazırlamaqla böyük müvəffəqiyyətlər qazanmış alman alimi Robert Kox 1882-ci ildə vərəm çöpcüklərini (Kox çöpcükləri) aşkar etdi və öz elmi fəaliyyətinin əsas hissəsini bu mikroorqanizmlərin və onların törətdikləri vərəm xəstəliyinin diaqnostika və müalicə üsullarının öyrənilməsinə həsr etdi. O vaxtlar vərəm xəstəliyi dəhşətli və geniş yayılmış xəstəliklərdən biri sayılırdı və R.Koxun da əsas məqsədi ona qarşı peyvənd almaq idi. Öz əsas məqsədinə nail olmasa da, R.Kox bir sıra maraqlı kəşflər etdi və onlardan ikisi immunologiyanın sonrakı inkişafında böyük rol oynadı. Bunlardan biri indi də onun adını daşıyan Kox fenomenidir. R.Kox müəyyən etdi ki, vərəm xəstəliyini keçirmiş (və ya tutulmuş) heyvanların dərisi altına vərəm çöpcüklərini inyeksiya etdikdə həmin sahədə bir neçə gündən sonra qranulema ilə nəticələnən yerli güclü iltihab prosesi yaranır. Sağlam heyvanlarda isə iltihab prosesi zəif və qısamüddətli olur. Analoji halı R.Kox (onun ikinci müşahidəsi) vərəm çöpcüklərinin filtratından alınmış tuberkulini xəstə heyvanların dərisi altına vurduqda da müşahidə etmişdir. O vaxtlar Kox bu fenomenlərin mahiyyətini düzgün izah edə bilməsə də, onun kəşfi vərəmin diaqnostikası üçün əvəzedilməz bir üsula çevrildi. Sonrakı tədqiqatlar Kox fenomeninin (K.Landsteyner, M.Çeyz; 1942) hüceyrə tipli immunoloji reaksiyalardan biri – gecikən hiperhəssaslıqla əlaqədar olmasını müəyyən etdi. 1905-ci ildə R.Kox vərəm xəstəliyinin öyrənilməsi sahəsində müvəffəqiyyətlərinə görə Nobel mükafatına layiq görüldü.

Ani hiperhəssaslığın növlərindən biri sayılan sistemli anafilaktik şok (yunanca, ana – həddən artıq, filaseyn – müdafiə edirəm) birinci dəfə fransız alimi Şarl Rişe və onun əməkdaşı Pol Portye tərəfindən müşahidə edilmişdir. İlk vaxtlar tədqiqatlar dəniz onurğasız heyvanlarının toksinləri ilə aparıldığından anafilaktik şokun yaranması maddələrin toksiklik xassələrilə əlaqələndirilirdi. Sonrakı tədqiqatlar bu reaksiyanın adı antigenlərlə (qeyri-toksiki) də alınmasının mümkünlüyünü sübut etdi. Anafilaktik şok almaq üçün antigen adı «immunoloji qatılıqda» heyvanlara yeridilir və immunoloji reaksiya nəticəsində onların bu antigenə qarşı həssaslığı yüksəlir (heyvanlar sensibilizə olunur). Bir neçə gündən sonra həmin antigen heyvanlara təkrar vurulduqda onlarda

sistemli anafilaktik şok yaranır. Ş.Rişe və P.Portye anafilaktik şokun immunoloji qanunauyğunluqlara tabe olduğunu və bu fenomenin bir sıra xəstəliklərlə – astma və quru ot titrəməsi ilə əlaqəsinin olduğunu sübut etdilər. Belə hallar isə allergiya (yunanca, dəyişdirilmiş reaktivlik) adlandırıldı. Əslində fransız alimləri tibbdə gözlənilmədən yeni bir sahənin əsasını qoydular. Məlum oldu ki, immunoloji reaksiyalar orqanizmin müdafiəsini təmin etməklə yanaşı bəzən onun xəstələnməsinə də səbəb ola bilər. Çox keçmədi ki, sensibilizə olunmuş heyvanlara antigeni dərialtı yerlətməklə yerli anafilaktik reaksiyanın mümkünlüyü də aşkar edildi. Bu isə allerqoloqlara allergenlərin müəyyən edilməsində əvəzedilməz diaqnostik yardımçı oldu. 1913-cü ildə isə Ş.Rişe «təbabətdəki xidmətlərinə» görə Nobel mükafatı aldı.

Orqanizmin müdafiə sisteminin əsas komponentlərdən biri sayılan komplement sisteminin mövcudluğu haqda ilk məlumat 1888-ci ildə Q.Nattol tərəfindən verilmişdir. O, müəyyən etmişdir ki, təzə qanın plazması (zərdabı) bir sıra mikroorqanizmlərə qarşı baktərioid xüsusiyyətə malikdir və bu xassə immunlaşdırma zamanı artır. O vaxtlar Q.Nattolun bu müşahidəsi alimlərin diqqətini çox da cəlb etmədi. Bir neçə il keçdikdən sonra bu problem yenidən daha geniş və əsaslı surətdə İ.Meçnikovun (o vaxt o, artıq Parisdə Pasterin İnstitutunda işləyirdi) əməkdaşı belçikalı həkim Jül Borde tərəfindən öyrənilməyə başladı. J.Bordenin bu sahədə əsas nailiyyətlərindən biri, onun komplement sistemi ilə bakterioliz prosesinin mexanizminin aydınlaşdırılması olmuşdur. Bundan əlavə, J.Borde komplementin funksiyasının diaqnostik imkanlarını da göstərə bilmişdir. Çox keçmədi ki, Avqust Vesserman və əməkdaşları bu imkanlardan xüsusi məharətlə istifadə edərək sifilis xəstəliyinin diaqnostikası metodunu işləyib hazırladılar. İmmunologiya tarixində J.Borde həmçinin P.Erlixlə antigen-anticismcik qarşılıqlı əlaqəsinin təbiəti (o düzgün olaraq bu əlaqənin q/kovalent olduğunu göstərirdi) və komplement sisteminin anticismciklərdən fərqli olaraq spesifiklikdən məhrum olmaları (P.Erlix səhv olaraq komplementin də anticismciklər kimi spesifikliyə malik olması fikrini müdafiə edirdi) kimi məşhur mübahisələri ilə də yadda qalmışdır. O da immunoloji tədqiqatlarına görə Nobel mükafatına layiq görülən alimlər sırasına aiddir (1919). Qan köçürmə zamanı eritrositlərin aqqlütinasiyası faktının kəşfi də J.Bordenin adı ilə bağlıdır.

XX əsrin əvvəllərində immunologiya sahəsində qazanılmış mühüm nailiyyətlərdən biri də, Karl Landşteyner tərəfindən insan qan qruplarının müəyyən edilməsidir. Onun da bu işləri Nobel mükafatı ilə qiymətləndirilib (1930). 1901-ci ildən aparılan tədqiqatların nəticələri K.Landşteynerə imkan verdi ki, insanın qanını onun plazmasındakı eritrositlərin aqqlütinasiyasına səbəb olan «təbii anticisimlərə» görə dörd qrupa bölsün (ABO sisteminə görə). Sonrakı tədqiqatlar bu müxtəlifliyin üç fərqli allel genlərlə törədilməsini göstərdi. K.Landşteynerin kəşfi o vaxtlar nəzəri əhəmiyyətdən çox praktiki əhəmiyyətə malik idi, çünki qan köçürmə prosesindəki mövcud problemlərin həlli üçün geniş imkanlar yaratdı. Bu hematologiya sahəsində onun yeganə nailiyyəti deyildi. Keçən əsrin 20-ci illərində o əməkdaşı Filipp Zevinlə MNP qan qrupları sistemini, 1940-cı ildə isə Aleksandr Vinerlə qanın rezus-faktorunu (Rh-faktoru) aşkar etdi. Sonralar insan eritrositlərində digər qan faktorları da tapıldı və onlar nəzəri və praktiki təbabətin inkişafında mühüm rol oynadı. K.Landşteynerin vacib tədqiqatlarından biri də, məlum kimyəvi quruluşlara malik haptənlərə qarşı anticisimlərin sintezi və haptən-anticismcik qarşılıqlı əlaqəsinin öyrənilməsi olmuşdur.

Aparılan tədqiqatların və əldə olunmuş nailiyyətlərin xarakterinə görə immunologiyanın bir elm kimi formalaşmasından indiyə qədərki dövrü iki əsas mərhələyə bölmək olar. XIX əsrin axırlarından keçən əsrin ortalarına qədərki periodu bu elmin inkişafının birinci, ondan sonrakını isə ikinci mərhələsinə aid etmək olar. Birinci mərhələ ərzində aparılan tədqiqatların çoxu yoluxucu xəstəliklərin öyrənilməsi və onlara qarşı peyvənd üsulunun işlənilib hazırlanmasına həsr olunmuşdu və bu sahədə böyük müvəffəqiyyətlər qazanılmışdı. Artıq taun, vəba, çiçək, difteriya və s. kimi qorxulu xəstəliklər yüz minlərlə insanların həyatı üçün təhlükəyə çevrilmir və onların törətdikləri epidemiya və panepidemiyaların qarşısı alınmışdı. Lakin bu dövr ərzində eksperimental və nəzəri immunologiyanın inkişafı demək olar ki, rüşeym şəklində qalmışdı. İmmunitetin hüceyrə və humoral nəzəriyyələrinin yaradılmasına baxmayaraq, immunoloji reaksiyaların mexanizmləri, immun sisteminin təşkili və bioloji diapozonu haqda elmdə çox az məlumat vardı. Göstərilən problemlərin həlli ilə bağlı tədqiqatlar immunologiya elminin inkişafının ikinci mərhələsini təşkil edən keçən əsrin 50-ci illərindən sonra aparılmışdır. İmmunologiyanın inkişafının yeni mərhələsinin öyrənilməsi istiqamətlərinin təyin olunması ilk növbədə məşhur avstraliya alimi Makfarleyn Bernetin adı ilə bağlıdır və onu bu baxımdan müasir immunologiyanın banisi hesab etmək olar.

M.Bernetin əsas və yeni müddəalarından biri onun immunitetə orqanizmin «özününkünü» «yaddan» fərqləndirməsi reaksiyası kimi baxması idi. Onun fikrincə immun sisteminin əsas vəzifəsi orqanizmin ontogenezdə (individual) inkişafının genetik tamlığına (statusuna) nəzarət etməkdir və bu statusda baş verən hər bir dəyişiklik immun sistemi tərəfindən tapılır və aradan qaldırılır.

M.Bernetin digər mühüm xidmətlərindən biri onun spesifik (qazanılmış) immunitetin limfositlərlə bağlı olmasını göstərməsidir. O, bu hüceyrələrə «immunositlər» adı vermişdi. İmmunoloji reaksiyalarda timus vəzinin xüsusi rol oynamasına nəzər-diqqətin yetirilməsi də M.Bernetə məxsusdur.

M.Bernet immunologiya tarixinə həmçinin klonal-seleksiya nəzəriyyəsinin yaradıcısı kimi də daxil olub. Bu nəzəriyyəyə görə limfositlər milyonlarla müxtəlif klonlardan təşkil olunmuşlar və klonlar bir-birilərindən hüceyrələrinin səthindəki reseptorlarına görə fərqlənirlər. Qazanılmış immunitetin spesifikliyini təmin edən məhz bu klonların müxtəlifliyi və onların reseptorlarıdır.

Nəhayət, M.Bernet immunoloji reaktivliyin əks halı – immunoloji toleranlığın nəzəri əsaslarını şərh etdi, ingilis Piter Medavar və çex Milan Qaşek isə onun fikirlərini eksperimental təstiq etdilər. İmmunoloji toleranlığın öyrənilməsi sahəsindəki nailiyyətlərinə görə M.Bernetə və P.Medavara 1960-cı ildə Nobel mükafatı verildi.

Hal-hazırda immun sisteminin təşkili və işləmə prinsiplərinin aydınlaşdırılması sahəsində böyük nailiyyətlər qazanılmışdır. Artıq anticismçiklərin və antigenbirləşdirən reseptorların müxtəlifliyinin genetik əsasları, onların antigeni tapma mexanizmləri, hüceyrəvi və humoral immunitetin hüceyrələri, histouyğunlaşmanın genlər kompleksi və onların molekulları, immunoloji toleranlıq və hiperhəssaslıq və s. problemlərin təbiəti haqda elmə çox şeylər məlumdur. İmmun sistemi hüceyrələrinin qarşılıqlı təsirinin molekulyar iştirakçılarının – sitokinlərin aşkarı və onların funksiyalarının öyrənilməsi müasir immunologiyanın mühüm nailiyyətlərindən biri sayılmalıdır. İmmunologiyaya olan diqqət indi də nəinki səngimir, əksinə gündəngünə artır. Bu da onun öyrənilməsinin böyük elmi-nəzəri və tibbi-praktiki perspektivlərə malik olması

zəruriyyətindən irəli gəlir. Müasir immunologiya biologiya elminin digər sahələri – molekulyar biologiya, genetik, fiziologiya, sitologiya və s. fənlər kimi biologiyanın sərbəst və vacib bir elm sahəsinə çevrilmişdir.

3. İMMUN SİSTEMİNİN TƏŞKİLİ

(MƏMMƏDOV Z.M.)

Onurğalılarda immun sistemi, immunoloji funksiyaları yerinə yetirən və orqanizmin demək olar ki, bütün sahələrində paylanan hüceyrələrdən, əsasında limfositlər duran limfoid törəmə, toxuma və orqanlardan təşkil olunmuşdur.

Limfoid orqanları mərkəzi (ilkin) və periferik (ikincili) olmaqla iki yerə bölünürlər. Mərkəzi limfoid orqanlarına qırmızı sümük iliyi, timus və Fabrisius kisəsi (yalnız quşlar üçün xarakterikdir), periferik limfoid orqan və toxumalarına isə dalaq, limfa düyünləri, appendiks, badamcıqlar, adenoidlər, qruplaşmış limfotik follikullar (Peyer törəmələri) aiddirlər. Bunlardan əlavə dərinin və selikli qişanın tərkibində immunoloji müdafiədə mühüm rol oynayan müxtəlif quruluşlu limfoid yığımina (törəmələrinə) rast gəlinir.

Mərkəzi limfoid orqanlarında limfositlərin proliferasiyası (bölünməsi), differensiasiyası, antigen repertuarlarının formalaşması, autoantigenlərə qarşı toleranlığın yaranması, yəni onların funksional hüceyrələrə çevrilməsi prosesi baş verir. Məsələn, timusda T-limfositləri, sümük iliyində və Fabrisius kisəsində isə B-limfositləri yetişirlər.

Başqa limfoid orqanlardan fərqli olaraq sümük iliyi polifunksional orqandır. Birinci növbədə o qanyaradıcı orqan kimi fəaliyyət göstərir. Qanın bütün formalı elementləri, o cümlədən leykositlərin bir növü sayılan limfositlər məhz burada əmələ gəlirlər. Bundan əlavə sümük iliyi periferik limfoid orqanı kimi də fəaliyyət göstərir. Funksional aktivliyə malik olan naiv limfositlər bura daxil olur və antigenlə qarşılaşdıqda immunoloji reaksiya yaradırlar (digər periferik limfoid orqanlarda olduğu kimi).

Mərkəzi limfa orqanlarında limfositlərin yetişməsi başa çatdıqdan sonra onlar periferik limfoid orqan və toxumalara keçir, orada antigenlə qarşılaşır, onunla aktivləşdirilir və inkişaflarının son mərhələsi sayılan effektor hüceyrələrinə çevrilib, özlərinin immunoloji funksiyalarını yerinə yetirirlər. B-limfositləri - humoral, T-limfositləri isə hüceyrə tipli immunoloji reaksiya yaradırlar.

Periferik limfoid orqanlarının təşkili daha da mürəkkəbdir. Onlar orqanizmin müxtəlif sahələrində yerləşir və onun müəyyən hissələrində immunoloji nəzarəti həyata keçirir. Toxuma və orqanlardan limfa damarlarına (limfaya) daxil olmuş antigenlər limfa düyünlərində, qana daxil olanlar isə dalaqda tutulub saxlanılır. Dəri və selikli qişa ilə bağlı olan limfoid toxumalar orqanizmin bu hissələrindən antigenin daxil olmasına nəzarət

edirlər. Periferik limfoid orqan və toxumalarda limfositlərdən əlavə tam dəyərli immunoloji reaksiyanın yaranması üçün vacib olan digər hüceyrələr (makrofaqlar və antigenəqdimdən hüceyrələr) də yerləşirlər.

Periferik limfoid toxumaları limfositlərin resirkulyasiyası nəticəsində daim bir-birilə bağlı və əlaqəli olan periferik limfoid sistemini əmələ gətirirlər. Limfositlərin resirkulyasiyası onları təşkil edən klonların hüceyrələrinin orqanizmin bütün nahiyələrində paylanmasına və antigenlə qarşılaşmasına imkan yaradır.

3.1. Sümük iliği

Qeyd olunduğu kimi, qanın bütün formalı elementləri – eritrositlər, trombositlər və leykositlər (immun sistemi hüceyrələri) sümük iliyində ümumi sələf hüceyrələrindən yaranırlar. Mastositlər (nəhəng hüceyrələr) və dendritli hüceyrələr istisna olmaqla qanın digər hüceyrələri kimi, immun sisteminin hüceyrələri də qan vasitəsi ilə daim dövr edirlər.

Sümük iliyində qanyaradıcı toxumalar venoz sinusoidlərlə məhdudlaşmış qaytanvari silindrik hüceyrələr yığımindan təşkil olunmuşdur. Onlar radial şəkildə yerləşmişlər və mərkəzi sinusoidə açılırlar. Müxtəlif tip hüceyrələr bu toxumalarda «adacıqlar» əmələ gətirirlər. Plüripatent (totipotent) kötür hüceyrələrinin əksəriyyəti sümük iliği kanalı boşluğunun periferik təbəqəsində toplaşmışdır. Onların yanında şaxələnmiş arteriolları ətrafında limfoid və monositar, homeopatik dilimlərin (hissələrin) mərkəzində isə neytrofil qranulositlərin sələf hüceyrələri yerləşirlər. Bölmə və yetişməkdə olan qanyaradıcı hüceyrələr retikulositlərin formalaşdırdığı ilgəklərin içərisində olurlar. Hüceyrələr yetişdikcə periferik sahədən kanal boşluğuna doğru hərəkət edərək sinusoidlərə keçir, oradan isə qan dövrünə keçirlər.

İnsanın sümük iliyinin kariositlərin təxminən 60-65%-i mieloid, 10-15%-i isə limfoid tipli hüceyrələrin payına düşür. Limfoid hüceyrələrin təxminən 60%-i yetişməkdə olan, qalanları isə miqrasiyaya hazır və ya əksinə qandan sümük iliyinə miqrasiya etmiş hüceyrələrdirlər. Bir gün ərzində 100 milyonlarla (sümük iliyindəki limfosit hüceyrələrin təxminən 50%-i) yetişmiş limfoid hüceyrələri qana ötürülür. Qandan sümük iliyinə keçən limfositlərin sayı isə təxminən 10 dəfə azdır.

Sümük iliyində B-limfositlərin miqdarı T-limfositlərininkindən xeyli yüksəkdir. Buradakı B-limfositlərinin yarısından çoxu sitoplazmasında İgM molekulunun μ -zənciri olan B-prolimfositlərdirlər. Sümük iliyində həmçinin 1-2% hüdudunda immunoloji reaksiyalara cəlb edilmiş plazmatik hüceyrələrə də rast gəlinir.

Hesablamalar göstərir ki, sümük iliyində yaranan B-limfositlərinin sayı onların qandakı populyasiyasının təzələnməsi və tamamlanması üçün lazım olan miqdarından çoxdur. Belə hesab olunur ki, bu hüceyrələrin bir qismi qeyri-yetkin limfositlər mərhələsində seçmə nəticəsində çıxdaş olunur.

Timus hormonlarının təsiri nəticəsində sümük iliyindəki kariositlərin 7-8%-i T-limfositlərinin sələf hüceyrələrinə çevrilir və timusa miqrasiya etmək xüsusiyyəti qazanır. Onların inkişafının sonrakı mərhələləri timusda gedir. Funksional T-limfositləri sonradan sümüyək iliyinə keçərək, orada immunoloji reaksiyaların yaradılmasında iştirak edirlər. Bu miqrasiyanın intensivliyi böyrəküstü vəzilərin hormonlarının təsiri nəticəsində kəskin artır.

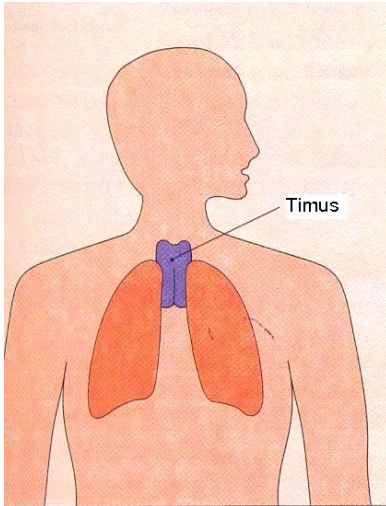
3.2. Timus (çəngəlvari vəz)

Qanyaradıcı və B-limfositlərinin yetişməsinin mərkəzi limfoid orqanı olan sümük iliyindən fərqli olaraq timus yalnız T-limfositlərinin inkişafı üçün ixtisaslaşmış mərkəzi limfoid orqandır.

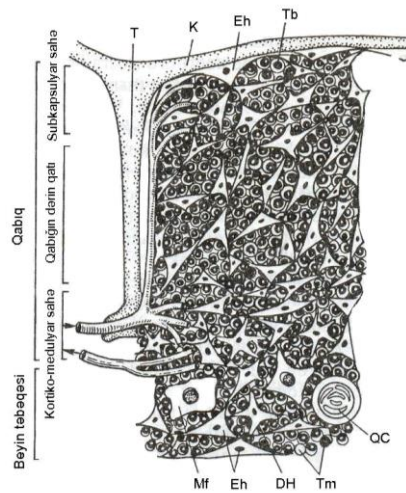
Histoloji quruluşuna görə timus limfo-epitelial təbiətli vəzdir. Onun epitelial hissəsi yerli və stabil, limfoid hissəsi isə dəyişkən və tranzitordur. T-sələf hüceyrələri sümük iliyindən (embrional dövrdə qaraciyərdən) timusa keçir, orada inkişaf edib yetişərək funksional hüceyrələrə çevrilir, sonra periferik limfoid orqan və törəmələrə emiqrasiya edərək öz fizioloji funksiyalarını yerinə yetirirlər.

İnkişafın tamamlanması üçün təxminən 20 gün lazım gəlir. Bu müddət ərzində T-limfositlərinin səthində TCR (onların spesifikliyini təmin edən antigenbirləşdirici reseptorlar) ekspressiya olunur, onlar autoantigenlərə qarşı toleranlıq qazanır, müxtəlif subpopulyasiyalara (T-helper və T-killer) bölünür və MHC molekullarına görə restriksiya (antigen petidini MHC molekulu ilə birgə tapmaq) xüsusiyyəti qazanırlar.

Məməlilərdə timus iki hissədən (paydan) təşkil olunmuşdur. İnsanda bu paylar birləşmiş, gəmiricilərdə isə ayrılmış formada. O, döş boşluğunda, ürəyin və böyük qan damarının üst hissəsində yerləşir (şək.3.1). Timus xaricdən kapsula (örtük təbəqəsi) ilə örtülmüşdür. Kapsuldan vəzin içərisinə doğru onu daxili hissəciklərə bölən arakəsmələr - trabekulalar uzanır. Timusun daxili hissəsi iki qatı, xarici - korteks (qabıq qatı) və daxili - medulla (beyin qatını)



a



b

Şəkil 3.1. Timusun lokalizasiyası (a) və quruluşu (b)

T – trabekula, **K** – kapsula, **Eh** – epitelial hüceyrə,
Tb – timoblast, **Mf** – makrofaq, **DH** – dendritli hüceyrə,
Tm – timosit, **QC** – Qassal cisimciyi

əmələ gətirir. Korteksin özü üç təbəqəyə – kapsula ilə bilavasitə təmasdakı subkapsulyar (kapsulaaltı), dərin qabıq və kortiko-medulyar təbəqələrinə bölünür. Bəzən subkapsulyar təbəqə ayrıca bir sahə kimi fərqləndirilir. Müxtəlif təbəqələrdə məskunlaşmış T-limfositləri özlərinin yetişmə dərəcələrinə görə bir-birlərindən fərqlənirlər. Subkapsulyar təbəqədə sümük iliyindən təzə miqrasiya etmiş T-prolimfositləri yerləşirlər. Bunlar bölünməkdə olan T-limfositləridirlər. Onlar inkişaf etdikcə qabığın dərin qatlarına doğru hərəkət edirlər. Bunlar bölünməkdə olan yetişmiş T-limfositləridirlər. Subkapsulyar zonanın əsasını epitelial hüceyrələr, o cümlədən qidalandırıcı «dayə» hüceyrələr və makrofaqlar təşkil edir. Korteksin daxili təbəqəsində limfoblastlardan törənmiş və bölünməsi başa çatmış kiçik T-limfositləri yerləşirlər. Bu hüceyrələr dendritli hüceyrələr və makrofaqlarla təmasda olurlar ki, bu da onların diferensiasiya və seleksiyası üçün vacibdir. Timusun kortiko-medulyar təbəqəsində limfositlərin daha inkişaf etmiş formaları yerləşir. İnkişafını tamamlamış yetkin T-limfositlər (naiv limfositlər) kortiko-medulyar zonadan yüksək endotelial venullar vasitəsilə qana daxil olaraq timusu tərk edir, periferik limfoid toxuma və orqanlara keçirlər.

Sitoloji və histoloji baxımdan timusun daxili hissəsinin iki cür kompartmentdən ibarət olmasını təsəvvür etmək olar. Bunlardan biri qan damarları və sinir liflərini müşayiət edən, adi birləşdirici toxuma ilə təmsil olunan stromadır. Stroma fibroblastlardan, kapilyarların endoteli hüceyrələri və liflərdən təşkil olunmuşdur. Onun perivaskulyar (damarətrafi) sahəsində əsasən makrofaqlar, az miqdarda isə plazmatik hüceyrələr və mastositlər (nəhəng hüceyrələr) yerləşirlər. Vəzin daxili hissəsinin əsasını epitelial hüceyrələrdən formalaşmış karkas təşkil edir. Bu hüceyrələr karkası həm də xaricdən örtürlər. Karkasın daxilində timositlər məskunlaşır.

Timusun hüceyrələri, onların timusdaxili lokalizasiyası və yerinə yetirdikləri funksiyalar cədvəl 3.1-də göstərilmişdir.

Cədvəldə göstərilən hüceyrələr retikulyar karkasın dayağını və inkişafda olan timositlərin mikroəhatəsini formalaşdırırlar. T-prolimfositlərin yetişməsi onların bu hüceyrələrlə qarşılıqlı təsirdə olması sayəsində baş verir. Timusun retikulyar karkasının əsas və spesifik hüceyrələri epitelial hüceyrələr sayılır. Quruluşuna, funksiyasına və fenotipinə görə bu hüceyrələrin bir neçə tipi ayırd edilir. Bunlardan əsasları sekretor, retikulyar və dayə (qidalandırıcı) hüceyrələrdir (cədvəl 3.2).

Cədvəl 3.1

Timusun hüceyrələri, onların lokalizasiyası və funksiyaları

Stromanın hüceyrələri	Lokalizasiyası	Funksiyası	Humoral məhsulları
	ili sahəsi	diferensiasiyası, müsbət seleksiyası	monları KSF (QM, QM), PGE2
	ün sahələri	diferensiasiyası, mənfi seleksiyası	
hüceyrələr	ulyar sahə	mənfi seleksiyası	
	əşdirici toxuma sahəsi	formalaşması	hüceyrələr
hüceyrələr	si	proliferasiyası və diferensiasiyası	hüceyrələrin böyümə faktoru

Qeyd: **KSF** - koloniya stimulaedici faktor, **Q** - qranulositar, **M** – makrofaqial, **İL** -interleykin, **ŞNF** - şiş nekrozu faktoru, **PQ** – prostaqlandin.

Cədvəl 3.2

Timusun epitelial hüceyrələri

Hüceyrənin adı	Lokalizasiya	Morfoloji qurul	İfraz etdikləri maddələr
Timus epitelial hüceyrələri	Timus sahəsi	çıxıntılı, kürəkvari	
Timus epitelial hüceyrələri	Timus və medulyar sahələr	vakuol olan şaxələnmiş hüceyrələr	Timulin, timopoetin, AKTH
Timus epitelial hüceyrələri	Timusun xarici təbəqəsi	Limfositlər olan böyük şaxələnmiş hüceyrələr	
Timus epitelial hüceyrələri	Timusun qatı	Ulduzvari, vakuolsuz hüceyrələr	İL-1
Timus epitelial hüceyrələri	Timusun qatı	Ulduzvari, vakuolsuz hüceyrələr, buynuzlaşma nişanəli hüceyrələr	

Qabığın xarici təbəqəsində və beyin qatında yerləşmiş sekretor hüceyrələr müxtəlif hormonal maddələr, o cümlədən timozinin müxtəlif formalarını, timulin və timopoetin ifraz edirlər. α_1 -timozin, timulin və timopoetin qana daxil olub hormon kimi fəaliyyət göstərilir. Belə hesab olunur ki, limfositlərin timusdaxili inkişafında bu maddələr ikincidərəcəli, köməkçi funksiyaları yerinə yetirirlər. Lakin periferik limfoid toxuma və orqanlarında timositlərin yetişməsinin başa çatdırılmasında, onların funksional aktivliklərinin saxlanılmasında (məs, İL-2 ifrazında) onlar mühüm rol oynayırlar.

Limfositlərin timusdaxili yetişməsində onların stromal hüceyrələrlə birbaşa əlaqəsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Timusun sekretor hüceyrələri tərəfindən sintez olunan maddələr çoxdur. Onlardan bəziləri sinir siqnallarının ötürülməsində (neyrotransmitterlər, anoloji funksiya timopoetinə də aiddir) iştirak edir, digərləri endorfin (endogen ağrısızlaşdırma faktorları) funksiyasını yerinə yetir. Timusda həmçinin AKTH (adrenokortikotrop hormonu), prolaktin, vazopressin, somatostatin, oksitosin, neyrofizin kimi digər hormonal maddələr sintez olunur.

Hormonal maddələrdən əlavə timusun epitelial hüceyrələri bir sıra sitokinlər – İL-1, 6, 7, KSF (koloniyastimulaedici faktorlar) da sintez edirlər. Bu maddələr T-limfositlərinin proliferasiyası və diferensiasiyası üçün lazım olan maddələr sırasına aiddirlər. Bunların içərisində mühüm əhəmiyyət kəsb edən İL-7 (interleykin-7)-dir.

Timus epitelisinin retikulyar hüceyrələri karkas funksiyasını daşıyırlar. Onlar həmçinin inkişafda olan timositlərin mikroəhatəsini təşkil edir və onlarla birbaşa kontakt yaradırlar. Bu kontaktın əsasında timositlər və epitelial hüceyrələrin səthində yerləşən molekullar durur. Məsələn, timositlərin CD2 zülalı, epitelial hüceyrələrin CD58 (LFA-3), integrinlərin isə İCAM-1, VCAM-1 molekulları ilə kompleks əmələ gətirir. Timositlərin VLA-4 və VLA-5 integrinləri epitelial hüceyrələrinin səthindəki fibronektinlə birləşir (fibronektin hüceyrəarası matriksdə də olur).

Epitelial hüceyrələr, ələlxüsus da səthində MHC II sinfinin zülalları ekspressiya olunanlar, yetişməkdə olan limfositlərin müsbət seleksiyasında mühüm rol oynayırlar. Kontakt yalnız limfositlərin yox, hər iki tip

hüceyrənin funksional aktivliklərinin inkişafı üçün lazım olan səthlərdən biridir. Epitelial hüceyrələrin aktivləşməsində T-limfositlər tərəfindən sintez olunan γ -interferon mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

T-limfositlərinin subkapsulyar təbəqədə mikroəhatəsini təşkil edən hüceyrələrdən biri də «dayə» (qidalandırıcı) hüceyrələridir. Morfoloji cəhətdən onlar şaxəli böyük hüceyrələrdirlər. Bu hüceyrələr yetişməmiş T-limfositlərini əhatə edərək və ya endositozla hüceyrə daxilinə keçərək, çoxhüceyrəli aqreqatlar yaradırlar. Görünür ki, endositoz dövründə T-limfositləri özlərinin inkişafı və subpopulyasiyalara bölünməsi üçün «dayə» hüceyrələrinin müxtəlif faktorlarının təsirinə məruz qalırlar. «Dayə» hüceyrələrin müsbət seleksiyadan çıxmayan limfositlərin eliminasiyası (apoptozu) və mənfi seleksiyada iştirakı da istisna olunmur.

Timusun beyin qatının xarakterik xüsusiyyətlərindən biri onun tərkibində Hassal cisimciyi adlanan törəmənin olmasıdır. Buna çəngəlvari vəzin cisimciyi də deyilir. Onun funksiyası hələlik aydınlaşdırılmamışdır. Hassal cisimciyinin ətrafında yüksək molekullu, keratinlə zəngin, deqradasiyaya məhkum epitelial hüceyrələr yerləşirlər. Güman olunur ki, Hassal cisimciyi bu hüceyrələrin utilizasiyasını təmin edir.

Timusun stromasının vacib funksional elementlərindən biri də makrofaqlar və dendritli (şaxələnmiş) hüceyrələrdir. Makrofaqlara timusun bütün sahələrində rast gəlinir. Onların təxminən yarısı aktivləşmiş formadadır və səthlərində MHC genlər kompleksinin II sinfinin qlikoproteinləri (İa-antigenləri) ekspressiya olunmuşdur. Makrofaqlardan fərqli olaraq, dendritli hüceyrələr əsasən timusun kortiko-medulyar bağında məskunlaşırlar. Onların hamısı İa-antigenlərinə malikdirlər. İa⁺-makrofaqlar və xüsusən də dendritli hüceyrələr timositlərin differensiasiyasında və autoantigenlərə qarşı toleranlığın yaranmasında mühüm rol oynayırlar. Bunun üçün göstərilən hüceyrələrlə timositlərin birbaşa kontaktda olmaları lazım gəlir. Kontaktın yaranmasında bir sıra adgeziya molekulları (CD4, CD8, CD86, β_2 -inteqrinlər, İCAM-1) iştirak edir. T-limfositlərinin müsbət seleksiyası epitelial hüceyrələrin, mənfi seleksiyası isə makrofaq və dendritli hüceyrələrin köməyi ilə aparılır. Dendritli hüceyrələrsiz bu proses getmir. Seçmənin əsasında avtoməntiqi MHC molekulları ilə limfositlərin TCR (T-limfositləri reseptorları) arasında yaranan qarşılıqlı təsir durur. Adgeziya molekulları isə burada köməkçi rol oynayaraq, TCR MHC molekulları siqnalını gücləndirir. İa⁺ makrofaqlar İL-1, İL-6 və α -SNF-u ifraz edirlər. Onlar timositlərin böyüməsində kofaktor funksiyasını yerinə yetirirlər.

Güman olunduğuna görə, başqa orqanlardan fərqli olaraq timusun dendritli hüceyrələri və makrofaqlar timusa hazır şəkildə daxil olmayıb, bu orqanın özündə sümük iliyindən miqrasiya etmiş limfoid və mieloid hüceyrələrin sələfindən formalaşır.

Yuxarıda adları çəkilən hüceyrələrdən başqa timositlərin timusda inkişafında fibroblastlar da müəyyən rol oynayırlar. Onlar timositlərin inkişafının ilk mərhələləri üçün lazım olan İL-6, 7, KSF (kaloniya stimuleedici faktor), kötük hüceyrələri faktoru, β -transformasiya faktoru və s. ifraz edirlər.

Məməlilərdə cinsi yetişkənlik dövründən başlayaraq orqanizmin yaşlaşması ilə əlaqədar timusun kiçilməsi (atrofiyası və ya involyusiyası) müşahidə olunur. Bu prosesə timusun involyusiyası deyilir. İnvolyusiya prosesi vəzin əsas etibarlı ilə qabıq təbəqəsini (korteksi) əhatə edir. Beyin təbəqəsi demək olar ki, dəyişmir. Müəyyənləşdirilmişdir ki, timusun atrofiyası kortikal timositlərin böyrəküstü vəzilərin kortikosteroid hormonlarına qarşı həssaslığı ilə bağlıdır. Stress və hamiləlikdən bu hormonların miqdarının qanda artması timusun involyusiyasını sürətləndirir. İnvolyusiya nəticəsində timusun epitelial kompartimenti piy hüceyrələri və birləşdirici toxuma ilə

əvəz olunmağa başlayır və vəzin hormonal aktivliyi zəifləyir. Belə hesab olunur ki, immun sisteminin yaşla əlaqədar zəifləməsində və qocalma prosesinin yaranmasında timusun atrofiyası mühüm rol oynayır.

İnvolyusiya prosesi timusda T-limfositlərinin generasiyasını kəskin azaltsa da tam dayandırmır. Yaşlı orqanizmlərdə görünür ki, zəif də olsa timusda T-limfositləri yaranır. Bundan əlavə yaşla əlaqədar periferik T-limfositlərinin avtonomluğu yüksəlir və onların timusdan asılılığı zəifləyir. Onlar periferik orqanlarda bölünüb çoxala və differensiasiyaya uğrayaraq immun kompetentliyinə malik limfositlərə çevrilə bilirlər. Immunologiyanın maraqlı problemlərindən biri olan bu proses hələlik yaxşı tədqiq olunmamışdır.

Limfositlərin embrional timusda inkişafı bəzi xüsusiyyətlərinə görə yaşlı timusdakı inkişafdan fərqlənir. Timusun stromal elementlərinin əsası qoyulduqdan sonra (siçanlarda və quşlarda embriogenezin 9-cu günündən etibarən) buraya embrional qaraciyərdən bir neçə axın şəklində ikiqat «neqativ» - CD4⁻CD8⁻ T-sələf hüceyrələri daxil olur. Məsələn, quşlarda bu miqrasiya axını embriogenezin 6-8-ci, 12-14-cü və 18-21-ci günlərində müşahidə edilir. Analoji axınlar məməlilər üçün də xasdır. Siçanlarda bu proses embrional inkişafın 11-13 və 17-19-cü günlərində baş verir.

İnkişaf prosesində birinci növbədə $\gamma\delta^+$ - limfositləri formalaşır. Özü də reseptorların formalaşmasında V_γ və V_δ gen seqmentlərinin məhdud miqdarından istifadə edilir. Əvvəlcə $V_\gamma3$, $V_\delta1$, bir az sonra isə $V_\gamma4$, $V_\delta1$ reseptorlu T-limfositləri yaranır. Birincilər dərinin epidermisinə, ikincilər isə selikli qişaya emiqrasiya edib bu orqanlarda bölünməklə öz yerli, timusdaxili populyasiyalarını müəyyən səviyyədə saxlaya bilirlər. İkişafın sonrakı mərhələlərində periferik limfoid orqan və toxumaların çoxları üçün xarakterik populyasiyaları ($V\gamma2^+$, $V\gamma1.1^+$, $V\gamma1.2^+$) yaranır və postnatal dövrün birinci iki həftəsi müddətində timusu tərk edirlər. Belə hesab olunur ki, onların da populyasiyaları əsasən yerli bölünməklə müəyyən səviyyədə saxlanılır. $\gamma\delta^+$ -T- limfositlərinin bu populyasiyaları da timusa daxil olmuş ilk axının sələf hüceyrələrindən törəyirlər.

Embriogenezin axırlarına yaxın ikinci axının nümayəndələrinin $\alpha\beta^+$ -limfositləri törəyir və postnatal dövrün birinci həftəsinin sonundan etibarən periferik limfoid orqan və toxumalarında məskunlaşırlar. $\alpha\beta^+$ -T-limfositləri yalnız timusda yetişə bilir. Onların reseptor repertuarı $\gamma\delta$ -limfositlərinə nisbətən çox genişdir. Bu da onların çox yüksək spesifikliyə malik olmasına imkan verir. $\gamma\delta$ - reseptorlarının spesifikliyi isə məhduddur.

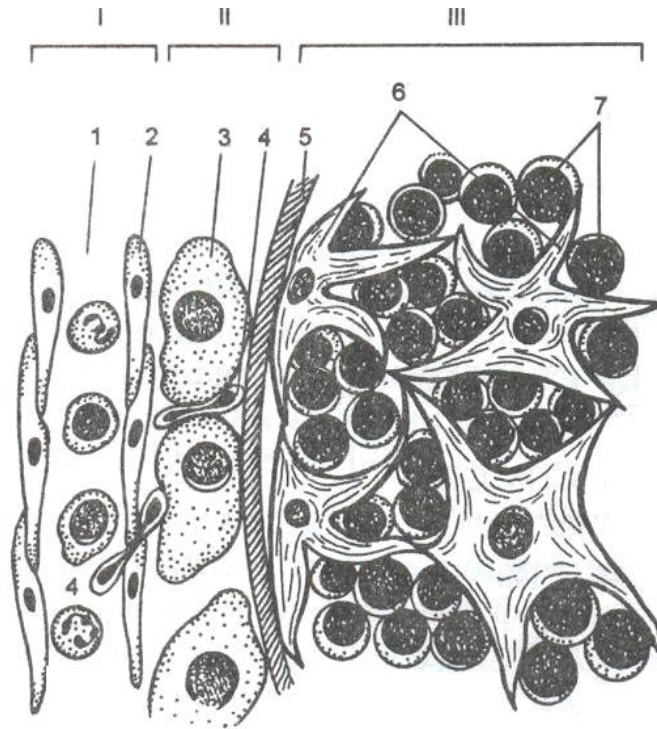
3.2.1. T-sələf hüceyrələrinin timusa miqrasiyası və hemotomik baryer

Postnatal periodun 7-ci günündən başlayaraq sümük iliyindən daim timusa T-sələf hüceyrələri daxil olur, bölüb çoxalır, diferensiasiyaya uğrayaraq əsasən $\alpha\beta^+$ -T-limfositlərinə çevrilir və timusu emiqrasiya edərək periferik T-limfositləri populyasiyasına qoşulur. Yetişmə prosesi təxminən 20 gün çəkir və bu müddət ərzində «üçqat mənfi» (CD3⁻CD4⁻CD8⁻) prolimfositlərdən «birqat müsbət» (CD4⁺ və ya CD8⁺) hüceyrələr əmələ gəlir. Sələf hüceyrələri kortiko-medulyar bağın damarları vasitəsi ilə əvvəlcə timusun subkapsulyar qatına keçir, yetişdikcə qabıq qatın daxili təbəqələrinə keçirlər və kortiko-medulyar sahədən timusu tərk edirlər. Timusun beyin qatında orada daim məskunlaşan yetişmiş limfositlər qalırlar.

T-prolimfositlərin daşdığı qan damarları ilə timusun epitelial sahəsi arasında üç hüceyrə təbəqəsindən ibarət hemotomik baryer yerləşir (şək.3.2). Bunlara damarların endoteli hüceyrələri, onu əhatə edən makrofaqlar və timusun xarici bazal membranı aiddir. Baryerin olması qan damarı və timus arasında hüceyrə və makromole-

kulların mübadiləsini məhdudlaşdırır. Bu baryerdən yalnız müəyyən hüceyrə və molekullar timusa daxil ola bilər.

T-prolimfositlərinin timusda inkişafı çox mərhələli və mürəkkəb bir prosesdir.



Şəkil 3.2. Timusun hemotomik baryeri

I – qan damarı; **II** – perivaskulyar sahə; **III** – timusun epitelial sahəsi **1** – qan damarı; **2** – endotelial hüceyrə; **3** – makrofaq;

4 – miqrasiya edən timosit; **5** – bazal membran; **6** – epitelial hüceyrələr; **7** – timositlər

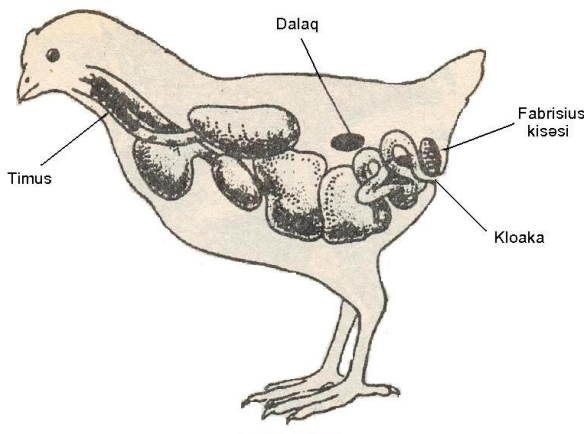
Hemotomik baryerin aradan qaldırılmasının əsasında görünür ki, limfositlər üçün xas olan «hominq» (limfositlərin istiqamətləndirilmiş miqrasiyası) prosesinin qanunauyğunluqları durur, yəni limfositlər və baryer hüceyrələrinin səthində bir-birinə komplementar olan xüsusi adgeziya molekulları mühüm rol oynayır. T-prolimfositlərinin səthində hominq reseptorları funksiyasını bir neçə müxtəlif siniflərə mənsub olan CD44, β_1 -inteqrinlər ($\alpha_4\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$) və L-selektin adgeziv molekulları yerinə yetirir. Onlar endotelial hüceyrələrin səthindəki adressinlərin müvafiq komplementar liqandları ilə birləşib kompleks əmələ gətirə bilirlər. Məsələn, CD44

endotelial hüceyrələrin qialuron turşularının törəmələrinin və hüceyrəarası matriksin fibronektin molekullarını, $\alpha_4\beta_1$ və $\alpha_6\beta_1$ integrinləri müvafiq olaraq matriksin fibronektin və laminin zülallarını, həmçinin endotelial VCAM (*Vaskular Cellular Adhesion Molekul* - Damar Hüceyrə Adgeziya Molekulu) molekullarını tanıyırlar.

L-selektin isə membran zülallarının terminal β -D-qalaktoza və β -D-N-asetil qlükozamin qalıqları ilə birləşirlər. Adgeziv molekullar arasında yaranan əlaqə nəticəsində T-sələf hüceyrələri endotelial hüceyrələr tərəfindən qan dövrənindən tutulur və saxlanılır. Daha sonra protimositlər endotelial hüceyrələr arasından sürüşüb keçir, qialuronidaza və kallogenaza fermentləri ilə bazal membranın elementlərini hidrolizə uğradaraq hemotomik baryeri dəf edir. T-prolimfositlərinin timusa miqrasiyasında müəyyən hemotaksik maddələr (məsələn, hemokinlər və limfotaksin) tərəfindən yaradılan siqnalın və MHC-in I sinfinin β_2 -mikroqlobulin molekulunun da mühüm rol oynamaları fərz edilir.

3.3. *Fabrisius kisəsi*

Quşlarda bağırsağ sonluğunun üst nahiyyəsində yerləşən və kloaka ilə əlaqəsi olan, bəzən mərkəzi, bəzən də periferik limfa orqanına aid edilən Fabrisius kisəsi (*bursa of Fabrisius*) onurğalılarda bu sinfində B-limfositlərinin əsas inkişaf yeri sayılır (şək.3.3). B-limfositlərinin adlandırılması da bu kisə ilə aparılan tədqiqatlarla əlaqədardır (bursa sözünün ilk hərfi). Fabrisius kisəsinin selikli qişadan əmələ gələn stromasının formalaşması toyuqların inkişafının 8-ci günündə baş verir. Daha sonra 6 gün ərzində bu stroma embrionların



Şəkil 3.3. Quşlarda Fabrisius kisəsinin lokalizasiyası

qaraciyərlərindəki B-limfositlərinin sələf hüceyrələri ilə məskunlaşır. Kisə öz quruluşuna görə timusu xatırladır. O da qabıq və beyin sahələrinə bölünür. Qabıq hissə trabekulalarla hissəciklərə ayrılır. Timusdan fərqli olaraq

Fabrisius kisəsi follikullara da malikdir. Məhz bu struktur xüsusiyyətinə görə kisənin həm mərkəzi, həm də periferik limfoid orqanı funksiyasını yerinə yetirməsi güman olunur. Bursanın epitel toxumaları peptid təbiətli hormonlar sintez edirlər. Lakin bu maddələr hələlik yaxşı öyrənilməmişdir. Yumurtadan təzə çıxmış cücelərdə bursanın kəsilib götürülməsi B-limfositlərinin kəskin çatışmamasına səbəb olur. Digər tərəfdən, bəzi məlumatlara görə yetişmiş B-limfositləri periferik limfoid orqanlarına keçməmişdən əvvəl timusa miqrasiya edirlər. Lakin hələlik bu məlumatlar tam dəqiqləşdirilməmişdir.

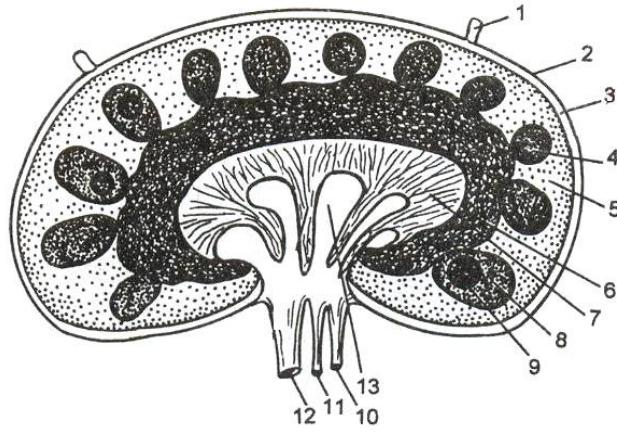
Maraqlıdır ki, cəmi 4 aydan sonra toyuqlarda bursanın atrofiyası başlayır və onun sekretor aktivliyi tədricən zəifləyir. Timusda olduğu kimi atrofiya prosesini steroid hormonlar intensivləşdirir. Göründüyü kimi, bir sıra xüsusiyyətlərinə və quruluşlarına görə bursa timusu xatırladır, lakin onu B-limfositləri üçün timusun tam analoqu olmasını qəbul etmək də düzgün olmazdı. Timus onurğalılarda əksəriyyətində T-limfositlərinin yetişdiyi orqandırsa, bursa bu funksiyaları yalnız quşların inkişafının ilk dövrlərində yerinə yetirir.

3.4. Limfa düyünləri

Limfa düyünlərinin əsas funksiyası orqanizmin müəyyən sahələrindən periferik limfa damarlarına yığılmış limfanı drenaj edərək (süzərək) onun tərkibindən yad elementləri – antigenləri və onun daşıyıcılarını tutub təmizləməkdir. Ona görə də limfa düyünləri əsasən limfa damarlarının şaxələndiyi (birləşdiyi) sahələrdə yerləşirlər. Orqanizmin bəzi «strateji» əhəmiyyət kəsb edən, məsələn, boyun, qoltuqaltı, qasıq-qarın boşluğu nahiyələrində limfa düyünləri bir-birinin yaxınlığında yığılaraq zəncirvari konqlomeratlar əmələ gətirirlər və həmin sahələrdən daxil olan limfanı drenaj edirlər. Orqanizmin üst nahiyələrində yerləşən dərialtı limfa düyünləri dəridən, orqanizmin dərinliklərində yerləşən limfa düyünləri isə tənəffüs, mədə-bağırsaq, sidik-tənəsül sistemlərinin selikli qişasından daxil olmuş antigenləri zərərsizləşdirirlər.

İnsanın limfa düyünləri öz formalarına görə dairəvidirlər və yaxud paxlaya bənzəyirlər. Onların diametri 2-8 mm hüdudunda dəyişir. Limfa düyünü bir tərəfdən içəriyə batmış şəkildədir. Bu hissədən qan damarları girib-çıxdığına görə ona *qapı* da deyilir. Limfa limfa düyününə bir neçə afferent limfa damarları ilə daxil olur, oradan isə bir efferent damarla çıxır. Xaricdən limfa düyünü kollagen təbiətli kapsula ilə örtülmüşdür. Kapsuladan içəriyə doğru bu düyünləri hissəciklərə bölən radial arakəsmələr – trabekulalar uzanır. Trabekulalar retikulyar liflərlə birlikdə düyünün karkasını yaradırlar (şəkl.3.4).

Limfa düyünün daxili hissəsində üç təbəqə (zona) ayırd edilir – xarici kapsulaltı sinus, qabıq və beyin təbəqələri. Qabıq təbəqəsinin üst hissəsi *B-hüceyrə sahəsi* (zonası) və ya *korteks* adlanır. Bu sahədə B-limfositlərinin toplandığı follikullar yerləşirlər. Follikulların stromal elementləri arasında həmçinin follikulyar dendritli hüceyrələr məskunlaşır. Bu follikullara *birincili* (ilkin) *follikullar* deyilir. İmmunoloji reaksiya yarandıqda follikullarda bölünmə mərkəzi yaranır. Bu cür follikullar *ikincili follikullar* adlanır. İkincili follikullarda B-limfositlərdən başqa həmçinin follikulyar dendritli hüceyrələr, makrofaqlar və dendritli hüceyrələrlə təmasda olan CD4⁺ T-limfositləri də olur. İmmunoloji reaksiya zamanı dendritli hüceyrələr antigeni öz səthlərində uzun müddət ərzində saxlayır. Bu bölünmə (rüşeym) mərkəzlərində yaddaş hüceyrələrinin formalaşması üçün vacib olan şərtlərdən biridir. Follikulları əhatə edən sahələrdə həm B-, həm də T-limfositlərinə rast gəlinir.



Şəkil 3.4. Limfa düyünün quruluşu

- 1 – afferent limfa damarları; 2 – kapsula; 3 – yan sinus;
 4 – birincili follikul; 5 – korteks; 6 – parakorteks; 7 – medula (beyin qatı); 8 – ikincili follikul; 9 – rüşeym mərkəzi; 10 – arteriya;
 11 – vena; 12 – efferent limfa damarı; 13 – medulyar sinus.

Qabıq təbəqənin daxili hissəsi parakortikal sahə adlanır və burada yalnız T-limfositləri məskunlaşırlar. Timus vəzisi çıxarılmış və timusdan irsi məhrum (*nude* - çılpaq) mutant siçanlarda parakortikal sahə inkişaf etmədiyinə görə ona *timusasılı təbəqə* (sahə) də deyilir. Parakortikal sahədə həmçinin interdigitat hüceyrələr də məskunlaşırlar. Bu parakortikal sahə üçün xarakterik bir xüsusiyyətdir. Limfa düyünlərinin müxtəlif sahələrində, ələlxüsus da, B- və T-limfositlərinin yerləşdiyi sahədə makrofaqlara da rast gəlinir.

Parakortikal interdigitat hüceyrələrin (çıxıntıları ilə bir-birinə sarılmış hüceyrələrdir) səthləri MHC-nin II sinfinin molekulları ilə zəngindir. Bu hüceyrələr ya dəridən (Langerhans hüceyrələri), ya da selikli qişadan (dendritli hüceyrələr) antigeni prosesinqə uğratdıqdan sonra limfa düyünlərinə daxil olurlar və antigenəqdimədən hüceyrələr rolunda çıxış edirlər. Düyünün əsas hissəsi qabıq təbəqənin payına düşür.

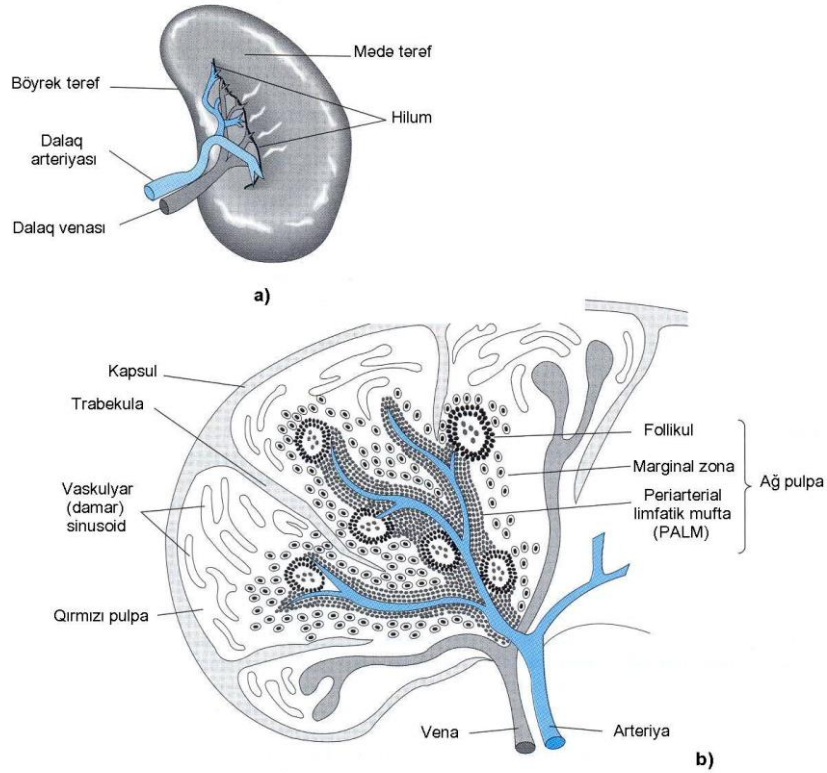
Limfa düyünlərinin beyin sahəsi limfatik sinusları bir-birindən ayıran retikulün limflərindən, B- və T-limfositlərdən və plazmatik hüceyrələrdən təşkil olunmuş qaytanvari ipləri xatırladan quruluşa malikdir. Sinuslar boyunca makrofaqlar yerləşirlər. Limfa mayesinin afferent damarlardan efferent damarlara keçməsi zamanı faqositar hüceyrələr korpuskulyar antigenləri tutaraq onları limfa düyünlərinin müvafiq sahələrinə gətirirlər.

Limfa düyünlərində həm humoral, həm də hüceyrə tipli immunoloji reaksiyalar yaranır. Düyünlərdə T-limfositlərinin miqdarının B-limfositlərinə nisbətən təxminən 30-35% çox olması və antigenlə stimula zamanı çox vaxt Th1-lərin yaranması limfa düyünlərində hüceyrə tipli immunoloji reaksiyaların yaranmasının üstünlük təşkil etdiyini göstərir.

3.5. *Dalaq*

Limfa damarlarındakı limfanın drenajını təmin edən limfa düyünlərindən fərqli olaraq dalaq antigenin hematogen yayılması yolunda yerləşir və qanın yad cisimlərdən təmizlənməsinə (zərərsizləşdirilməsinə) xidmət edir. Dalaq multifunksional orqandır. İmmunoloji funksiyadan başqa, dalaq bir çox heyvanlarda qanyaradıcı orqan kimi də fəaliyyət göstərir. O, həmçinin ölmüş eritrositlərin qandan süzülüb təmizlənməsi, qan rezervuarı və s. kimi funksiyaları da yerinə yetirir. Yaşlı orqanizmdə dalağın çəkisi 180-250 g, uzunluğu təxminən 13 sm, eni isə 8 sm-dir. O, qarın boşluğunun sol tərəfində mədənin arxa nahiyyəsində bilavasitə diafraqmanın altında yerləşir. Xaricdən dalaq keratin liflərindən təşkil olunmuş kapsulla örtülmüşdür. Kapsuldan orqanın daxilinə doğru arakəsmələr – trabekulalar uzanır. Trabekulalar retikulyar stroma ilə birlikdə dalağın içərisi müxtəlif hüceyrələrlə dolu olan karkasını əmələ gətirir. Dalaqda iki əsas toxuma – qırmızı və ağ pulpa ayırd olunur. Onun möhtəviyyatının əsas hissəsini qırmızı pulpa təşkil edir. Ağ pulpa qırmızı pulpanın tərkibində səpələnmiş adacıqları xatırladır (şək.3.5).

Dalağın immunoloji funksiyası əsasən limfoid toxumasından təşkil olunmuş ağ pulpa ilə əlaqədardır. Ağ pulpanın hüceyrələri trabekulalardan bura daxil olan arteriolların ətrafında toplanaraq periarteriol limfoid muftalarını (PALM) əmələ gətirirlər. PALM-da B- və T-limfositləri sahələri ayırd olunur. Əsasən T-limfositləri ilə məskunlaşmış T-sahə (timusasılı sahə) bilavasitə arteriolları əhatə edir.



Şəkil 3.5. Dalaq və onun quruluşu
a) ümumi görünüşü; b) quruluşu

Onun ətrafında isə B-limfositləri ilə zəngin follikullar (B-sahə) yerləşir. Öz quruluşlarına görə bu follikullar limfa düyünündəki follikulların analoqlarıdır. Burada da birincili (stimulə olunmamış) və çoxalma mərkəzlərinə malik ikincili (antigenlə stimulə olunmuş) follikullar var. Çoxalma mərkəzlərində həmçinin immunoloji yaddaş hüceyrələrinin yaranması üçün vacib olan follikulyar dendritli hüceyrələrə və makrofaqlara da rast gəlinir. Follikulların kənar hissələrində timusasılı olmayan II tip antigenlərlə (məs., polisaxaridlərlə) aktivləşdirilən B-limfositlərinin subpopulyasiyaları və ixtisaslaşmış makrofaqlar məskunlaşırlar. Makrofaqlar və dendritli hüceyrələr dalaqda antigeni B-limfositlərinə təqdim edirlər. Pulpaya daxil olan arteriollardan şaxələnən kapilyarlar vasitəsi ilə limfositlər asanlıqla PALM-a daxil ola və çıxı bilirlər. PALM kənar hissələrdən onu qırmızı pulpadan ayıran yan və ya marginal zona ilə əhatə olunur. Marginal sahənin özündə də çoxlu miqdarda makrofaqlar, antigen-təqdim edən hüceyrələr, B-limfositləri və təbii killer hüceyrələri yerləşir.

Qırmızı pulpa venoz sinosoidlər və retikulyar liflərdən təşkil olunmuşdur. Onun daxili hissəsi yerli (oturaq) makrofaqlarla, eritrositlərlə, trombositlərlə, qranulositlərlə, limfositlər və çoxlu plazmatik hüceyrələrlə doldurulmuşdur. Qırmızı pulpa immunoloji funksiya ilə yanaşı trombositlərin, eritrositlərin və qranulositlərin deposu rolunu da yerinə yetirir. Burada həmçinin funksiyasını itirmiş yararsız trombosit və eritrositlərin hemokatezezi (parçalanması) prosesi də baş verir. Dalaqda qanın depolaşdırılması (toplanması) və hemokatezezi qan damarlarının oradakı xüsusi quruluşları ilə əlaqədardır. PALM-la əhatə olunmuş mərkəzi arteriollardan çıxan kapilyarlar sərbəst sürətdə birbaşa qırmızı pulpaya açılır və burada yararsız eritrositlər və trombositlər makrofaqlar tərəfindən tutulub məhv edilir. Sağamat qalmış hüceyrələr isə venoz kapilyarlara keçərək yenidən qan dövrəsinə qayıdırlar.

Dalaqda plazmatik hüceyrələrin miqdarı immunoloji reaksiyalarla da yüksək olur. Bu orqanizmdə daim rast gəlinən antigenlərə (məs., qida antigenləri) qarşı immunoloji reaksiyaların ilk növbədə dalaq tərəfindən yaradılması ilə əlaqədardır. Dalaqda limfa düyünlərindən fərqli olaraq B-limfositləri T-limfositlərinə nisbətən daha çoxdur. Bu humoral tipli immunoloji reaksiyaların dalaqda üstünlük təşkil etdiyini göstərir (limfa düyünlərindəkinin əksinədir).

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, dalaq afferent limfa damarlarından məhrumdur. Limfa mayesi dalaqdan efferent limfa damarları ilə toplanıb çıxarılır.

3.6. Selikli qişanın limfoid sistemi

Limfoid toxuma və hüceyrələr bütün tip – mədə-bağırsağ, tənəffüs və sidik-tənasül sistemlərinin selikli qişaları üçün xarakterikdir. İmmun sisteminin bu şöbəsi immunnoloji müdafiənin böyük bir hissəsini təşkil edir. Yalnız onu qeyd etmək kifayətdir ki, yaşlı orqanizmin selikli qişanın səthi təxminən 400 m²-dir (müqayisə üçün dərinin səthi təx. 1,8 m²-dir).

Selikli qişanın limfoid sistemi bu orqanların xüsusi lövhəciklərində (*lamina propria*) və toxumaları altında səpələnmiş şəkildə yerləşən individual hüceyrə, kapsulsuz follikullar və bu follikulların qruplaşması nəticəsində əmələ gələn törəmələr (qruplaşmış limfatik follikullar və ya Peyer törəmələri) və toxumalarla təmsil olunmuşdur (badamcıqlar, appendiks).

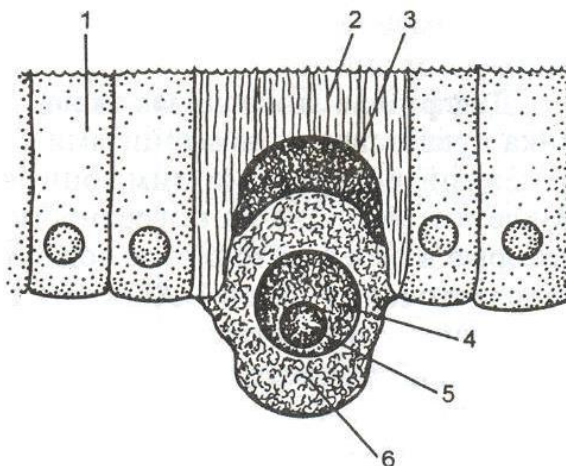
3.6.1. Selikli qişanın limfoid toxumaları

Valdeyer həlqəsini əmələ gətirən udlaq, damaq və dil badamcıqları öz təbiətlərinə görə selikli örtüyün kriptləri və birləşdirici toxuma təbəqəsi arasında toplanmış limfoid toxumasından ibarətdir. Limfositlər badamcıqlarda follikullar və follikullararası sahədə toplanır. Badamcıqların follikullarının quruluşu digər limfoid orqanlarının follikullarının quruluşuna bənzəyir. Bunlarda da follikullararası sahənin əsasını retikulyar stroma təşkil edir. Onun ilgəkləri arasında limfositlər məskunlaşır. Badamcıqlarda səthində İgA olan B-limfositlərinin miqdarı dalaqdakına nisbətən çoxdur. Appendiksdə follikullar bu orqanın boşluğunu əhatə edən

qruplaşmış düyünlər əmələ gətirir. Bu düyünlər həmçinin selikaltı təbəqəyə də daxil olurlar. Yaşla əlaqədar olaraq appendiksin limfa toxuması və onun tərkibindəki follikullar atrofiyaya uğrayırlar.

Qruplaşmış limfatik follikullar (Peyer törəmələri) adətən yoğun bağırsağın aşağı nahiyələrində yerləşir. Onları üst tərəfdən enterositlər arasında səpələnmiş xüsusi epiteli hüceyrələri örtür. Bunlara M-hüceyrələr (bağırsağ boşluğuna yönəlmiş hissələri (mikroqırışlar əmələ gətirdiklərinə görə bu cür adlandırılmışlar) və ya follikula-assosiasialı hüceyrələr deyilir. M-hüceyrələrinin bazolateral sahələrinin plazmatik membranının invaqinasiyası (əyilməsi) nəticəsində içərisində B-, T- limfositləri, dendritli hüceyrələr və makrofaqlar yerləşmiş «cibciklər» əmələ gəlir. Antigenlər və mikroblar M-hüceyrələri tərəfindən həyata keçirilən transsitoz nəticəsində bu «cibciklərə» daşınır, oradan isə selikli qişanın subepitelial limfoid toxumalarına ötürülür. M-hüceyrələrinə yalnız Peyer törəmələrində deyil, selikli qişanın digər limfoid törəmələrində də rast gəlinir.

Peyer törəmələrinin sxematik quruluşu şəkil 3.6-da göstərilmişdir. Törəmədə üç sahə ayırd etmək olar – örtük, limfositlərlə əhatə olunmuş arteriol və follikul sahələr. M-hüceyrələrindən təşkil olunmuş örtük sahə törəməni bağırsağ boşluğu tərəfdən əhatə edir. Bu sahədə B- və T-limfositləri də məskunlaşır. Onlar ilə M-hüceyrələri təmasda olur. Örtüyün əks tərəfində B follikulyar sahə yerləşir. Digər follikullarda olduğu kimi burada da B-limfositləri toplanırlar. Onların 20%-i səthində İgA izotipi olan limfositlərdirlər. Follikullardan daxilə doğru arteriollar keçir. Onların ətrafında əsasən T-limfositlərinə rast gəlinir. Ümumiyyətlə Peyer törəmələrindəki limfositlərin təxminən 45%-i T-hüceyrələrin payına düşür. Onların 95% $\alpha\beta$, cəmi 5%-i isə $\gamma\delta$ -reseptor tipinə aiddir. Həpərlər T-limfositlərinin 60%-ni, T-sitotoksik hüceyrələr 25%-ni, CD4⁺CD8⁻ hüceyrələr isə 5%-ni təşkil edir.



Şəkil 3.6. Qruplaşmış limfatik follikulun (Peyer törəməsinin) quruluşu

1 – enterosit; 2 – epitelial kümbəz (M-hüceyrələr); 3 – subepitelial kümbəz; 4 – follikul; 5 – rüşeym mərkəzi; 6 – T-asılı sahə

Qoyunlarda Peyer törəmələrinin örtük (kupol) hissəsi B-limfositlərinin formalaşmasında mühüm rol oynayır. Bu heyvanların follikullarında B-limfositlərin miqdarı 95%-ə çatır. Güman olunduğuna görə məməlilərin bəzi növlərində analoji funksiyaları piylik yerinə yetirir.

3.6.2. Selikli qişanın immunositləri

Selikli qişanın tərkibində müəyyən quruluşa malik ümumi bir sistem əmələ gətirən limfoid toxuması ilə yanaşı immunoloji funksiyaları yerinə yetirən, lakin səpələnmiş individual şəkildə yerləşən limfositlərə və digər immunositlərə də rast gəlinir.

3.6.2.1. Selikli qişanın limfositləri

Mədə-bağırsağ, tənəffüs və urogenital sistemlərin selikli qişalarında çoxlu miqdarda diffuz şəkildə yerləşən limfositlərə və plazmatik hüceyrələrə rast gəlinir. Bu hüceyrələr əsasən xüsusi təbəqənin (*lamina propria*) və epitelial təbəqənin limfositləridirlər.

Xüsusi təbəqədəki limfositlərin əksəriyyəti aktivləşmiş T-limfositləridir. Lakin burada həmçinin çoxlu miqdarda aktivləşmiş B-limfositləri və plazmositlər də vardır. Limfositlərinin əksəriyyəti səthi İgA reseptoruna malikdir. Plazmatik hüceyrələr də İgA sintez edirlər. Bu molekullar dimer şəkildə epitel hüceyrələrindən keçərək (transsitoz) bağırsağın boşluğuna ötürürlər. Xüsusi təbəqənin B-limfositləri öz başlanğıcını qarın boşluğundakı B1-limfositləri subpopulyasiyasından götürürlər. Xüsusi təbəqənin T-limfositləri öz subpopulyasiyalarına görə dalaq və limfa düyünlərindəki limfositlərdən az fərqlənirlər.

Epitelialarası limfositlər əsasən T-limfositləridirlər. Onlar öz fenotiplərinə görə xüsusi təbəqənin T-limfositlərindən fərqlənirlər. Burada məskunlaşmış limfositlər insanda əsasən üç populyasiyaya bölünürlər. Onların 25%-i səthlərində $\alpha\beta$ -tipli reseptorlu $CD3^+$ hüceyrələri təşkil edirlər. Öz növbəsində bu limfositlərin 85-95%-i $CD8^+$ markerli T-sitotoksik, 1-15%-i isə $CD4^+$ markerli T-helper hüceyrələridir. Axırncıların səthində $CD2$, 5, 7 markerləri ilə yanaşı yaddaş hüceyrələri üçün xarakterik olan $CD45RO$ markerləri yerləşir. Bu da onların «naiv» hüceyrələrə yox, yaddaş hüceyrələrinə aid olduqlarını göstərir. Yoğun bağırsaqda $\alpha\beta$ -tipli hüceyrələrin miqdarı, nazik bağırsaqda olduğundan çoxdur. Bağırsaqdakı helper hüceyrələri antigenlə aktivləşdikdə əsasən humoral immuniteti stimula edən Th-2 subpopulyasiyasına çevrilirlər.

Epitelialarası T-limfositlərinin digər populyasiyası $\gamma\delta$ -reseptorlu $CD3^+$ -hüceyrələridir. Onların payına ümumi T-limfositlərinin 15%-i düşür ki, onun da yalnız 30%-i $CD8$ (sitotoksik) markerinə malikdir. Qalanları isə subpopulyasiya markerlərindən məhrumdurlar. $\gamma\delta$ -tipli limfositlərin səthlərində $CD5$ olmaması da onları $\alpha\beta$ -tipli hüceyrələrdən fərqləndirir. Bağırsaqların selikli qişanın $\gamma\delta$ -tipli limfositlərinin bir qisminin reseptorlarının formalaşması timusdan asılı olmadan gedir. Bu proses də RAG (rekombinasiya fermenti) fermentləri ilə aparılır.

Epitelilararası limfositlərin üçüncü populyasiyasını yetişməmiş T-limfositləri təşkil edir. Onların miqdarı təx. 10%-ə bərabərdir. Bu hüceyrələr ya ikiqat müsbət ($CD4^+CD8^+$) ya ikiqat mənfi ($CD4^-CD8^-$) yetişməkdə olan T-limfositləridirlər.

3.6.2.2. Selikli qişanın qeyri-limfosit immunositləri

Həzm, tənəffüs və urogenital sistemlərin selikli qişalarında immunoloji funksiyalarını yerinə yetirən iki tip qeyri-limfosit təbiətli hüceyrələrə rast gəlinir. Bunlardan biri dendritli hüceyrələrdir. Onlar öz quruluşlarına və funksiyalarına görə epidermisin Langerhans hüceyrələrinə (şaxəli ağ epidermositlər) oxşayırlar. Onlar asanlıqla antigeni özlərinə birləşdirir, lakin T-limfositlərinə, demək olar ki, təqdim edə bilmirlər. Onların antigen təqdim etmə xüsusiyyətləri limfa düyünlərinə miqrasiya etdikdən sonra, və ya onların məskunlaşdığı yerdə iltihab prosesində QM-KSF (qranulyar-monofaqositar koloniyastimuləedici faktor) və α -ŞNF (α -şiş nekrozu faktoru) faktorlarının təsiri nəticəsində baş verir. Dendritli hüceyrələr limfa mayesi ilə miqrasiya edərək yeniləşirlər.

Selikli qişanın ikinci qeyri-limfosit təbiətli immunositləri bu toxumaların epitelial hüceyrələrinin özləridirlər. Adi halda (normada) onlarda immunosit xüsusiyyətləri yoxdur. Lakin iltihab prosesi zamanı bu hüceyrələrin səthində II sinif MHC molekulları və İL-7 ekspressiya olunur və onlar antigeni $CD4^+$ -helperlərə təqdim etmək xüsusiyyəti qazanırlar. Bunlar isə öz növbəsində T-hüceyrələrinin, ələlxüsus T-sitotoksik hüceyrələrinin proliferasiyasını (bölünməsinə) stimulə edirlər.

3.7. Dəri ilə bağlı immun hüceyrələri

Selikli qişadan sonra orqanizmin baryer sistemi ilə bağlı olan digər hissəsi – *dəridir*. Dərinin tərkibində immunoloji funksiyaları yerinə yetirən üç tip hüceyrələr – ağ şaxəli epidermositlər (Langerhans hüceyrələri), limfositlər və keratinositlər (epidermis hüceyrələri) vardır.

Epidermisin limfositləri $\alpha\beta$ - və $\gamma\delta$ -reseptorlu T-hüceyrələrlə təmsil olunmuşdur. $\alpha\beta$ -reseptorlu T-limfositləri resirkulyasiya (dövr) edən limfositlərə aiddirlər və onların sıraları daim timusda yetişən limfositlər hesabına tamamlanır. $\gamma\delta$ -T-limfositlərinin bir hissəsini embrional dövrdə timusdan miqrasiya etmiş hüceyrələrdən törəyən limfositlər təşkil edirlər. Onlar üçün xarakterik marker TCR-in tərkibindəki V γ 3-geninin zülalidir. $\gamma\delta$ -limfositlərinin digər hissəsini timusdan kənarında yetişən və TCR-in tərkibində V γ 5-geninin məhsulu olan T-limfositləri təşkil edir. Dərinin derma hissəsində qan dövrəni ilə buraya gətirilən həm B, həm də T-limfositlərinə rast gəlinir.

Dərinin epidermisindəki Langerhans hüceyrələri antigentəqdimədən hüceyrələrdir. Onlar asanlıqla antigeni tutur, lakin həmin yerdə onu T-helperlərə təqdim edib, onları aktivləşdirə bilmirlər. Bunun üçün onlar yaxınlıqdakı yerli limfa düyünlərinə miqrasiya etməlidirlər. Miqrasiya prosesində onlar yetişir, əvvəlcə örtüklü (vual), sonra isə interdigitat hüceyrələrə çevrilirlər. Axırcılar antigeni T-helperlərə təqdim edib onu aktivləşdirmək xüsusiyyətinə malikdirlər.

Nativ dəridə keratinositlər immun sisteminə aidiyyəti olmayan və dəridə baryer funksiyasını yerinə yetirən hüceyrələrdirlər. Lakin dəri zədələndikdə mikroorqanizmlər və onların məhsullarının və həmçinin sitokinlərin təsiri nəticəsində keratinositlər aktivləşir, səthlərində adgeziya molekulları (E-kadxezin, E-selektin və s.) ekspressiya edir və müxtəlif sitokinlər (İL-1, 3, 6, 7, QM-KSF, Q-KSF, M-KSF) sintez etməyə başlayırlar. Bu maddələr isə dəridə immunoloji reaksiyaları işə salır.

3.8. Qarın boşluğunun limfositləri

Qarın boşluğunun immun sistemi özünəməxsus xüsusiyyətlərə malikdir. Orqanizmin bu hissəsində B-limfositlərinin xüsusi CD5⁺-subpopulyasiyası, αβ-T-limfositlərinin CD3⁺CD4⁺CD8⁻ (ikiqat neqativ) və γδ-T-limfositlərinin isə bəzi müxtəlif formaları yerləşirlər. Bu hüceyrələrin hamısı üç ümumi oxşarlığa malikdirlər. Birincisi, onlar mərkəzi limfoid orqanlarından (sümük iliği və timusdan) kənarında differensiasiyaya uğrayırlar. Ola bilsin ki, bu proses qarın boşluğunda gedir. İkincisi, primitiv antigentaniyan reseptorlara malikdirlər. Bu cür reseptorlar individual epitopu yox, antigen qruplarını ayırd edə bilirlər. Üçüncüsü, onlar arasında autoreaktiv hüceyrələrin miqdarı daha yüksəkdir. Qarın boşluğunda immun sisteminin bu cür «qarıbə» qurulmasının fizioloji mənası hələlik aydınlaşdırılmamışdır.

3.9. Qan və limfanın limfositləri

Qan immun sistemi hüceyrələrinin yerləşdiyi müvəqqəti yerdir. Qan vasitəsi ilə onlar qanyaradıcı orqanlardan periferik orqanlara daşınırlar. Limfositlərə gəldikdə isə, onlar qan dövrünü vasitəsi ilə dövr edərək bir limfoid toxumadan və orqanından başqasına keçirlər. Limfositlərin dövrü həmçinin limfa ilə də bağlıdır. Limfaya onlar limfa düyünlərindən və selikli qişanın limfoid toxumalarından daxil olur, sonra limfa qana qarışır və limfositlər yenidən qan dövrünü vasitəsi ilə limfoid toxuma və orqanlara daxil olurlar, yəni yerdəyişməyə məruz qalırlar.

Qanın tərkibində limfositlərin miqdarı təxminən 25%, monositlərin – 5-8%, neytrofillərin isə - 60-75%-dir. Qanda T-limfositləri B-limfositlərindən çoxdur. Ola bilsin ki, bu onların dövr etmə xüsusiyyətlərinin yüksək olması ilə bağlıdır. Elə bu xüsusiyyətinə görə qandakı T-helperlərin miqdarı da T-killerlərdən yüksəkdir. Ümumiyyətlə isə qandakı limfositlər ümumi limfositlərin təxminən 0,1%-i təşkil edir.

Qanın özünə məxsus limfosit subpopulyasiyaları mövcuddur. Buradakı limfositlər aktiv yerdəyişməyə və toxuma baryerini keçməyə qabil limfositlərdirlər. Onların içərisində bölünən və immunoloji reaksiyalarda iştirak edən limfositlər demək olar ki, yoxdur. Aktiv limfositlər adətən periferik limfoid orqan və toxumalarında cəmləşirlər. Qandakı limfositlərin əksəriyyəti yaddaş hüceyrələridir. Onlar daha mobildirlər.

Limfadakı hüceyrələrin 95%-ni limfositlər təşkil edir. Bunlardan təx. 15%-i B-limfositlərinin, qalan 85%-i isə T-limfositlərinin payına düşür. Axırıncılar arasında T-helper hüceyrələri, T-killerlərə nisbətən çoxdur.

Limfanın tərkibindəki hüceyrələrin 1-3%-i Langerhans hüceyrələrin limfa düyünlərinə miqrasiya edərək orada interdigitat hüceyrələrə çevrilməsi prosesində keçid forma sayılan örtüklü (vuala bənzər) hüceyrələrdirlər (interdigitat hüceyrələr Langerhans hüceyrələrin differensiasiyaya uğramış, antigeni T-helperlərə təqdim edən və onları aktivləşdirən formalarıdır).

3.10. Limfositlərin resirkulyasiyası

Limfositlərin resirkulyasiyası (dövr etməsi) dedikdə onların qan dövrəsi ilə orqan və toxumalara, oradan limfaya və qan damarları vasitəsi ilə yenidən qan dövrəsinə daxil olmaları nəzərdə tutulur. Resirkulyasiya nəticəsində periferik immun sisteminin limfositləri ümumi bir pul (məcmu) əmələ gətirirlər. Resirkulyasiya müəyyən bir limfoid orqanını tərk etmiş limfositə istənilən başqa bir limfoid orqanına daxil olmağa imkan verir. Limfositlərin milyonlarla klonlardan ibarət olmasını və hər bir klonda hüceyrələrin miqdarının məhdud olması nəzərə alınsa resirkulyasiyanın immun sistemində nə dərəcədə böyük əhəmiyyət kəsb etməsi asanlıqla başa düşülə bilər. Resirkulyasiya sayəsində klonları təşkil edən hüceyrələr orqanizmin bütün sahələrini nəzarətdə saxlayır. Yetkin «naiv» limfositlərin əksəriyyəti gün ərzində 1-2 dəfə limfoid orqanından resirkulyasiyaya daxil olur və orqana yenidən qayıdırlar. Sirkulyasiya müddəti təxminən 1 saat çəkir.

Resirkulyasiyanın baş tutması limfositlərin yüksək hərəkətli olması və onların limfoid toxumalarının hüceyrələri ilə əlaqə yaratmaları ilə müəyyən edilir. Miqrasiyanın istiqamətinin təyini və qanla toxuma arasındakı baryerlərin keçilməsi xüsusi hemotaksiki siqnalların və xüsusi quruluşlu hüceyrələrarası adgeziya molekullarının iştirakını tələb edir.

Limfositlərin bir qismi qan dövrəsinə limfoid toxumalarına adi postkapilyar venullardan (venoz kapilyarlar) daxil olurlar. Lakin, məməlilərin əksəriyyətində bu proses venulların xüsusi forması sayılan yüksək endotelial venullardan (YEV) həyata keçirilir. Limfa düyünlərində bu damarlar əsas etibarilə parakortikal sahədə, az miqdarda isə korteksdə (qabıq sahədə) yerləşir. Beyin sahəsində YEV-lərə rast gəlinmir. Limfositlərin digər qismi, əsasən də, T-limfositlər limfa düyünlərinə ətraf toxumaları drenaj edən limfa damarlarından keçirlər. Antigenlərin də çox hissəsi toxumalara bu damarlardan daxil olur.

YEV-lər yalnız limfa düyünləri üçün deyil, həmçinin timus və selikli qişanın toxumaları üçün də xarakterikdir. YEV-lərin hüceyrələri adi venulların endotelial hüceyrələrindən quruluş və funksional aktivliklərinə görə fərqlənirlər. Onlar kubvari, adi venul hüceyrələri isə sferik formaya malikdirlər. YEV hüceyrələri aktivləşdikdə səthlərində müxtəlif adgeziya molekullarını ekspressiya edirlər. Aktivləşmənin mexanizmlərindən biri yerli sintez olunan sitokinlərlə – γ -interferon, interleykin-1, şış nekrozu faktoru ilə həyata keçirilir.

Adi venulların endoteli hüceyrələri xroniki iltihab zamanı kubvari hüceyrələrə çevrilib YEV funksiyasını yerinə yetirirlər. Buna misal olaraq dərinin və sinovial təbəqənin venullarının endotelial hüceyrələrini göstərmək

olar. Yaranmış kubvari YEV hüceyrələr aktivləşərək iltihab sahəsinə T-limfositlərinin xüsusi subpopulyasiyalarını cəlb edirlər. Onlar səthlərində immunoqlobulinlər superfəsiləsinə aid olan bir sıra hüceyrəarası adgeziya molekulları [ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106) və ya E-selektin ELAM-1 (CD62E), P-selektin (CD62P)] ekspressiya edirlər. Limfositlərin endoteliositlərə yapışmasında əsas rolunu bütün leykositlərin səthində yerləşən, mol. kütləsi 30 kDa-a bərabər zülal molekulu (CD44) oynayır. Limfositlər və endoteli hüceyrələri arasında limfositləri müəyyən toxumalara yönəldən liqand-reseptor qarşılıqlı əlaqəsi yaranır. Müxtəlif orqanların endoteliositlərinin səthində ekspressiya olunan «adressinlər» müxtəlif ola bilər. Məsələn, bağırsaqda bu funksiyamı MadCAM-1, digər orqanlarda isə VCAM-1 yerinə yetirir. Limfositlərin orqanlarda paylanması xüsusi «homing» molekulları adlanan (ingil. *homing* - qayıtmaq) birləşmələr də mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Məsələn, limfositlərin bağırsaqların limfoid toxumalarına geri qayıtması üçün onların səthindəki $\alpha_4\beta_7$ integrinlərinin olması gərəkdir. O, Peyer törəmələrin YEV hüceyrələrindəki MadCAM-1 adresini ilə qarşılıqlı təsirdə olur. Adressinlər selikli qişa venullarının hüceyrələri üçün də xarakterikdir. Bunların sayəsində bu toxumalardan qan dövrəsinə daxil olan limfositlər həmin toxumalara qayıdırlar. Adi limfa düyünləri adresindən məhrumdurlar.

II HİSSƏ

ANADANGƏLMƏ İMMUN SİSTEMİ

4. TƏBİİ İMMUN SİSTEMİNİN MOLEKULLARI

(MƏMMƏDOV Z.M.)

4.1. Sitokinlər

Sitokinlər immün sisteminin aktivləşdirilmiş hüceyrələri tərəfindən sintez olunan və hüceyrələrarası qarşılıqlı əlaqənin yaradılmasında mühüm rol oynayan kiçik molekullu zülal təbiətli immünoloji mediatorlardır. Onların molekul çəkisi 8-80 kDa hüdudunda dəyişir və təsir etdikləri hüceyrələrin səthində müvafiq reseptorları yerləşir. Sitokinlərin təsiri autokrin və parakrin ola bilər. Birinci halda hüceyrənin sintez məhsulu onun özünə, ikinci halda isə yaxınlıqdakı hüceyrələrə təsir göstərir. Sitokinlər yüksək aktivliyə malik olduqlarından onların sintezi qısamüddətli və ciddi tənzimlənir. Hal-hazırda 100-dən çox sitokin məlumdur və onların sayı ildən-ilə artır.

Sitokinlərin təsir diapazonu genişdir. Onlar immün sistemi hüceyrələrinin böyümə və differensiasiyasına, aktivləşməsinə, hemotaksiki aktivliyinə və s. təsir edirlər. Maraqlıdır ki, müxtəlif sitokinlər oxşar aktivliyə və yaxud müəyyən bir sitokin müxtəlif hüceyrələrdə müxtəlif, bəzən isə tamamilə əks təsire malik ola bilər. Ona görə də çox vaxt sitokinlərin bioloji effektləri onların ayrılıqda deyil, birgə fəaliyyətinin nəticəsi kimi meydana çıxır. Bundan əlavə, eyni bir sitokin molekulunu müxtəlif populyasiyaların hüceyrələri sintez edə bilirlər. Sitokinlərin bu cür xüsusiyyətləri onların təsnifatı və nomenklaturasında müəyyən çətinliklər yaradır.

Bioloji təsirlərinə və struktur xüsusiyyətlərinə görə sitokinləri adətən bir neçə qrupa bölürlər: interleykinlər, interferonlar, şiş nekrozu faktorları, koloniyastimuləedici faktorlar (hemopoetinlər) və hemokinlər (hemotaksiki sitokinlər). Produsentlərin təbiəti (populyasiyaları) ilə əlaqədar olaraq sitokinlər bəzən müxtəlif cür adlandırılırlar. Məsələn, mieloid sırası (monosit/makrofaq) sitokinlərinə monokinlər, limfositlərinə isə limfokinlər deyilir. İnterleykin termini leykositlər tərəfindən sintez olunan və onlar arasında qarşılıqlı əlaqə yaradan sitokin-

ləri qeyd etmək üçün istifadə edilir (baxmayaraq ki, onlar digər hüceyrə populyasiyaları tərəfindən də sintez edilə bilərlər).

Sitokinlərin produsentlərini şərti olaraq üç qrupa bölürlər: stromal hüceyrələr (fibroblast və endotelial hüceyrələr), monosit/makrofaqlar və limfositlər. Stromal hüceyrələr əsasən hemopoezə təsir göstərən sitokinləri, monosit/makrofaqlar iltihab mediatorlarını, limfositlər isə adaptiv immunitetin yaranmasında iştirak edən sitokinləri ifraz edirlər.

Stromal hüceyrələrdə sitokinlərin sintezinin induksiyası onların qanyaradıcı hüceyrələrlə birbaşa kontaktı və bakterial məhsulların təsiri nəticəsində baş verir. Axırındılar bu prosesə həm qanyaradıcı orqanda, həm də yoluxma sahəsində təsir göstərilir.

Monositar makrofaqların monokinlərinin sintezini əsasən bakterial məhsullar stimule edirlər. Ona həmçinin müxtəlif metabolitlər, sitokinlər, peptid faktorlar, adgeziya və faqositoz prosesləri də təsir göstərə bilərlər.

Limfositlərin hamısının sitokinlər (limfokinlər) ifraz etmələrinə baxmayaraq, onların "professional" produsentləri T-helperlər sayılırlar. Naiv limfositlər bu aktivlikdən məhrumdurlar. Onlar aktivləşdikdən sonra sitokinlərin produsentlərinə çevrilirlər. Aktivləşmə antigen birləşdirən reseptorların və koreseptorların tutulmasından sonra başlayır. T-helperlər (Th-0) əvvəlcə İL-2 (stimulyasiyadan 2 saat sonra), Th1 və Th2 hüceyrələrinə differensiasiya etdikdən sonra isə geniş spektrdə limfokinləri sintez etməyə başlayırlar. Th1 hüceyrələri İL-2, γ -interferon, α - və β -ŞNF-ları, Th2-lər isə İL-4, 5, 6, 9, 10, və 13-ü sintez edirlər. İL-2 və QM-KSF (qranulyar-makrofaqial-kolonyastimuləedici faktor) isə iki tip hüceyrə tərəfindən sintez olunur.

Homopoetinlər (kolonyastimuləedici sitokinlər) və bəzi interleykinlər (keratinositlərin İL-1, monositlərin İL-6, 15) istisna olmaqla digər sitokinlərin sintezi stimuləedici faktorlarsız (antigen və ya digər stimulyatorlarsız) praktiki olaraq baş vermir və ona görə də normada immun sisteminin sitokinlər şəbəkəsi minimal səviyyədə işləyir. Belə bir xüsusiyyət onların sintezini kodlaşdıran genlərin əksəriyyətinin induksion genlər olmaları ilə əlaqədardır.

İmmun sisteminin hüceyrələrinin əsas sitokinləri cədvəl 4.1, onların hədəf hüceyrələri və bioloji effektləri cədvəl 4.2 göstərilmişdir.

İnterleykinlər (İL) immun sisteminin aktivləşdirilmiş hüceyrələri tərəfindən sintez olunan və müxtəlif tipli leykositlər arasında qarşılıqlı əlaqənin mediatorları (vasitəçiləri) funksiyasını yerinə yetirən əsas sitokinlər qrupudur. Hal-hazırda 20-yə qədər interleykin aşkar edilmişdir. Onların hamısı rekombinant formada alınmış və birinci quruluşları müəyyənləşdirilmişdir.

İnterleykin 1. İL-1 1972-ci ildə timositlərin proliferasiyasının mitogenlərlə induksiyaının öyrənilməsi prosesində kostimulyator faktoru kimi aşkar edilmişdir.

Sonradan məlum oldu ki, o praktiki olaraq identik aktivliyə malik iki formada (İL-1 α , İL-1 β) mövcüddür. İnsanlarda dominant forma İL-1 α -dır.

İL-1-rin əsas produsentləri monositlər və makrofaqlardır. Lakin, o həmçinin limfositlər, endoteliositlər, fibroblast hüceyrələri, təbii killerlər, neyrofillər və keratinositlər tərəfindən də sintez oluna bilər. İL-1-rin hədəf hüceyrələrinin spektri də çox genişdir. Bunlara aktivləşdirilmiş B- və T-limfositləri, makrofaqlar, təbii killerlər, endoteli, əzələ və qığırdaq hüceyrələri, plazmositlər və qan yaradıcı hüceyrələr aiddirlər. Bütün bu hüceyrələrin səthində İL-1 reseptoru (mol. çəkisi 80 kDa) ekspressiya olunur. İL-1 β -nin bu reseptora oxşarlığı İL-1 α -ya nisbətən təxminən 10 dəfə çox olduğundan, onun bioloji aktivliyi digər formaya nisbətən 3 dəfə yüksəkdir (baxmayaraq ki, İL-1 α miqdarca dominantlıq təşkil edir).

İL-1 həm də geniş təsir spektrinə malik sitokinlərdəndir. Onun bioloji effekti 4 qrupa bölünə bilər: immunoloji, iltihab, qanyaradıcı və sistemlararası effektlər. İL-1 T-helperlərin (Th2) immunoloji cavab reaksiyalarının başlanğıc mərhələsinə cəlb olunmasında iştirak edir. Onun təsiri birbaşa yox, T-limfositləri tərəfindən İL-2 və İL-4 böyümə faktorlarının və onların reseptorlarının sintezini induksiya etməklə, yeni T-limfositlərinin proliferasiyasını autokrin yolla tənzimləməklə yerinə yetirilir. İL-1 həmçinin antigen və mitogenlə aktivləşdirilmiş B-limfositlərinin proliferasiyasını da sürətləndirir. Onun bu təsiri də birbaşa deyil, İL-2 reseptorunun ekspressiyasını induksiya etməklə həyata keçirilir.

İL-1 mielopoezin və eritropoezin ilk mərhələlərini (son mərhələsinə isə inhibitor kimi təsir göstərir) stimulyasiya edir. Onun təsiri sayəsində B-limfopoez zəiflədir, mielopoez isə sürətləndirilir.

İL-1 iltihab faktoru xüsusiyyətinə də malikdir. O yerli və ümumi iltihabın inkişafında mühüm rol oynayır. İL-1 endoteliositlərin adgeziya xüsusiyyətlərini yüksəldir, neytrofillərin hərəkətliliyini artırır, bir çox iltihab hüceyrələrinə hemoattractant kimi təsir göstərir, iltihab sahəsində hüceyrələri aktivləşdirir və s. Bütün bunlar iltihabın yaranmasına kömək edir. Bundan əlavə, o kəskin faza zülallarının sintezində, pirogen effektin yaradılmasında da mühüm rol oynayır. İL-1 həmçinin immun, sinir və neyroktrin sistemləri arasında siqnalların ötürülməsində mühüm funksiya daşıyır. O mərkəzi sinir sisteminin qliya və endoteliositləri tərəfindən də sintez olunur. İL-1 timusun timulinin, hipotalamus və hipofizin bir sıra hormonlarının sintezinə müsbət, prolaktininkinə isə mənfi təsir göstərir, həmçinin yuxunun və davranışın tənzimlənməsində iştirak edir. Beləliklə, İL-1 çox geniş təsir spektrinə malik və vacib funksiyaların yerinə yetirilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən sitokindir.

İnterleykin-2. İL-2 birinci tapılan sitokinlər sırasına aiddir (keçən əsrin 60-cı illəri). Onun əvvəlki adı - T-hüceyrə böyümə faktoru idi. İL-2-nin *in vitro*-da mühitə əlavə edilməsi T-hüceyrələrin proliferativ və funksional aktivliyini uzun müddət saxlamağa imkan verir.

İL-2-nin əsas produsenti T-helperlərdir. Sintezin induktorlarına antigenlər və mitogenlərlə yanaşı bir sıra bioloji aktiv maddələr, məsələn, İL-1, İL-6, şiş nekrozu faktoru, interferon da daxildir. Timusun timozin və qan zərdabı faktoru hormonları qeyri yetkin timositlərin İL-2 produsentlərinə differensiasiyasını təmin edirlər.

İL-2-nin hədəf hüceyrələrinin və bioloji effektinin spektri İL-1 nisbətən məhduddur. Onun əsasən təsir etdiyi hüceyrələr aktivləşdirilmiş limfositlər (həm B-, həm də T-) və təbii killerlərdir. O T-limfositlərinin bölünməsinə, T-killerlərin differensiasiyasını (İL-6, 4, 7 və 12 ilə birlikdə), T-helperlərin isə γ -interferon sintez etməsini stimule edir.

İL-2 aktivləşdirilmiş B-limfositlərinin böyümə faktorlarından biri hesab olunur (İL-5 və γ -interferonla birlikdə). Onun təsirindən İgM, İgG və İgA sintezi sürətlənir. O təbii killerlərin sitotoksiki aktivliyini yüksəldir, sitotoksiklik diapazonunu isə genişləndirir.

İL-2 monositlərdə oksigenin aktiv metabolitlərini və hidrogen peroksidin yaranmasını gücləndirir. Onun təsir diapozonu qanyaranma prosesini də əhatə edir. O trombositlərin və eozinofillərin inkişafına müsbət, eritrosit və mieloid hüceyrələrinə isə mənfi təsir göstərir.

İnterleykin-3. İL-3 1981-ci ildə T-hüceyrələrinin differensiasiya faktoru kimi təsvir olunmuş, lakin sonradan müəyyənləşdirilmişdir ki, o hemopoezin ilkin mərhələlərini stimulyasiya edən polipoetin xassəli sitokindir. İL-3 əsas produsentləri hər iki sinifə aid olan T-helperlərdir (Th1, Th2). Digər hüceyrələrdən B-limfositləri, mieloid hüceyrələr, sümük iliynin stromal hüceyrələri, baş beyin astrositləri və keratinositlər də onu sintez edə bilirlər. Onun sintezi aktivləşmədən cəmi dörd saat sonra başlanır və bir neçə gün davam edir.

İL-3-ün əsas hədəf obyektı cavan polipotent qanyaradıcı hüceyrələrdirlər. Limfomielopoezin yenidən differensiasiyaya uğramağa başlamış sələf hüceyrələrinin hamısına təsir edə bildiyinə görə ona əvvəllər multipotent koloniyastimuləedici faktor adını vermişdilər.

İL-3 selikli qısa mastositlərinin inkişafında böyümə faktoru kimi iştirak edir, eozinofilləri aktivləşdirir, təbii killerlərin inkişafını isə zəiflədir. O İL-4-ün birləşdirici toxuma mastositlərinə stimuləedici təsirini və onlar tərəfindən histaminin sintezini gücləndirir, yəni allergiyanın yaradılmasında da müəyyən rol oynayır.

İnterleykin-4. 1981-ci ildə B-limfositləri böyümə faktoru kimi müəyyən edilmişdir. Əsasən Th2-lər tərəfindən sintez olunur. Onu həmçinin mastositlər və B-limfositləri də ifraz edirlər. İL-1 və İL-2 bu prosesə stimuləedici təsire malikdirlər. İL-4 reseptorlarına müxtəlif hüceyrələrin səthində rast gəlmək olar.

İL-4-ün əsas hədəf hüceyrələri B-limfositlərdir. O bu hüceyrələrə digər faktorlardan daha tez təsir göstərir və onlarsız B-limfositlərini aktivləşdirib bölünməyə vadar edə bilir. Onun bu proliferativ effekti B-limfositlərində autokrin böyümə faktorlarının sintezinin induksiyası ilə əlaqədardır. O, həmçinin, T-limfositlərinin də proliferasiyasını sürətləndirə bilir. İL-4-ün B- və T-limfositlərinə təsiri onların antigen və mitogenlərlə aktivləşdirilməsindən sonra mümkün olur.

İL-4 makrofaqlarda II sinif MHC molekullarının və İgG-nin Fc reseptorlarının ekspressiyasını gücləndirir, onların antigenə qədimətme və antişiş xüsusiyyətlərini yüksəldir.

İL-4 sümük iliği sələf hüceyrələrinin inkişafında da iştirak edir. Q-KSF ilə birlikdə o, qranulositar və monositar xəttin, eritropoetinlə birlikdə eritroid sələf, İL-1-lə isə meqakariositlərin sələf hüceyrələrinin differensiasiyasını sürətləndirir.

İL-4 allergiyanın yaradılmasında da mühüm rol oynayır. Əsasən Th2-lər tərəfindən istehsal olunan bu qlipoprotein özünü Th1 sitokinlərinin antoqonisti kimi aparır.

İnterleykin-5. İL-5 B-limfositlərinin böyümə və differensiasiya faktoru kimi aşkar edilmişdir. Onun da əsas produsentləri Th2-lər, əsas hədəf hüceyrələri isə B-limfositləri və eozinofillərdir. Onun B-limfositlərinin proliferasiyasına təsiri İL-4 və İL-1 təsirindən sonrakı mərhələdə İL-2 ilə birgə həyata keçirilir. İL-5 hüceyrələrin səthində İL-2 reseptorlarının ekspressiyasını gücləndirir. Bu sitokin həmçinin B-limfositlərinin plazmatik İgM ifraz edən hüceyrələrə differensiasiyasına, sonradan isə sekretor İgA hüceyrələrinə çevrilməsinə kömək etməklə selikli qişanın immunoloji müdafiəsini möhkəmləndirir.

İL-5 eozinofillərin də böyümə və differensiasiya faktoru sayılır. O bu hüceyrələrin iltihab sahəsinə cəlb olunmasında və onların antiparazitar və antişiş funksiyalarının yerinə yetirilməsində mühüm rol oynayır.

İnterleykin-6. İL-6 immunoloji cavab və iltihab reaksiyalarının ən aktiv sitokinlərindən biridir. Onun nəinki produsentləri, həm də hədəf hüceyrələri həddən çoxdur.

İL-6-nın produsentləri sırasına fibroblastlar, monositlər/makrofaqlar, limfositlər, hepatositlər, keratinositlər, endoteliositlər, mezanqial, qanyaradıcı, trofoblast hüceyrələr və müxtəlif mənşəli şiş hüceyrələri aiddirlər. İL-6-nın hüceyrələrin tipindən asılı olaraq induktorları da müxtəlifdir. Məsələn, fibroblast və makrofaqlarda bunun üçün onların substrata yapışması kifayət edir. Digər hüceyrələrin bu sitokini hasil etməsi üçün isə onlar bakterial antigenlər, mitogenlər, polielektrolitlər və başqa sitokinlər - İL-1, α -ŞNF, interferonlar və hemopoetinlərlə aktivləşdirilməlidirlər. Bakterial liposaxaridin venadaxili inyeksiyası onun qatılığını qanın plazmasında 1000 dəfəyə qədər yüksəldir. Sekresiya cəmi bir neçə saatdan sonra müşahidə olunmağa başlayır.

İL-6-nın təsir göstərdiyi hüceyrələrə birləşdirici toxuma, qan, immun, neyroktrin və qara ciyər hüceyrələri daxildirlər. Onların səthin-

də İL-6-nin immunoqlobulin superfəsiləsinə aid olunan reseptorlar yerləşir. Orta hesabla bir hüceyrədə 1500 reseptora rast gəlinir.

İL-6-nin bioloji effekti İL-1 və α -ŞNF-na oxşardır. Onun təsiri ilk növbədə, iltihab və immunoloji cavab reaksiyalarının və qanyaranma proseslərinin həyata keçirilməsi proseslərində öz təzahürünü tapır. İltihab zamanı İL-6-nin effektini İL-1 və α -ŞNF-nunkundan fərqləndirmək çətin olur. O da hepatositlər tərəfindən kəskin mərhələ zülallarının sintezini sürətləndirir, yerli iltihabın yaranmasına kömək edir, xroniki iltihabı şiddətləndirir. İL-6 antivirus xassəsinə də malikdir. İL-1 və α -ŞNF tərəfindən sintezi stimullaşdırılan İL-6 onlardan sonra yarandığından və onların sintezinə inhibitor kimi təsir göstərdiyindən onu həmçinin iltihab prosesini tamamlayan sitokinlər sırasına aid edirlər.

İmmun sistemində İL-6-nin əsas hədəf hüceyrələri B-limfositləridir. İL-6 onların proliferasiyasında özünü kofaktor, differensiasiyasında isə müstəqil bir faktor kimi aparır. O plazmatik hüceyrələrin böyümə faktoru sayılır, onlar tərəfindən immunoqlobulinlərin bütün siniflərinin nümayəndələrinin sintezini stimulyasiya edir. Digər sitokinlərlə birlikdə İL-6 cavan T-limfositlərinin (CD4⁺ CD8⁻) proliferasiyaya məruz qalmasına səbəb olur. Onun təsirindən İL-2-nin T-hüceyrələrinin T-killerlərə çevrilməsi, γ -interferonun təbii killerləri aktivləşdirməsi və LAK hüceyrələrin yaranması effektləri gücləndirilir.

Qanyaradıcı hüceyrələrdə İL-6 kofaktor funksiyasını yerinə yetirir və İL-3, QM-KSF və M-KSF effektlərinin reallaşmasına kömək edir. Nəticədə İL-6 bütün tip koloniyaların əmələ gəlməsini sürətləndirir. Beləliklə, İL-6 bir çox proseslərə təsir edən polifunksional sitokindir.

İnterleykin-7. İL-7 1988-ci ildə B-prelimfositlərinin aktivatoru kimi aşkar olunmuşdur. O limfopoetin xassəli sitokindir, əsasən sümük ilişi və timusun stromal elementləri (fibroblast, endotelial, həmçinin timusun epitelial hüceyrələri) və makrofaqlar tərəfindən sintez edilir.

İL-7 limfositlərin sələflərinin B-hüceyrələri istiqamətində differensiasiyasına kömək edir, pro-B- və pre-B-limfositlərinin salamat qalma və böyümə faktoru rolunu yerinə yetirir. O, həmçinin, T-limfositlərinin sələf hüceyrələrinin proliferasiyasını stimulyasiya edir, pre-T-limfositlərinin salamat qalmasına və T-limfositlərinin isə timus-

dankənar çoxalmasına kömək edir. Bundan əlavə, kofaktor kimi İL-7 T-hüceyrələrinin proliferasiyasında və T-killerlərə differensiasiyasında da iştirak edir. İL-7 təsiri digər sitokinlərdən fərqli olaraq əvəz olunmazdır, onun geninin "söndürülməsi" (nokautu) timusun "boşaldılmasına", total limfopeniya və immunçatışmamazlığına gətirib çıxarır, yəni bu sitokin T-hüceyrə tipli immunoloji müdafiədə mühüm rol oynayan limfopoetindir.

İnterleykin-8. Nəzərdən keçirilən interleykinlərdən fərqli olaraq, İL-8 α -hemokinlər (Cys-x-Cys) qrupunun polipeptididir. Ona neytrofillərin cəlbədicisi faktoru da deyilir (NAP-1). O makrofaqlar, fibroblastlar, hepatositlər, T-limfositləri və bəzi digər hüceyrələr tərəfindən sintez olunur. Onun əsas funksiyası iltihab sahəsinə neytrofilləri, monositləri, eozinofilləri və T-hüceyrələri cəlb etməkdir, yəni o iltihab prosesinin əsas iştirakçılarından biridir. İL-8-in sintezi onun produsentlərinin mitogen və endogen tənzimləyicilərinin (İL-1, 3, ŞNF, QM-KSF və s.) təsirindən sonra baş verir.

İnterleykin-9. İL-9 aktivləşdirilmiş T-helper klonlarının böyümə faktorudur. O, həmçinin, mastositlərin aktivliyinə və eritropoez prosesinə də təsir göstərir. Əsas etibarilə Th2-hüceyrələri tərəfindən sintez olunur.

İnterleykin-10. Th1 hüceyrə aktivliyinin inhibitoru kimi 1989-cu ildə aşkar olunmuşdur. Onun əsas produsentləri Th2-hüceyrələri, monositlər və T-sitotoksik hüceyrələridir. İL-10-nun təsir effekti Th1-hüceyrələrinin sitokin ifrazı, makrofaqların aktivliyi və onlar tərəfindən iltihab sitokinlərinin zəiflədilməsi ilə bağlıdır. O bu prosesləri həyata keçirərək Th2-hüceyrələrinin bioloji effektlərinin realizasiyası üçün şərait yaradır.

İnterleykin-11. Əsas produsenti fibroblast hüceyrələridir. O ilkin qanyaradıcı sələf hüceyrələrinin proliferasiyasında, kömək hüceyrələrinin İL-3-ə qarşı həssaslığının artırılmasında mielo- və eritropoezdə və meqakariositlərin inkişafında iştirak edir. İL-11 həmçinin immunoloji cavab reaksiyalarının, iltihab prosesinin və kəskin mərhələ zülallarının sintezinin stimulyasiyasına da kömək edir. Onun bir sıra təsir effektləri İL-6-ninki ilə üst-üstə düşür, bu da, görünür hər iki sitokininin reseptorlarında ümumi polipeptid zəncirinin (p 130) olması ilə əlaqədardır.

İnterleykin-12. 1994-cü ildə sitotoksiki hüceyrələrin induktoru və sitokinlərin sintezinin stimlyatoru kimi interleykinlər qrupuna daxil edilmişdir. Bakterial antigenlərin təsirindən makrofaqlar, dendritli hüceyrələri və B-limfositləri tərəfindən ifraz olunur. İL-12 makrofaqlar və limfositlər, anadangəlmə və qazanılmış immunitet arasında vasitəçi rolunu oynayır. O T-helperlərin differensiasiyasını Th1 istiqamətinə yönəltməklə hüceyrə və humoral immunitetin nisbətini anadangəlmə immunitetə doğru dəyişir. İL-12-nin bu effekti əsasən γ-interferonun sintezinin stimulyasiyası ilə əlaqədardır. İL-12 təbii killerləri aktivləşdirir, T-killerlərin differensiasiyasına və LAK hüceyrələrin yaranmasına kömək edir. Onun təsiri sayəsində orqanizmin antivirus və antişiş müdafiə qabiliyyəti yüksəlir.

İL-12 həmçinin B-limfositlərinin B1-subpopulyasiyasını aktivləşdirir. Bu isə öz əksini autoanticihciklərin səviyyəsinin artmasında tapır.

İnterleykin-13. Th2-helperlər tərəfindən sintez olunur, bir sıra membranlabağlı zülalların ekspressiyasını gücləndirməklə makrofaq və B-limfositlərinin antigentəqdimetmə aktivliyini yüksəldir. İL-13 B-limfositlərinin böyümə faktoru xassəli sitokindir və özünün bəzi təsir effektlərinə görə İL-4 xatırladır.

İnterleykin-14. T-limfositlərinin sitokinidir, B-yaddaş hüceyrələrinin əmələ gəlməsinə və aktivləşdirilmiş B-limfositlərinin proliferasiyasına kömək edir. O anticisciklərin ifrazını ingibirləşdirir, bcl-2 reseptorunun ekspressiyasını yüksəldir və B-hüceyrələrinin apoptoza qarşı müqavimətini artırır. İL-14-ün əsas təsir məkanının rüşeymcik mərkəzlərinin olması təsəvvür edilir.

İnterleykin-15. İL-15-in əsas produsenti makrofaqlardır. Təsir xarakterinə görə İL-2-yə yaxındır. O aktivləşdirilmiş T-limfositlərinin proliferasiyasına, T-sitotoksik hüceyrələrin differensiasiyasına və təbii killerlərin aktivləşməsinə müsbət təsir göstərir.

İnterleykin-16. İL-16 əsasən T-sitotoksik hüceyrələr tərəfindən sintez edilir. Əsas hədəf hüceyrələri T-helperlərdir (CD4⁺). O bu hüceyrələr üçün hemoatraktant rolunu oynayır, onların adgeziya xüsusiyyətini yüksəldir, proliferasiyasını ingibirləşdirir, lakin onlar tərəfindən sitokinlərin sintezini və CD25 molekulasının ekspressiyasını sürətləndirir.

4.1.2. *İnterferonlar*

İnterferonun mövcudluğu haqda ilk məlumat 1957-ci ildə inaktivləşdirilmiş virusla işlənmiş toyuq embrionunun öyrənilməsi zamanı alınmışdır. Ona bu adın verilməsi onun interferensiya yaratma xüsusiyyəti, yeni bir virusla yoluxdurmanın digər viruslara qarşı orqanizmin müqavimətinin gücləndirilməsi faktı olmuşdur. Əvvəllər interferon antivirus faktoru kimi nəzərdən keçirilirdi və onun yalnız virusla induksiya edilməsi düşünülürdü. Sonradan məlum oldu ki, onun sintezinin stimlyasiyası bakterial liposaxaridlər, polianionlar və mitogenlər tərəfindən induksiya edilə bilər və o təkə antivirus yox, həmçinin, antişiş və immunorequlyator xassələrinə də malikdir.

1980-ci ildə qəbul olunmuş nomenklaturaya əsasən interferonlara sitokinlərin ayrıca bir qrupu kimi baxılır və onlar α - (makrofaqal), β - (fibroblast) və γ - (limfositər) interferonlara bölünürlər. α - və β -interferonlar, demək olar ki, bütün nüvəli hüceyrələr, əsasən də makrofaqlar, fibroblast və dendritli hüceyrələr tərəfindən sintez edilirlər. Onlar hədəf hüceyrələrinə eyni reseptorla təsir göstərdiklərindən oxşar bioloji effektə malikdirlər. Bəzən onları interferonların I tipinə aid edirlər. İnterferonların II tipi sayılan γ -interferonlar əsasən limfositlər tərəfindən sintez olunur və ona görə də immun interferonları adlandırılırlar.

α - və β -interferonlar. İnsanlarda α - və β -interferonların genləri bir-birilərinin yaxınlığında 9-cu xromosomda yerləşirlər. α -interferonların genlərinin sayı 20, β -interferonunki isə cəmi 1 ədəddir. α -interferonların molekulyar çəkisi 16-20 kDa hüdudunda dəyişir, β -interferonunki isə 20 kDa bərabərdir. α - və β -interferonlar virus və bakterial yoluxma (əsasən hüceyrədaxili) zamanı müxtəlif tip hüceyrələr tərəfindən sintez olunurlar. α -interferonların əsas producentləri aktivləşmiş faqositar hüceyrələr (monositlər, makrofaqlar və neytrofillər), fibroblast və dendritli hüceyrələri, β -interferonunki isə fibroblast və dendrit hüceyrələridirlər. Proiltihib sitokinləri sayılan interleykin-1 və α -şiş nekrozu faktoru bu interferonların ifrazının potensial induktorlarıdır.

Hər iki interferon nüvəli hüceyrələrin əksəriyyətinin səthində yerləşmiş eyni reseptora malikdir. Onlar bu reseptorlarla birləşərək zülalların sintezini (o cümlədən virus zülallarının) və virusun replika-

siyasını dayandıran iki fermentin sintezini induksiya edirlər. Bunlardan biri P₁-kinaza adlanan proteinkinaza, ikincisi isə 2'5'-oligonukleotidsintetaza fermentləridir. P₁-kinaza translyasiyanın ingibitoru deyilən zülalı fosforlaşdıraraq onu aktivləşdirir, o isə öz növbəsində ribosomda translyasiyanı dayandırır. 2'5'-oligonukleotidsintetaza virus nuklein turşusunu parçalamaqla onun replikasiyasının qarşısını alan konstitutiv latent endonukleazanı aktivləşdirən 2'5'-oligoadenilatları sintez edir. Göstərilən mexanizmlər α- və β-interferonların antivirus təsirinin əsasında durur. Bundan əlavə, onların antişiş effektləri də məlumdur. Onlar adenilatsiklaza sistemi vasitəsilə proteinkinazanı, o isə öz növbəsində hüceyrə proliferasiyası ingibitorlarını fosforlaşdıraraq onları aktivləşdirir. Nəticədə hüceyrənin bölünməsi zəiflədir, differensiasiya prosesi isə işə salınır. α- və β-interferonların antişiş effekti, həmçinin təbii killerləri, T-sitotoksik hüceyrələrini və makrofaqları aktivləşdirməklə də həyata keçirilir. Aktivləşmiş T-sitotoksik hüceyrələri virusla yoluxmuş hüceyrələri sıradan çıxarır. Anticisimlərlə interferonların təsiri aradan qaldırılmış siçanların virusla yoluxdurulması onların məhvinə səbəb olur. Belə bir təcrübə α- və β-interferonların immunoloji müdafiədə nə dərəcədə mühüm rol oynadıqlarına əyani misaldır.

γ-interferon (γ-İF). İnsanlarda bu sitokin 10-cu və 12-ci xromosomlarda yerləşən, çox ehtimal ki, iki identik genlərlə kodlaşdırılır. O molekul çəkisi 20-25 kDa olan qlikoproteindir. γ-İF daha çox adaptiv immun sisteminin sitokini sayılır. Antivirus effektivinə malik olmaqla yanaşı o qazanılmış immunitetin yaradılmasının tənzimlənməsi və immun sistemi hüceyrələrinin aktivləşdirilməsində mühüm rol oynayır.

γ-interferonun əsas produsentləri antigen və mitogenlərlə aktivləşdirilmiş T-limfositləri və təbii killerlərdir. Onu T-limfositlərinin həm sitotoksik (CD8⁺), həm də helper (CD4⁺) subpopulyasiyaları sintez edə bilirlər. Differensiasiyaya məruz qaldıqdan sonra bu xüsusiyyəti yalnız helperlərin Th1-hüceyrələri saxlayırlar.

α- və β-interferonlarla müqayisədə, zəif olsa da γ-interferonun sintezi viruslar və polielektrolitlər tərəfindən sürətləndirilir. Bu prosese γ-interferonun özü (avtoinduksiya) və İL-2 də müsbət təsir göstərir.

γ-interferonun özünəməxsus reseptorunun olmasına baxmayaraq onun da antivirus və antiproliferativ effektlərinin mexanizmləri α- və β-interferonlarınkına oxşardır.

γ -interferonun mühüm funksiyalarından biri onun limfositlərlə makrofaqlar arasında qarşılıqlı əlaqənin yaranmasında, humoral və hüceyrəvi immunoloji cavab reaksiyalarının nisbətini tənzimləməsində iştirak etmələridir. γ -interferon makrofaqlara stimulyator kimi təsir edərək onları aktivləşdirir, onlar tərəfindən antigenin işlənilib təqdim olunmasını, sitokinlərin ifrazını, oksigenin və azotun aktiv metabolitlərinin yaranmasını gücləndirir. Bu proseslərdən birincisi (antigen təqdim etmə) γ -interferonun antigeninin T-helperlərə təqdim edilməsi üçün lazım olan I sinif MHC-molekullarının ekspressiyasının induksiyası ilə bağlıdır. γ -interferon həmçinin İL-1 və İL-12-nin sintezini də sürətləndirir. Axırncı T-helperlərin Th1 istiqamətində differensiasiyasını stimule edir.

Əsasən Th1-hüceyrələrin məhsulu olan γ -interferon Th2 hüceyrələrin sekretor aktivliyini aşağı salmaqla hüceyrə tipli immunoloji reaksiyaları sürətləndirir, humoral immuniteti isə zəiflədir. Bundan əlavə, γ -interferon B-limfositləri tərəfindən İgG molekullarının (İgG2a, İgG3) sintezini, makrofaq və neytrofillərdə isə onların Fc reseptorlarının ekspressiyasını sürətləndirir. Onun təsirindən faqositar hüceyrələr aktivləşdirilir və onlar tərəfindən aktiv metabolitlərin və s. yaranmasının induksiyası sayəsində hüceyrədaxili parazitlərin məhvi asanlaşdırılır. Digər interferonlar kimi, γ -interferon da antivirus və antişiş effektinə malik sitokindir.

Beləliklə, interferonlar antivirus və antişiş xassəli polifunksional zülali faktorlardır. Onlar bu funksiyaları transkripsiya, translyasiya, hüceyrənin proliferasiyası və differensiasiyasına, membran antigeninə və s. təsir etməklə yerinə yetirirlər. γ -interferon həmçinin adaptiv immunoloji reaksiyaların requlyasiyasında mühüm rol oynayır.

4.1.3. Koloniyastimuləedici faktorlar (hemopoetinlər)

Sitokinlərin bu qrupuna mieloid və monositar xəttin hüceyrə koloniyalarının formalaşmasına kömək edən qranulyar – makrofaqal, qranulyar və makrofaqal koloniyastimuləedici faktorları (müvafiq olaraq Γ M-KSF, Γ -KSF və M-KSF) aiddirlər. Əslində onların ayrıca belə bir qrupda yerləşdirilməsi müəyyən dərəcədə şərti xarakter daşıyır, çünki onda öz təsir xüsusiyyətlərinə görə İL-3, 7 və 11-də bu qrupa daxil edilməlidirlər.

KSF-lar qlikoproteindirler. Onların hər üçü əsasən sümük iliynin və digər limfoid orqanların (fibroblast və endotelial) hüceyrələri, makrofaqlar və aktivləşdirilmiş T-limfositləri tərəfindən sintez olunurlar. Sümük iliyyində onun fizioloji qatılığı daim müəyyən səviyyədə saxlanılır. Görünür ki, bu hüceyrələrarası kontaktlardan gələn aktivləşdirici impulslarla təmin edilir. KSF-un induktorları sırasına həmçinin bakterial məhsullar, mitogenlər, antigenlər, polielektrolitlər də aiddirlər.

QM-KSF hemopoetik effekti İL-3-lə əlaqəli şəkildə yerinə yetirilir. İL-3 özünü ən cavan qanyaradıcı plüripotent hüceyrələrin böyümə faktoru kimi aparır. QM-KSF isə cavan, lakin bir az differensiasiyaya uğramış qranulositar-makrofaq, eritroid, eozinofil və meqkariosit sələf hüceyrələrinin proliferasiyası üçün lazımdır. Onun təsir effekti (nisbətən zəif də olsa) sonrakı mərhələdə – qranulositlərin, monositlər və makrofaqların koloniyalarının formalaşmasını və həmçinin, bu hüceyrələrin yetkin formalarının aktivləşməsini də əhatə edir. Bununla yanaşı, qranulositar və monositar-makrofaqal istiqamətdə formalaşan hüceyrələrin yetişməsində və onların yetkin formalarının aktivləşməsində müvafiq olaraq Q-KSF və M-KSF-ları mühüm rol oynayır.

Funksional nöqtəyi-nəzərdən koloniyastimuləedici faktorlara kötük hüceyrələri faktoru (KHF) da aid oluna bilər. O da əsas etibarilə stromal (əsasən də fibroblast) hüceyrələri tərəfindən sintez olunur və ilk növbədə qanyaradıcı kötük hüceyrələrinə, onların müxtəlif istiqamətdə yönəldilmiş ilkin xətlərinə və mastositlərə təsir göstərir. Onun bu təsiri İL-3, QM-KSF, İL-7 və eritropoetinlə (onu da bu qrupa aid etmək olar) birgə (sinergik) həyata keçirilir. Kötük hüceyrələri faktoru timusda cavan T-limfositlərinin proliferasiyasında da iştirak edir.

Beləliklə, hemopoetinlər mielo- və monositopoezin müəyyən mərhələlərinə və şaxələrinə təsir göstərən sitokinlər qrupudur. Bu faktorlar qanyaradıcı və limfoid orqanların stromal hüceyrələri və həmçinin aktivləşdirilmiş makrofaqlar və T-limfositləri tərəfindən sintez olunurlar, mielo- və monositopoezin təbii faktorlarıdır.

4.1.4. Şiş nekrozu faktorları (ŞNF)

Sitokinlərin bu qrupuna transformasiyaya məruz qalmış hüceyrələr (şiş hüceyrələrinin) lizisini induksiya etmək xüsusiyyətinə

malik olan üç qlikoproteinlər – α -ŞNF, β -ŞNF(α -limfotoksin) malik olan və β -limfotoksin aiddirlər. Axırncı iki faktora limfotoksinlər adının verilməsi onların əsas produsentlərinin aktivləşdirilmiş T-limfositlərinin (istər T-sitotoksik, istərsə də T-helperlərin) olması ilə əlaqədardır. α - və β -ŞNF-ları həllolan, β -limfotoksin isə əsasən membranla birləşmiş sitokinlərdir. Hər üç faktorun genləri insanlarda 6 xromosomda tandem şəklində, MHC-genlər kompleksinin tutduğu sahədə yerləşir. ŞNF-ları öz bioloji effektlərini eyni reseptorlara təsir etməklə həyata keçirirlər.

α -ŞNF və limfotoksinlərin amin turşusu ardıcılığı arasında homologiya təxminən 34% təşkil edir. Onların fəza quruluşundakı oxşarlıq isə daha çoxdur. ŞNF-larının (α və β) hədəf hüceyrələri səthində iki cür-qp 55 və qp 75 adlanan reseptorları var. Bunlardan yalnız qp55 (qlikoprotein 55 kDa) reseptorunun hüceyrə daxilində (sitoplazmada) «ölüm domeni» olduğundan o hüceyrə daxilində apoptoz signalını ötürə bilər. Şiş nekrozu faktorlarının bioloji effektləri məhz bu reseptorla əlaqədardır. β -limfotoksinin reseptoru isə tamam fərqlidir. O limfoid orqanların stromal hüceyrələrinin səthində ekspresiya olunur və signalı membranla birləşmiş limfotoksindən alır və bunun da sayəsində β -limfotoksinin bu orqanların histogenezində mühüm rol oynaması üçün imkan yaradır.

α -ŞNF əsas etibarlı ilə makrofaqlar tərəfindən ifraz olunur. Onun produsentləri sırasına həmçinin endotelial hüceyrələr, mastositlər, mieloid, LAK, neyroqliya hüceyrələri, bəzi hallarda isə aktivləşdirilmiş T-limfositləri aiddirlər. Sağlam insanların qanında α -ŞNF demək olar ki, yox dərəcəsindədir. Onun sintezinin induktoru rolunu mikroorqanizmlər və onların endotoksinləri oynayırlar. Faktorun ifrazı cəmi 40 dəqiqədən sonra başlanır və 2-3 saatdan sonra maksimal həddə çatır. α -ŞNF-nun sitotoksiki effekti kompleks xarakter daşıyır. Apoptozun induksiyası ilə yanaşı o hüceyrə membranında oksigenin və azotun aktiv metabolitlərinin və superoksid radikallarının generasiyasını da həyata keçirir. α -ŞNF şiş hüceyrələrindən əlavə virusla və hüceyrədaxili parazitlərlə yoluxmuş hüceyrələri də lizisə uğrada bilər. α -ŞNF təbii killer və LAK-ın ifraz etdikləri məhsulların arasında da rast gəlinir. Ola bilsin ki, o bu hüceyrələrin də sitotoksiki effektinin həyata keçirilməsində iştirak etsin.

α -ŞNF da çox funksiyalı sitokinlərdəndir. O iltihab prosesinin yaranmasına da təsir göstərir. Endoteli hüceyrələrində adgeziv molekulların ekspresiyasını, kəskin mərhələ zülallarının və prostoqlandirlərin sintezini sürətləndirir, müxtəlif hüceyrələr üçün hemotaksiki effektə malikdir və qızdırma yaradır. Təsvir edilən bioloji effektlər zəif də olsa β -ŞNF üçün də xarakterikdir. Şiş nekrozu faktorları həmçinin immunoloji cavab reaksiyalarının tənzimlənməsində, hemopoezdə və limfoid orqanlarının morfogenezinə də iştirak edirlər. Axırncı prosesdə görünür ki, əsas rol β -limfotoksine məxsusdur. Onun geninin "söndürülməsi" (nokautu) siçanlarda limfotik düyünlərin, qruplaşmış limfotik follikulaların, immunoloji cavabda rüşeym mərkəzlərinin inkişafının dayandırılmasına gətirib çıxarır.

4.1.5. β -transformasiyaedici böyümə faktoru (B-TBF)

Sitokirlərin bir qrupunu təşkil edən çoxlu miqdarda böyümə faktorları arasında immun sisteminin fəaliyyətində mühüm əhəmiyyət kəsb edən β -TBF-dur. Ona bu ad kultural mühitdə (in vitro-da) normal hüceyrələrin fenotiplərini (sitoskeletin reorqanizasiyası, substrata yapışmanın itirilməsi) dəyişdirə bilmə xüsusiyyətinin olmasına görə verilib. O üç izoformada mövcuddur, molekul çəkisi 50 kDa bərabər iki homodimerdən təşkil olunmuşdur. β -TBF-nun produsentlərinə bir sıra hüceyrələr, o cümlədən, stromal hüceyrələr, makrofaq-lar və müxtəlif növ şiş hüceyrələri daxildirlər. O qeyri aktiv formada sintez olunur, proteazaların hidrolitik təsirindən aktivləşdikdən sonra hüceyrəarası matriksin komponentləri və α -makroqlobulin molekulları ilə birləşir.

β -TBF-nun təsir spektri və hədəf hüceyrələri də çox genişdir. Bu onun reseptorunun (mol. çək. 280 kDa) bir çox hüceyrələrin səthində ekspresiyası ilə əlaqədardır. İmmun sistemində β -TBF özünü supressiv bir faktor kimi aparır. O homopoez prosesinə, iltihab sitokirlərinin sintezinə, limfositlərin İL-2, 4 və 7 qarşı reaksiyalarına, təbii killer və T-sitotoksik hüceyrələrin formalaşmasına neqativ təsir göstərir. Bununla yanaşı, β -TBF hüceyrəarası matriks zülallarının sintezini, yaraların sağalmasını və anabolik prosesləri sürətləndirir. Onun differensiasiya təbiətli təsiri də məlumdur. Məsələn, o plazmatik B-hüceyrələrində İg-rin sintezini İgA istiqamətində yönəltməklə

və İL-10-la birlikdə onun ifrazını 10 dəfə artırmaqla selikli qişanın müdafiəsini gücləndirə bilər. Onun geninin söndürülməsi (nokautu) əsasında autoimmun reaksiyaları duran və bədənin bütün sahələrini əhatə edən fatal iltihab patologiyası yaranır, yəni β -TBF orqanizmdə autoimmun proseslərinin qarşısını alan bir faktor kimi də fəalliyət göstərir.

4.1.6. Hemokinlər

Hemokinlər qrupuna limfositlərin, monositlərin və neytrofillərin miqrasiyasına hemoatraktiv (cəlbedici) təsir göstərən 50-dən çox oxşar quruluşlu, kiçik molekullu (mol. çək. 8-10 kDa) sitokinlər daxildir. Onlar əsasən monosit və makrofaqlar tərəfindən sintez olunurlar. Hemokinlərin produsentləri sırasına həmçinin endotelial və fibroblast hüceyrələri, neytrofillər və T-limfositləri, keratinositlər və trombositlər də aiddirlər. Hemokinlər amin turşusu ardıcılıqlarındakı sistein qalıqlarının yerləşmə xüsusiyyətlərinə görə dörd qrupa bölünürlər: 1. İki sistein qalıqları ardıcıl yerləşən CC (β)- hemokinlər. 2. İki sistein qalığı bir amin turşusu ilə ayrılmış quruluşlu CXC (α) hemokinlər. 3. Bir sistein qalığına malik C (γ) - hemokinlər. 4. İki sistein qalığı üç amin turşusu ilə ayrılmış CX₃C (δ) – hemokinlər.

CC hemokinlər (məs. MCP-1, monositlərin hemotaksik proteini-1) əsasən monositlərin toxumalara miqrasiyasına təsir etməklə onların makrofaqlara çevrilməsində iştirak edirlər. CXC hemokinlər (məs. İL-8) neytrofillərin hemotaksiki faktorlarıdır, onların qanı tərk etməsi və toxumalara keçməsində mühüm rol oynayırlar. Hemokinlərin bəziləri isə bu funksiyanı T-limfositləri üçün yerinə yetirirlər.

Hemokinlərin sintezi bakterial yoluxma və fiziki zədələnməyə cavab reaksiyası kimi stimule olunur. Onlar immun sisteminin hüceyrələrini bu sahəyə yönəltməklə yanaşı zədələnmiş toxumanın bərpa-sında da iştirak edirlər.

Hemokinlər membranla yeddi dəfə kəşişən özünəməxsus quruluşlu reseptorlara malikdirlər. Onunla reseptorun tərkib hissəsi kimi siqnalın hüceyrə daxilinə ötürülməsini təmin edən bir G-zülalı (quanozin nukleozid birləşdirən) birləşmişdir. Bu reseptorlarla müxtəlif qruplara aid hemokinlər qarşılıqlı əlaqə yarada bilirlər, lakin reseptorların müxtəlif hüceyrə populyasiyalarında paylanma xarakteri hemokinlərin bu hüceyrələrə selektiv təsir göstərmələrinə imkan yaradır.

Hemokinlər, onların produsentləri və hədəf hüceyrələri

Sinfi	Nümayəndəsi	Produsentləri	Hədəf hüceyrələr
CXC (α)	İL-8 NAP-2 MİP-1b	Mo, Mak, Fb, Kr Trombositlər Mo, Mak, En, PMNs	NaivT-limf., PMNs Neytrofillər T-sitotoksik hüceyrələr
CC (β)	MCP-1 RANTES	Mo, Mak, Fb, Kr T-limfositləri	Mo, T-yaddaş hüceyrələri
C (γ)	Limfotactin		Limfositlər
CXC (δ)	Fractalkin		Limfositlər, Mo, TK

Qeyd: Mo-monositlər, Mak-makrofaqlar, Fb-fibroblast hüceyrələri, En-endotelial hüceyrələr, Kr-keratinositlər, PMNs-neytrofillər, TK-təbii killerlər, NAP-neytrofil attraktiv (cəlbedici) zülali, MİP-makrofaq iltihab zülali, RANTES aktivləşdirilmiş T-normal limfositlərin hemokini (regulated activation normal T-cell expressed and secreted)

Bəzi hemokinlər (məs. İL-8, MCP-1) əvvəlcə endotelial hüceyrələrin və hüceyrəxarici matriksin proteoqlikanları ilə birləşir, neytrofil və monositlərlə qarşılıqlı təsirə girərək onların qanda hərəkətini zəiflədir, diapidez prosesindən sonra isə onların hemokinin qatılığının qradienti istiqamətində hemokininin mənbəyinə doğru miqrasiyalarını təmin edirlər.

Beləliklə, kiçik molekulu sitokinlər olan hemokinlər immun effektor hüceyrələrinin yoluxma və zədələnmə sahəsinə və leykositlərin toxumalara doğru miqrasiyasında mühüm əhəmiyyət kəsb edirlər.

4.2. Kəskin mərhələ zülalları

Aşağı qatılıqda qanda mövcud olan və əsasən qaraciyər hüceyrələri tərəfindən sintez edilən bu zülalların miqdarı iltihab zamanı kəskin artdığından onlara kəskin mərhələ zülalları adı verilmişdir. Onlar antibakterial mübarizədə və zədələnmiş toxumaların

bərpasında mühüm rol oynayırlar və həmçinin qan zərdabı zülallarının heterogen qrupunu əmələ gətirirlər. Kəskin mərhələ zülallarına C-reaktiv zülal (CRZ), qan zərdabı amiloid A zülalı, mannozabirləşdirici zülal (MBZ), metalbirləşdirici zülallar (MeBZ), komplementin komponentləri, fibrinogen və proteaza inhibitorları aiddirlər.

C-reaktiv və qan zərdabı amiloid A zülalları oxşar quruluşa malikdirlər və kəskin iltihab mərhələsinin əsas zülalları sayılırlar. Subhissəciklərinin assosiyası nəticəsində beşkünclü fəza quruluşu aldıklarına görə onlara pentraksinlər də deyirlər. Onlar C-lektin xassəlidirlər, patogenlərin karbohidrat qrupları ilə birləşərək öz konformasiyalarını dəyişdirirlər və komplement sistemini aktivləşdirirlər.

CRZ beş identik subhissəciklərin qeyri kovalent birləşməsindən təşkil olunmuşdur. Molekul çəkisi 115 kDa-dur (5x23 kDa). O bu adı pnevmokokların C-zülalı ilə birləşdiyinə görə almışdır. CRZ-nin digər liqantları (qlikoproteinlərin karbohidrat qrupları ilə yanaşı) qram müsbət bakteriyaların zülallarının fosforilxolin qruplarıdır. Bu birləşmə nəticəsində CRZ-də konformasiya dəyişkənliyi baş verir. O komplementin komponentlərini özünə birləşdirir və onun həm klassik, həm də alternativ yollarını aktivləşdirir. Bundan əlavə CRZ-nin molekulunun açılmış sahələri faqositar hüceyrələr tərəfindən tanınır, yeni o faqositoz prosesində opsonin funksiyasını da yerinə yetirir, neytrofillərə isə hemoattractant kimi təsir göstərir. Faqositarlar tərəfindən parçalandıqdan sonra onun ətrafa ötürülmüş fraqmentləri monositləri aktivləşdirərək onlar tərəfindən sitokinlərin ifrazını induksiya edə bilirlər. CRZ-nin bu xüsusiyyətləri və onların molekullarının immunoqlobulinlərlə müəyyən homologiyaya malik olmaları onlara proanticişimlər kimi baxmağa imkan verir.

T-limfositlərinin bir qismi (16-24%) CRZ-ni reseptorları ilə özünə birləşdirir və ya özləri onun membranla birləşmiş formasını sintez edirlər. Bu CRZ-nin immunoloji proseslərin tənzimlənməsində müəyyən rol oynamaları haqqında fikir söyləməyə imkan verir.

CRZ-nin qandakı qatılığına görə iltihab prosesinin kəskinlik dərəcəsini müəyyən etmək olar. Onlar arasında düz mütənəşiblik mövcuddur. Bu proses zamanı bir neçə saat ərzində CRZ-nin qanın plazmasında miqdarı 1000 dəfədən çox arta bilər.

MBZ (mannanbirləşdirici zülal) kollektinlər fəsiləsinə aid zülallardandır, yeni kollagenvari quruluşa malikdir. Konfiqurasiyasına

görə o komplementin C1q komponentinə bənzəyir altı zənbaqdan ibarət gül dəstini xatırladır. MBZ-nin nativ molekulu üç tipə aid 18 polipeptid zəncirindən (3x6) təşkil olunmuşdur. Hər bir «zanbağı» əmələ gətirən 3 zəncir subhissəciyin həm kollagenvari «saplağını», həm də qlobulyar C-lektin «başcığını» (domenini) formalaşdırırlar. Oxşar quruluşa baxmayaraq MBZ və C1q zülallarının amin turşusu ardıcılıqları arasında homolojiyə yox dərəcəsidədir.

Normal halda MBZ-nin qan zərdabında qatılığı 0,1-1 mkq/ml hüdudundadır. Kəskin mərhələdə bu qatılıq 5-10 dəfə artır. O bakterial qlikoproteinlərin mannozil, fukozil, qlükozamin qrupları ilə birləşərək öz konfigurasiyasını dəyişdirir, serin proteaza aktivliyi qazanır və C1r və C1s serin proteazalarının homoloqları olan MASPI, MASPII (mannoza-assosiasiyalı serin proteazaları) serin proteazalarını aktivləşdirir. Bunlar isə öz növbəsində ardıcıl olaraq komplementin C4 və C2 komponentlərini hidroliz edərək onları aktivləşdirir və bununla da komplementin yığılmasının klassik yolu işə salınır. Faqositlərin səthində MBZ-nin reseptorları olduğundan o opsonin funksiyasını da yerinə yetirir.

Metalbirləşdirici zülallar bakteriyaların böyüməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən metalları özünə birləşdirməklə onların çoxalmasını zəiflədirlər.

Komplement aktivləşərək bakteriyaları lizisə uğradan litik kompleks əmələ gətirir. Aktivləşmə zamanı ətraf mühitə ayrılan komplementin parçalanma məhsulları isə hemotaksiki və opsonlaşdırma funksiyalarını yerinə yetirirlər.

Fibrinogen orqanizmin müdafiəsində koaqulyasiya (laxtalanma) faktoru kimi iştirak edir.

Proteaza inhibitorları (α -1-aititripsin və α -1-aitiximotripsin) faqositlər tərəfindən ifraz olunan lizosomal fermentləri neytrallaşdırmaqla toxuma hüceyrələrinin zədələnməsinin qarşısını alırlar.

İltihab zamanı kəskin mərhələ zülallarının sintezi hepatositlərdə (qaraciyər hüceyrələrində) əsasən İL-6 və həmçinin İL-1 və α -şiş nekrozu faktoru (α -ŞNF), makrofaq və təbii killerlərdə isə γ -interferonun təsiri nəticəsində güclü induksiya olunur.

5. KOMPLEMENT SİSTEMİ (MƏMMƏDOV Z.M.)

5.1. Komplement sistemi haqqında ümumi məlumat

Onurğalılarda təbii immunitetinin əsas komponentlərindən biri sayılan komplement sistemini qanda və toxuma mayesində dövr edən, bir-biriləri ilə qarşılıqlı təsirdə ola bilən 20-yə qədər müxtəlif zülallar təşkil edir. Onlar aktivləşərək yad hüceyrə və mikroorqanizmlərin məhvində, iltihab prosesinin yaradılmasında, antigenlərin opsonlaşdırılaraq fagositə ugradılmasında, immun komplekslərinin parçalanmasında və immunoloji reaksiyalar zamanı limfositlərin aktivləşdirilməsində mühüm rol oynayırlar.

Komplement sisteminin mövcudluğu haqqında ilk məlumat 1888-ci ildə Q.Natoll tərəfindən verilmişdir. O, immunlaşdırılmamış təzə qan plazmasının bakteriosid xassəyə malik olmasını göstərmiş və müəyyənləşdirmişdi ki, bu aktivlik qanda miqdarı immunlaşdırmadan asılı olmayan bir faktorla bağlıdır. Lakin, Q.Natollun məlumatı o vaxtlar alimlərin nəzər diqqətini cəlb etməmişdir. Komplement sisteminin kəşfi və öyrənilməsi o dövrdə Parisdə İ.İ.Meçnikovun laboratoriyasında işləyən belçikalı alim J.Bordenin adı ilə əlaqələndirilir (1895). Bu sahədə gördüyü işlərə görə o sonralar (1919) Nobel mükafatına layiq görülmüşdür. Qanın plazmasındakı termolabil sitotoksiki aktivliyi J.Borde aleksin (lat. alexo – qoruyuram, müdafiə edirəm), P.Erlix isə komplement (lat. complementum – tamamlamaq) adlandırmışdı. P. Erlix tərəfindən təklif olunan, anticisimlərin antigenə qarşı mübarizəsini tamamlamağı nəzərdə tutan komplement termini elmi ədəbiyyatda qəbul olunub saxlanılmışdır.

Komplement sistemini və onun işləmə mexanizmini öyrənmək məqsədi ilə o vaxtlar tədqiqatçılar in vitro-da elə bir test-sistem yaratmağa çalışırdılar ki, anticisimlərin iştirakı ilə eritrositlərin komplementlə effektiv lizisi təmin edilsin. Müəyyənləşdirildi ki, belə bir sistemi dovşan anticisimləri ilə örtülmüş qoyun eritrositlərinin üzərinə dəniz donuzlarının qan zərdabını (komplement sisteminin mənbəyi kimi) əlavə etməklə almaq mümkündür. Komplement sisteminin komponentlərinin aşkarı və onların qarşılıqlı əlaqələrinin öyrənilməsində bu test-sistemi mühüm rol oynamışdır. Lakin sonralar məlum

oldu ki, bir qrup zülallar bakteriyaları lizisə anticisimlərsiz də uğrada bilirlər. Ona görə də, əvvəllər tədqiq edilən anticisim-asılı lizisə komplement sisteminin aktivləşməsinin klassik, sonradan aşkar olunanı isə aktivləşməsinin alternativ yolu adlandırdılar.

Komplement sisteminin zülallarının özünəməxsus nomenklaturası var. Klassik yolun aktivləşməsində iştirak edən zülallar C simvolu (complement sözünün ilk hərfi) ilə işarələnir və ərəb rəqəmləri ilə nömrələnir – C1 (C1 – C1q, C1r, C1s adlanan 3 cür zülaldan təşkil olunub), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 zülalları və ya komponentləri. Bu zülalların çoxu normal halda qanın plazmasında dövr edən profermentlərdirlər. Komplement sisteminin aktivləşməsi zamanı onlar hidrolizə uğrayaraq aktiv formaya – fermentlərə çevrilirlər. Aktivləşmiş hər bir komponent ardıcıl olaraq özündən sonrakı komponenti aktivləşdirir. Aktiv fraqmentləri qeyd etmək üçün onların sələf molekullarının simvollarının üzərinə tire (defis) işarəsi qoyulur, məs., $\overline{C1r}$, $\overline{C1s}$ və s. Parçalanma məhsulları isə simvollara “a” və “b” həfləri əlavə edilməklə qeyd olunur. C2 komponentinin fraqmentləri istisna olmaqla kiçik fraqment “a”, böyük fraqment isə “b” ilə göstərilir. Məs., C3 parçalandıqda – kiçik C3a və böyük C3b fraqmenti yaranır. C2 komponentindən isə – C2a böyük və C2b kiçik fraqmentləri əmələ gəlir. Alternativ yolun aktivləşməsində iştirak edən zülalları isə faktorlar adlandırmaq qəbul olunmuşdur. Məs., B-faktoru, D-faktoru, P-faktoru (properdin).

Komplement sisteminə həmçinin sistemin aktivliyini tənzimləyən bir sıra requlyator zülallar da aiddirlər. Onların adlandırılmasında həm hərfi simvoldan (H faktor, İ faktor), həm də onların funksional aktivliklərini ifadə edən sözlərin abbreviaturasından istifadə olunur (DAF – decay accelerating factor, yəni dissosiasiyayı sürətləndirən faktor). Komplement sisteminin əsas komponentlərinin xarakteristikası aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir.

Komplementin komponentlərinin və onların fraqmentlərinin xüsusi reseptorlar sisteminə malik olması onlara immun sisteminin digər komponentləri ilə əlaqə yaratmağa imkan verir. Bu reseptorlar adətən birləşdirdikləri liqandların abbreviaturalarına uyğun olaraq (məs., C3a – reseptoru, C3b – reseptoru, C5a – reseptoru və s.), yaxud da CD nomenklaturasına görə (məs., CD55, CD35, CD21) adlandırılırlar. C3 komponentinin fraqmentləri üçün ədəbiyyatda

üçüncü bir nomenklatura – CR-reseptorları (complement reseptor) da mövcuddur. Bu reseptorların 4 tipi – CR1, CR2, CR3, CR4 fərqləndirilir. Ona görə də müasir ədəbiyyatda eyni bir reseptorun 3 cür sinoniminə rast gəlinir. Məs., C3b-reseptoru həmçinin CR1 və CD 35 adını daşıyır.

Cədvəl 5.1

Komplement sisteminin əsas komponentlərinin səciyyəsi

Komplement sisteminin komponentləri	Molekul kütləsi, kDa	Qanın zərdabında qatılığı, mkq/ml	Quruluşu (tərkibindəki polipeptid zənc.)
Klassik yol: C1q C1r C1s C2 C4 C3	410 190 85 117 206 195	70 34 31 25 600 1200	6×3 zəncir 2 ^{id} zəncir 2 ^{id} zəncir 1 zəncir α, β, γ zəncirləri α, β zənciri
Alternativ yol: B-faktoru D-faktoru Properdin C3b	95 25 190 185	225 1-5 25 -	1 zəncir 1 zəncir 4 identik zəncir α, β
Membran lizisi kompleksi (MLK): C5 C6 C7 C8 C9	180 128 120 150 79	85 60 55 55 60	α, β 1 zəncir 1 zəncir α, β, γ zəncirləri 1 zəncir
Requlyator zülalları: C1EI C4bp H-faktoru İ-faktoru S-zülalı (vitronektin)	105 560 150 90 80	180 250 500 25-35 600	1 zəncir 1 zəncir α, β 1 zəncir

id – identik

5.2. Komplement sisteminin aktivləşməsi

Komplement sisteminin aktivləşməsi immunoloji reaksiyalarda yaranan məhsullar və ya mikroorqanizmlərin səthlərindəki antigenlər vasitəsilə stimule olunur. Aktivləşmənin iki əsas mərhələsi C3/C5-konvertazanın formalaşması ilə nəticələnən ilk komponentlərin (C1, C4, C2, C3) yığılması və litik kompleksin əmələ gəlməsi ilə nəticələnən son komponentlərin (C5b-C9) yığılması fərqləndirilir. İlk komponentlərin yığılmasında əsas məqsəd komplement sisteminin mərkəzi komponenti sayılan C3 komponentini C3a (kiçik) və C3b (böyük) fraqmentlərə parçalayaraq onu aktivləşdirməkdir. Bu prosesi həyata keçirən ferment kompleksi C3-konvertaza adlanır. C3-konvertazanın formalaşması yollarından asılı olaraq aktivləşmənin klassik, alternativ və bir də son zamanlarda aşkar edilmiş lektin (C1-şunt) yolları müəyyən edilir. Klassik yolun yığılmasında Ca^{2+} və Mg^{2+} , alternativ yolun yığılmasında isə yalnız Mg^{2+} tələb olduğundan onları in vitro da asanlıqla fərqləndirmək olur. Komplement sisteminin aktivləşmə yollarının sxemi şəkl. 5.1 göstərilmişdir.

Komplement sisteminin işləməsi kaskad prinsipinə əsaslanır. Aktivləşmiş hər bir komponent özündən sonra gələn komponentin çoxlu miqdarda molekullarını aktivləşdirə bilər. Nəticədə ilkin mərhələlərdə zəif gedən reaksiyalar kəskin sürətlənir və sonda çoxlu miqdarda litik kompleks əmələ gətirə bilər. Sistemin sürətlənmə dərəcəsi xüsusi inhibitorlar vasitəsi ilə tənzimlənərinə görə ifrat güclənmənin və immunopatoloji halların yaranmasının qarşısı alınır.

5.2.1. Klassik yolun aktivləşməsi

Komplement sisteminin aktivləşməsinin klassik yolu C1 komponentinin yad hüceyrə və mikroorqanizmlərin səthində yaranan antigen-anticisim kompleksi ilə birləşərək aktivləşməsi sayəsində başlanır. Birləşmə yalnız o vaxt baş verir ki, kompleksdə anticisimlər İgM və İgG molekulları ilə təmsil olunsunlar. İgA, İgE və İgD bu cür xüsusiyyətə malik deyillər. İgG molekullarının da yalnız İgG1, İgG2 və İgG3 yarım sinfinə aid olanları (insanda) bu aktivləşmədə iştirak edə bilər, İgG4 molekulları isə etmir.

C1 komponenti qan zərdabında bir C1q, iki C1r və iki C1s molekullarından təşkil olunmuş kompleks zülal şəklində olur. Kompleksin formalaşması Ca^{2+} iştirakı ilə gedir.

C1q zülalı komplement sisteminin zülallarının ən böyüyü olub özünəməxsus quruluşa malikdir. Onun molekulu bir-biri ilə disulfid rabitələrilə birləşmiş Y-ışarəsini xatırladan 3 subhissəcikdən təşkil olunmuşdur. Hər bir subhissəcik 6 (3×2), nativ molekul isə 18 (6×3) polipeptid zəncirdən ibarətdir. Molekul tam şəkildə 6 zənbaqdan ibarət dəsti xatırladır. Polipeptid zəncirlərin C-kənar hissələrinin amin turşuları üzərində İgM və İgG-nin reseptorları olan 6 qlobulyar başcıq, N-kənar hissənin amin turşuları isə 1 kollagenvari quruluşlu dəstək və ondan ayrılan 6 qolcuq hissəni əmələ gətirirlər (şək. 5.2).

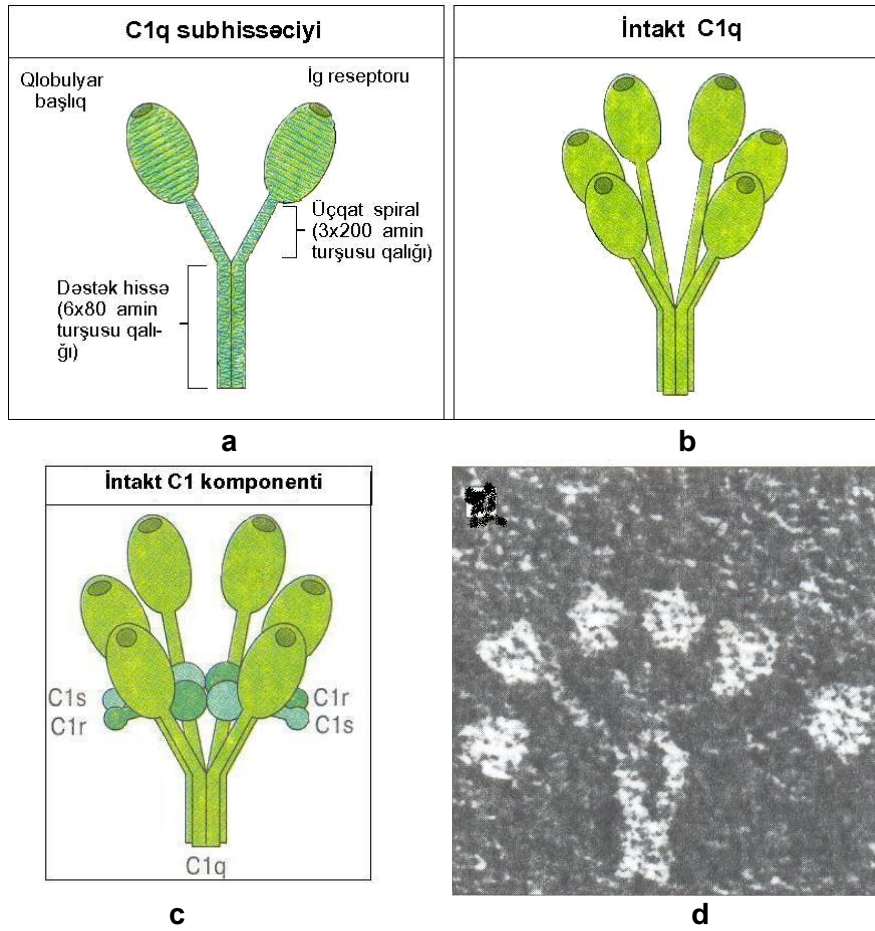
Kollagendə olduğu kimi C1q zülalı qlisin, hidroksilizin və hidroksprolinlə zəngindir. Bakterial kollagenazalar onu asanlıqla parçalaya bilirlər.

C1q reseptorları ilə antigen-anticisim kompleksində İgG molekulunun Fc fraqmentinin C_{H2} , İgM molekulunun isə C_{H3} domenləri ilə birləşir. İntakt C1 komponentindəki 2 C1r və 2 C1s molekulları C1q-ə perpendikulyar şəkildə birləşirlər. C1r və C1s-in katalitik sahələri bir-birinin yaxınlığında qolların əmələ gətirdikləri həlqəvari quruluşun içərisində yerləşirlər.

C1 komponentinin aktivləşməsi üçün C1q molekulunun qlobulyar başcıq hissənin azı 2 reseptoru İgM və İgG molekullarının konstant sahələrinə birləşməlidir. Pentamer quruluşlu İgM molekulunun biri C1 komponentini aktivləşdirməyə kifayət edir. İgG molekuluna gəldikdə isə, onun azı iki molekulu hüceyrənin səthində klaster əmələ gətirməlidirlər ki, C1q onlarla birləşsin və aktivləşsin.

Müasir təsəvvürlərə görə komplementin klassik yolunun aktivləşməsinin inisiyası aşağıdakı kimi gedir. İgM və İgG hüceyrə səthindəki antigenlərlə kompleks əmələ gətirərkən onların konstant domenlərində baş verən konformasiya dəyişkənlikləri sayəsində C1q reseptorlarının bu liqandlara oxşarlığı yüksəlir. C1q-nün immunoqlobulin molekulları ilə birləşməsi C1 komponentinin özünün konformasiyasını dəyişdirir və C1r autokatalitik aktivliyə malik olur. Hər iki C1r ağır (60 kDa) və yüngül (35 kDa) fraqmentlərə parçalanır. Bu autoproteoliz C1r molekullarını aktivləşdirir və onlar C1s-i hidroliz edərək onu aktivləşdirirlər. O da iki ağır (59 kDa) və iki yüngül (28 kDa)

zəncirlərə parçalanır. Bu parçalanma sayəsində $\overline{C1s}$ serin proteaza aktivliyi qazanır. Bütün bu proseslərin C1 komponenti səviyyəsində baş verdiyinə görə yaranmış C1q2C1r2C1s kompleksi C1-esteraza adlanır. Bu kompleksdə serin proteaza aktivliyi $\overline{C1s}$ -ə məxsus olur.



Şəkil 5.2. C1-nin quruluşu, (Royt, 2000)
a – C1q subhissəciyin quruluşu; **b** – C1q-nün quruluşu;
c – C1 komponentinin quruluşu; **d** – C1 komponentinin elektron mikroskopunda görünüşü

C1-esteraza kompleksi yalnız mikroorqanizmlərin səthində deyil, həmçinin sərbəst immun komplekslərin üzərində də formalaşma bilər. Qan zərdabı və toxuma mayesindəki sərbəst C1-esteraza kompleksi asanlıqla xüsusi C1-esterazanın inhibitoru (C1Eİ) adlanan inhibitorla inaktivləşdirilir.

Aktivləşdirilmiş C1-esteraza kompleksi (C1q2C1r2C1s) Mg^{2+} iştirakı ilə C4 komponentini özünə birləşdirir və onu hidroliz etmək xüsusiyyəti qazanır. C1-esteraza C4 molekulunun α -zəncirindən molekul kütləsi 9 kDa bərabər olan kiçik C4a fraqmentini ayırır. Böyük C4b fraqmenti isə C1-esteraza kompleksinin tərkibində qalaraq komplementin kaskadının qurulmasını davam etdirir.

C4 zülalı daxili tioefir rabitəsinə malikdir. Parçalanma nəticəsində bu tioefir rabitəsi qırılır və C4b aktiv və qeyri-stabil şəkə düşür (C4b*). Bu molekulun yaşama dövrü bir neçə millisaniyədir. O bu dövr ərzində hüceyrə səthindəki hidroksil və amin qrupları ilə birləşməyə yaxında yerləşən nukleofil qruplar tərəfindən inaktivləşdirilir. Belə hesab olunur ki, C4b* molekulalarının yalnız bəziləri mikroorqanizmlərin səthi ilə birləşə bilər, çoxu isə inaktivləşir.

C4-zülalının iki tipi – C4A və C4B məlumdur. Onlar əsas histouyğunlaşma genlər kompleksi sahəsi daxilində tandem (yaxın) şəkildə yerləşmiş iki müxtəlif genlərlə kodlaşdırılırlar. Aktivləşdirilmiş C4A əsasən zülalların amin qrupları, C4B isə karbohidratların hidroksil qrupları ilə birləşir.

C1-esteraza çoxlu miqdarda C4-komponentini parçaladığına görə onun ətrafında hüceyrə səthində C4b molekulasının klasteri yaranır və aktivləşmənin bu mərhələsində komplementin kaskadının yığılmasının kəskin güclənməsi baş verir. Şübhəsiz ki, komplement sisteminin yığılmasının bu mərhələsi xüsusi inhibitorla tənzimlənir. Bundan əlavə, C4b molekulalarının yalnız C1-esterazanın tərkibində olanları və bu kompleksin yaxınlığında yerləşənləri kaskadın yığılmasında iştirak edə bilərlər.

Hüceyrə səthi ilə birləşmiş C4b özünə C2-komponentini birləşdirir. C4bC2 kompleksində C2 C1s-in substratına çevrilir və onun katalitik təsiri sayəsində C2 zülalı ətraf mühitə ötürülən kiçik C2b (30 kDa) və kompleksin tərkibində qalan böyük C2a (87 kDa) fraqmentlərinə parçalanır. Nəticədə yad hüceyrə səthində serin proteaza aktivliyinə malik olan və klassik yolun C3-konvertazası adla-

nan labil C4bC2a kompleksi yaranır (kompleksdə aktivlik C2a-ya məxsusdur). Kompleks asanlıqla paraçalana bilir və C2a ətraf mühitə keçərək inaktivləşir. Belə olan halda C4b yenidən C2-komponentini özünə birləşdirib onu C1s-lə aktivləşdirir yəni parçaladır və yenidən C3-konvertaza yaranır.

C3-konvertaza klassik və alternativ yolların mərkəzi komponenti sayılan C3-komponentini aktivləşdirir. C3-komponentinin qanın plazmasında qatılığı komplement sisteminin digər komponentlərinə nisbətən xeyli yüksəkdir (1-2 mq/ml). C3-konvertazaların təsiri nəticəsində onun molekulu mühitə keçən kiçik C3a (10 kDa) və C3-konvertazanın tərkibində qalan böyük C3b (185 kDa) fraqmentlərinə parçalanır. C3a fraqmenti C3 molekulunun α -zəncirinin N-kənar hissəsinin 77 amin turşusundan ibarət olan bir fraqmentidir. O, anafilaktogen və hemotoksiki aktivliyə malik olub iltihab prosesinin yaradılmasında mühüm rol oynayır.

C3-komponentindən C3a fraqmentinin ayrılması zamanı C3b fraqmentinin fəza quruluşunda mürəkkəb konformasiya dəyişkənliyi baş verir, daxili tioefir rabitəsi açılaraq çox həssas, qeyri-stabil vəziyyətə keçir və yaxınlıqda yerləşən nukleofil qrupların təsirinə məruz qalır (C4b-də olduğu kimi). Aktiv C3b-nin çoxu inaktivləşir, lakin bir qismi yad hüceyrə səthindəki zülallar və ya karbohidratlarla birləşə bilər. C1-esterazanın və C3-konvertazanın immun komplekslərinin səthində yaranması sayəsində, C3b həmçinin immun komplekslərinin səthində də toplanır. Yenidən yaranmış C3b-nin bir hissəsinin C3-konvertaza ilə birləşməsi nəticəsində yaranan kompleks C5-konvertaza aktivliyi qazanır və C5-komponentini aktivləşdirir. Digər hissəsi isə mikroorqanizmin və yad hüceyrənin səthi ilə birləşərək komplemin aktivləşməsinin alternativ yolunu gücləndirir. Buna alternativ aktivləşmənin güclənmə ilgəyi də deyilir. C5-konvertaza C5 komponentini parçalayır və bu mərhələdən etibarən son komponentlərin yığılması başlanır.

5.2.2. Lektin yolun aktivləşməsi

Komplementin aktivləşməsinin son zamanlar aşkar olunmuş lektin yolu qanın plazmasında rast gəlinən, öz quruluşu və funksional aktivliyinə görə C1q-zülalına oxşayan mannan-birləşdirici zülal (MBZ)

vasitəsi ilə başlanır. Onun qanda qatılığı 0,1-5 mkg/ml-dir. Bu zülal C1q-zülalı kimi lektinlərin kalsiumasılı C-tipinə aiddir. Onlara kollektinlər (kollagen tipli lektinlər) də deyilir.

MBZ bakteriyaların, mikroorqanizmlərin səthindəki mannan qrupları ilə birləşir və bunun sayəsində qan zərdabındakı C1r və C1s zülallarına oxşar quruluşa və serin proteaza aktivliklərinə malik olan iki MBZ-assosiasiyalı serin proteaza MASPI və MASPII ilə qarşılıqlı təsirdə olur. Nəticədə C1qC1rC1s kompleksinə uyğun komplement sistemini aktivləşdirə bilən kompleks yaranır (şək. 5.1). Bu kompleks klassik yolda olduğu kimi, ardıcıl olaraq C4 və C2 kompleksini parçalayaraq C3-konvertazanı əmələ gətirir. Komplement sisteminin sonrakı komponentlərinin yığılması klassik yoldan fərqlənmir. Lektin yolun aktivləşməsində anticisim kompleksinə ehtiyac duyulmur.

5.2.3. Alternativ yolun aktivləşməsi

Alternativ yolun aktivləşməsinin mövcudluğu ilk dəfə 1954-cü ildə L.Pillemer və əməkdaşları tərəfindən properdinin tapılması və onun xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi prosesində aşkar olunmuş, lakin onun kəşfi alimlər tərəfindən düzgün başa düşülmədiyindən qəbul olunmamış və tezliklə unudulmuşdur. Yalnız 16 il sonra, 1970-ci ildə C4 komponentindən məhrum dəniz donuzunun tapılmasından sonra məlum olmuşdur ki, komplement sisteminin aktivləşməsi klassik yoldan fərqlənən digər bir yolla, tamamilə başqa zülalların iştirakı ilə də yerinə yetirilə bilər. Sonralar aktivləşmənin bu yeni yolu komplement sisteminin aktivləşməsinin alternativ yolu adlandırıldı. Onun sistemə daxil olması isə 1971-ci ildə Qetse və Müller-Eberhand tərəfindən qan zərdabından C3 proaktivatoru adlanan zülalın (indiki B-faktoru) ayrılmasından sonra başlandı.

Müasir təsəvvürlərə görə komplementin aktivləşməsinin alternativ yolunda normal qan zərdabının 4 zülalı- B-, D-, P-faktorları (properdin) və C3 komponenti, onun tənzimlənməsində isə 2 zülal – H-faktoru və İ-faktoru (C4b/C3b inaktivatoru) iştirak edirlər.

Sistemin aktivləşməsinin inisiasiyası C3 komponentindən başlayır. Qeyd olunduğu kimi, C3 komponentinin nativ molekulu qeyri-stabil tioefir rabitəsinə malikdir. Mühitdəki suyun təsirindən onun molekulasının az bir qismi (tioefir rabitələri nisbətən açıq kon-

formasiyada olan formaları) hidrolizə uğrayaraq quruluş və xassələrinə görə C3b-yə oxşar C3bi adlanan fraqmentlər əmələ gətirir, yəni C3 komponenti spontan olaraq (öz-özünə) aktivləşir. Maye fazadakı (qan zərdabı və toxuma mayesi) C3bi B-faktoru ilə birləşir və C3biB kompleksi yaranır. Bu isə B-faktorunun konformasiyasını dəyişdirir və onu qanda dövr edən serin proteaza aktivliyinə malik D-faktorunun substratına çevirir. D-faktoru B-faktoru kompleksin tərkibində qalan böyük Bb (63 kDa) və ətraf mühitə ayrılan kiçik Ba (30 kDa) fraqmentlərə parçalayır. $\overline{C3biBb}$ maye fazanın alternativ C3-konvertazası funksiyasını yerinə yetirir və C3 komponentini C3b və C3a fraqmentlərinə parçalayır. C3b fraqmentinin bir qismi (onun yaşama müddəti bir neçə millisaniyədir) yaxınlıqda yerləşən hüceyrələrin səthi ilə kovalent rabitə ilə birləşir. Əgər birləşmə orqanizmin öz səthində baş verirsə o xüsusi inhibitorlarla inaktivləşdirilir, yad hüceyrələrin, o cümlədən mikroorqanizmlərin və göbələklərin səthində baş verdikdə isə onların səthindəki antigenlər (lipopolisaxaridlər) vasitəsi ilə qorunur (güman olunduğuna görə, bakterial liposaxaridlər və göbələklərin zimozanı C3b-nin B-faktoru affinitiyini artırır, H faktoruna isə azaldır). Daha sonra hüceyrə səthindəki C3b Mg^{2+} iştirakı ilə özünə B faktorunu birləşdirir və axırının D faktoru ilə hidrolizi nəticəsində mikroorqanizmin səthində C3-konvertaza aktivliyinə malik labil C3bBb kompleksi yaranır. Properdin onunla birləşərək onu stabilləşdirir və dissosiasiya etməyə qoymur. Properdin həmçinin C3b-nin yaxınlığında birləşərək C3-konvertazanın yığılmasını da sürətləndirə bilər. C3bBb kompleksində C3-konvertaza aktivliyi Bb fraqmentinə məxsusdur.

C3-konvertazanın katalitik aktivliyi sayəsində hüceyrə səthində yenidən çoxlu C3b fraqmenti yaranır. Onların bir qismi yenidən hüceyrə membranı ilə birləşir və yeni C3-konvertazalar əmələ gətirir. Yəni bu mərhələdə də alternativ yolun aktivləşməsinin güclənməsi müşahidə olunur. Buna alternativ yolun amplifikasiyası və ya müsbət güclənmə ilgəyi mexanizmi deyilir.

Əmələ gəlmiş C3bBb kompleksi özünə əlavə olaraq C3b molekulları birləşdirir (klassik C3-konvertazadakı kimi) və C5-konvertaza ((C3b)_nBb) aktivliyi qazanır. Bu kompleksdə katalitik aktivlik yenə də Bb fraqmentinə məxsusdur, C3b isə köməkçi rol oynayır. Kompleksin komponentlərinin yığılmasının sonrakı mərhələləri aktivləşmənin bütün yollarında eynidir.

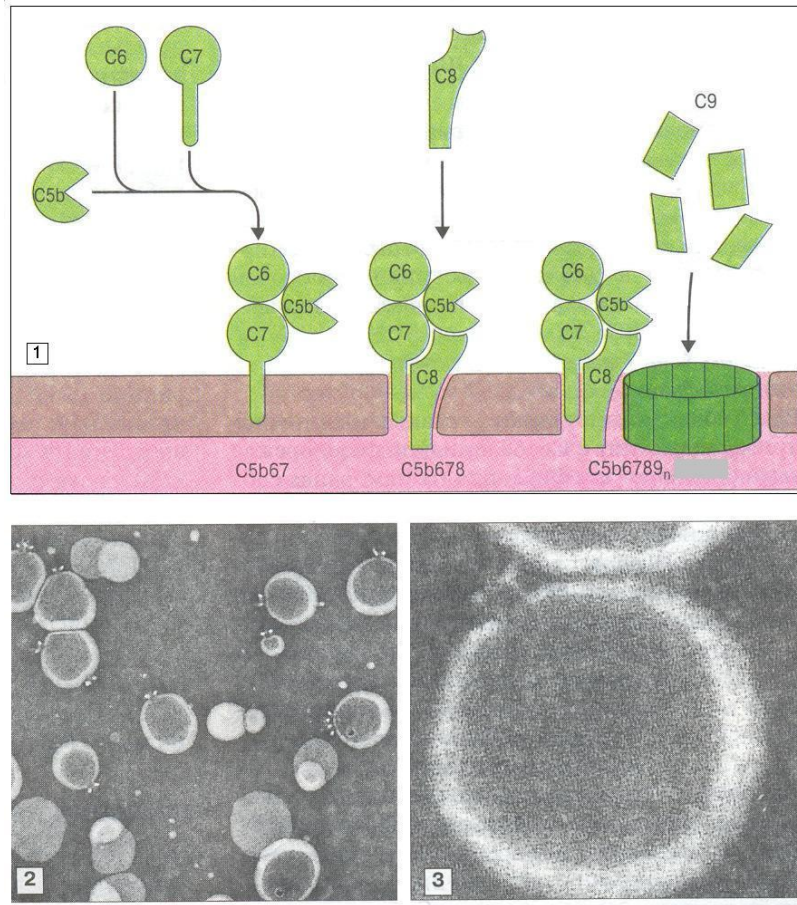
Təkamül nöqtəyi nəzərdən alternativ yolun aktivləşməsi digər yolların aktivləşməsindən daha qədim hesab olunur. Onun klassik yoldan funksional fərqi orqanizmə daxil olmuş patogenə qarşı cavab reaksiyasının dərhal başlanmasıdır. Çünki, bu halda klassik yolun aktivləşməsindəki B-limfositləri tərəfindən xüsusi İg molekullarının sintez edilməsi üçün tələb olunan bir neçə günlük vaxta ehtiyac qalmır. Digər tərəfdən, anadangəlmə immunitetlə qazanılmış immuniteti əlaqələndirən klassik yol alternativ yola nisbətən immunoloji cavabın daha təkmil və effektiv yolu sayılır. Görünür ki, təkamül prosesində bütün onurğalılarda alternativ yolun saxlanması bioloji mənası onun klassik yol işə düşənə qədər patogenə qarşı ilkin müdafiəni təmin etməsi, klassik yol aktivləşdikdən sonra isə ona kömək etməsindən ibarətdir.

5.2.4. Son (terminal) komponentlərin yığılması

Artıq qeyd olunduğu kimi komplement sisteminin klassik və alternativ yollarının aktivləşməsində əsas məqsəd C5 komponentinin hidrolizi ilə başlanan membran-lizisedici kompleksin (MLK) yığılmasını inisiasiya edən C5-konvertazanın formalaşmasıdır. Klassik (C4bC2aC3b) və alternativ (P(C3b)_nBb) yollarının konvertazaları identik fermentativ aktivliyə malikdirlər. Onlar C5 komponentini (200 kDa) ətraf maye fazaya keçən kiçik C5a (15 kDa) və C5-konvertaza kompleksində qalan C5b (185 kDa) fraqmentlərinə parçalayırlar. C4bC2aC3b kompleksində C5-konvertaza aktivliyi yenə də C2a-ya, P(C3b)_nBb kompleksində isə Bb fraqmentlərinə məxsusdur. C3b fraqmentləri hər iki halda köməkçi rol oynayırlar. C5b fraqmentində C4b və C3b fraqmentlərindən fərqli olaraq daxili tioefir rabitəsi olmadığından o hüceyrə səthindəki antigenlərlə birləşmir.

MLK-nin formalaşmasının sonrakı mərhələlərinin getməsi üçün fermentativ aktivlik lazım gəlmir. C5b fraqmenti özünə ardıcıl olaraq bir molekula C6 və bir molekula C7 komponentlərini birləşdirir. C7 komponentinin birləşməsi hidrofil C5bC6 kompleksini membrana daxil ola bilən hidrofob C5bC6C7 kompleksə çevirir. Daha sonra əmələ gəlmiş bu kompleks ardıcıl olaraq bir molekula hidrofob xassəli membranı deşib keçən C8 və polimerləşərək membranda məsamə yaradan perforin xüsusiyyətli 3-14 hidrofob C9 birləşdirir.

(şək. 5.3) Nəticədə hüceyrə səthində molekül kütləsi təxminən 10^6 Da-na bərabər hüceyrəni lizisə uğradan MLK formalaşır. Eksperimental dəlillər MLK molekullarının disulfid rabitələri ilə birləşərək (C9-komponentləri vasitəsi ilə) böyük di- və trimer MLK-lərin yaranmasını da istisna etmirlər.



Şəkil 5.3. Membran liziedici kompleksin formalaşması
(Royt, 2000).

1. Kompleksin son komponentlərinin yığılması
- 2, 3. Membranlizedici kompleksin elektronmikrofotusu

C8 komponenti terminal komponentlərin yığılması prosesində ikili funksiyanı yerinə yetirir. Bir tərəfdən onun molekulu membranı deşərək C9 komponentinin yığılması üçün kaskad rolunu oynayır, digər tərəfdən isə maye fazadakı C5bC6C7 komplekslərinin membranın səthinə birləşməsinin qarşısını alır, yəni son komponentlərin yığılmasının tənzimlənməsində iştirak edir.

MLK-nin ölçüləri onların birləşdikləri membranların xüsusiyyətlərindən və komplement sisteminin zülallarının mühitdə qatılığından (əsasən C9/C8) asılı olaraq müəyyən həddə dəyişə bilər. Məlumdur ki, insanın komplement sisteminin zülalları dəniz donuzlarına nisbətən daha böyük diametrlə MLK əmələ gətirir. Komplementin zülallarının qatılığının yüksək olması daha yüksək molekül kütləli və iri məsaməli MLK-nin yaranmasına səbəb olur.

MLK-nin təxmini ölçüləri aşağıdakı kimidir: transmembran silindrin hündürlüyü – 15 nm, silindrin hidrofob xassəli xarici diametri – 20-25 nm və silindrin hidrofil daxili diametri – 10-11 nm. Bu cür məsaməli kanallardan kiçik molekullu birləşmələr asanlıqla ətraf mühitə keçir, makromolekulyar biopolimerlər isə keçmir.

Müasir təsəvvürlərə görə MLK-nin litik effekti onun məsamələrindən H^+ , Na^+ və suyun asanlıqla hüceyrəyə daxil olması, hüceyrədən isə yüksək molekullu biopolimerlərin xaricə çıxma bilməməsi nəticəsində yaranan osmotik şokla (hüceyrədaxili və hüceyrəxarici osmotik fərqlə) bağlıdır. Bu şok nəticəsində hüceyrə partlayıb məhv olur. Lakin, MLK osmotik şoka qarşı davamlı olan bakteriyaları da lizisə uğrada bilər. Görünür ki, MLK-nin təsir effekti həmçinin membranın tamlığının pozulması ilə də əlaqəlidir.

Qeyd etmək lazımdır ki, terminal komponentlərin natamam kompleksləri də (məs., C5bC6C7 və C5bC6C7C8) müəyyən litik aktivliyə malikdirlər. Amma onların effektivliyi nativ MLK-nin effektivliyindən azı 1000 dəfə zəifdir və mikroorqanizmlərin lizisində onlar mühüm əhəmiyyət kəsb etmirlər.

5.3. Komplementin aktivliyinin tənzimlənməsi

Komplement sisteminin işləməsi kaskad prinsipinə uyğun qurulduğundan və hər bir komponenti özündən sonrakı komponentin çoxlu molekullarını aktivləşdirdiyindən onun yığılması aktivləşmənin

kəskin sürətlənməsi ilə müşayiət olunur. Əgər bu sürətlənmə nəzarətsiz gedərsə, bir tərəfdən, sistemin komponentlərinin parçalanıb tükənməsi nəticəsində orqanizmin immunoloji statusu kəskin aşağı düşər, digər tərəfdən, fizioloji aktiv C3a, C4a, C5a fraqmentlərinin həddən çox toplanması orqanizmdə patoloji hallar (məs., kəskin hiperhəssaslıq) yaradardı. Lakin normada komplementin aktivləşməsi zamanı belə hallar müşahidə olunmur, çünki bu sistemin fəaliyyəti xüsusi requlyator zülallar tərəfindən dəqiqliklə tənzimlənir.

Komplement sisteminin hansı sahədə, yəni, maye mühitdə (qanda və toxuma mayesində), avtoməntiqi (orqanizmin öz hüceyrəsi) və ya yad hüceyrənin səthində yığılmasından asılı olaraq onun fəaliyyəti müxtəlif mexanizmlər və müxtəlif requlyator zülallarla tənzimlənir.

5.3.1. Klassik yolun aktivləşməsinin tənzimlənməsi

Maye mühitdə klassik yolun aktivləşməsinin tənzimlənməsi iki cür mexanizmlə yerinə yetirilir. Onlardan birincisi, sistemin inisiyasyonunun ilk komponenti olan C1-esteraza kompleksinin aktivliyinin C1Eİ (C1-esteraza ingibitoru) ilə məhdudlaşdırılmasıdır. C1Eİ (ona serpin də deyilir) C1q2C1r2C1s kompleksinin tərkibindən C1r və C1s fraqmentlərini ayırır.

Maye mühitdəki klassik aktivləşmənin ikinci mexanizmində, yəni C3-konvertazanın yığılmasının məhdudlaşmasında iki cür zülal – I faktoru (C3b/C4b inaktivatoru) və C4bp (C4 binding protein – C4 birləşdirici zülal) iştirak edirlər.

C4bp molekulunun (m.k. 560 kDa) ingibitor effekti iki yolla həyata keçirilir. 1. O, C3-konvertazanı, yəni C4bC2a kompleksini dissosiasiya edərək C4b və C2a fraqmentlərinə parçalayır. 2. C4bp C4b ilə birləşərək onun I faktoruna həssaslığını artırır, I faktoru C4b-nin α_1 zəncirini iki yerdən hidroliz edərək onu C4d (47 kDa, α_2) və C4c (146 kDa, α_1 , α_3 , β , γ -zəncirləri) fraqmentlərinə parçalayır. Parçalanma hüceyrə səthində getdikdə C4c ətraf mühitə ötürülür, C4d isə hüceyrə səthində qalır.

Maraqlıdır ki, eritrositlərin səthi ilə kovalent birləşmiş C4b fraqmentinin I faktoru ilə parçalanmasında (bu halda da C4c və C4d fraqmentləri yaranır) C4bp kofaktoruna ehtiyac olmur. Klassik yolun

aktivləşməsinin avtoməntiqi hüceyrələrin səthində ingibirləşdirilməsi membranın səthində yerləşən bir sıra zülallar vasitəsilə yerinə yetirilir. Bunlara C3-konvertazanın dissosiasiyasını sürətləndirən faktor (DAF – deca acceleration factor, CD55), komplementin I tip reseptoru (CR1 və ya CD35) və membran kofaktor zülalı (MKZ və ya CD46) aiddirlər. DAF və CR1 C2 komponentinin C4b-yə birləşməsinin qarşısını alır. Əgər C3-konvertaza (C4bC2a) yaranmışsa, onlar bu kompleksi C4b və C2a-ya parçalayırlar. CR1 və MKZ C4b-nin I faktoru ilə hidrolizində kofaktor funksiyasını yerinə yetirirlər.

Komplement sisteminin aktivləşməsi patogen mikroorqanizmlərin səthində getdikdə yuxarıda göstərilən ingibitorların heç biri bu prosesə təsir göstərmirlər. Ona görə də, yuxarıda qeyd olunan ingibitorların fəaliyyəti sayəsində komplementin komponentlərinin yığılması yad hüceyrələrin səthinə doğru yönəldilir.

5.3.2. Alternativ yolun aktivləşməsinin tənzimlənməsi

Maye mühitdə alternativ yolun aktivləşməsi requlyator zülalların kəskin nəzarəti altında saxlanılır. Bu proses klassik aktivləşmədə iştirak edən ingibitorlar və onların analoqları ilə tənzimlənir. C4bp-nin homoloqu sayılan H faktoru (150 kDa) Bb fraqmentini C3biBb və C3bBb komplekslərinin tərkibindən ayırır, yəni alternativ yolun C3-konvertazasının yaranmasına mane olur. H faktoru həmçinin C3bi və C3b fraqmentlərinin I faktoru ilə parçalanmasında kofaktor rolunu oynayır. I faktorundan irsi məhrum xəstələrdə güclənmə ilgəyi, plazmadakı C3 komponentinin hamısını C3b fraqmentinə çevirənə qədər fəaliyyət göstərir.

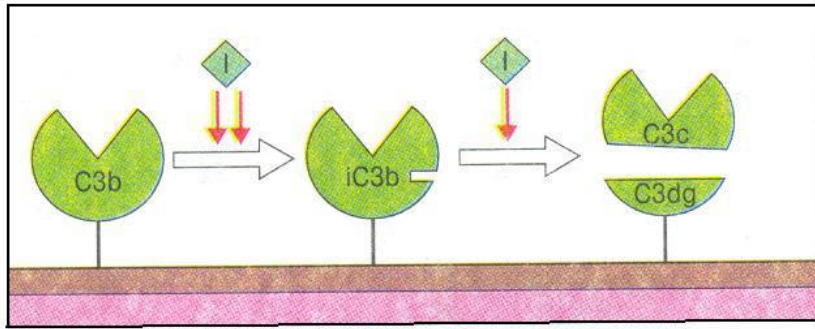
Klassik yolda olduğu kimi, alternativ aktivləşmədə də DAF və CR1 faktorları orqanizmin öz hüceyrələrinin səthindəki C3bBb kompleksindən C3b fraqmentini ayıraraq alternativ yolun C3-konvertazasını inaktivləşdirirlər. MKZ və CR1 zülalları isə, C3b fraqmentinin I faktoru (C3b/C4b inaktivatoru) ilə parçalanmasında kofaktor rolunu oynayırlar. Xatırladaq ki, analogi funksiyanı MKZ və CR1 klassik aktivləşmədə C4b-nin I faktoru ilə parçalanmasında yerinə yetirirlər.

Beləliklə, hüceyrə səthindəki C3b fraqmentinin aqibəti onun birləşdiyi membranın təbiətindən asılı olaraq müxtəlif olur:

1. Orqanizmin öz hüceyrələrinin səthində C3b H, CR1 və MKZ və I faktorları vasitəsilə sıradan çıxarılır və C3-konvertazanın yaranmasının qarşısı alınır.
2. Yad hüceyrələrin səthində bakterial antigenlər (məs., liposaxaridlər) vasitəsilə C3b-nin B faktoruna uyğunluğunun (affinliliyinin) yüksəldilməsi, H faktoruna isə azaldılması nəticəsində o «qorunub» saxlanılır və properdinin iştirakı ilə alternativ yolun nisbətən stabil C3-konvertazası formalaşır. Nəticədə komplement sisteminin yığılmasının sonrakı mərhələləri davam etdirilir.

Əslində ingibitorların iştirakı ilə həyata keçirilən bu sadə mexanizm vasitəsilə komplement sistemi «özününkünü» «yadlar»dan fərqləndirir. «Yadları» məhv edir, «özününkünə» isə dəymir.

I faktoru istər alternativ, istərsə də klassik C3-konvertazaların əmələ gətirdikləri C3b fraqmentinin parçalanmasını bir neçə mərhələdə aparır. (şək. 5.4) Parçalanmanın ilk mərhələsində C3b fraqmentinin α zəncirindən mol.kütlesi 3 kDa-na bərabər C3f fraqmenti ayrılır. Molekulun qalan hissəsi iC3b adlanır. iC3b-nin monositlərin, qranulositlərin, limfositlərin, mastositlərin və eritrositlərin səthlərində reseptorlar var.



Şəkil 5.4. C3b-nin I faktoru ilə parçalanması

Hüceyrə səthində qalmış iC3b fraqmenti yenidən proteolizə uğrayır və ondan molekulyar kütləsi 68 kDa olan C3c fraqmenti ayrılır,

hüceyrə səthində isə C3dg fraqmenti (41 kDa) qalır. Tripsin C3dg fraqmentindən mol.kütləsi 3,8 kDa-luq bir fraqment də ayırır. Hüceyrə səthində qalan fraqmentə C3d deyilir. Bəzi faqositlər C3d reseptorlarına malikdirlər, yəni belə hüceyrələr asanlıqla faqositoza uğradılır.

5.3.3. Son komponentlərin yığılmasının tənzimlənməsi

Komplement sisteminin aktivləşməsinin ilk mərhələsində yaranan C5b fraqmentinin bir hissəsi ətraf mühitə keçərək C6 komponenti ilə birləşir və kifayət qədər stabil C5bC6 kompleksi əmələ gətirir. Bu kompleksin üzərinə C7, C8 və C9 komponentləri əlavə etdikdə, o aktivləşdirilməmiş eritrositləri və digər hüceyrələri lizisə uğradır. «Reaktiv lizis» adlanan bu fenomen tənzimlənməyə şübhəsiz ki, orqanizmin öz toxuma və hüceyrələrini zədələyər.

C7 komponentinin C5bC6-ya birləşməsi sayəsində yaranan və asanlıqla hüceyrələrin membranına daxil ola bilən C5b-C7 kompleksi C5bC6 kompleksinə nisbətən xeyli labildir. Bir neçə dəqiqə ərzində o membranla birləşməyə, inaktivləşir. Lakin, qanın plazmasında bu müddət ərzində onun membrana fiksə olunmasının qarşısını alan S zülalı (və ya vitronektin) adlanan xüsusi ingibitor var. Qanda kifayət qədər yüksək qatılıqda olan (0,6 mq/ml) bu zülal C5b-C7 ilə birləşir (SC5b-C7) və onu membrana daxil olmaq xüsusiyyətiindən məhrum edir. Analoji funksiyaları maye mühitdə C5b-C8 kompleksi üçün kiçik qatılıqlı lipoproteinlər yerinə yetirirlər.

Son vaxtlar sahib (avtoməntiqi) hüceyrələrin membranlarında onları MLK-nin lizisindən qoruyan eyni funksional aktivliyə malik iki ingibitor – CD59 və homoloji restriksiya faktoru (HRF) aşkar edilmişdir. Onlar C5b-C8 kompleksində C8 komponenti ilə birləşərək C9 komponentinin membrana daxil olmasını və orada polimerləşməsinin qarşısını alırlar. CD59 molekulunun ingibitorluq effekti HRF-ə nisbətən daha yüksəkdir.

Sahib hüceyrələrinin çoxunda onları MLK-nin lizisindən qorunmağın digər bir mexanizmi də mövcuddur. Onlar, ələlxusus da, immun sisteminin hüceyrələri membrana birləşmiş MLK fraqmentlərini həmin sahədən endo- və ekzositoz vasitəsi ilə uzaqlaşdırırlar.

5.4. Komplement sisteminin digər bioloji funksiyaları

Yad hüceyrələrin lizisindən əlavə komplement sisteminin digər mühüm bioloji funksiyaları da məlumdur. Bunlara əsasən aşağıdakılar aiddirlər:

1. immun kompleksinin və yad hüceyrələrin opsonlaşdırılması və onların faqositozunun gücləndirilməsi;
2. iltihab prosesinin induksiyası;
3. humoral immunitetin induksiyası və gücləndirilməsi.

5.4.1. Opsonlaşdırılma və faqositozunun gücləndirilməsi

Bu funksiyanı komplement sisteminin C3 və C4 komponentlərinin hidrolizindən yaranan və immun komplekslərinin, bakteriyaların və digər yad hüceyrələrin səthi ilə kovalent birləşmiş C3b və C4b fraqmentləri yerinə yetirirlər. Faqositar hüceyrələrin səthində onlara uyğun gələn və CR1(və ya CD35) adalanan xüsusi reseptorlar var. CR1 reseptorları vasitəsi ilə neytrofillər, monositlər və makrofaqlar C3b və C4b fraqmentləri ilə opsonlaşdırılmış immun komplekslərini və yad hüceyrələri asanlıqla tapır və onlarla birləşir. Yaranmış reseptor-liqand kompleksi faqositoz prosesinin stimulyasiyasına və güclənməsinə səbəb olur və qanı bu antigenlərdən təmizləyir. Bundan əlavə, C3b və C4b-nin CR1-lə birləşməsi faqositar hüceyrələrdə ekzositoz "oksigen partlayışı" mexanizmini induksiya edərək opsonlaşdırılmış antigenlərin hüceyrə xarici məhvini təmin edir. CR1 həmçinin eritrositlərin və trombositlərin səthində intensiv ekspressiya olunurlar. Bu da həmin hüceyrələrə opsonlaşdırılmış immun kompleksləri və bakteriyaların tutulub və yerli (rezident) makrofaqlara təhvil verilməsinə imkan yaradır. Bundan əlavə CR1 və CR2 birlikdə B-limfositlərinin komplement vasitəsi ilə aktivləşdirilməsində də iştirak edir.

5.4.2. İltihab prosesinin induksiyası

Komplement sisteminin aktivləşməsi zamanı iltihab prosesinin güclü induktoru xassəsinə malik, kiçik molekullu iltihab mediatorları adlanan C3a, C4a və C5a fraqmentləri də əmələ gəlir (onlar həmçi-

nin qanın laxtalanması prosesində də yaranırlar). Orqanizmə daxil edildikdə anafilaksiyaya oxşar hal yaratdıqlarına görə bu birləşmələrə anafilatoksinlər də deyilir. Onların əsas funksiyası iltihab hüceyrələrinin iltihab sahəsinə cəlb olunması və onların effektor mexanizmlərinin aktivləşdirilməsidir.

C3a, C4a və C5a mediatorları nəinki özlərinin fizioloji aktivliklərinə, həmçinin amin turşu ardıcılıqlarına və molekul daxilində disulfid rabitələrinin yerləşməsinə görə bir-birilərinə oxşayırlar. Onlar müvafiq olaraq C3, C4 və C5 komponentlərinin α -zəncirlərinin N-kənar hissələrinin hidrolizindən yaranırlar. Hər üç fraqmentin C-kənar hissəsində fizioloji aktivliyinin yerinə yetirilməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən arginin amin turşusu qalığı yerləşir. Bunlar arasında ən güclü anafilatoksik aktivlik C5a fraqmentinə məxsusdur.

C5a mieloid sırası hüceyrələrinin hamısı üçün güclü aktivatorudur. Onun təsirindən neytrofilərin, monositlərin və makrofaqların hemokinezi (hərəkətliliyinin sürətlənməsi) və hemotaksisi, onların deqranulyasiyası (qranulaların ekzositozu) və onlarda oksigen radikalının yaranması ilə müşayiət olunan «oksigen partlayışı» prosesləri baş verir. O, həmçinin bu hüceyrələrin membranlarının tərkibindəki araxidon turşusunun metabolizmini sürətləndirərək ondan prostaqlandinlərin və eykanazoidlərin sintezini induksiya edir. Nəhayət, C5a bazofil və mastosit hüceyrələrdə deqranulyasiya prosesinə təsir edərək onlardan histamin və digər vazoaaktiv maddələrin, monosit və makrofaqlardan isə İL-1 və İL-6 sitokinlərinin ətraf mühitə sekressiyasına səbəb olur. Mastositlərin və bazofilərin aktivləşdirilməsi vasitəsilə C5a mediatoru sayə əzələlərinə təsir edərək qan damarlarının genişlənməsini və keçiriciliyini artırır. Bunun da sayəsində iltihab sahəsinə iltihab faktorlarının və hüceyrələrinin yığılmasına imkan yaradılır.

C5a fraqmentinin qanda yaşama dövrü çox qısaadır. Bu da, görünür, onun iltihab prosesinin həddən artıq güclü mediatoru olması ilə bağlıdır. Qanın tərkibindəki karboksipeptidaza-N fermenti onun C-kənar hissəsindəki arginin qalığını ayırır və nəticədə C5a-nın hemotaksis aktivliyindən başqa bütün bioloji aktivlikləri kəskin aşağı düşür. Sonra isə o, faqositar hüceyrələrin səthindəki reseptorlarla tutulur və hüceyrə daxilində proteazalarla qeyri-aktiv fraqmentlərə parçalanır. Beləliklə, C5a fraqmentinin aktivliyi məhdudlaşdırılır, yəni dəqiq sürətdə tənzimlənir.

C3a fraqmentinin bioloji aktivliyi C5a fraqmentininki ilə demək olar ki, üst-üstə düşür. Onu C5a-dan fərqləndirən 2 mühüm cəhət var: 1) onun aktivliyi C5a-ya nisbətən zəifdir; 2) C3a parktiki olaraq hemotoksiki aktivlikdən məhrumdur. C4a fraqmentinə gəldikdə isə o, bu üç mediatorların içərisində ən zəifdir.

Qeyd etmək lazımdır ki, nəzərdən keçirilən anafilatoksinlərin qanda əmələ gəlməsi yalnız komplement sisteminin aktivləşməsi zamanı deyil, digər ferment sistemlərinin C3, C4 və C5 komponentlərinə birbaşa təsiri nəticəsində də mümkündür. Bu cür fermentlərə plazmin, kalikrein, leykositar (lizosom mənşəli) proteazalar (xüsusən neytrofil elastazası) və həmçinin mikrob mənşəli proteazalar, məs., *Porphyromonas gingivalis* bakteriyasından ayrılmış gingipain-1 aiddirlər.

Anafilatoksinlərin bioloji effektlərinin həyata keçirilməsi şübhəsiz ki, onların hədəf hüceyrələrinin səthində xüsusi reseptorlarının olması ilə əlaqədardır. C3a və C5a fraqmentlərinə məxsus reseptorlar mieloid sırası hüceyrələrinin hamısının (granulositlərin, mononuklear faqositlərin) və mastositlərin səthlərində rast gəlinirlər. Bu reseptorlar G-zülalını birləşdirən rodopsin superfəsiləsinə aid reseptorlardır. Onların molekulunun özünəməxsus quruluşları var. Onların molekulu üçün yeddi hidrofob transmembran domenli qıvrım quruluşu xarakterikdir. Analoji quruluşa hemotoksiki siqnalları yerinə yetirən digər reseptorlar da malikdirlər.

5.4.3. Humoral immunitetin induksiyası və gücləndirilməsi

Komplement sisteminin əsas funksiyalarından biri də onun humoral immunitetin induksiyasında köməkçi rol oynamasıdır. Bu funksiyanı o, B-limfositləri, antigen təqdim edən hüceyrələr və antigen arasındakı kontaktı asanlaşdırmaqla yerinə yetirir. Məs., B-yaddaş hüceyrələrinin yaranmasında vacib olan immun komplekslərinin limfa düyünlərinin çoxalma mərkəzlərində toplanması komplement sisteminin C3b fraqmenti ilə təmin edilir.

Humoral immunitetin komplement tərəfindən induksiyası B-limfositləri və antigen təqdim edən hüceyrələrin səthində bu sistemin komponentlərinin reseptorlarının olduğunu da göstərir. C3 komponentinin əsas fraqmentlərinin reseptorlarının dörd tipindən ikisi – CR1

və CR2 B-limfositlərinin səthində tapılmışdır. CR1 C3b, C3bi və C4b fraqmentlərini, CR2 isə C3bi və C3dg fraqmentlərini birləşdirirlər. Antigen təqdim edən hüceyrələrdən monosit və makrofaqlar CR1 və CR3 (liqandı C3bi), follikulyar dendrit hüceyrələri isə CR1, CR2 və CR3 reseptorlarına malikdirlər.

C3 komponentinin irsi çatışmazlığı olan xəstələrdə İg molekullarının sintezi nəzərə çarpacaq dərəcədə zəifləyir. Dəniz donuzlarında isə C3, C4 və C2 komponentlərinin defisiti humoral immuniteti xeyli aşağı salır. Bu cür müşahidələr komplement sisteminin humoral immunitətdə həlledici olmasa da, köməkçi rol oynamasını sübut edir.

5.5. Komplement sisteminin immunoloji müdafiədə rolu

Komplement sisteminin yuxarıda nəzərdən keçirilən effektor mexanizmləri orqanizmin immunoloji müdafiəsində müxtəlif dərəcədə əhəmiyyət kəsb edirlər.

Komplement sisteminin litik funksiyası yoluxucu mikroorqanizmlərə qarşı mübarizədə mühüm faktorlardan biri hesab olunur. Bundan əlavə, müxtəlif qruplara mənsub qanların köçürülməsi zamanı müşahidə olunan hemoliz, autoimmun mənşəli anemiya və patoloji autoimmun xəstəlikləri zamanı hüceyrələrin zədələnməsi komplementin bu funksiyası ilə əlaqələndirilir. Lakin MLK-nin son komponentlərinin irsi çatışmadığı xəstələrdə orqanizmin müqavimətinin yalnız bir sıra yoluxduruculara qarşı (məs., nisseriyalara qarşı) zəifləməsi, onun patogen mikroorqanizmlərə qarşı mübarizədə rolunun məhdudluğu haqqında fikirlərin irəli sürülməsinə səbəb olmuşdur.

Müasir təsəvvürlərə görə komplement sisteminin patogen mikroorqanizmlərə qarşı mübarizəsində həlledici faktor onun C3 və C4 komponentlərinin hidroliz məhsulları – C3b, C3bi, C3dg, C3d və C4b fraqmentlərinin opsonin rolunu oynamalıdır. Yad hüceyrələrin səthinə birləşməklə bu fraqmentlər onları faqositlərin hədəf hüceyrələrinə çevirir və onların faqositlər tərəfindən tapılıb məhv edilməsini mühüm dərəcədə sürətləndirir. Görünür ki, məhz bu səbəbdən də qeyd olunan fraqmentlərin reseptorları faqositar hüceyrələrin səthində geniş şəkildə ekspressiya olunmuşlar.

Komplement sisteminin reseptorlarının səthində eritrositlərin və trombositlərin səthində olmaları onlara (komplementin komponentlərinin opsonin funksiyası) yad hüceyrələrin tutulub və gətirilib rezident faqositlərə təhvil verilməsinə imkan yaradırlar.

Limfositlərin səthindəki CR2 reseptoru C3b fraqmentinin hidroliz məhsullarını özünə birləşdirməklə yanaşı, həm də B-limfositləri reseptoru (BCR) kompleksində koreseptor funksiyasını yerinə yetirir. Belə hesab olunur ki, limfositlər ələlxüsus da, B-limfositləri tərəfindən C3bi, C3dg və C3d fraqmentləri ilə opsonlaşdırılmış yad hüceyrələrin tanınması humoral immunoloji reaksiyaların stimulyasiyasında mühüm rol oynayır – B-limfositləri aktivləşdirilir və İg sintezi sürətləndirilir.

Komplement sisteminin aktivləşməsinin ilk komponentlərinin hidrolizinin kiçik fraqmentləri – C3a, C4a və C5a immunoloji müdafiədə özünəməxsus yer tuturlar. Hemotaksiki, anafilaktogen, qan damarlarının genişləndirilməsi və s. xüsusiyyətlərə malik bu birləşmələr, iltihab prosesinin yaranmasında mühüm rol oynayırlar. İltihab sahəsinə iltihab hüceyrələri və faktorlarının miqrasiyası və toplanması, onların aktivləşdirilməsi və iltihab prosesinin lokallaşdırılması kimi proseslər onların iştirakı ilə gedir.

Komplement sisteminin C3 komponentinin mühüm funksiyalarından biri də onun immun komplekslərini parçalayaraq onları çöküntü formasından həllolan formaya keçirməsidir. Əks halda, iri immun kompleksləri kapilyarlarda qan dövranının pozulmasına səbəb ola bilər.

Nəhayət, onu da qeyd etmək lazımdır ki, komplement sistemi həmçinin iltihab prosesi zamanı aktivləşdirilərək digər humoral sistemlərin iltihab sahəsində toplanmasına da kömək edir.

İmmunoloji reaksiyalarda qeyd olunan pozitiv funksiyalarla yanaşı, komplement sisteminin bəzən müəyyən xəstəliklərin yaranması ilə nəticələnən bir sıra neqativ funksiyaları da mövcuddur. Məsələn, C1q ingibitorunun irsi çatışmamazlığı nəticəsində yaranan angionevrotik şişin və qrammənfi bakteriyemiya şokunun baş verməsinin əsasında komplement sisteminin qeyri-normal aktivləşməsi sayəsində yaranan və neytrofil, bazofil mastositləri aktivləşdirən C3a və C5a fraqmentləri durur. İşemik nekrozdan toxumaların zədələnməsi (məs., miokardın infarktı zamanı) komplement sisteminin lokal

(yerli) aktivləşməsinə və MLK-nin intensiv sürətdə hüceyrə səthinə fikse olunmasına səbəb ola bilər ki, bu da toxumanın zədələnmə dərəcəsini daha da artırır.

5.6. Komplement sistemi və patogenlə arasında mübarizə

Qeyd etmək lazımdır ki, komplement sistemi ilə patogen mikroorqanizmlər arasındakı mübarizənin formaları təkamül prosesində daim dəyişikliklərə məruz qalmış və qalmaqdadır. Komplement sisteminin təkmilləşməsi patogenləri öz yoluxdurma strategiyalarını dəyişdirməyə məcbur etmişdir. Bəzən mikroblar komplementin mübarizə mexanizmini belə özlərinin patogenlikləri üçün istifadə edə bilirlər.

Qrammənfi bakteriyaların bir çoxu hüceyrə divarlarının xarici səthində komplement sistemini effektiv aktivləşdirən O-spesifik yan polisaxarid zəncirli lipopolisaxaridlərə malikdirlər. Lakin onlar hüceyrə xaricində ehtiva məsafədə yerləşirlər ki, onlarla C3 komponentinin və ya MLK-nin birləşməsi, bakteriyaların nə opsonlaşdırılmasına, nə də lizisinə kömək edə bilmir. Bu cür bakteriyalara qarşı mübarizədə qazanılmış immunitetin komponenti sayılan bakteriosid anticisimlərin olması mühüm rol oynayır. Onlar qrammənfi bakteriyaların səthində yaxın yerləşən antigenlərlə birləşərək komplement sisteminin həmin yerdə aktivləşməsinə və bakteriyaların lizisə uğradılmasına imkan yaradırlar.

Bəzi patogen qrammüsbət bakteriyaların şamları komplement sisteminin litik təsirindən xarici kapsullarının sial turşuları ilə zəngin olması sayəsində mühafizə oluna bilirlər. Sial turşuları ilə kompleks əmələ gətirmiş C3b fraqmentinin affinitiyası B faktoruna qarşı deyil, H faktoruna qarşı yüksək olduğundan asanlıqla onunla birləşir və hidrolizə məruz qalaraq özünün opsonin funksiyasını itirir.

Komplement tərəfindən bakterial lizisin qarşısının alınmasının strategiyalarından biri də patogenlərin səthində sahib orqanizmin hüceyrələri üçün xas olan komplementin inhibitorlarına oxşar molekulların ekspressiya olunmalarıdır. Məs., stafilokok A zülalı Fc reseptor xassəsinə malik olduğundan İgG-ni özünə birləşdirir və bu İg molekullarının faqositar opsonin funksiyasının itirilməsinə səbəb olur.

Digər bir misal: *Candida albicans* göbələkləri CR2 və CR3 reseptorlarına uyğun molekullar ekspressiya edirlər ki, onlar da sahib hüceyrələrdə olduğu kimi göbələkləri komplementin təsirindən qoruyur.

Virusların bəziləri komplement sistemindən hətta özlərinin patogenlik effektini gücləndirmək üçün istifadə edirlər. Məlum olduğu kimi, virusla yoluxma zamanı əsas məsələlərdən biri onların sahib hüceyrə daxilinə keçməsi üsullarıdır. Müəyyənləşdirilmişdir ki, bir sıra viruslar komplement sisteminin komponentlərindən avtoməntiq hüceyrəni yoluxdurmaq üçün istifadə edirlər. Belə ki, bu məqsəd ilə Epşteyn-Barr virusu CR2 reseptorundan, qızılca virusu membran kofaktor zülalından (CD46, MKZ), exovirusların bir qismi isə FUD-dan (CD55) yararlanırlar.

Viruslar içərisində elələri də mövcuddur ki, onlar maye fazada anticisimlə və ya C3b komponenti ilə birləşməklə özlərinin hüceyrələrə daxil olmalarını asanlaşdırırlar. Məs., flavivirusların (o cümlədən, Dənqə virusunun) İg molekulu ilə birləşməsi makrofaqal Fc reseptorla onun tutulub hüceyrəyə keçirilməsinə imkan yaradır. Analoji hal Qərbi Nil virusu C3 komponenti ilə birləşdikdə müşahidə edilir.

6. ANADANGƏLMƏ İMMUN SİSTEMİ HÜCEYRƏLƏRİ VƏ ONLARIN FUNKSİYALARI (MƏMMƏDOV Z.M.)

Çox vaxt qazanılmış immun sisteminin hüceyrələri sayılan B- və T-limfositlərdən başqa immunoloji funksiyaların yerinə yetirilməsində iştirak edən digər hüceyrələrin hamısı anadangəlmə immun sisteminin hüceyrələri hesab olunurlar. Bunlara faqositar hüceyrələr (monosit, makrofaqlar və neytrofillər), təbii killerlər, dendritli hüceyrələr, bazofillər və mastositlər bəzən də trombositlər, eritrositlər və stromal hüceyrələr aid edirlər. Şübhəsiz ki, belə bir bölgünün aparılması nisbi xarakter daşıyır və materialın asan başa düşülməsinə xidmət edir. Əslində isə immunoloji cavab reaksiyalarının yaradılması əksər hallarda hər iki sistemin hüceyrələrinin birgə iştirakı ilə həyata keçirilir.

6.1. Faqositar hüceyrələr və onların funksiyaları

Faqositar hüceyrələr faqositoz prosesini (phaqein yunanca yemək deməkdir) yerinə yetirən hüceyrələrə deyilir. Bu prosesi ilk dəfə tədqiq edən məşhur rus alimi İ.İ. Meçnikov faqositar hüceyrələrin iki növünü ayırd edərək onları makrofaqlar və mikrofaqlar adlandırmışdı. Sonradan məlum olmuşdur ki, faqositoz prosesi digər hüceyrələr üçün də xasdır. Müasir nomenklaturaya görə «professional faqositarlara» mononuklear faqositlər (monositlər və makrofaqlar) və polimorfnüvəli neytrofil qranulositlər (sadəcə olaraq neytrofillər və ya mikrofaqlar) aid olunurlar. Faqositar hüceyrələr immun sistemində yalnız faqositozu yox, başqa funksiyaları da yerinə yetirirlər. Lakin onların faqositoz xüsusiyyəti digər funksiyalarından əvvəl aşkar olunduğundan onlara bu ad verilmiş və indiyə qədər saxlanılmışdır.

Mononuklear faqositlər sistemi əvvəllər retikuloendotelial sistem adlandırılırdı. Monositlər mononuklear faqositlərin mobil (hərəkətli) formalarıdır. Onlar qanda bir neçə gün dövr etdikdən sonra toxuma və orqanlara keçərək orada yerli (rezident) makrofaqlara çevrilirlər. Yəni monositlər makrofaqların sələf hüceyrələridirlər. Makrofaqlar uzun-ömürlü mononuklear faqositləridirlər.

Neytrofillər orqanizmin əsas mobil faqositləridir. Onlar ağ qan cisimlərinin (leykositlərin) əksəriyyətini təşkil edirlər. Qanda onların

miqdarı təxminən 8×10^6 /ml bərabərdir. Nüvələri seqmentləşmiş formada olduğundan onlara polimorfnüvəli, sitoplazmadaxili qranulları neytral boyalarla rəngləndiyinə görə isə neytrofillər deyirlər (yəni polimorfnüvəli neytrofil qranulositlər). Qan dövrənı vasitəsi ilə hərəkət edərək onlar orqanizmin bütün sahələrinə nəzarət edir və iltihab sahəsinə birinci daxil olurlar. Makrofaqlardan fərqli olaraq neytrofillər qısaömürlüdürlər, cəmi bir neçə gün yaşadıqdan sonra apoptoza yğrayırlar.

6.1.1. Monositlər və makrofaqlar

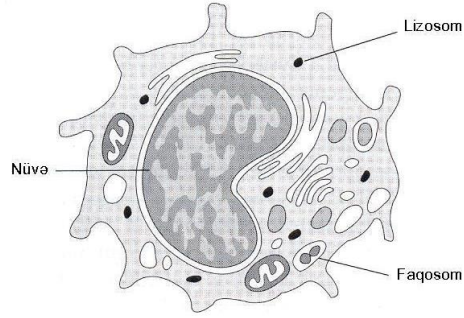
Monositlər və makrofaqlar qanın digər formalı elementləri kimi sümük iliyində (embrional dövrdə sarılıq kisəsi və qaraciyərdə) ümumi plüripotent (polipotent, totipotent) kötük hüceyrələrindən əmələ gəlirlər. Onlar və qranulositlər (neytrofillər, bazofillər, eozinofillər) qranulositar-monositar sıranın inkişafının əsasında duran ümumi əcdada malikdirlər. Bu hüceyrələrdən ayrılan monositar sırası sümük iliyində monoblast və promonosit mərhələlərini keçdikdən sonra monositə çevrilib qana daxil olurlar. Monoblastlardan monositlərin formalaşması 2-3 gün çəkir. Monositlər qan dövrənında cəmi 2-4 gün qalır. Sonra onlar toxumalara keçib yerli makrofaqlara çevrilirlər.

Monositar faqositlərin sümük iliyində inkişafı onların mikroəhatəsini əmələ gətirən kontakt və humoral faktorlarla müəyyənləşdirilir. Bu humoral faktorlardan əsasları QM-KSF (qranulositar-monositar kaloniyastimuləedici faktoru), M-KSF (monositar-makrofaqal kaloniyastimuləedici faktoru) və İL-3-dür.

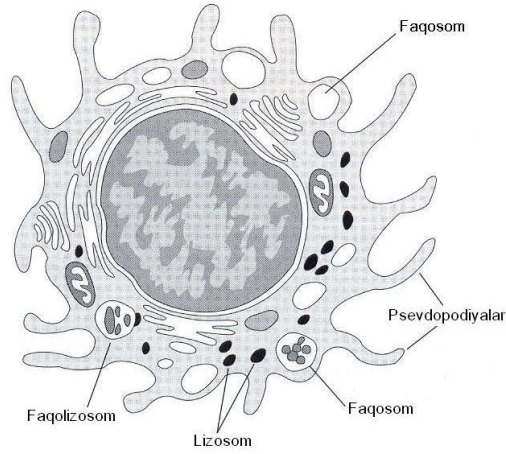
İL-3 və QM-KSF monositarların sələflərinin qranulositar - neytrofil/monositar şaxə istiqamətində formalaşmasında əsas, monositar sıranın inkişafında isə köməkçi rolu yerinə yetirirlər. Axırncı prosesin əsas sitokini M-KSF sayılır. O, monoblast və promonositlərin sağ qalmasını və bölünməsinə təmin edən xüsusi faktordur. Monositlərin inkişafında köməkçi faktor funksiyasının isə İL-6-ya məxsus olduğu güman edilir.

Yaşlı insan orqanizmində monosit/makrofaqların ümumi sayı təxminən $2 \cdot 10^{11}$ bərabərdir. Onlar immun sisteminin uzunömürlü hüceyrələrindəndirlər. Toxuma makrofaqlarının müxtəlif populyasiyaları 1-7 ay yaşaya bilirlər. Onların bəziləri periferik toxuma və orqanlarda bölünmək xüsusiyyətini də saxlayırlar.

Morfoloji cəhətdən monosit/makrofaqlar kifayət qədər yaxşı öyrənilmişlər. Onlar limfositlərdən böyükdürlər (15-25 mkm) və nala bənzər nüvəyə malikdirlər(şək. 6.1). Monositlər makrofaqlardan kiçikdirlər. Onların hüceyrələri dairəvi, makrofaqlarınkı isə polimorf-dur. Elektron mikroskopunda monosit və makrofaqlara diqqətlə baxdıqda onlarda yaxşı inkişaf etmiş Holci aparatının və sitoplazmalarında çoxlu lizosomların olduğunu asanlıqla görmək mümkündür. Lizosomlarda bakterial hüceyrələrin məhv edilməsi üçün lazım olan maddələr – peroksidaza və turş hidrolazalar toplanır.



a) Monosit



b) Makrofaq

Şəkil. 6.1. Monosit və makrofaqların sxematik quruluşu

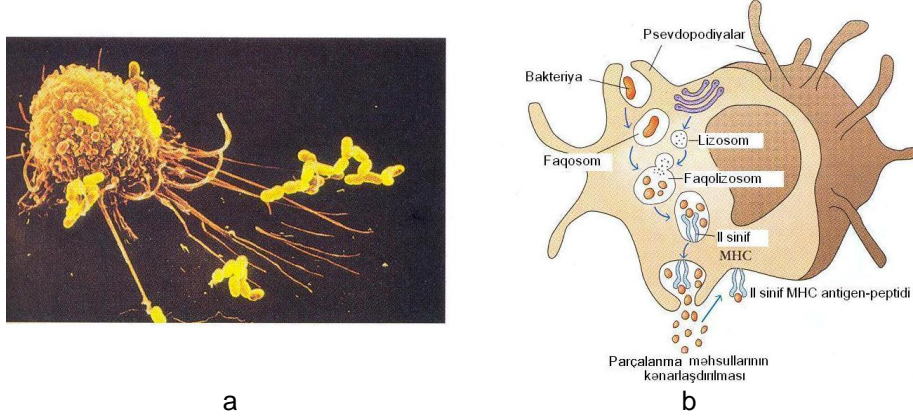
Monosit və makrofaqların xarici membranları elektron mikroskopunda hamar yox, qat-qat (qırıqlı) görünür.

Çox vaxt monosit/makrofaqların identifikasiyasında onların morfolojiyası kifayət etmir. Belə hallarda onların səthindəki marker zülalları və sitoplazmadaxili marker fermentlərini də təyin etmək lazım gəlir. Bu cür fermentlərə qeyri-spesifik esterazanı, mieloperoksidazanı və s. misal göstərmək olar. Monosit və makrofaqların inkişaf mərhələsindən asılı olaraq fermentlərin qatılığı və hətta tipləri dəyişir.

Mobillik (hərəkətlik) xüsusiyyətlərinə görə makrofaqları rezident (müəyyən toxumada daimi məskunlaşan) və hərəkətli (mobil) makrofaqlara bölürlər. Axırncılar orqanizmin iltihab sahələrinə doğru hərəkət edərək orada toplanırlar. Rezident makrofaqlar isə toxumanı tərk edə bilmirlər. Toxumanın tipindən asılı olaraq onlar öz morfoloji quruluşlarına və daşdıqları adlara görə də bir-birilərindən fərqlənirlər. Məsələn, qaraciyər makrofaqları – Kupfer hüceyrələri, böyrək makrofaqları – mezanqlial hüceyrələr, mərkəzi sinir sisteminin makrofaqları – mikroqliya, ağ ciyər makrofaqları – alveolyar makrofaqlar, seroz boşluqlarınıninki – peritonal makrofaqlar və s. kimi adlar daşıyırlar. Kupfer hüceyrələrinin payına orqanizmdəki monosit/makrofaqların təxminən 50% düşür. Görünür ki, bu onların yerinə yetirdikləri vacib funksiyanın vacibliyi ilə əlaqədardır. Kupfer hüceyrələri hepatositlərlə qaraciyər qan damarları arasında yerləşərək qan dövranı ilə qaraciyərin parenxim toxumasına daxil olan qida məhsullarınınin filtrasiyasını (süzülməsini) təmin edir və onları yad cisimliklərdən təmizləyir.

Monosit və makrofaqlar orqanizmdə müxtəlif funksiyaları yerinə yetirirlər. Qeyd olunduğu kimi, onların əsas funksiyası faqositoz sayılır. Bu aktivlikləri sayəsində onlar müxtəlif korpuskulyar antigenləri – mikroorqanizmləri, virusları və virusla yoluxmuş hüceyrələri, şiş hüceyrələrini, aqreqat halına salınmış həllolan antigenləri və s. tutub parçalayırlar. Faqositoz prosesi makrofaqların həyata keçirdikləri digər vacib funksiyanın – orqanizmin qocalmış və çıxdaş olunmuş hüceyrələrinin aradan götürülməsinin də əsasında durur. Mononuklear faqositlərin bir qismi səthlərində II sinif MHC molekulları ekspresiya edirlər. Bu isə onlara antigenəqdimedən hüceyrələr kimi fəaliyyət göstərməyə imkan verir (şək. 6.2). Monositar faqositlər həmçinin

trofik və humoral (sekretor) aktivliklərə də malikdirlər. Onlar iltihab prosesinin tənzimlənməsində və zədələnmiş toxumanın bərpasında da iştirak edirlər. Makrofaqların əsas funksiyaları aşağıdakı cədvəl 6.1-də göstərilmişdir.



Şəkil 6.2 Makrofaqların faqositar və antigentəqdimetmə funksiyaları

a – mikrobların tutması; **b** – parçalanması və onun fraqmentlərinin səthində ekspressiyası

Yuxarıda göstərilən funksiyaları həyata keçirmək və digər hüceyrələrlə qarşılıqlı əlaqə yaratmaq üçün monosit/makrofaqların səthlərində çoxlu miqdarda müxtəlif membranlabağlı zülal təbiətli molekullar vardır. Onların bir qismi reseptorlardır. İnsan və heyvan mononuklear faqositləri öz hədəf hüceyrələrini (mikroorqanizmləri və orqanizmin defektli hüceyrələrini) tapmaqda müxtəlif tip reseptorlardan istifadə edirlər. Adaptiv immün sisteminin hüceyrələrinin (B- və T-limfositlərinin) antigen tanıyan reseptorlarından (BCR və TCR-dən) fərqli olaraq professional faqositarların reseptorları orqanizmin normal hüceyrələri üçün xas olmayan kimyəvi strukturları və ya struktur elementlərini tanıyırlar. Bu cür maddələrə bakterial liposaxaridlər, peptidoqlikanlar, qlikoproteinlərin karbohidrat qalıqları aiddirlər. Oxşar tanıma mexanizmi həmçinin orqanizmin defektli hüceyrələrinin (qocalmış və transformasiyaya uğramış) tapılması üçün də istifadə edilir. Adətən defektli hüceyrələrin səthi qlikokonyuqatlarının

Makrofaqların immunoloji reaksiyalarda rolu

Funksiyası	Həyata keçirilmə üsulu	İmmunoloji reaksiyada əhəmiyyəti
Faqositoliz	Mikroorqanizmlərin, şiş hüceyrələrinin, orqanizmin ölmüş hüceyrələrinin udulması və parçalanması	Mikroorqanizmlərdən və şiş hüceyrələrindən orqanizmin müdafiəsi, toxumaların ölmüş hüceyrələrdən təmizlənməsi
Hüceyrəxarici sitoliz	İfrazat məhsulları vasitəsi ilə parazitlərin və şiş hüceyrələrinin məhvi, kontakt zamanı sitolizin induksiyası, sitokinlərin, komplementin komponentlərinin və bəzi fermentlərin sintezi və ifrazı	Orqanizmin parazitlərdən və şiş hüceyrələrindən müdafiəsi
İmmun sisteminin humoral komponentlərinin sintezi	Sitokinlərin, komplementin komponentlərinin və bəzi fermentlərin sintezi və ifrazı	İmmun sisteminin effektor humoral faktorlarının təmin olunması
Antigenin prosesinqi	Udulmuş antigenin qismən hidrolizi və onun fraqmentlərinin MHC II sinif molekulları ilə birləşdirilməsi	Antigenin T-helperlərə təqdiminin hazırlanması
Antigenin təqdimi	T-helperlərə onların antigen reseptorları ilə (TCR) kontaktı, sitokinlərlə aktivləşmə	T-helperlərin aktivləşdirilməsi yolu ilə qazanılmış immunitetin induksiyası
İmmunoloji reaksiyaların tənzimlənməsi	Prostaqlandinlərin, leykositlərin, sitokinlərin və s. sintezi və ifrazı	İmmunoloji reaksiyaların məhdudlaşdırılması və supressiyası (son mərhələlərdə)

kənar karbohidrat qruplarının müdafiəsi (gizlədilməsi) pozulur bu isə onları faqositar reseptorların liqandlarına çevirir onlarla qarşılıqlı əlaqə yaratması mümkün olur. Monosit/makrofaqların əsas bakterial və bir sıra digər reseptorları cədvəl 6.2 göstərilmişdir.

Cədvəl 6.2

Monosit/makrofaqların səthi reseptorları

Reseptorlar	Liqandları	Funksiyaları
1	2	3
Bakterial reseptorlar		
Mannoza reseptorları	Mannozil qruplu karbohidratlar, sulfatlaşdırılmış qlükokonyuqatlar	Mikrobların faqositozunda və adaptiv immunoloji cavabın induksiyasında iştirak edir
Tələ (toll-like) reseptorlar	Lipopolisaxaridlər peptidoqlikanlar, qlükanlar, arabino-mannozalar, teixol turşuları	Sitokin ifrazının və adaptiv immunoloji cavabın induksiyasında iştirak edir
Skavencer (zibilyıqan) reseptorlar	Bakteriyaların və maya göbələklərinin hüceyrə divarlarının karbohidratları və lipidləri, apoptik hüceyrələrin karbohidrat qrupları	Bakteriyaların və maya göbələklərinin tutulması, apoptik hüceyrələrin tapılması
CD14	Lipopolisaxaridlər	Bakteriyaların tutulması, sitokinlərin sintezinin induksiyası
Fc reseptorlar		
FcγRI (CD64)	İgG-antigen kompleksləri və İgG ilə örtülmüş hədəf hüceyrələr	Faqositoz prosesində və sitokinlərin produksiyasında iştirak edir
FcγRII (CD32)	İgG-antigen kompleksləri və İgG ilə örtülmüş hədəf hüceyrələr	Faqositoz prosesində və sitokinlərin produksiyasında iştirak edir
FcγRIII (CD16)	İgG-antigen kompleksləri və İgG ilə örtülmüş hədəf hüceyrələr	Faqositoz prosesində və sitokinlərin produksiyasında iştirak edir

Cədvəl 6.2 ardı

1	2	3
FcαR (CD89)	İgA-antigen kompleksləri	Faqsitoz prosesində və sitokinlərin produksiyasında iştirak edir
Komplementin reseptorları		
CR1 (CD35)	C3b, C4b	İgM/İgG örtülmüş və üzərində komplementin klassik yollu yığılmış mikroorqanizmlərin faqsitozunda iştirakı
CR2 (CD21)	iC3b, C3dg, C3d	B-limfositlərinin aktivləşdirilməsi, adgeziya
Adgeziya reseptorları		
CD11a/18 (LFA-1)	Lipopolisaxarid, fibronektin və s.	Hüceyrələrarası qarşılıqlı təsirin yaradılması
CD11b/18 (CR3)	Lipopolisaxarid, fibronektin və s.	Hüceyrələrarası qarşılıqlı təsirin yaradılması
CD11c/18 (CR4)	Lipopolisaxarid, fibronektin və s.	Hüceyrələrarası qarşılıqlı təsirin yaradılması
MHC molekulları		
I sinif MHC molekul-ları (HLA A, B, C)	Antigenin peptidləri	Peptidlərin T-sitotoksik hüceyrələrə təqdim edilməsi
II sinif MHC molekul-ları	Antigenin peptidləri	Peptidlərin T-helperlərə təqdim edilməsi

Monosit/makrofaqların reseptorları arasında İg reseptorları xüsusi yer tutur. Bu hüceyrələrin səthlərində İgG-nin Fc-fraqmentinin üç müxtəlif affinitetli: yüksək – FcγRI (CD64), orta – FcγRII (CD32) və zəif FcγRIII (CD16) reseptorları aşkar edilmişdir. FcγRI monomer

və aqreqasiya olunmuş, FcγRII isə yalnız aqreqasiya olunmuş İg G molekulları ilə birləşirlər. Ehtimal olunur ki, bu reseptorlar opsonlaşdırılmış mikroorqanizmlərin faqositozunun və hüceyrəxarici sitolizin həyata keçirilməsində iştirak edirlər. FcγRI (CD64) monosit/makrofaqlar üçün xarakterik marker olduğundan ondan monositar faqositlərin populyasiyalarının müəyyənləşdirilməsində istifadə olunur. CD64⁺ hüceyrələri sitokinlər, ələlxüsus da, İL-1 sintez edirlər. CD64⁻ hüceyrələrdə antigentəqdimetmə xüsusiyyəti yüksək olur. Monosit/makrofaqlar həmçinin İgM, İgA və İgE reseptorlarına da malikdirlər.

Faqositar funksiyanın və immunoloji proseslərin tənzimlənməsində mühüm rol oynayan reseptorlardan biri də komplement sisteminin komponentlərinin reseptorlarıdır. CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11b/CD18) və CR4 (CD11c/CD18) C3 komponentinin fraqmentlərinə birləşirlər. Bunlardan axırıncı ikisi β₂-inteqrinlər qrupuna aiddirlər. Komplementin komponentinin fraqmentləri (C3b, C3bi, C3a, C3e/C3d, C5a, H-faktoru) komplement sisteminin aktivləşməsi zamanı mikroorqanizmlərin səthində əmələ gəlirlər.

Monosit və makrofaqların digər hüceyrələrlə və hüceyrəarası matrikslə qarşılıqlı təsirdə olmasında onların səthində yerləşən bir sıra adgeziya molekulları və reseptorları vacib rol oynayır. Bu adgeziya molekullarından əsasları inteqrinlərdirlər. Onlar α- və β-zəncirlərindən təşkil olunmuş heterodimerlərdirlər. Makrofaqlar β-zənciri sabit, α-zənciri isə müxtəlif olan üç cür β₂-inteqrinlər ekspresiya edirlər – α_Lβ₂ (CD11a/CD18 və ya LFA-1), α_Mβ₂ (CD11b/CD18 və CR3, Mac-1) və α_Xβ₂ (CD11c/CD18 və ya CR4). Bu adgeziya molekulları monosit/makrofaqların digər hüceyrələrlə qarşılıqlı təsir yaratmalarını asanlaşdırır.

Yuxarıda qeyd olunan molekullardan əlavə monositlər və makrofaqlar bir sıra sitokinlərin, məs. İL-2, İL-4, γ-interferonun reseptorlarına da malikdirlər. Bu reseptorlar vasitəsi ilə onların funksional aktivlikləri T-helperlər vasitəsilə stimule olunur. Aktivləşmiş monosit və makrofaqlar öz növbəsində sitokinlər, o cümlədən İL-1, interferonlar, α-şiş nekrozu faktoru (ŞNF) sintez edirlər. Onlar həmçinin komplement sisteminin komponentlərini, prostaqlandinləri, oksigenin yüksək reaktiv metabolitlərini - NO, H₂O₂ parçalayan peroksidaza fermentini və s. sintez edirlər.

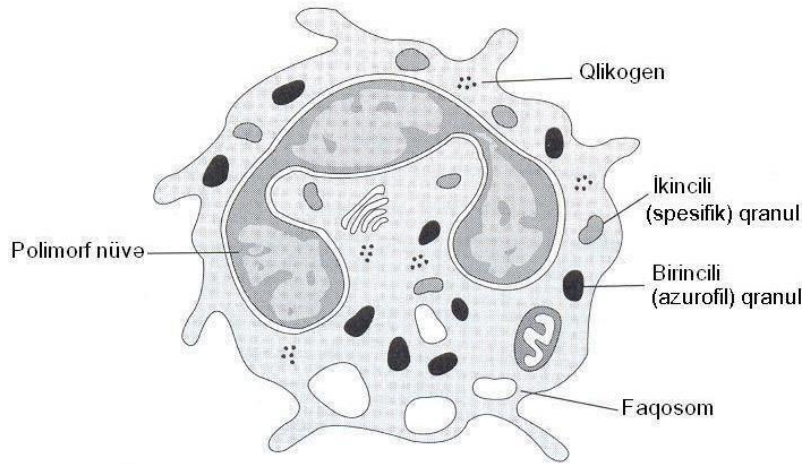
Monosit və makrofaqların funksional aktivlikləri ilə bağlı xüsusiyyətlərindən biri də bu hüceyrələrin mobilliyidir (hərəkətliliyi). Mobillik onların səthindəki β yarımşəfəsinə aid olan hemokinlərin (hemotaksiki sitokinlərin) reseptorları ilə əlaqədardır. Hemotaksiki reseptorlar monosit və makrofaqların iltihab sahəsinə toplaşmasına imkan verir.

6.1.2. Neytrofillər

Neytrofillər 10-20 mkm diametrdə, seqmentli nüvəli, qranulları neytral boyalarla rənglənən hüceyrələrdirlər. Onlar qanın leykositlərinin təxminən 70%, qranulositlərin isə 95% təşkil edirlər. Yaşlı insan orqanizmində bir saat ərzində sümük iliyindən qana $4 \cdot 10^8$ -dən çox neytrofil keçir. Monosit/makrofaqlardan fərqli olaraq onlar cəmi 2-3 gün yaşayırlar və sonra apoptoza uğrayırlar. Neytrofillərdə zülalların yenidən (*de novo*) sintezi baş vermir.

Sümük iliyində monositar faqositlərlə eyni mənşəyə malik olan neytrofillər inkişafın müəyyən dövründə onlardan ayrılırlar və bir sıra differensiasiya mərhələlərindən (mieloblast, promielosit, mielosit, çubuqvari və seqmentvari nüvəli neytrofillər) keçdikdən sonra yetkin polimorf nüvəli neytrofil qranulositlərə çevrilib qana daxil olurlar. Qan dövrəsinə onlar cəmi 8-10 saat qalır, sonra toxumalara keçərək neytrofil pulunu (toplumunu) əmələ gətirirlər.

Neytrofillər spesifik morfoloji quruluşa malik olduqlarından onları əlavə markerlərsiz asanlıqla identifikasiya etmək mümkündür. Onların xarakterik əlamətləri polimorf nüvə və sitoplazmadaxili neytrofil qranullardır (şək. 6.3). Qranulların iki tipi – azurofil (ilkin) və spesifik (ikincili) müəyyənləşdirilir. Qranullarda müxtəlif antibiotik xassəli zülallar toplanmışdır. Azurofil qranullar turş hidrolazalar, sulfotaza, fosfotaza, mieloperoksidaza və lizosimlə (muromidaza), spesifik qranullar isə lizosim, neytral və qələvi mühitdə aktiv olan laktoferrin, qələvi fosfataza və B₁₂ vitaminini birləşdirən zülallarla zəngindirilər. Qranullarda həmçinin digər antibiotik zülallar – dezenfinlər, seprosidinlər, katelisinlər və bakteriyaların keçiriciliyini yüksəldən zülallar toplanırlar.



Şəkil 6.3. Neytrofilin sxematik quruluşu

Qranulların tərkibindəki maddələr praktiki olaraq istənilən mikrobu məhv etmək üçün kifayət edir. Azurofil qranullar bakteriyaların lizisinin yavaş, spesifik qranullar isə sürətli mərhələlərini həyata keçirirlər.

Neytrofillər yüksək hərəkətli hüceyrələrdirlər. Onların bu xüsusiyyəti onlara hemoattractiv faktorların təsiri nəticəsində immunoloji cavab və iltihab sahələrinə immun sisteminin digər hüceyrələrindən daha tez gəlmələrinə imkan yaradır. Yüksək mobilizasiya ilə yanaşı, neytrofillər həmçinin çox tez – cəmi bir neçə saniyə ərzində «oksigen partlayışı» metabolik proseslərini aktivləşdirə bilirlər. «Oksigen partlayışı» məhsullarının və qranulların möhtəviyyatının birgə təsiri neytrofillərə müxtəlif patogenlərə qarşı orqanizmin ilkin və effektiv müdafiəsini təmin etməyə imkan verir.

Neytrofillərin immunoloji reaksiyalarda yerinə yetirdikləri funksiyalar makrofaqlarınkına nisbətən daha məhduddur. Onlar faqositoz prosesi üçün daha çox ixtisaslaşmış hüceyrələrdirlər. Lakin polifunksionallıq onlara da xasdır. Onlarda da sekretor (sitokinlər və digər bioloji aktiv maddələrin sintezi) və hüceyrəxarici sitoliz funksiyaları var. Makrofaqlardan fərqli olaraq neytrofillər antigeni işləyib limfositlərə təqdim edə bilmirlər.

Neytrofillerin Fc γ reseptorları ilə immun komplekslərinin qarşılıqlı əlaqəsi bu hüceyrələri aktivləşdirib onların qranullarının möhtəviyyatını hüceyrə xaricinə ötürülməsinə səbəb olur. Güman olunur ki, bu mexanizm immun kompleksləri ilə bağlı olan III tip hiperhəssaslığın yaranmasının əsasında durur.

6.1.3. Faqositar hüceyrələrin iltihab sahəsinə miqrasiyası

Normal halda zəif də olsa, monosit/makrofaqlar və neytrofillər qan dövranından postkapilyar venulların (venoz kapilyarların) divarlarından toxumalara keçirlər. İltihab prosesi zamanı onların bu sahəyə miqrasiyası güclənir. İltihabın ilk mərhələsində faqositar hüceyrələr kifayət qədər aktiv olmadıqlarından miqrasiyada əsas rol venul endoteliositlərinin üzərinə düşür. Yaxınlıqdakı bakterial məhsullar (məs., lipopolisaxaridlər) və yerli hüceyrələrin sitokinləri tərəfindən aktivləşdirilən endoteli hüceyrələri öz hamar morfologiyasını dəyişib kubvari forma alır (limfoid toxumaların yüksək endotelial hüceyrələrinə bənzər) və özlərindən leykositlərin miqrasiyasını asanlaşdırırlar.

Endotelial hüceyrələrin aktivləşməsi müəyyən ardıcılıqda gedir. İltihabın ilk dəqiqələrində onların sitoplazmalarının qranullarında hazır ehtiyat şəklində toplanmış P-selektin molekulları hüceyrə səthinə ötürülür və sonra bir saat müddətində E-selektin α - və β -hemokinlər (hemoattractantlar), İL-1, α -ŞNF və İL-6 sintez olunur (bir neçə saat sonra bu sitokinləri digər hüceyrələr də ifraz edirlər). Bununla yanaşı endoteliositlərin səthində bu sitokinlərin və γ -interferonun reseptorları da ekspressiya olunur. Endotelial hemokinlər makrofaq və neytrofillərin miqrasiyasının əsas hemoattractantları sayılırlar.

Endotelial hüceyrələrin aktivləşməsi onların maddələr mübadiləsində də dəyişikliyə səbəb olur. Lipidlərin metabolizm məhsulundan trombositlərin aktivləşmə məhsulu yaranır, NO-sintəzin induksiyası sayəsində NO-nun miqları kəskin artır və hüceyrələr bakteriosid xassə qazanır. İltihab zamanı venul endoteliositləri özlərini faqositar hüceyrələr kimi aparırlar, antigentəqdimetmə və humoral funksiyalara da malik olurlar.

Neytrofillər və makrofaqlar miqrasiya zamanı aktivləşir, onların metabolizmində baş verən dəyişikliklər özünü artıq iltihab sahəsinə çatmış hüceyrələrdə biruzə verir. Onların sekretor fəaliyyəti nəticəsində (sitokinlərin ifrazı) endotelial hüceyrələr yeni siqnallar alaraq öz aktivləşmələrini davam etdirirlər, onların proliferasiyası gücləndirirlər, təzə qan damarlarının formalaşması (angiogenez prosesi) stimule olunur. Faqositar hüceyrələrin iltihab sahəsinə miqrasiyası daha ətraflı iltihab prosesi bəhsində nəzərdən keçirilir.

6.1.4. Makrofaqların və neytrofillərin aktivləşməsi

Digər immün hüceyrələrində olduğu kimi bu hüceyrələrin də funksional aktivliklərinin əsasında onların aktivləşməsi durur. Faqositar hüceyrələrin də aktivləşməsi xarici stimulların (faktorların) onların səthlərindəki reseptorlara təsiri sayəsində induksiya olunur. Aktivləşmə nəticəsində metabolik proseslərin istiqaməti, sürəti və genlərin aktivlikləri dəyişir.

Faqositar hüceyrələri aktivləşdirən əsas stimullar aşağıdakılardır: a) bakterial maddələr, əsasən də, lipopolisaxaridlər; b) sitokinlər, və ələlxüsus da γ -interferon; c) komplement sisteminin aktivləşdirilmiş komponentləri və onların fraqmentləri; d) terminal mannozil qalığı ilə təmsil olunmuş toxuma polisaxaridləri; e) adgeziv molekullarla müxtəlif hüceyrələrə yapışma və faqositoz prosesi; f) proteinkinaza C-ni aktivləşdirən və hüceyrədaxili Ca^{2+} yüksəldən faktorlar.

Bir çox hallarda aktivləşmə prosesi iki mərhələdə gedir. Aktivləşmənin birinci mərhələsinin faktorları γ -interferon və QM-KSF ola bilərlər. Molekulyar səviyyədə bu hüceyrədə 1,2-diasilqliserinin toplanması və proteinkinaza-C fermentinin aktivləşməsində özünü göstərir. Aktivləşmənin ikinci mərhələsi, yəni aktivləşmə siqnalının tamamlanması, bakterial liposaxaridlər tərəfindən həyata keçirilir və fosfatidilinozitol-4,5-difosfatın parçalanma məhsulu olan 1,4,5-inozitoltrifosfatın iştirakı ilə hüceyrədaxili Ca^{2+} qatılığının yüksəlməsi ilə nəticələnir.

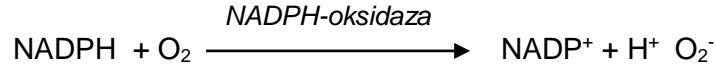
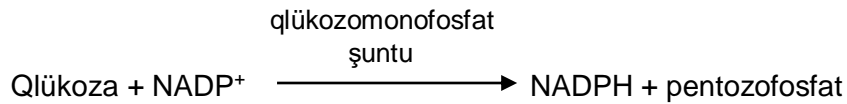
Aktivləşmənin hər iki mərhələsi eyni vaxtda gedə bilər. Makrofaqların aktivləşməsi aşağıdakı proseslərlə müşayiət olunur: a) «oksigenin partlayışı» və sərbəst radikalların toplanması; b) NO-sintəzinin aktivləşməsi və NO-nun toplanması; c) azot və oksigenin metabolizmi ilə əlaqədar olmayan bir sıra digər fermentlərin aktivləşməsi; d) II sinif MHC molekullarının sintezinin və hüceyrə səthində ekspressiyasının güclənməsi; e) sekretor funksiyanın – sitokinlərin (İL-1, α-ŞNF və s.) və digər bioloji aktiv maddələrin sintezinin və ifrazının sürətlənməsi; f) faqositar aktivliyin və onun effektivliyinin yüklənməsi; g) şiş hüceyrələrinə qarşı sitotoksikliyin artması; h) antigentəqdimetmə xassəsinin güclənməsi və i) immunoloji reaksiyaların tənzimlənməsi.

Sadələnən proseslərin bir çoxu (oksigen partlayışı, metabolizmdə dəyişikliklər, faqositar aktivliyin güclənməsi) aktivləşmiş neytrofillər üçün də xarakterikdir.

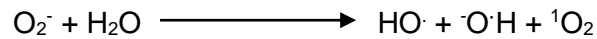
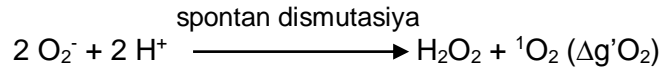
Oksigen partlayışı və NO-nun sintezi makrofaqların və neytrofillərin bakteriosid funksiyalarının reallaşma mexanizminin əsasında duran proseslərdəndir.

Oksigen və ya tənəffüs partlayışı oksigenin yüksək antimikrob reaktivliyə malik metabolitlərinin yaranmasıdır. Proses pentozomonofosfat tsiklində NADPH əmələ gəlməsi ilə başlanır. NADPH faqositar hüceyrələrin faqosomlarının membranında lokalizə olunmuş NADPH-oksidadza multiferment kompleksinin iştirakı ilə molekulyar oksigeni reduksiya edir və nəticədə oksigenin super-oksidad anionu - $\cdot O_2^-$ əmələ gəlir. Super-oksidad anionundan isə bakteriosid aktivliyə malik digər birləşmələr – hidrogenperoksidad (H_2O_2), hidroksidad radikalı ($\cdot OH$) və sinqlət oksigen ($\Delta g'O_2$) yaranır. H_2O_2 əmələ gəlməsi istər spontan, istərsə də superoksidadismutəzinin iştirakı ilə baş verir. Bakteriosid maddələrin yaranmasının ikinci mərhələsi faqosomlara lizosomların və bəzi hallarda həmçinin peroksisomların qovuşmasından sonra başlanır. Lizosomal mieloperoksidadəzinin təsiri nəticəsində hallogen ionlarının iştirakı ilə əlavə bakteriosid məhsullar yaranır. O_2^- və H_2O_2 -nin artığı müvafiq olaraq superoksidadismutəzə və peroksisom mənşəli kataləzə ilə inaktivləşdirilir və bunun da sayəsində faqositlərin özlərinin bu metabolitlərlə zədələnməsinin qarşısı alınır. Deyilənləri sxematik olaraq aşağıdakı kimi göstərmək olar:

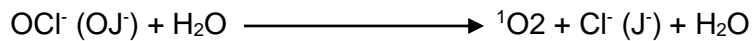
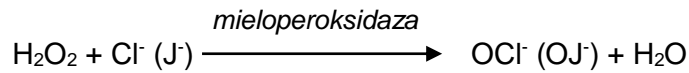
superoksid anionunun yaranması



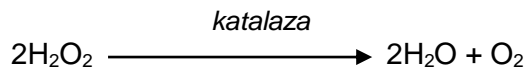
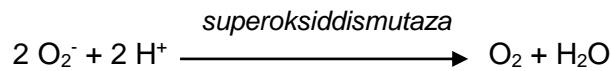
O_2^- -dən bakteriosid birləşmələrin əmələ gəlməsi



hallogenli bakteriosid birləşmələrin sintezi

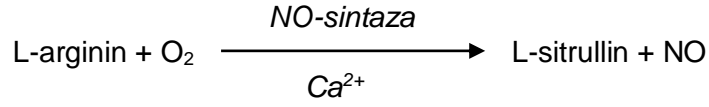


${}^1\text{O}_2$ və H_2O_2 -nin inaktivləşməsi



Göstərilən reaksiyalar bir neçə saniyə ərzində baş verdiyindən proses «oksigen partlayışı» adlanır. Neytrofillərdə oksigen partlayışı qısamüddətli və intensiv, makrofaqlarda isə nisbətən uzunmüddətli və zülalların *de novo* sintezi ilə bağlı olur (sikloheksimidlə ingi birləşdirilir). Oksigenin aktiv məhsullarından faqositarlar hüceyrəxarici sitolizdə də istifadə edirlər.

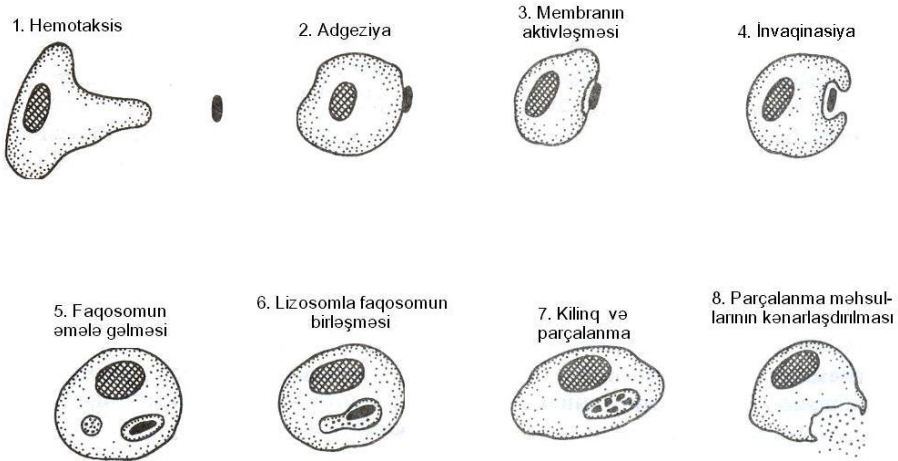
Makrofaqların və neytrofilin digər bakteriosid mexanizmi NO-nun sintezi ilə əlaqədardır. Bu maddə bakteriya və şış hüceyrələri üçün toksikdir. O L-argininin NO-sintaza ilə oksidləşməsi prosesindən yaranır:



NO-sintaza fermentinin konstitutiv və induksiya olunan formaları mövcuddur. Bunlardan birincisi normal (aktivləşmiş) faqositarlarda olduğu halda, ikincisi müxtəlif sitokinlərin, ələlxüsus da, γ -interferon və α -ŞNF-ru ilə induksiyadan sonra sintez edilir. T_H2 hüceyrələrinin İL-4, 10 və 13 sitokinləri NO-nun sintezini zəiflədir.

6.1.5. Faqositoz prosesi

Faqositoz mürəkkəb prosesdir. Onun gedişini bir neçə mərhələyə bölmək olar: hemotaksis, hədəflə kontaktın yaranması, obyektin udulması və faqosomun formalaşması, faqolizosomun əmələ gəlməsi, hədəfin killingi (məhvi) və parçalanması, deqradasiya məhsullarının xaric edilməsi (şək. 6.4). Prosesin yerinə yetirilmə



Şəkil 6.4. Faqositoz prosesinin əsas mərhələləri

mexanizmlərindəki müəyyən fərqlərin olmasına baxmayaraq, sadalanan mərhələlər makrofaqlarda və neytrofillərdə, demək olar ki, eynidirlər. İltihab prosesi zamanı neytrofillər zədələnmiş sahəyə makrofaqlara nisbətən daha tez (4-12 saat) cəlb olunurlar (bu endotelial hüceyrələrin səthində hazır E-selektininin və neytrofillərdə isə onun reseptorunun olması ilə əlaqələndirilir). Lakin neytrofillərin faqositoz qabiliyyəti makrofaqlarından zəifdir. Monositar hüceyrələr həmçinin daha geniş spektrli effektor funksiyalara malikdirlər. İltihab zamanı ilkin müdafiə, görünür ki, neytrofillərin, sonrakı əsas müdafiə reaksiyaları isə makrofaqların üzərinə düşür.

Hemotaksis. Hemotaksis müxtəlif hemotaksiki maddələrin və ya hemoattractantların qradientlərinin təsiri nəticəsində hüceyrələrin istiqamətləndirilmiş hərəkətinə deyilir. Hemotaksis müsbət və ya mənfi ola bilər. Müsbət hemotaksisdə hüceyrələr hemotaksiki maddələrin yüksək qatılığına doğru hərəkət edirlər, mənfi hemotaksisdə isə əksinə, bu sahədən uzaqlaşirlər. Hemotaksis hemokinezdən fərqlənir. Hemokinez prosesi müxtəlif kimyəvi birləşmələrin təsirindən hüceyrələrin istiqamətlənmiş deyil, ümumiyyətlə hərəkətliliyinin artmasıdır. Faqositoz prosesində şübhəsiz ki, mühüm əhəmiyyət kəsb edən müsbət hemotaksisdir.

Faqositoz prosesində hemoattractant funksiyasını müxtəlif birləşmələr – patogen mənşəli maddələr, iltihab sahəsinin aktivləşdirilmiş hüceyrələrinin məhsulları (sitokinlər, leykotriyen B₄, histamin), komplement sisteminin komponentlərinin fraqmentləri (C_{3a}, C_{5a}), qan laxtalanması faktorlarının hidrolitik fraqmentləri (trombin, fibrin), C-reaktiv zülal, immunoqlobulinlərin fraqmentləri və s. yerinə yetirə bilər.

Bakterial hemoattractantların içərisində ən aktivi – N-formilmetionilleylsilfenilalanin (fMLF) sayılır. Bu tripeptid bakteriyalar üçün xarakterikdir (eukariotlarda olmur) və onlarda zülal sintezinin inisiyasyonunda iştirak edir. Bakterial hemoattractantlar faqositlərin miqrasiyasına birbaşa (fMLF) və ya digər hüceyrələr tərəfindən (o cümlədən, makrofaqlar tərəfindən) sitotaksinlərin sintezini induksiya etməklə təsir göstərə bilərlər.

İmmunositlər tərəfindən sintez və ifraz olunan əsas faqositar hemotoksiki maddələr sitokinlərin hemokinlər qrupuna aid olan birləşmələrdirlər (bax hemokinlər bəhsi). α-hemokinlər [IL-8, IP-10

(*interferon Inducible Protein 10* – interferonla induksiya edilən zülal 10), PF-4 (*Platelet factor 4* – trombosit faktoru 4) və s.] bir qayda olaraq neytrofillərin, β -hemokinlər [(RANTES, MCP – 1, 2, 3, 1 α -, 1 β – MCP (*Macrophage Inflammatory Proteins* – makrofaq iltihab proteinləri) monosit və makrofaqları cəlb edirlər. Neytrofil və makrofaqların miqrasiyasına həmçinin IL-1 β də təsir göstərir.

Faqositar hüceyrələrin miqrasiyası zamanı aktivləşməsi onların maddələr mübadiləsində və sitoskeletin komponentlərində dəyişikliklərə səbəb olur. Hüceyrədə qlikoliz prosesi yüksəlir (enerji mənbəyi), sitoskeletin yenidən qurulması sayəsində dairəvi hüceyrə üçbucaq şəklini alır, hemotaksis istiqamətində orqanellərlə kasıb, mikrofilamentlərlə, o cümlədən G-aktinin polimerləşməsi məhsulu F-aktinlə zəngin lamellopodium uzanır. Hüceyrənin istiqaməti mikroborucuqların polimerizasiyası, hərəkəti isə mikrofilamentlərin yığılması nəticəsində baş verir. Lamellopodium tərəfindən β_2 -inteqrinlərin ekspressiyası güclənir, hüceyrə tərəfindən endoteliositlərin bazal membranasının lizisi üçün elastaza, kollagenaza və katepsinlər sintez olunmağa başlayır.

Bütün proseslərdə olduğu kimi, orqanizmdə hemotaksis prosesi də tənzimlənir. Məs., γ -2-makroqlobulin hemotaksik maddələrin, bəzi hormon və bakterial maddələr isə hüceyrələrin aktivliklərini ingibirləşdirir.

Hədəflə kontaktın və faqosomun yaranması. Faqositarların öz hədəf hüceyrələrinə birləşməsi digər hüceyrələrdə olduğu kimi onların səthindəki reseptorların hədəfin səthindəki liqandlarla qarşılıqlı təsiri nəticəsində mümkün olur.

Bakteriyaların və orqanizmin öz funksiyalarını itirmiş hüceyrələrin tapılmasında faqositarların səthindəki bir sıra reseptorlardan (cədvəl 5.2) istifadə olunur. Lektinəbənzər reseptorlar (selektinlər, mannozabirləşdirən zülal) hədəf hüceyrələrin səthindəki qlikoproteinlərin terminal mannozil, fukozil, N-asetilqalaktozamin və s. qalıqlarını tanıyırlar. İnteqrinlər isə (β_1 -, β_2 – inteqrinlər) hədəf hüceyrələrin ICAM-1, 2, 3 və hüceyrəarası matriksin fibronektin, laminin, kollagen və s. molekulları ilə birləşirlər.

Makrofaqların və neytrofillərin hədəf hüceyrələrlə kontakt yaratmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edən proseslərdən biri mikroorqanizmlərin komplementin komponentlərinin fraqmentləri ilə opson-

laşdırılmasıdır. Faqositarların səthində bu fraqmentlərin əksəriyyətinin müvafiq reseptorları var. Bunlara CR-lar (*complement receptor* – komplementin reseptoru) deyilir. Fraqmentlər arasında yüksək opsonlaşdırma xassəsi C3b (klassik və alternativ yolun əsas fraqmenti) məxsusdur. Onun reseptoru həm makrofaqların, həm də neytrofillərin səthində mövcuddur. Digər fraqmentlərin (C4b, C5b və s.) reseptorlarına, əsasən, makrofaqlarda rast gəlinir. Komplementin intakt komponentləri demək olar ki, nə mikrobların səthinə fiksə olunur, nə də faqositlər tərəfindən tanınır.

Opsonlaşdırma funksiyasını həmçinin hədəf hüceyrələrin səthinə örtmüş İg molekulaları da yerinə yetirir. Buna İgG və İgM misal göstərmək olar. İgG-nin Fc fraqmentlərinin reseptorları həm makrofaqların (FcγRI, FcγRII, FcγRIII), həm də neytrofillərin səthində (FcγRII, FcγRIII) aşkar edilmişdir. İgM reseptorlarına yalnız makrofaqlarda rast gəlinir.

Faqositoz obyektini qeyri-canlı hissəciklər – kömür, şüşə, metal və s. qırıntılar olduqda çox vaxt makrofaqlar və neytrofillər bu hissəcikləri faqositoz üçün «hazırlayırlar». Onlar özlərindən hissəciyin səthinə örtən, özlərində isə onların reseptorları olan molekulalar (hüceyrəarası matriksin komponentlərini) ifraz edirlər. Reseptorluqand birləşməsi qeyri-canlı hədəfin udulmasını asanlaşdırır. Zəif də olsa, faqositar hüceyrələr «hazırlanmamış» hissəcikləri də uda bilirlər.

Faqositar hüceyrə ilə hədəf obyektini arasında kontaktın yaranması faqositarları aktivləşdirir. Makrofaqların və neytrofillərin reseptorları ilə birləşmiş G-zülalı dissosiasiyaya uğrayaraq fosfolipaza C-ni aktivləşdirir. Bu isə fosfoinozitol-3-fosfatı diasilqliserin və inozitol-3-fosfata parçalayır. Məhsulların birincisi proteinkinaza C-ni fəallaşdırır, ikincisi isə Ca^{2+} hüceyrədaxili depodan mobilizasiyasını sürətləndirir. Proteinkinaza C membrana doğru hərəkət edərək orada bir sıra zülalları fosforlaşdıraraq (serin və tirozin qalıqlarında) onların funksional aktivliklərini dəyişdirir. Nəticədə metabolizmin istiqaməti və xüsusiyyətləri də dəyişir. Ca^{2+} proteinkinaza C və bir sıra digər fermentlərin aktivləşdirilməsi üçün istifadə olunur. Metabolizmdə baş verən bu transformasiya hüceyrələrin səthindəki mənfi yüklənməni azaldır, ionların (Ca^{2+} , K^+ , Na^+) hüceyrədaxilinə keçməsinə stimula edir, serin esterazaları aktivləşdirir və s. Bu proseslər faqositarların sitoskeleti-

nin vəziyyətinə və protoplazmanın fiziki-kimyəvi quruluşuna təsir göstərir. Nisbətən kiçikmolekullu G-aktin polimerləşərək sapvari psevdopodilərin sitofilamentlərinin tərkib hissəsini təşkil edən F-aktinə çevrilir. Psevdopodilər hədəfə doğru uzanır, ona yaxınlaşır, aktin liflərinin yığılması və hüceyrə kolloid sisteminin gel-zol vəziyyətinə keçməsi sayəsində faqositarın membranı obyektə əhatə edir, nəhayət, psevdopodilərin membranının hər iki tərəfdən qovuşması nəticəsində obyekt vezikul şəklində hüceyrə daxilinə keçir. Əmələ gəlmiş bu vezikula faqosoma adlanır.

Faqolizosomun əmələ gəlməsi. Faqositar hüceyrənin içərisindəki faqosomun lizosomlarla qovuşmasından faqolizosoma adlanan qranula yaranır. Onların birləşməsi çox tez baş verir. Neytrofillərdə cəmi 30 san. sonra faqosomlarla ikincili (spesifik), 1-3 dəqiqə müddətində isə birincili (azurofil) qranullar birləşirlər. Faqosom və lizosomların yaxınlaşma və qovuşma mexanizmi hələlik məlum deyil. Güman olunur ki, lizosomlar faqosomlara doğru aktiv hərəkət edir, adgeziya molekulları ilə onların membranları kontaktda olur və hidrofob qarşılıqlı təsir sayəsində membranlar bir-birinə qovuşur. Membranın lokal turşulaşması və reduksiya olmuş oksigenlə (O_2^-) membranın doymamış yağ turşularının oksidləşməsi (peroksidlərin yaranması) qovuşma prosesini sürətləndirir. Faqolizosomda udulmuş hüceyrənin və ya digər hədəf obyektinin məhv olunması və parçalanması üçün əlverişli şərait mövcuddur.

Faqositoza uğradılmış hüceyrənin killingi (məhvi) və parçalanması. Faqolizosomlarda bakteriyaların məhv edilməsi və parçalanması üçün bir neçə mexanizmdən istifadə olunur. Bunların əsasları aşağıdakılardır:

1. «oksigen partlayışı» nəticəsində yaranan bakteriosid sərbəst radikallar - O_2^- , $\cdot OH$, 1O_2 , OCl^- , OJ^- , Cl^- , H_2O_2 və s.;
2. NO-sintaza tərəfindən sintez edilən bakteriosid NO^- ;
3. fermentativ hidroliz və digər aktiv birləşmələrin fəaliyyəti;
4. mühitin turşulaşması.

Oksigenin iştirakı ilə formalaşan bakteriosid maddələr arasında yüksək aktivliyə malik olanları hallogenli, o cümlədən də, onların yodlu törəmələridir (OJ^-). Bu birləşmələr nəinki bakteriyalar, hətta göbələklər və mikoplazmalar üçün də toksikdirlər. Maraqlıdır ki, bu

oksigenasılı mexanizmdən neytrfillər və monositlər istifadə etdikləri halda, yerli makrofaqlar istifadə etmirlər. Onlarda əsas bakteriosid rolunu H_2O_2 oynayır. Oksigen partlayışı mexanizmində yaranan məhsullar ümumiyyətlə sitotoksikdirlər və heç bir bakterial spesifikliyə malik deyillər. Onlar şiş hüceyrələrini də məhv edirlər. Ona görə də makrofaqların özlərində bu məhsulların təsirindən müdafiə mexanizmi mövcuddur (superoksiddismutaza və katalaza).

NO-sintəzinin fəaliyyəti sayəsində sintez olunan NO^{\cdot} radikalı da kifayət qədər yüksək bakteriosid aktivliyə malikdir. Bu azot metaboliti mikobakteriyaların məhvində daha mühüm rol oynayır.

Faqolizosomlarda mikrobların membranasını zədələməklə onların lizisini təmin edən maddələr – dezenfinlər də vardır. Bunlar yüksək və kiçik molekullu kation zülallardır. Katepsin G, BP-I zülalı və arginaza bakterial hüceyrənin membranasının keçiriciliyini yüksəltməklə onlara təsir göstərilir. Bakteriyaların lizisində mühüm rol oynayan fermentlərdən biri də lizosim (muromidaza) fermentidir. Bu ferment bakterial membranın tamlığını onların peptidoqlikan rabitələrini hidroliz etməklə pozur. Faqolizosomlarda olan laktoferrin isə dəmir ionlarını özünə birləşdirərək bakteriyaları çoxalmaqdan məhrum edir. O, həmçinin oksigenasılı killinqi aktivləşdirir.

Faqolizosomlarda bakteriyaların məhv edilməsində əsas amillərdən biri də mühitin turşlaşdırılmasıdır. Turş mühit onların çoxalmasını ingibirləşdirir (bakteriostatik təsir), bəzi bakteriyalar üçün isə bakteriosid təsire malikdir. pH-ın 4-4,5 qiymətində bakteriyalara qida maddələrinin daxil olması çətinləşir. Belə mühit həmçinin bir çox bakteriolitik fermentləri aktivləşdirir. Mühitin turşlaşmasında bakterial məhsullar da iştirak edə bilirlər.

Məhv edilmiş mikroorqanizmin müxtəlif proteazaların, lipazaların, nukleazaların və karbhidrolazanın təsiri nəticəsində biopolimerləri monomerlərinə qədər hidroliz olunurlar. Faqolizosomlarda bu fermentlər onlardır. Turş mühit onların aktivliyi üçün optimal şərait yaradır.

Faqositoz prosesi başa çatdıqdan sonra mikroorqanizmlərin parçalanma məhsulları deqranulyasiyaya oxşar proses nəticəsində hüceyrə xaricinə ötürülür.

6.1.6. Faqositar hüceyrələrin sekretor funksiyaları

Faqositar hüceyrələrin immun sistemindəki mühüm funksiyalarından biri də onların son vaxtlar intensiv tədqiq olunan sekretor funksiyalarıdır. Bu funksiyalar bütün faqositarlara xasdır və əsasən aktivləşmiş hüceyrələrə məxsusdur. Sekretor aktivlik iki formada yerinə yetirilir: 1. sitoplazmatik qranulların deqranulyasiyası; 2. ifraz edilən maddələrin yenidən (*de novo*) sintezi. Axırındı forma daha çox monosit/makrofaqlar üçün xarakterikdir. Aktivləşmə prosesinin müxtəlif mərhələlərində onlar tərəfindən müxtəlif tipli maddələr sintez olunur ki, bu da onlara nəinki bakteriosid və killer funksiyalarını yerinə yetirməyə, həmçinin immunoloji reaksiyaların, o cümlədən də, iltihab prosesinin tənzimlənməsində iştirak etməyə imkan verir.

Makrofaqlar tərəfindən ifraz olunan maddələr çoxdur. Onların bir qismi spontan olaraq normal (aktivləşməmiş), digər qismi isə aktivləşmiş makrofaqlar tərəfindən həyata keçirilir.

Spontan ifraz olunan məhsullara komplementin komponentlərini (C1-C9, B, D, H, I faktorlar, properdin), qanın laxtalanma faktorlarını (V, VII, IX, X faktorları, protrombaza), matriks zülallarını (fibronektin, trombospondin), proteoqlikanları (heparin və xondriotin-sulfatlar), araxidon turşusunun metabolitləri (prostaqlandin E2, tromboksan, leykotrien B, C və s.), lizosimi və bir sıra digər fermentləri misal göstərmək olar. Sadalanan maddələrin çoxunun ifrazı aktivləşmə zamanı da davam edir, özü də aktivləşmə prosesi onların sürətinə müxtəlif cür təsir göstərir. Komplementin C2, C4 komponentlərinin ifrazı kəskin artır, digərlərininki isə demək olar ki, dəyişmir. Aktivləşmə həmçinin turş hidrolazaların, fibronektinin, sitokinlərin (IL-1, 6, 8, α -ŞNF), interferonların (α və β), bəzi hormonal maddələrin (β -endorfin, adrenokortikotrop hormonu və s.) ifrazının intensivləşməsi, elastaza və lipoproteinlipazanın zəifləməsi ilə müşayiət olunur. Aktivləşmiş makrofaqların özünəməxsus ifrazat məhsulları da var. Bunlara hüceyrəxarici bakteriolizi və sitolizi təmin edən «oksigen partlayışı» məhsullarını (O_2^- , H_2O_2 , $\cdot OH$ və s.), neytral proteinazaları (serin, aspartat proteazaları və s.) misal göstərmək olar.

Aktivləşmiş makrofaqların ifrazat məhsullarının bir qismi immunoloji proseslərin tənzimlənməsində mühüm rol oynayır. Bu cür maddələrə prostaqlandinlər, leykotrienlər, sitokinlər və hormonal peptidlər aid oluna bilər.

Prostaqlandinlərdən makrofaqlar əsasən PGE2 (aktivləşmənin son mərhələsində) ifraz edirlər. Araxidon turşusunun metaboliti olan bu maddə makrofaqların özlərinin və digər hüceyrələrin aktivliklərinə təsir göstərərək iltihab prosesini və immunoloji cavab reaksiyalarını zəiflədir. Araxidon turşusunun digər metabolitləri leykotrien B və C, tromboksan A₂ makrofaqların hemotaksiki və sekretor aktivliklərini gücləndirirlər.

Makrofaqlar tərəfindən ifraz edilən müxtəlif tipli ingibitorlar – proteaza ingibitorları – α₂-makroqlobulin, α-antitripsin, plazminin ingibitoru, fosfolipazanın ingibitoru – lipomodulin, plazmogenin aktivatorunun ingibitoru və komplement sisteminin ingibitorları – H və İ faktorları iltihab prosesinin requlyasiyasında mühüm rol oynayırlar. Requlyasiya prosesinin əsas komponentlərindən biri də aktivləşmiş makrofaqların ifrazat məhsulu – monokinlərdirlər (sitokinlər). Onların (İL-1, 6, α-ŞNF) sintezinin induksiyası bir çox hallarda bakterial liposaxaridlər və poliqlikanlarla həyata keçirilir. İfraz olunmuş monokinlər iltihab prosesinin və immunoloji reaksiyaların inkişafında, immun hüceyrələrinin proliferasiyasında, hemopoezdə və s. iştirak edirlər. α-ŞNF-ru iltihab prosesinin əsas sitokinlərindən biri hesab olunur. O, toksiki şokun və kaxeksiyanın yaranmasını təmin edir, apoptoz induksiya siqnalını hüceyrəyə ötürür. α-ŞNF-nun bu xüsusiyyəti onun şiş hüceyrələrini məhv etməsinin əsasında durur.

Makrofaqlar həmçinin hüceyrəarası matriksin formalaşmasında iştirak edən zülalları – fibronektini və trombospondini, və hüceyrəarası kontaktın yaranmasında mühüm rol oynayan inteqrinləri – heparini və xondriotinsulfatları da sintez edirlər.

Neytrofillərin (həmçinin eozinofillərin) sekretor aktivlikləri əvvəlcədən sintez olunmuş və qranullarda toplanmış maddələrin hüceyrəxarici sahəyə deqranulyasiyası ilə bağlıdır. Onun stimulyasiyası immun kompleksləri, komplementin C3a, C5a fraqmentlərini, araxidon turşusunun metabolitləri, müxtəlif sitokinlər və requlyator peptidlər vasitəsi ilə həyata keçirilir. Spesifik qranulların möhtəviyyətinin ifrazı azurofil qranullarından daha tez baş verir. Hüceyrəxarici sahəyə ifraz edilən qranullardakı fizioloji aktiv maddələr mikrobları, parazitləri və şiş hüceyrələrini məhv və onların komponentlərinin həll edə bilirlər. Spesifik qranullardakı hidrolitik fermentlərin çoxu neytral və qələvi, azurofil fermentlərin çoxu isə turş mühit-

də fəaliyyət göstərirlər. Bakteriya və parazitlərin məhvində əsas rolunu neytral fermentlərdən katepsin G, elastaza və kollagenaza oynayır. Azurofil qranullardakı fermentlər isə hüceyrənin aktiv lizisi və irin yaranması nəticəsində turşulaşmış mühitdə bu prosesi davam etdirirlər.

Proteolitik fermentlər həmçinin iltihab prosesi zamanı qan damar sisteminin keçiriciliyinə təsir göstərən vazoaaktiv maddələrin formalaşmasında iştirak edirlər. Məsələn, neytral və turşu proteinazaların təsirindən nazik damarın yığılmasına və keçiriciliyinə təsir edən kininlər əmələ gəlir. Serin proteazanın fəaliyyəti nəticəsində angiotenzinogenə qan damarlarını daraldan və qan təzyiqini yüksəldən angiotenzin II yaranır. Neytrofillər tərəfindən ifraz olunan kiçik molekullu kation zülallar mastositlərdən və trombositlərdən vazoaaktiv amillərin və histaminin ifrazını, trombositlərin isə aqreqasiyasını stimula edirlər. Neytrofillərin ifraz etdikləri fermentlər arasında komplementin C5 komponentini parçalayaraq C5a əmələ gətirən ferment də var. C5a iltihab prosesinin aktiv fraqmentlərindən olub bir sıra mühüm funksiyaları yerinə yetirir.

Neytrofillər tərəfindən ifraz olunan mühüm maddələrdən biri də araxidon turşusunun parçalanma məhsulları – eykozanoidlərdir. Bunlara PGE2, leykotrien β_4 , C4, 5-GETE, tromboksan A2 və s. aiddirlər. Onların ifraz olunması cəmi 10-15 dəqiqə davam edir və sonra isə həmin neytrofillər tərəfindən ifraz olunan fermentlərlə parçalanırlar. Trombositləri aktivləşdirən faktor da lipid metabolizmi zamanı neytrofillərdə sintez olunur.

Neytrofillər tərəfindən sintez və ifraz edilən məhsullara «oksigen partlayışı» məhsulları da aiddirlər. Onlar, artıq göstəriləni kimi, güclü bakteriosid effektə malikdirlər. Bakteriosid təbiətə həmçinin neytrofillərin bakteriyaların divarlarının peptidoqlikanlarını parçalayan lizosim və dəmir ionlarını özələrinə birləşdirərək bakteriyaların çoxalmasının qarşısını alan laktoferrin də daxildir. Ümumiyyətlə neytrofillər tərəfindən hüceyrə xaricinə ifraz olunan maddələrin çoxu bakteriyalar, göbələklər, mikoplazma və viruslar üçün toksiki effektə malikdirlər.

Beləliklə, sekretor funksiya immün sisteminin əsas faqositar hüceyrələri hesab olunan monosit/makrofaqlar və neytrofillərin funksional aktivliklərinin əsas formalarından biridir. Sekretor funksiya

bu hüceyrələrin bakteriosid, daha geniş mənada isə, sitotoksiki aktivliyin həyata keçirilməsi üçün lazım olan xassədir. Makrofaqlarda isə bu funksiya həmçinin requlyator funksiyasının yerinə yetirilməsinə xidmət edir.

6.1.7. Faqositar hüceyrələrin killer aktivliyi

Faqositar hüceyrələr yuxarıda qeyd olunan funksiyalardan əlavə killer aktivliyinə də malikdirlər. Bu aktivlik sayəsində onlar bir sıra şiş hüceyrələrini məhv edirlər. Faqositarların killer funksiyası onların faqositoz və hüceyrəxarici sitoliz aktivliyindən fərqlənir. Killer funksiyasının yerinə yetirilməsi üçün faqositarlarda hədəf hüceyrələri arasında birbaşa kontaktın yaranması tələb olunur. Bunun üçün müxtəlif mexanizmlərdən istifadə edilir. Hədəf hüceyrələrin tapılması onların səthindəki müdafiə elementlərinin pozulması və ya itirilməsi sayəsində mümkün olur. Bu prosesdə də antigen spesifikliyi tələb olunmur.

Makrofaqların şiş hüceyrələri ilə kontakt yaratmasında inteqrin tipli adgeziv molekulardan, Fc- və CR-reseptorlardan (Fc-reseptorlar hədəfin səthindəki İg-molekulları, CR-reseptorlar isə komplement komponentlərinin fraqmentləri ilə birləşir) istifadə oluna bilər. Bundan əlavə makrofaqlar özlərinin Fc-reseptorları ilə İg molekulalarının Fc-fraqmentləri ilə birləşərək anticisimlərlə «silahlanır» və onların vasitəsi ilə hədəf hüceyrəni tapırlar. «Silahlanma» zamanı anticisimlərin antigenbirləşdirən sahələri sərbəst olduğuna və hüceyrə xaricinə yönəldiyindən tapma prosesi asanlaşdırılır. Makrofaqların anticisimlərlə «silahlanmasında» T-limfositləri və onların ifraz etdikləri sitokinlər və ələlxüsüs da γ -interferon mühüm rol oynayır. Şiş hüceyrələrinin sitolizində «silahlanmış» makrofaqların digər killerlərə nisbətən daha yüksək effektiviyə malik olmaları güman edilir.

Makrofaqların killer aktivliyinin mexanizmi hələlik tam aydınlaşdırılmamışdır. Belə hesab olunur ki, bu aktivlik T-killerlərdə olduğu kimi müxtəlif mexanizmlərdən istifadə olunmaqla həyata keçirilir. Bu mexanizmlərə apoptozun induksiyası, hədəf hüceyrələrə makrofaqlar tərəfindən sitolitik molekulların inyeksiyası, sitolitik sitokinlərin, məsələn, α şiş nekrozu faktorunun ifrazı və s. aiddirlər. Killer prosesində hədəf hüceyrələrə makrofaqların lizosomlarının məhtəviyyatının inyeksiyası da istisna olunmur.

Neytrofillərdə killer aktivliyinin təbiəti məlum deyil. Belə hesab olunur ki, burada da makrofaqların istifadə etdikləri mexanizmlər – apoptozun induksiyası, hədəf hüceyrəyə toksiki məhsulların inyeksiyası və s. istifadə edilir.

6.2. Təbii killer (TK) hüceyrələri

Təbii killer hüceyrələri (və ya sadəcə təbii killerlər) B- və T-hüceyrələri ilə ümumi mənşəyə malikdirlər və limfositlərin üçüncü populyasiyasını əmələ gətirirlər. Adaptiv immun sisteminin limfositlərindən (B- və T-) fərqli olaraq onlar xüsusi antigenbirləşdirən reseptorlar kompleksindən (BCR və TCR) məhrumdurlar. Ona görə də bəzən onlara 0-hüceyrələri də deyilir. Təbii killerlərə bu adın verilməsi sitotoksik limfositlərdən fərqli olaraq hədəf hüceyrələrini (məs., şiş hüceyrələrini) antigenlərin individual tapılmasına və hazırlıq mərhələsinə ehtiyac olmadan qısa bir müddət ərzində (1-2 saat) məhv etməsi ilə əlaqədardır.

TK hüceyrələrinə orqanizmin bütün toxuma və orqanlarında rast gəlinir. Qan dövranındakı limfositlərin 10-15% onların payına düşür. Ölçülərinə görə onlar adi limfositlərdən (7-9 mkm) təxminən iki dəfə böyükdürlər (12-15 mkm). Morfoloji quruluşlarına görə də TK hüceyrələri digər limfositlərdən fərqlənirlər. Onların sitoplazmasının nüvəyə olan nisbəti yüksəkdir və sitoplazmaları azurofil qranullarla zəngindir. Qranullarda ehtiyat şəklində hədəf hüceyrələrində transmembran kanal yaradan perforin zülalı, apoptozun induksiyasını həyata keçirən qranzimler (serin esterazaları) və TK hüceyrələrini autolizdən qoruyan proteoqlikan (xondriotinsulfat A) molekulları toplanırlar. Xüsusi çəkirlərinə görə TK hüceyrələri digər limfositlərdən yüngüldürlər. Təbii killerlərin bu xüsusiyyətindən onları başqa hüceyrələrdən perkol qradientində ayırmaq üçün istifadə edilir. Təbii killerlər üçün xarakterik olan quruluşa böyük qranulositar limfosit (BQL) quruluşu deyilir. Əslində böyük qranulositar limfositlərə (BQL-lərə) təbii killerlər və onların aktivləşmə forması K-killerlər aiddirlər.

Təbii killerlərlə bağlı müdafiə sistemi filogenezdə adaptiv immun sisteminə nisbətən əvvəl yaranmışdır. Təbii killerlər sitotoksiki və humoral funksiyalara malikdirlər. Sitotoksiki aktivlik onların bir çox

viruslarla yoluxmuş və transformasiyaya məruz qalmış şış hüceyrələrinin tapıb məhv edilməsinə xidmət edir. Humoral funksiya aktivləşmiş təbii killerlərə məxsusdur. Onlar müxtəlif sitokinlər ifraz etməklə immun hüceyrələrinin böyümə və inkişafına təsir göstərir.

TK hüceyrələrinin mənşələri tam aydınlaşdırılmamışdır. Məlumdur ki, onların sələfləri öz başlanğıcını plüripotent (totipotent) qanyaradıcı kötük hüceyrələrindən götürürlər. Təbii killerlərin bəzi marker zülallarının onları mieloid hüceyrələrə və B-limfositlərinə yaxınlaşdırmasına baxmayaraq, belə hesab olunur ki, onlar T-limfositlərinin inkişafının bir şaxələridirlər. Belə bir nəticənin çıxarılmasına onların sələf hüceyrələrinə timusda rast gəlinməsi, T-limfositləri ilə bir çox ümumi markerlərə malik olmaları, eyni böyümə faktorlarının təsirinə məruz qalmaları və oxşar funksiyaları yerinə yetirmələridir. Bundan əlavə, müəyyənləşdirilmişdir ki, timusda T-limfositlərinə çevrilən embrional timusun CD4⁺CD8⁻ hüceyrələri dalağa düşdükdə təbii killerlərə çevrilirlər. Fərz olunduğuna görə, təbii killerlərin inkişafının son mərhələləri (tamamlanması) dalaqda gedir. Bu orqanda onların miqdarı daha çoxdur.

Maraqlıdır ki, ancaq TK hüceyrələri üçün xarakterik olan marker zülalları demək olar ki, yox dərəcəsindədir. Onların səthində aşkar olunan zülallara digər immun hüceyrələrinin səthində də rast gəlinir (cədvəl 6.3). Limfositlər arasında TK hüceyrələri üçün nisbətən xarakterik olan markerlər CD16 (FcγRIII) və CD56-dır (NKH-1 və ya N-CAM).

TK hüceyrələrinin inkişafında və aktivləşməsində mühüm amillərdən biri onların səthlərində İL-2-nin β-reseptorunun ekspresiyasıdır. Bu sələf hüceyrələri səviyyəsində sümük iliyyində İL-1-in təsiri nəticəsində baş verir. Reseptorun peyda olması İL-2 sitokinini təbii killerlərin proliferasiyasının və inkişafının əsas faktoruna çevirir.

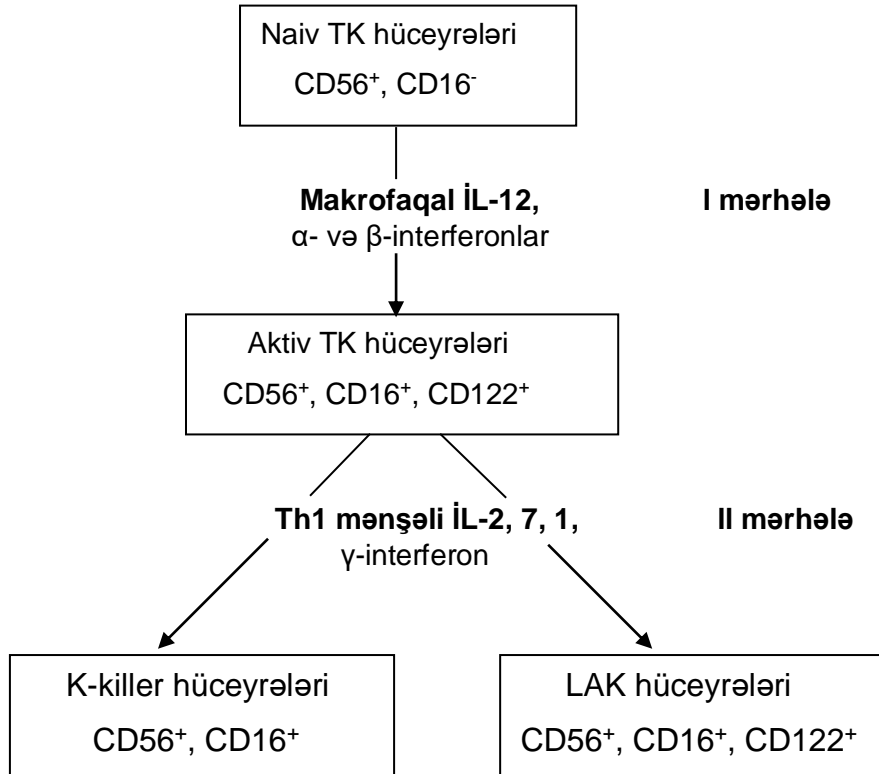
Əvvəlcə antigenlə kontaktın yaranmasına və stimulyasiyaya ehtiyacın olmamasına baxmayaraq təbii killerlər də öz funksiyalarını yerinə yetirmək üçün aktivləşməlidirlər. Aktivləşdirilməmiş (naiv) TK hüceyrələri hədəf hüceyrələri ilə konyuqat əmələ gətirənlər də onları lizisə uğrada bilmirlər. Naiv hüceyrələrin ilkin aktivləşməsində əsasən makrofaqal İL-12 və α- və β-interferonlar mühüm rol oynayır. İL-12 onların aktivliyini 100 dəfəyə qədər artırır. Aktivləşmə nəticəsində onların adgeziya xüsusiyyəti yüksəlir, səthlərində yeni molekullar

İnsan TK hüceyrələrinin səthindəki markerlər

İnsan TK hüceyrələrinin markerləri		Liqandlar
<i>markerlər</i>	<i>digər hüceyrələrdə yayılması</i>	
CD16 (FcγRIII)	Qranulositlər, makrofaqların və T-limfositlərin bir hissəsi	İgG
CD11b (LFA-1) CD2 (LFA-2)	Qranulositlər, makrofaqlar, bəzi B- və T-limfositləri	İCAM-1 LFA-3
CD56 (N-CAM)	Bəzi T-limfositləri	N-CAM izoformasını
CD57 (HNK-1)	« _____ »	Qlikoproteinlərin oliqosaxaridləri
İL2P (β-reseptor)	Naiv və aktivləşmiş T-limfositləri	İL-2
KİR	Bəzi T-limfositləri	I sinif MHC-peptid kompleksi

(CD16, CD122) ekspressiya olunur və onlar virusların çoxalmasını məhdudlaşdıran γ -interferon ifraz etməyə başlayırlar. Lakin aktivləşmənin bu mərhələsində (I mərhələsində) TK hüceyrələrinin sitotoksiki aktivliyi hələlik məhduddur. Məsələn, onlar təzə ayrılmış şiş hüceyrələrini məhv edə bilmirlər. Bunun üçün onlar yenidən aktivləşməyə məruz qalmalıdırlar. Prosesin II mərhələsi Th1 hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan İL-2 və digər limfokinlərin təsiri ilə davam etdirilir. Nəticədə, təbii killerlərin sitotoksik potensialı kəskin yüksəlir, onlar LAK (limfokinlərlə aktivləşdirilmiş killer) və K-killer hüceyrələrinə çevrilirlər (şək. 6.5). LAK hüceyrələri daha aktivdirlər və onların hədəf hüceyrələrinin spektri daha genişdir. LAK və K-killer hüceyrələri hədəf hüceyrələrini tapma mexanizmlərinə görə bir-birilərdən fərqlənirlər. K-killerlər anticisimasılı hüceyrəvi sitotoksiklik adlanan aktivlik xüsusiyyəti qazanır. Onlar İgG molekulları ilə örtülmüş (opsonlaşdırılmış) hüceyrələri tapıb lizisə uğradırlar. Hədəfin tanın-

masının fərqli olmasına baxmayaraq lizis prosesini həyata keçirilməsi mexanizmi hər iki tip hüceyrələrdə eynidir. Beləliklə LAK və K-killer hüceyrələri təbii killerlərin aktivləşdirilmiş subpopulyasiyalarıdır.



Şək. 6.5. Təbii killerlərin sitokinlərlə aktivləşdirilməsi

6.2.1. Təbii killerlərin sitotoksiki aktivliyi

Qeyd olunduğu kimi, TK hüceyrələrinin immunoloji müdafiədə əsas funksiyası orqanizmin virusla yoluxmuş və şiş hüceyrələrin müəyyənləşdirib məhv etməsidir. Analoji funksiyanı bu və ya digər dərəcədə T-, B-limfositləri və makrofaqlar da yerinə yetirə bilirlər.

Lakin təbii killerlər bu sahədə daha çox ixtisaslaşmış hüceyrələr hesab olunurlar. Ona görə də, orqanizmin şişə və virusla yoluxmaya qarşı davamlığı əsas etibarlı ilə TK hüceyrələrinin fəaliyyətilə bağlıdır.

Hal-hazırda mövcud olan təsəvvürlərə görə, təbii killerlərin hədəfi səthindən I sinif MHC molekullarını itirmiş hüceyrələrdirlər. Doğrudan da, bir sıra viruslarla yoluxma (məs., adenoviruslarla, herpes virusu ilə və s.) və bəzi şiş hüceyrələrinin yaranması zamanı hüceyrələrin səthində MHC molekullarının sıxlığı azalır. Hər iki tip xəstə hüceyrələr bu cür strateqiyadan istifadə etməklə T-sitotoksik hüceyrələrin nəzarətindən yayınmağa çalışırlar. Ona görə də, ola bilsin ki, bu cür hüceyrələrin tapılıb məhv edilməsi məhz təbii killerlərin funksiyasına daxil olsun. Əslində immun sisteminin virusa və şişə qarşı mübarizəsində analoji işi görən təbii killer və T-sitotoksiki hüceyrələri bir-birilərinə tamamlayırlar. Obrazlı desək, bunlardan birincisi hüceyrənin identifikasiya kartını, yəni I sinif MHC molekullarının olub-olmamasını, ikincilər isə bu kartın spesifikliyini, yəni dəyişib-dəyişilməməsini yoxlayır.

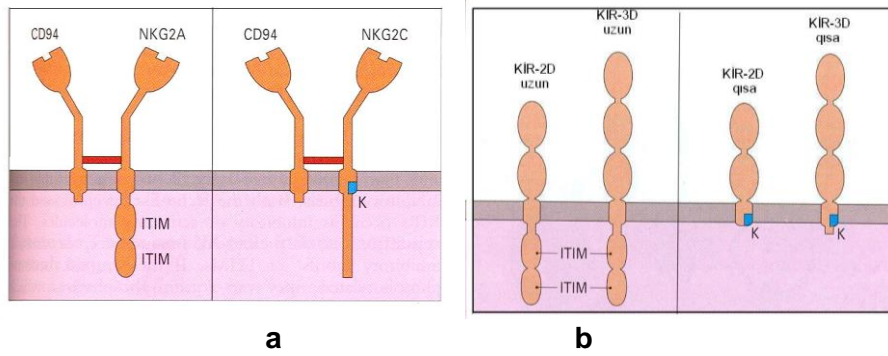
Təbii killerlərin hədəf hüceyrələrini lizisə uğratmaları bir neçə mərhələdə gedir. Prosesin ilk mərhələsində, şübhəsiz ki, aktivləşdirilmiş TK hüceyrələri öz hədəf hüceyrələrini tapıb onlarla kontakt yaratmalıdırlar. Hədəfin tapılma mexanizmləri hələlik tam müəyyənləşdirilməsə də, son vaxtlar bu problemin aydınlaşdırılmasında xeyli nailiyyətlər qazanılmışdır. Məlum olmuşdur ki, TK hüceyrələrinin səthində bu prosesi həyata keçirən iki əsas reseptor qrupu mövcuddur. Birinci qrupunun liqandları karbohidratlardır Onlar II tip (C-kənar hissəsi hüceyrə xaricində yerləşən) qlikoproteinlərə aid olan lektinvari reseptorlardırlar. İkinci qrupun reseptorları isə immunoqlobulinlər superfamiliasinin nümayəndələrindəndirlər. Hər iki qrupun reseptorlarının bir qismi killer ingibitoru reseptoru (KİR), digərləri isə killer aktivator reseptoru (KAR) kimi fəaliyyət göstərirlər. Birincilərin aktivləşməsi hədəf hüceyrəni lizisdən qoruyur (onların I sinif MHC molekulları ingibirləşirlər. Yəni, hədəf hüceyrənin taleyi KİR və KAR reseptorları ilə otürülən siqnalların nisbətə müəyyənləşdirilir), ikincilərininki isə əksinə sürətləndirir. Əvvəllər KİR (killer ingibitor reseptoru) ayrıca bir reseptor kimi nəzərdə tutulurdu. Lakin bu müddəə özünü doğrultmadığından hal-hazırda KİR abbreviaturası killer immunoqlobulinvari reseptorlar mənasında işlədilir.

Lektinvari reseptor (CD94) insan TK hüceyrələrinin xarakterik markerlərindəndir. O, disulfid rabitəsi ilə NKG2 adlanan II tip transmembran molekulla birləşmişdir. NKG2-nin azı altı forması mövcuddur (NKG2A-NKG2F). CD94-NKG2A ingibitor xassəli reseptordur və TK hüceyrələrinin sitotoksik aktivliyini dayandırır. Əksinə, CD94-NKG2C aktivator xassəlidir və sitolizin stimulyasiyasına xidmət edir. Hər iki tip reseptorların (ingibitor və aktivator) oxşar olmalarına baxmayaraq bir-birilərdən özlərinin hüceyrədaxili seqmentlərinə görə fərqlənilir. Reseptorun ingibitor variantı lizisin qadağa siqnalını ötürən hüceyrədaxili İTİM (immunoreseptor tyrozine inhibitory motif – immunoreseptor tirozin ingibitor motivi) motivli domenə malikdir. Reseptorun aktivator variantında bu cür domen yoxdur, onun əvəzinə orada aktivləşmə siqnalını ötürən molekullarla qarşılıqlı əlaqə yaradan yüklənmiş lizin qalığı vardır. (şək. 6.6).

Hal-hazırda müəyyənləşdirilmişdir ki, istər CD94-NKG2A, istərsə də CD94-NKG2C reseptorlarının liqandları HLA-E molekullarıdır (I sinifvari və ya 1b sinif MHC molekulu). Axırıncılar qeyri-adi xassəyə - I sinif MHC molekullarının lider peptidlərin özlərinə birləşdirib lektinvari reseptorlara təqdim etmək qabiliyyətinə malikdirlər. HLA-E-lider peptid kompleksi endoplazmatik retikulumda (kələ-kötür şəbəkədə) formalaşır və sonra hüceyrə səthində ekspressiya olunur. Ona görə də, I sinif MHC molekullarından məhrum hüceyrələr HLA-E – lider peptid kompleksini ekspressiya olunmadığından lektinvari reseptorlar vasitəsilə təbii killerlərə lizisin qadağa siqnalı da ötürülmür və hədəf hüceyrə məhv edilir. Bu baxımdan, HLA-E molekuluna nəzarət virusla yoluxma və şişə çevrilmə nəticəsində I sinif MHC molekullarının sintezinin zəiflədilməsinin monitorinqi (yoxlanılması) üçün həssas bir mexanizmi yaradır.

KİR (killer immunoqlobulinvari reseptorlar) molekulları hüceyrəxarici fraqmentlərinin iki və ya üç lg domeni əmələ gətirmələrindən asılı olaraq iki yarım qrupa bölünürlər – KİR2D (ikidomenli) və KİR3D (üçdomenli) (şək. 6.6). Əvvəllər bu reseptorların birinciləri CD158, ikinciləri isə p70 (protein 70kDa) kimi təyin olunmuşdular. Hər iki yarım qrupun özünün də ingibitor funksiyasını yerinə yetirən və yetirməyən izoformaları mövcuddur. İngibitor variantlar uzundurlar və onların hüceyrədaxili fraqmentləri

İTİM domenlərini əmələ gətirirlər. Qeyri-ingibitor variantlar qısa dirlər və CD94-NKG2C-də olduğu kimi yüklənmiş amin turşusu qalığına malikdirlər. KİR molekullarının liqandları HLA-C molekullarıdır (I sinif MHC molekullarının allel forması). KİR-lərin ingibitor variantının bu liqandlarla birləşməsi TK hüceyrələrinin sitotoksiki aktivliyinə qadağa qoyur. İTİM-dən məhrum qısa domenlər isə, güman olunduğuna görə, hüceyrədaxili İTAM (immunoreseptor tirozyne activation motif) domenli DAP-12 molekulu (TCR kompleksinin ζ molekuluna oxşardır) ilə assosiasiya olunur və bu motiv vasitəsi ilə siqnalın ötürülməsi sitotoksiki aktivliyi reallaşdırır. MHC molekulunun monitorinqi burada da lektinvari reseptorlarda olduğu kimidir. HLA-C-nin hüceyrə səthində ekspressiyası lizisi dayandırır, olmaması isə onun başlanmasını induksiya edir.



Şəkil 6.6. Təbii killerlərin lektinvari (a) və immunoqlobulinvari (b) reseptorları

TK hüceyrələri hədəfin tapılmasında və kontaktın yaradılmasında yuxarıda nəzərdən keçirilən reseptorlardan başqa digər, o cümlədən, CD2, CD69, CD11a/18 (FLA-2), CD16 (FcγRIII) və s. reseptorlardan da istifadə edirlər. Axırncı reseptor K-killerlər tərəfindən anticisimasılı sitotoksiki aktivliyin yerinə yetirilməsində lazım gəlir. Bu reseptoru həmçinin T-killerlər və mieloid hüceyrələr də öz sitotoksiki aktivlikləri üçün cəlb edirlər. Bu mənada, onlar da K-killer aktivliklərinə malikdirlər. Lakin mieloid (makrofaqların) killingi limfositlərdən fərqli mexanizmlərlə aparılır.

Killingin (öldürülmənin) həyata keçirilmə mexanizmi.

Orqanizmdə hüceyrələr iki əsas yolla – nekroz və apoptozla məhv edirlər. Bunlardan axıncısı TK hüceyrələri tərəfindən istifadə olunan əsas mexanizmdir.

Apoptoz yüksək dərəcədə proqramlaşdırılmış prosesdir. Bu proses zamanı hüceyrələrin lizisi müəyyən ardıcılıqla və ATP enerjisindən istifadə olunmaqla həyata keçirilir. Apoptozun başladığı andan hüceyrə qonşu hüceyrələrdən ayrılır və onun membranı əksinə çevrilir. Sonra hüceyrənin sitoplazması və nüvəsi kondensasiya olunur (sıxlaşır, qatılaşır), mitoxondrilər membran potensiallarını itirir və onun tərkibindən sitoxrom C sitoplazmaya keçir. Daha sonra kondensləşmiş xromatin endonukleazalarla fragmentlərə parçalanır. Nəhayət, hüceyrə membranı qovuquqlar əmələ gətirir və hüceyrə apoptik hissəciklərə parçalanır. Ölməkdə olan hüceyrə mononuklear faqositlər tərəfindən udulub faqositoza uğradılır.

Qeyd etmək lazımdır ki, apoptoz orqanizmin normal fizioloji proseslərindəndir. Məsələn, B- və T-limfositlərinin inkişafı dövründə seleksiyadan keçməyən klonlarının hüceyrələri apoptozla məhv edilir. Orqanların formalaşmasında çıxdaş olunmuş hüceyrələrin aradan götürülməsində də bu mexanizmdən istifadə olunur.

Nekroz prosesi apoptozla nisbətən az təşkil olunmuş prosesdir. Nekroz zamanı hüceyrə öz möhtəviyyatını itirir, bu da makrofaqların aktivləşməsinə və iltihabın yaradılmasına meylliliyi artırır. Nekrozda ATR enerjisinə ehtiyac duyulmur.

Apoptozun kaspazalarla yerinə yetirilən son mərhələlərinin eyni olmasına baxmayaraq prosesin induksiyası müxtəlif yollarla həyata keçirilə bilər. TK hüceyrələri bu prosesin inisiyası üçün sitoplazmatik qranullardan istifadə edirlər. Hədəf hüceyrə ilə kontakt yarandıqdan sonra TK hüceyrələri aktivləşir, tərkibində perforin, qranzimler və proteoqlikan molekulları ilə zəngin qranullar kontakt sahəsinə doğru yönəlir, onların möhtəviyyatı ekzositoz vasitəsi ilə hüceyrələrarası sahəyə və hədəfin səthinə atılır. Struktur və funksional xassələrinə görə komplementin C9 komponentinin analoqu olan perforin (mol.kütləsi 66-70 kDA olan zülaldır) Ca^{2+} ionlarının təsiri nəticəsində konformasiyasını dəyişir, molekullarının hidrofob sahələri açılır və bu da onun hədəf hüceyrələrinin membranına daxil olmasına imkan verir. Perforin membranda polimerləşərək (10-

20 qədər monomer) diametri 10-20 nm transmembran kanal əmələ gətirir. Qranullardakı proteoqlikanlar (xondriotinsulfat A) TK hüceyrələrini perforinin təsirindən qoruyur. Xondriotinsulfat A perforinlə birləşərək onu neytrallaşdırır. Beləliklə, perforinin təsirindən hədəfin tamlığı pozulur və o nekroz vəziyyətinə düşür. Lakin hüceyrənin lizisinin davam etdirilməsi üçün qranzimlərin (fraqmenintlərin) iştirakı tələb olunur. Belə hesab olunur ki, perforin kanalının formalaşması qranzimlərin hüceyrədaxilinə yeridilməsinə xidmət edir. Perforinin və ya qranzimlərin genlərinin nokautu (susdurulması) təbii killərləri sitotoksiki aktivlikdən məhrum edir, yəni apoptozun inisiasiyası üçün təbii killərlərin bu komponentlərinin hər ikisi vacibdir. Qranzimlər hüceyrədaxilinə keçdikdən sonra apoptozun proqramlaşdırılması və reallaşdırılması başlanır. Bu mərhələdə hədəf hüceyrənin taleyi artıq həll edilmiş olur. Zədələnmənin zəif və görünməz olmasına baxmayaraq hədəf hüceyrənin lizisi təbii killersiz də başa çatdırılır. Ölməkdə olan hüceyrələrdən effektiv ayrılma mexanizminə malik olduqlarından sitolizdən sonra təbii killərlər salamat qalır və qranullarını bərpa edib yenidən killing prosesinə qoşula bilirlər.

Qranzimlər (A, B) (*granule-associated enzymes* – qranulbağlı fermentlər) ekzositozdan sonra aktivləşən tripsin və ximotripsin tipli serin esteraza fermentləridirlər. Onlar da öz növbəsində kaspazalar adlandırılan digər proteazaları aktivləşdirirlər.

Kaspazalar qeyri-adi xassəli proteazalardırlar. Onlar substratlarını C-kənar hissənin aspartat qalığı yerləşən hissədən hidrolizə uğradırlar. İnsanda ondan çox kaspaza aşkar olunmuşdur. Onlar proferment şəklində sintez edilirlər və aktivləşmələri üçün iki və ya üç subhissəciyə parçalanmalıdırlar. Kaspazalar geniş spektrli təsire malik fermentləridirlər. Onlar hüceyrənin quruluşuna, hüceyrələrarası siqnalların ötürülməsinə, hüceyrənin bölünməsinə, DNT-nin tamlığına və reparasiyasına, hüceyrələrarası adgeziyaya və s. təsir göstərə bilirlər. Apoptozu da bu fermentlər yerinə yetirirlər. Əvvəlcə kaspaza 8 və 10, bunlar isə kaspaza 3, 6, 7-ni aktivləşdirirlər. Axırıncılar apoptozu induksiya edirlər. Onların fəaliyyətinin nəticəsi kimi endonukleazalar fəallaşır və DNT-molekulunu fraqmentlərə parçalayır.

TK hüceyrələri tərəfindən hədəf hüceyrələrinin lizisi 1-2 saat çəkir. Bundan kontaktın yaranmasına 0,5-1,5 dəqiqə, onun stabilləşməsi və hüceyrələrin qarşılıqlı orientasiyasına 5-15 dəqiqə, lizisin

proqramlaşdırılmasına bir neçə dəqiqədən bir saata qədər və təxminən bir o qədər də onun reallaşmasına sərf olunur. Nekrozdan fərqli olaraq apoptoz iltihabın induksiyası ilə nəticələnir.

Əvvəllər belə hesab olunurdu ki, TK hüceyrələri və T-limfositləri öz sitotoksiki aktivliklərini eyni mexanizmlə (qranulların iştirakı ilə) həyata keçirirlər. Lakin sonrakı tədqiqatlar T-limfositlərin apoptozu bir neçə mexanizmlə yarada bilməsini göstərdi. Təbii killerlərin bunun üçün əsasən perforinasılı mexanizmdən istifadə etmələrinə baxmayaraq, onların killing signalını FasL-Fas qarşılıqlı əlaqəsi və ŞNF sitokini ilə birbaşa ötürə bilmələri də istisna olunmur.

6.2.2. Təbii killerlərin humoral və requlyator aktivlikləri

Hədəf hüceyrələri ilə qarşılıqlı təsirdə olan aktivləşmiş təbii killerlər bir sıra sitokinlər – α -, β -, γ -interferonlar, İL-1, 2, α -, β -ŞNF-ları (şiş nekrozu faktorları), koloniyastimuləedici (məs. QM-KŞF) və hemotoksiki faktorlar, prostaqlandinlər, β -endorfin, serotonin, adrenalın və melatonin ifraz edirlər. Ola bilsin ki, bu maddələrin bir qismi sitolizdə köməkçi funksiya daşıyır. Amma görünür ki, onların əsas funksiyaları immunorequlyasiya ilə bağlıdır. Makrofaqların humoral faktorlarının təsirinə məruz qalan (İL-12, interferonlar) təbii killerlər öz növbəsində makrofaqları aktivləşdirən faktorlar sintez edirlər. Məsələn, γ -interferon α -ŞNF-ru ilə birlikdə makrofaqların əsas bakteriosid faktorlarından birinin (NO⁻) sintezini təmin edən NO-sintazanı aktivləşdirirlər. Bununla yanaşı γ -interferon təbii killerlərin autokrin aktivatorudur və onların litik aktivliyini təxminən 5 dəfə artırır. İnterferonlar həmçinin qonşu hüceyrələrin virusla yoluxmalarına da maneçilik törədir.

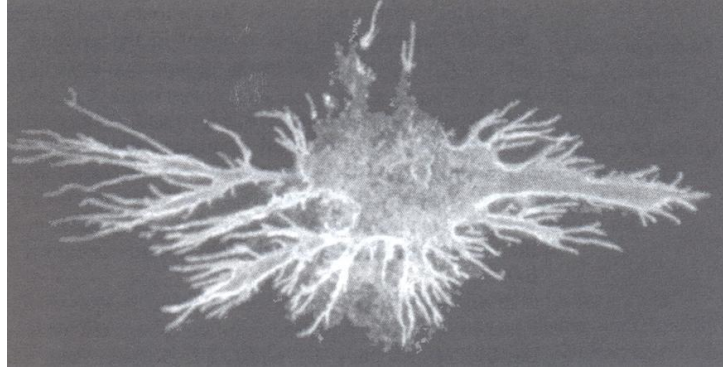
6.2.3. Təbii killerlərin aktivliyinə təsir göstərən faktorlar

Leykotrien və trombositaktivləşdirici faktor təbii killerlərin sitolitik aktivliyinə müsbət, prostaqlandinlər, proteinaza ingibitorları, kortikosteroidlər, adrenalın, noradrenalın, progesteron, estradiol və immun kompleksləri mənfi təsir göstərirlər. β -adrenergik reseptorlara təsir etməklə hüceyrədaxili cAMP çoxaldan faktorların demək olar ki, hamısı təbii killerlərin sitotoksiki aktivliyini zəiflədir. Təbii killerlərin

fəaliyyətini sadalanan humoral faktorları sintez etməklə T-supressorlar, aktivləşmiş makrofaqlar və qranulositlər də zəiflədə bilirlər. Bir sıra eksperimental dəlillər təbii killerlərin öz aktivliklərini ingibirləşdirmələrini əks-təsir mexanizminə əsasən γ -interferonun yüksək qatılığında yerinə yetirmələri haqda mülahizələr söyməyə də imkan verir.

6.3. Dendritli hüceyrələr

Makrofaqlara nisbətən antigenin daha effektiv prosesinqə uğradılması və T-limfositlərinə təqdim edilməsi faktı ilk dəfə keçən əsrin 60-cı illərində aşkar olunmuşdur. Sonradan bu prosesin şaxələnmiş hüceyrələr tərəfindən yerinə yetirilməsi müəyyənləşdirildi və şaxələrinin (desmosomlarının) neyronların dendritlərinə oxşadığına görə onlara dendritli hüceyrələr adı verildi (şək. 6.7). Dendritlər onlara digər hüceyrələrlə maksimum kontakt yaratmağa imkan verir. İmmun sisteminin digər hüceyrələri kimi dendritli hüceyrələr də orqanizmdə diffuz (səpələnmiş) şəkildə məskunlaşırlar.



Şəkil 6.7. Dendritli hüceyrə

Leykositlərin heterogen qrupunu təşkil edən dendritli hüceyrələr antigeni təqdim etmək üçün ixtisaslaşmış "professional" hüceyrələrdirlər. Lakin, onlar immun sisteminin digər hüceyrələri ilə qarşılıqlı təsir yaradaraq bir sıra digər funksiyaları da yerinə yetirirlər. Dendritli hüceyrələr də makrofaqlar kimi immun sisteminin köməkçi (A) hüceyr-

rələr qrupuna (*accessory cells*) daxildir. Onlara əsasən dəridə, limfa düyünlərində, dalaqda, timusda, selikli qişanın epitelial və limfoid toxumalarında rast gəlinir.

Dendritli hüceyrələrin əsas tipləri, onların mənşələri, orqanizmdə lokalizasiyası və yerinə yetirdikləri funksiyalar aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir.

Cədvəl 6.4

Dendritli hüceyrələr, onların mənşəyi, orqanizmdə lokalizasiyası və funksiyaları

Dendritli hüceyrənin tipii	Mənşəyi	Lokalizasiyası	Funksiyası
Langerhans hüceyrələri	Sümük iliği	Epidermis	Antigenin tutulması və prosesinqi
Selikli qişanın dendritli hüceyrələri	Sümük iliği	Selikli qişa	Antigenin tutulması və prosesinqi
Örtüklü hüceyrələr	Langerhans hüceyrələri	Limfa	Antigenin limfa düyünlərinə daşınması
Limfa düyünlərinin interdigitat hüceyrələri	Sümük iliği	Limfa düyünlərinin parakortikal təbəqəsi	Antigenin T-helperlərə təqdimi
Timusun interdigitat (sarılmış) hüceyrələri	Sümük iliği	Kortiko-medulyar və medulyar təbəqələr	Timositlərin mənfi seleksiyası və differensiasiyası
Folikulyar dendritli hüceyrələr	Yerli mezenxim hüceyrələr	Çoxalma mərkəzləri	B-hüceyrələrinin funksional yetişməsinin tamamlanması. Antigenin saxlanması.

Langerhans hüceyrələri dendritli (şaxələnmiş) hüceyrələrin tipik nümayəndələrindən biridir. Əsas etibarlı ilə dərinin epidermis qatında səpələnmiş şəkildə yerləşirlər. Müasir histoloji təsnifata görə onları şaxələnmiş ağ epidermositlər də adlandırırırlar. İnsan orqanizminin dərisində bu hüceyrələrin miqdarı təxminən $1 \cdot 10^{10}$ bərabərdir. Hərəkətlidirlər və dəridə üç həftəyə qədər qalırlar. Dərinin zədələnməsi və iltihab zamanı Langerhans hüceyrələri antigeni tutub özünə birləşdirir, prosesinqə uğradır, sonra regional limfa düyünlərində miqrasiya edərək interdigitat hüceyrələrə çevrilirlər və onu T-limfositlərinə təqdim edirlər.

Langerhans hüceyrələrin adgeziya xüsusiyyəti zəifdir və onlar demək olar ki, faqositar aktivlikdən məhrumdurlar. Onların xarakterik morfoloji nişanəsi (markeri) sitoplazmalarında tennis raketinə bənzər Birbek qranullarının olmasıdır. Bu hüceyrələrin səthində antigen-təqdimdən hüceyrələr üçün xarakterik olan MHC molekulaları, CD1a molekulaları, İgG-nin Fc-fraqmentinin və komplementin komponentlərinin reseptorları, adgeziv molekulardan isə LFA-1, İCAM-1 ekspresiya olunurlar. MHC molekulaları zülal, CD1a isə lipid təbiətli antigenlərin təqdimatında iştirak edirlər.

Langerhans hüceyrələrin antigeni tutub işləməsinə baxmayaraq onların özləri antigen fraqmentlərini bilavasitə T-helperlərə təqdim edə bilmirlər. Bu onların səthlərində B7 (CD80 və CD86) kostimulyator molekulunun olmaması və onların İL-12 sitokini ifraz edə bilməmələri ilə izah olunur. Antigeni təqdim etmək üçün Langerhans hüceyrələri epidermisdən dermaya və oradan da afferent limfa damarları ilə limfa düyünlərinə gəlməlidirlər. Miqrasiya dövründə onlar əvvəlcə örtüklü, sonra isə limfa düyünlərinin interdigitat hüceyrələrinə çevrilirlər. Antigen-təqdim etmək xüsusiyyəti axırıncılara məxsusdur. Onların səthləri MHC II sinfinin molekulaları ilə zəngindir və onlarda həmçinin B7 molekulaları da ekspresiya olunur. Proses limfa düyünlərinin parakortikal təbəqəsində həyata keçirilir. Langerhans hüceyrələri üçün xas olan analoji funksiyaları mədə-bağırsaq və tənəffüs sistemlərinin selikli qişalarında bu orqanların xarakterik dendritli hüceyrələri yerinə yetirirlər. Onlar da antigeni tutur, aktivləşir, miqrasiya edərək onu yaxınlıqdakı limfa düyünlərinə gətirib orada T-hüceyrələrinə təqdim edirlər. Bu dendritli hüceyrələr də miqrasiya zamanı eyni inkişaf mərhələlərindən keçirlər, yəni əvvəlcə örtüklü,

sonra isə limfa düyünlərinin interdigitat hüceyrələrinə çevrilirlər. İmmunoloji müdafiədə iştirak edən hüceyrələrin limfa düyünlərində cəmləşdiyindən burada istər hüceyrə, istərsə də humoral tipli reaksiyaların yaradılması üçün əlverişli şərait mövcuddur.

Langerhans və selikli qişanın dendritli hüceyrələrinin aktivləşib örtüklü (vual) və interdigitat hüceyrələrə çevrilməsi bakterial antigenlər və sitokinlərlə (İL-1 β , QM-KSF, α -ŞNF) stimule olunur. Bu faktorların təsiri nəticəsində onlarda antigenin prosesinqi (fragmentləşdirilməsi) zəifləyir, onun T-hüceyrələrinə təqdimmə qabiliyyəti isə yüksəlir. Dəyişkənlik hüceyrələrin səthində MHC molekullarının, B7-nin və bir sıra adgeziv molekulların ekspressiyası intensivləşir (Langerhans və selikli qişa dendritli hüceyrələr zəif adgezivliklə xarakterizə olunurlar ki, bu da onların hərəkətliliyinə imkan yaradır) və hüceyrələrin hərəkətliliyini artırır. Aktivləşmiş makrofaqlar və T-helperlər tərəfindən ifraz olunan γ -interferonun təsirindən göstərilən xüsusiyyətlər daha da güclənir və dendritli hüceyrələr İL-12 sintez etməyə başlayırlar. Bu sitokin interdigitat hüceyrələrin antigen təqdim etmək xüsusiyyətini kəskin artırır. Proses başa çatdıqdan sonra dendritli hüceyrələr apoptoza məruz qalıb məhv olurlar.

Timusun interdigitat hüceyrələri öz xüsusiyyətlərinə görə limfoid oraqın interdigitat hüceyrələrindən çox Langerhans hüceyrələrinə oxşayırlar. Lakin onlar da timositlərlə aqreqatlar əmələ gətirirlər. Bu baxımdan, onlar özlərini limfa düyünün interdigitat hüceyrələri kimi aparırlar. Belə hesab olunur ki, timusun interdigitat hüceyrələri autospesifik T-limfositlərini apoptoza uğratmaqla mənfi seleksiyanı təmin edirlər. Onlar timusun kortiko-medulyar və medulyar qatlarında yerləşirlər və T-limfositləri ilə eyni mənşəyə malikdirlər.

Follikulyar dendritli hüceyrələr (FDH) limfa düyünlərinin B-kortikal sahələrinin birincili və ikincili çoxalma mərkəzlərində, dalaqda və selikli qişanın limfoid toxumalarında məskunlaşırlar. Onlar antigeni B-limfositlərinə təqdim etmə funksiyasını yerinə yetirirlər. FDH II sinif MHC molekullarından məhrum olduqlarından antigeni komplementin reseptorları – CR1 (CD35) və CR2 (CD21) ilə birləşdirirlər və immun kompleksi (ikkosomlar) şəklində B-hüceyrələrinə təqdim edirlər. Özü də antigen intakt, yəni prosesinqə uğradılmadan təqdim olunur. FDH rezident (oturaq) hüceyrələrdir. Şaxələnmiş desmosomlarının bir-biri ilə möhkəm birləşib tor əmələ gətirmələri onların hərəkətsizliyinə səbəb olur.

FDH-lərin mənşəyi aydınlaşdırılmamışdır. Alimlərin bir çoxu onların sümük iliği deyil, mezenxim (fibroblast) mənşəli olmalarını göstərirlər. Onlar morfolojiyalarına görə dendritli hüceyrələrə daha çox oxşayırlar. Bu hüceyrələrə antigeni səthində uzun müddət saxlayan “ambar” və ya depo kimi baxılır. Belə hesab olunur ki, FDH-nin bu xassəsi immunoloji yaddaşın uzun müddətli saxlanılmasında mühüm rol oynayır.

Son vaxtlar B-sahənin follikulalarının çoxalma mərkəzində FDH-dən fərqlənən antigentəqdimədən hüceyrələrin başqa bir növü də aşkar edilmişdir. Onlar miqrasiya xüsusiyyətinə malikdirlər, səthində MHC-sin II sinfinin molekulları ekspressiya olunur və T-limfositləri ilə qarşılıqlı əlaqə yaratmaq qabiliyyətinə malikdirlər. Bunlara çoxalma mərkəzi dendritli hüceyrələri deyilir.

Dendritli hüceyrələrin sələf hüceyrələri indiyə qədər tam dəqiqliyi ilə müəyyənləşdirilməmişdir. Lakin məlumdur ki, FDH-dən başqa, yuxarıda nəzərdən keçirilən dendritli hüceyrələrin hamısı sümük iliği mənşəlidirlər. Sümük iliyində *in vitro*-da monositar/makrofaq və dendritli hüceyrə tipli koloniyalar əmələ gətirə bilən ümumi sələf hüceyrəsi aşkar edilmişdir. Bundan əlavə, monositlərə və onların sələflərinə müəyyən sitokinlərlə (QM-KSF, İL-4, α -ŞNF) təsir etməklə onların bir qismini dendritli hüceyrələr istiqamətində inkişaf etdirmək olur. Analoji təsirə monositlərdə c-AMP molekulları hüceyrə daxili qatılığını yüksəldən faktorlar da malikdirlər.

Dendritli hüceyrələr təbii və adaptiv immun sistemləri arasında körpücük yaradırlar. Belə ki, onlar antigenləri özlərinin anadan gəlmə reseptorları ilə tutub və onu endogen prosesinqə uğradıb T-helperlərə təqdim etməklə adaptiv immunitetin inisiasiyasına səbəb olurlar. Ona görə də, bəzən bu hüceyrələr qazanılmış immun sisteminin komponenti kimi də nəzərdən keçirilir.

Antigentəqdimə funksiyası dendritli hüceyrələrdən başqa aktivləşdirilmiş makrofaqlar və B-limfositlərinə də məxsusdur. Bundan əlavə, normada II sinif MHC molekullarından məhrum, qeyri limfoid somatik hüceyrələr bəzi sitokinlərin γ -interferonun və α -ŞNF-nun təsirindən bu molekulları ekspressiya edərək antigentəqdimə xassəsini qazanırlar. Belə hüceyrələrə qan-damar endotelial və qalxanvari vəzin epitelial hüceyrələrini misal göstərmək olar. Bəzən bu cür “yersiz” II sinif MHC molekullarının ekspressiyası autoimmun xəstəliklərin və sürətli iltihabın yaranmasına gətirib çıxarır.

6.4. Bazofillər və mastositlər

Bazofillər və mastositlər (nəhəng hüceyrələr) immun sisteminin köməkçi hüceyrələr qrupuna aiddirlər və immunoloji cavabda analoji funksiyaları yerinə yetirilər. Bazofillər hərəkətli, mastositlər isə rezident hüceyrələrdirlər. Onların sitoplazmatik qranulları proiltihab vazoaktiv maddələr ilə, ələlxüsus da, histamin və serotoninlə (5-hidroksitriptaminlə) zəngindirilər. Hüceyrələr aktivləşdikdə bu mediatorlar tez bir zamanda hüceyrə xaricinə ötürülür və iltihab sahəsində qan damarlarının genişlənməsini və keçiriciliyini artırirlər. Komplementin C3a və C5a fraqmentlərinin (anafilatoksinlərin) proiltihab effektlərinin reallaşması da onların bazofil və mastositlərin sitoplazmatik qranullarının ekzositozunun stimulyasiya etmələri ilə əlaqədar-dır, (antihistamin preparatları bu effekti aradan qaldırır). Bazofil və mastositlərin səthində C3a və C5a fraqmentlərinin müvafiq reseptorları var.

Adaptiv immun sisteminin iltihabın yaradılmasında iştirakı da bazofil və mastositlərlə həyata keçirilir. Plazmatik B-limfositləri tərəfindən ifraz olunmuş İgE molekulları bu hüceyrələrin səthindəki müvafiq reseptorlarla (FcεR) birləşib onları «silahlandıraraq» həssaslaşdırır. İgE molekullarının antigenlə çarpaz «tikilməsi» hüceyrələrin deqranulyasiyasına və iltihabın induksiyasına səbəb olur. Analoji effekt bu hüceyrələrin reseptorlarının lektinlərlə birləşməsi zamanı da müşahidə olunur. Bazofillər və mastositlər öz başlanğıcını sümük iliyində eyni sələf hüceyrələrindən götürürlər.

6.4.1. Bazofillər

Bazofillər qranulositlərin üç populyasiyalarından biridir. Sitoplazmadaxili qranulları qələvi xassəli boyalarla rəngləndiklərinə görə onlara bazofil adı verilmişdir. Qanda onların miqdarı digər qranulositlərə nisbətən azdır və ümumi qranulositlərin 0,2%-dən azını təşkil edir. Bazofillərin qranullarında histamin (bəzi məməlilərdə serotonin), heparin, xondriotinsulfat A, eozinofil anafilaktik hemotaksiki faktoru (EHF-A), anafilaktik gecikən reaksiya faktoru (GRF-A), bir sıra fermentlər – proteinazalar (tripsin və ximotripsin), dehidroge-

nazalar, peroksidaza, RNT-aza, histidinkarboksilaza və turş qlükozaminqlikanlar ehtiyat şəklində toplanırlar.

Bazofillərin digər xarakterik əlaməti səthlərində yüksək (FcεRI) və aşağı (FcεRII) affinitetli İgE reseptorlarının olmalarıdır. Bu reseptorlar İgE molekulunun özünə birləşdirməklə yanaşı qranulositlərin möhtəviyyətinin xaricə ötürülməsini təmin edən mexanizmləri də işə salır. İfraz olunmuş maddələr, əsasən də histamin, iltihabın güclü mediatorudur. Onun normadan artıq olması və ya təsirinin tənzimlənmə mexanizminin pozulması I tip hiperhəssaslığı və allergiyanı yaradır. Bazofillər zəif faqositoz xüsusiyyətinə malikdirlər, lakin qranullarını bərpa edə bilmirlər və bölünmürlər. Bazofillər deqranulyasiyadan sonra məhv olurlar.

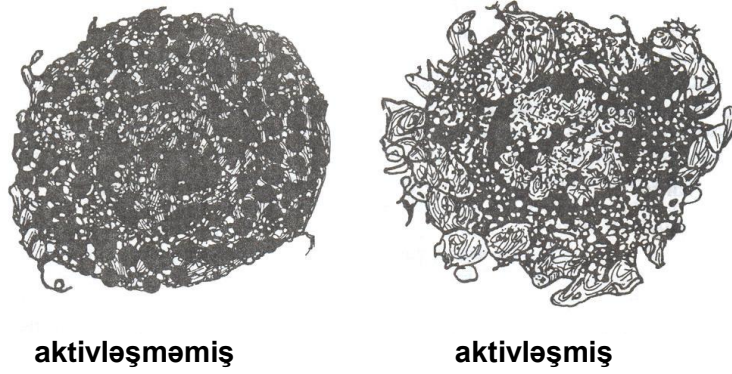
6.4.2. Mastositlər

Mastositlərə bazofillərdən fərqli olaraq qanda rast gəlinmir. Onlar hərəkətsiz toxuma hüceyrələridirlər. Bazofillər kimi onlar da iltihabın və ani hiperhəssaslığın yaradılmasının əsas iştirakçılarıdır.

Mastositlərin iki subpopulyasiyası – selikli qışa və birləşdirici toxuma mastositləri ayırd olunur. Birincilərin bölünmə və inkişafı timusun T-hüceyrələrindən asılı olduğu halda, ikincilərininki asılı deyil. Timussuz və ya timusu çıxarılmış (timektimə edilmiş) fərdlər selikli qışa mastositlərindən məhrumdurlar. Subpopulyasiyalar böyümə faktorlarına görə də fərqlənirlər. Onların hər ikisinin əsas böyümə faktoru kötük hüceyrələri faktoru olsa da, birləşdirici toxuma mastositləri kofaktor kimi İL-3-ə, selikli qışanınkıları isə əlavə olaraq İL-4-ə ehtiyac duyurlar. Birləşdirici toxuma (seroz) mastositlərinin qranullarında heparin peptidoqlikanı, selikli qışa mastositlərində isə xondroitinsulfat üstünlük təşkil edir.

Mastositlər seroz təbəqələrdə, dalaqda, mədə-bağırsaq, tənəffüs, urogenital (sidik-cinsiyyət) sistemlərinin epiteli və qışaaltı təbəqələrində və həmçinin, kapilyarları əhatə edən birləşdirici toxumaların tərkibində lokalizə olunurlar. 1 q toxumanın tərkibində on mindən bir milyona qədər mastosit yerləşir. Bazofillərdən bunlar daha uzunömürlüdürlər (aylar və illərlə yaşayırlar) və bölünmə qabiliyyətinə malikdirlər. Onların hüceyrələri bazofillərindən böyükdür

(10-20 mkm) və sitoplazmalarında qranulların sayı çoxdur (10-150 qədər). Qranulların tərkibi bazofillərdəki kimidir, lakin bunlar proteina-zalarla (tripsin, ximotripsinvari fermentlər) daha zəngindir. Mastositlər də bazofillər kimi leykotrienlər (əsasən LT C₄), tromboksanlar və prostaqlandinlər sintez edirlər. Mastositlərin səthində FcεRI və FcεRII reseptorları ilə yanaşı Fcγ-reseptoru (İgG-nin Fc-fraqmentinin reseptoru) və komplementin komponentlərinin reseptorları da ekspressiya olunurlar. Mastositlərdə də bazofillər kimi İgE antigenlə, komplementin reseptorları müvafiq komponentlərlə qarşılıqlı əlaqədə olduqda, kalsium ionoforlarının və cAMP qatılığını yüksəldən faktorların təsirindən deqranulyasiyaya məruz qalırlar. Deqranulyasiya bazofillərdən fərqli olaraq apoptozla nəticələnmir və qranullar bərpa olunur. Aktivləşdirilmiş mastositlər morfoloji quruluşlarına görə sükunət (naiv) mastositlərdən fərqlənirlər (şək.6.8).



Şəkil 6.8. Mastositlər (sükunət və aktivləşdirilmiş vəziyyətdə).

Mastositlər bəzi xüsusiyyətlərinə görə antigentəqdimədən hüceyrələrə və limfositlərə bənzəyirlər. Onlar da MHC-in I və II sinfinin molekulalarını və həmçinin köməkçi B7-2 (CD86) markerini ekspressiya edirlər. T-limfositləri kimi mastositlər də İL-4, 5, 10, 12, 13, QM-KSF və α-ŞNF sintez edirlər. Güman olunur ki, mastositlər T-helperlərin differensiasiyasını reqlulyasiya etməklə Th2-populyasiyasının formalaşmasına köməklik göstərir.

6.5. Eozinofillər

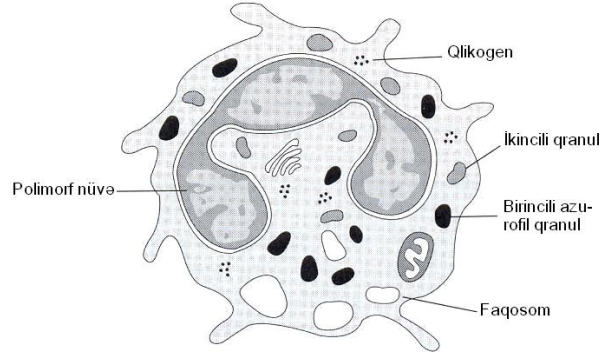
Eozinofillər də qranulositlərin bir populyasiyalarıdır. Qanın leykositlərinin 2-5% onların payına düşür. Onlar adətən ikipaylı (ikiseqmentli) nüvəli hüceyrələrdirlər. Sitoplazmadaxili qranulları eozin (turşəbiətli boya) boyası ilə rəngləndiyinə görə onlara eozinofillər adı verilmişdir. Ölçülərinə görə qranullar böyük və kiçik eozinofil qranullar olmaqla iki tipə bölünürlər. Birincilər elektron mikroskopunda mərkəzi kristalları özək, ətrafı isə matrikslə əhatə olunmuş, diametri təxminən 1 mkm bərabər orqanoidlər kimi görünürlər. Onların möhtəviyyatının əsas hissəsini mərkəzdə kristallik formalı əsas qələvi zülalı (9-10 kDa), matriksində isə peroksidlər və eozinofillərin kation zülalı adlanan molekullar təşkil edirlər. Kiçik qranullarda arilsulfataza və turş fosfataza toplanır. Bu maddələrdən başqa eozinofillərdə həmçinin elastaza, kollogenaza, qlükuronidaza, katepsin, mieloperoksidaza və RNT-aza da aşkar edilmişdir. Müəyyən stimulların təsirindən qranulların möhtəviyyatı ekzositoz (deqranulyasiya) nəticəsində hüceyrə xaricinə boşaldılır.

Eozinofillər digər qranulositlər kimi sümük iliyində ümumi mieloid sələf hüceyrələrindən yaranırlar. Eozinofillərin qranullarının formalaşması onların inkişafını neytrofillər və bazofillərdən ayırır (şək. 6.9). Onların əsas böyümə və differensiasiya faktoru İL-5-dir. Yetkin eozinofillərin səthində FcγRII (CD32), FcεRII (CD23) reseptorları (liqandları müvafiq olaraq İgG və İgE-nin Fc fraqmentləridir), CD35 (komplementin komponentinin reseptoru) və onları neytrofillərdən fərqləndirən CD9 marker zülalı vardır. Sümük iliyini tərk etmiş eozinofillər qan dövranında təxminən 30 dəq. qalır və sonra toxumalara keçirlər. Onların yarım yaşama dövrü 24 gündür.

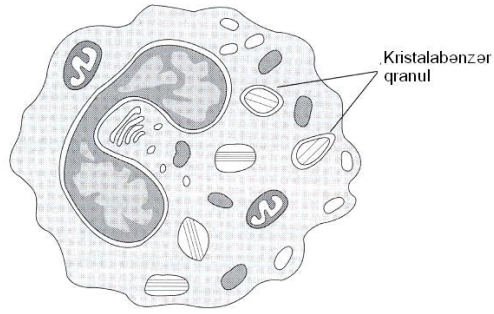
Eozinofillərdə zəif faqositoz xüsusiyyətinin və “tənəffüs partlayışı” məhsullarının olmasına baxmayaraq onların immunoloji müdafiədə əsas funksiyasının hüceyrəxarici böyük parazitlərə (məs. şistosomlara) qarşı mübarizənin təmin edilməsi hesab olunur.

Eozinofillərin paralizitlə yoluxmuş sahəyə miqrasiyası T-hüceyrələri, mastositlər (nəhəng hüceyrələr) və bazofillərin anafilaktik hemotaksiki faktorları (məs. eozinofil anafilaktik hemotaksis faktoru, EHF-A) adlanan xüsusi ifrazat məhsullarının onlara cəlbedici təsiri sayəsində həyata keçirilir. Bu faktorlar eozinofilləri İgG və İgE ilə

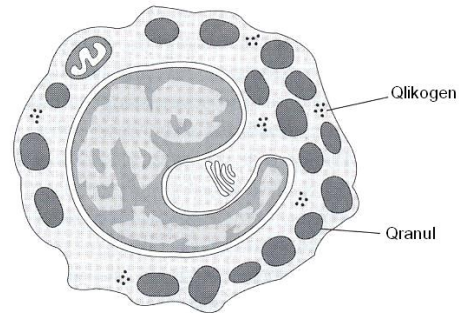
a) Neytrofil



b) Eozinofil



c) Bazofil



Şəkil 6.9. Qranulositləri fərqləndirən sxematik quruluş

opsonlaşdırılmış parazitlərə (şistosomlara, helmintlərə) tərəf yönəldirlər. Eozinofillər müvafiq reseptorlarla, İgG və İgE ilə birləşərək parazitlərlə kontakt yaradıb aktivləşir və qranulların ekzositozu nəticəsində toksiki maddələri parazitlərin səthinə atırlar. Hüceyrəxarici sitolizi eozinofillərin əsas qələvi və kation zülalları yerinə yetirirlər. İfraz olunmamışdan əvvəl kristallik əsas qələvi zülalı həll olmuş şəkli keçir. Toksik maddələrin deqranulyasiyası eozinofillərin parazitlərə qarşı mübarizəsinin əsas mexanizmlərindən biridir. Lakin onlar bu məqsəd üçün qranullarındakı “oksigen partlayışı” məhsullarının yüksək reaktivli toksiki metabolitlərindən də (faqositlərdəki kimi) istifadə edirlər.

Eozinofillərin ifrazat məhsulları içərisində ölmüş hüceyrələrin membranının komponentlərini, əsasən də lizolesitini parçalayan lizofosfolipaza fermenti də vardır. İfrazat məhsullarının bəziləri şiş hüceyrələri və orqanizmin öz hüceyrələri üçün də toksiklik xassəsinə malikdirlər.

Eozinofillər iltihab prosesinin tənzimlənməsində də iştirak edirlər. Onlar iltihabın başlanğıcında mastositlər və bazofillər tərəfindən ətraf mühitə ötürülmüş proiltihab mediatorlarını – histamini və anafilaktik gecikən reaksiya faktorunu (GRFA) müvafiq olaraq parçalayan histaminaza və arilsulfataza fermentləri ifraz edirlər. Bu faktorların təsirinin aradan qaldırılması iltihab prosesini və qranulositlərin həmin sahəyə miqrasiyasını zəiflədir. İltihabın tənzimlənməsində eozinofillərin araxidon turşularının parçalanma məhsulları da mühüm rol oynayırlar.

6.6. Digər hüceyrələr

6.6.1. Trombositlər

Trombositlər (qan lövhəcikləri) də qanın digər formalı elementləri kimi sümük iliyyində ümumi qanyaradıcı kötür hüceyrələrindən əmələ gəlirlər. Bir neçə inkişaf mərhələsini keçdikdən sonra onlar meqakariositlərə, sonra isə, trombositlərə çevrilirlər. Yaşlı insan orqanizmində bir gün ərzində 10^{11} təzə trombosit əmələ gəlir. Onların təxminən 30% dalaqda toplanır.

Trombositlərin əsas funksiyası qanın laxtalanması ilə bağlıdır. Lakin onlar immunoloji reaksiyalarda, məsələn, iltihab prosesində də iştirak edirlər. Trombositlərin də tərkibində bioloji aktiv maddələr olan sitoplazmatik qranullar var. Onlarda qranulların iki tipi – “bərk cisim” və α -qranullar müəyyənləşdirilmişdir. Bunlardan birincilərin daxilində serotonin (5-hidroksitriptamin) və ADP, ikincilərinə isə proteazalar, kation zülalları və P-selektin toplanır. Müəyyən siqnalların (stimulların) təsirindən qranulların möhtəviyyəti ətraf mühitə ifraz olunur. Siqnal funksiyasını trombositləri aktivləşdirən faktor (TAF), immun kompleksləri və bir sıra digər maddələr yerinə yetirir. Bu maddələrin trombositlərin səthində xüsusi reseptorları (TAF-reseptoru, Fc-reseptoru, Fc γ RII, Fc ϵ RII İg-lər üçün) mövcuddur. Bundan əlavə trombositlərin səthində MHC-in I sinfinin molekulları, bir çox adgeziya molekulları – β_1 -inteqrinlərdən $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_v\beta_1$ və fibrinogenin (CD61/CD41), vitronektinin (CD61/CD51), trombinin (CD42a), trombospondinin (CD36), vİllebrant faktorunun reseptorları da ekspressiya olunurlar. Sadalanan marker zülalları trombositlərin aktivləşib qanın laxtalanmasında və iltihab prosesinin induksiyasında iştirakına imkan verirlər. Endotelial hüceyrələri zədələndikdə trombositlər zədələnmiş qan damarlarının subepitelial divarlarına birləşərək aqreqatlar yaradırlar. Bu vaxt trombositlərin qranulları ekzositozla hüceyrə səthinə açılır onların möhtəviyyətindəki maddələr, o cümlədən, serotonin və fibrinogen hüceyrə xaricinə ötürülür. Bunun da sayəsində kapilyarların keçiriciliyi yüksəlir, komplement sistemi aktivləşir və iltihab sahəsinə leykositlər cəlb olunur.

6.6.2. Eritrositlər

Son vaxtlar orqanizmin daxili sabitliyinin təmin edilməsində eritrositlərin də mühüm rol oynamaları faktı aydınlaşdırılmışdır. Onlar səthlərindəki xüsusi komplement reseptorları vasitəsi ilə qan dövranındakı immun komplekslərini tutub qaraciyərə gətirir və onları orada faqositoza uğradan Kupfer hüceyrələrinə təhvil verməklə qanın bu komplekslərdən təmizləməsinə kömək edirlər. Eritrositlərin bu funksiyası bəzi autoimmun və uzunmüddətli yoluxucu xəstəliklər zamanı xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

6.6.3. Stromal hüceyrələr

Stromal hüceyrələr tərkib və xüsusiyyətlərinə görə digər orqanların yumşaq birləşdirici toxumalarının hüceyrələrini xatırladırlar. Stromada əsasən fibroblastlar, kollagen və elastin lifləri və həmçinin epitelial toxumaya aid olan qan damarı endoteliositləri üstünlük təşkil edirlər. Stromal hüceyrələrin xarakterik əlamətlərindən biri səthlərində müxtəlif adgeziya molekulların olmasıdır. Bu molekullar sayəsində stromal hüceyrələr müxtəlif hüceyrələrlə və hüceyrəarası matrikslə kontaktda olur, immunoloji proseslərdə və immun sisteminin hüceyrələrinin inkişafında iştirak edirlər. Məsələn, kapilyarların və postkapilyar venaların endotelial (endoteliosit) hüceyrələrinin səthindəki adgeziv molekulların leykositlərin səthindəki komplementar molekullarla qarşılıqlı təsiri sayəsində leykositlərin qan dövranından toxumaya miqrasiyasını həyata keçirir. Adi halda (normada) kapilyarlar venoz qan damarlarının hüceyrələri hamar formada olub səthlərində az miqdarda adgeziya molekulları ekspressiya edirlər. İltihab prosesi zamanı isə bu hüceyrələr aktivləşərək kubvari, səthində sıx adgeziya molekulları olan yüksək endoteliosit adlanan hüceyrələrə çevrilirlər. Aktivləşməni İL-1, γ -interferon və α -ŞNF induksiya edirlər.

Yüksək endoteli normal halda limfoid orqanlarının (limfa düyünlərində, qruplaşmış limfotik follikullarda – Peyer törəmələrində) postkapilyar venaların divarlarını örtürlər və limfoid orqanlarla qan arasında immun sistemi hüceyrələrinin mübadiləsində iştirak edirlər.

Orqanizmin müxtəlif sahələrində məskunlaşmış epitelial hüceyrələri səthlərindəki adgeziya molekullarının yığılmasına (müxtəlifliyinə) görə müəyyən dərəcədə bir-birilərdən fərqlənirlər. Onların çoxlarının səthində inteqrinlərin reseptoru olan İCAM-2 molekulu yerləşir. Hüceyrələr aktivləşdikdə onlarda digər inteqrinlərin reseptorları – İCAM-1, 3, ELAM, VCAM-1, və həmçinin P- E-selektinlər və L-selektinlə qarşılıqlı əlaqə yaradan CD34 (musinəbənzər) molekulları da peyda olur. L-selektin CD34-lə yanaşı, postkapilyar yüksək endoteli hüceyrələrinin səthlərindəki GlyCAM-1, selikli qışa endoteliositlərindəki MadCAM molekulları ilə də birləşə bilər. Endotelial hüceyrələr həmçinin İL-1, ŞNF, γ -interferon, İL-3, 4, 6 və QM-KSF reseptorlarına da malikdirlər.

Qan damarı endoteli hüceyrələri və digər stromal hüceyrələr aktivləşdikdə iltihab prosesində mühüm əhəmiyyət kəsb edən İL-1, İL-6, İL-7, α -ŞNF, böyümə transformasiya edici faktoru, hemokinlər və s. ifraz edirlər. Qanyaradıcı və limfoid orqanların stromal hüceyrələri müxtəlif tip immun hüceyrələrinin böyümə və inkişafında vacib rol oynayan özünəməxsus xüsusi mikroəhatə yaradırlar. Bu mikroəhatənin təbiəti və onu təşkil edən hüceyrələrin funksiyalarını yerinə yetirmə mexanizmləri hələlik yaxşı öyrənilməmişdir.

7. İLTİHAB PROSESİ (MƏMMƏDOV Z.M.)

7.1. İltihab prosesi haqqında ümumi məlumat

İltihab orqanizmin yoluxma və zədələnməyə qarşı yaratdığı mürəkkəb immunoloji cavab reaksiyasıdır. Onun əsas əlamətləri kapilyarların qan təchizatının güclənməsi və keçiriciliyinin artması ilə əlaqədar yoluxmuş sahənin toxumalarının qızarması, onun hərarətinin artması, şişkinlik və ağrı hissidir. İltihab zamanı immun sisteminin müxtəlif hüceyrələri və humoral komponentləri iltihab sahəsinə toplanır, onun səbəbkərinin lokalizasiyası bu hissə ilə məhdudlaşdırılır və yerli effektiv immunoloji cavab reaksiyası yaradılmaqla yoluxmanın orqanizmin daxili mühitində yayılmasının qarşısı alınır. Yoluxma mərkəzinə leykositlərin miqrasiyası venullardan (venoz kapilyarlardan), humoral komponentlərin və plazmanın daxil olması isə kapilyarlardan baş verir.

Davamətmə müddəti və hüceyrə tərkibinə əsaslanaraq iltihabın kəskin və xroniki formaları ayırd olunur. Kəskin iltihab qısa müddətlidir. Onun gedişi dəqiqələr və günlərlə ölçülür. Əslində o orqanizmin yoluxmaya qarşı yaratdığı ilkin cavab reaksiyasıdır. Onun əsas hüceyrələri neytrofillər sayılır.

Xroniki iltihab yoluxdurucular (məs. mikroblar) orqanizmdən tam uzaqlaşdırıla bilmədikdə və onlar orada canlı və ya inert vəziyyətdə uzun müddət qaldıqda yaranır. Kəskin iltihabdan fərqli olaraq onun gedişi aylar, bəzən isə illərlə davam edir. Xroniki iltihaba nəzarət edən əsas hüceyrələr limfositlər (əsasən T-helperlər), makrofaqlar və plazmatik hüceyrələrdir.

İltihabla nəticələnən toxuma zədələnməsinin səbəbkərlərinə mikroblarla yanaşı, mastositlərin deqranulyasiyası ilə nəticələnən allergenlər, autoimmun reaksiyaları və müxtəlif travmalar (məs. əzilmə, yanığ) da aiddirlər. Səbəbkərlərinin müxtəlifliyinə baxmayaraq onlara qarşı yaradılan immunoloji reaksiyalar oxşardırlar. İstisna hal kimi yalnız çox qısa bir müddət ərzində baş verən və əksər hallarda sistemli xarakter daşıyan mastositlərin İgE ilə bağlı yaratdıqları iltihabı misal göstərmək olar.

Kəskin iltihabın inisiyasiyası zədələnmiş toxuma hüceyrələri, mikroblar, mastositlər və makrofaqlar tərəfindən ifraz edilən xüsusi mediatorlarla induksiya olunur. Bu prosesdə əsas rol mastositlərin üzərinə düşür. Müxtəlif amillərlə, o cümlədən, komplementin komponentlərinin fraqmentləri ilə (c3a, c5a) aktivləşdirilmiş mastositlər özlərindən qan damarlarına təsir göstərən histamin və digər vazoaaktiv maddələr və proiltihab faktorları ifraz edirlər. Makrofaqların da kəskin iltihabın ilk mərhələlərində iştirakı onlar tərəfindən əsasən İL-1 və α -ŞNF proiltihab sitokinlərinin ifrazı ilə bağlıdır.

İltihabın əsas mediatorları, onların mənşələri və təsir xüsusiyyətləri aşağıdakı cədvəldə öz əksini tapmışdır (cədvəl 7.1). Onların əksəriyyəti yoluxmuş sahənin kapilyar və venullarının endoteli hüceyrələrinə təsir göstərməklə onların adgeziya xüsusiyyətlərini və keçiriciliyini dəyişdirirlər. Bunun da sayəsində iltihabın humoral faktorlarının (anticisimlər, komplementin komponentləri, qanın ferment sistemləri və s.) və hüceyrələrinin iltihab sahəsinə keçməsi mümkün olur.

Cədvəl 7.1

İltihab mediatorları

Mediator	Mənşəyi	Təsiri
1	2	3
Histamin	Mastositlər, bazofillər	Kapilyarların keçiriciliyinin artması, saya əzələlərinin yığılması, hemokinez
Serotonin (5-hidroksitriptamin)	Trombositlər, mastositlər (gəmiricilərdə)	Kapilyarların keçiriciliyinin artması, saya əzələlərin yığılması
Neytrofil hemotaksiki faktoru	Mastositlər	Neytrofillərin hemotaksisi
İL-8	Monositlər, limfositlər	Monositlərin və qranulositlərin cəlb olunması

Cədvəl 7.1 ardı

1	2	3
C3a	C3 (komplementin komponenti)	Mastositlərin deqranulyasiyası, saya əzələlərinin yığılması
C5a	C5 (komplementin komponenti)	Mastositlərin deqranulyasiyası, saya əzələlərinin yığılması, kapilyarların keçiriciliyinin yüksəlməsi, neytrofillərin və makrofaqların hemotaksisi, neytrofillərin aktivləşdirilməsi
Bradikinin	Kinin sistemi (kininogen)	Damarların genişləndirilməsi, kapilyarların keçiriciliyinin artması, saya əzələlərinin yığılması, ağrı hissi
Fibrinopeptidlər və fibrinin parçalanma məhsulları	Qanın laxtalanması sistemi	Damarların keçiriciliyinin artması, neytrofillərin və makrofaqların hemotaksisi
Prostaqlandin E ₂	Araxidon turşusunun mastositlərdə metabolizmi	Damarların genişləndirilməsi və keçiriciliyinin artırılması
Leykotrien B ₄	Araxidon turşusunun mastositlərdə metabolizmi (lipooksigenaz yol)	Neytrofillərin hemotaksisi, damarların keçiriciliyinin artması, prostaqlandin E ₂ sinergik təsiri
Leykotrien D ₄	Araxidon turşusunun metabolizmi (lipooksigenaz yol)	Saya əzələlərinin yığılması, damarların keçiriciliyinin artması

İltihabın yaradılmasının əsasında duran maraqlı problemlərdən biri leykositlərin iltihab sahəsinə doğru miqrasiyasıdır. Bu prosesin əsas molekulyar iştirakçıları, artıq sitokinlər bəhsində nəzərdən keçirilən hemokinlər və aşağıda nəzərdən keçirilməsi təklif olunan adgeziya molekullarıdır.

7.2. Adgeziya molekulları

Adgeziya molekulları sitoplazmatik membranla bağlı zülali maddələrdirlər. Əksər hallarda onların molekullarının bir hissəsi membranı keçərək hüceyrənin sitoskeletona birləşir. Adgeziya molekulları hüceyrələrarası qarşılıqlı əlaqənin yaradılmasında, onların birbirinə yaxınlaşıb yapışmasında və hüceyrələrin toxumadaxili hərəkətlərində mühüm rol oynayır. Adətən hər bir adgeziya molekulu bir neçə müxtəlif liqantlarla birləşə bilər.

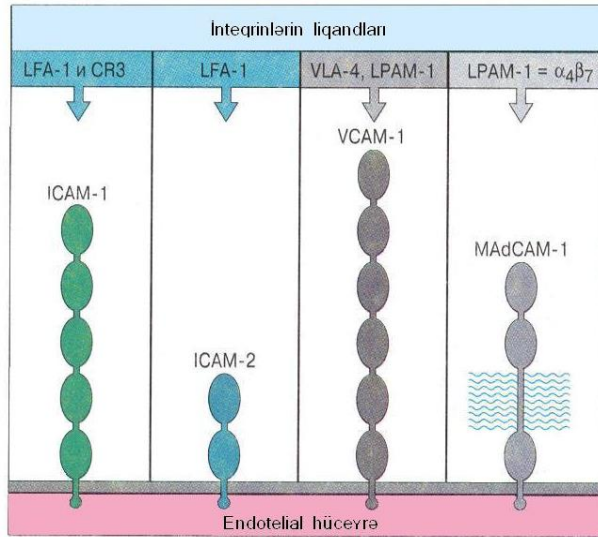
Affinlilik (oxşarlıq) dərəcəsi aşağı olduğundan çox vaxt liqantla adgeziya molekulu arasındakı qarşılıqlı əlaqə zəif olur. Lakin hüceyrələrin aktivləşməsi zamanı onların affinitiyi yüksəlir. Bundan əlavə, onlar bu hüceyrələrin səthində kompakt klasterlər əmələ gətirməklə və çoxlu miqdarda birləşmə nöqtələri yaratmaqla molekulların ümumi avidliliyini artırır. Bunun da sayəsində hüceyrələrarası birləşmə qüvvəsi dəfələrlə güclənir.

Aktivləşmə zamanı adgeziya molekulların hüceyrə səthindəki sıxlığı da çoxalır. Bu, iki mexanizmlə - onların əvvəlcədən sintez olunmuş molekullarının hüceyrə daxilindən deqranulyasiyası və de novo (yenidən) sintezi ilə həyata keçirilir. Bir çox hüceyrələrin sitoplazmatik qranulalarında adgeziya molekulları hazır ehtiyat şəklində saxlanır, hüceyrə aktivləşdikdə isə bir neçə dəqiqə ərzində hüceyrə səthinə ötürülür. İkinci mexanizmin yerinə yetirilməsi transkripsiya və translyasiya proseslərinin induksiyası ilə bağlı olduğundan onun həyata keçirilməsi nisbətən uzun çəkir və saatlarla vaxt aparır.

Müəyyən hüceyrələrin orqanizmin müxtəlif orqan və toxumalarına miqrasiyası müxtəlif adgeziya molekulları yığımını tələb edir. Bu tərkib hüceyrələrin tipindən, aktivləşmə üsulu və dərəcəsi, onların yerinə yetirdiyi funksiyaların xarakterindən asılı olaraq dəyişir.

Adgeziya molekulları çoxdurlar. Quruluş xüsusiyyətlərinə görə onları bir neçə qrupa bölürlər: immunoqlobulinlər superfəsiləsinə aid olan adgeziya molekulları, integrinlər və selektinlər.

İmmunoqlobulinlər superfəsiləsinin adgeziya molekulları immunoqlobulinlərdə olduğu kimi domenli quruluşla xarakterizə olunurlar. Bu qrupun əsas nümayəndələrinə əsasən venulların endoteliositlərinin səthində ekspressiya olunan hüceyrəarası adgeziya molekulları - İCAM-1 (I tip), İCAM-2 (II tip) (ingilis. - interselular adhesion molecula), qan damarı hüceyrə adgeziya molekulu - VCAM-1(I tip) (ingilis.-*vascular sellular adhesion molekula*) və əvvəllər I tip adressin adlandırılan selikli qişa limfoid törəmələri venullarının yüksək endoteli adgeziv molekulu MAdCAM-1 (ingilis. *mukozal adressin sellular adhesion molekula-1*) aiddirlər. İCAM-1 beş, İCAM-2 iki, VCAM-1 altı, MAdCAM-1 isə üç hüceyrəxarici domənə malikdirlər. (şəkil 7.1) İCAM-1 molekulasının N-kənar hissəsinin iki domeni İCAM-2-nin domenlərinin struktur homoloqlarıdır. İmmunoqlobulinlər superfəsiləsinin adgeziya molekullarının əksəriyyətinin liqandları adgeziv molekullarının digər qrupunun nümayəndələri - integrinlərdirlər.



Şəkil 7.1. Endotelial hüceyrələrin adgeziya molekulları
(Royt, 2000).

İnteqrinlər çoxdurlar və adgeziv molekulların əsas qrupunu əmələ gətirirlər. Onlara müxtəlif tip hüceyrələrin, o cümlədən, leykositlərin səthində rast gəlinir.

İnteqrinlər heterodimerlərdir. Onların transmembran (membranı kəsib keçən) α və β polipeptid zəncirləri bir-biri ilə qeyri-kovalent rabitələrlə birləşirlər. Nativ molekulda α -zəncirin funksional aktivliyi mühüm hesab olunmadığından inteqrinlərin təsnifatında β -zəncirə üstünlük verilir. Bu baxımdan, onların nümayəndələri β_1 , β_2 və β_3 - inteqrinlərə bölünürlər. β_1 -inteqrinlər əsasən hüceyrələrin hüceyrə-xarici matrislə, β_2 -inteqrinlər leykositlərin endoteliositlərlə və immun sisteminin digər hüceyrələri ilə, β_3 -inteqrinlər isə trombositlərin iltihab sahəsində neytrofillərlə birləşməsində iştirak edirlər.

Cədvəl 7.2

İnteqrinlərin əsas nümayəndələri, onların liqandları və ekspressiyası

İnteqrinlər	Liqandlar	Ekspresiyası
VLA-1 ($\alpha_1 \beta_1$)		T-limfositləri, fibroblastlar
VLA-2 ($\alpha_2 \beta_1$)	Kollagen	Aktiv. T-limfositləri trombositlər
VLA-3 ($\alpha_3 \beta_1$)	Kollagen, laminin, fibronektin	Böyrək, qalxanvari vəz, limfositlər, faqositlər
VLA-4 ($\alpha_4 \beta_1$)	VCAM-1, fibronektin	Hüceyrələrin əksəriyyəti
VLA-5 ($\alpha_5 \beta_1$)	Fibronektin	Leykositlər, trombositlər
VLA-6 ($\alpha_6 \beta_1$)	Laminin	Hüceyrələrin əksəriyyəti
LPAM-1 ($\alpha_4 \beta_7$)	MAdCAM-1, VCAM-1	Bəzi T-limfositləri
LFA-1 ($\alpha_1 \beta_2$)	İCAM-1,2,3	Leykositlərin əksəriyyəti
CR3 ($\alpha_m \beta_2$)	C3b, C4b, İCAM-1	Faqositar hüceyrələr
CR4 ($\alpha_x \beta_2$)	C3b, C4b	Makrofaqlar

Qeyd: **VLA** - çox gec antigenlər (*very late antigenes*), **LPAM** - leykosit trombosit adgeziya molekulu (*leucocyte platelet adhesion molekula*), **LFA** - leykosit funksional antigenlər (*leucocyte functional antigenes*), **CR** komplement reseptoru (*komplement reseptor*).

β_1 -zəncirinin müxtəlif α -zəncirləri ilə birləşməsindən inteqrinlərin müxtəlif VLA (*very late antigene* - çox gec antigen) molekulları formalaşır (cədvəl 7.2). Lakin bu qaydadan kənarlanmalar da mövcuddur. Məsələn, LPAM inteqrinində VLA-4-ün α_4 -zənciri, β_7 -zənciri ilə cütlük yaradır.

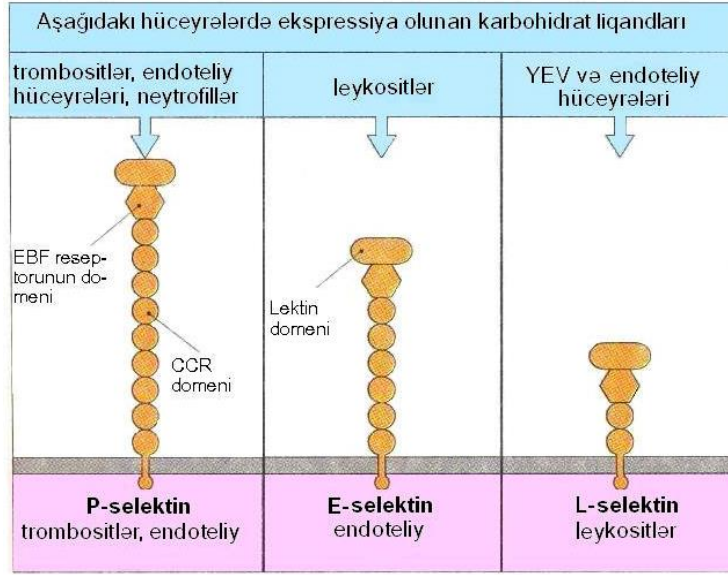
İnteqrinlərin liqandlarla qarşılıqlı təsiri və funksional aktivliklərinin həyata keçirilməsi ikivalentli kationların iştirakını tələb edir. Mg^{2+} onların affinlik dərəcəsinin artması, Ca^{2+} isə klaster əmələ gətirmələri üçün lazım gəlir.

İnteqrinlərin çoxu bir yox, bir neçə liqandla birləşir. Məsələn, limfositlərin əksəriyyətinin səthlərində ekspressiya olunan FLA-1 inteqrini endoteliositlərin üzərindəki İCAM-1 və İCAM-2, VLA-4 inteqrini VCAM-1 və hüceyrəxarici matriksin fibronektini ilə qarşılıqlı əlaqə yaradırlar.

Selektinlər qrupuna leykositlərin və endoteliositlərin səthlərindəki qlikoproteinlərin karbohidrat qalığı ilə birləşən (elə adı da buradan C-lektin sözündən götürülüb) hüceyrəarası adgeziv molekullar aiddirlər. Ekspressiya olunduqları hüceyrələrin tipindən asılı olaraq onlar üç - E-selektinlərə, L-selektinlərə və P-selektinlərə bölünürlər. Birincilər, əsasən endotelial hüceyrələrin, ikincilər - leykositlərin, üçüncülər isə trombositlərin səthində rast gəlinirlər. Selektinlər də transmembran zülallarıdır. Onların molekullarının kiçik bir hissəsi sitoplazma daxilində, çoxu isə hüceyrə xaricində domenlər şəklində yerləşir. Bu domenlər arasında quruluşuna görə epidermis böyümə faktoru reseptoruna yaxın və liqandların karbohidrat qalığı ilə birləşən lektinvari xassəli N-kənar domenləri vardır. (şəkil 7.2)

Selektinlərin karbohidrat liqandları müxtəlif qlikoproteinlərin tərkibində yerləşirlər. Məsələn, belə liqandlardan biri sqp-200 yüksək endotelial venul hüceyrələrinin səthində aşkar olunmuşdur. Limfositlər özlərinin L-selektinləri ilə bu zülalla birləşməsi sayəsində qan dövranından periferik limfa düyünlərinə yönəldirlər. L-selektinlər həmçinin artıq nəzərdən keçirilən MAdCAM-1 molekulu ilə də birləşir. Bu da onların selikli qışa limfoid törəmələrinə miqrasiyasına imkan yaradır.

E- və P-selektinlər aktivləşdirilmiş endoteliositlərin səthində ekspressiya olunurlar. Onlar leykositlərin bir çox subpopulyasiyalarının membranlarındakı liqandlarla birləşərək bu hüceyrələrin qan dövranındakı hərəkətini zəiflədir və onların miqrasiyasına köməklik göstərilir.



Şəkil 7.2. Selektinlər və onların liqandlarını daşıyan hüceyrələr,
(Royt, 2000)

7.3. Leykositlərin miqrasiyası

Leykositlərin miqrasiyası mürəkkəb bir prosesdir. Onun yerinə yetirilməsində iştirak edən faktorlar çoxdur. Miqrasiyanın istiqaməti hüceyrələrin populyasiyalarının növləri, onların aktivləşmə üsulu və dərəcəsi, venulların endoteliositləri ilə qarşılıqlı əlaqənin xüsusiyyətləri və s. ilə bağlıdır. Miqrasiya prosesində adgeziya molekulları və hemokinlər xüsusi əhəmiyyət kəsb edirlər.

Normal halda qan dövranındakı leykositlər orqanizmin bütün toxuma və orqanlarına keçə bilirlər və bu da onlara orqanizmin demək olar ki, bütün sahələrində immunoloji nəzarəti həyata keçirməyə imkan verir.

İltihab zamanı sümük iliyini tərk etmiş faqositar hüceyrələr, o cümlədən, neytrofillər və monositlər yoluxmuş toxumaya doğru yönəlirlər. Bu vaxt neytrofillər yalnız bir istiqamətə – iltihab sahəsinə doğru miqrasiya edirlər. Monositlərin miqrasiyası isə mürəkkəbdir. İltihab sahəsinə daxil olmuş monositlərin bir qismi transformasiyaya məruz qalıb makrofaqlara çevrildikdən sonra ikincili limfoid toxumalara gəlirlər və orada antigen təqdim etmə funksiyasını yerinə yetirirlər.

Naiv limfositlər (antigenlə qarşılaşmamış, aktivləşməmiş) timus və sümük iliyindən ikincili limfoid toxumalara miqrasiya edirlər, orada antigenlə aktivləşdirildikdən sonra iltihab sahəsinə doğru yönəlirlər. B- və T-yaddaş hüceyrələri isə yaxınlıqdakı limfoid orqan və toxumalarda məskunlaşırlar.

Limfositlərin miqrasiyası immunoloji müdafiə üçün böyük bioloji əhəmiyyətə malikdirlər. Bu proses sayəsində qanda miqdarca azlıq təşkil edən antigenspesifik klon hüceyrələri bir yerə toplanıb, antigeni orqanizmin müəyyən bir sahəsində qarşılaya bilir. Onların antigenlə qarşılaşması əsasən limfa düyünlərində baş verir. Yoluxmuş sahədən antigen bu orqana limfa axını və antigentəqdimedən hüceyrələr vasitəsi ilə gətirilir. Bir sözlə, limfa düyünlərində immunoloji cavabın yaradılması üçün lazımi optimal şərait var. Qana keçmiş antigenlər isə dalaqda tutulurlar.

İkincili limfoid toxumalarda antigenspesifik klonların hüceyrələri aktivləşir və onların orada ilkin ekspansiyası (çoxalması) baş verir. Sonra bu hüceyrələr efferent limfa damarları ilə bu orqanı tərk edib qana keçir, qan dövranı vasitəsi ilə zədələnmiş (yoluxmuş) toxumaya gətirilir və oranın venullarından iltihab sahəsinə doğru yönəlirlər. Miqrasiyanın baş tutması üçün venulların endotelial hüceyrələri də aktivləşdirilməlidirlər. Aktivləşmə endoteliositlərin səthlərindəki adgeziv molekulların tərkibinin və sıxlığının dəyişməsi ilə müşayiət olunur ki, bu da leykositlərin tutulub miqrasiyaya cəlb olunmasına imkan yaradır.

Qeyd etmək lazımdır ki, limfoid və qeyri - limfoid toxumaların venulları morfoloji və funksional cəhətdən fərqlidirlər. Limfoid toxumaların venulları yüksək endotelial venullar (YEV) adlanır və onların hüceyrələri kubvari formadadır. Səthlərindəki adgeziv molekullar yığılı qan dövranından limfositlərin təxminən 25%-nin məhz bu damarlardan ikincili limfoid toxumalarına keçməsinə təmin edir. YEV

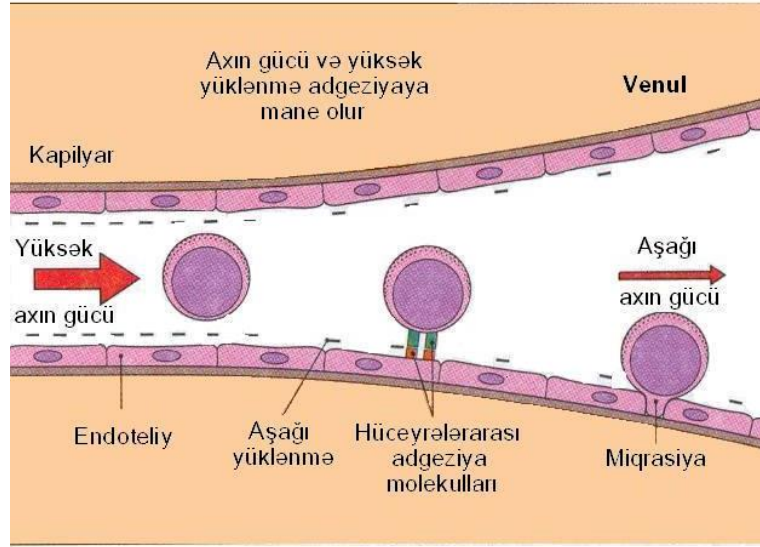
bu hüceyrələrin resirkulyasiyasında (dövrənində) mühüm rol oynayır. Əksinə limfositlərin qeyri limfoid venullardan toxumalara daxil olması çox zəif gedir. Lakin bu cüzi miqrasiyanın özü də vacibdir. Onun sayəsində limfositlər orqanizmin bütün sahələrinə nəzarət edə bilirlər. Bundan əlavə, iltihab zamanı toxumaların adi venulları aktivləşərək YEV-ə çevrilə bilər və hüceyrələrin bu sahəyə miqrasiyasında aktiv iştirak edirlər.

İmmun hüceyrələrinin arterial kapilyarlarından yox, venullardan miqrasiyasının üç əsas səbəbi var (şək. 7.3).

1. Miqrasiya prosesinə bilavasitə cəlb edilən adgeziya və siqnal molekulları selektiv şəkildə məhz venul endoteli hüceyrələrin səthində ekspressiya olunur.

2. Venullarda kapilyarlara nisbətən hemodinamik axın gücü zəifdir. Bu leykositlərin vaxt tapıb endoteliositlərdən siqnallar almaşına və hər iki tip hüceyrələrin adgeziv molekullarının effektiv qarşılıqlı təsir yaratmasına imkan verir.

3. Endoteliositlərin səthlərinin yüklənmə dərəcəsi kapilyarlara nisbətən aşağıdır, yəni hüceyrələrin bir-birinə yaxınlaşmasına onlar arasındakı itələnmə qüvvəsi əngəl törətmir.



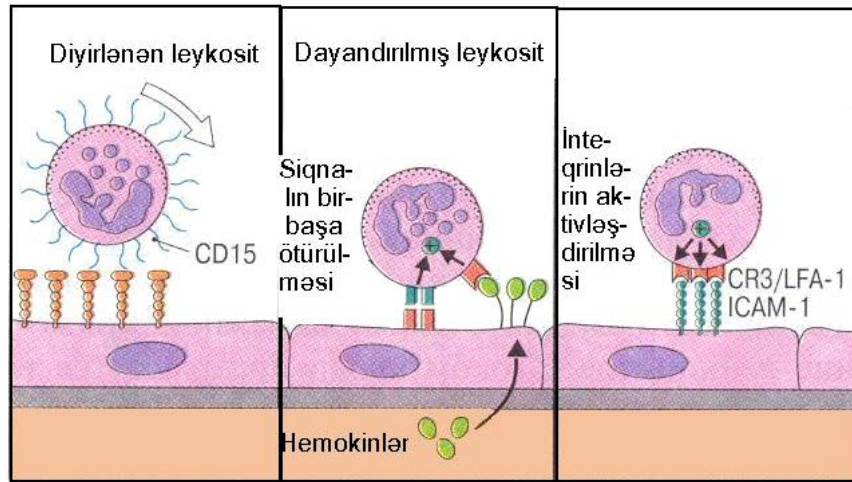
Şəkil 7.3. Endotelidən leykositlərin miqrasiyası

Leykositlərin müxtəlif populyasiyalarının miqrasiya xüsusiyyətləri şübhəsiz ki, fərqlidir. Lakin bu prosesin ilkin mərhələlərinin aşağıdakı üç əsas və ümumi mexanizmlərlə həyata keçirildiyi təsəvvür olunur (şək 7.4).

1. Leykositlərin venullarda hərəkəti onların və endotelial hüceyrələrin səthlərindəki adgeziv molekulların qarşılıqlı təsiri nəticəsində zəiflədir və leykositlər endoteli üzərində diyirlənməyə başlayır.

2. Hərəkəti zəiflədilmiş leykositlər endoteliositlərin səthlərindəki əsasən hemokinlər qrupuna məxsus sitokinlərlə aktivləşdirilir. Bunlara siqnal molekulları da deyilir. Onların leykositlərin səthində aktivləşmə siqnalını ötürən müvafiq reseptorları mövcuddur. Hər bir leykosit populyasiyası müəyyən bir hemokinlə aktivləşdirilir.

3. Aktivləşmə sayəsində leykosit adgeziv molekulların (inteqrinlərin) endotelial adgeziv molekullara qarşı affinitiyi yüksəlir. Onların hüceyrə səthində klasterləri yaranır və bu da adgeziv molekulların ümumi avidliliyini artırır. Nəticədə leykosit və endotelial hüceyrələr arasında əlaqə möhkəmlənir, onların hərəkəti dayandırılır və miqrasiya proqramının inisiyası başlanır.



Şəkil 7.4. Leykositlərin endoteliyə adgeziyasının mərhələləri

Endotelial hüceyrələrin səthlərindəki siqnal molekulları aktivləşmiş endoteliositlərin özləri ilə yanaşı müxtəlif stimulların təsirindən yaxınlıqdakı toxuma hüceyrələri tərəfindən sintez oluna bilər.

İnteqrinlər normada leykositlərin səthində az miqdarda ekspressiya olunurlar. Onların əsas hissəsi isə hüceyrədaxili qranulalarda qeyri-aktiv, hazır ehtiyat şəklində toplanır. Aktivləşmə zamanı qranulaların ekzositozu baş verir və molekullar aktivləşib leykositlərin membranına birləşirlər.

Transendotelial miqrasiya (diapedez) özü də aktiv bir proses olub, hər iki hüceyrənin (leykosit və endoteliosit) iştirakı ilə gedir. Son məlumatlara görə leykositlər bu baryeri endotelial hüceyrələrarası məsamədən yox, endoteliositlərin birbaşa özlərindən keçir. Miqrasiya edən hüceyrə psevdopodiyalarını endotelinin bazal membranına doğru uzadır, onunla birləşir və endoteliositlərin dərinliyinə doğru hərəkət edir. Bu prosesdə yeni adgeziv molekullar yığımindan istifadə olunur. Sonra leykosit tərəfindən endotelinin bazal membranının kollagen və digər komponentlərini parçalayan fermentlər (məsələn kollagenaza, elastaza) ifraz edilir, səddin lizisi başa çatdıqdan sonra leykositlər toxumaya daxil olur. Qan damarını tərk etmiş hüceyrələr əvvəlki lazımsız adgeziv molekulları (məsələn P-, L-selektinləri) enzimatik hidroliz nəticəsində itirir, fenotipcə dəyişərək toxumada hərəkət etmək üçün uyğunlaşırlar. Bunun üçün onlara hüceyrəxarici və hüceyrəarası matriks zülalları (kollagen, laminin, fibronektin və s.) ilə əlaqədə ola bilən adgeziya molekulları yığımı lazım gəlir.

Leykositlərin hüceyrəxarici matriksə birləşən reseptorlarının çoxu β_1 -inteqrinlər qrupuna aiddirlər. Qeyd olunduğu kimi onlara VLA-molekulları da deyilir. İnteqrinlərin bu cür adlandırılması, onların ilk dəfə T-limfositlərinin aktivləşməsinin son mərhələsində tapılması ilə əlaqədardır. Hal-hazırda bütün β_1 -inteqrinlər VLA adlandırılır. Onlar digər hüceyrələrdə də aşkar olunmuşlar.

Leykositlərin β_1 -inteqrinlərinin liqandlarına hüceyrəxarici matriks zülalları olan kollagen (VLA-2, VLA-3), laminin (VLA-3, VLA-6) və fibronektinin (VLA-3, VLA-4, VLA-5) aiddir.

Leykositlərin iltihab mərkəzinə doğru hərəkətində vacib amillərdən biri də hemotaksiki faktorlardır. İmmun hüceyrələrinin miqrasiyasında iştirak edən molekulların çoxu, o cümlədən C5a, leykotrien B₄ bu cür xassəyə malikdirlər. Hemotaksiki faktorlar ümumi

«hemokinlər» termini altında birləşdirilirlər (bu maddələr artıq nəzərdən keçirilib.)

Hemotaksis hadisəsi hemokinezdən fərqləndirilməlidir. Hemotaksis hüceyrələrin hemotaksiki molekullarının qatılığı qradientinə doğru istiqamətləndirilmiş hərəkətidir. Hemokinez dedikdə isə hüceyrələrin hərəkətliliyinin ümumiyyətlə artması nəzərdə tutulur.

İltihab sahəsinə hüceyrələrin hansı ardıcılıqla, hansı miqdarda və nə vaxt daxil olması antigen daşıyıcılarının və yoluxmuş toxumaların təbiətləri ilə müəyyənləşdirilir. Adətən iltihab sahəsinə birinci neytrofillər daxil olur. Bu görünür ki, endoteliositlərin özlərinin fizioloji xüsusiyyətləri ilə bağlıdır. Neytrofillərin qan dövrəsinə daxil olmağının hərəkətlərinin zəiflədilməsində iştirak edən adgeziv molekullardan biri P-selektinlər, endoteliositlərin sitoplazmatik qranulalarında (Veibel-Palade cisimlərində) hazır ehtiyat şəklində yerləşir və endoteliositlərin aktivləşməsinin ilk mərhələlərində bir neçə dəqiqə ərzində deqranulyasiya vasitəsilə hüceyrənin səthinə ötürülür. Prosesin digər vacib komponenti sayılan E-selektinlərin də endoteliositlərin səthində peyda olması çox çəkmir. Onların sintezinin proiltihab sitokinləri ilə induksiyası cəmi bir neçə saat (4-12 saat) vaxt aparır. Bu cür induktorlara iltihabın ilk mərhələlərində yoluxmuş sahənin mononuklear faqositləri tərəfindən ifraz edilən İL-1 və α -ŞNF-u aiddirlər. E-selektinlər neytrofillərin transmembran CD-15 molekullarının karbohidrat qrupu ilə birləşərək onların hərəkətlərini ləngidir. Daha sonra (miqrasiyanın ikinci mərhələsində) neytrofillər endoteliositlərin səthlərindəki İL-8 siqnal molekulları ilə aktivləşdirilirlər. Onun neytrofillərə siqnalların ötürülməsini həyata keçirən iki müxtəlif: CXC R1 və CXC R2 reseptorları mövcuddur. İL-8 endoteliosit və toxuma hüceyrəsi mənşəli ola bilər. Ona görə də neytrofillərin aktivləşdirilməsi bilavasitə (endoteliosit İL-8-lə) və vasitəli (toxuma İL-8-lə) olmaqla iki müxtəlif mexanizmlə yerinə yetirilir. Neytrofillər endoteli üzərində nə qədər çox diyirlənərsə, bir o qədər çox siqnal alır. Onların kifayət qədər siqnal almaları üçün ola bilsin ki, onlar bu sahədən qan dövrəsinə vasitəsilə dəfələrlə keçməli olsunlar. Siqnal molekulları (hemokinlər) iki birləşmə sayına (sahəsinə) malikdirlər: biri endotelial hüceyrələrin səthindəki qlükozaminqlikanlar, o biri isə neytrofillərin reseptorları üçündür.

Alınmış siqnalların təsirindən neytrofillərin səthlərindəki VLA-1 ($\alpha_1 \beta_1$ inteqrin) və CR3 ($\alpha_m \beta_2$ -inteqrini) adgeziv molekullarının

ekspressiyası artır (III-mərhələ). Onlar endotel hüceyrələrinin səthlərindəki ICAM-1 molekulları ilə birləşirlər. Hər iki adgeziv molekulların klaster əmələ gətirmələri birləşmə qüvvəsini dəfələrlə gücləndirir. Bunun da nəticəsində neytrofil venulun endotelisində saxlanılır (ona yapışır) və onun miqrasiya proqramı işə salınır. Endoteliositlərin iltihab sitokinləri (α -ŞNF, İL-1, γ -interferon) ilə aktivləşməsi onların adgeziya molekullarının (ICAM-1) hüceyrə səthində sıxlığının artması ilə müşayiət olunur.

Qeyd etmək lazımdır ki, digər leykositlərin də iltihab sahəsinə miqrasiyası neytrofillər üçün təsvir olunan anoloji mexanizmlərlə həyata keçirilir. Lakin hər bir populyasiyanın miqrasiyasında müxtəlif adgeziya molekulu yığımindan və hemokinlərdən istifadə olunur.

İltihab sahəsində neytrofillər bir neçə gün qalır. Monositar faqositlərin bu sahəyə miqrasiyası ikinci gündən başlanır. Daha sonra buraya T-sitotoksik hüceyrələri və az miqdar B-limfositləri daxil olurlar. Əgər iltihab xroniki xarakter alırsa, onda həmin sahədə T-helperlər və monositar faqositlər qalır, neytrofillər isə oranı tərk edir. İltihab prosesi parazitar invaziya ilə yaradıldıqda (məsələn, şistosomlarla) yoluxmuş sahədə eozinofillər daha çox toplanırlar.

Neytrofillərin, monositlərin və limfositlərin miqrasiyasında mühüm rol oynayan adgeziv molekullar onların membranbağlı LFA və CR3 β_2 -inteqrinlərdir. Onlar endoteliositlərin ICAM-1 və ICAM-2 molekullarının müxtəlif domenləri ilə qarşılıqlı təsir yaradırlar. İltihab sahənin endoteliositlərində həmçinin VCAM-1 molekulları da ekspressiya olunur. Onlar limfositlərin bəzi populyasiyalarının, bazofillərin və eozinofillərin səthlərindəki $\alpha_4\beta_1$ -inteqrini ilə birləşərək, onların miqrasiyasını iltihab mərkəzinə yönəldirlər.

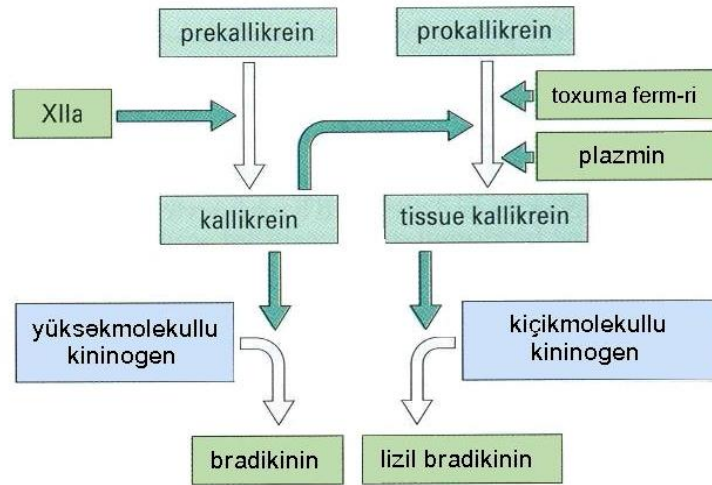
İltihab sahəsinə limfositlərin populyasiyalarının müəyyən ardıcılıqla daxil olması, endotelinin müxtəlif sahələrinin hüceyrələrinin səthlərindəki adgeziv molekulların induksiya mexanizmləri vasitəsi ilə tənzimlənir.

İltihab zülallarının miqrasiyası

Leykositlərdən fərqli olaraq iltihab zülalları iltihab sahəsinə əsas etibarlı ilə kapilyarlardan keçirlər. Bu prosesin həyata keçirilməsini aşağıdakı iki mexanizm təmin edir.

1. İltihab sahəsinin kapilyarlarının qanla təchizatının güclənməsi.
2. Kapilyarların keçiriciliyinin artması.

Kapilyarların keçiriciliyinin artması onların endotelial hüceyrələrinin yığılması (retraksiyası) və yəqin ki, vezikulların kapilyarlardan transportunun sürətlənməsi nəticəsində baş verir. Bu proseslər sayəsində kapilyarlardan iltihab sahəsinə adi normal halda olduğundan daha iri molekulların toxumaarası sahəyə keçməsinə imkan yaradılır. Bunlara anticisimləri və qan zərdabının ferment sistemlərini misal göstərmək olar. Axırincılara iltihabın hemostazında və tənzimlənməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən laxtalanma, fibrinoliz (plazmin), kinin və komplement sistemlərinin zülalları aiddirlər. Laxtalanma sistemine aid olan Haqeman (XII) faktoru aktivləşdikdə kinin sisteminin komponenti bradikinin yaranır. O güclü vazoaktiv nonapeptiddir. Onun təsiri nəticəsində venullar genişlənir, qan damarlarının keçiriciliyi artır və sayə əzələlərinin yığılması güclənir. Kinin sisteminin ikinci mühüm iltihab mediatoru kallidindir (lizil bradikinin). Onun əmələ gəlməsi üçün plazmin sisteminin aktivləşdirilməsi və ya zədələnmiş toxumaların fermentlərinin iştirakı tələb olunur (şəkil 7.5). (Komplement sisteminin iltihabda funksiyaları çoxdur və onlar artıq nəzərdən keçirilib).



Şəkil 7.5. Kinin sisteminin aktivləşmə sxemi, (Royt, 2000)

İltihabın tənzimlənməsi

İltihab prosesinin yaradılması və tənzimlənməsi artıq nəzərdən keçirilən hemokinlər, sitokinlər, qan zərdabı ferment sistemləri və mastositlərin, bazofillərin, trombositlərin və leykositlərin metabolizm məhsullarının iltihab mediatorarı iştirakı ilə yerinə yetirilir.

İltihabın ilk mərhələlərinin inkişafı əsasən ani təsiredici vazoaaktiv aminlərin, bradikinin və kallidinin fəaliyyətləri ilə bağlıdır. Leykositlərin cəlb olunması və aktivləşməsi ilə gedən sonrakı mərhələ isə yenidən sintez edilən leykotrienlər kimi mediatorların iştirakını tələb edir.

Mastositlər (nəhəng hüceyrələr), bazofillər və trombositlər iltihab prosesində köməkçi rol oynayırlar. Onlar histamin və serotoninin (5-hidroksitriptamin) vazoaaktiv mediatorlarının produsentləridirlər. Bu maddələr qan damarlarını genişləndirmək (vazodilatasiya) və onun keçiriciliyini artırmaq xüsusiyyətinə malikdirlər. C3a və C5a fraqmentlərinin iltihaba stimuleddici təsiri əsasən onların mastositlərdən histamin və serotoninin ifrazını gücləndirməsi ilə əlaqədardır. Bundan əlavə mastositlər və bazofillər tərəfindən bu maddələrin ifrazı onların İgE anticisimləri ilə həssaslandırılmış hüceyrələrinin antigenlə qarşılaşması nəticəsində də baş verir. Mastositlər həmçinin gectəsirli leykotrienlərin, prostaqlandinlərin və tromboksanların da produsentləridirlər. Trombositlər də serotonin ifraz edə bilirlər. Bu onların immun kompleksləri, neytrofillər, bazofillər və makrofaqlar tərəfindən sintez olunan trombositlərin aktivləşdirici faktoru ilə aktivləşdirilməsindən sonra baş verir.

İltihabın ilk mərhələlərinin inkişafında yerli toxuma hüceyrələrinin İL-1 və İL-6 sitokinləri də mühüm rol oynayırlar. Sonradan iltihab sahəsinə daxil olmuş və antigenlə aktivləşdirilmiş limfositlər, mononuklear faqositlər özləri İL-1, ŞNF, İL-4 və γ-interferon sintez edirlər. Bu sitokinlərin yerli qan damar endotelisinə təsirindən hüceyrə miqrasiyası yenidən güclənir. İL-8 leykositlərə həm hemoattractant və həm də aktivləşdirici faktor kimi təsir göstərir.

İltihabın səbəbkarı (məs., bakteriya) orqanizmdən uzaqlaşdırıldıqdan sonra iltihab prosesi xüsusi ingibitorlarla dayandırılır və toxumanın bərpa mexanizmləri işə düşür.

İltihab ingibitorlarına proiltihab sitokinlərinin həllolan reseptorlarını (məs., İL-1, İL-6, İL-12, α -ŞNF reseptorları), anti-iltihab sitokinlərini (İL-4, İL-10, β - transformasiyaedici böyümə faktoru, TBF) hemostaz və tromboz sistemlərinin komponentlərini və kortikosteroidləri misal göstərmək olar.

Th-2 sitokini - İL-4 Th-1 hüceyrələrinin proiltihab sitokinlərinin ifrazına neqativ təsir göstərir. β -TBF bir çox immunoloji proseslərin potensial ingibitorudur. Hemostaz və tromboz sistemlərinin komponenti - C-zülalı (C-proteini) antiiltihab xassəyə malikdir. O bu funksiyanı bəzi proiltihab sitokinlərinin, məsələn, α -ŞNF-nun sintezinə ingibirləşdirici təsir etməklə həyata keçirir. Qlikokortikoidlər də güclü antiiltihab xassəli maddələrdirlər. Onlar demək olar ki, bütün proiltihab mediatorlarının sintezini zəiflədirlər. Digər hormonlardan α -melanosit stimullaşdırıcı hormon qızdırmanı aşağı salır, İL-2 və prostaqlandinin sintezinə tormozlayıcı təsir göstərir. Kortikotropin makrofaqların aktivləşməsini və γ -interferonun hasilatını ingibirləşdirir.

Somatostatin T-hüceyrələrinin proliferasiyasının və miqrasiyasının qarşısını alır. Sadalanan ingibitorlarla iltihab prosesi dayandırılan kimi zədələnmiş toxumanın bərpası başlanır. Bir sıra hüceyrələr, o cümlədən, miofibroblast hüceyrələri və makrofaqlar kollagen sintez etməklə bu prosesdə iştirak edirlər. Bundan əlavə iltihabın son mərhələlərində makrofaqlar bərpa prosesində xüsusi əhəmiyyət kəsb edən epidermal böyümə faktoru (EBF), trombosit mənşəli böyümə faktoru (TBF), fibroblast böyümə faktoru (FBF) və transformasiyaedici böyümə faktoru (TEBF) adlanan humoral faktorlar sintez etməyə başlayırlar. Bütün bu faktorlar toxumaların bərpasında mühüm rol oynayırlar.

III HISSƏ QAZANILMIŞ İMMUN SİSTEMİ

8. QAZANILMIŞ HUMORAL İMMUNOLOJİ CAVAB (MƏMMƏDOV Z.M.)

8.1. Qazanılmış immun sistemi haqqında ümumi məlumat

Qazanılmış immun sistemi təbii immun sistemə nisbətən təkamül prosesinin sonrakı mərhələlərində yaranmışdır və orqanizmin müdafiə sisteminin daha mürəkkəb və təkmil formasıdır. Bu sistem təkamül prosesinin daha yüksək ierarxiyasında duran heyvanlar üçün xasdır. Onurğasız heyvanlarda qazanılmış immun sistemi demək olar ki, ya yox səviyyəsindədir, ya da çox zəif inkişaf etmişdir. Onun komponentlərinin tam formalaşması və fəaliyyət göstərməsi quşlar və ondan sonrakı taksonomik qruplardan başlanır.

Qazanılmış immun sisteminin əsasında immun sisteminin əsas hüceyrələri sayılan limfositlər dururlar. Onlar tərəfindən yaradılan immunoloji cavab reaksiyaları təbii immun sistemininkindən özlərinin bir sıra mühüm xüsusiyyətlərilə fərqlənilir. Birincisi, qazanılmış immunoloji müdafiə spesifikliyə malikdir. Bu xüsusiyyət limfosit pulunun çoxsaylı klonlardan ibarət olması və hər bir klonun hüceyrələrinin xüsusi antigentanıyan reseptorlara malik olmaları ilə əlaqədardır. Limfositlərin bu cür (klonal) təşkili onlara imkan verir ki, orqanizmə düşmüş yad antigenə qarşı bütün limfositlər tərəfindən yox, yalnız o antigenə uyğun gələn və onunla qarşılıqlı təsirdə ola bilən klonlar tərəfindən immunoloji cavab reaksiyası yaradılsın.

Qazanılmış immuniteti xarakterizə edən ikinci mühüm əlamət onun orqanizmə düşmüş yad antigenin özü tərəfindən induksiya edilməsidir. Adi, normal halda limfositlərin klonları funksional aktivlikdən demək olar ki məhrumdurlar və özlərini antigentanıyan reseptorların daşıyıcıları kimi aparırlar. Klonun hüceyrələrinin antigenlə qarşılaşması onların antigenlər tərəfindən aktivləşməsinin induksiyasına, bölünüb-çoxalmasına və differensiasiya edərək immunoloji cavabı yerinə yetirən effektor hüceyrələrinə çevrilməsinə gətirib çıxarır.

Nəhayət, qazanılmış immuniteti xarakterizə edən üçüncü mühüm əlamət immunoloji cavab zamanı xüsusi yaddaş hüceyrələrinin yaranması

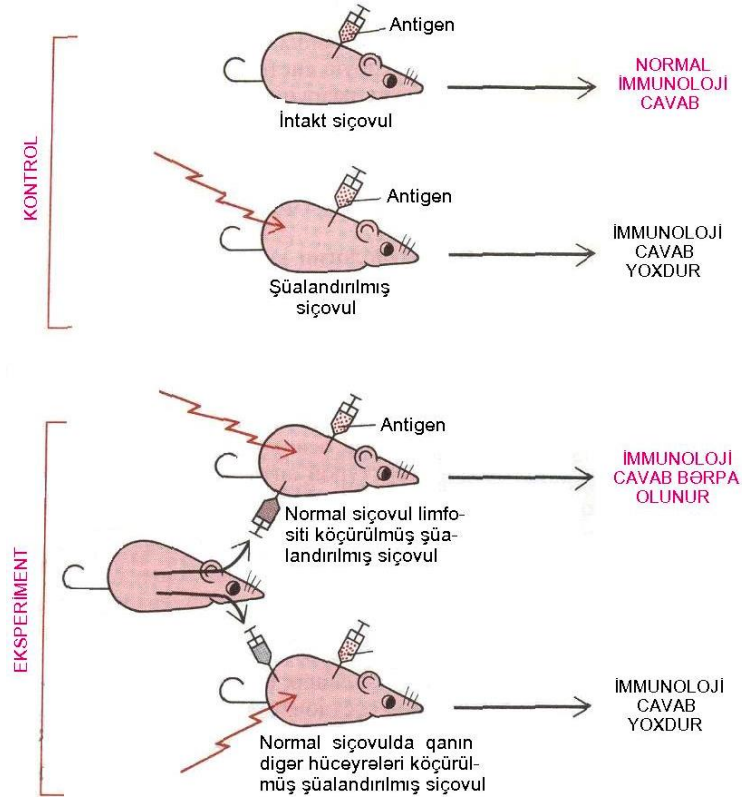
və onlar tərəfindən antigenlə ilk görüşün immunoloji yaddaşda saxlanmasıdır. Müxtəlif xəstəliklərə qarşı peyvəndin yaradılmasının əsasında məhz bu xüsusiyyət durur.

Müasir təsnifata görə limfositlər üç subpopulyasiyaya – B-, T-limfositlərinə və təbii killerlərə bölünürlər. Bu subpopulyasiyaların hamısı sümük iliyində ümumi limfopoetik kötük hüceyrələrindən əmələ gəlir. B- və T-limfositləri qazanılmış, təbii killerlər isə təbii immun sisteminin komponentlərinə aiddirlər. Yəni, əslində limfositlərin üç subpopulyasiyalarından yalnız B- və T-limfositləri qazanılmış immunoloji cavab reaksiyalarını həyata keçirirlər. B-limfositlərinin əsas inkişaf yeri sümük iliği (*bone marrow*), T-limfositlərininki isə timus (*thymus*) vəzidir. B-limfositləri humoral, T-limfositləri isə hüceyrə tipli qazanılmış (*adaptiv*) immunoloji cavabı yaradırlar. İmmunoloji cavabların bu cür adlandırılmaları belə bir müşahidə ilə əlaqədardır ki, inbred xətt daxilində immunlaşdırılmış fərddən immunlaşdırılmamış fərdə humoral immuniteti qan zərdabını, hüceyrə tipli immuniteti isə qanın formalı elementlərini (leykositləri) köçürməklə yaratmaq mümkündür. Müasir təsəvvürlərə görə, humoral immunitet B-limfositləri tərəfindən antigenə qarşı anticisimlər ifraz olunmaqla, hüceyrə tipli immunitet isə T-limfositlərinin antigenlə (məs., yad hüceyrə və ya yoluxmuş hüceyrə ilə) birbaşa kontaktın (təsirin) yaradılması ilə həyata keçirilir.

Qeyd olunduğu kimi, limfositlər immun sisteminin əsas hüceyrələridirlər və immunoloji reaksiyaların antigen spesifikliyi məhz onların fəaliyyətləri ilə əlaqədardır.

Yetkin insan orqanizmində limfositlərin ümumi miqdarı təxminən $2 \cdot 10^{12}$ bərabərdir. Onlar əsasən qanda, limfada, mərkəzi və periferik limfa toxumalarında toplanırlar. Limfositlərin qanın formalı elementlərinin mühüm komponentlərindən birini təşkil etməsi faktının elmə çoxdan məlum olmasına baxmayaraq, onların immun sistemindəki rolu yalnız keçən əsrin 50-ci illərinin axırında siçanlar üzərində aparılmış təcrübələr nəticəsində müəyyənəndirilmişdir. Bunun üçün inbred xəttlərə (genetik cəhətdən identik) mənsub olan siçovulların bir qismini güclü radioaktiv şüalanmaya məruz qoymaqla onların leykositlərinin və o cümlədən limfositlərinin əksəriyyətini məhv etmişlər. Bu cür siçovullara (intakt (kontrol) siçanlardan fərqli olaraq) hər-hansı bir antigen (məs., virus) vurduqda immunoloji reaksiya yaranmadığına görə onlar tezliklə ölürlər. Lakin məlum olmuşdur ki, şüalanmış (eksperimental) siçovullara antigenlə birlikdə normal siçovulların qanından ayrılmış limfositlər daxil edilərsə siçovullara salamat

qalır və onlarda antigenə qarşı həm humoral, həm də hüceyrə tipli immunoloji reaksiya yaranır. Limfositləri qanın digər hüceyrələri ilə əvəz etdikdə siçovullar sağala bilməyib məhv olurlar. Bu təcrübələr açıq-aydın göstərdi ki, bu vaxta qədər çox az tədqiq olunan və orqanizmdə rolu məlum olmayan limfositlər immun sistemində vacib funksiyamı yerinə yetirirlər (şəkil 8.1). Belə bir mühüm faktın aşkar edilməsi tədqiqatçıların limfositlərə diqqətinin kəskin artmasına səbəb oldu. Hal-hazırda limfositləri onurğalı heyvanların ən çox öyrənilmiş hüceyrələri sırasına aid etmək olar.



Şəkil. 8.1. Limfositlərin immunoloji cavabda iştirak etməsini göstərən klassik eksperiment

Sonrakı tədqiqatlar göstərdi ki, limfositlər heterogendirlər və müxtəlif tip hüceyrələrdən (populyasiyalardan) təşkil olunmuşlar. Bu populyasiyaların hamısı öz başlanğıcını ümumi bir plüripotent hüceyrədən

götürürlər. Embrional inkişafın ilk mərhələlərində limfositlərin inkişafı qısa bir müddət ərzində əvvəlcə sarılıq kisəsində, sonra qaraciyərdə baş verir. Lakin, tezliklə bu proseslər sümük iliyyə köçürülür. Onurğalılarda postnatal (doğulduqdan sonrakı) dövründə limfositlərin hamısının inkişafının ilkin mərhələləri məhz bu orqanda keçir. Sonradan limfositlərin bir qismi qan dövrəni vasitəsi ilə timus vəzisinə miqrasiya edir, orada məskunlaşır və inkişafının əsas və mühüm hissələrini bu orqanda davam etdirirlər. A.Roytun təklifi ilə bu limfositlər T-limfositləri (*Thymus-dependent*, timus-asılı), öz inkişafını sümük iliyyində (*bone marrow*) və fabrisius kisəsində (yalnız quşlarda) davam etdirən limfositlər isə B-limfositləri (*bursa-dependent*, bursa-asılı) adlandırılmışdır. Təbii killerlər nisbətən gec aşkar olunmuşlar. Onların inkişaf yeri əvvəlcə sümük iliği, sonra isə dalaq sayılır.

B- və T-limfositləri klonal quruluşa malikdirlər. Yəni orqanizmin milyardlarla limfositləri milyonlarla klonları (ailəcikləri) əmələ gətirirlər. Hər bir klon bir unikal reseptorlu hüceyrənin bölünüb çoxalması nəticəsində əmələ gəlir. Klonlar bir-birilərdən öz səthlərində olan və reseptor funksiyasını yerinə yetirən xüsusi molekulun quruluşuna görə fərqlənirlər. Ona görə də hər bir klonun hüceyrələri yalnız öz reseptorlarına uyğun gələn antigen vasitəsi ilə qarşılıqlı əlaqədə ola bilər. Milyonlarla klonların olması təbiətdə potensial mövcud olan (və hətta mövcud olmayan) bütün antigenlərin ayrı-ayrılıqda limfositlər tərəfindən tanınıb tapılmasına imkan verir. Antigenin müəyyən klon (və ya klonlar) tərəfindən tutulması yalnız həmin klonun (və ya klonların) aktivləşməsini (ekspansiyasını) və immunoloji reaksiyaya cəlb olunmasını təmin edir. Yəni konkret bir antigenə qarşı bütün limfositlər deyil, yalnız onların müəyyən bir klonları mübarizə aparırlar. Limfositlərin klonlara bölünməsi onların mərkəzi limfa toxumalarında sümük iliği və timusda inkişafı dövründə baş verir.

Aktivləşməmiş (naiv) B- və T-limfositləri morfoloji cəhətdən bir-birilərinə çox oxşarırlar (limfositlərin üçüncü populyasiyası sayılan təbii killerlər quruluşca onlardan fərqlidirlər). Onlar eritrositlərdən bir az böyük, diametri 7-9 mkm-ə bərabər dairəvi formalı hüceyrələrdirlər. Onları bir-birindən nəinki işıq, hətta elektron mikroskopunda belə ayırd etmək çətin olur. B- və T-limfositlərinin hüceyrələrinin çox hissəsini girdə və ya paxlavari nüvə təşkil edir. Sitoplazma nüvə ətrafında nazik bir qat əmələ gətirir və onun tərkibində qranulların miqdarı çox az olur. Bu limfositlər cüzi metabolik aktivliyə malikdirlər, onlar demək olar ki bölünməzlər və özləri üçün xas olan aktiv maddələr (anticisimlər, sitokinlər və s.) sintez və

ifraz etmirlər. Naiv B- və T- limfositləri özlərini səthlərində olan reseptorların passiv daşıyıcıları kimi aparırlar. Antigenlə aktivləşdirildikdən sonra B- və T-limfositləri bölünüb çoxalır və differensiasiyaya uğrayaraq effektor və yaddaş hüceyrələrə çevrilirlər. Bu cür B- və T-limfositlərini mikroskopda asanlıqla fərqləndirmək mümkündür. Plazmatik B-limfositləri intensiv (2000 molekul/san) anticisimlər sintez və ifraz etdiklərinə görə onların sitoplazması dənəvər (qranulyar) endoplazmatik şəbəkə ilə zəngindir. T-limfositlərində bu proses baş vermədiyindən dənəvər endoplazmatik şəbəkənin miqdarı azdır. Aktivləşmiş T-limfositləri (T-killer hüceyrələri) öz quruluşlarıyla təbii killerləri xatırladırlar.

Təbii killerlər morfoloji quruluşlarına görə kiçik B- və T-limfositlərindən fərqlənirlər. Onlar nisbətən böyükdürlər, sitoplazmaları azurofil qranullarla zəngindir, nüvənin sitoplazmaya nisbəti isə limfositlərdə olduğundan kiçikdir.

Ümumiyyətlə limfositləri və eləcə də immun sisteminin digər hüceyrələrinin bir-birilərindən fərqləndirmək üçün xarakterik əlamətlərin müəyyən olunması uzun müddət ərzində immunologiyanın ən vacib və çətin problemlərindən biri olmuşdur. Hibridoma texnologiyasının işlənilməsi və immun hüceyrələrinin səthində yerləşən zülallara qarşı müxtəlif monoklonal anticisimlərin alınması bu problemin həllini yüngülləşdirdi. Məlum oldu ki, immun sisteminin hüceyrələrinin müxtəlif populyasiya və subpopulyasiyalarını onların səthində yerləşən zülallara (marker zülallarına) görə fərqləndirmək olar. Onların bir qismi müxtəlif populyasiyalar üçün ümumi olduğu halda, digərləri müəyyən populyasiya üçün xasdır. Bu zülallar CD (*cluster designation*) antigenləri adlandırılır və hərəsi müvafiq rəqəmlərlə qeyd olunur. Hal-hazırda 200-dən çox bu cür marker (nişan) zülalları tapılmış və CD sistemində müvafiq rəqəmlərlə işarə olunmuşdur (əlavələrə bax). Limfositlərin səthlərində aşkar edilən bu cür zülalların sayı ildən-ilə artır.

8.2. B-limfositləri və onların subpopulyasiyaları

B-limfositlərini xarakterizə edən ən mühüm əlamət səthlərində əsasında immunoqlobulin molekulu duran xüsusi antigentanıyan reseptorların (BCR antigen reseptorlarının) olmasıdır. Məhz bu reseptorlarla B-limfositləri antigeni tapır, onunla qarşılıqlı təsirdə olaraq aktivləşir və quruluşca ona oxşar anticisim (immunoqlobulin) molekulları ifraz edən effektor (plazmatik) hüceyrələrə çevrilirlər. B-limfositlərinin humoral

immunoloji cavab reaksiyalarında iştirakı yalnız onlara məxsus bu anticisim molekulalarının sintez və ifrazı ilə əlaqədardır. İmmun sisteminin digər hüceyrələri İg molekulunu sintez etmirlər.

B-limfositləri də T- limfositləri kimi klonal quruluşa malikdirlər. Onları təşkil edən milyonlarla klonların hər birinin özünəməxsus unikal (individual) quruluşlu reseptorları var. Bu reseptorların müxtəliflik dərəcəsi fərddə B-limfositlərinin İg repertuarını əmələ gətirir. Repertuarın çox geniş həddə dəyişməsi fərdin limfosit puluna (toplumuna) ixtiyarı (istər təbii, istər süni, istərsə də nəzəri) antigeni tapıb ona qarşı immunoloji cavab reaksiyası yaratmaq imkanı verir.

B-limfositlərinin orqanizmdə əsas inkişaf yeri, quşlar istisna olmaqla (onlarda bu proses Fabrisius kisəsində gedir), sümük iliyidir. Burada onlar bölünüb-çoxalır, differensiasiya və seleksiyaya məruz qalır və yetkin immunokompetent B-hüceyrələrinə çevrilirlər. Antigenlə qarşılaşmadığına görə bunlara B-naiv limfositləri də deyirlər. B-limfositlərinin sümük iliyində inkişafı zamanı sintez olunan ilk immunoqlobulin (İgM) molekulaları hidrofob kökçük hissələri ilə hüceyrəsəthi membrana birləşirlər və antigen reseptoru funksiyasını yerinə yetirirlər. Bu tip immunoqlobulin molekulalarını, ifrazat formadan fərqləndirmək üçün, mİg və ya sİg ilə işarə edirlər (*m – membrane-associated, yəni* (membrana bağlı), *s – surface, yəni* (səthi) sözlərinin baş hərflərindən götürülmüşdür). Reseptorların əsas, antigenbirləşdirən sahələri hüceyrə xaricinə doğru yönəlmişdir. Limfositlər periferik limfa toxumalarında aktivləşdikdən sonra bu immunoqlobulin molekulaları ifrazat (sekretor) formasında sintez olunaraq qana ötürürlər. Bunlar antigenlərlə birləşərək onların bu və ya digər üsulla məhv edilməsinə yardımçı olurlar.

Sekretor İg molekulaları (anticisimlər) transmembran hidrofob sahədən məhrum olduqlarına görə membranabağlı formadan qısdırlar (təx. 20-30 amin turşusu qalıqı qədər). Onların «kökcük» hissəsinin sonluğu hidrofil amin turşularından təşkil olunmuşdur. Bu isə onlara plazmatik membranın ikiqat lipid təbəqəsindən asanlıqla xarici mühitə çıxmasına imkan verir.

B-limfositlərinin immun sistemindəki əsas funksiyası orqanizmə düşmüş hüceyrəxarici parazit və digər antigenlərə qarşı mübarizəni təmin etməkdir. Onların müvafiq aktivləşdirilmiş klonları tərəfindən ifraz olunan anticisimlər bu antigenlə birləşərək onları neytrallaşdırır, müxtəlif üsullarla,

o cümlədən, faqositoz prosesi və komplement sistemi vasitəsi ilə məhv edilməsini asanlaşdırır.

B-limfositlərinin iki subpopulyasiyası ayırd edilir – B1 və B2. Bu subpopulyasiyalar bir-birilərindən səthlərində ekspressiya olunmuş bəzi marker molekullarına və bir sıra digər xüsusiyyətlərinə görə fərqlənirlər. B1 limfositlərinin plazmatik membranında xüsusi CD5 marker zülalı var, B2 limfositlərində isə yoxdur. Ona görə də, çox vaxt B1-limfositləri CD5⁺, B2 isə CD5⁻ hüceyrələri kimi qeyd olunur. CD5 molekulu ilk dəfə T-limfositlərinin səthində aşkar edilmişdir. O, B-limfositlərinin membranındakı CD72 reseptoru ilə qarşılıqlı təsirə girə bilər. CD5 molekulunun B-limfositlərində hansı funksiyaları yerinə yetirməsi hələlik tam aydınlaşdırılmamışdır. CD5 molekullarının BCR kompleksi ilə birləşmiş şəkildə olmasını nəzərə alaraq, onun B-hüceyrələrinin aktivləşdirilməsi prosesinin tənzimlənməsində müəyyən rolunun olması güman edilir.

CD5 markerindən başqa B1 və B2 limfositlərini plazmatik membrana məxsus digər reseptorlara görə də fərqləndirmək mümkündür. Məsələn, B1-hüceyrələrinin səthində Mac-1 markeri olub, CD23 isə olmadığı halda (Mac-1⁺, CD23⁻), B2-hüceyrələrində, əksinə, Mac-1 yoxdur, CD23 isə var (Mac-1⁻, CD23⁺).

B-limfositlərinin subpopulyasiyaları özlərinin orqanizmdəki nisbi miqdarına görə də bir-birilərindən fərqlənirlər. B1-lərin sayı B2-lərə nisbətən xeyli az olduğuna görə onlar B-limfositlərinin minor fraksiyasını təşkil edirlər. Qandakı ümumi limfositlərin təx. 20% B1-fraksiyasının, 80% isə B2-fraksiyasının payına düşür. B1-limfositlərinin çoxalma və inkişafı ontogenezin ilk mərhələlərində sümük iliyində baş verir. Yetişmiş limfositlər qan dövrəni vasitəsi ilə periferik limfoid toxumalara, ələlxüsus, qarın boşluğu nahiyəsinə və digər seroz boşluqlarına miqrasiya edirlər. Ontogenezin sonrakı (postnatal) mərhələlərində isə B1-limfositlərinin sümük iliyində yaranması tamamilə dayanır. Lakin, B2-limfositlərdən fərqli olaraq, periferik limfa toxumalarında özlərinin bölünüb çoxalma xüsusiyyətlərini saxladığına görə onlar öz miqdarını lazımi səviyyədə saxlaya bilirlər. Yaşlı orqanizmlərdə B1-hüceyrələrinin əsas mənbəyi piylik hesab olunur. B2-limfositlərinə gəldikdə isə, məlum olduğu kimi, onların əsas çoxalma və differensiasiya yeri sümük iliyidir. Periferik toxumalarda B2-limfosit pulunun tamamlanması məhz sümük iliyində yetişmiş hüceyrələr hesabına baş verir.

B1-limfositlərini B2-limfositlərdən fərqləndirən maraqlı cəhətlərdən biri də onların yetişmə dövründə klonal-seleksiya prosesinə məruz qalmamaları və variabel gen repertuarlarının «rüşeym» mərhələsi ilə məhdudlaşmasıdır. Seleksiya və çıxış proseslərinin olmaması yaşlı orqanizmdə bir sıra, məsələn, sitoskeletin zülallarına, fosfolipidlərə, DNT və İgG molekullarının Fc-fraqmentinə qarşı autoimmün reaksiyaların məhz B1-hüceyrələri tərəfindən yaradılmasına səbəb olur. Normal halda B1-limfositləri müəyyən bakteriyaların antigenlərinə qarşı normal anticisim molekulları sintez edirlər.

İmmunoloji reaksiyaların yaranması və limfositlərin müəyyən klonlarının ekspansiyası zamanı B1-hüceyrələri tərəfindən sintez olunan İg molekullarının antigenə qarşı affinliliyi (oxşarlığı) dəyişməyərək eyni səviyyədə qaldığı halda, B2-limfositlərin klonlarında variabel genin intensiv mutasiyaya məruz qalması nəticəsində sintez olunan İg molekullarının affinliliyi kəskin artır (İg molekulunun «yetişməsi»).

B1-limfositlərində sintez olunan İg molekulları əsasən İgM və İgA sinfinə mənsubdur. B2-limfositlərində isə əvvəlcə İgM, klonların aktivləşməsindən sonra isə digər siniflərə mənsub olan (İgD-dən başqa) İg molekulları sintez olunur.

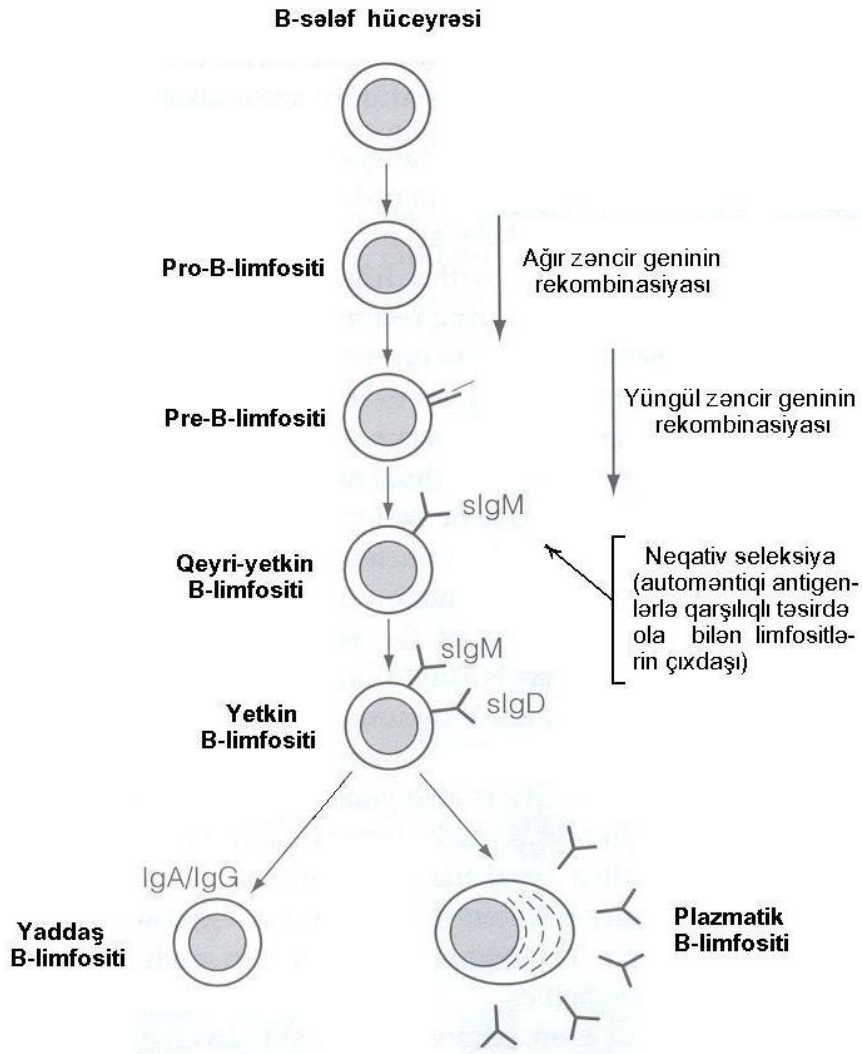
8.3. B-limfositlərinin inkişafı və seleksiyası

Onurğalılarda B-limfositlərinin inkişafı embrional dövrdə sarılıq kisəsi və qaraciyərdə, postnatal periodda isə sümük iliği (quşlarda həmçinin Fabrisius kisəsi) və periferik limfa toxumalarında baş verir. B-limfositlərin ümumi qanyaradıcı kötik hüceyrələrindən başlayaraq plazmatik hüceyrələrə qədər çevrilməsini əhatə edən tam inkişaf yolu bir neçə mərhələdən ibarətdir. İnkişafın hər bir mərhələsinin özünəməxsus hüceyrə tipi var. Bunlara aşağıdakıları aid etmək olar:

1. *Qanyaradıcı kötik hüceyrələri – qanın bütün formalı elementlərinin, yəni limfomielopoezin ümumi sələf hüceyrələri.* Güman olunduğuna görə, bu hüceyrələrin əcdadı embrional inkişafın ilk dövrlərində böyrək nahiyəsində yaranan mezenxim hüceyrələridir.
2. *B- və T-limfositlərinin, həmçinin təbii killerlərin, yəni limfopoezin ümumi sələf hüceyrələri.* Bunlarda limfositlərin göstərilən tipləri istiqamətində inkişaf yolu hələlik müəyyən edilməmişdir. Onların

səthində ümumi kötük hüceyrələri üçün xas olan CD34 markeri saxlanıldığı halda, digər xarakterik markerlər yoxa çıxır.

3. *İlkin B-prolimfositləri*. B-limfositləri istiqamətində inkişaf yolu müəyyən edilmiş ilk hüceyrələrdirlər. Onlarda İg molekulalarının genləri xromosom üzərində əsasən «rüşeym», yəni seqmentlər formasında yerləşir. Yalnız ağır zəncirin D və J seqmentləri arasında rekombinasiya başlanır.
4. *Son-B-prolimfositləri*. Bu hüceyrələrdə artıq tam İgM-in μ -zənciri formalaşmağa başlayır.
5. *B-pre-limfositləri*. Tamamilə B-limfositləri istiqamətində inkişafa doğru yönəlmiş hüceyrələrdirlər. Ağır zəncirdə rekombinasiya qurtarmış, yüngül zəncirdə isə bu proses davam etməkdədir.
6. *Qeyri-yetkin B-limfositləri* - sümük iliyində öz inkişaflarını tamamlamış və səthində artıq tam formalaşmış İgM molekulu olan hüceyrələrdirlər. Onlar arasında immunoloji toleranlığın yaradılması üçün seleksiya prosesi aparılır.
7. *Yetkin B-limfositləri* - periferik limfa toxumaları üçün xarakterik hüceyrələrdirlər. Onların səthində İgM-lə yanaşı İgD molekulları da ekspressiya olunur. Onlar antigenlə qarşılıqlı təsir üçün hazır olan naiv B-limfositlərdirlər.
8. *Plazmatik hüceyrələr*. B-limfositlərinin effektor formasıdır. Yetkin B-limfositlərinin antigenlə aktivləşməsindən sonra əmələ gələn hüceyrələrdirlər. Aktivləşmiş hüceyrələrin bir qismi yaddaş hüceyrələrinə çevrilir (şək. 8.2).



Şəkil 8.2. B-limfositlərinin inkişafının əsas mərhələləri.

B-limfositlərinin inkişaf mərhələlərinin müəyyən edilməsində əsas əlamətlərdən biri kimi BCR reseptor kompleksinin və ilk növbədə onun İg molekulunun formalaşması götürülür. Bu vaxt xromosomlar üzərində rüşeym şəklində yerləşmiş İg molekulalarının gen seqmentlərindən rekombinasiya nəticəsində funksional genlər yaranır. B-limfositlərinin

yetişməsi onların səthində yerləşən marker zülallarında da dəyişikliklərlə müşayiət olunur.

Qanyaradıcı kötük və limfositlərin ümumi sələf hüceyrələrində (bölgüdə I və II tip hüceyrələr) İg genləri xromosom üzərində rüşeym formasında (seqmentlər şəklində) yerləşir. Genlərin rekombinasiyasının başlanğıc mərhələsi, yəni D- və J-gen seqmentlərinin birləşməsi B-limfositləri istiqamətində inkişaf yolu müəyyən edilmiş ilkin pro-B-limfositlərində müşahidə edilir. Bunlarda artıq rekombinaza (RAG-1 və RAG-2) və TdT (terminal dezoksinukleotidiltransferaza) fermentlərinin sintezi başa çatır. Hüceyrələrin səthində digər marker zülalları ilə yanaşı bütün B-limfositləri üçün xarakterik olan BCR-in heterodimer komponenti (İgα-İgβ) və CD19 zülalı peyda olur.

İnkişafın sonrakı – son pro-B-limfositlər mərhələsində rekombinasiyası tamamlanmış DJ-genləri V-gen seqmentləri ilə birləşir və ağır zəncirin genlərinin rekombinasiyası başa çatır. Bu mərhələdə μ-zəncirinə çoxlu miqdarda, həm sitoplazmada, həm də hüceyrə səthində rast gəlinir. RAG-1, RAG-2 və TdT genlərinin ekspressiyası müəyyən müddət ərzində zəifləyir və sonra yenidən güclənir. Bundan əlavə B-limfositlərinin səthində sonrakı inkişaf mərhələləri üçün də xarakterik olan CD20, CD72 marker zülalları ekspressiya olunur.

Ağır zəncirin membrana birləşməsi rekombinaza və TdT fermentlərinin sintezinin yenidən aktivləşməsini, ağır zəncirin genlərinin rekombinasiyasının müvəffəqiyyətlə nəticələnməsini və bu prosesin yüngül zəncir üçün başlanmasını göstərir. Pre-B-limfositlərində başlanan bu proses sümük iliyyində limfositlərin axıncısından əvvəl mərhələsi sayılan qeyri-yetkin B-limfositləri mərhələsində başa çatır. Nəticədə səthində İgM əsasında tam formalaşmış BCR-reseptoru və ko-reseptorlar olan hüceyrələr yaranır. RAG-1, RAG-2 və TdT genlərinin ekspressiyası birdəfəlik dayanır, rekombinasiyası düzgün getməmiş hüceyrələr isə məhv olur.

Rekombinasiya prosesi təsadüfi xarakter daşıdığından və müxtəlif gen seqmentlərinin milyonlarla variantlarda birləşməsi ilə nəticələndiyindən B-limfositlərinin inkişafı zamanı onların İg reseptorlarına görə fərqlənən milyonlarla müxtəlif formaları (klonları) yaranır. Bunlar arasında nəinki yad, həmçinin orqanizmin avtoməntiqi (öz) antigenlərini tanıyan reseptora malik B-limfositlərinə də rast gəlinir. Bu cür klonların hüceyrələri qeyri-yetkin limfositlər mərhələsində apoptoza uğradılaraq çıxdaş olunur. Buna

neqativ seleksiya deyilir. Neqativ seleksiya nəticəsində B-tipli immunoloji tolerantlıq yaranır və autoimmun xəstəliklərin qarşısı alınır.

Neqativ seleksiya sümük iliyyində aparılır. Onun əsasında səthində yalnız İgM yerləşən qeyri-yetkin B-limfositlərinin orqanizmin öz antigenləri ilə birləşməsi durur. Bu cür limfositlər nəinki aktivləşə bilmir, əksinə, apoptoza məruz qalır.

B-limfositlərinin antigendən asılı olmayan son inkişaf mərhələsi (yetkin B-limfositləri mərhələsi) onların səthində funksional İgM reseptorları ilə yanaşı İgD molekullarının ekspressiyası ilə tamamlanır. Özü də yetkin B-limfositlərin səthində İgD molekullarının sıxlığı İgM molekullarından dəfələrlə çox olur. Bu cür hüceyrələr İgM⁺ İgD⁺ kimi işarə edirlər. Bundan sonra, artıq B-limfositləri yetkin, yəni antigenlə qarşılıqlı təsirdə olmaq xüsusiyyəti qazanmış immunokompetent limfositlər sayılırlar. İgD-nin sintezi konstant sahənin C-gen pulunda μ -geninin transkripsiyasından δ -geninin transkripsiyasına keçid nəticəsində mümkün olur.

B-limfositlərinin inkişafının son, antigenasılı mərhələsi periferik limfa toxumalarında onların antigenlərlə qarşılaşdırılması və aktivləşdirilməsindən sonra başlanır. Aktivləşmiş limfositlər bölünüb-çoxalır (proliferasiya) və differensiasiyaya uğrayaraq iki tip hüceyrələri – effektor (plazmatik) və yaddaş hüceyrələrini əmələ gətirirlər. Plazmatik hüceyrələrin bütün potensialı anticisim ifraz etməyə yönəlir. Onlar qısaömürlüdürlər və cəmi 3-4 gün yaşayırlar. Hər bir plazmatik B-limfositi bir saniyə müddətində 2000 anticisim molekulu ifraz edir. Yaddaş hüceyrələri plazmatik hüceyrələrdən fərqli olaraq uzunömürlüdürlər. Onlar bəzən fərdin ömrü boyu qalırlar. Yaddaş hüceyrələri sayəsində orqanizmə daxil olmuş antigenlərə (məs. viruslara və s.) qarşı immunitet yaranır. Onlar ətraf periferik limfoid toxumalarda məskunlaşır, antigenlə ikinci dəfə qarşılaşdıqda onlara qarşı daha effektiv və güclü immunoloji cavab reaksiyası yaradırlar.

Aktivləşmiş B-limfositlərinin proliferasiyası zamanı onların V-gen sahələrində intensiv mutasiya baş verir. Bu mutasiyalar sayəsində BCR antigen reseptorlarının antigenə qarşı affinliliyi dəyişir. Onlar arasında affinlilik dərəcəsi yüksək və aşağı olan, hətta affinliliyini itirən reseptorlu klonlar peyda olur. Sonra bu variantlar arasında seçmə aparılır. Antigene uyğunluğu yüksək klonların hüceyrələri onunla daha asan və möhkəm birləşir. Aktivləşmə siqnalı güclü olduğundan bu cür B-limfositləri bölünüb-çoxalır və tez bir zamanda effektor hüceyrələrinə çevrilirlər. Buna B-

limfositlərinin pozitiv seleksiyası da deyilir. Affinliliyini itirmiş klonların hüceyrələri isə çıxdaş olunurlar. Pozitiv seçmə sayəsində B-limfositlərinin İg molekullarının affinliliyinin «yetişməsi» (yəni yüksəlməsi) baş verir.

Limfositlərin böyümə və inkişafında sümük iliynin stromal hüceyrələri mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Onlar özlərindən sitokinlər ifraz edir. Bu maddələr B-limfositlərin səthində olan xüsusi reseptorlarla birləşərək onların böyüməsini və klonal strukturların formalaşmasını tənzimləyir. Bu cür maddələrə misal olaraq interleykinləri, böyümə, transformasiyaedici faktorları və s. göstərmək olar.

8.4. Anticisimlər

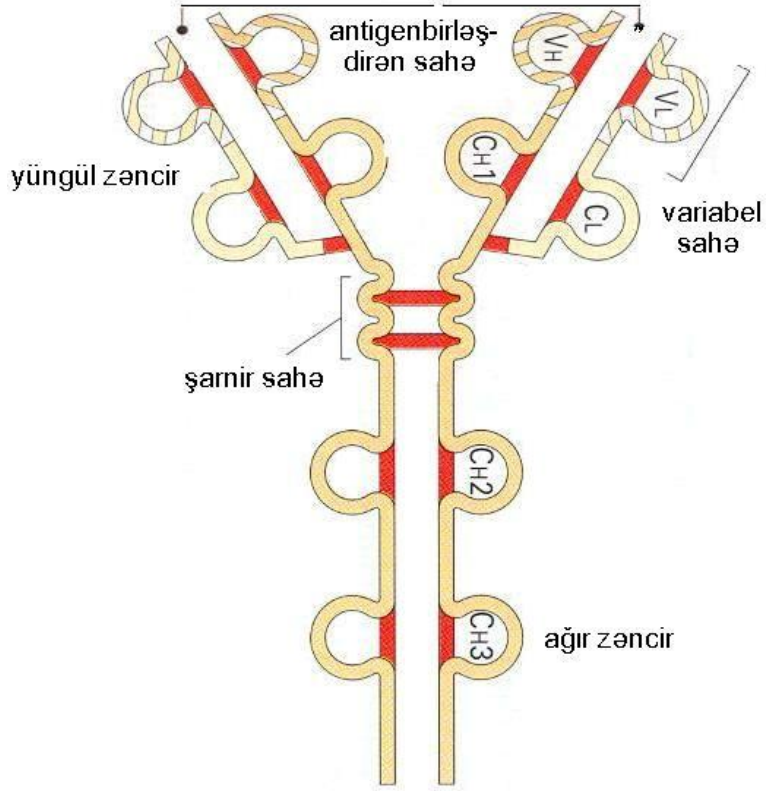
Anticisimlər yalnız B-limfositləri tərəfindən sintez olunurlar. Onlara immunoqlobulinlər (İg) də deyilir. Onlar orqanizmin digər zülallarından özlərinin milyonlarla müxtəlif formada mövcud olmalarına görə fərqlənirlər. Bu müxtəliflik orqanizmin (fərdi) anticisim repertuarını əmələ gətirir. Hər bir individual anticisim molekulu B-limfositlərinin müəyyən bir klonunun hüceyrəsi tərəfindən sintez edilir və unikal antigenbirləşdirən sahə ilə xarakterizə edilir. Milyonlarla klonların müxtəlif spesifikliyə malik anticisimləri yaratması orqanizmin adaptiv immun sistemə praktiki olaraq istənilən quruluşlu yad antigenə qarşı xüsusi immunoloji cavab yaratmağa imkan verir.

Anticisimlər qlikoprotein təbiətli maddələrdirlər. Qan zərdabı zülallarının təxminən 20%-i onların payına düşür. Anticisimlərə həmçinin B-limfositlərin səthində də rast gəlinir. Bunlar sİg (*surface Ig* – səthi İg) və ya mİg (*membrane Ig* – membran İg) molekulları adlanırlar. Hər bir B-limfositinin səthində təxminən 150 min identik quruluşlu bu cür immunoqlobulinlər yerləşir və reseptor funksiyasını yerinə yetirirlər. Onların antigenlə qarşılıqlı təsiri nəticəsində B-limfositləri aktivləşir və reseptorun həllolan (qana ifraz edilən sekretor forma) formasını ifraz edən plazmatik hüceyrələrə çevrilirlər. Bu iki forma eyni antigenbirləşən sahəyə malik olub, bir-birilərindən kökcük (C-kənar hissə) hissələrinə görə fərqlənirlər. Onların ifrazat forması hidrofob transmembran və sitoplazmadaxili polipeptid hissələrdən məhrum olduqlarına görə bir az qısadır.

Anticisimlərə heterogenlik və variabellik kimi xüsusiyyətlər xasdır. Heterogenlik molekulun konstant (C) sahəsi ilə bağlı olub anticisimləri siniflərə, yarım siniflərə və allotiplərə bölməyə imkan yaradır. Anticisimlərin müxtəlif funksional aktivliklərə malik olmaları da onların heterogenliyi ilə bağlıdır. Variabellik isə anticisimlərin individual xassəyə və antigen spesifikliyinə malik olmalarında özünü göstərir. Variabellik molekulun N-kənar hissəsinin amin turşu tərkibi və ardıcılığı ilə əlaqədardır. Heterogenlik və variabellik anticisimlərin bifunksionallığının (fizioloji effektor funksiyası və antigen spesifikliyi) əsasında duran əlamətlərdir.

8.4.1. Anticisimlərin quruluşu

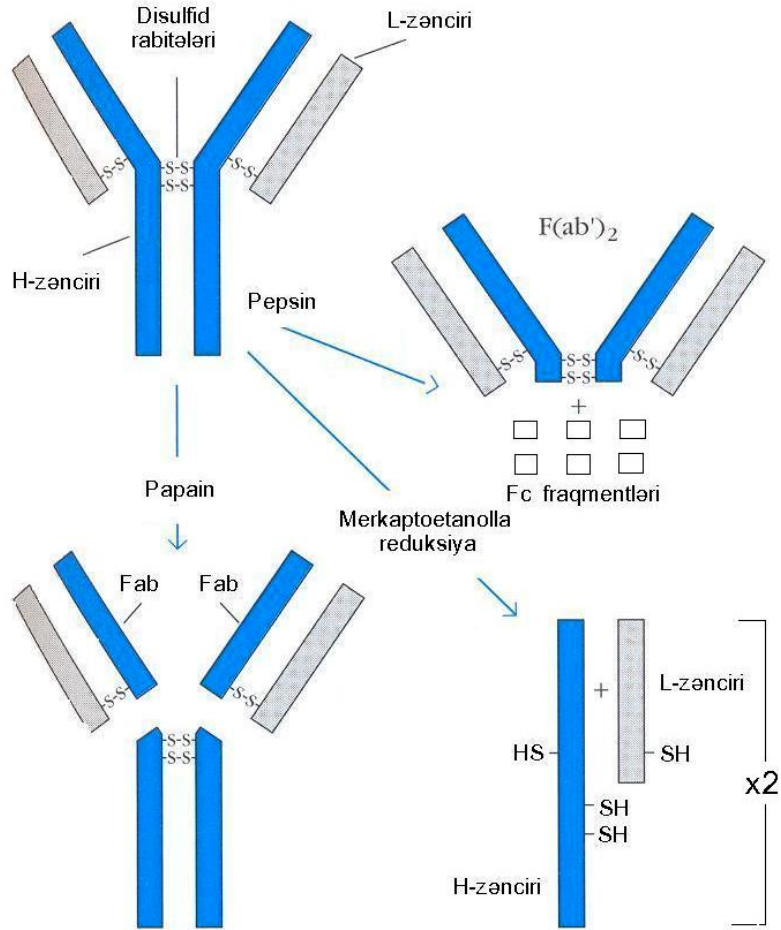
Anticisimlər 1890-cı ildə E.Berinq və Ş.Kitazato tərəfindən tapılmışdır. O vaxtlar onlara antitoksin adı verilmişdir və onların təbiətləri haqqında, demək olar ki, heç nə məlum deyildi. Yalnız 1937-ci ildə Tizelius və Kabata anticisimləri elektroforez üsulu ilə ayıraraq onların γ -qlobulinlər fraksiyasında (immunoqlobulin adı onların bu fraksiyada yerləşdiyinə görə verilib) toplandığını göstərdikdən sonra bu zülalların kimyəvi təbiətləri intensiv tədqiq olunmağa başladı. Hal-hazırda müəyyənləşdirilmişdir ki, anticisimlərin hamısının quruluşunun əsasında dörd polipeptid zəncir - iki identik yüngül L (ingilis. *light*) və iki identik ağır H (ingilis. *heavy*) zəncirləri durur (şək. 8.3). Zəncirlər bir-biriləri ilə kovalent (disulfid) və qeyri-kovalent rabitələrlə birləşirlər. Anticisim molekulu əslində L-H-zəncirlərindən ibarət iki identik hissəcik əmələ gətirirlər. Antigenbirləşdirən sahələr hər iki zəncirin N-kənar hissələrinin təxminən eyni dərəcədə iştirakı ilə formalaşır. Sadə formada anticisim molekulu Y simvolunu xatırladır. Onun “qolları” üzərində iki identik antigenbirləşdirən sahə yerləşir. “Qolcuq” hissələr H-zəncirlərinin formalaşdırdığı «kəküklə» elastik şarnir vasitəsi ilə birləşmişdir. Şarnir qolcuqların kökcüyə hərəkətli birləşməsinə, yəni qolcuqlararası bucağın dəyişməsinə imkan verir ki, bu da antigenbirləşdirən sahələrin antigen determinantları ilə asanlıqla qarşılıqlı əlaqə yaratmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir.



Şəkil 8.3. Anticisimlərin sxematik quruluşu.

Anticisimlərin quruluşlarının öyrənilməsində ingilis alimi R.Porter və amerika alimi C.Edelmanın xüsusi xidmətləri olmuşdur. R.Porter dovşan anticisimlərinə papain fermenti ilə təsir edərək onların molekulyar kütləsi 45 və 50 kDa bərabər iki cür frəqmentə parçalaya bilmişdir. Frəqmentlərdən biri (molyar qatılığına görə iki dəfə çox olanı) antigenlə birləşmə xüsusiyyətini saxladığı üçün Fab frəqmenti (ingilis. *fragment antigene binding* - antigen birləşdirən frəqment), digəri, antigenə qarşı inert olanı isə, məhluldan kristallaşdırıla bildiyinə görə Fc frəqmenti (ingilis. *fragment crystallizable*) adlandırıldı. Məlum oldu ki, anticisimlər bivalentdirlər, molekulyarın bir hissəsi antigenlə qarşılıqlı təsirdə olduğu halda, digər hissəsi bu xassədən məhrumdur və başqa funksiyaları yerinə

yetirir. Sonradan anticisim molekulunu digər proteolitik ferment - pepsinlə də parçalamışlar (A.Nissonov). Bu halda antigenbirləşdirən sahələr bir fraqment üzərində qalır. Ona $F(ab')_2$ fraqmenti deyilir. Fc fraqmenti isə papainin təsirindən kiçik polipeptid zəncirlərə parçalanır (şək. 8.4).



Şəkil 8.4. Anticisim molekulunun papain, pepsin fermentləri ilə hidrolizi və merkaptetanolla reduksiyasının sxemi

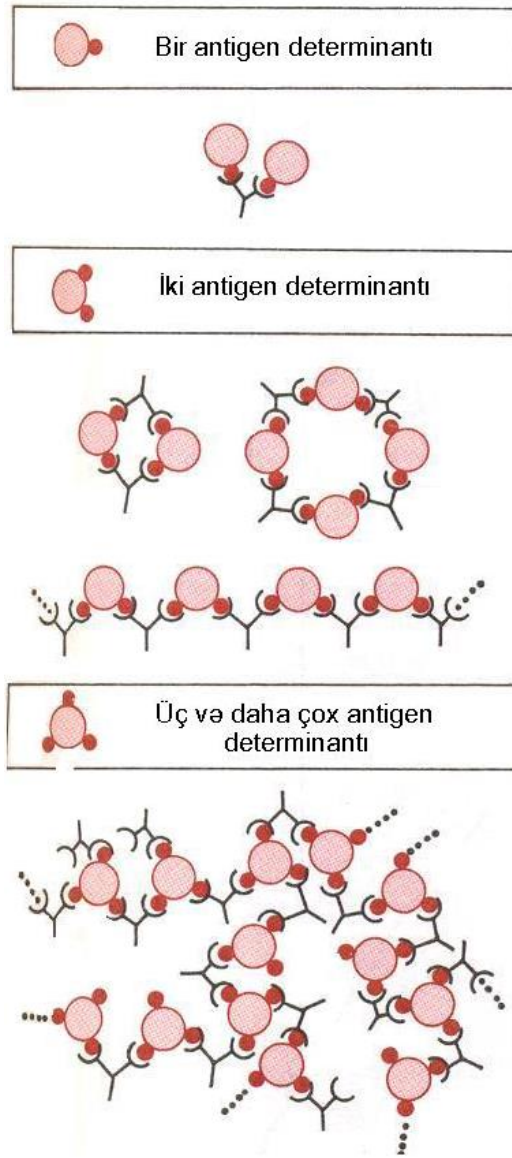
C.Edelman anticisim molekulunun disulfid rabitələrini merkaptotanolla reduksiya etməklə onların molekulyar kütlələri təxminən 25 kDa iki yüngül və 50 kDa iki ağır zəncirdən təşkil olunduğunu göstərdi. R.Porter və C.Edelmanın tədqiqatları əsasında anticisimlərin ümumi quruluş modeli yaradıldı. 1968-ci ildə C.Edelman və əməkdaşları anticisim molekulunun birincili quruluşunu (amin turşu ardıcılığını) açmağa müvəffəq oldular.

Anticisimlərin immunoloji müdafiədə rolu onların antigeni özünə birləşdirib, neytrallaşdırması ilə məhdudlaşmır. Onlar bir sıra digər funksiyalara da malikdirlər (komplementin birləşməsi, sitofillik). Bu funksiyaların yerinə yetirilməsində əsasən “kökcük” hissə iştirak edir. Eyni antigenbirləşdirici sahəli anticisimlər müxtəlif “kökcük” hissəyə və bunun da sayında müxtəlif funksional xassəyə malik ola bilərlər.

Anticisimlərin bivalent olmaları onların antigenləri bir-birinə “tikərək” aqreqat halına salmasına və müəyyən ölçüyə çatdıqdan sonra isə onların çökdürülməsinə səbəb olur. Bu, o vaxt baş verir ki, antigen üzərindəki determinantların sayı üç və daha çox olsun. Çöküntünün (presipitatın) əmələ gəlməsi antigen və anticisimlərin aşkar olunması üçün mühüm əhəmiyyət kəsb edir (şəkl. 8.5).

Qeyd olunduğu kimi, papain və pepsin fermentləri anticisimləri müxtəlif xarakterik fraqmentlərə parçalayırlar. Papainin təsirindən Fab və Fc fraqmentləri, pepsininkindən isə $F(ab')_2$ və kiçik fraqmentlər yaranırlar. Fab fraqment antigenlə birləşir, lakin onları bir-birinə “tikə” bilmir. $F(ab')_2$ fraqmentləri isə aqreqatlar və presipitatlar əmələ gətirirlər. Lakin nə Fab nə də $F(ab')_2$ fraqmentləri Fc fraqmentindən məhrum olduqlarına görə nativ molekullar üçün xarakterik bioloji xassəyə malik deyillər.

Uzun bir müddət ərzində immunoloqları maraqlandıran problemlərdən biri anticisim molekulunun quruluş xüsusiyyətlərinin dəqiq araşdırılması və onların spesifikliyinin molekulyar əsaslarının aydınlaşdırılması olmuşdur. Əsasən amin turşu ardıcılığının müəyyənləşdirilməsi ilə bağlı olan bu tədqiqatların aparılması ilk növbədə analiz üçün individual (homogen) anticisim molekulunun kifayət miqdarda alınmasını tələb edirdi. Bu isə asan problem deyildi. Normal insanın qan zərdabında anticisimlərin kifayət qədər olmasına baxmayaraq onlar müxtəlif siniflərə mənsub və milyonlarla formada mövcud olduqlarından oradakı hər bir individual anticisimin də miqdarı çox cüzdür.



Şəkil 8.5. Antigen determinantının miqdarından asılı olaraq yaranan antigen-anticisim komplekslərinin tipləri

(ümumi İg-in milyonundan biri) və onu qan zərdabından kifayət miqdarda ayırmaq praktiki olaraq mümkün olmur. Problemin həlli sümük iliği çoxsaylı mieloma şiş xəstəliyinin transformasiyaya uğramış monoklonal şiş B-plazmositi ilə əlaqədar olması müəyyənləşdirildikdən sonra tapıldı. Məlum oldu ki, bu xəstəlik zamanı qandakı anticisimcik molekullarının çoxu şişə çevrilmiş B-limfositlərinin ifrazat məhsuludur və o homogendir (monoklonaldır). Bu zülallara mielom zülalları deyilir. Əvvəllər mieloma xəstələrinin sidiklərində rast gəlinən Bens-Conson zülalının da monoklonal anticisimlərin L-zəncirinin dimeri olması müəyyənləşdirildi. Mineral yağlar vasitəsilə siçanlarda mieloma xəstəliyinin yaradılması isə müxtəlif klonlara mənsub plazmositomların (MOPC - *mineral oil induktion plazmasytome cells*) və onların individual anticisimlərinin istənilən miqdarda alınmasına imkan yaratdı.

Müxtəlif mielom zülallarının amin turşu ardıcılığının müqayisəli analizi anticisim molekullarının özünəməxsus quruluşa malik olduğunu göstərdi. Məlum oldu ki, təxminən 220 amin turşusundan təşkil olunmuş L-zəncirlərinin N-kənar hissəsinin təxminən 110 amin turşu qalığı ardıcılığı çox dəyişkən olduğu halda, C-kənar hissəsinin (digər 110 amin turşusundan ibarət) amin turşu ardıcılığı sabitdir. Yəni L-zənciri təxminən iki bərabər hissədən - variabel (V_L) və konstant (C_L) sahələrdən təşkil olunmuşdur. Ağır H-zəncirinin də N-kənar hissəsinin 110 amin turşu ardıcılığı (anticisimlərin siniflərindən asılı olaraq molekulun 1/4 və ya 1/5 hissəsi) dəyişkəndir (V_H), qalanı (3/4 və ya 4/5-i) isə dəyişmir (konstantdır) və təxminən hər 110 amin turşu qalığı hüddudunda təkrar olunur, yəni bir neçə sahəyə bölünür (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} və bəzən isə C_{H4}). Şarnir hissə C_{H1} və C_{H2} arasında yerləşir.

Antigenbirləşdirən sahənin formalaşmasında hər iki zəncirin N-kənar hissələrinin variabel V_L və V_H sahələri iştirak edir. Bu sahələrin amin turşusu dəyişkənliyi anticisimlərin müxtəlifliyinin əsasında durur. Fab fraqmentini isə L-zənciri və H-zəncirinin təxminən yarısı əmələ gətirirlər.

Antigenbirləşdirən sahənin parametrlərinin təyin edilməsi (5-6 monosaxarid və ya 3-5 amin turşusu böyüklükdə) göstərdi ki, bu sahənin formalaşmasında variabel sahənin amin turşularının hamısının (110 L-zəncirin və 110 H-zəncirin) iştirakı ehtimalı çox azdır. Doğrudan da artıq müəyyənləşdirilmişdir ki, bu prosesdə hər bir zəncirin maksimum 20-30 amin turşusu iştirak edə bilər. Bunu variabel sahələrin amin turşu ardıcılıqlarının müqayisəli analizi də sübut etdi. Aydınlaşdırıldı ki, variabel sahələr arasındakı dəyişkənlik əslində molekulların üç kiçik hissələri ilə məhdudlaşır. Bu sahələr hipervariabel, molekulun digər hissələri isə struktur

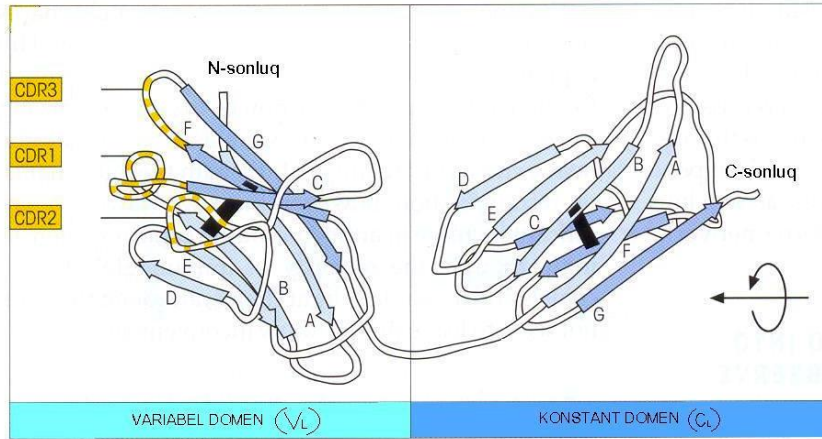
(karkas) sahələr adlanır. Beləliklə, hər bir variabel zəncirin molekulu üç hipervariabel və dörd ədəd struktur sahədən təşkil olunmuşdur.

Anticisimlərin amin turşu ardıcılıqlarının tam təyin olunması (keçən əsrin 60-cı illərinin sonu) onların quruluşlarında digər xarakterik xüsusiyyəti - bu molekulların təkrar olunan seqmentlərdən və ya domenlərdən təşkil olunduqlarını da göstərdi. H-zəncirin konstant sahəsi L-zəncirinkindən demək olar ki, üç dəfə uzundur və tərkiblərində 110 amin turşusu olan üç homoloji seqmenti (domeni) əmələ gətirir. Domenlərin hər biri molekul daxili disulfid rabitəsinə malikdirlər və bir-birlərindən asılı olmayaraq yığılaraq kompakt funksional vahid əmələ gətirirlər. Beləliklə L-zəncir bir variabel (V_L) və bir konstant (C_L) domenlərdən, H-zəncir isə bir variabel (V_H) və üç ayrıca konstant domenlərdən (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}) təşkil olunurlar. İgM və İgE molekullarının konstant domenləri 4 ədəddir (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , C_{H4}). Variabel domenlər molekulun antigenlə birləşməsini, konstant domenlər isə onların bioloji funksiyalarının yerinə yetirilməsini təmin edirlər. Ağır zəncirin domenləri ilə amin turşu ardıcılıqları arasında yüksək homolojiya mövcuddur. Müəyyən dərəcədə bu homolojiya həmçinin ağır və yüngül zəncirlərin konstant domenləri arasında da müşahidə olunur. L və H-zəncirlərinin variabel domenlərinin struktur sahələrinin amin turşu ardıcılığında da bu homolojiya özünü biruzə verir. Variabel və konstant domenlər arasındakı homolojiya dərəcəsi isə azdır. Sistein qalıqları hesabına yaranan domendaxili disulfid rabitəsi 80-90 amin turşusundan ibarət ilgək əmələ gətirir. İlgəyə daxil olmayan amin turşuları isə qonşu domenlərin müvafiq amin turşuları ilə qarşılıqlı təsirdə olurlar.

Domenlər arasında homolojiyanın olması anticisim molekullarının genlərinin təkamül prosesində 110 amin turşusunu kodlaşdıran və funksiyası məlum olmayan hər hansı bir ilkin genin duplikasiyası sayəsində yaranması haqqında mülahizə söyləməyə imkan verir. Xromosom üzərində konstant domenləri kodlaşdıran sahələrin intronlarla ayrılması, görünür ki, bu gen seqmentlərinin duplikasiyasına və mutasiyaya uğrayaraq anticisim genlərinə çevrilməsinə imkan yaratmışdır.

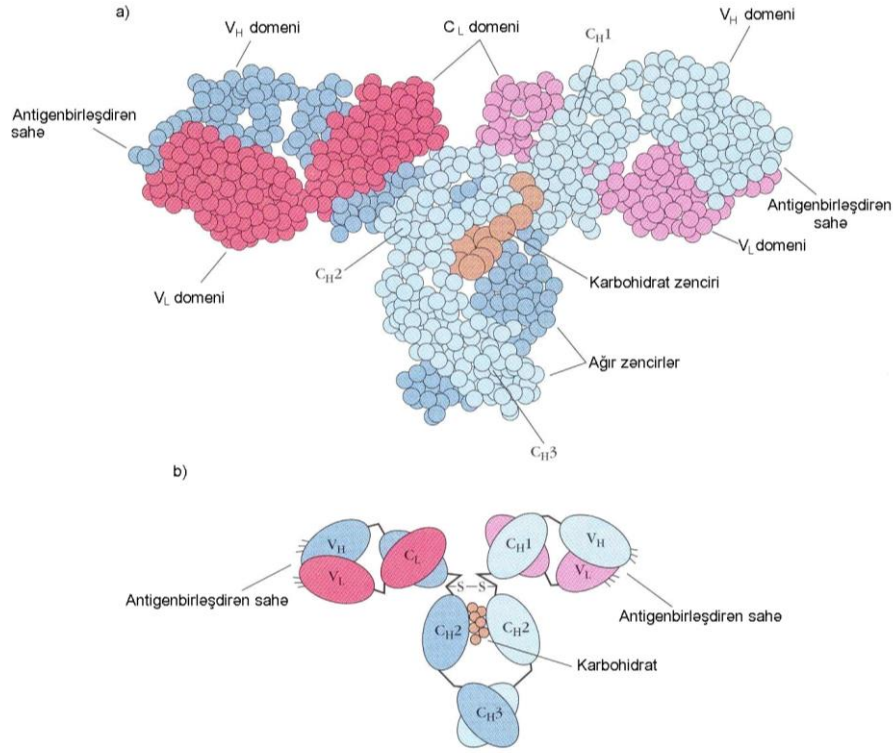
Anticisim molekullarının kristallarının rentgenostruktur analizi bu molekulların fəza quruluşlarının müəyyənləşdirilməsi və milyonlarla müxtəlif antigenbirləşdirən sahələr haqqında təsəvvürlərin formalaşmasında mühüm rol oynamışdır. Müyyənləşdirilmişdir ki, anticisimciklərin domenlərinin hamısı oxşar, immunoqlobulin yığıcı adlanan quruluşa malikdirlər (şək. 8.6). Hər bir domenin ölçüləri $4 \times 2,5 \times 2,5$ nm bərabər silindrə bənzəyir. Silindr sendviçi xatırladan iki təbəqədən ibarətdir.

Təbəqələrdən biri üç, digəri isə dörd antiparalel β -quruluş əmələ gətirən polipeptid zəncirlərindən təşkil olunmuşlar.



Şəkil 8.6. İmmunoglobulinlərin domenlərinin quruluşu
CDR1-CDR3 – hipervariabel sahələr yerləşən ilgəklər,
A, B, C, D, E, F, G – β -spiral zəngirləri

Təbəqələr isə paralel yerləşmiş və disulfid rabitəsi vasitəsilə birləşmişlər. Variabel domenlərin hipervariabel sahələri bir- birlərinin yaxınlığında yerləşən üç hipervariabel ilgəklərini əmələ gətirirlər. Hər bir anticisim molekulunda hipervariabel ilgəyə daxil olan amin turşu yığımları özünəməxsus olduğundan onun formalaşdırdığı antigen birləşdirən sahə də unikaldir. Molekulun qalan hissəsi isə konservativ və sərt quruluşa malikdir. Domenin bu cür təşkili onlara oxşar quruluşa (karkasa) malik olmaqla yanaşı milyonlarla müxtəlif antigenbirləşdirən sahə yaratmağa imkan verir. Klassik (İgG) anticisim molekulunun tam domenli kompüter model quruluşu şəkil 8.7 göstərilmişdir.



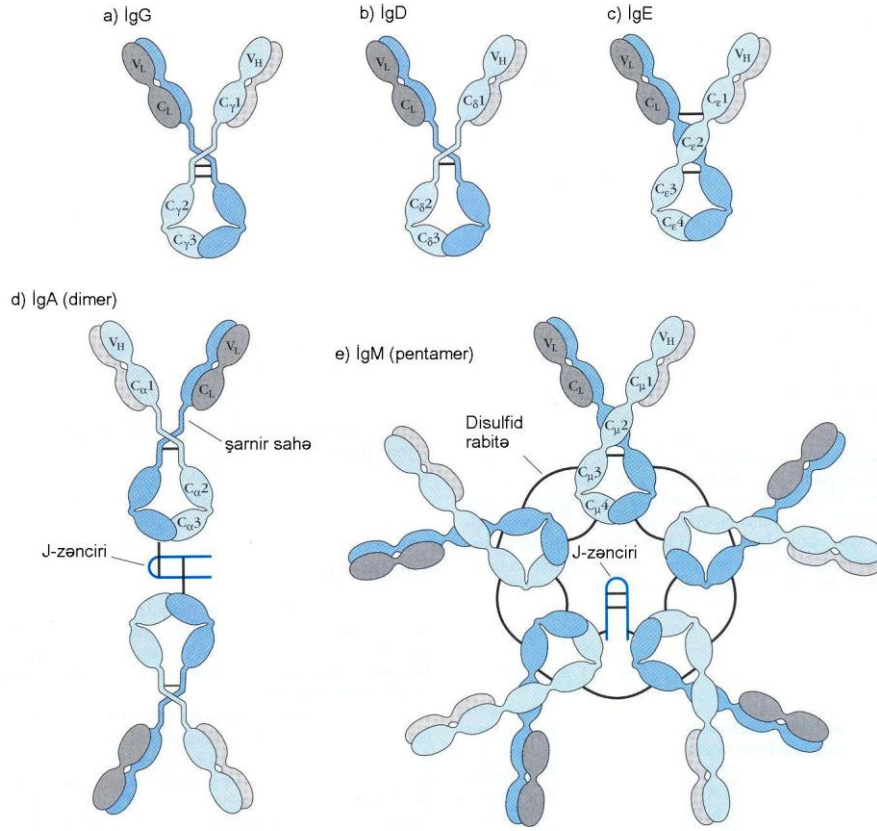
Şəkil 8.7. Klassik (İgG) anticisim molekulunun tam domenli kompüter model quruluşu (a); ağır və yüngül zəncirlərin domenlərinin qarşılıqlı təsirini göstərən sxem (b) (Kuby, 1997)

8.5. İmmunoqlobulinlərin sinifləri

Ali onurğalılarda immunoqlobulinlərin beş sinfinə (izotipinə) – İgA, İgD, İgE, İgG və İgM rast gəlinir. Müxtəlif sinfə mənsub olan İg-rin molekulları bir-birindən özlərinin ağır (H) zəncirlərinin quruluşlarına görə fərqlənirlər. Bu zəncirlər yunan əlifbasının hərfləri ilə işarələnirlər. Belə ki, İgA-nın ağır (H) zənciri - α , İgD-ninki - δ , İgE-ninki - ϵ , İgG-ninki - γ və İgM-inki isə - μ zəncirləridir. Bundan əlavə İgG və İgA molekullarının yarım-sinifləri də fərqləndirilir.

Yüngül (L) zəncir İg molekullarının siniflərdə paylanmasına təsir etmir. Onun cəmi iki χ və λ tipləri mövcuddur. İdentiklik prinsipi

gözlənmək şərti ilə bu χ və λ zəncirlərindən istəniləni ağır H-zənciri ilə birləşib, intakt İg molekulunu əmələ gətirə bilər. Yüngül zəncirlərin müxtəlifliyində bioloji fərq aşkar edilməmişdir. İnsan İg siniflərinin (izotiplərinin) əsas xassələri və sxematik quruluşları aşağıdakı cədvəl 8.1-də və şəkl. 8.8-də göstərilmişdir.



Şəkil 8.8. Müxtəlif siniflərə mənsub İg molekullarının sxematik quruluşu

Disulfid rabitələri qara xətlə göstərilmişdir. İgM və İgE molekullarında şarnir sahənin olmadığına diqqət yetirməli

İnsan immunoqlobulinlərinin əsas xassələri

Xassələri	İgM	İgG	İgD	İgA	İgE
Ağır zəncirin tipləri	μ	Γ	δ	α	ϵ
Yüngül zəncirin tipləri	X və ya λ	X və ya λ	X və ya λ	X və ya λ	X və ya λ
Dörd zəncirli monomerlərin sayı	5	1	1	1 və ya 2	1
Molekul kütləsi kDa	900	150	180	170, 420	190
Qanda ümumi İg görə %	10	75-80	< 1	10-15	<1
Normal qan zərdabında miqdarı mq/ml	0,4-2,0	8-16	0,03	1,4-4,0	nqr
Komplementin aktivləşdirilməsi	++++	++	-	-	-
Faqositoz prosesinin aktivləşdirilməsi	-	+	-	-	-
Plansentadan keçmə xüsusiyyəti	-	+	-	-	-
Anafilaktik hiperhəssaslıqda iştirakı	-	-	-	-	+
Karbohidrat qalığı (%)	12	2-3	9-14	7-11	12
Funksiyaları	Birincili immunoloji cavab	İkincili immunoloji cavab	Membran reseptoru	Sekretor anticisimlər	Allergiya, iltihabın induksiyası

Təkamül prosesində quruluş və bioloji xüsusiyyətlərinə görə fərqli immunoqlobulin molekullarının yaranması, görünür ki, bizi əhatə edən ətraf

mühtdə orqanizmə müxtəlif sahələrdən (dəridən, mədə-bağırsağ, tənəffüs və sidik-cinsiyyət yollarından) daxil ola bilən patogen mikroorqanizmlərin mövcud olması və İg molekullarının onlara qarşı effektiv mübarizə yaradılmasında iştirakı zərurətindən irəli gəlmişdir. İmmunoloji müdafiə funksiyası İg-rin sinifləri arasında müəyyən mənada bölünmüşdür. Məsələn, İgA bu funksiyanı əsasən orqanizmin ilkin müdafiə xətti sayılan ifrazat şirələrində (selikli qişanın və s.), İgM, İgG qanda və toxumaarası mayesində, İgE isə iltihab sahələrində yerinə yetirirlər.

İgG. İgG-lər molekul kütləsi təxminən 150 kDa bərabər dörd polipeptid zəncirindən təşkil olunmuş monomer quruluşlu immunoqlobulinlərdirlər. Onlara əsasən qanın, toxuma mayesinin və sekretor vəzlərin ifrazat məhsullarının tərkibində rast gəlinir. İmmunoqlobulinlərin sinifləri arasında İgG miqdarca dominant formadır. Qan zərdabındakı ümumi immunoqlobulinlərin 75-80% onların payına düşür.

İnsanlarda və siçanlarda İgG-lərin dörd yarım-sinifləri müəyyən-ləşdirilmişdir. İnsanlarda onlar İgG1, İgG2, İgG3 və İgG4 (ağır zəncirləri müvafiq olaraq γ 1, γ 2, γ 3, γ 4) kimi qeyd edilirlər. Yarım siniflərin sıra nömrələri onların qan zərdabındakı miqdarına uyğun olaraq göstərilir (İgG1 - 65%, İgG2 - 23%, İgG3 - 8%, İgG4 - 4%). Müxtəlif yarım-siniflərin immunoqlobulin molekulları arasında homolojiya dərəcəsi 90-95%-ə çatır. Onlar arasındakı fərq əsasən şarnir sahədə müşahidə edilir. Molekulların digər sahələrindəki fərq çox azdır.

Şarnir sahə prolin və sistein qalıqları ilə zəngindir. Bu amin turşuları ona elastiklik verir (qollar arasındakı bucağın dəyişilməsinə imkan verir). Yarım siniflərdən asılı olaraq şarnir sahədəki disulfid rabitələrinin miqdarı dəyişə bilər. Məsələn, γ 1 və γ 4 şarnir sahələrində 2, γ 2-də 4, γ 3-də isə 8 ədəd disulfid körpüsü mövcuddur. Məlum olduğu kimi, bu rabitələr identik ağır zəncirlər arasında qarşılıqlı əlaqənin yaradılmasında mühüm rol oynayırlar.

İgG külli miqdarda B-yaddaş hüceyrələri tərəfindən yaradılan ikincili immunoloji cavab reaksiyaları zamanı sintez olunur. Onların effektor mexanizmləri bir neçə üsulla həyata keçirilir. Digər anticisimlərdə (İgM, İgA) olduğu kimi İgG-lər də ilk növbədə antigenlə birləşərək (məs, viruslarla, toksinlərlə) onları neytrallaşdırır (məs, virusların və toksinlərin hüceyrə səthinə birləşməsinə və onun daxilinə keçməsinə mane olur).

İgG-rin immunoloji cavabda iştirakının digər yolu onların bu prosədə opsonin funksiyasını yerinə yetirmələri ilə əlaqədardır. Səthləri

İgG molekulları ilə örtülmüş antigenlər «professional» faqositarlar tərəfindən daha asanlıqla tapılır və daha effektiv faqositoza uğradılırlar. Bu makrofaqlar və neytrofillərin səthlərində İgG-nin Fc-fraqmentlərinə uyğun gələn xüsusi reseptorların mövcud olması ilə bağlıdır.

İgG-lər antigenin komplement sistemi vasitəsi ilə məhv edilməsində də vasitəçilik rolunu yerinə yetirir. Onların bu funksiyası da molekulun Fc fraqmentinin quruluş xüsusiyyəti və xassələri ilə əlaqədardır. Antigenlə birləşmiş İgG-nin Fc fraqmentində baş verən konformasiya dəyişkənliyi komplementin C1q komponentinin onunla birləşməsinə və komplementin klassik yolunun aktivləşib antigenin lizisə uğradılmasına səbəb olur. Komplementin aktivləşməsi özü də faqositlər tərəfindən antigenin faqositozunu kəskin gücləndirir.

İgG molekulları anadan rüşeymə keçə bilən yeganə anticisimlərdirlər. Ana qanı ilə təmasda olan plasenta hüceyrələrinin səthində immunoqlobulinlərdən yalnız İgG molekullarının Fc fraqmentinə məxsus reseptorlar var. Digər sinfin nümayəndələrininki isə yoxdur. Ona görə də ana qanından yalnız İgG molekulları plasenta hüceyrələri tərəfindən tutulur, endositoz vasitəsi ilə hüceyrə daxilinə keçir və onun əks tərəfinə nəql olunduqdan sonra ekzositoz vasitəsi ilə rüşeym qanına ötürülür. Rüşeymin və anadan təzə doğulmuş uşaqların adaptiv immunitetinin əsasında məhz İgG molekulları dururlar.

İgM. İgM yetişməkdə olan limfositlər tərəfindən sintez olunan ilk immunoqlobulin molekullarıdır. İki ağır (μ) və iki yüngül (χ və ya λ) zəncirlərindən təşkil olunmuş bu molekullar sintez olunduqları hüceyrələrin səthi ilə birləşərək, orada reseptorlar funksiyasını yerinə yetirirlər. İgM həmçinin birincili immunoloji cavab reaksiyası zamanı aktivləşmiş B-limfositlər tərəfindən qana ifraz olunan ilk anticisimlərdir. Reseptor formadan (mİgM və ya sİgM) fərqli olaraq, həllolan forma pentamer formada ifraz edilir. Ona görə də bu cür İgM molekulları iki yox, on antigenbirləşdirən sahəyə malikdirlər. Pentomerdə monomerlər disulfid rabitələri və 137 amin turşusu qalığında ibarət J polipeptid zənciri (ingilis. *joining chain* - birləşdirici zəncir) ilə birləşmişlər. Kompleksdə monomerlər radial şəkildə yerləşirlər. Molekulun Fab fraqmentləri dairənin xaricinə, Fc-fraqmentləri isə mərkəzə doğru yönəlmişlər. İgG-dən fərqli olaraq İgM μ -zənciri üç yox, dörd C-domeni ($C_{\mu}1$, $C_{\mu}2$, $C_{\mu}3$, $C_{\mu}4$) əmələ gətirir. J-zənciri $C_{\mu}4$ -domeninə ilgəkdən sonrakı 18 amin turşusu qalığında ibarət C-kənar hissəsinin axırıncıdan əvvəlki sistein qalıqları ilə disulfid rabitəsi əmələ

gətirərək iki monomeri birləşdirir və molekulun mərkəzi hissəsində yerləşir. Belə hesab olunur ki, J-zənciri polimerləşmə prosesini stimula edir, pentamer formalaşdıqdan sonra isə onu stabilləşdirir. J-zəncirindən məhrum olan B-limfositləri İgM molekullarını heksamer şəklində ifraz edirlər. İgM və J molekullarının eyni limfositlər tərəfindən sintez olunmalarına baxmayaraq onların quruluşları arasında qohumluq dərəcəsi demək olar ki, yoxdur.

İgM molekulları İgG molekullarındakı xarakterik şarnir sahədən məhrumdurlar. Şarnir funksiyasını onlarda prolinlə zəngin C_μ2 domenləri yerinə yetirlər.

İgM molekullarının antigenə qarşı affinitiyi (oxşarlığı) adətən çox da yüksək olmur və immunoloji cavab prosesində onun dərəcəsi (qiyməti) dəyişmir (İgG-də affinitet kəskin artır və buna affinitiyin yetişməsi deyilir). Lakin onun pentamer formasının 10 antigenbirləşdirən sahəyə malik olması molekulun ümumi aviditliyini (bütün antigenbirləşdirən sahələrin ümumi birləşmə qüvvəsini) kəskin yüksəldir və bunun da sayəsində İgM antigenlə möhkəm birləşərək effektiv immunoloji reaksiya yarada bilər. Məsələn, eyni qatılıqda İgM İgG-yə nisbətən komplementin klassik yolunu daha effektiv aktivləşdirir.

Təkamül nöqtəyi nəzərdən belə hesab olunur ki, İgM nəinki ontogenezdə, həmçinin filogenezdə də birinci yaranmışdır. Görünür ki, onun əsas funksiyası limfositlər tərəfindən daha effektiv və yüksək affinitetli İg molekullarının ifraz olunmasının başlanmasına qədər orqanizmin ilkin müdafiəsini təmin etməkdir.

İgM antigenlərlə birləşərək onları neytrallaşdırmaqla yanaşı komplement sistemini aktivləşdirməklə də onların məhvinə köməklik göstərir. Komplementin aktivləşməsi prosesində yaranan parçalanma məhsullarının bir qisminin (məs, C3b, C4b, və s.) opsonin rolunu yerinə yetirmələri bu prosesə faqositlərin də cəlb olunmasına səbəb olur.

İgA. İgA orqanizmdə iki əsas formada - molekul kütləsi 170 kDa bərabər dörd zəncirli (2H, 2L) monomer və onun ikiləşməsi nəticəsində yaranmış molekul kütləsi 420 kDa bərabər dimer formasında mövcuddur. Monomer forma əsasən qan zərdabının, dimer forma isə orqanizmin sekresiya məhsullarının (ağız suyunun, mədə-bağırsaq, tənəffüs sistemləri və süd vəzilərinin sekresiyaları) tərkibində rast gəlinir.

İgA-nın monomer forması dimer formaya nisbətən azdır və ümumi qan zərdabı immunoqlobulin molekullarının cəmi 10-15%-ni təşkil edir. O,

klassik immunoqlobulin quruluşuna (İgG kimi) malikdir. Ağır α -zənciri bir variabel ($V_H\alpha$) və üç konstant domenləri ($C\alpha1$, $C\alpha2$, $C\alpha3$) və şarnir hissəsi əmələ gətirir. İnsanlarda İgA-nın iki yarım sinfi tapılmışdır - İgA1 və İgA2 (ağır zəncirləri müvafiq olaraq α_1 , α_2). Şarnir hissə nəzərə alınmazsa, yarım sinfin nümayəndələri arasındakı homologiya çox yüksək olub, 95%-ə çatır. Bundan əlavə İgA-nın iki allel variantı A2m(1) və A2m(2) (allotipləri) də aşkar olunmuşdur.

α_1 və α_2 zəncirləri şarnir sahələrinə görə fərqlənirlər. α_1 -zəncirinin bu sahəsi α_2 -zəncirinkindən 13 amin turşu qalığı qədər uzundur. Bu İgA1-i proteliotik fermentlərə qarşı daha həssas edir. Ola bilsin ki, məhz bu səbəbdən proteolitik fermentlərlə zəngin olan sekresiya məhsullarında İgA2 dominantlıq təşkil edir.

İgA-nın dimer formaları özünəməxsus quruluş xüsusiyyətlərinə malikdir. Onların tərkibində J-zənciri ilə yanaşı, əlavə sekretor komponent adlanan digər bir polipeptid zəncir də vardır. J-zənciri (15kDa) İgM də olduğu kimi İgA molekullarını (ağır zəncirlərini) bir-birinə birləşdirir. $C\alpha3$ $C\mu4$ -ə bənzəyir, onun da C-kənar hissəsində 18 amin turşu qalığından ibarət «quyruq» hissəsi yerləşib və axırıncından əvvəlki amin turşusu sisteindir. J-zənciri burada da məhz bu sistein qalıqları ilə disulfid rabitələr əmələ gətirməklə birləşir. Elektron mikroskopunda dimer molekullar ikiləşmiş Y formasına bənzəyirlər. Bu isə molekulların Fc fraqmentlərinin C-sonluq hissələrinin J-zənciri ilə baş-baş birləşdirilməsini göstərir.

Sekretor komponent epitel hüceyrələri tərəfindən sintez olunan və onların səthində yerləşən poli-İg reseptorunun bir hissəsidir. (İgA)₂-i dimeri ilə birləşərək kompleks əmələ gətirən poli-İg hüceyrənin bazal hissəsində endositoz vasitəsi ilə udulur, hüceyrənin apikal hissəsinə doğru hərəkət edir və orada proteolitik fermentlər tərəfindən qismən hidrolizə uğradıqdan sonra dimerin tərkibində (hidrolizdən sonrakı bu qalıq hissə sekretor komponent adlanır) ekzositoz vasitəsi ilə subepitelial sahənin sekresiyasına ötürülür. Belə hesab olunur ki, sekretor komponent (70 kDa) dimer (İgA)₂ molekulunun hüceyrədaxili hərəkətini təmin edir və onu proteolitik fermentlərdən qoruyur.

İgA orqanizmin seliklə örtülmüş sahələrində ilkin müdafiə xəttinin yaradılmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir. O, virus və bakteriyalarla birləşərək onların orqanizmin daxilinə keçməsinə mane olur, toksinlərini isə neytrallaşdırır. Bundan əlavə məməlilərin, o cümlədən də, insan südünün

tərkibindəki sekretor İgA molukulları təzə doğulmuş uşaqlarda spesifik immunitetinin yaradılmasında mühüm rol oynayır.

İgE. İgE molekul kütləsi təxminən 190 kDa bərabər, dörd zəncirdən (2 ϵ və 2 χ və ya λ) təşkil olunmuş monomerdir. Onun H-zənciri digər siniflərin müvafiq zəncirlərindən daha böyükdür və təxminən 550 amin turşu qalıqına malikdir. Bu polipeptid zənciri bir variabel (V_{HE}) və dörd konstant domenləri ($C_{\epsilon 1}$, $C_{\epsilon 2}$, $C_{\epsilon 3}$, $C_{\epsilon 4}$) əmələ gətirir.

Qan zərdabında qatılığının çox aşağı (0,003%) olmasına baxmayaraq İgE kəskin iltihabın və allergiyanın yaradılmasında mühüm rol oynayır. Onun effektor mexanizmi toxuma mastositləri (nəhəng hüceyrələri) və qanın bazofilləri ilə bağlıdır. Bu hüceyrələrin səthlərində İgE-nin yüksək affinlikli reseptorları yerləşirlər. Antigenlə aktivləşdirilmiş B-limfositləri tərəfindən ifraz olunmuş İgE molekulaları Fc fraqmentləri ilə bu reseptorlarla asanlıqla birləşir və özləri mastosit və bazofillərin səthlərində reseptorlar funksiyasını yerinə yetirirlər. Orqanizmə yenidən daxil olmuş antigenin bu İgE molekulaları ilə qarşılıqlı təsiri mastosit və bazofilləri aktivləşdirərək onların sitoplazmadaxili qranullarındakı bioloji aktiv maddələrin (histamin, serotonin) ekzositoz nəticəsində hüceyrə xaricinə ötürülməsinə səbəb olur. Bu maddələr isə iltihab prosesini gücləndirir və bəzi hallarda ani hiperhəssaslığı yaradır.

İgD. İgD molekulu da monomer formalı immunoqlobulinlərdəndir. Onun karbohidrat qalıqları ilə zəngin ağır δ -zəncirləri bir-birləri ilə yalnız bir disulfid rabitəsi ilə birləşmişlər.

İgD-nin də qanda miqdarı çox aşağıdır (qan zərdabında 0,3 mq/ml). Ola bilsin ki, bu onun molekulunun proteolitik fermentlərin təsirinə qarşı həssaslığı ilə bağlıdır. Bundan əlavə, onun molekulunda autoproteolizə meyillilik də müşahidə edilir.

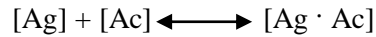
İgD və İgM birlikdə yetişmiş B-limfositlərin səthində ekspressiya olunaraq reseptor funksiyasını yerinə yetirir. Onun antigenlə qarşılaşmış B-limfositlərinin fəaliyyətinin tənzimlənməsində müəyyən rol oynaması da istisna olunmur.

8.6. Antigen-anticisim qarşılıqlı əlaqəsi

Antigen-anticisim kompleksinin yaranması ferment-substrat kompleksində olduğu kimidir. Bu proses geridönəndir və qeyri-kovalent

rabitələr - hidrogen, hidrofob, ion rabitələri və Van-der-Vaals qüvvələri ilə həyata keçirilir. Kompleksin möhkəmliyi bu zəif rabitələrin cəmindən asılı olub, antigenin anticisimbirləşdirən sahəyə komplementarlıq dərəcəsi ilə müəyyənləşdirilir. Komplementarlığın yüksək olması molekulların müvafiq sahələrinin bir-birlərinin içərisinə daha çox daxil olmalarına, onlar arasında çoxlu miqdarda qarşılıqlı təsir nöqtələrinin yaranmasına və bunun da sayəsində stabil antigen-anticisim kompleksinin əmələ gəlməsinə imkan verir.

Bir antigen determinantlı antigenlə (Ag) bir antigenbirləşdirən sahəyə malik anticisim (Ac) arasındakı reaksiyanı aşağıdakı kimi göstərmək olar:



Reaksiyanın bərabərlik nöqtəsi qarşılıqlı təsirdə olan Ag və Ac qatılıqlarından və onlar arasındakı birləşmə qüvvəsindən asılı olaraq dəyişir. Aydınır ki, Ag-nin qatılığı çoxaldıqca Ac-lə onun arasında yaranan kompleksin miqdarı da artacaq. Reaksiyanın qarşılıqlı təsir qüvvəsini adətən oxşarlıq əmsalı (K) vasitəsi ilə işarə edirlər:

$$K = [Ag \cdot Ac] / [Ag] \cdot [Ac]$$

Başqa sözlə, assosiasiya əmsalı (K) adlanan bu oxşarlıq dərəcəsini antigenin antigenbirləşdirən sahələrinin yarısının tutulması üçün lazım olan antigenin miqdarını təyin etməklə asanlıqla tapmaq mümkündür. Yəni bu halda $[Ag \cdot Ac] = [Ac]$ və yaxud $K = 1 / [Ag]$. Beləliklə, anticismin antigenə qarşı olan oxşarlıq əmsalı antigenin anticisimcik molekullarının yarısı ilə birləşməsi üçün lazım olan qatılığının əks qiymətinə bərabərdir. K-nın qiyməti çox geniş həddə - $5 \cdot 10^4 - 10^{12}$ l/mol arasında dəyişə bilər. K-nın 10^4 -dən aşağı qiymətində immunoqlobulin molekulunun həmin antigenə qarşı bioloji effektivliyə malik anticisim kimi fəaliyyət göstərməsi ehtimal olunmur.

Anticismin antigenə oxşarlığı (affinliliyi) antigenbirləşdirən sahələrin miqdarından asılı olmayaraq onlardan yalnız birinin antigen determinantı ilə birləşməsinin möhkəmliyini göstərir. Bundan fərqli olaraq, anticismin ümumi avidliliyi onun antigenbirləşdirən sahələrinin hamısının multivalent antigenlə (təkrarlanan subhissəciklərdən təşkil olunmuş polimer) qarşılıqlı təsirindən yaranan ümumi birləşmə qüvvəsini nəzərdə tutur. Ümumi avidlilik antigen-anticisim kompleksinin əmələ gəlməsində

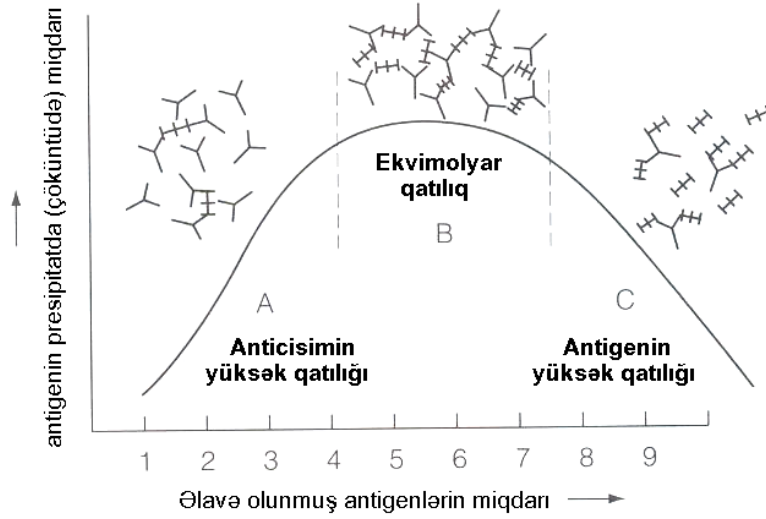
mühüm əhəmiyyət kəsb edən bir xassədir. Belə ki, klassik quruluşlu anticisim sayılan İgG molekulu özünün hər iki antigenbirləşdirən sahələrinin multivalent antigenlə birləşməsi sayəsində yaranan birləşmə qüvvəsi, bir sahənin iştirakı ilə əmələ gələn birləşmə qüvvəsindən azı 10000 dəfə möhkəm olur.

Ümumi avidlilik öz əksini anticisimlərin bioloji funksiyalarını yerinə yetirmələrində də biruzə verir. Məsələn, iki antigenbirləşdirən sahənin birgə təsirinin antigeni (toksinləri, virusları) neytrallaşdırma effekti bir sahəninkindən 10-100 dəfə çoxdur. Ümumi avidliliyin neytrallaşdırma effektinin belə kəskin yüksəlməsinin səbəbini antigen-anticisim qarşılıqlı təsirinin geridönən proses olduğunu nəzərə almaqla, birsahəli və ikisahəli anticisim molekullarının antigen determinantları ilə kompleks yaratma imkanlarını müqayisə etməklə asanlıqla izah etmək olar. Mikroorqanizmin səthində antigenlə kompleks yaratmış anticisim molekulu dissosiasiyaya uğrayarkən, onun antigenlə yenidən birləşmə ehtimalı ilə yanaşı, bu sahədən diffuziya nəticəsində uzaqlaşma ehtimalı da yüksək olur. Antigen-anticisim kompleksi hər iki antigenbirləşdirən sahənin iştirakı ilə yarandıqda bu sahələrdən birinin dissosiasiyası zamanı anticisim kompleksdə ikinci sahə hesabına saxlanılır və, o, birləşdiyi sahədən uzaqlaşma bilmir. Bu isə dissosiasiyaya uğramış sahənin mikroorqanizmin səthində yaxınlıqda yerləşən antigenlə yenidən asanlıqla qarşılıqlı təsir yaratmağa imkan verir. Belə bir immunoqlobulin molekulunun kompleksdən və mikroorqanizmdən uzaqlaşması üçün onun hər iki antigenbirləşdirən sahəsi eyni vaxtda dissosiasiyaya uğramalıdır. Bunun ehtimalı isə dəfələrlə azdır. Məhz bu səbəbdən də, affinlilik dərəcəsinin bərabər olduğu şəraitdə, on antigenbirləşdirən sahəli İgM molekulunun multivalent antigenlə əmələ gətirdiyi kompleks İgG molekulunkuna nisbətən milyon dəfə güclü ola bilər. Ona görə də ilkin (birincili) immunoloji cavab reaksiyaları zamanı nisbətən az miqdarda ifraz olunan və prosesin gedişində öz affinlilik dərəcəsinə dəyişməyən (İgG-nin affinlilik dərəcəsi immunoloji cavabın sonuna yaxın min dəfəyə qədər yüksələ bilər. Buna oxşarlığın və ya affinliliyin yetişməsi deyilir) İgM molekulları kifayət qədər effektivliyə malik immunoloji cavab yarada bilirlər.

Antigen və anticisim qarşılıqlı təsirindən yaranan komplekslər onların nisbi qatılıqlarından və antigenin valentliliyindən (antigen determinantlarının sayından) asılı olaraq müxtəlif təbiətə və ölçülərə malik

ola bilərlər. Üzərində yalnız bir antigen determinantı (epitopu) yerləşən antigenlər müvafiq monoklonal anticisimlərlə bir-birinə «tikilə» (birləşdirilə) bilmədiklərindən aqreqat halına düşüb çöküntü (presipitat) əmələ gətirmirlər, yəni həllolan formada qalırlar. Antigen ikivalentli olduqda kiçik tsiklik komplekslər və ya xətti zəncirlər formalaşırlar. Antigen determinantlarının sayı çox olduqda (multivalent antigen determinantı) isə tezliklə çöküntü əmələ gətirən böyük aqreqatlar yaranır (bax, şəkil 8.5). Lakin əslində, immunlaşdırma zamanı əksər hallarda hər hansı bir antigenə qarşı bir yox, çoxlu miqdarda müxtəlif növ anticisimlər ifraz olunurlar və antigenlərin «tikilməsi» onların birgə fəaliyyəti nəticəsində həyata keçirilir.

Antigen-anticisim aqreqatlarının ölçülərinə (valentlik məhdudiyətinin olmadığı şəraitdə) kəskin təsir edən amillərdən digəri mühitdəki antigen və anticisim molekullarının molyar qatılıqlarıdır. Ən böyük aqreqatlar onların ekvimolyar və ona yaxın qiymətlərində formalaşırlar. Bu nisbətə hər iki tərəfə doğru dəyişməsi böyük aqreqatların formalaşması ehtimalını azaldır. Antigenin üstünlük təşkil etdiyi şəraitdə yaranmış komplekslərin əksəriyyəti bir anticisim molekulu və onun qolları üzərində yerləşən antigenlərdən ibarət olur. Yəni böyük aqreqatlar əmələ gələ bilmir. Anticisim üstünlük təşkil edən şəraitdə formalaşmış komplekslər isə bir antigen molekulu və onun epitopları ilə birləşmiş anticisim molekullarından ibarət olurlar. Yəni bu halda da, antigenlərin bir-birinə «tikilib» böyük aqreqatların formalaşdırması baş vermir (şək. 8.9).



Şəkil 8.9. İmmun kompleksinin formalaşmasının antigenin və anticismin qatılığından asılılığı

Antigen-anticisim komplekslərinin ölçü və tərkibləri orqanizmdə onların aqibətlərinin müəyyənləşdirilməsində mühüm rol oynayır. Ekvimolyar qatılıqda və anticisimlərin üstünlük təşkil etdikləri şəraitdə yaranmış komplekslərin səthi anticisimlərin Fc sahəsi ilə zəngin olduğundan onlar makrofaqlar tərəfindən asanlıqla tapılıb faqositoza uğradılır. Antigenin molekullarının dominantlıq təşkil etdiyi mühitdə əmələ gələn komplekslərdə isə cəmi bir Fc-sahəsi olduğundan onların makrofaqlar tərəfindən tapılması və parçalanması çox zəif həyata keçirilir. Ona görə də çox vaxt bu cür komplekslər dəri, böyrək, oynaq, baş beyin və s. kiçik damarların divarlarında çökür. Bu isə həmin sahələrdə komplementin aktivləşməsinə, bəzən də toxumaların parçalanması ilə nəticələnən iltihabın yaranmasına səbəb olur.

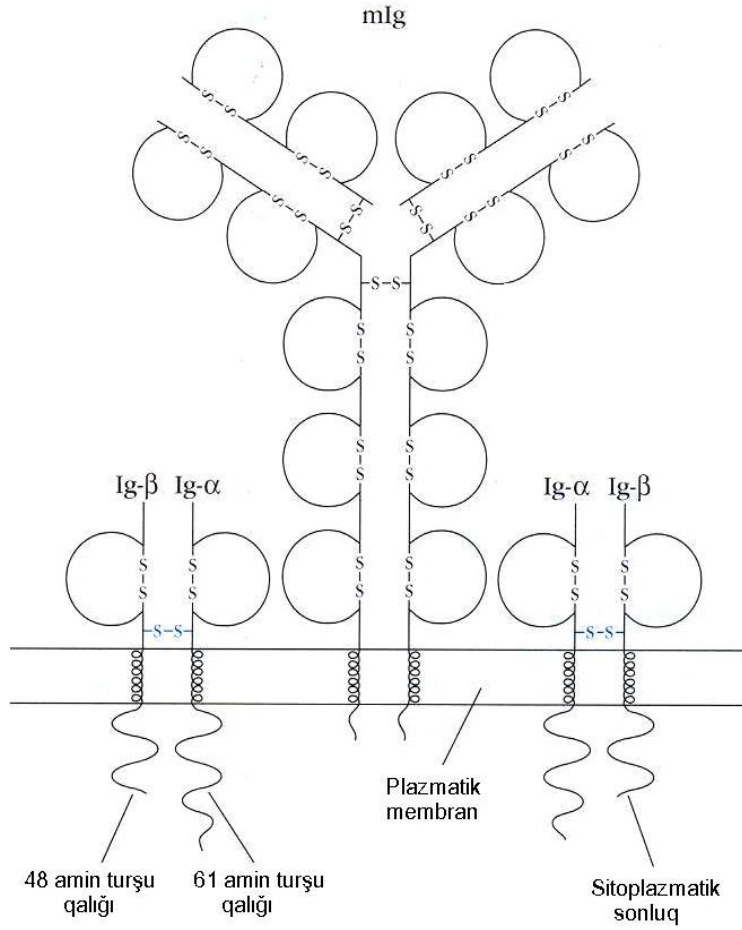
Antigen-anticisim qarşılıqlı təsiri bir çox immunoloji sınaqların qoyulmasının (xəstəliklərin müəyyən edilməsi və s.) əsasında durur.

8.7. BCR kompleksi və onun ko-reseptorları

Artıq qeyd olunduğu kimi, B-limfositlərinin antigentanıyan reseptorlarının əsasını İg molekulları təşkil edir. Onların sümük iliyində inkişafı dövründə reseptor kimi sintez olunan ilk molekullar İgM sinfinin nümayəndələrinə aiddirlər (qeyri-yetkin B-limfositləri). Neqativ seleksiyadan sonrakı inkişaf mərhələsində B-limfositlərinin səthində İgM molekulları ilə yanaşı İgD molekulları da ekspressiya olunmağa başlayır (yetkin B-limfositləri). Özü də, müəyyən bir müddətdən sonra, bu naiv və immunokompetent hüceyrələrin səthində İgD molekullarının sıxlığı İgM molekullarından dəfələrlə yüksək olur.

Maraqlıdır ki, İgD molekullarının reseptor funksiyasından başqa digər funksiyası yoxdur (hər-halda hələlik məlum deyil). Qan zərdabında onun qatılığı digər İg siniflərinin nümayəndələrinə nisbətən çox aşağıdır. Bu, görünür ki, İgD molekullarının aktivləşdirilmiş B-limfositləri tərəfindən çox az miqdarda və ya tamamilə ifraz olunmaması ilə əlaqədardır. Bundan əlavə, müəyyənləşdirilmişdir ki, İgD molekullarının ifrazat forması nəinki proteolitik fermentlərə qarşı həssasdır, o hətta autoproteoliz xüsusiyyətinə də malikdir.

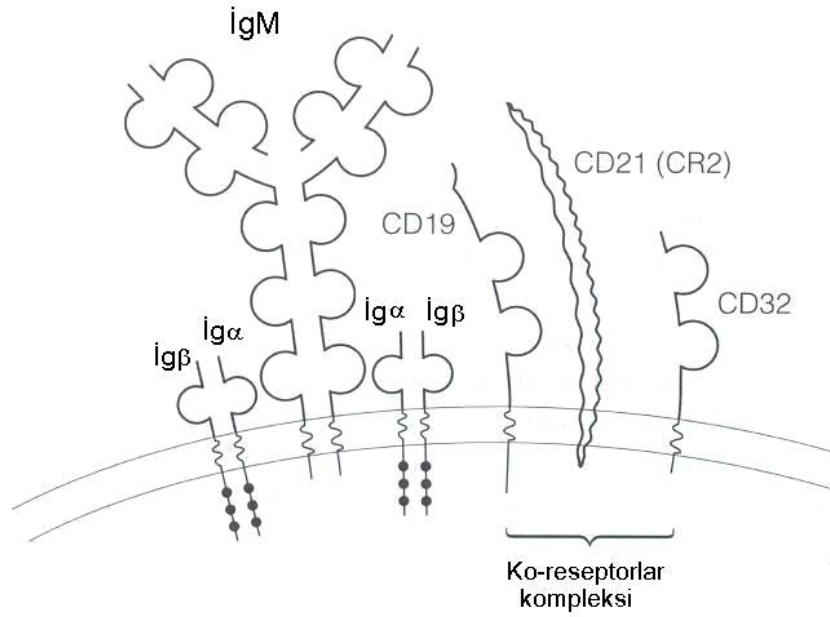
İg molekullarının sitoplazmadaxili hissələri çox qısadır – cəmi üç amin turşusu qalığından ibarətdir. Ona görə də, onlar antigen-anticisim qarşılıqlı təsirindən yaranan aktivləşmə signalını hüceyrə daxilinə ötürə bilmirlər. Buna, həmçinin, sitoplazmadaxili hissənin amin turşu tərkibi də imkan vermir. Aktivləşmə signalının hüceyrə daxilinə ötürülməsini B-limfositlərinin səthində İg molekulları ilə assosiasiya olunmuş şəkildə yerləşən və onlarla birlikdə BCR kompleksini əmələ gətirən İg α (CD79a) və İg β (CD79b) molekulları yerinə yetirirlər (şək.8.10). Onlar bir-biri ilə birləşərək İg α/β heterodimerini formalaşdırırlar. Hər bir BCR kompleksinin tərkibinə iki hetero-dimer molekulu daxildir. İg α və İg β antigentanıma xüsusiyyətindən və polimorfluqdan məhrum nisbətən kiçik polipeptid zəncirlərindən ibarətdirlər (mol. kütlələri təxminən 20 kDa bərabərdir). Lakin, İg molekullarından fərqli olaraq, onların sitoplazmadaxili hissələri kifayət qədər böyükdür və üzərlərində aktivləşmə signalının ötürülməsini həyata keçirən İTAMs (*immune-tyrosine activation motifs* – immunotirozin aktivləşmə motivləri) adlanan xüsusi qruplar mövcuddur. İg α və İg β polipeptidləri, həmçinin İg molekullarının yığılması və hüceyrə səthində ekspressiyasında da mühüm rol oynayır.



Şəkil 8.10. BCR kompleksi

Yetkin B-limfositlərinin səthində BCR kompleksi ilə yanaşı aktivləşmə signalının ötürülməsi və modulyasiyasında (dəyişdirilməsi) mühüm əhəmiyyət kəsb edən, ko-reseptorlar adlanan digər molekullar da ekspressiya olunurlar (şək. 8.11). İg molekullarının antigentanıyan sahələrinin hansı molekullarla və nə cür birləşməsindən asılı olaraq ko-reseptorlar İg α / β tərəfindən hüceyrə daxilinə ötürülən signalı gücləndirə və ya zəiflədə bilirlər. Ko-reseptor molekullarına CD19, CD20, CD21

(komplement sisteminin C3 komponentinin C3b, C3dg, C3d fraqmentlərini birləşdirən komplement reseptoru 2 və ya CR2), C32 (İgG molekulunun Fc fraqmentinin reseptoru və ya FcγR2B), leu 13, TAPA-1 (CD81) aiddirlər. Bunlar içərisində daha yaxşı öyrənilənləri CD19, CD21 və CD32 molekulardır. CD19 siqnal ötürülmə prosesində iştirak edir. CD21 və CD32 isə aktivləşmə siqnalını dəyişmək xüsusiyyətinə malikdir. Bu, o vaxt mümkün olur ki, eyni bir antigen BCR antigen reseptoru və ko-reseptorun hər ikisi ilə kontaktda olsun. Məsələn, əgər BCR reseptoru antigenlə, CD21 molekulu isə həmin antigenin üzərindəki C3 komponentinin fraqmenti ilə birləşərsə bu İgα/β tərəfindən hüceyrə daxilinə ötürülən siqnalı gücləndirir. Əksinə BCR molekulu antigenlə, CD32 molekulu isə İgG molekulunun Fc sahəsi ilə qarşılıqlı təsirdə olduqda bu siqnal zəiflədir.



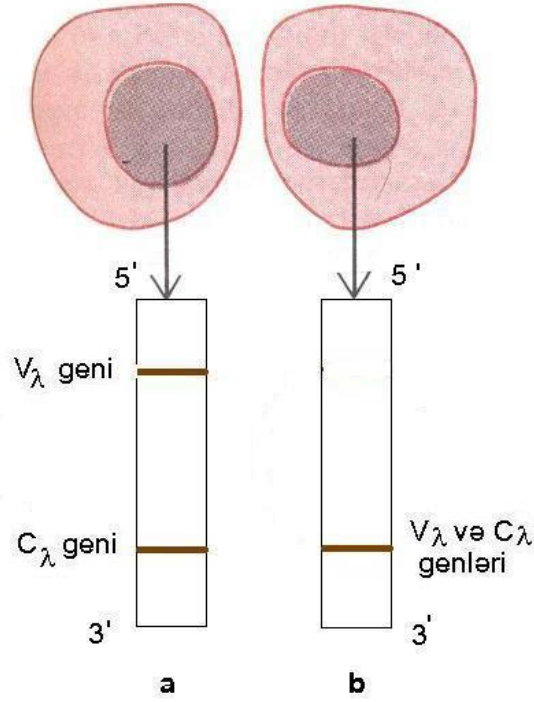
Şəkil 8.11. BCR kompleksi və onun köreseptorları

8.8. İmmunoglobulinlərin genetikası

Artıq qeyd olunduğu kimi, immunoqlobulinləri orqanizmin digər zülallarından fərqləndirən əsas əlamətlərdən biri İg molekullarının həddən çox müxtəlif formalarda mövcud olmalarıdır. Əsasən antigen spesifikliyi ilə əlaqədar olan bu müxtəliflik siçanlarda təxmini hesablamalara görə 10^6 - 10^9 say həddindədir. Hər bir orqanizm üçün xarakterik olan bu kəmiyyət göstərici (İg molekullarının müxtəlifliliyin sayı) həmin orqanizmin anticisim repertuarı adlanır. Repertuardakı İg molekullarının milyon və milyardlarla formalarda olmaları əslində onlar arasında praktiki olaraq istənilən antigen determinantına uyğun gələn antigenbirləşdirici sahəyə malik anticisimlərin mövcud olması deməkdir.

İmmunoqlobulinlər zülallar olduqlarından müvafiq genlər vasitəsi ilə kodlaşdırılırlar. Şübhəsiz ki, hər bir İg molekulunun xüsusi bir genlə kodlaşdırılması mümkün deyil. Bunun üçün milyonlarla müxtəlif genlərin iştirakı lazım gələrdi. Xromosomlarda isə genlərin sayı dəfələrlə azdır (məs., insan xromosomlarında cəmi otuz mindən bir az çox genlərin olduğu müəyyən edilmişdir). Bəs nə cür olur ki, az miqdarda genlər milyonlarla müxtəlif immunoqlobulin molekullarını kodlaşdırırlar? İlk vaxtlardan, eksperimental dəlillərsiz, *a priori*, aydın idi ki, bu mürəkkəb problemin həllində, yəqin ki, qeyri adi xüsusi genetik mexanizmlər iştirak edirlər. İg molekullarının variabel (V) və konstant (C) sahələrdən təşkil olunmasının müəyyən edilmiş bu sahələrin müxtəlif genlərlə kodlaşdırılması və ekspressiyadan əvvəl nə cür sə bir-biriləri ilə birləşməsi haqda mülahizələr söyləməyə imkan verdi. 1976-cı ildə aparılan təcrübələr isə bu fikirlərin düzgünlüyünü sübut etdi. Məlum oldu ki, B-limfositlərinin rüşeym formalarının xromosomlarında (İg molekulunu ekspressiya edə bilməyən yetişməmiş B-limfositində) V- və C-sahələrinin genləri DNT molekulunun müxtəlif nahiyələrində, İg ifraz edən yetişmiş B-limfositlərinin (plazmatik mieloma hüceyrələrində) xromosomlarında isə eyni bir sahədə, bir-birinin yaxınlığında yerləşirlər. Yəni B-limfositlərinin yetişməsi dövründə İg molekullarının genləri translokasiyaya (yerdəyişməyə) məruz qalır (şək. 8.12).

Hal-hazırda məlumdur ki, İg molekulları müxtəlif xromosomlar üzərində yerləşmiş bir-biri ilə əlaqəsi olmayan üç müxtəlif genlər



Şəkil 8.12. Embrion və yetkin B-limfositləri xromosomunda İg gen seqmentlərinin lokalizasiyası

a) embrion limfosit xromosomu; b) yetkin limfosit xromosomu

qrupu vasitəsi ilə kodlaşdırılırlar. Onların bir qrupu χ -zəncirinin, ikincisi – λ -zəncirinin, üçüncüsü isə – ağır H-zəncirinin kodlaşdırılmasını təmin edir. İnsanlarda ağır zəncirin genlər qrupu 14-cü, χ -zəncirinkilər – 2, λ -zəncirinkilər isə 22-ci xromosomun üzərində yerləşirlər (siçanlarda bu genlər müvafiq olaraq 12, 6 və 16 xromosomlardadırlar). Ağır zəncirin variabel sahəsinin kodlaşdırılmasında üç, yüngül zəncirinkilərdə isə iki tip gen seqmentlərindən istifadə olunur. Ağır zəncirin gen seqmentlərinə molekulun N-kənar hissəsinin təxminən 102 amin turşusunu kodlaşdıran V-gen seqmentləri (*variable gene segments*), molekulun sonrakı 2-4 amin turşusunu kodlaşdıran D-gen seqmentləri (*diversity gene segments* – müxtəliflik gen seqmentləri) və axırıncı 14-ə yaxın amin turşusunu

kodlaşdıran J-gen seqmentləri (*joining gene segments* – birləşdirici gen seqmentləri) aiddirlər. (İgM və İgA tərkiblərindəki birləşdirici J-poli-peptid zəncirinin geni ilə bunları dəyişik salmamalı! J-zəncirinin variabel sahəyə aidiyyəti yoxdur). V-gen seqmentləri DNT molekulunun yuxarı (5') nahiyəsində, D- və J-gen seqmentləri isə ondan yüz minlərlə nukleotid aşağıda konstant sahənin genlərinin yaxınlığında yerləşirlər.

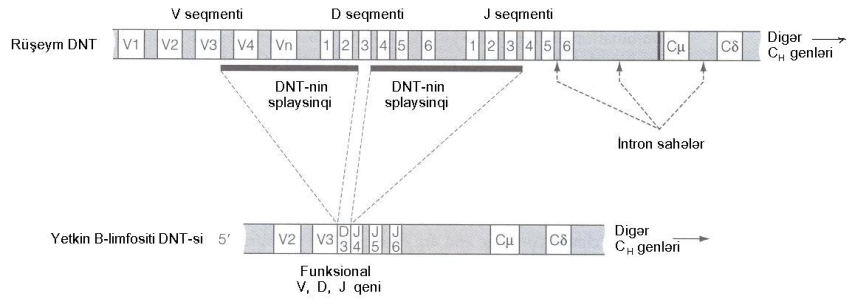
Yüngül zəncirlərin variabel sahələrinin kodlaşdırılmasında D-gen seqmentləri iştirak etmirlər. Molekulun təxminən ilk 95 amin turşusu V-gen seqmentləri, qalanları isə (təxminən 13 amin turşusu) J-gen seqmentləri ilə kodlaşdırılır.

Hər bir genlər qrupu daxilində ağır və yüngül zəncirləri hərəsinin 30-65 funksional gen seqmentləri mövcuddur. D- və J-gen seqmentləri də müxtəlifdirlər. Lakin onların pulunu təşkil edən gen seqmentlərinin miqdarı V-pulununkuna nisbətən azdır. İnsanlarda 14 D-gen seqmenti və cəmi 4 J-gen seqmentləri aşkar edilmişdir.

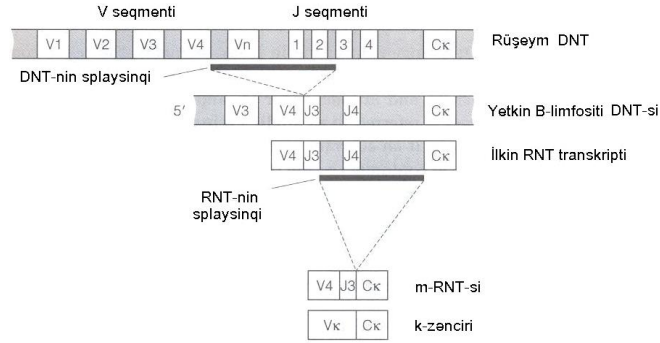
B-limfositlərinin rüşeym mərhələsinin xromosomları üçün xarakterik olan bu gen seqmentləri düzümündə hüceyrələrin inkişafı zamanı yerdəyişmə baş verir və translokasiya sayəsində uzaqda yerləşən V-gen seqmentlərindən hər hansı biri müəyyən bir DJ- və ya J-gen seqmentlərinin yanına ötürülür. Nəticədə ekspressiya xassəsinə malik funksional İg geni formalaşır (şək.8.13).

Ağır və yüngül zəncirlərin konstant sahələrini kodlaşdıran genlər J-gen seqmentindən aşağıda (3'-hissəyə doğru) yerləşirlər və ondan intron (kodlaşdırmada iştirak etməyən nukleotid ardıcılığı) vasitəsi ilə ayrılırlar. Adətən müxtəlif xromosomlar üzərində yerləşən hər bir gen qrupu, həmin zəncirlərin sinif və yarım siniflərini müəyyən edən və miqdarca ona uyğun gələn funksional C-gen sahələrinə malikdirlər. Məsələn, 14 xromosomun üzərində H-zəncirinin izotiplərini (sinif və yarım siniflərini) kodlaşdıran 9 funksional C-genləri yerləşmişdir (əslində ondur, lakin onlardan biri funksional aktivlikdən məhrum psevdogendir). Onlar müvafiq izotiplərin μ , δ , γ_1 , γ_2 , γ_3 , γ_4 , ϵ , α_1 və α_2 genləridirlər. İkinci xromosomdakı χ -zəncirinin genlər qrupunda C sahəni kodlaşdıran cəmi bir gen aşkar olunmuşdur. λ -zəncirin genlər qrupunda (22 xromosomda) isə onun sayı 4 ədəddir - $C_{\lambda 1}$, $C_{\lambda 2}$, $C_{\lambda 3}$, $C_{\lambda 4}$. Bu genlərin hər biri xromosom üzərində bir müvafiq J-gen seqmentilə tandem şəklinə yerləşmişdir.

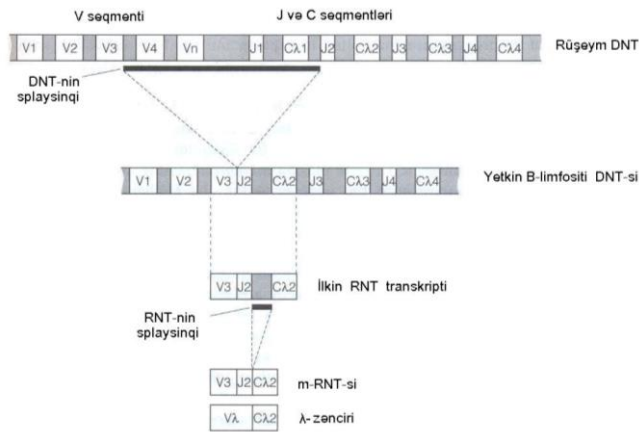
a)



b)



c)



Şəkil 8.13. Ağır və yüngül zəncir genlərinin translokasiyası və funksional İg geninin formalaşması: a) H-zənciri genlərinin; b) γ -zənciri genlərinin; c) λ -zənciri genlərinin translokasiyası

Genlərin rekombinasiyası. İndividual (fərdi) B-limfositlərinin inkişafı zamanı ağır zəncirin variabel sahəsinin funksional geninin formalaşdırılması üçün hər-hansı bir V-, bir D- və bir J-gen seqmentləri, yüngül zəncirinkini formalaşdırmaq üçün isə bir V- və bir J-gen seqmentləri təsadüfən seçilir və rekombinasiya nəticəsində bir-biriləri ilə birləşdirilir. Bu prosesin gedişində uzaqlıqda yerləşən V-gen seqmenti translokasiyaya (yerdəyişməyə) məruz qalaraq V sahəsinin qalan hissəsini kodlaşdıran genlərin yanına gətirilir, onlar arasında nukleotid ardıcılıqları isə “kəsilib” uzaqlaşdırılır. Nəticədə İg molekulunun V sahəsinin funksional geni yaranır.

Rekombinasiyanın həyata keçirilməsi iki rekombinasiya fermentlərinin – RAG-1 və RAG-2 (*recombination-activating gene* – rekombinasiyanı aktivləşdirən gen) genlərinin zülallarının iştirakını tələb edir. Bu fermentlər, görünür ki, yalnız inkişaf etməkdə olan limfositlərdə, özü də eyni vaxtda sintez olunurlar. Translokasiya prosesində DNT molekulunun hidrolizi (kəsilməsi) və yenidən birləşdirilməsi məhz onlar tərəfindən aparılır.

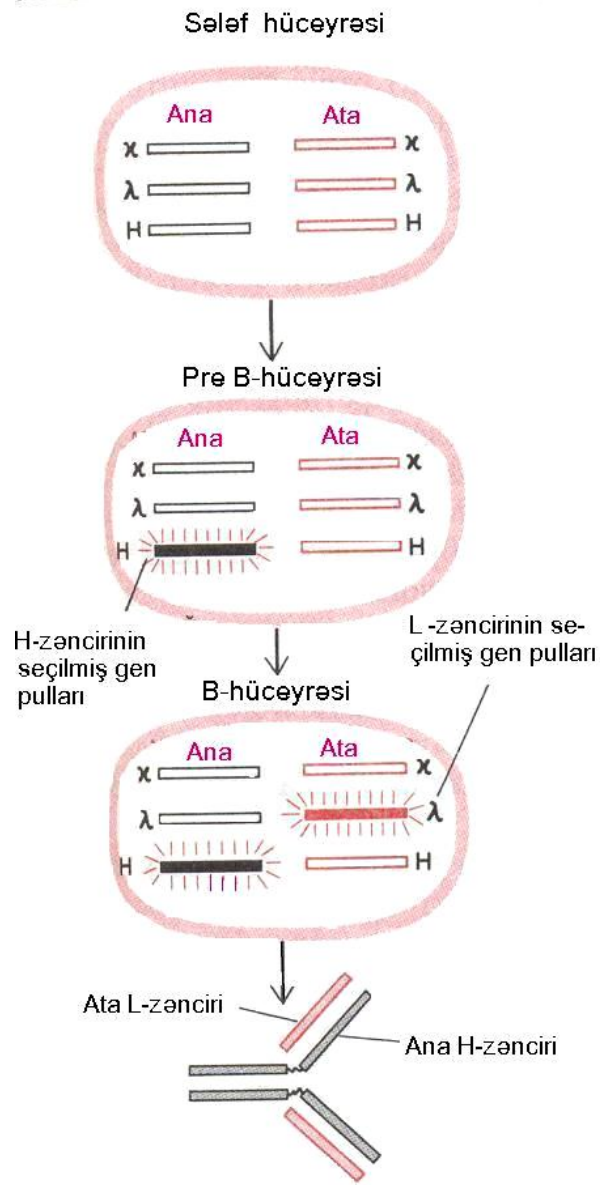
Birinci rekombinasiyaya ağır zəncirin gen seqmentləri məruz qalırlar. Əvvəlcə müxtəlif D-gen seqmentlərindən biri müəyyən bir J-gen seqmenti ilə birləşdirilir, bunun da sayəsində zəncirin V-sahəsini terminal hissəsini kodlaşdıran DJ kombinasiyası yaranır. Sonra, seçilmiş V-gen seqmentlərindən biri DJ-nin yanına ötürülür. Nəticədə μ -zənciri geni yaxınlığında V-sahənin tam kodlaşdıran VDJ kombinasiyası formalaşır. Bu gen seqmentləri yığılı artıq ekspressiya xassəsinə malik olur. Transkripsiya prosesi VDJ-sahədən başlanır və bu zaman μ -zəncirin C-sahəsinin geni də əhatə edilir. Sintez olunmuş ilkin m-RNT transkriptindən splaysinq nəticəsində VDJ və C-sahə arasındakı nukleotid ardıcılığı uzaqlaşdırıldıqdan sonra m-RNT yaranır, onun da translyasiyasından tam ağır zəncir zülalı əmələ gəlir.

H-zəncirin genlərinin rekombinasiyası müvəffəqiyyətlə başa çatdıqdan sonra analogi proses yüngül zəncirlərdən birinin (yalnız birinin!) genlər qrupu üzərində aparılır. X-zəncirinin V-gen seqmentlərindən biri translokasiyaya məruz qalıb ixtiyarı bir J-gen seqmenti ilə birləşir. Bu proses də RAG-1 və RAG-2 genləri fermentlərinin iştirakı ilə gedir. Nəticədə, V_{χ} -sahəsini tam kodlaşdıran və konstant (C) sahə genindən intronla və həmçinin kodlaşdırmada istifadə olunmayan J-seqmenti və ya seqmentləri ilə ayrılan VJ-gen kombinasiyası yaranır. İlkin transkriptdən

artıq sahələrin splaysinqlə uzaqlaşdırılmasından sonra əmələ gələn m-RNT-dən isə yüngül zəncirin zülalı sintez olunur. λ -zəncirinin genlər qrupunda hər bir J-gen seqmenti bir C_λ -geni ilə assosiasiya olunduğundan ($J1C_\lambda1$, $J2C_\lambda2$, $J3C_\lambda3$, $J4C_\lambda4$ şəklində) seçilmiş gen seqmentinin translokasiyası onun ötürüldüyü sahənin yaxınlıqdakı JC_λ -gen seqmentləri ilə birlikdə tam funksional λ -zənciri genini əmələ gətirir (məs., şəkl. göstərilən $V_3 J2C_\lambda2$ geni kimi). Bu genin ekspressiyasının ilkin transkriptinin splaysinqində yaranan m-RNT isə λ -zəncirin sintezi üçün istifadə olunur.

Allel inkar. İmmunoglobulinin DNT seqmentlərinin rekombinasiyası müvəffəqiyyətlə başa çatdıqdan sonra hər bir individual B-limfosit yalnız müəyyən bir V-sahəli H- və müəyyən bir V-sahəli L-zəncirlərinin sintezini təmin edə bilən bir hüceyrə kimi “proqramlaşdırılır” (kommitə olunur). Həmin hüceyrədə zəncirlərin V-sahələrinin gen seqmentlərinin başqa variantlarda rekombinasiyası mümkün olmur. Yəni rekombinasiya prosesi dərhal dayandırılır. Buna allel inkar deyilir. Bu, B- və T-limfositləri üçün xas olan və onlarda monospesifik antigen reseptorlarının formalaşmasını təmin edən unikal bir prosesdir.

B-limfositləri də başqa somatik hüceyrələr kimi diploid xromosom yığına malikdirlər. Ona görə də hər bir hüceyrə xromosomlarında (genomunda) İg molekullarının altı gen qrupu mövcud olmalıdır. Bunlardan ikisi ağır, dördü isə yüngül zəncirlərə məxsus gen qruplarıdır (şəkl. 8.14). Ağır zəncirinkilər 14-cü xromosomlarda, χ -zəncirinkilər 2-ci xromosomlarda, λ -zəncirinkilər isə 22-ci xromosomlarda yerləşirlər (hərəsi bir valideynə məxsus cütlük təşkil edən xromosomlarda). B-limfositlərinin monospesifikliyinin təmin olunması üçün rekombinasiya prosesi bu altı gen pullarından yalnız ikisi (biri H-, biri L-zənciri üçün) üzərində aparılmalıdır. Yəni prosesin gedişində B-limfositə ata və anaya məxsus ağır zəncir gen pullarının ikisindən birini, yüngül zəncir gen pullarının isə dördündən birini seçməlidir. Rekombinasiya prosesi əvvəl ağır zəncir gen pulları üzərində gedir. Onun birinci xromosom üzərində müvəffəqiyyətlə nəticələnməsi bu prosesin dayandırılmasına, düzgün getməməsi isə onun ikinci homoloji xromosom üzərində davam etdirilməsinə səbəb olur. Rekombinasiya xromosomlardan heç birində baş tutmadıqda hüceyrə



Şəkil 8.14. B-limfositlərinin monoklonallığının təmin olunma mexanizmi

apoptoza uğrayır. Ağır zəncir gen qruplarının rekombinasiyası müvəffəqiyyətlə başa çatdıqdan sonra, analogi proses yüngül zəncir gen qruplarında başlanır və düzgün rekombinasiya gedənə gədər (əvvəlcə χ , sonra isə λ gen seqmentlərində) davam edir, əks halda hüceyrə məhv olur.

Allel inkar mexanizmi hər bir individual limfositə yalnız bir tip ağır və bir tip yüngül zəncirləri sintez etməyə imkan verir. Bu zəncirlər endoplazmatik retikulumda (şəbəkədə) birləşir və monospesifik İg molekulunu əmələ gətirirlər. O isə, plazmatik membrana daşınır və orada B-limfositinin antigenəspesifik reseptoru funksiyasını yerinə yetirir.

Genetik rekombinasiya (gen qruplarında yerdəyişməyə həmçinin somatik rekombinasiya da deyilir) və allel inkar mexanizmləri hər-hansı bir rüşeym limfositin çoxalması zamanı ondan immunoqlobulin genlərinə və bunun da sayəsində antigenbirləşdirən reseptorlarına görə fərqlənən çoxlu miqdarda müxtəlif klon hüceyrələrinin yaranmasının əsas mexanizmləridir. Rekombinasiyası müvəffəqiyyətlə nəticələnmiş və seleksiyadan salamat çıxmış limfositin antigen spesifikliyi (yəni reseptorun V sahəsi) nə onun özündə, nə də ondan törəyən sonrakı nəsillərdə dəyişmir. Sonrakı dəyişikliklər yalnız ağır zəncirin konstant sahəsində baş verir.

İmmunoqlobulinlərin sekretor formalarının sintezi. Artıq qeyd edilmişdir ki, bütün siniflərə mənsub olan İg molekuları membranlabağlı (mİg, sİg) və sekretor (ifrazat və ya həllolan) formalarda sintez oluna bilirlər. Membranlabağlı formalar limfositlərin səthlərində antigen reseptoru funksiyasını yerinə yetirirlər. B-limfosit aktivləşib plazmatik (effektor) hüceyrəyə çevrildikdən sonra onun səthindəki İg molekulu sekretor formada sintez olunmağa başlayır. Bu iki forma özlərinin ağır zəncirlərinin konstant sahələrinin (Fc-fraqmentlərinin) C-kənar hissəsindəki bir neçə amin turşusuna görə fərqlənirlər. Membranlabağlı formanın kənarında hidrofob “quyruq” hissə yerləşir. Bu ona membranla qarşılıqlı təsir yaratmağa və orada “lövbər salmağa” imkan verir. Sekretor forma bir az qısadır (hidrofob hissədən məhrumdur) və onun “quyruq” hissəsi hidrofil amin turşularından təşkil olunmuşdur. Ona görə də, o membranda “işıq” və asanlıqla hüceyrə xaricinə ötürülür. Maraqlıdır ki, hər iki formanın sintezi üçün eyni ağır zəncir genindən istifadə edilir. Limfositin aktivləşməsi genin sürətinin çıxarılmasında (transkripsiyasında) və əmələ gələn ilkin m-RNT transkriptində müəyyən dəyişikliklərin baş verməsinə səbəb olur. Sekretor formanın m-RNT-si hidrofob sahəni kodlaşdıran nukleotid ardıcılığından

məhrumdur və onun molekulu membranabağlı formanınkindən bir az qısadır.

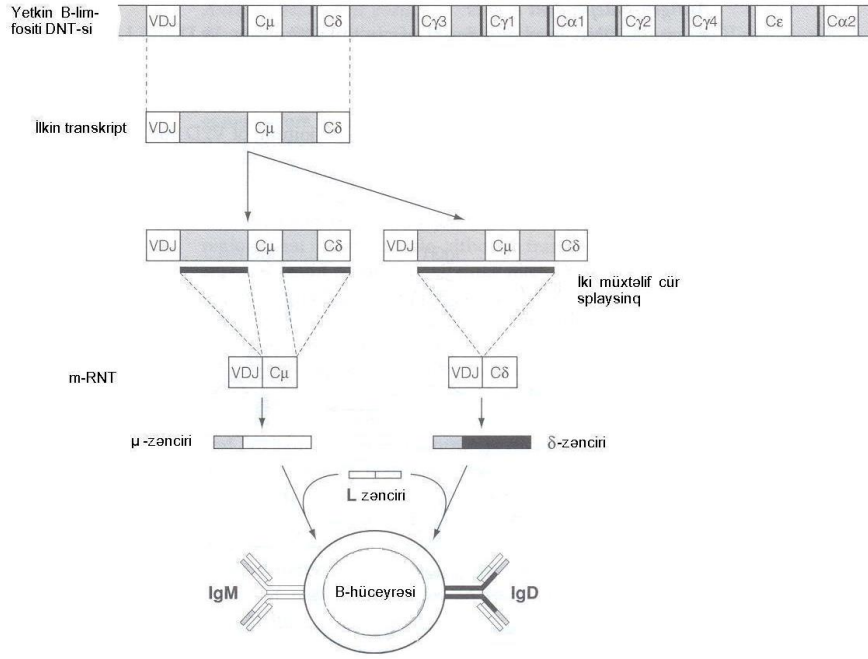
İmmunoqlobulinlərin sintezində bir sinifdən digərinə keçid.

Membranabağlı formanın sekretor (həllolan) forma ilə əvəz olunması B-limfositlərinin inkişafı dövründə bu molekulların C-sahələrində baş verən yeganə dəyişiklik deyil. Yetkin B-limfositlərinin hamısı ilkin olaraq İgM molekullarını sintez edirlər. Lakin sonradan onların çoxu digər siniflərə mənsub İg molekullarını da sintez etməyə başlayırlar. Bu proses immunoqlobulinlərin sintezində keçid (sınıf dəyişməsi) adlanır. Keçid zamanı antigenbirləşdirən sahələr dəyişikliyə məruz qalmır, yəni rekombinasiya nəticəsində formalaşmış variabel sahə genləri İg sinifləri arasında paylanaraq orqanizmin müxtəlif nahiyyələrində müxtəlif bioloji funksiyaları yerinə yetirirlər.

İmmunoqlobulinlərin sintezində sınıf dəyişməsi, görünür ki, iki fərqli mexanizmlə həyata keçirilir. Bunlardan biri ilkin transkriptin splaysinqini, ikincisi isə DNT molekulunun müəyyən sahəsinin delesiyaşını tələb edir.

Məlum olduğu kimi, yetişməkdə olan B-limfositləri tərəfindən sintez edilən ilk anticisim molekulları İgM sinfinin nümayəndələrinə aiddirlər (qeyri-yetkin limfositlər). Bir az sonra həmin hüceyrələr İgM yanaşı həmin spesifiklikli İgD molekullarını da sintez etməyə başlayırlar (yetkin limfositlər). Müəyyənləşdirilmişdir ki, limfositlərin yetişməsi ilə bağlı olan bu keçid ilkin transkriptin müxtəlif cür splaysinqi (kəsilməsi) nəticəsində baş verir. Belə ki, bu halda transkripsiya prosesi VDJ gen kombinasiyasında başlayır və C_{μ} -nü də əhatə etməklə C_{δ} -sahəsinin sonuna qədər davam edir. Nəticədə üzərində həm C_{μ} , həm də C_{δ} -sahələrinin sürətləri olan ilkin m-RNT transkripti yaranır (şək. 8.15). Onun iki cür fərqli splaysinqə uğraması sayəsində İgM və İgD ağır zəncirlərinin m-RNT-ləri formalaşır. Onların translyasiyası və L-zəncirlərlə assosiasiyası isə İgM və İgD molekullarını əmələ gətirir.

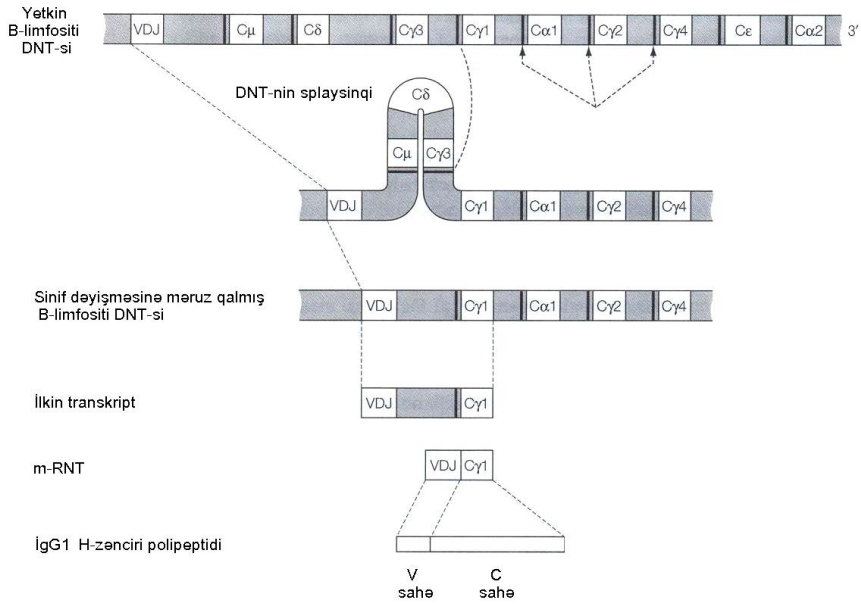
İkinci mexanizm səthində İgM və İgD ekspressiya olunmuş limfositlərin stimulyasiyasından sonra artıq bu sinfin molekulların yox, tamam başqa bir sinfə (məs., İgG, İgA, İgE) məxsus molekulları



Şəkil 8.15. İgM və İgD molekullarının sintezi (Lidiard, 2004).

sintez etməyə başladığıda işə düşür. Bunun üçün B-limfositləri T-helper hüceyrələri tərəfindən aktivləşdirilməlidirlər. Aktivləşmə ilk növbədə B-limfositlərinin səthlərindəki CD40 və T-helperlərin CD154 (CD40L-liqandı) molekulları arasında qarşılıqlı təsirin yaranmasını tələb edir. T-helper tərəfindən sintez olunan sitokinlər immunoqlobulinlərin keçid baş verdiyi konstant sahələrinin genlərinə təsir göstərir. İL-4 sintez edən Th2-hüceyrələri B-limfositlərini İgE, İL-5 sintez edənlər isə İgA sintez etməyə vadar edirlər. İgG1-ə keçidin induksiyası isə interferon- γ ifraz edən Th1 hüceyrələrinə məxsusdur (şək. 8.16). Sitokinlər tərəfindən ötürülmüş siqnallar nəticəsində VDJ variabel gen sahəsi μ -konstant gen sahəsi yaxınlığından başqa bir konstant gen sahəsinə ötürülür. Onlar arasındakı əvvəlki nukleotid ardıcılıqları isə kəsilib götürülür. Məsələn, İgG γ 1 sintez etməyə başlayan B-plazmatik hüceyrələrinin genomunda artıq μ -, δ - və G γ 3-genlərinin konstant sahələri olmur, yəni bu keçid prosesi DNT molekulunun delesiyasına səbəb olur. VDJ gen seqmentləri yığımın ilə qonşu konstant

sahənin genini əhatə etmiş ilkin transkriptdən bu iki sahələr arasındakı intron hissə splaysinqlə uzaqlaşdırıldıqdan sonra yeni ağır zəncirin m-RNT-si formalaşır, onun da translyasiyasından ağır zəncirinin molekulu sintez olunur.



Şəkil 8.16. İg sintezində keçid (sinif dəyişməsi) (Lidiard, 2004).

8.9. İmmunoqlobulinlərin müxtəlifliyinin təmin olunma mexanizmləri

İmmun sisteminin təkamülü prosesində immunoqlobulinlərin müxtəlifliyini (müxtəlif spesifikli anticisimciklərin yaranmasını) təmin edən bir neçə mexanizm yaranmışdır. Onlardan bəziləri B-limfositlərinin inkişafı dövründə antigensiz, digərləri isə yetkin B-limfositləri antigenlə qarşılaşdıqdan sonra həyata keçirilir. Ümumiyyətlə immunoqlobulinlərin müxtəlifliyini təmin edən mexanizmlərin aşağıdakı əsas üç tipini fərqləndirmək olar.

1. Somatik (genetik) rekombinasiya mexanizmi.

2. Yüngül (L) və ağır (H) zəncirlərin rekombinasiyası.
3. Somatik mutasiya.

Bunlardan birinci ikisi antigensiz, axırını isə antigenlə qarşılıqlı təsirdən sonra işə düşür. Birinci və üçüncü mexanizmlər DNT, ikinci mexanizm isə sintez olunmuş İg zəncirləri, yəni zülal səviyyəsində həyata keçirilir.

Artıq nəzərdən keçirilən somatik rekombinasiya (V_H və V_L genlərinin müvafiq olaraq VDJ və VJ-gen seqmentlərin təsadüfi rekombinasiyasından formalaşması) DNT səviyyəsində bölünməkdə və inkişafda olan hər bir limfositdə baş verir və onun sayəsində az miqdar ilkin limfositlərdən çoxlu miqdarda müxtəlif V_H və V_L genlərinə malik limfositlər yaranır. Təxmini hesablamalara görə V, D, J gen seqmentlərinin sadəcə rekombinasiyası nəticəsində siçanlarda azı 1000 müxtəlif V_L və 10000 müxtəlif V_H sahələri formalaşa bilər (hər iki zəncir üçün bir neçə yüz V, 4 J gen seqmentləri və ağır zəncir üçün azı 10 D gen seqmenti). Belə hesab olunur ki, B-limfositlərinin inkişafı dövründə V, D, J gen seqmentlərinin seçilməsi və rekombinasiyası təsadüfi xarakter daşıyır.

Somatik rekombinasiyasının miqdarını artırma bilən ikinci bir mexanizm bu seqmentlərin birləşmə nöqtələrinin müxtəlif olma ehtimalıdır. Bundan əlavə, V-gen seqmentinin 3'-kənar hissəsinə bir neçə nukleotid birləşdirən xüsusi ferment – oliqodezoks nukleozidtransferaza fermenti (TdT) də mövcuddur. Onun da fəaliyyəti sayəsində V_H və V_L sahələrinin müxtəlifliyi xeyli çoxalır.

İmmunoqlobulinlərin müxtəlifliyini artıran sadə mexanizmlərdən biri tam İg molekulunun formalaşması prosesindəki ağır və yüngül zəncirlərin kombinasiyasıdır. Əgər bu zəncirin bütün variantların bir-biriləri ilə birləşmə ehtimalı qəbul olunarsa, o vaxt, bu sadə mexanizm sayəsində siçanlarda İg müxtəlifliyi azı 10^7 -ə ($1000L \times 10000H$) çatır.

Genetik rekombinasiyada olduğu kimi somatik mutasiya mexanizmi də DNT səviyyəsində həyata keçirilir, lakin bu mexanizm yetkin B-limfositləri antigenlə aktivləşdirildikdən və İg sintezində keçid baş verdikdən sonra başlanır. Yəni somatik mutasiya naiv B-limfositlərinin plazmatik və yaddaş hüceyrələrə çevrilməsi dövrünü əhatə edir. Müəyyən edilmişdir ki, limfositlərin inkişafının bu mərhələsində onların xromosomlarının V-sahə genləri və onların yaxınlıqlarında somatik mutasiya digər sahələrə nisbətən daha yüksək olur. Bu hipermutasiyaların təsadüfi xarakter daşması və ya müəyyən mexanizmlərlə tənzimlənməsi

hələlik aydınlaşdırılmamışdır. Mutasiyalar içərisində, şübhəsiz ki, müxtəlif variantlar yaranmalıdırlar. Onlardan bəziləri antigenbirləşdirən sahənin antigen determinantlarına uyğunluğunu azaldacaq, digərləri isə yüksəldəcək. Axırıncı tip İg molekullarına malik olan limfositlər antigenlə daha asan qarşılıqlı təsir yaradacaq, daha möhkəm birləşəcək və daha effektiv immunoloji cavab yaratmağa qabil olacaqlar. Belə hesab olunur ki, somatik mutasiyalar nəticəsində immunoqlobulinlərin müxtəlifliyi 10-100 dəfə artır.

İmmunoloji reaksiyalar zamanı (əsasən ikincili immunoloji cavabda) somatik mutasiyalar sayəsində İg molekullarının antigenə qarşı affinliliyi yüksəlir. Buna affinliliyin (uyğunluğun) yetişməsi də deyilir. Bu öz təzahürünü, immunoloji cavada iştirak edən limfositlərin immunoloji reaksiyaların sonunda ifraz etdikləri İg molekullarının antigen affinliliyinin reaksiyanın başlanğıcında ifraz etdikləri molekullara nisbətən dəfələrlə yüksək olmasında tapır. Məsələn, tipik (adi) anticisimlərin antigenlə birləşmə sabiti (K qiyməti) 10^6 - 10^7 L/Mol arasında yerləşdiyi halda, immunizasiyadan sonra bu qiymət 10^8 - 10^9 L/Mol, bəzən isə 10^{12} L/Mol-a çatır. İmmunizasiya zamanı ümumi affinliliyin kəskin artması əslində asanlıqla izah oluna bilər. Anticismin üstünlük təşkil etdiyi şəraitdə, şübhəsiz ki, antigenə affinliliyi daha yüksək olan mutant formalar digər formalara nisbətən antigenlə birləşməkdə rəqabəti udaraq daha çox aktivləşəcəklər və nəticədə İg molekulları arasında onlar tərəfindən sintez olunanların miqdarı da yüksək olacaq. Bu isə ümumi affinliliyi yüksəldəcək.

8.10. İmmunoqlobulinlərin allotipləri və idiotipləri

İmmunoqlobulinlərin sinif və yarım siniflərə mənsubiyyətini göstərən izotipləri ilə yanaşı allotipləri və idiotipləri də fərqləndirilir.

Allotiplər. Əgər immunoqlobulinlərin izotipləri (sinif və yarım sinifləri) populyasiya və növ daxilində bütün fərdlər üçün xarakterikdirsə, allotiplər populyasiya daxilindəki allel genlərlə müəyyənləşdirildiyindən bəzi fərddə olduğu halda, digərlərində olmur (qan qrupu ABO allel variantları kimi). Ona görə də, bir fərddən götürülmüş İg molekulunun allel variantını ondan məhrum olan digər fərdə yeritdikdə (inyeksiya etdikdə), o, immunogen (antigen) kimi qəbul olunmur və ona qarşı immunoloji reaksiya yaranır.

Allotiplər arasındakı fərq adətən çox cüzdür. Onlar bir-birilərindən molekullarının L- və H-zəncirlərinin konstant sahələrindəki amin turşusu ardıcılıqlarındakı bəzi fərqlərə görə seçilir. Məsələn, K_m genetik markeri ilə işarə olunmuş χ –zənciri allotipində (insanda) konstant sahənin 191 vəziyyətindəki leysin valin amin turşusu ilə əvəz edilmişdir.

Allotiplər genetik əsasən malik olduqlarından nəsil-dən-nəsilə Mendel qanunlarına uyğun şəkildə ötürülür. Allel variantlar Ig molekullarının izotiplərindən fərqli olaraq adətən funksional aktivlikləri üçün əhəmiyyət kəsb etməyən bir göstəricidir.

İdiotiplər. İdiotip anticisim molekulunun antigen determinantını birləşdirən sahəsinə deyilir. O, müəyyən bir klona məxsus Ig molekullarında identik və unikal quruluşa malikdir. Ona görə də, əslində, hər bir individda (fərdə) idiotiplərin sayı onun qanında olan limfosit klonlarının miqdarı qədərdir (anticisim və ya immunoqlobulin repertuarı qədər).

Maraqlıdır ki, hər-hansı bir idiotipə malik (məs., A idiotipi) Ig molekulunu müəyyən miqdarda başqa bir fərdə və ya həmin fərdin özünə vurmaqla ona qarşı anticisim almaq mümkündür (məs., Ig molekuluna qarşı anti-A Ig molekulu). Yəni, A idiotipinə qarşı anti-A idiotipi yaranır. Başqa sözlə A idiotipi özünü antigen determinantı kimi aparır. Bu halda ona idiotip determinantı və ya idiotop deyilir (antigen determinantının epitop adlandırılmasına uyğun olaraq). Eksperimental dəlillər göstərir ki, immunoloji reaksiyalar zamanı hər-hansı bir antigenə qarşı yaranan anticismin qanda miqdarının artması onun immun sistemi tərəfindən yad maddə kimi qəbul olunması və bunun da sayəsində onun özünə qarşı anti-anticismin, bu axarıncıya qarşı isə anti-anti-anticismin və s. yaranmasına səbəb olur. Bu prosesin müəyyən qədər davam etməsi nəticəsində isə idiotip-anti-idiotip immunoloji toru əmələ gəlir. İmmunoloji tor yaranan hər bir anticisim molekulları özlərindən əvvəlki, onu induksiya edən anticisimlərlə birləşərək onun fəaliyyətini zəiflədir. İlk dəfə Jerne tərəfindən təsvir edilən və immunoloji reaksiyaların tənzimlənməsində mühüm rolə malik olması göstərilən bu immunoloji tor nəzəriyyəsi 1984-cü ildə Nobel mükafatına layiq görülmüşdür.

8.11. Anticisimlərin immunoloji müdafiədə rolu

İmmunoloji cavab reaksiyalarında anticisimlərin iştirakı ilə antigenin zərərsizləşdirilməsi aşağıdakı üç əsas üsulla yerinə yetirilir: 1. Anticisimlərin birbaşa təsiri ilə. 2. Komplement sisteminin köməyi ilə. 3. Effektor hüceyrələrin köməyi ilə.

1. Anticisimlərin antigeni birbaşa zərərsizləşdirilməsi. Bəzi hallarda anticisimlər viruslar və toksiki maddələrə birbaşa birləşərək onları neytrallaşdırırlar. Bu, o vaxt mümkün olur ki, anticisim molekulu virus və toksiki maddələrin bioloji aktivlikləri ilə əlaqədar olan sahələrlə birləşsinlər, onların hüceyrə səthlərindəki reseptorlarla qarşılıqlı təsirdə olmasına və hüceyrə daxilinə keçmələrinə imkan verməsinlər. Eyni üsulla anticisimlər, əlverişli şəraitdə İgA sinfinə mənsub anticisimlər bakteriyalarla birləşərək onların selikli qişanın epitel hüceyrələri ilə birləşməsinin qarşısını alırlar. Anticisimlər, həmçinin, bakteriyaları aqqlütinasiya edərək onların selikli qişanın təbəqələrində çoxalmalarına maneçilik törədirlər. Bundan əlavə, bəzi hallarda anticisimlərin mikroorqanizmlərin səthlərindəki xüsusi reseptorlarla birləşməsi hədəfin proqramlaşdırılmış ölümünə (apoptozuna) gətirib çıxarır.

2. Komplement sisteminin köməyi ilə zərərsizləşdirilmə. Anticisimlərin infeksiyalara qarşı mübarizəsinin digər üsullarından biri onların komplement sisteminin aktivləşdirilmələri ilə bağlıdır. Bu xüsusiyyət əsas etibarilə İgG və İgM sinfinə mənsub anticisimlərə xasdır. Onlar mikroorqanizmlərin səthlərindəki antigenlə birləşərək həmin sahədə komplementin aktivləşməsinin klassik yolunun işə düşməsinə induksiya edirlər. Bundan sonra patogenin məhvi müxtəlif yollarla başa çatdırılır:

- a) Komplementin komponentlərinin yığılması axıra kimi davam edir və onun nəticəsində yaranmış litik kompleks mikroorqanizmi lizisə uğradır.
- b) Komplementin komponentlərinin parçalanma məhsulları olan anafilotoksinlər (C5a, C3a) mastosit və bazofillərin səthlərindəki müvafiq reseptorlarla birləşərək onları aktivləşdirir və onlar tərəfindən kəskin iltihabın yaranmasını induksiya edir.
- c) Mikroorqanizmin səthinə birləşmiş komplementin komponentlərinin parçalanma məhsulları (məs., C3b, C4b və s.) hədəfi opsonlaşdırır və onun faqositoza uğradılmasını asanlaşdırır. Bundan əlavə, C5a fraqmentinin neytrofillərin səthlərindəki reseptorları ilə birləşməsi onlarda “oksigen partlayışının” induksiyasına və hədəfin bu mexanizmlə məhv etməsinə səbəb olur.

- d) Komplementin aktivləşməsi zamanı ətraf mühitə ötürülən C5a fraqmenti güclü hemotaksiki aktivliyə malik olduğundan immun hüceyrələrinin (əsasən neytrofillərin) iltihab sahəsinə cəlb olunmalarını sürətləndirir və faqositozun effektiv həyata keçirilməsinə imkan yaradır.

3. Effektor hüceyrələrin köməyi ilə zərərsizləşdirilməsi. İmmun sisteminin bir sıra effektor hüceyrələrinin, o cümlədən, neytrofillərin, makrofaqların və eozinofillərin səthlərində İgG və İgA molekullarının Fc sahələrinin reseptorları (FcR) ekspressiya olunur və reseptorlar da onlara səthləri İgG və İgA anticisimləri ilə örtülmüş (opsonlaşdırılmış) hədəflərin asanlıqla tutulub faqositoza uğradılmasına imkan verir. Faqositoz prosesi ilə yanaşı, Fc reseptorları ilə tapılmış bu hədəf hüceyrələri neytrofillər, mononuklear faqositlər, eozinofillər və təbii killerlərin bir növü olan K-killerlərlə antigen-asılı hüceyrə sitoksiki aktivliyi adlanan mexanizmlə də məhv edilə bilərlər. Bu halda faqositozdan fərqli olaraq hədəfin zərərsizləşdirilməsi immun hüceyrələri tərəfindən onun səthinə toksiki maddələr (məs., α -şiş nekrozu faktoru) ifraz etməklə həyata keçirilir.

İgE molekulları isə immunoloji cavabda öz funksiyalarını kəskin iltihab prosesini induksiya etməklə yerinə yetirirlər. Mastosit və bazofillər üzərində onların müvafiq reseptorları var. Bu reseptorlarla birləşmiş İgE molekulları orada özləri də reseptor funksiyası daşıyırlar. Mastosit və bazofillərin səthlərində antigen-anticisim (İgE) kompleksinin yaranması bu hüceyrələrin aktivləşməsinə və onlar tərəfindən kəskin iltihabın yaradılmasına səbəb olur. Mastosit və bazofillərin ifrat stimulyasiyası patologiya ilə nəticələnir.

8.12. Humoral immunoloji cavab

8.12.1. Aktivləşmə siqnalının ötürülməsi

Artıq qeyd olunduğu kimi, B-limfositlərinin antigen reseptorları funksiyasını onların səthlərində yerləşən İg molekulları yerinə yetirir. Yetkin (naiv) B-limfositləri identik antigenbirləşdirən sahəyə malik İgM və İgD molekulları ekspressiya edirlər. Bu immunoqlobulinlər transmembran zülallarıdır. Onların sitoplazmadaxili hissələri çox qısadır və cəmi üç amin turşusu qalığından ibarətdir. Belə hesab olunur ki, İg molekullarının bu hissələrinin qısalığı və amin turşusu tərkibi onlara antigen-anticisim

birleşməsi siqnalını hüceyrə daxilinə ötürməyə imkan vermir. Siqnalın ötürülməsi molekul kütləsi təxminən 20 kDa-a bərabər, İg molekulu ilə assosiasiya olunmuş və onunla birlikdə BCR kompleksini əmələ gətirən digər transmembran zülalları – İgα (CD79a) və İgβ (CD79b) molekulları ilə həyata keçirilir. İgα və İgβ molekullarının kifayət qədər uzunluğa malik hüceyrədaxili polipeptid “quyuqları” üzərində kinazalarla fosforlaşdıraraq aktivləşmə prosesini işə sala bilən immuno-tirozin aktivləşmə motivləri (İTAM) adlanan sahələr mövcuddur (bax. BCR kompleksi). T-limfositlərinin aktivləşməsinin ilk mərhələlərində olduğu kimi, bu halda da İTAM-ləri fosforlaşdıran kinazalar membranın xolesterolla zəngin sahələrində BCR kompleksilə assosiasiya olunmuş şəkildə yerləşirlər. Antigen-İg-reseptor qarşılıqlı təsiri siqnalı ilə fosforlaşan İTAM-lər öz növbəsində sonrakı kinazalar və fosfotazalarla bağlı və xarici siqnallarla dəyişdirilə bilən bir sıra biokimyəvi prosesləri işə salırlar. Molekulyar səviyyədə bu antigen-anticisim xarici siqnalının sitoplazmadan keçərək DNT-yə ötürülməsi və orada transkripsiya prosesini induksiya etməklə B-limfositlərinin proliferasiyasına (bölünməsinə) və bir sıra bioloji aktiv maddələrin, o cümlədən də, sitokinlərin və anticisimlərin sintezi və ifrazına təsir göstərmək deməkdir.

İgα və İgβ molekulları antigen-anticisim siqnalının hüceyrə daxilinə ötürülməklə yanaşı, həmçinin İg molekullarının yığılmasında, hüceyrə səthində ekspressiyasında və ümumiyyətlə BCR kompleksinin formalaşmasında mühüm rol oynayırlar.

BCR kompleksi tərəfindən ötürülən siqnal onun ko-reseptor kompleksi əmələ gətirən bir sıra zülalları ilə tənzimlənir. Eyni bir antigenlə birləşdikdə BCR və ko-reseptor kompleksləri assosiasiya olunurlar. Ko-reseptorlara CD21 (komplement reseptoru 2 və ya CR2), CD32 (İgG-nin Fc sahələrinin reseptoru və ya FcγRIIB) və CD19 (siqnalötürücü molekul) aiddirlər. Onlar B-limfositlərinin səthində İg molekullarına nisbətən daha tez peyda olurlar. Antigen BCR və ko-reseptor qarşılıqlı təsirinin xüsusiyyətlərindən asılı olaraq hüceyrə daxilinə ötürülən xarici siqnal gücləndirilə və ya zəiflədilə bilər (müvafiq olaraq pozitiv və neqativ tənzimlənmə).

B-limfositə öz funksiyalarını yerinə yetirmək üçün şübhəsiz ki, aktivləşdirilməlidirlər. Bunun üçün antigenin limfositin reseptoru ilə tutulması (antigen-anticisim siqnalı və ya siqnal 1) vacibdir, lakin kifayət deyil. Aktivləşmənin baş verməsi üçün limfosit bir siqnal da almalıdır

(siqnal 2). Bu siqnal T-limfositləri tərəfindən göndərilir. İkinci siqnalın olmaması adətən hüceyrənin anergiyasına və ya apoptozuna gətirib çıxarır. Əslində siqnal 1 B-limfositini T-limfositə ilə produktiv qarşılıqlı təsir yaratmağa hazırlayır. İkinci siqnalın yaranması üçün B və T-limfositləri səthlərindəki əlavə reseptorları ilə (məsələn, B-limfositlərinin II sinif MHC antigen peptidi, B7 və CD40 reseptorları müvafiq olaraq T-limfositlərinin TCR, CD28 və CD40L səthi molekulları ilə) qarşılıqlı təsirdə olmalıdırlar. B-limfositlərinin bir qismi T-limfositlərsiz də aktivləşə bilərlər. Bu cür xüsusiyyət multivalent antigen determinantına malik antigenlərlə aktivləşdirilən T-limfositlərində müşahidə edilir. Zülal təbiətli antigenlərə cavab reaksiyaları isə T-helperlərin iştirakı ilə yaranır.

8.12.2. B-limfositlərinin aktivləşməsi

İmmunoloji cavab reaksiyalarının yaradılmasında T-limfositlərinin köməyinə ehtiyacın duyulub-duyulmamasından asılı olaraq B-limfositlərinin B1 (ehtiyacı olmayanlar) və B2 (ehtiyacı olanlar) tipləri fərqləndirilir. B1 limfositləri əsasən ontogenezin ilk mərhələlərində əmələ gəlirlər. Onların sonrakı inkişafı sümük iliyindən kənarında gedir. Aktivləşmiş B1 limfositləri genetik rekombinasiya nəticəsində formalaşmış və yetkin limfositlər üçün xarakterik sabit, aşağı affinlikli antigenbirləşdirən sahəyə malik İgM molekulları ifraz edirlər. Bu tip limfositlər mikrob mənşəli multivalent (multimer) antigenləri (saxarid və liposaxaridləri) tanıyırlar və immunoloji cavabı T-helperlərsiz yaradırlar. B1 hüceyrələrinə T-asılı olmayan B-limfositləri də deyilir.

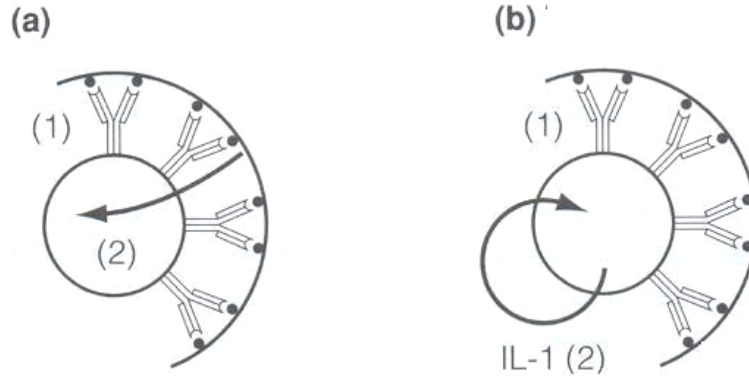
B2 limfositləri humoral immunitetin əsas hüceyrələridirlər. Onların böyümə və inkişafı sümük iliyində gedir. Onlar T-helperlərsiz immunoloji cavab yarada bilmirlər və apoptozu uğrayırlar, yəni T-asılı limfositlərdirlər. Aktivləşdikdən sonra yüksək affinlikli İgG, İgA və İgE ifraz edən plazmatik hüceyrələrə çevrilirlər.

B-limfositlərini aktivləşdirmək xüsusiyyətlərinə görə antigenlər özləri də iki kateqoriyaya – timusasılı olmayan və timusasilı antigenlərə bölünürlər. Birincilər B-limfositlərini bilavasitə T-limfositlərsiz, ikincilər isə T-limfositlərinin iştirakı ilə aktivləşdirirlər.

Timusasılı olmayan antigenlər əsas etibarilə B1 tip limfositlər tərəfindən tapılırlar. Onların da I və II tipləri fərqləndirilir.

Birinci tip antigenlərə bakterial polisaxaridləri misal göstərmək olar. Onlar yüksək qatılıqda B-limfositlərinin çoxunu səthlərindəki reseptorların

spesifikliyindən asılı olmayaraq aktivləşdirə bilirlər. Onların tərkiblərindəki xüsusi mitogen komponentlər yaratdıqları signal 2-ni hüceyrə daxilinə birbaşa, birinci (antigen-reseptor) signalla induksiya edilən ilkin biokimyəvi proseslərsiz ötürə bilirlər (şək. 8.17).



Şəkil 8.17. B-limfositlərinin T-asılı olmayan antigenlərlə aktivləşdirilməsi (Lidiard, 2004).

a) I tip T-asılı olmayan antigenlə aktivləşdirmə (ox işarəsi mitogen komponent tərəfindən signalın ötürülməsini göstərir); **b)** II tip T-asılı olmayan antigenlə aktivləşdirmə (ox aktivləşmə signalının autokrin İL-1 ilə ötürülməsini göstərir)

İkinci tip timusasılı olmayan (timussuz, yəni T-limfositlərsiz) antigenlərə pnevmokokk təbiətli polisaxaridlər aiddirlər. Bu antigenlərin prosesinqi çətin getdiyindən onlar dalaq və limfa düyünü makrofaqları üzərində uzun müddət ərzində qalır və onların B-limfositlərinin reseptorları ilə tutulması B-limfositlərinin T-helperlərsiz aktivləşməsinə səbəb olurlar. B-limfositlərinin normal aktivləşməsi üçün lazım olan ikinci signal onların özlərinin sintez etdikləri (autokrin) İL-1 tərəfindən yaradılır. Digər tərəfdən, T-limfositlərinin ifraz etdikləri sitokinlərin tərəfindən aktivləşmənin intensivliyi gücləndirilə bilər.

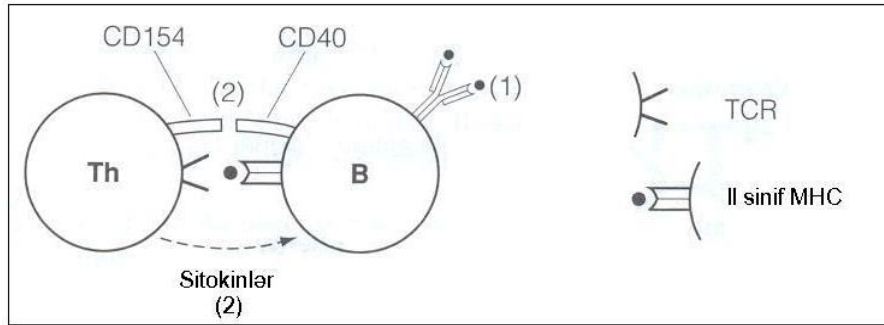
Antigenlərin çoxuna qarşı yaradılan humoral immunoloji cavabların əksəriyyəti T-limfositlərinin iştirakını tələb edir. Bu tip reaksiyalar əsasən B2 tipli limfositlər tərəfindən həyata keçirilirlər. T-limfositləri (T-helperlər) B-limfositlərinin tam (normal) aktivləşmək üçün zəruri olan signal 2 ilə

təchiz edirlər. Yalnız bu siqnaldan sonra B-limfositlərinin proliferasiyası, differensiasiyası və anticisim ifraz etmələri mümkün olur. T-helperlər həmçinin anticisimlərin sintezində keçidi və affinitiyin yetişməsi (yüksəlməsi) proseslərini də həyata keçirirlər. Onlarsız bu proseslər baş vermir. Siqnal 2-nin olmaması B-limfositlərinin anergiyası və ya apoptozuna səbəb olur.

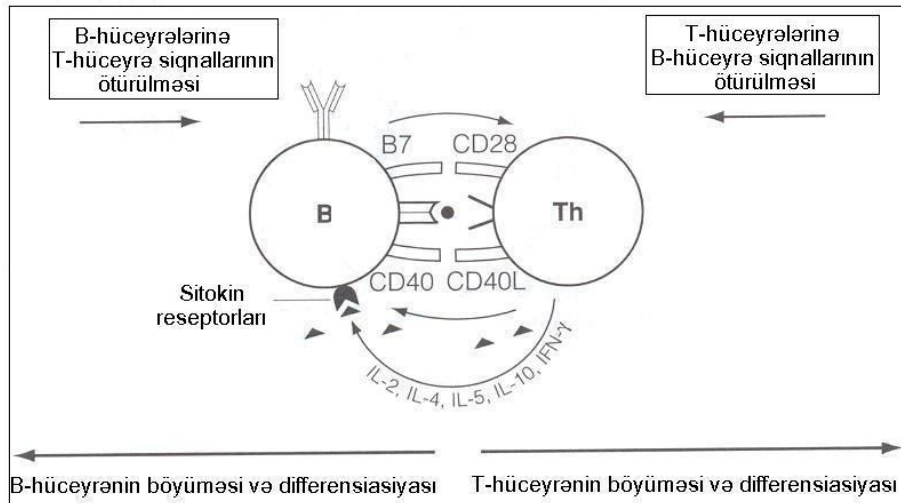
B və T-limfositləri arasındakı qarşılıqlı əlaqə onların səthlərindəki müvafiq reseptor-liqand komplekslərinin yaranması sayəsində mümkün olur. İlk növbədə antigen B-limfositlərinin antigen reseptorları tərəfindən tanınır və tutulur. Antigen-reseptor kompleksinin bir qismi hüceyrənin aktivləşməsi üçün vacib olan siqnal 1 yaradır. Reseptorlar tərəfindən tutulmuş antigenin çoxu isə B-limfositə tərəfindən udulur və prosesinqə uğradılır. Sonra antigenin fraqmentləri II sinif MHC molekulları ilə birləşərək hüceyrənin səthində MHC II-antigen peptidi kompleksi şəklində ekspressiya olunur və T-helperlərə təqdim edilir. Bu kompleks T-helperlərin spesifik TCR-lərilə (T hüceyrə reseptorları, *T cell reseptor*) tapılır və nəticədə MHC-antigen peptidi-TCR kompleksi və bunun da sayəsində B- və T-limfositləri arasında qarşılıqlı əlaqə yaranır. Daha sonra bu əlaqə digər səthi adgeziv molekullarla möhkəmləndirilir (şək. 8.18).

MHC-antigen peptidi-TCR kompleksinin formalaşmasından yaranan siqnal hüceyrə daxilinə ötürülərək T-helperləri aktivləşdirir. Onlar CD154 (CD40L) ekspressiya etməyə başlayır. CD154 B-limfo-

a)



b)



Şəkil 8.18. B-limfositlərinin T-helperlərlə aktivləşdirilməsi və onlar arasındakı qarşılıqlı təsir, (Lidiard, 2004)

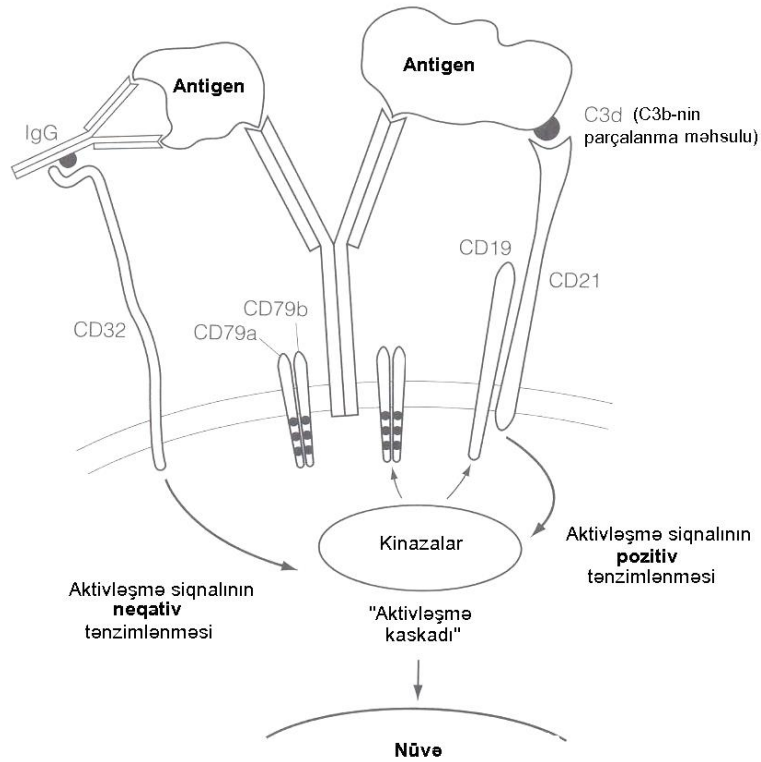
a – B-limfositlərinin T-limfositləri ilə aktivləşdirilməsi (2 rəqəmi II siqnalını göstərir); **b** – T və B-limfositlərinin bir-birini qarşılıqlı aktivləşdirilməsi

sitlərinin səthlərindəki reseptor – CD40-la birləşir və bu körpücük vasitəsi ilə T-helperlər B-limfositlərinə siqnallar ötürərək onları aktivləşdirirlər. Aktivləşmiş B-limfositləri öz növbəsində səthi B7 molekulaları ilə T-helperlərin CD28 molekulaları ilə qarşılıqlı təsirə girərək onları yenidən aktivləşdirir. Nəticədə B- və T-limfositləri arasında yaranmış bu qarşılıqlı əlaqələr hər iki tip limfositin aktivləşməsinə səbəb olur. Daha sonra T-helper hüceyrələri bir sıra sitokinlər, o cümlədən, T-helperlərin özlərinin böyümə faktoru sayılan İL-2 və aktivləşmiş B-limfositlərinin böyümə və differensiasiya faktorları sayılan İL-4 və İL-5 ifraz etməyə başlayırlar. Bunun da sayəsində qarşılıqlı təsirdə olan B- və T-limfosit klonlarının ekspansiyası (çoxalması) və differensiasiyası baş verir. CD40-CD154 (CD40L) qarşılıqlı əlaqəsi B-limfositlərini böyümə mərkəzində məhviyyətə gətirir.

B-limfositlərin aktivləşməsi bir sıra biokimyəvi proseslərin induksiyası və güclənməsi ilə müşayiət olunur. Aktivləşmənin ilk

mərhələsində, artıq yuxarıda qeyd olunduğu kimi, antigen-reseptor kompleksinin yaranması və bu siqnalın (siqnal 1) hüceyrə daxilinə ötürülməsi nəticəsində BCR kompleksinin CD79a və CD79b molekullarının immuno-tirozin aktivləşmə motivləri (İTAM-lar) xüsusi kinazalar vasitəsi ilə fosforlaşdırılır və bunun da sayəsində B-hüceyrə siqnalı kaskadı işə salınır (şəkl. 8.19). BCR kompleksinə daxil olan digər reseptorlar (ko-reseptorlar) bu ilkin siqnalı dəyişdirməklə baş verən biokimyəvi proseslərin gedişinə müdaxilə edə bilər. Məsələn, komplement reseptoru CD21 molekulunun antigenin səthində birləşmiş C3d fraqmenti (C3b-nin parçalanma məhsulu) ilə qarşılıqlı təsiri B-limfositinin aktivləşdirilməsini gücləndirən pozitiv siqnal yaradır. T-limfositlərinin aktivləşdirilməsindəki kimi B-limfositlərinin aktivləşdirilməsi də fosfatazalar və kinazaların iştirakı ilə həyata keçirilir.

B-limfositi və T-helper arasında birbaşa kontaktın yaradılması və onların bir-birilərinə lazımi siqnalların ötürülməsi sayəsində hər iki tip hüceyrə aktivləşir. Aktivləşmiş T-helperlər bir sıra sitokinlər sintez və ifraz etməyə başlayır, aktivləşdirilmiş B-limfositlərinin səthində isə onların reseptorları peyda olur. Bu isə B-limfositlərinə T-helperlər tərəfindən ötürülən sitokin siqnallarını qəbul etməyə imkan yaradır. Müvafiq sitokinlərin təsirindən aktivləşmiş B-limfositlərinin bir qismi

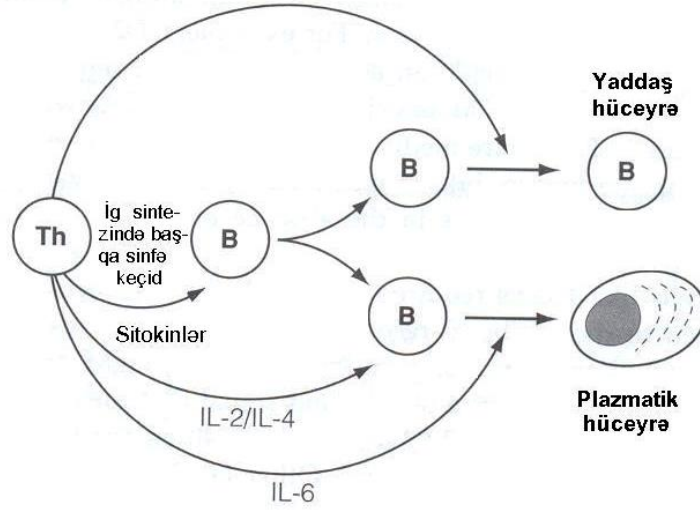


Şəkil 8.19. Aktivləşmə signalının BCR kompleksi tərəfindən ötürülməsi və onun intensivliyinin ko-reseptorlarla tənzimlənməsi, (Lidiard, 2004)

plazmatik, digər qismi isə yaddaş hüceyrələrinə çevrilir (differensiasiya edir) (şək. 8.20). Plazmatik hüceyrələr bir neçə gün ərzində intensiv sürətdə anticisimlər ifraz etdikdən sonra apoptoza uğrayaraq məhv olurlar, yaddaş hüceyrələr isə qonşu limfoid toxumalarda məskunlaşaraq yaşamaqda davam edirlər.

İlkin aktivləşmədən və İgG sinfinin sintezinə keçiddən sonra B-limfositlərinin neqativ rəqulyasiyaya həssaslığı yüksəlir. Neqativ signalın hüceyrə daxilinə ötürülməsi CD32 (FcγRIIB) ko-reseptoru vasitəsi ilə həyata keçirilir. Belə bir signal CD32 molekulu B-hüceyrə antigen reseptoru ilə birbaşa yox bu reseptorun kompleks əmələ gətirdiyi antigen üzərindəki

İgG molekulu vasitəsi ilə birləşməsi sayəsində yarana bilər. Neqativ siqnal B-limfositinin sonrakı aktivləşməsinin qarşısını alır.



Şəkil 8.20. B-limfositlərinin yaddaş və plazmatik hüceyrələrə differensiasiyası

Timusasılı olmayan antigenlərin B-limfositlərini aktivləşdirmə mexanizmi timusasılı olanlarınkindən tamamilə fərqlidir. Bu halda ikinci aktivləşmə siqnalı T-helperlər tərəfindən yox antigenin özü tərəfindən ötürülür. I tip timusasılı olmayan antigenlərdə bu siqnalı antigenin “mitogen” komponenti, ikincilərdə isə ko-reseptorların klasterləşməsi (qruplaşması) ilə nəticələnən multimer antigen determinantı və BCR qarşılıqlı təsiri yaradır. Timusasılı olmayan aktivləşmədə B-limfositlərinin CD40 reseptorlarının liqasiyası (birləşdirilməsi) baş vermədiyindən onlarda İgG sintezinə keçid də mümkün olmur.

8.12.3. Humoral immunoloji cavabın hüceyrəvi əsasları

Orqanizmə daxil olmuş antigen B-limfositlərinin antigen determinantını tanıya bilən reseptorlara malik klonlarının hüceyrələri tərəfindən tutulur (klonal seleksiya), prosessinqə uğradılır və MHC II-antigen peptidi kompleksi şəklində müvafiq T-helperlərə təqdim edilir. T-helperlər bu

komplekslə özlərinin spesifik TCR kompleksi ilə birləşirlər. T-helperlərin köməyi sayəsində antigenlə seçilmiş B-limfositləri aktivləşir, bölünüb-çoxalır (klonal ekspansiya) və onlardan törəyən hüceyrələrin bir qismi yaddaş, digər qismi isə plazmatik hüceyrələrə çevrilir.

Əgər orqanizm antigenlə (məs., mikrobla) ilk dəfə qarşılaşsınsa bu vaxt ona qarşı immun sistemi tərəfindən 4-5 gün müddətində davam edən immunoloji cavab reaksiyası yaradılacaqdır. Buna ilkin və ya birincili immunoloji cavab deyilir. Prosesin gedişində plazmatik hüceyrələr əvvəlcə həmin antigenə qarşı yönəldilmiş (həmin antigen spesifikliyinə malik) İgM molekulaları, sonra isə eyni spesifikli, lakin yüksək affinitetli İgG və ya digər izotiplərə məxsus anticisimləri ifraz etməyə başlayırlar. İg-lərin sintezində sinif keçidi T-helperlər tərəfindən ötürülən xüsusi siqnallar sayəsində həyata keçirilir. İmmunoloji cavab nəticəsində qanın plazmasında antigen spesifik anticisimlərin qatılığı kəskin artır. İfraz olunmuş bu anticisimlər antigenin B-limfositləri tərəfindən tutulmayan hissəsi ilə birləşir və faqositlər tərəfindən asanlıqla faqositoza uğradılan immun kompleksləri və ya presipitatlar əmələ gətirir.

Antigenə qarşı yaradılan immunoloji reaksiyanın intensivliyi onun orqanizmə daxil olmuş miqdarı ilə düz mütənasibdir. Antigen çox olduqda onun müvafiq klonların hüceyrələri tərəfindən tutulma ehtimalı da yüksək olur. Çoxlu miqdarda hüceyrələrin aktivləşməsi və klonal ekspansiyası, çoxlu miqdarda plazmatik hüceyrələrin yaranması və onlar tərəfindən çoxlu antigenspesifik anticisim molekulalarının ifraz olunması deməkdir və əksinə.

Humoral immunoloji reaksiya əslində antigenin özü tərəfindən induksiya edilir. Ona görə də antigen orqanizmdən uzaqlaşdırıldıqdan sonra B-limfositlərinin stimulyasiyası da dayanır (siqnal 1 kəsilir). Humoral immunitet özünün maksimal həddinə çatır və bunun da sayəsində qanın plazmasında spesifik anticisimlərin miqdarı antigeninkinə nisbətən üstünlük təşkil etməyə başlayır. Anticisimlərin immun kompleksi yaranmasında iştirak etməyən artıq hissəsi isə onların normal metabolizmi nəticəsində orqanizmdən uzaqlaşdırılır.

Birincili immunoloji cavab reaksiyası orqanizmin immun sisteminə müəyyən dəyişikliklərə gətirib çıxarır. Bu ilk növbədə özünü həmin antigen spesifiklikli B-limfosit hüceyrələrinin miqdarının çoxalmasında və daha intensiv immunoloji cavab yaratmaq xüsusiyyətinə malik yaddaş hüceyrələrinin peyda olmasında göstərir. Onların antigen reseptoru funksiyasını artıq İgM yox, daha yüksək affinlikli İgG və digər izotiplərə

mənsub olan İg molekulları yerinə yetirirlər. Həmin antigenlə immun sistemi yenidən qarşılaşdıqda bu dəfə immunoloji cavab məhz bu hüceyrələrin aktivləşməsi və plazmatik hüceyrələrə çevrilməsi nəticəsində yaranır. Onlar tərəfindən yaranan reaksiya ikinci immunoloji cavab reaksiyası adlanır. Birincili immunoloji cavabdan o, özünün bir sıra xüsusiyyətlərinə görə fərqlənir:

1. Qan zərdabında anticisimlərin immunoloji cavab üçün lazımı qatılığının yaranmasına sərf olunan vaxt (laq period) qısalır.
2. Reaksiyada iştirak edən plazmatik hüceyrələrin sayı çoxalır.
3. Anticisimlər daha intensiv ifraz edilirlər və onların qanda qatılıqları yüksək olur.
4. Plazmatik hüceyrələr əsasən İgG izotipinə mənsub anticisimlər ifraz edir.
5. Anticisimlərin affinitəliyi yetişir (yüksəlir).

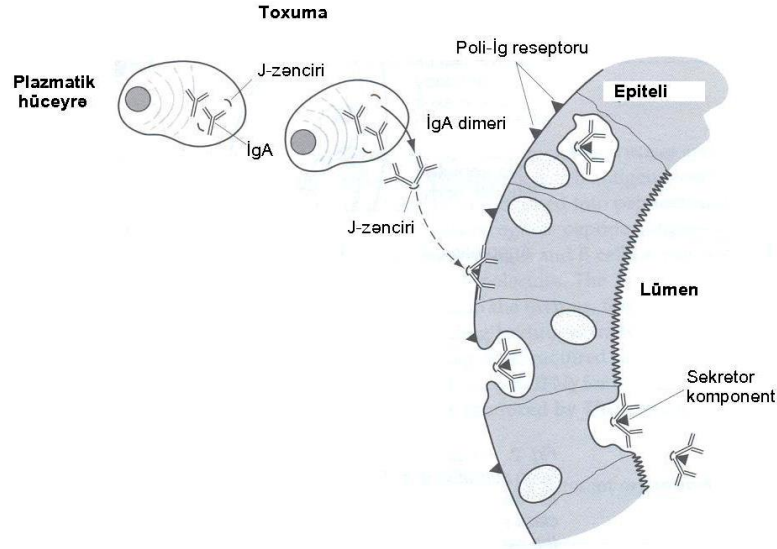
Müəyyən bir limfosit və onun bölünməsindən əmələ gələn qız hüceyrələr tərəfindən sintez olunan anticisim molekullarının identik (homogen, monoklonal) olmasına baxmayaraq, adətən hər hansı bir antigenə qarşı yaranan immunoloji cavab monoklonal yox, poliklonaldır (multiklonaldır), yəni sintez olunan anticisimlər heterogenidir. Antigen determinantının antigenin yalnız kiçik bir hissəsini təşkil etməsi, antigen üzərində adətən müxtəlif antigen determinantlarının olması, mikrob üzərində isə çoxlu miqdarda müxtəlif antigenlərin yerləşməsi nəzərə alınarsa, müəyyən bir mikroba qarşı yaranan immunoloji cavab reaksiyasının poliklonallığı və sintez olunan anticisim molekullarının heterogenliyi asanlıqla başa düşülə bilər. Hətta individual antigen determinantının özünə qarşı da sintez edilən anticisim molekulları çox vaxt heterogen olurlar. İmmunoloji cavabda rast gəlinən bu heterogenlik humoral müdafiədə mühüm əhəmiyyət kəsb edən şərtlərdəndir.

Bəzən oxşar və ya identik antigen determinantları müxtəlif antigenlər (molekullar, hüceyrələr və s.) üzərində rast gəlinir. Buna çarpaz-reaktivlik (*cross-reactivity*) deyilir. Çarpaz-reaktivlik hər hansı bir mikroba və ya virusa qarşı yaranmış immunitet sayəsində avtomatik olaraq orqanizmdə digər yoluxduçulara qarşı da immunitetin yaranmasına gətirib çıxarır. Bu fenomen bir sıra xəstəliklərə qarşı vaksinlərin alınmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Məsələn, eyni antigen determinantının virulent və antivirulent ştammlar və ya toksiki və qeyri-toksiki molekullar üzərində yerləşməsi təhlükəsiz formaların təhlükəli formalara qarşı vaksin hazırlanması üçün istifadə edilməsinə imkan verir.

8.12.4. Müxtəlif toxumalarda humoral immunoloji cavab

Antigenin orqanizmdə lokalizasiyası və onun kənarlaşdırılma mexanizmi müəyyən dərəcədə antigenin orqanizmə daxil olma yolundan asılıdır. Qan damarına düşmüş antigenlər adətən dalaqda tutulur və zərərsizləşdirilir. Burada onlar B-limfositləri, yerli makrofaqlar və dendritli hüceyrələr tərəfindən tutulub endositoz və faqositoz prosesinə uğradıldıqdan sonra onların səthində MHC II-antigen peptidi (determinatı) şəklində ekspressiya olunur və T-helper hüceyrələrinə təqdim edilir. T-helperlər səthlərindəki spesifik TCR reseptorları ilə bu komplekslə birləşərək aktivləşir və öz növbəsində həmin antigeni təqdim edən B-limfositləri ilə kontakta girərək onları aktivləşdirirlər. Nəticədə humoral immunoloji cavab reaksiyası yaranır.

Selikli qısa toxumalarına daxil olmuş antigenlər epitelinin alt qatlarında, o cümlədən, badamcıqlarda və Peyer törəmələrində yerləşən B-limfositləri ilə qarşılaşırlar. Dalaqdakı kimi burada da onlar B-limfositlərinin antigen reseptorları ilə tutulur, prosessinqə uğradılır və T-helperlərə təqdim edirlər. Th2 hüceyrələrinin köməyi əsasında B-limfositləri aktivləşərək humoral immunoloji cavab reaksiyası yaradırlar. Selikli qısa toxumalarındakı B-plazmatik hüceyrələri tərəfindən sintez olunan İg molekullarının çoxu İgA2, az miqdarı isə İgE izotipinə aid anticisimlərdir. Özü də bu plazmatik hüceyrələr İgA2-ni dimer (İgA2)₂ formada ifraz edirlər. Sonra (İgA2)₂ epitel hüceyrələrinin bazal hissələrinin səthlərindəki poli-İg-reseptoru adlanan (epiteli mənşəli) molekullar tərəfindən tutulur, endositoz nəticəsində hüceyrə daxilinə keçirilir və hüceyrənin əks tərəfinə nəql olunaraq oradan (apikal hissədən) ekzositoz vasitəsilə lümenə (bağırsaqların mənfəzinə) ötürülür (şək.8.21). Belə hesab olunur ki, poli-İg-reseptoru İgA-nın transportuna və proteazalardan qorunmasına xidmət edir. İgA-nın ekzositozu zamanı poli-İg-reseptorunun bir hissəsi parçalanır, onun İgA ilə birləşmiş qalığı isə sekretor komponent adlanır. Beləliklə, İgA özünün əsas müdafiə funksiyasını selikli qısa toxumaları üzərində yerinə yetirir (bax İgA).



Şəkil 8.21. İgA molekullarının epitelidən lümenə ötürülməsi

Toxumalara və toxuma mayesinə keçmiş antigenlər limfa axını vasitəsi ilə limfa düyünlərinə gətirilir. Burada da antigenlər B-limfositləri, makrofaqlar və dendritli hüceyrələr tərəfindən tutulur, prosessinqə uğradılıb T-helperlərə təqdim edilir və B- və T-limfositləri qarşılıqlı təsiri sayəsində humoral immunoloji cavab reaksiyası yaranır.

Dəridə Langerhans hüceyrələri tərəfindən tutulmuş antigenlər də limfa vasitəsilə yaxınlıqdakı limfa düyünlərinə aparılır. Miqrasiya zamanı Langerhans hüceyrələri antigeni prosessinqə uğratmaqla yanaşı özləri də metamorfoza məruz qalaraq əvvəl örtüklü, sonra isə dendritli hüceyrələrə çevrilirlər və limfa düyünlərində antigenin fraqmentini T-helperlərə təqdim edirlər. Axırncıların köməyi sayəsində B-limfositləri tərəfindən humoral immunoloji cavab yaranır.

Limfa düyünlərində immunoloji cavabın yaranması üçün ideal şərait mövcuddur. Bu prosesin həyata keçirilməsi üçün vacib olan hüceyrələrin hamısı burada məskunlaşırlar. B- və T-limfositlərin limfa düyünlərinin müxtəlif sahələrində - B-limfositləri follikullarda, T-limfositləri isə parakortikal sahədə toplanırlar. Hər bir follikulun mərkə-

zində intensiv bölünməkdə olan B-limfositlərindən ibarət çoxalma (rüşeym) mərkəzləri yerləşir.

Periferik limfoid toxumaların (məs., limfa düyünlərinin, dalağın) çoxalma mərkəzlərində B-limfositlərinin yetişməsində vacib olan üç mühüm proses – yaddaş hüceyrələrinin yaranması, İg sintezində keçid və anticisimlərin affinitiyinin yetişməsi həyata keçirilir. Bu toxumalarda follikulların iki tipi fərqləndirilir (bax. limfa düyünləri, dalaq). Birincili follikullarda B-limfositləri aqreqlər şəklində yerləşirlər. B-limfositləri burada antigenlə aktivləşdirildikdən və T-helperlərdən kömək aldıqdan sonra bölünür, follikullar dendritli hüceyrələr ilə kontakta girir və çoxalma mərkəzini əmələ gətirir. Çoxalma mərkəzləri az miqdar aktivləşmiş B-limfositlərindən təşkil olunurlar. Bu cür B-hüceyrələri səthlərindəki İgM və İgD reseptorlarını itirir və onun yerinə İgG (adətən dalaq və limfa düyünlərində) və ya İgA (adətən selikli qişa toxumasında) ekspressiya etməyə başlayırlar (İg sintezində keçid). Bölünmə zamanı həmçinin variabel sahə genlərinin hipermutasiyası baş verir və onun da sayəsində çoxalan hüceyrələrin populyasiyası daxilində antigen reseptorları bir-birilərdən amin turşusu ardıcılıqlarına görə az da olsa fərqlənirlər. Mutasiyalar nəticəsində elə hüceyrələr peyda ola bilər ki, onun reseptorunun onu aktivləşdirən antigenə qarşı affinitiyi itir və ya aşağı düşür. Bu cür hüceyrələr sonrakı aktivləşdirmədən məhrum olduqlarına görə apoptoza uğrayırlar. Digər tərəfdən, mutasiyalar bəzi limfositlərin antigenə qarşı affinitilik dərəcəsini artırma da bilər. Bu cür hüceyrələr antigenlə daha möhkəm birləşib aktivləşirlər və dendritli hüceyrələrlə kontakta girirlər. Beləliklə də, yüksək affinitikli reseptorlara malik B-limfositləri seçilir (müsbət seleksiya), onlar yaşamaqda davam edir, bölünüb-çoxalır və onların bir hissəsi yaddaş, digər hissəsi isə yüksək affinitikli anticisimlər sintez edən plazmatik hüceyrələrə çevrilirlər. Yaddaş hüceyrələri çoxalma mərkəzlərinin örtük hissəsində məskunlaşır, ya da qana keçərək resirkulyasiya edən (qanla dövr edən) limfosit puluna daxil olurlar.

9. HÜCEYRƏ TIPLİ T-İMMUNOLOJİ CAVAB

(MƏMMƏDOV Z.M.)

9.1. T-limfositləri və onların immunoloji cavabda rolu

Limfositlərin əsas populyasiyalarından biri T-limfositləridir. Yaşlı orqanizmdə onların miqdarı digər limfositlərə nisbətən xeyli çoxdur. Qanın limfositlərinin 70-80%-i onların payına düşür.

Morfoloji cəhətdən T-limfositlərinin əksəriyyəti B-limfositlərinə oxşayır, lakin onları B-limfositlərindən sitokimyəvi üsullarla və elektron mikroskopunda asanlıqla görünən Qoll cisimlərinə görə fərqləndirmək mümkündür. Qoll cisimciyi ilkin lizosomlarla əhatə edilmiş lipid damlasından ibarətdir.

T-limfositlərinin az bir qismi böyük qranulyar limfosit (BQL) quruluşu adlanan morfologiyaya malikdirlər. BQL tipli limfositlər digər limfositlərdən bir az böyükdürlər və onların sitoplazması ilkin azurofil qranullarla və mitoxondrilərlə zəngindir. BQL tipli limfositlərdə Holci aparatı daha yaxşı inkişaf etmişdir.

T-limfositlərinin əsas funksiyası orqanizmin hüceyrədaxili parazitlərlə (virus və mikroblarla) yoluxdurulmuş hüceyrələrini tapıb sıradan çıxarmaq və B-limfositlərinə humoral immunoloji cavab yaratmaqda kömək etməkdir. Onlar bu funksiyanı orqanizmin hüceyrələrinin səthində yad antigen fraqmentlərinin olub-olmamasını yoxlamaqla yerinə yetirirlər.

Orqanizmə düşmüş yad antigenlər orqanizmin hüceyrələri tərəfindən tutulub prosesinqə uğradıldıqdan sonra onların xətti peptidi MHC molekulları ilə kompleks formada hüceyrə səthində ekspressiya olunur. Məhz yalnız bu cür peptidlər T-limfositlərinin antigentanıyan reseptorları (TCR) tərəfindən tapılır və tutulur. B-limfositlərinin antigentanıyan reseptorlarından fərqli olaraq TCR molekulları mikroblarla və onların prosesinqə uğradılmamış polipeptidləri ilə birbaşa kontakta girə bilmirlər. Limfositlərin reseptorlarındakı bu fərqli xüsusiyyət B-limfositlərinə mübarizəni hüceyrəxarici, T-limfositlərinə isə hüceyrədaxili yoluxduruculara qarşı yönəltməyə imkan verir.

T-limfositlərinin iki əsas subpopulyasiyaları mövcuddur: T-helper ($CD4^+$) və T-sitotoksik ($CD8^+$) hüceyrələri. T-helper hüceyrələri antigen fraqmentini (peptidini) dendritli hüceyrələrin, makrofaqların və B-

limfositlərinin səthində MHC molekullarının II sinifi, T-sitotoksik hüceyrələri isə MHC molekullarının I sinfi ilə kompleks şəklində bütün nüvəli hüceyrələrin səthlərində tanınırlar. Buna T-limfositlərinin MHC antigenlərinə görə restriksiyası (məhdudlaşdırılması) deyilir. Bu restriksiyanın əsasında T-helperlərin CD4 zülallarının II sinif MHC, T-sitotoksik hüceyrələrinin isə CD8 zülallarının I sinif MHC molekullarının konstant sahələri ilə qarşılıqlı təsir yarada bilmələri durur.

T-limfositləri B-limfositlərində olduğu kimi çoxlu miqdarda klonlardan təşkil olunmuşlar və çox geniş antigen birləşdirən reseptor (TCR) repertuarına malikdirlər. T-limfositlərinin klonlarının və TCR repertuarlarının formalaşması onların timusda inkişafı dövründə baş verir. Bu prosesin gedişində həmçinin autoreaktiv T-limfositləri çıxdaşa məruz qalırlar.

Yetişmiş və periferik limfoid orqan və toxumalara keçmiş hər bir T-limfosit klonu özünün spesifik TCR molekulları ilə yalnız müəyyən bir antigen peptidi – MHC kompleksini tanıya bilir. Klonların və onların TCR molekullarının milyonlarla müxtəlif formalarda olmaları T-limfositlərinə MHC molekulu ilə birlikdə ekspresiya olunmuş istənilən antigen peptidinin tapılmağa imkan verir.

T-helperlərin (Th) özlərinin də iki subpopulyasiyası var – Th1 və Th2. Onlar bir-birilərindən immunoloji cavabda yerinə yetirdikləri funksiyalarına və sintez etdikləri sitokin yığımina görə fərqlənirlər. Th1 hüceyrələri əsasən makrofaqların hüceyrədaxili mikrobları, T-sitotoksik hüceyrələrin isə virusla yoluxmuş hüceyrələri məhv etməsinə kömək göstəririlər. Th2 hüceyrələri isə B-limfositlərin aktivləşərək yaddaş və anticisim ifraz edən plazmatik hüceyrələrə çevrilmələrinə yardım edirlər.

T-limfositləri də B-limfositləri kimi öz funksiyalarını yerinə yetirmək üçün aktivləşməlidirlər. Onların da aktivləşməsi üçün TCR-antigen peptidi – MHC molekulu kompleksindən alınan birinci aktivləşmə signalı kifayət etmir. Aktivləşmənin baş verməsi üçün ko-reseptorların və bir sıra səthi molekulların qarşılıqlı təsirindən yaranan ikinci aktivləşmə signalı T-hüceyrəsi daxilinə ötürülməlidir. Birinci signalın olması, ikincinin isə olmaması T-limfositlərini anergiya vəziyyətinə salır. Aktivləşmə signallarının hüceyrə daxilinə ötürülməsi T-limfosit klonlarının ekspansiyası (bölünüb-çoxalması), tələb olunan sitokinlərin və onların reseptorlarının genlərinin transkripsiyasının induksiyasına səbəb olur. Məsələn, İL-2 və onun reseptorunun genlərinin ekspressiyası T-

limfositlərinin klonal ekspansiyasının induksiyası üçün (autokrin induksiya) mühüm şərtlərdəndir. Aktivləşdirilmiş Th1 hüceyrələri makrofaqları aktivləşdirən γ -interferon, Th2 hüceyrələri isə B-limfositlərinin proliferasiyası üçün vacib olan İL-4 sintez edirlər. T-sitotoksik hüceyrələrinin aktivləşdirilməsi zamanı isə onlarda killing funksiyasını həyata keçirən effektor molekulları sintez olunaraq qranulalarda toplanır.

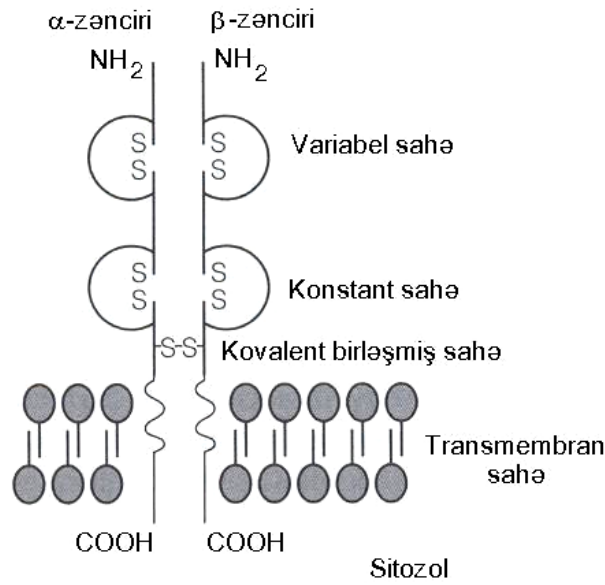
9.2. T-limfositlərinin antigentanıyan reseptorları

T-limfositlərin antigentanıyan reseptorları (TCR - T cell reseptor) yalnız bu hüceyrələr üçün xarakterikdirlər və onların səthlərində lokalizə olunurlar. Ona görə də TCR molekulu T-limfositlərinin müəyyənləşdirilməsində marker zülalı kimi istifadə edilə bilər. İg molekullarından fərqli olaraq onlara qan zərdabında, limfa və orqanizmin digər mayelərində rast gəlinmir, yəni onun ifrazat forması yoxdur.

TCR molekulları superimmunoqlobulinlər fəsiləsinə məxsus iki ($\alpha\beta$ və ya $\gamma\delta$) qeyri-identik və qeyri-bərabər transmembran polipeptid zəncirlərindən formalaşmış heterodimer qlikoproteindirlər. Bu zülal molekullarının yalnız 3-5 amin turşusu qalıqından təşkil olunmuş kiçik bir hissəsi sitoplazma daxilində, əsas hissələri isə hüceyrə xaricində yerləşirlər. Molekulların transmembran hissəsini isə 20-30 ədəd, əsasən müsbət yüklənmiş hidrofob amin turşu qalıqları əmələ gətirirlər. Polipeptid zəncirlər bir-biri ilə həm qeyri-kovalent, həm də membran yaxınlığında konstant sahələrin sistein qalıqlarının hesabına yaranan kovalent disulfid rabitəsi ilə birləşirlər. Hər bir T-limfositinin səthində təxminən $3 \cdot 10^4$ TCR reseptoru yerləşir. TCR reseptorunu əmələ gətirən zəncirlər quruluş prinsiplərinə görə İg molekullarına oxşadıqlarına görə immunoqlobulinlər superfəsiləsinə aid edirlər, yəni onların da hüceyrəxarici hissələri domenlər əmələ gətirirlər (şək. 9.1).

BCR reseptorlarından fərqli olaraq TCR reseptorlarının hüceyrəxarici hissələri yalnız bir variabel ($V_\alpha V_\beta$ və ya $V_\gamma V_\delta$) və bir konstant domeni ($C_\alpha C_\beta$ və ya $C_\gamma C_\delta$) əmələ gətirirlər. Antigen birləşdirən sahənin formalaşmasında hər iki zəncirin variabel domenləri iştirak edirlər. İg molekullarından fərqli olaraq TCR reseptorları iki yox, birvalentlidirlər və nativ (üçölçülü) antigen molekulunu deyil, onun prosesinqə uğradılması

sayəsində əmələ gəlmiş xətti antigen peptidinin MHC molekulu ilə kompleksini tanıyırlar.



Şəkil 9.1. T-limfositlərinin antigentaniyan reseptorunun sxematik quruluşu ($\alpha\beta$ -heterodimeri misalında)

Artıq qeyd olunduğu kimi, T-limfositlərinin səthində TCR reseptorlarının iki tipi aşkar edilmişdir. Bunlardan biri $\alpha\beta$, ikincisi isə $\gamma\delta$ zəncirlərinə malikdirlər. T-limfositlərinin əksəriyyəti $\alpha\beta$ tipli (periferik limfositlərin 95%-dən çoxu, timositlərin isə 99%-i), az bir qismi isə $\gamma\delta$ tipli TCR molekulları daşıyırlar. Hər iki tip TCR reseptorlu hüceyrələrin inkişaf yeri timus sayılır.

$\alpha\beta$ -TCR molekullarının spesifiklik dərəcəsi $\gamma\delta$ -TCR molekullarına nisbətən daha yüksəkdir. Birincilərin spesifikliyi daha geniş hüdudda dəyişir. İnsan T-limfositlərinin TCR molekullarının α -zəncirlərinin molekül kütləsi təxminən 50 kDa, β -zəncirinininki isə 39 kDa bərabərdir.

$\alpha\beta$ -TCR daşıyan T-limfositləri timusda pozitiv və neqativ seleksiyaya məruz qalırlar. Sonradan yetkin T-limfositləri periferik limfoid orqan və toxumalara keçir və inkişaflarını orada başa vururlar. Onların bir qismi, müvəqqəti də olsa periferik limfoid orqanlarının T-limfositlərinə

məxsus sahələrində məskunlaşırlar. Onların antigenlə qarşılaşması və aktivləşməsi məhz burada baş verir. Bunun üçün limfoid orqan və toxumalarda optimal şərait mövcuddur, çünki immun hüceyrələrinin çoxu, o cümlədən, antigentəqdimədən hüceyrələr bu hissədə toplanırlar.

$\gamma\delta$ -TCR daşıyan T-limfositləri timositlərin və periferik T-limfositlərin kiçik bir qrupunu təşkil edirlər. Morfologiyalarına görə onlar daha çox təbii killerlərə oxşayırlar. Onların da hüceyrələri sitoplazmadaxili qranulalarla zəngindir. γ və δ zəncirləri öz quruluş xüsusiyyətlərinə görə α və β zəncirlərinə bənzəyirlər.

$\gamma\delta$ -TCR daşıyan T-limfositləri $\alpha\beta$ -TCR tipli T-limfositləri üçün xarakterik olmayan, məsələn, istilik şoku zülalları, fosfolipidlər kimi antigenləri, özü də MHC molekularsız tanıyırlar. $\gamma\delta$ -TCR tipli limfositlərin immunoloji müdafiədə funksiyaları hələlik tam müəyyənləşdirilməmişdir. Onlara əsasən epiteli toxumalarında rast gəlindiyindən təsəvvür olunur ki, onlar özlərinin sitotoksiki və humoral aktivliklərini orqanizmin bu nahiyəsində həyata keçirirlər.

$\gamma\delta$ -TCR limfositləri də timusda inkişaf etdiklərindən və T-limfositləri üçün xarakterik səthi molekulara malik olduqlarından, belə hesab olunur ki, onlar təbii və qazanılmış immunitet arasında təkamüldə yaranmış aralıq forma hüceyrələridirlər. $\gamma\delta$ -TCR limfositlərində pozitiv və neqativ seleksiya prosesləri baş vermir.

TCR-reseptor kompleksi. TCR antigentanıyan reseptorlarının hüceyrədaxili sitoplazmatik «quyruq» hissələri çox qısadır və cəmi bir neçə amin turşusundan təşkil olunmuşdur. Bu qısalıq və həmçinin «quyruq» hissənin amin turşusu tərkibi TCR molekulalarına antigen peptidi-MHC-TCR molekulu kompleksi qarşılıqlı təsirindən yaranan aktivləşmə (birinci) signalını hüceyrədaxilinə ötürməyə imkan vermir. Bu funksiyalı TCR molekulaları ilə hüceyrə səthində kompleks əmələ gətirən digər zülal molekulaları yerinə yetirir.

TCR reseptor kompleksinin tərkibinə aktivləşmə signalının hüceyrədaxilinə ötürülməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən CD3 molekulu aiddir. CD3 bir neçə polipeptid, o cümlədən, γ , δ , ϵ zəncirlərindən təşkil olunmuşdur. Sıqnalötürücü kompleksin tərkibinə həmçinin bir cüt ζ zənciri də daxildir (şək.9.2).

T-limfositlərin antigeni tanımasında I və II sinif MHC molekulalarına görə restriksiya prosesini təmin edən CD4 və CD8 molekulalarıdır. CD4 qlikoproteini II sinif MHC molekulunun qeyri-polimorf sahəsi ilə birləşir və

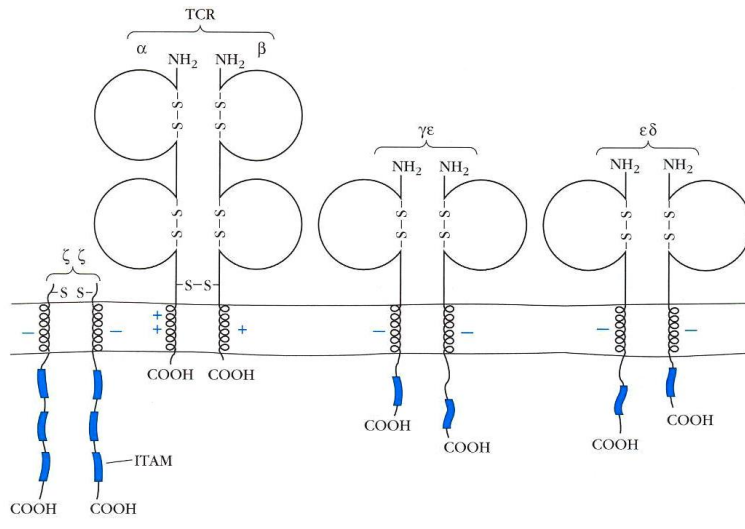
Th hüceyrələrini bu sinfə məxsus MHC molekulları ilə təqdim olunan antigen peptidləri ilə qarşılıqlı təsir yaratmağa vadar edir (II sinif MHC molekullarına görə restriksiya). Analoji olaraq CD8 molekulları bu funksiyamı T-sitotoksik hüceyrələri üçün yerinə yetirirlər. CD8 molekulu I sinif MHC molekulunun qeyri-variabel sahəsi ilə kontakta girir və T-killərləri onunla kompleks yaratmış antigen peptidinə malik hüceyrələrə doğru yönəldir. CD4 və CD8 koreseptorlarının sxematik quruluşu şək.9.3-də göstərilmişdir.

CD4 molekulu hüceyrə xaricində dörd İg-vari domen əmələ gətirən bir transmembran zülaldan ibarətdir. CD8 molekulu $\alpha\beta$ transmembran heterodimerlərindən (bəzən $\alpha\alpha$ homodimerindən) təşkil olunmuş zülaldır. Hər bir zəncirin hüceyrəxarici hissəsi bir İg-vari domen əmələ gətirir.

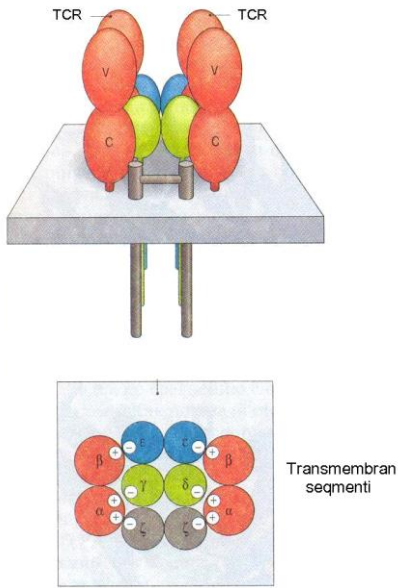
Onu da qeyd etmək lazımdır ki, CD4 və CD8 molekulları qanda ümumi T-limfositlərin 90-95%-ni təşkil edən $\alpha\beta$ -TCR reseptorlu hüceyrələrin əksəriyyəti üçün xasdır. Bu limfositlərin yalnız çox cüzi bir qismi CD4 və CD8 markerlərindən məhrumdurlar. $\gamma\delta$ -TCR-limfositlərində CD4 və CD8 molekulalarının paylanması çox qərībədir. Beləki, qanda dövr edən $\gamma\delta$ -TCR-limfositlərində göstərilən markerlər demək olar ki, yoxdur. Periferik limfa toxumalarında məskunlaşan limfositlərin çoxu isə CD8 markerinə malikdirlər.

TCR reseptorlarının normal fəaliyyətinin təmin olunması üçün iki əlavə ko-reseptorların – CD45 və CD28 iştirakı da tələb olunur. CD45 bir neçə izoformada mövcud olan yüksək molekullu transmembran zülaldır. Onun sitoplazmatik domeni tirozinfosfataza aktivliyinə malikdir və aktivasiya siqnallarının işə salınmasında iştirak edir. Müxtəlif izoformalar bir-birlərindən hüceyrəxarici A, B və C domenlərinin olub-olmaması ilə fərqlənirlər. Ən böyük izoformada bu domenlərin hər üçü olur. O antigenlə qarşılaşmamış, yəni aktivləşdirilməmiş T-naiv limfositləri üçün xarakterikdir. Onun mol. kütləsi 220 kDa və CD45RA simvolu daşıyan zülaldır. Aktivləşmə və differensiasiya proseslərində digər izoformalara keçid baş verir. T-yaddaş hüceyrələrində bu zülal CDRO formasında müşahidə olunur.

a)

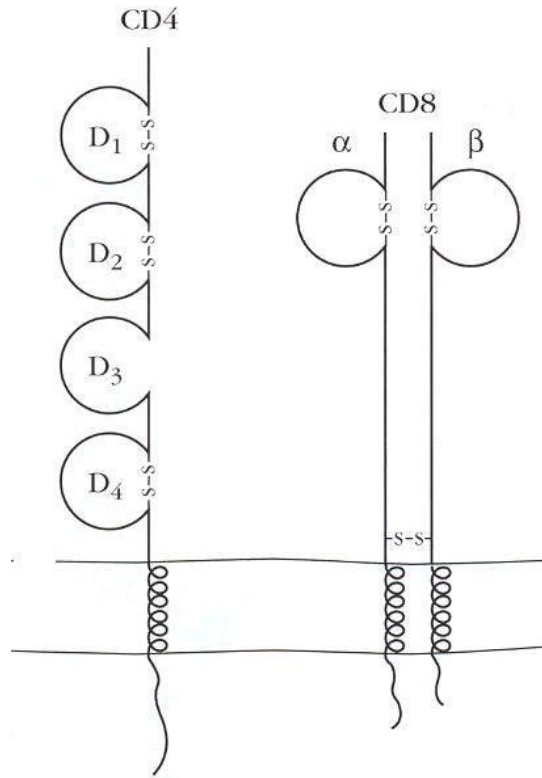


b)



Şəkil 9.2. TCR kompleksinin (TCR-CD3) quruluşu.

- a) TCR-CD3 kompleksinin domenli quruluşu;
- b) TCR-CD3 kompleksində polipeptid zəncirlərinin yerləşməsi



Şəkil 9.3. CD4 və CD8 koreseptorlarının quruluşu.

CD28 markeri T-helperlərin demək olar ki, hamısının, T-sitotoksik hüceyrələrin isə 60-70%-nin səthində rast gəlinir. Belə hesab olunur ki, aktivasiya siqnalının tam və dolğun ötürülməsində o da mühüm əhəmiyyət kəsb edir. CD28 molekulu aktivləşmiş T-limfositinin səthində TCR reseptoru ilə kompleks şəklində, naiv (aktivləşməmiş) limfositlərin səthində sərbəst şəkildə yerləşir.

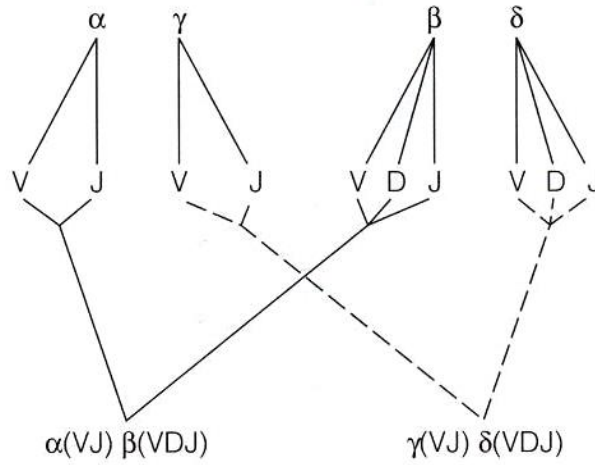
9.4. T-hüceyrə reseptorlarının formalaşması

B-limfositlərində olduğu kimi, T-limfositləri də klonal quruluşa malikdirlər, yəni milyardlarla T-limfosit hüceyrələri milyonlarla klonları

əmələ gətirirlər. Klonlar bir-birləridən səthlərində yerləşən TCR antigen reseptorunun spesifikliyinə görə fərqlənirlər, başqa sözlə individual T-limfositinin səthində yalnız bir quruluşda TCR molekulları ekspressiya olunur.

Klonların və TCR antigen reseptorlarının müxtəlifliyinin formalaşması T-limfositlərinin timusda inkişafı dövründə, rüşeym genlərinin rekombinasiyası nəticəsində baş verir.

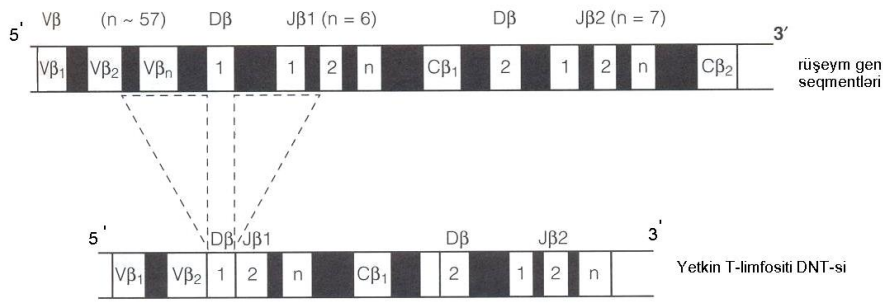
TCR molekullarının hər iki zəncirləri (α , β və ya γ , δ) İg molekullarındakı kimi, variabel (V) və konstant (C) sahələrdən təşkil olunmuşdur. Hər bir zəncir molekulunu kodlaşdıran genlər rüşeym xromosomlarda (pro-T-limfositlərinə) bir-birindən intronlarla ayrılmış gen seqmentləri şəklində yerləşmişlər. İg molekullarının rüşeym genlərinə analogi olaraq, TCR molekulunun yüngül (α və γ) zəncirlərinin V sahələri iki (V,J), ağır zəncirlərinin (β və ya δ) V sahələri isə üç (V, D, J) gen qrupu seqmentləri vasitəsi ilə kodlaşdırılırlar (şək. 9.4)



Şəkil 9.4. TCR molekullarının V geninin formalaşmasında istifadə olunan gen seqmentləri

Timusda T-limfositlərinin inkişafı zamanı V və J gen seqmentlərinin rekombinasiyasından yüngül (α , γ), V, D və J gen seqmentlərinin rekombinasiyasından isə ağır (β , δ) zəncirlərin variabel hissələrinin müxtəlif genləri əmələ gəlir (şək. 9.5.) Bu müxtəlifliyi yaradan mexanizm genetik

rekombinasiya və ya somatik rekombinasiya mexanizmi adlanır və RAG-1, RAG-2 fermentləri vasitəsi ilə həyata keçirilir.



Şəkil 9.5. TCR-in ağır (insan β-zənciri misalında) zəncirinin V-geninin formalaşması

Fraqmentlərin birləşmə nöqtələrindəki fərq və fraqmentlərə (V gen seqmentinə) dezoksinukleotid-transferazalarla bir neçə təsadüfi nukleotidlərin əlavə olunması V sahə geninin müxtəliflik dərəcəsini artırır.

İg molekullarının genlərinin rekombinasiyasındakı kimi, TCR molekullarının da monospesifikliyi (individual hüceyrənin yalnız bir TCR molekuluna malik olması) allel çıxışla həyata keçirilir. α- və β-zəncirlərinin genlərinin rekombinasiyası başa çatdıqdan sonra bu proses dayandırılır və digər zəncirlərin genlərinin rekombinasiyası baş vermir. Bunun da sayəsində, hər bir individual T-limfositində ekspressiya xüsusiyyətinə malik bir V-C α- və bir V-C β-zənciri geni formalaşır. Sonra, bu genlərin transkripsiyası və onlardan törəmiş m-RNT-nin translyasiyası nəticəsində α- və β-polipeptid zəncirləri əmələ gəlir, onların kombinasiyası isə hüceyrə səthində ekspressiya olunan və T-limfositlərinin spesifikliyinə təmin edən unikal quruluşlu funksional TCR reseptorunu yaradır. Antigen peptidi-MHC molekulu kompleksini tanıyan sahə α- və β- zəncirlərinin hər ikisinin variabel sahələri hesabına formalaşır. γ - və δ genlərinin rekombinasiyası da eyni mexanizmlərlə aparılır. Rekombinasiyası baş tutmayan və funksional TCR genlərinin formalaşması baş verməyən T-limfositləri timusda çıxış olunaraq apoptoza uğrayırlar.

TCR molekullarının müxtəlifliyinin əsas mexanizmlərindən biri də ixtiyarı α-zəncirinin, β-zənciri və ya γ-zəncirinin δ-zənciri ilə kombinasiya

əmələ gətirə bilmələridir. Bu sadə mexanizm TCR molekulalarının müxtəlifliyini həddən çox artırır.

Genlərinin rekombinasiyası təsadüfi xarakter daşdığından və antigenlə qarşılaşmaqdan əvvəl həyata keçirildiyindən T-limfositlərinin timusda çoxalması və klonlara bölünməsi zamanı milyonlarla müxtəlif səthi TCR molekulalarına malik T-limfositləri formalaşır. Bu limfositlərin içərisində nəinki yad və orqanizmin öz antigen peptidlərini, hətta təbiətdə mövcud olmayan virtual (nəzəri) antigen peptidlərini də tanıyan T-limfositləri mövcuddur. Sonradan bu T-limfositləri neqativ və pozitiv seleksiyaya məruz qalır, orqanizmin öz antigen peptidlərinin MHC molekulu ilə kompleksini tanıyan T-limfositləri çıxdaş olunur və nəticədə immunoloji tolerantlıq yaranır. Salamat qalmış T-limfositlərinin müxtəlifliyi onların klonlarını və TCR molekulu repertuarını əmələ gətirirlər.

9.5. MHC molekuları

Keçən əsrin 50-ci illərində transplantasiya prosesini öyrənərkən məlum olmuşdur ki, istər allo- istərsə də ksenotransplantasiya zamanı transplantantın qəbul olunmamasının əsasında immunoloji cavab reaksiyaları durur və antigen funksiyası rolunu donorun hüceyrəsəthi molekuları yerinə yetirirlər. Bu tip antigenlər transplantiya və ya histouyğunlaşma antigenləri adlandırılmışlar. Bunlar arasında transplantasiyada daha mühüm əhəmiyyət kəsb edənlərinə isə əsas histouyğunlaşma antigenləri, onları kodlaşdıran genlər kompleksinə MHC genlər kompleksi adı verilmişdir (MHC - *major histocompatibility complex* – əsas histouyğunlaşma kompleksi). Uzun müddət bu antigenlərin immunoloji reaksiyada funksiyası aydın deyildi. Sonradan məlum oldu ki, MHC molekuları təkamül prosesində yad antigen fraqmentlərini T-limfositlərinə təqdim etmək üçün yaranmışdır.

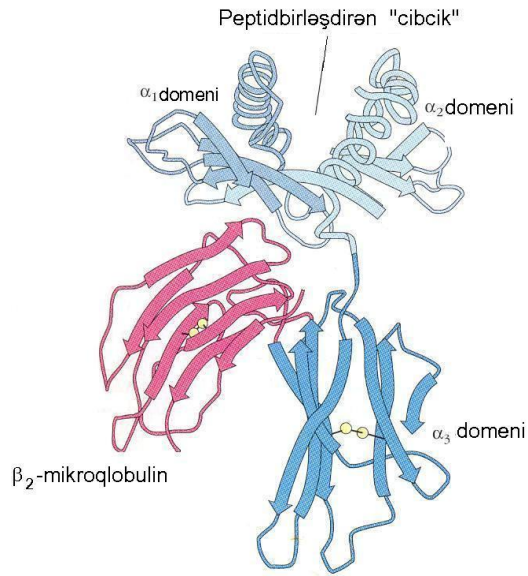
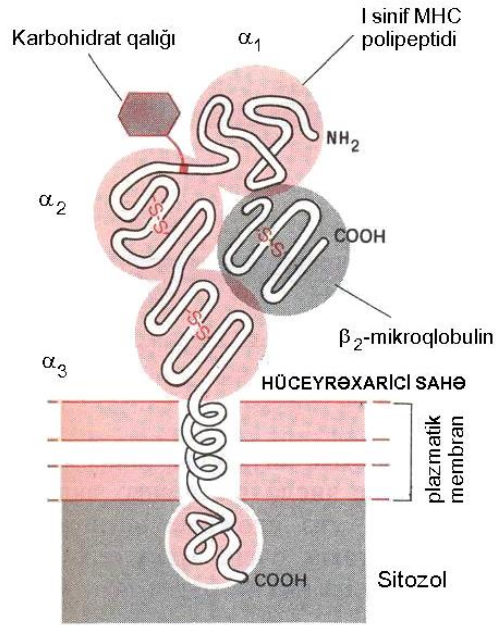
Hal-hazırda müəyyənləşdirilmişdir ki, MHC molekulalarının genlər kompleksi siçanlarda 17-ci, insanlarda isə 6-cı xromosomda yerləşir. Siçanların MHC genlər kompleksi H-2 (histocompatibility-2), insanlarınki isə ilk dəfə leykositlərdə aşkar olunduğundan HLA (human-leucocyte-associated) genlər kompleksi adlandırılmışdır. Ali onurğalılarda MHC molekulalarının MHC genlər kompleksinin müxtəlif sahələri tərəfindən kodlaşdırılan iki forması – I sinif və II sinif MHC molekulaları mövcuddur.

Hər iki sinfin nümayəndələri hüceyrə səthində yerləşən qlikoproteid təbiətli zülallardır.

MHC antijenləri digər transplantasiya antijenlərindən və adi antijenlərdən kəskin fərqlənirlər. Əgər adi antijenlərə qarşı mübarizəyə T-limfositlərinin 0,1%-dən azı cəlb olunursa, MHC-antigenlərinə qarşı mübarizədə bu hüceyrələrin 5-10%-ə qədəri iştirak edir.

I sinif MHC molekulları. Bu zülallar siçanlarda H-2K, H-2D, H-2L, insanlarda isə HLA-A, HLA-B və HLA-C adlandırılan müxtəlif polimorf gen lokusları vasitəsi ilə kodlaşdırılırlar. Bu lokusların hər biri molekul kütləsi 45 kDa bərabər, təxminən 345 amin turşusundan təşkil olunmuş bir transmembran polipeptid zəncirini kodlaşdırırlar. Polipeptid zəncirin qısa C-kənar hidrofil hissəsi sitoplazma və ondan sonra bir neçə amin turşusundan ibarət hidrofob hissəsi isə ikiqat lipid təbəqəsi daxilində yerləşir. Molekulun təxminən 80%-ni təşkil edən N-kənar hissə hüceyrə xaricinə doğru yönəlmiş üç domeni əmələ gətirir. Domenlərdən ikisi domendaxili disulfid rabitəsinə malikdirlər (şək.9.6).

I sinif MHC antijenlərinin özünəməxsus bir sıra xarakterik xüsusiyyətləri var. Birincisi, onlara orqanizmin nüvəyə malik bütün somatik hüceyrələrinin səthində rast gəlinir. Hüceyrələrin plazmatik membran zülallarının 1%-ə qədəri onların payına düşür. Hər bir hüceyrə səthində təxminən $5 \cdot 10^5$ I sinif MHC molekulu ekspressiya olunur. İkincisi, I sinif MHC molekulları əslində dimerdirlər, çünki onunla molekul kütləsi çox da böyük olmayan, tamam başqa bir xromosomla kodlaşdırılan (məsələn, insanda 15-ci xromosom) və β_2 -mikroqlobulin adlanan digər bir polipeptid zənciri birləşir. Ona görə də bəzən I sinif MHC molekulunun öz polipeptidi H (ağır)-zəncir, β_2 -mikroqlobulin molekulu isə L (yüngül)-zəncir kimi işarə olunur (İg molekullarının H və L zəncirlərindəki kimi). β_2 -mikroqlobulin molekulu polimorf deyil. Amin turşusu tərkibinə görə o, İg molekullarının domenlərinə yaxındır. Analoji homologiya I sinif MHC molekulunun domenlərindən birinin İg domeni arasında da aşkar edilmişdir. Bu eksperimental dəlillər I sinif MHC molekulları və İg molekulları arasında təkamülcə müəyyən qohumluğun mövcudluğunu göstərir.



Şəkil 9.6. I sinif MHC molekulunun sxematik quruluşu
a – domenvari quruluşu; **b** – rentgenostruktur üçölçülü quruluş

Üçüncüsü, ali onurğalılarda I sinif MHC gen lokuslarının polimorfluğu həddən çox yüksəkdir. Növ və populyasiya daxilində hər bir lokusun çoxlu miqdarda allel (müəyyən genin alternativ formaları) variantları mövcuddur. Məsələn, insan populyasiyası daxilində I sinif MHC genlərinin müxtəlifliyi 35 milyondan çoxdur. Bəzən allel formalar arasındakı amin turşu qalığı fərqi 28%-ə çatır.

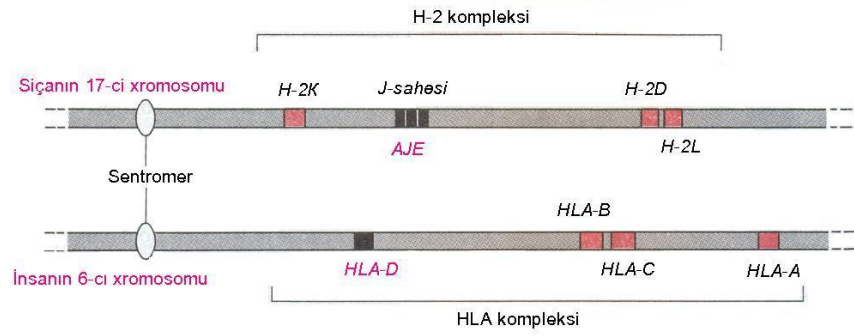
Qeyd etmək lazımdır ki, I sinif MHC və İg molekullarının polimorfluğunun təbiətləri tamamilə müxtəlifdir. Əgər İg molekullarının müxtəlifliyi hər bir individual fərd üçün xarakterikdirsə, MHC molekullarının müxtəlifliyi növ və populyasiya səviyyəsindədir. Individual fərdlər öz valideynlərindən irsən ancaq bir allel lokusu ala bildiklərindən onlarda yalnız MHC qlikoproteinlərinin iki formasına rast gəlinə bilər. İg molekullarının müxtəlifliyi fərdin ontogenezdə, MHC molekullarınkı isə növ və populyasiyanın filogenezdə salamat qalmasına xidmət edir.

I sinif MHC qlikoproteinlərinin funksiyası prosesinqə uğradılmış antigeni MHC-antigen peptidi şəklində T-sitotoksik hüceyrələrinə təqdim etməkdir. Bu funksiya β_2 -mikroqlobulin molekuluna yox, I sinif MHC qlikoproteinin özünə məxsusdur. Onun hüceyrəxarici hissəsini əmələ gətirən domenlər molekulun səthində antigen peptidini birləşdirən çökəklik (sahə) əmələ gətirirlər. Belə hesab olunur ki, β_2 -mikroqlobulin molekulunu I sinif MHC qlikoproteinini stabilləşdirir və onun hüceyrə səthində ekspressiyasına kömək edir.

II sinif MHC molekulları. II sinif MHC molekullarının genləri siçanlarda H-2 genlər kompleksinin H-2K və H-2D gen lokusları arasında, insanlarda isə HLA genlər kompleksinin HLA-B gen lokusundan bir az yuxarıda yerləşmişdir. Siçanlarda bu genləri kodlaşdıran sahə J-sahəsi, insanlarda isə HLA-D sahəsi adlandırılmışdır. Hər iki gen sahələri azı üç gen sublokuslarından təşkil olunmuşdur. Siçanlardakı J-sahəsi J-A, J-j, J-E, insanların HLA-D sahəsi isə HLA-DP, HLA-DR və HLA-DQ sublokuslarına malikdirlər (şəkl. 9.7).

II sinif MHC molekulları da yüksək dərəcəli polimorfluğa malik qlikoproteinlərdirlər. I sinif MHC molekullarından fərqli olaraq onların orqanizmin hüceyrələrində yayılması məhduddur. Bu qlikoproteinlərə əsasən antigenətdimədən hüceyrələrin, o cümlədən, dendritli hüceyrələrin, makrofaqların və B-limfositlərin səthində rast gəlinir (onlar həmçinin sperma və qan damarı endotelial hüceyrələrin səthlərində də aşkar edilmişlər). Bu da onların immunoloji cavabda yerinə yetirdikləri funksiya

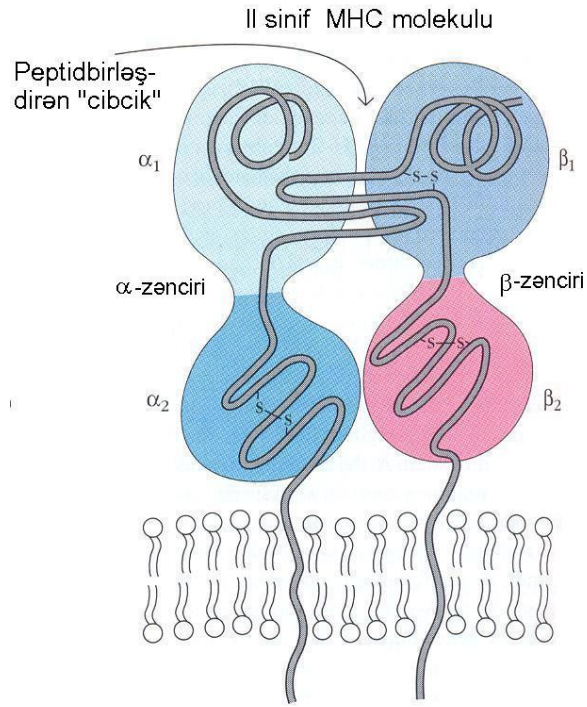
ilə əlaqədardır. II sinif MHC molekulları prosessinqə uğradılmış antigen peptidi ilə birləşərək onu T-helper hüceyrələrinə təqdim edirlər.



Şəkil 9.7. MHC genlər kompleksinin insan və siçan xromosomlarında lokalizasiyası

II sinif MHC qlikoproteinləri də bir-biri ilə qeyri-kovalent birləşmiş iki polipeptid zəncirdən – molekul kütləsi 33 kDa bərabər α - və molekul kütləsi 28 kDa bərabər β -polipeptid-zəncirlərindən təşkil olunmuş heterodimerdirlər (şək. 9.8). Zəncirlərin hər ikisi transmembran zülallardır. Onların C-kənar hissələri sitoplazma daxilində, molekulun əksər hissəsini təşkil edən N-kənar hissə isə hüceyrə xaricində yerləşmişdir. Onların tərkibində β_2 -mikroqlobulin molekulu yoxdur. II sinif MHC molekullarının da polimorfluğu onların genlərinin növ və populyasiya daxilindəki çoxsaylı və müxtəlif allel formalarının mövcudluğu ilə əlaqədardır. I sinif MHC molekullarından fərqli olaraq antigenpeptidinibirləşdirən sahənin formalaşmasında II sinif molekullarının hər iki zəncirləri iştirak edir.

I və II sinif MHC molekullarının antigenpeptidinibirləşdirən sahələri hər bir fərddəki allel forma üçün individualdır. Bu da o deməkdir ki, hər bir allel MHC molekullarının özünə məxsus amin turşusu qalıqlarından təşkil olunmuş antigenpeptidinibirləşdirən «cibcik» sahəsi vardır və bu «cibcik» sahənin quruluşu müxtəlif fərdlərin MHC molekullarında müxtəlif, müəyyən bir fərdin hüceyrələrində isə eynidir.



Şəkil 9.8. II sinif MHC molekulunun sxematik quruluşu

I sinif MHC molekullarının «cibcik» hissələri (yəni antigenpeptidinibirləşdirən sahəsi) prosesinqə uğradılmış antigenin cəmi 8-10, II sinif MHC molekullarınınkı isə 10-20 xətti amin turşusundan ibarət fraqmentini birləşdirə bilir. Antigen peptidinin «cibciklə» qarşılıqlı təsir yaranan sahələri yelkən qalıqlar adlanır.

MHC molekullarının müəyyən fərdə məxsus allel forması identik antigenpeptidinibirləşdirən sahəyə malik olduğundan o öz üzərində yalnız müəyyən qalıqlara malik antigen peptidlərini birləşdirə biləcəkdir. Ona görə də, allel genlərin irsi ötürülməsi prosesində individual fərdə MHC molekulunun elə bir forması keçə bilər ki, o müəyyən yoluxdurucunun, məsələn, virusun antigen peptidini özünə birləşdirə bilməsin. Bu cür fərdlər T-sitotoksiki müdafiədən məhrum olacaqlar və bu isə həmin fərdin yaşaması üçün təhlükə yaradacaqdır. Növ və populyasiya daxilində MHC

molekullarının polimorfluğu populyasiya səviyyəsində bu təhlükəni aradan qaldırır. Belə ki, müəyyən bir fərdin MHC molekulunu «aldadı» onunla birləşərək təqdimoluna bilməyən virus antigen peptidinin digər fərdin MHC molekulunu ilə təqdimoluna bilməsi ehtimalı qalır. Bu fərdlərdə virusa qarşı normal T-sitotoksik immunoloji cavab yaradıla bildiyindən onlar öz nəsilərini davam etdirmək şansı qazanırlar.

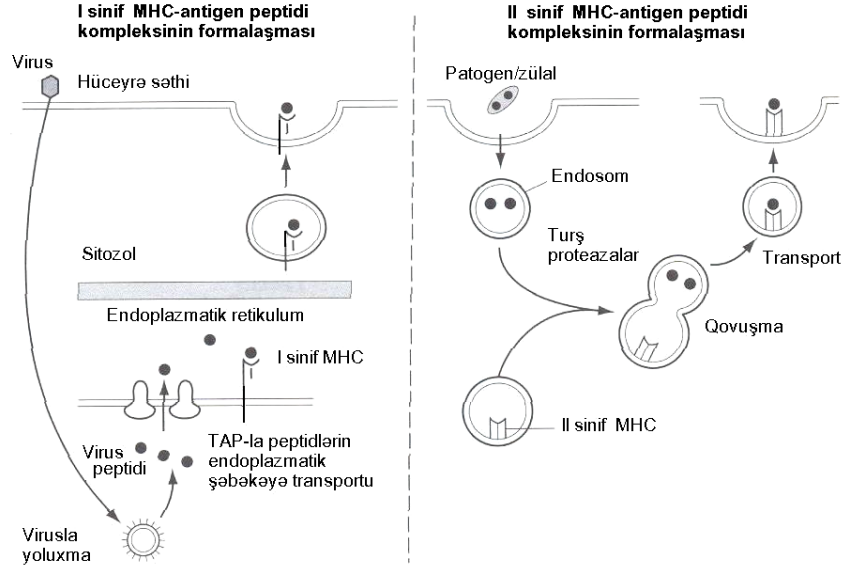
MHC molekullarının hüceyrəsəthi paylanması. I və II sinif MHC molekullarının orqanizmin hüceyrələrinin səthində paylanması fərqlidir. Bu onların immunoloji müdafiədə yerinə yetirdikləri effektor funksiyaları ilə əlaqədardır. I sinif MHC molekullarına eritrositlərdən başqa orqanizmin bütün hüceyrələrinin səthində rast gəlinir. II sinif MHC molekullarının hüceyrəsəthi paylanması isə məhduddur. Onlar əsasən antigentəqdimədən hüceyrələrin, o cümlədən dentritli hüceyrələrin, makrofaqların və B-limfositlərinin səthlərində ekspressiya olunurlar. Bu molekullar həmçinin spermatozoid və qan-damar endotelial hüceyrələrin səthlərində də müşahidə olunurlar.

Məlum olduğu kimi, antigentəqdimədən hüceyrələrin əsas funksiyası prosessinqə uğradılmış antigenlərin fraqmentlərini II sinif MHC molekulları ilə kompleks şəklində T- helper hüceyrələrinə təqdim etməkdir. II sinif MHC molekullarsız onlar bu funksiyanı icra edə bilmirlər. I sinif MHC molekullarının orqanizmin nüvəli hüceyrələrinin hamısının səthində ekspressiya olunmasının da böyük bioloji mənası var. Bu immun sisteminə orqanizmin bütün hüceyrələrinin hüceyrədaxili patogenlə yoluxmalarına nəzarət etməyə və yoluxdurulmuş hüceyrələrin tapılıb T-sitotoksik hüceyrələrlə məhv edilməsinə imkan verir. Eritrositlərdə (nüvəsiz hüceyrələrdir) malyariya plazmodiumlarının maneəsiz çoxalmalarının əsas səbəblərindən biri də, görünür ki, onların səthlərində I sinif MHC molekullarının olmamasıdır, yəni onlar T-sitotoksik hüceyrələrin nəzarətindən çıxırlar. T- sitotoksik hüceyrələri antigenin fraqmentlərinin I sinif MHC molekulları ilə kompleksini tanıyır.

Onu da qeyd etmək lazımdır ki, bəzi hallarda, müxtəlif faktorların, məsələn, sitokinlərin təsiri nəticəsində MHC molekullarının ekspressiyasında dəyişiklik baş verir. O, induksiya oluna və ya güclənə bilər. Məsələn, naiv T-limfositləri II sinif MHC molekullarına görə neqativ (məhrumdurlar), onların aktiv hüceyrələri isə pozitivdirlər (yəni ona malikdirlər).

Antigen peptidi-MHC molekulunu kompleksinin formalaşması. Antigen peptidi və MHC molekulundan kompleksin formalaşması xüsusi

hüceyrədaxili orqanellalarda baş verir və özü də, bu proses I və II sinif MHC molekulaları üçün hüceyrənin müxtəlif nahiyələrində aparılır. Bundan əlavə, I sinif MHC molekulaları endogen antigen peptidləri (kompleksin formalaşmasının endogen yolu), II sinif MHC molekulaları isə ekzogen təbiətli antigen peptidləri (kompleksin formalaşmasının ekzogen yolu) ilə kompleks əmələ gətirirlər (şək.9.9).



Şəkil 9.9. Antigen peptidi MHC molekulunu kompleksinin formalaşma yolları

I sinif MHC molekulaları əsasən sahib hüceyrəni yoluxduran virus təbiətli antigen peptidlərilə (həmçinin orqanizmin öz peptidlərilə) kompleks əmələ gətirirlər. Sitoplazmaya daxil olmuş virus zülalları əvvəlcə proteazomlar adlanan orqanellalar vasitəsi ilə tərkibində 5-15 amin turşusu qalıqları olan fraqmentlərə parçalanırlar. Proteazomlar 12-15 müxtəlif subhissəciklərdən təşkil olunmuş və sitozolun əsas proteolitik aktivliyini təmin edən komplekslərdir. Onların tərkibində yerləşən endopeptidazalar denaturasiyaya uğramış və ubikvitinlə nişanlanmış zülalları hidroliz edirlər (ubikvitin zülallarla birləşərək onların hidrolizini inisiasiya edən

polipeptiddir). Proteazomun tərkibindəki subhissəciklərin ikisi MHC genlər kompleksinə daxil olan LMP2 və LMP7 genlərilə kodlaşdırılırlar. γ -interferon bu genlərin ekspressiyasını sürətləndirir və sintez olunmuş zülallar proteazomların tərkibinə daxil olaraq kompleksdən konstitutiv komponentləri (sintezi induksiya olunmayan zülalları) çıxarırlar. Endogen antigendən I sinif MHC molekulu ilə kompleks yaradan antigen peptidlərinin alınması LMP2 və LMP7 genlərinin zülalları olan endopeptidazalarla həyata keçirilir. Sonra sitozolda yaranmış bu antigen peptidləri dənəvər endoplazmatik retikulumun daxilinə daşınır. Daşınma prosesini «ABC» superfəsiləsinə aid olan TAP1 və TAP2 genlərilə kodlaşdırılan xüsusi transport zülalları yerinə yetirirlər. Bu genlər MHC genlər kompleksində LMP2 və LMP7 genlərinin yaxınlığında yerləşirlər. Endoplazmatik retikulumda (dənəvər endoplazmatik şəbəkədə) antigen peptidi I sinif MHC molekulu ilə kompleks əmələ gətirir. Kompleksin yaranması mürəkkəb bir proses olub «şeperon» (sputnik, köməkçi) adlanan zülalların iştirakı ilə gedir (məs., kalneksin zülalı). Şeperonlar MHC molekulunun H-zəncirindən, β_2 -mikroqlobulindən və antigen peptidindən ibarət stabil kompleks formalaşdırılırlar. Sonra onlar Holci aparatına keçir, orada qovuquqlarda toplanır və hüceyrə səthinə ötürülür. Antigen peptidi olmadıqda kompleks qeyri-stabil olur, yəni T-limfositlərinə yalnız funksional aktiv MHC-antigen peptidi kompleksi təqdim edilir.

Patogenlərin bir qismi sitozolda yox, hüceyrədaxili vezikullarda (qovuquqlarda) çoxalmaq qabiliyyətinə malikdirlər. Məsələn, mikobakteriyalar və *Leishmania* bu cür patogenlərdəndirlər. Onlar makrofaqların vezikulları daxilində yaşaya bilirlər. Bundan əlavə, hüceyrəxarici ətraf mühətdən patogen və digər antigenlər endositoza uğradılaraq vezikul daxilinə salınırlar. Bu cür ekzogen patogenlər, mikobakteriyalar və s. prosessinqə uğradıldıqdan sonra onların antigen fraqmentləri II sinif MHC molekulları ilə birləşdirilir (antigen peptidi-II sinif MHC kompleksinin formalaşmasının ekzogen yolu), hüceyrə səthinə nəql olunur və orada T-helper hüceyrələrinə təqdim edilirlər. Proses əsasən antigenəqdimədən hüceyrələrdə, yəni dendritli hüceyrələrdə, makrofaqlarda və B-limfositlərində yerinə yetirilir.

Antigen peptidi-II sinif MHC molekulu kompleksinin yaranması və ekspressiyasını aşağıdakı kimi təsəvvür etmək olar. Endositoza məruz qalmış antigenin endosom-lizosomda prosessinqə uğradılması sayəsində antigen peptidi fraqmentləri yaranır. Digər tərəfdən, endoplazmatik

retikulumda sintez olunmuş II sinif MHC molekullarının α - və β -zəncirləri bu şəbəkənin daxili hissəsinə keçir və orada invariant zəncir (İi-zənciri) adlanan polipeptidlə kompleks əmələ gətirir. İnvariant zəncir MHC genlər kompleksinə aidiyyəti olmayan bir genlə kodlaşdırılır. Sonra α β -İi kompleksi endoplazmatik retikulumdan Holci aparatına nəql olunur və onun trans-tərəfindən qovuquqlarda toplanaraq hüceyrə səthinə doğru yönəlir. Sitoplazmada miqrasiya zamanı bu qovuquqlar (vezikullar), daxilində prosesinq başa çatmış son endolizosomlarla qovuşurlar. Əmələ gəlmiş bu yeni qovuquqların turş mühitinin təsirindən İi-peptidi II sinif MHC molekulunu tərk edir və orada onun yerini antigen peptidi tutur. Nəticədə antigen peptidi- II sinif MHC molekulu kompleksi yaranır. Kompleksin formalaşmasında HLA-DM geninin zülalı katalizator rolunu oynayır. II sinif MHC molekulunun antigen peptidi ilə kompleksi endosomun tərkibində 1-3 saat qaldıqdan sonra hüceyrə səthinə daşınır və orada ekspressiya olunur. Bu kompleks müxtəlif subpopulyasiyalara mənsub T-helper hüceyrələri tərəfindən tapılır, onların köməyi sayəsində ya makrofaqlar, ya da B-limfositləri aktivləşdirilir və müvafiq olaraq hüceyrə və ya humoral immunoloji cavab reaksiyası yaradılır.

T-limfositlərinin inkişafı və seleksiyası

İnkişafın müəyyən mərhələsində differensiasiyaya iğramamış prüripotent kötük hüceyrələrin bir qismi timus tərəfindən ötürülən hemotaksiki siqnallar nəticəsində sümük iliyini tərk edərək timusa daxil olur. Hemoatraktant rolunu I sinif MHC molekulunun komponenti β_2 -mikroqlobulin molekulu oynaya bilər. Timusa təzə daxil olmuş T-sələf hüceyrələrində (pro-T-limfositlərində) hələlik differensiasya getmədiyindən onları əhatə edən mikromühiti dəyişdirməklə onların inkişafını təbii killer, B-hüceyrəsi və antigenəqdimədən hüceyrələr istiqamətində yönəltmək olur. Lakin timusun epitelial mikromühitin təsirindən bu hüceyrələr timositlərə (timik limfositlərə) doğru inkişaf edirlər.

Timus iki paydan, paylar paycıqlardan, paycıqlar isə qabıq və beyin təbəqələrindən təşkil olunmuşdur (bax, timus). Bu təbəqələrdə epitelial hüceyrələr, makrofaqlar və sümük iliyi mənşəli interdigitat hüceyrələr məskunlaşmışlar. Hüceyrələrin hər üç tipi T-limfositlərinin differensiasiyasında mühüm rol oynayrlar. Onların səthində II sinif MHC molekulları intensiv ekspressiya olunur.

Sümük iliyindən timusa daxil olmuş T-sələf hüceyrələri ilk növbədə timusun subkapsulyar sahəsində məskunlaşırlar. Burada onlar böyük, aktiv proliferasiya xüsusiyyətli limfoblast hüceyrələrə çevrilirlər. Limfoblastlardan isə timositlərin populyasiyaları yaranır. Əmələ gəlmiş timositlər onların «təlim almasında» mühüm rol oynayan və «dayə hüceyrələr» adlanan subkapsulyar epitelial hüceyrələrlə kontakta girirlər. Sonra timositlər timusun qabıq hissəsindən tədricən onun beyin maddəsi hissəsinə doğru hərəkət edirlər. Bu miqrasiya prosesində onların yetişməsi və differensiasiyası baş verir. Qabıq təbəqədəki limfositlərin yetişmə dərəcəsi beyin təbəqəsindəkilərə nisbətən aşağıdır. Tam formalaşmış (yetişmiş) T-limfositləri kortiko-medulyar sahədən postkapilyar venalarla timusu tərk edirlər.

Yetişmə prosesində T-limfositlərinin genotip və fenotipində müəyyən dəyişikliklər müşayiət olunur. Fenotipdəki dəyişikliklərə əsaslanaraq onların inkişafını adətən bir neçə mərhələyə bölürlər. Bunlardan aşağıdakı üçünü qeyd etmək vacibdir.

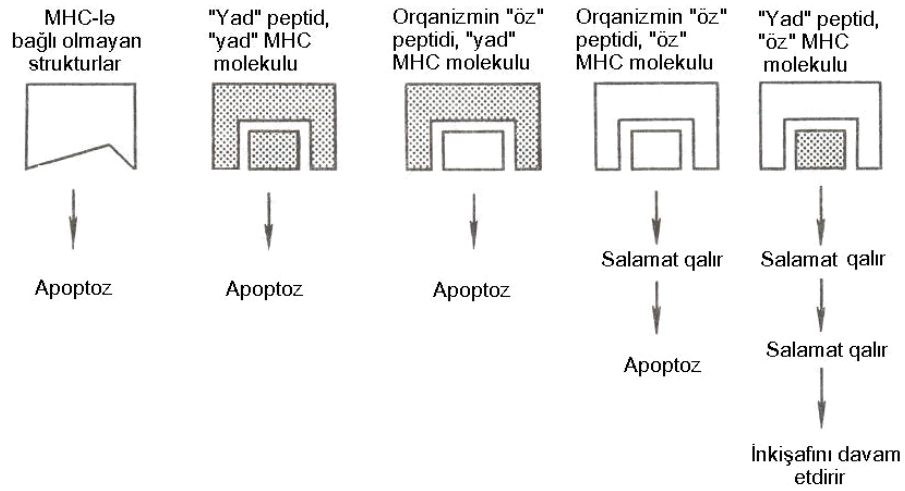
İki hissədən təşkil olunmuş ilkin mərhələnin birinci fazasındakı timositlərin səthlərində CD44 və CD25 marker zülalları yerləşir. Lakin onlar hələlik CD4 və CD8 molekullarını ekspressiya etmirlər (ikiqat neqativ T-limfositləri). Onlarda TCR antigen reseptorlarının genləri hələlik rüseyim vəziyyətindədir. Bu mərhələdə hüceyrələrin inkişafını asanlıqla başqa, məsələn təbii killerlər, B-limfositləri və s. istiqamətlərə də yönəltmək olar. İlkin mərhələnin II fazasında onlar CD44 zülalını itirir, onların TCR antigen reseptorlarının β -zəncirinin genləri rekombinasiyaya uğrayır və CD3 molekulunun sitoplazmatik forması sintez olunur. CD3 sitoplazmada TCR molekulunun β -zənciri ilə kompleks əmələ gətirir. Lakin, bu hüceyrələr yenə də ikiqat neqativ T-limfositləri kimi qalırlar, yəni T-helper hüceyrələri üçün xarakterik CD4 və T-sitotoksik hüceyrələr üçün xarakterik CD8 səthi molekullardan məhrumdurlar.

İnkişafın ikinci və ya aralıq mərhələsi adlanan dövründə T-limfositləri üçün CD1⁺, CD44⁻ və CD25⁻ fenotipi xarakterikdir (+ işarəsi onların səthində bu molekulların olmasını, - işarəsi isə olmadığını göstərir). Bu T-limfositlərinin səthində artıq CD4 və CD8 marker zülalları ekspressiya olunmağa başlayır (ikiqat pozitiv T-limfositləri). Aralıq mərhələnin timositlərində həmçinin TCR antigen reseptorlarının α -zəncirlərinin rekombinasiyası da həyata keçirilir və onlar səthlərində aşağı sıxlıqda $\alpha\beta$ -TCR-CD3 kompleksini ekspressiya edirlər. Timusdakı

hüceyrələrin əksəriyyətini aralıq mərhələ timositləri (qeyri-yetkin T-limfositləri) təşkil edir. Vəzidəki limfositlərin təxminən 85%-i onların payına düşür.

Səthində aşağı sıxlıqda TCR-CD3 (TCR^{lo} – CD3^{lo}) yerləşən ikiqat pozitiv (qeyri-yetkin) T-limfositləri sonradan timusun qabıq təbəqəsində pozitiv (buna T-limfositlərinin «təlim alması» da deyilir) və neqativ seleksiyaya məruz qalırlar.

Pozitiv seleksiya (MHC molekuluna görə seçmə) zamanı yalnız o limfositlər sağlam qalıb öz inkişafını davam etdirirlər ki, onların TCR antigen reseptorları avtoməntiqi (orqanizmin hüceyrələrinin) MHC molekulaları ilə zəif kompleks əmələ gətirsinlər (şək. 9.10). Əldə olan məlumatlara görə, pozitiv seleksiyayı timusun antigentədqimedən (ATE) hüceyrələri rolunda çıxış edən epitelial hüceyrələr həyata



Şəkil 9.10. T-limfositlərinin seleksiyası

keçirirlər. MHC molekulalarını tanımayan (onunla birləşməyən) və ya onunla möhkəm birləşən TCR antigen reseptorlu T-limfositləri apoptoz (hüceyrələrin proqramlaşdırılmış məhvi) vasitəsilə çıxdış edilərək faqositoza uğradılırlar. MHC molekulalarına affinliliyi (oxşarlığı) yüksək olan T-limfositləri autoreaktivdirlər və onlar çıxdış olunmasa periferiyaya keçdikdən sonra autoimmun xəstəlikləri törədə bilərlər.

Pozitiv seleksiyadan sağlam çıxmış T-limfositləri üzərində sonradan neqativ seleksiya aparılır. Neqativ seleksiya zamanı MHC-

automəntiqi antigen peptidi kompleksini tanıyan (onunla birləşən) TCR molekullu T-limfositləri apoptoza uğradılırlar. Nəticədə automəntiqi MHC-yad antigen peptidi kompleksini tanımaq xüsusiyyətli T-limfositləri seçilib saxlanılırlar. Neqativ seleksiya timusun qabıq təbəqəsinin dərin qatlarında interdixitat hüceyrələrin iştirakı ilə aparılır. Pozitiv və neqativ seleksiya nəticəsində ümumi T-limfositlərinin 95%-ə qədəri məhv olur və orqanizmdə T-immunoloji tolerantlıq yaranır. Salamət qalmış T-limfositlərinin spesifikliyi isə onların klonal (TCR) repertuarını əmələ gətirir.

Pozitiv və neqativ seleksiyayı keçmiş limfositlər inkişaflarının sonrakı, yetkin T-limfositləri mərhələsinə daxil olurlar. Onların fenotiplərində yenə də kəskin dəyişikliklər baş verir. Məsələn, bu T-limfositləri səthlərindəki CD1 molekullarını yenidən itirir, CD44 molekullarını isə ekspressiya etməyə başlayırlar. Hüceyrələrin səthlərində $\alpha\beta$ -TCR-CD3 molekullar kompleksinin sıxlığı da yüksəlir. Pozitiv və neqativ seleksiyadan çıxmış bu hüceyrələri daha bir seçim gözləyir. Onların bir qismi CD8 molekullarını itirərək T-helper ($CD4^+$), digər qismi isə CD4 molekullarını itirərək T-sitotoksik ($CD8^+$) hüceyrələrə (monopozitiv T-limfositlərinə) çevrilirlər. Bu proses timusun kortiko-medulyar sahəsində gedir.

T-limfositlərinin timusda inkişafı zamanı autoreaktiv hüceyrələrin əksəriyyəti çıxdax olunsada müəyyən bir qismi periferik limfoid orqan və toxumalara keçir. Bu cür limfositlər burada ya çıxdax olunur, ya da onların funksional aktivlikləri ingibirləşdirilir (bax, periferik tolerantlıq, immunoloji reaksiyaların tənzimlənməsi bölməsi).

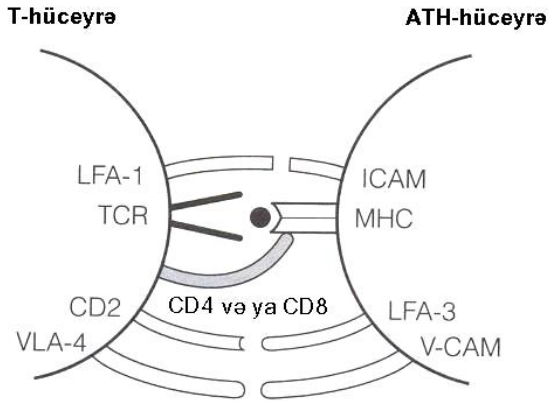
Timusu tərk etməyə hazırlaşan yetkin T-limfositlərinin səthlərində, qeyd olunduğu kimi, CD44 molekulları yenidən ekspressiya olunmağa başlayır. Belə hesab olunur ki, bu marker zülalları T-limfositlərinin miqrasiyası və periferik limfoid toxumalarda hominqi (məskunlaşması) üçün lazımdır.

T-limfositlərinin aktivləşməsi

Toxuma daxilinə düşmüş patogen və digər antigenlər adətən limfa mayesi vasitəsi ilə yaxınlıqdakı limfa düyünlərinə gətirilərək orada, qana düşənlər isə dalaqda tutulurlar. Bu periferik limfoid orqanlarda antigentəqdimədən (ATE) hüceyrələr, o cümlədən, dendritli hüceyrələr və makrofaqlar yerləşirlər. Onlar patogen və antigenləri tutaraq prosesinqə uğradır və onların antigen fraqmentlərini MHC molekulları ilə kompleks şəkildə səthlərində ekspressiya edirlər. Naiv T-limfositləri qanla dövr edərək periferik limfoid orqan və toxumalara daxil olur və orada ATE

hüceyrələrin monitorinqini aparır (yoxlayır). Əgər müvafiq T-limfosit ATE hüceyrələrin səthində yad antigenlə qarşılaşsın bu iki hüceyrələr arasında TCR-antigen peptidi–MHC molekulu kompleksinin formalaşması sayəsində ilk kontakt yaranır. ATE hüceyrə T-limfosit qarşılıqlı təsiri (birləşmə) sonradan bir sıra yardımçı molekullar tərəfindən möhkəmləndirilir. Məsələn, T-helperlərin səthlərindəki CD4 molekulları ATE hüceyrələrinin səthlərindəki II sinif MHC molekullarının, T-sitotoksiki hüceyrələrin CD8 molekulları isə I sinif MHC molekullarının antigen birləşdirməyən konstant sahələri ilə birləşirlər. Bu əlaqələrin (kontaktın) möhkəmlənməsində liqand-reseptor cütükləri ilə yanaşı həmçinin adgeziya molekulları və integrinlər, o cümlədən, hüceyrələrarası adgeziya molekulları (ICAM-lar) və limfositlərin funksiyası ilə asılı antigenlər (LFA-lar – *lymphocyte function associated antigens*) cəlb olunurlar (şək. 9.11).

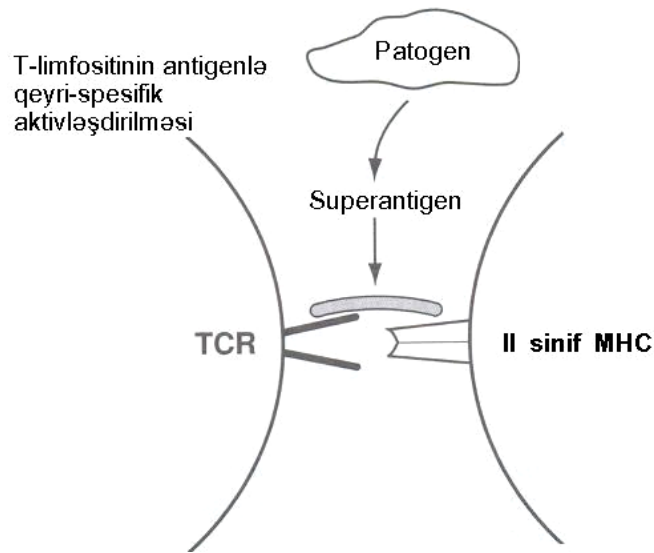
Köməkçi T-limfositləri (T-helperlər) öz funksiyalarını yerinə yetirmək üçün aktivləşməlidirlər. Tam aktivləşmək üçün onlar iki siqnal almalıdırlar. Birinci aktivləşmə siqnalı TCR-antigen peptidi – MHC, ikincisi isə kostimulyator molekulların qarşılıqlı təsirindən yaranır. İkinci siqnalın əmələ gəlməsində ATE hüceyrələrin səthlərindəki B7 (CD80/CD86) və T-limfositlərin səthlərindəki CD28 molekulları arasındakı qarşılıqlı əlaqə mühüm rol oynayır. TCR kompleksi (siqnal 1) və CD28 (siqnal 2) molekulları vasitəsi ilə hüceyrələr daxilinə ötürülən siqnallar T-limfositləri tərəfindən sitokinlərin ifrazına və onların proliferasiyasına səbəb olur. Əgər T-limfositləri 1-ci siqnalı alıb, 2-cini almırlarsa onlar aktivləşmək əvəzinə anergiya vəziyyətinə düşürlər.



Şəkil 9.11. T-limfositləri və antigentəqdimədən hüceyrələrin səthi molekulları arasında qarşılıqlı təsir

Naiv T-sitotoksik limfositlərinin aktivləşməsi, qranzim və perforinlə zəngin qranulalı T-sitotoksiki effektor hüceyrələrinə çevrilməsi də onlar tərəfindən iki aktivləşmə signalının alınmasını tələb edir. Bunlarda da 1-ci signal TCR-antigenpeptidi-I sinif MHC molekullarının, 2-ci signal isə yenə də B7 (ATEH) və CD28 (T-sitotoksik hüceyrəsi) molekullarının birləşməsi sayəsində yaranır. Kostimulyator molekullarının ekspressiyasının güclənməsində T-helper və ATE hüceyrələri tərəfindən sintez olunmuş sitokinlər və CD40/CD40L qarşılıqlı əlaqəsi mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Aktivləşdirilmiş T-limfositlərinin öz effektor funksiyalarını yerinə yetirmələri üçün onların ikinci dəfə aktivləşdirilmələrinə ehtiyac qalmır. Qranzim və perforinli qranulalarını istifadə etmiş T-sitotoksik effektor hüceyrələrində bu birləşmələr yenidən bərpa olunur. Belə T-limfositlərin həmin virusla yoluxdurulmuş digər hüceyrənin məhv edilməsi üçün (LFA-İCAM birləşməsinin vacibliyinə baxmayaraq) TCR-antigen peptidi-I sinif MHC molekulu qarşılıqlı əlaqəsinin yaranması kifayət edir.

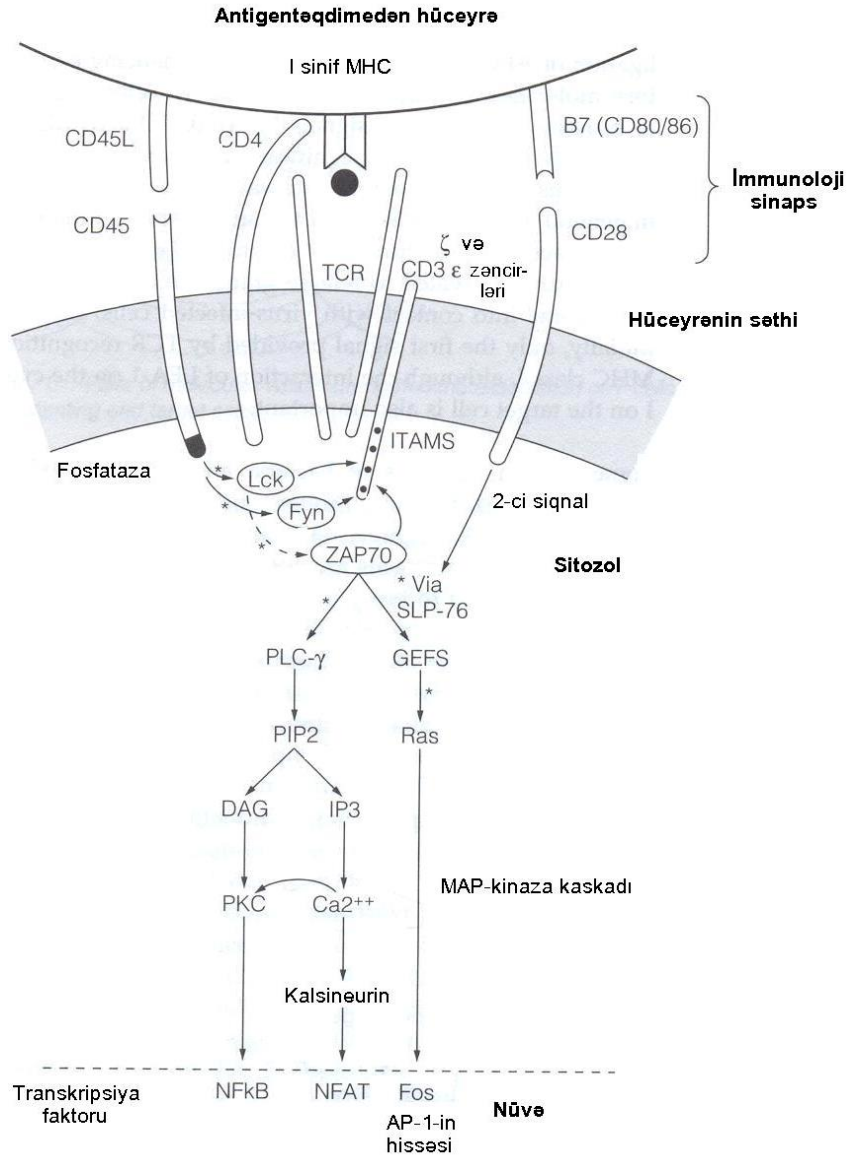
Superantigenlər adlanan bəzi bakteriya və virus təbiətli zülallar prosesinqə uğradılmadıqda belə, qeyri-spesifik olaraq T-helper hüceyrələrini aktivləşdirə bilirlər. Superantigenlər ATE hüceyrələrin II sinif MHC molekullarının antigenpeptidibirləşdirməyən sahəsini TCR reseptorunun β -zəncirinin V sahəsi ilə birləşdirir (şək. 9.12). Bu üsulla T-limfositlərinin yalnız müəyyən populyasiyaları aktivləşdirilir. Spesifiklik olmadığından, bəzən superantigenlər çoxlu miqdarda T-limfositlərini aktivləşdirərək sitokinlərin ifrat ifrazına və bununla əlaqədar, limfokinlərlə induksiya olunan qandamarı keçiriciyinin artması və qan zərdabının axması ilə müşayiət olunan şok vəziyyətinin yaranmasına səbəb ola bilirlər. Məsələn, stafillokokların enterotoksinləri bu cür superantigenlərdəndirlər.



Şəkil 9.12. Superantigenlə T-helperlərin aktivləşdirilməsi

T-limfositlərinin TCR kompleksi və digər molekulları ilə ATE hüceyrələrin səthi molekulları arasında yaranan kontakt sahəsi «immunoloji sinaps» adlanır.

Membranın bu hissəsidən aktivləşmə siqnalı sitozola, oradan isə nüvəyə ötürülür və bunun da sayəsində bir sıra genlərin transkripsiyası induksiya olunur. Siqnalın hüceyrə daxilinə ötürülməsində TCR, ko-reseptor molekulları və membranın xolesterolla zəngin sahəsinə assosiasiya olunmuş bir sıra fermentlər iştirak edirlər. Siqnalın ötürülməsi ilə müşayiət olunan biokimyəvi proseslər çox və mürəkkəbdirlər. Sadələşdirilmiş formada bunu aşağıdakı kimi təsvir etmək olar (şək.9.13).



Şəkil 9.13. T-limfositlərinin aktivləşdirilməsinin ilkin biokimyəvi prosesləri (Lidiard, 2004)

TCR antigen reseptorları zəncirlərinin sitoplazmadaxili C-kənar hissələri çox qısadır (3-5 amin turşusu qalığı) və onların amin turşusu tərkibi onlara siqnalötürücü molekullar kimi fəaliyyət göstərməyə imkan vermir. Ona görə də, bu funsiyanı TCR kompleksinin digər molekulları yerinə yetirirlər. Belə hesab olunur ki, TCR-antigen peptidi-MHC qarşılıqlı əlaqəsindən yaranan birinci aktivləşmə siqnalının hüceyrədaxilinə ötürülməsi CD3 kompleksinin ϵ komponenti və onunla assosiasiyalı ζ dimeri vasitəsi ilə həyata keçirilir. Bu zülalların sitoplazmadaxili hissələri kifayət qədər böyükdür və onların üzərində İTAMs (immuno-tyrosine activation motifs) adlanan tirozinlə zəngin sahələr mövcuddur. TCR antigen reseptorunun liqasiyası endogen fosfataza aktivliyinə malik olan CD45 molekulu ilə Lck və Fyn proteinkinaza fermentlərini defosforlaşdıraraq aktivləşdirir, onlar isə öz növbəsində CD3 molekulunun ϵ və ζ polipeptid zəncirlərinin İTAMs sahələrini fosforlaşdırırlar. Bu proses ZAP70 zülalının İTAMs sahələrdə assosiasiya olunaraq aktivləşməsinə və onun tərəfindən sonrakı fosforlaşma reaksiyalarının katalizinə səbəb olur. Aktivləşdirilmiş ZAP70 iki cür metabolik yolun işə salınmasını induksiya edir. Bunlardan biri fosfatidil-inozitol yolu, ikincisi isə MAP-kinaza kaskadı adlanır. Birinci metabolik yolun işə düşməsi ZAP70 molekulunun γ -fosforilaza C fermentini aktivləşdirməsi, onun isə fosfatidilinozitol iki fosfatı (PIP2) iki yerə – diasilqliserola (DAG) və inozitoltrifosfata (IP₃) parçalanması ilə başlanır. Daha sonra DAG fosfoproteinkinaza C fermentini, o isə NF κ B transkripsiya faktorunu aktivləşdirir. Axırıncı nüvəyə daxil olaraq transkripsiya prosesinə təsir göstərir. PIP2 parçalanmasının ikinci komponenti – IP₃ isə hüceyrə daxili Ca²⁺-u artırmaqla kalsineyini, o isə öz növbəsində NFAT (nuclear factor of activated T-cells – aktivləşmiş T-hüceyrələrinin nüvə faktoru) adlanan transkripsiya faktorunu aktivləşdirir. Axırıncı nüvəyə keçib transkripsiya prosesinə təsir edir.

ZAP70 zülalı ilə həyata keçirilən ikinci – MAP-kinaza metabolik yolunda ZAP70 SLP76 → GEFS (guanine nucleotide exchange factor) Ras aktivləşmə kaskadı sayəsində AP-1 transkripsiya faktorunun komponenti Fos zülalı aktivləşdirilir. Bu metabolik proseslər çox qısa bir müddət ərzində həyata keçirilir və T-limfositlərinin klonal ekspansiyası üçün lazım olan sitokinlərin (İL-2, İL-11, γ -interferon) və siklinlərin (proliferasiya faktoru) sintezi ilə nəticələnir.

9.8. T-limfositlərinin klonal ekspansiyası və effektor funksiyaları

Aktivləşməyə qədər qoymuş T-limfositləri öz proliferasiyası və differensiasiyasını təmin edən siklinlər, sitokinlər və onların reseptorlarını sintez etməyə başlayırlar. Aktivləşmənin ilk mərhələsində T-limfositləri İL-2 və onun reseptoru sintez edirlər. İL-2 autokrin sitokindir. O, T-limfositinin özü tərəfindən sintez olunur və öz səthində ekspressiya olunmuş reseptoru ilə birləşərək həmin limfositlərin proliferasiyasını induksiya edir. Aktivləşmiş T-limfositləri tərəfindən sintez olunan və mühüm əhəmiyyət kəsb edən digər səthi molekul CD40L (CD154) zülalıdır. Onun dendritli hüceyrələrin səthlərindəki CD40 reseptor molekulunu ilə birləşməsi onlar tərəfindən sitokirlərin, o cümlədən İL-1 və İL-12 sitokirlərinin ifrazına səbəb olur. Bu sitokirlərin təsirindən Th0 hüceyrələri (T naiv helperlər) bölünüb-çoxalır və differensiasiyaya uğrayaraq Th1 hüceyrələrinə çevrilirlər. İnkişaf prosesində bu hüceyrələrin bir qismi Th1 effektor, digər qismi isə Th1 yaddaş hüceyrələrini əmələ gətirirlər. Th1 hüceyrələri tərəfindən sintez olunan sitokinlər, məsələn, γ -interferon (o dendritli hüceyrələr tərəfindən də sintez olunur) CD8⁺ sələf hüceyrələrinin inkişafına və klonal ekspansiyasına səbəb olur.

T-helper hüceyrələri. T-helper hüceyrələrinin müxtəlif funksiyaları yerinə yetirən iki - Th1 və Th2 tipləri mövcuddur. Bunların hər ikisi antigenlə aktivləşdirilmiş (kommitə olunmamış)Th0 hüceyrələrinin müxtəlif istiqamətdə differensiasiyasından əmələ gəlir. Th1 hüceyrələri faqositləri aktivləşdirməklə iltihab prosesi ilə müşayiət olunan immunoloji cavaba və T sitotoksiki aktivliyin formalaşmasına, Th2 hüceyrələri isə əsasən B-limfositlərini aktivləşdirməklə humoral immunoloji cavabın yaradılmasına kömək edirlər. Th0 hüceyrələrinin Th1 istiqamətdə inkişafı makrofaqlar tərəfindən prosesinqə uğradılmış antigen peptidi onlara təqdim olunduqda və makrofaq tərəfindən sintez olunan İL-12 molekulunun onlara təsirindən baş verir. Əksinə, Th0 hüceyrələrinin Th2 hüceyrələrinə çevilməsi onlara antigen peptidi B-limfositləri və mastositlər tərəfindən təqdim olunduqda və həmçinin, B-limfositləri tərəfindən ifraz olunan sitokirlərin, məsələn, İL-4-ün təsiri nəticəsində mümkün olur. Th1 hüceyrələrinin sitokirləri (γ -interferon, α -şiş nekrozu faktoru) makrofaqların, Th2 hüceyrələrinin sitokirləri (İL-4, İL-5, İL-6, İL-13) isə B-limfositlərinin differensiasiyasına, effektor və yaddaş hüceyrələrə çevilməsinə köməklik göstərir. Th2 hüceyrələrinin köməyi olmadıqda B-limfositlərinin İg sintezində keçid də baş vermir. Bundan əlavə, Th1 və Th2 sitokirləri bir-birilərinin əksinə təsir göstərir. Th1 hüceyrələrinin sitokirləri Th2 tərəfindən, Th2 hüceyrələri

isə Th1 tərəfindən yaradılan immunoloji cavabı supressiya etməklə tənzimləyirlər. Bu qarşılıqlı supressiya nəticəsində orqanizmə düşmüş antigenin uzaqlaşdırılması üçün hüceyrə və humoral tipli immunoloji cavabların optimal və effektiv balansı saxlanılır.

Th1 hüceyrələri makrofaqların cəlb olunması və aktivləşdirilməsində mühüm rol oynayırlar. Onların köməyi olmadıqda makrofaqlar mikobakteriyaları və *Leishmaniya* faqositoz prosesinə uğradıb məhv edə bilmir. Bunun üçün makrofaqlar Th1 hüceyrələrinin γ -interferon və α -şiş nekrozu faktoru molekullarının təsirinə məruz qalmalıdırlar.

Aktivləşmiş Th1 hüceyrələri, həmçinin, monositlərin iltihab sahəsinə cəlb olunmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edən hemokinlər və monositlərin makrofaqlara differensiasiyasını sürətləndirən qranulositar-makrofaqlar koloniyastimuləedici faktor (QM-CSF-*granulocyte/monocyte colony-stimulating factor*) ifraz edirlər. Bundan əlavə, Th1 hüceyrələrinin ifrazat məhsulu olan İL-3 monositlərin yaranması və sümük iliyindən qana keçmələrini sürətləndirir, α -şiş nekrozu faktoru isə endotelial hüceyrələrin səthlərində adgeziya molekullarının ekspressiyasını gücləndirməklə monositlərin oradan tutulub iltihab sahəsinə yönəldilməsini təmin edir.

Th1 hüceyrələri T-sitotoksiki hüceyrələrin sitotoksikiliyinin induksiyasına da kömək edirlər. Əvvəlcə ATE hüceyrələr antigeni prosessinqə uğradaraq onun antigen peptidini II sinif MHC molekulu ilə birlikdə Th1 hüceyrələrinə təqdim edir. Th1-ATE hüceyrə qarşılıqlı təsiri Th1 hüceyrələrini aktivləşdirir, onlar isə öz növbəsində ATE hüceyrələrin funksiyasına təsir göstərir. Qarşılıqlı təsir hüceyrələr arasında birbaşa kontaktın yaranması və onlar tərəfindən sintez olunan sitokinlərlə (vasitəli təsir) həyata keçirilir. Th hüceyrələri tərəfindən «kondisiyaya gətirilmiş» ATE hüceyrələr özlərinin I sinif MHC molekulları ilə T-sitotoksik hüceyrələrə, II sinif MHC molekulları isə Th0 hüceyrələrə antigeni daha effektiv təqdim etmək xüsusiyyəti qazanırlar.

Th1 hüceyrələri həmçinin B-limfositlərinin də funksiyasına təsir göstərə bilirlər. Onlar B-limfositlərinin anticisimlər sintez etməsinə, bu sintezdə keçidə və İg molekullarının affinliyinin «yetişməsinə» kömək edirlər.

Antigenlərin çoxuna qarşı B-limfositləri tərəfindən yaradılan immunoloji cavab Th2 hüceyrələrinin iştirakını tələb edir. Bu hüceyrələr B-limfositlərinə İg molekullar sintez etməkdə (əsasən İgA və İgE), İg sintezində keçidə, İg molekullarını «yetişməsi» proseslərində mühüm rol oynayırlar. Bu effektin də həyata keçirilməsi Th2 və B-limfositləri arasında

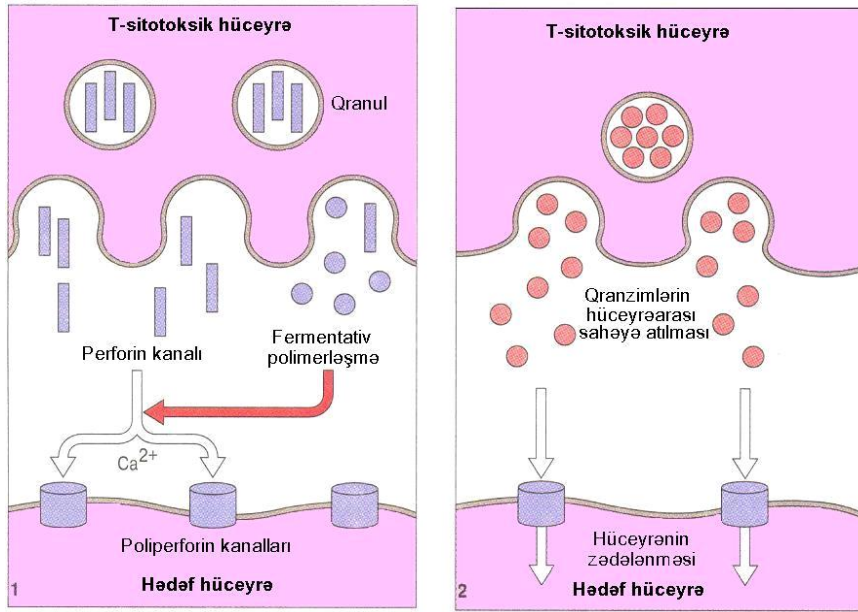
birbaşa qarşılıqlı əlaqənin yaradılması (koqnat qarşılıqlı təsir) və sitokinlərin ifraz olunması vasitəsi ilə yerinə yetirilir.

Th2 hüceyrələrinin B-limfositlərə köməyinin baş tutması üçün onlar özlərinin TCR antigen reseptorları ilə B-limfositlərinin səthlərindəki antigen peptidi-II sinif MHC kompleksi ilə birləşməlidirlər. Sonra bu qarşılıqlı təsir başqa yardımçı molekullarla möhkəmləndirilir. Th2 aktivləşdirilir, onların səthlərində CD40L molekulları ekspressiya olunur. O isə B-limfositlərinin CD40 molekulu ilə birləşərək B-limfositlərinin proliferasiyasına və İg sintezində keçidinə səbəb olur (İgM-dən İgA və İgE-yə). Th2 hüceyrələrinin İL-4, İL-5, İL-6 sitokinləri B-limfositlərinə böyümə və differensiasiya faktorları kimi təsir göstərirlər.

T-sitotoksik hüceyrələr. Endogen yolla prosessinqə uğradılmış antigenlərin (məs., virus zülallarının) fraqmentləri I sinif MHC molekulu ilə birlikdə T-sitotoksiki hüceyrələrə təqdim edildikdə yoluxmuş hüceyrə T-sitotoksik hüceyrənin hədəfinə çevirir. Səthlərində CD8 molekullarının olması T-sitotoksik hüceyrələrinin TCR reseptorlarının antigeni yalnız I sinif MHC molekullarını ilə bağlı tanımağa imkan verir. T-sitotoksik hüceyrələrinin hədəf hüceyrələrlə birləşdirilməsinin möhkəmləndirilməsi və onların aktivləşdirilməsində bir sıra kostimulyator və adgeziya molekulları da iştirak edirlər. Aktivləşmiş T-limfositlərində tərkibində qranzidlər və perforin yerləşən qranulların formalaşması və onların səthlərində FasL molekullarının ekspressiyası güclənir. Hər iki dəyişiklik T-sitotoksiki hüceyrələrin killer funksiyasının yerinə yetirilməsində mühüm rol oynayır.

T-sitotoksik effektor hüceyrələrin öz hədəf hüceyrələrini (məs., virusla yoluxmuş hüceyrələrin) məhv etməsinin iki əsas yolu aşkar olunmuşdur. Bunlardan birincisi perforin və qranzidlərlə (əsas yol), ikincisi isə Fas molekulu ilə (əlavə yol) həyata keçirilən apoptoz prosesləridir.

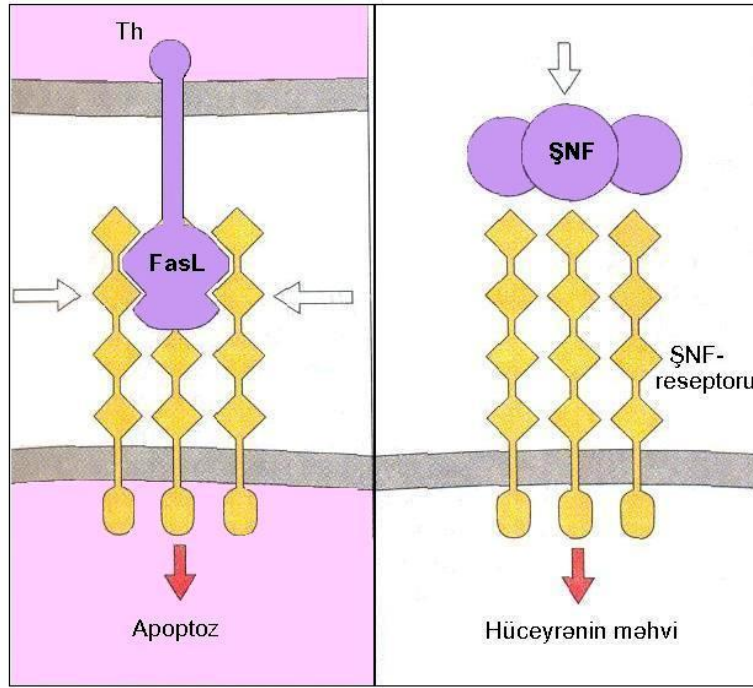
T-sitotoksiki aktivliyin perforin-qranzim yolu. T-sitotoksiki hüceyrələr tərkibində qranzidlər və perforin yerləşən sitoplazmadaxili qranulalara malikdirlər. Qranzidlər (qranzim A, qranzim B) proteolitik fermentlərdirlər (serin proteazalarıdır). Perforin öz güruluşuna görə komplement sisteminin C9 komponentinə bənzəyir və ona oxşar funksiyanı yerinə yetirir. T-sitotoksiki hüceyrə öz hədəf hüceyrəsinə yaxınlaşaraq onunla kontakta girdikdə sitoplazmadaxili qranulalar bu kontakt sahəyə doğru miqrasiya edir və kontaktın yarandığı yerdə hüceyrələrarası sahəyə açılır. Hədəf hüceyrənin səthində Ca^{2+} iştirakı ilə perforin zülalı polimerləşir və transmembran kanal əmələ gətirir (şək.9.14).



Şəkil 9.14. T-sitotoksiki aktivliyin perforin-qranzim yolu.

- 1 – hədəf hüceyrə səthində perforin kanalının yaranması;
- 2 – qranzimlərin hədəf hüceyrə ötürülməsi və apoptoz

Kontaktın yaxın olmasına baxmayaraq perforin zülalı T-sitotoksik hüceyrələrin özlərini zədələmir. Belə hesab olunur ki, bu hüceyrələri zədələnmədən qoruyan qranulaların tərkibindəki xondroitinsulfat A molekullarıdır. Onlar perforinlə birləşib onu inaktivləşdirirlər. Perforin kanalının yaranması qranzimlərin hədəf hüceyrə daxilinə ötürülməsinə imkan verir. Qranzimlər yoluxmuş hüceyrənin zülallarını hidrolizə uğradaraq parçalayırlar. Zülalların parçalanma məhsulları isə hüceyrənin proqramlaşdırılmış məhvini, yəni apoptozunu induksiya edir.



Şəkil 9.15. Hədəf hüceyrənin FasL-Fas (a) və ŞNF-ŞNFR mexanizmi (b) ilə məhvi

Fas molekulu vasitəsi ilə apoptoz. Gen «nokaytu» metodundan istifadə etməklə müəyyənləşdirilmişdir ki, T-sitotoksiki hüceyrələrin müəyyən qrupu (ümumi T-sitotoksik hüceyrələrin 10%-ni təşkil edən $CD4^+$ sitotoksik hüceyrələr) perforin zülalı olmadıqda da virusla yoluxmuş hüceyrəni apoptoza uğrada bilər. Sonradan məlum oldu ki, bu proses aktivləşmiş T-limfositlərini səhində olan xüsusi molekullarla həyata keçirilir. Bunlar arasında mühüm əhəmiyyət kəsb edəni Fas zülalı və onun reseptoru FasL-dir. FasL aktivləşmiş limfositlərin, Fas isə orqanizmin virusla yoluxmuş hüceyrələrinin səhində ekspressiya olunur. FasL-Fas qarşılıqlı təsiri yoluxmuş hüceyrə daxilinə onun apoptoza uğradılmasını induksiya edən siqnal ötürür (şək.9.15). Limfositlərin yetişmə dövründə çıxması da əsasən FasL (CD178)–Fas(CD95) mexanizmi ilə həyata keçirilir.

T-sitotoksiki hüceyrələrinin hədəf hüceyrəni məhv etməsi həmçinin α - və β -şiş nekrozu faktorları vasitəsi ilə də mümkündür (şək. 9.15). Lakin onların killing effekti zəifdir.

İmmun sistemi tərəfindən orqanizmin hüceyrədaxili parazitlərlə yoluxmuş hüceyrələrinin T-sitotoksiki hüceyrələr tərəfindən induksiya olunan apoptozla məhv edilməsinin müəyyən üstünlükləri var. Belə ki, bu halda kəskin iltihab yaranmır, apoptoza uğradılmış hüceyrə asanlıqla və dərhal makrofaqlar tərəfindən fagositəyə uğradılaraq orqanizmdən uzaqlaşdırılır.

10. İMMUNOLOJİ CAVABIN TƏNZİMLƏNMƏSİ (MƏMMƏDOV Z.M.)

Şübhəsiz ki, immun sisteminin işləməsi dəqiq surətdə tənzimlənə bilər. Bu prosesin pozulması immunopatoloji halların yaranmasına səbəb ola bilər. Orqanizmə düşmüş hər bir antigenə qarşı immun sistemi tərəfindən müvafiq və optimal immunoloji cavab reaksiyası yaradılmalı, antigen uzaqlaşdırıldıqdan sonra isə dayandırılmalıdır. Bundan əlavə, immun sisteminin komponentlərinin işləməsi elə qurulmalıdır ki, o yalnız yad antigenlərə qarşı yönəldilsin, orqanizmin öz antigenlərinə qarşı isə reaksiya verməsin, yəni immunoloji tolerantlıq pozulmasın. Autoreaktivliyin qarşısının alınması əsasən iki yolla - orqanizmin öz antigenlərinin immun sistemi tərəfindən tanınaraq onlara toxunmaması (əgər normadan kənarlanma yoxdursa) və orqanizmin qeyri-immun hüceyrələrinin səthindəki xüsusi ingibitorlar və reseptorlarla immunoloji cavabın ingibirləşdirilməsi sayəsində həyata keçirilir.

İmmun sistemini hərəkətə gətirən əsas amil orqanizmə düşmüş antigenin özüdür. Özü də, yaradılan immunoloji cavabın tipi antigen tərəfindən müəyyən olunur. Antigenə qarşı mübarizədə immun sisteminin müxtəlif komponentləri iştirak etdiyindən, immunoloji cavab reaksiyalarının tənzimlənməsi mürəkkəb xarakter daşıyır və onun həyata keçirilməsini təmin edən komponentlərin hər birinin fəaliyyətinin tənzimlənməsini tələb edir.

10.1. Anadangəlmə immunoloji cavabın tənzimlənməsi

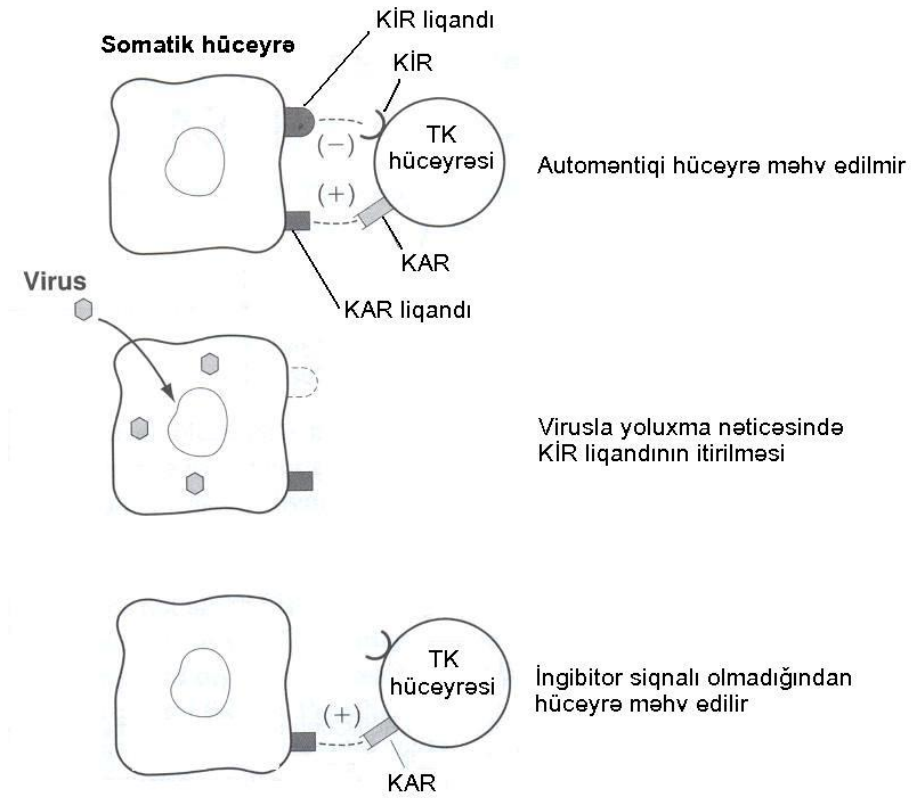
Anadangəlmə immunoloji cavab reaksiyalarının əsasında bu sistemin komponentlərinin orqanizmin öz antigenlərini (məs., hüceyrələrini) yad antigenlərdən (məs., mikroblardan) fərqləndirə bilməsi və autoreaktivliyin xüsusi mexanizmlərlə ingibirləşdirilməsi durur.

Faqositoz prosesinin tənzimlənməsi. Faqositar hüceyrələr, o cümlədən, professional faqositarlar sayılan makrofaqlar və neytrofillər, normal halda orqanizmin sağlam və intakt hüceyrələrini «tanıya bilmirlər». Tanıma o vaxt mümkün olur ki, bu hüceyrələrin səthində normadan kənarlanma baş versin. Adətən orqanizmin qocalmış və ölməkdə olan hüceyrələrinin (məs., eritrositlərin) səthində yeni molekullar ekspressiya

olunur və onlar faqositar hüceyrələr tərəfindən asanlıqla müəyyənləşdirilir. Bu cür hüceyrələr faqositoza uğradılaraq orqanizmdən kənarlaşdırılır. Məsələn, qocalmaqda olan eritrositlərin səthlərindəki molekulları sial turşusunu itirir. Bunun da nəticəsində onların N-asetil-qlükozamin qrupları «açılır» və onlar faqositar hüceyrələrin hədəf molekullarına çevirilir. Bu isə eritrositlərin faqositoza uğradılmasına gətirib çıxarır.

Orqanizmin nüvəli hüceyrələrinin ölməsi də onların səthlərində faqositar hüceyrələr tərəfindən tapılan və yad molekullar kimi qəbul edilən müxtəlif birləşmələrin ekspressiyası ilə müşayiət olunur. Məsələn, bu cür molekullardan biri fosfatidilserindir. Membranın struktur elementi sayılan və normal halda membranın daxili səthində yerləşən, hüceyrə apoptoza uğradıqda isə membranın əksinə çevrilməsi sayəsində hüceyrə səthinə yönələn bu birləşmə faqositarların reseptorlarının hədəfinə tuş gəlir. Nəticədə həmin hüceyrələr faqositoza uğradılır. Mikroblara gəldikdə isə faqositar hüceyrələr onları özlərinin xüsusi reseptorları (məsələn, mannoza reseptorları, tələvari reseptorlar) vasitəsilə tapırlar. Mikrobların səthində makrofaq və neytrofillərin reseptorlarının liqandı funksiyasını yerinə yetirən xüsusi kimyəvi qruplar (məsələn, mannozil qrupları) mövcuddur. Bu cür birləşmələr orqanizmin öz hüceyrələrinin səthində ya olmur, ya da digər kimyəvi qruplarla (məs., sial turşuları ilə) qorunur (gizlədilir) və faqositarların reseptorlarının onlarla kontaktı mümkün olmur.

Təbii killerlərin fəaliyyətinin tənzimlənməsi. Qeyd olunduğu kimi (bax təbii killerlər bəhsi), təbii killerlər orqanizmin virusla yoluxmuş hüceyrələrinin tapılıb məhv edilməsində mühüm rol oynayırlar. Onların orqanizmin öz hüceyrələrinə qarşı tolerantlığı səthlərindəki iki tip reseptorlar - killer aktivləşdirici reseptorlar (KAR) və killer ingibirləşdirici reseptorlar (KİR) tərəfindən ötürülən siqnalların nisbəti ilə tənzimlənir. KİR molekullarının orqanizmin normal hüceyrələrinin səthlərindəki MHC molekulları ilə birləşməsi bu hüceyrələri kilinqdən (məhv edilməkdən) qoruyur. Bir çox viruslarla yoluxma zamanı hüceyrə səthində MHC molekullarının ekspressiyası zəifləyir və ya dayandırılır və bununla əlaqədar olaraq KİR molekulları vasitəsi ilə təbii killerlərə ötürülən ingibirləşdirmə siqnalı kəsilir (şək. 10.1). KAR tərəfindən ötürülən siqnalın üstünlük təşkil etməsi təbii killerlərin aktivləşməsinə və yoluxmuş hüceyrələrin təbii killerlər tərəfindən məhvini gətirib çıxarır.



Şəkil 10.1. Təbii killerlərin aktivliyinin KİR və KAR reseptorlar ilə tənzimlənməsi

Komplement sisteminin aktivləşməsinin tənzimlənməsi.

Komplement sisteminin aktivləşməsi yalnız yad mikrob və hüceyrə üzərində baş verir, orqanizmin öz hüceyrələrinin səthində isə bu proses getmir. Alternativ yolla aktivləşmə zamanı komplementin mərkəzi komponenti sayılan C3 komponentinin böyük fraqmenti mikrobların səthinə birləşdikdə onun səthindəki antigenlərlə (məsələn, lipopolisaxaridlərlə) stabilləşdirilir və komplementin digər komponentlərinin yığılması üçün şərait yaradılır. Orqanizmin öz hüceyrələrinin səthində isə komplementin yığılmasını ingibirləşdirən xüsusi ingibitorlar mövcuddur (bax. Komplement sistemi bəhsi).

10.2. Qazanılmış immunitetin tənzimlənməsi

10.2.1. İmmunoloji toleranqlıq

Spesifik immunoloji cavab reaksiyası yaratmaqla yanaşı immun sistemi orqanizmin öz və ya yad antigenlərə qarşı cavab verməmək xüsusiyyətinə də malikdir. Bu fenomen immunoloji toleranqlıq (dözümlülük) adlanır. İmmunoloji toleranqlıq da qazanılmış immunoloji cavab reaksiyası kimi spesifikdir, yəni bir antigenə qarşı toleranqlığın yaranması, digər antigenə qarşı normal immunoloji cavabın yadılmasına mane olmur. Başqa sözlə, toleranqlıq hər bir antigenin özünə qarşı spesifik induksiya nəticəsində formalaşır.

İmmunoloji toleranqlıq normal fizioloji prosesdir. Orqanizmin fərdi inkişaf dövründə immun sistemi öz antigenlərinə qarşı immunoloji reaksiya yaratmamaq (areaktivlik) xüsusiyyəti qazanır və bunun da sayəsində fərdə autoimmun xəstəliklərinin inisiyasının qarşısı alınır.

Toleranqlıq fenomenini öyrənərkən onu sərti olaraq orqanizmin öz antigenlərinə qarşı (təbii, *self-tolerance*) və yad antigenlərə qarşı (süni, *nonself-tolerance*) toleranqlığa bölürlər. Hər iki toleranqlığın yadılmasının əsasında eyni mexanizmlər durur, çünki o genetik proqramlaşdırılmış proses olmayıb, orqanizmin ontogenezi dövründə yaranır. Bundan əlavə, orqanizmdə toleranqlığın yaranma sahəsindən asılı olaraq onun mərkəzi və periferik tipləri də fərqləndirilir.

Mərkəzi toleranqlıq. Mərkəzi toleranqlıq dedikdə B və T-limfositlərinin mərkəzi limfoid orqonlarında yetişməsi dövründə autoreaktiv klonların çıxdaş olunması sayəsində yaranan toleranqlıq nəzərdə tutulur. Bu proses B-limfositləri üçün sümük iliyində, T-limfositləri üçün isə timusda həyata keçirilir.

B-limfositlərinin sümük iliyində yetişməsi zamanı onların V-sahə geninin formalaşması prosesində V, D, J gen seqmentlərinin rekombinasiyasından küllu miqdarda müxtəlif quruluşlu antigenəyan reseptorlar yaranır. Bunların arasında autoreaktiv reseptorlar da mövcuddur. Sonra autoreaktiv klonlar neqativ seleksiya nəticəsində apoptoza uğrayaraq çıxdaş edilir. Bu proses B-limfositlərinin inkişafının qeyri-yetkin mərhələsində, yəni səthlərində yalnız İgM ekspressiya olunan limfositlər səviyyəsində baş verir. Sümük iliyini yalnız o limfositlərin klonları tərkdə bilirlər ki, onlar orqanizmin öz antigenləri ilə qarşılıqlı təsir yarada

bilməsinlər. B limfositlərinin sonrakı yetişməsi periferik limfoid toxuma və orqanlarında davam etdirilir. Yetkin, immunokompetent B-limfositlərinin səthində İgM ilə yanaşı İgD molekulları da ekspressiya olunurlar.

Analoji proses T-limfositləri üçün timus vəzidə yerinə yetirilir. Sümük iliyindən timusa keçmiş T-prolimfositlərinin inkişafı zamanı onların səthində də müxtəlif gen seqmentlərinin rekombinasiyası nəticəsində T-antigen tanıyan reseptor repertuarı formalaşır. Bunların arasında həm öz, həm də yad antigenləri tanıyan reseptorlar olur. Sonradan yalnız I və II sinif MHC molekulları ilə zəif birləşən reseptorlara malik klonların inkişafı davam etdirilir, onlarla birləşməyən və möhkəm birləşən klonlar isə çıxdaş olunur (pozitiv seleksiya). İnkişafın sonrakı mərhələsində, orqanizmin öz antigen peptidlərinin avtoməntiqi MHC molekulu ilə kompleksini tanıyan reseptorlu salamat qalmış klonlar yenidən apoptoza uğrayaraq çıxdaş məruz qalırlar (neqativ seleksiya). Pozitiv və neqativ seleksiya prosesində timusdakı limfositlərin 95%-dən çoxu məhv olur. Pozitiv seleksiyada əsas rolu timusun qabıq hissəsinin epitelial hüceyrələri, neqativ seleksiyada isə makrofaqlar və interdigitat dendritli hüceyrələr oynayır. Təsvir olunan seleksiya nəticəsində autoreaktiv T-limfositlərinin əksəriyyəti məhv edilir, yalnız az bir qismi isə salamat qalır. Axırıcılara qarşı tolerantlıq periferik limfoid orqan və toxumalarda yaradılır.

Timusdakı seleksiyadan salamat çıxıb və orqanı tərk etmiş T-limfositlərinin klonları yad antigen fraqmentlərinin avtoməntiqi MHC molekulu (orqanizmin öz hüceyrə MHC antigeni) ilə kompleksinə qarşı reaktivliyə malik olan klonlardır. T-limfositlərinin antigeni MHC zülalı ilə bağlı tanınmasına MHC molekuluna görə restriksiya (məhdudlaşdırılma) da deyilir.

Periferik tolerantlıq. Mərkəzi limfoid orqanlarında seleksiyadan qaçmış autoreaktiv limfositlər periferik limfoid orqan və toxumalarda ya anergiyaya məruz qalır, ya da apoptoza uğradılaraq məhv edilir. Autoreaktiv limfositlərin sümük ilişi və timusda seleksiyadan yayınması iki əsas səbəbdən baş verə bilər. Birincisi, autoantigenlərin heç də hamısı mərkəzi limfoid orqanlarda təmsil olunmur, ikincisi onlar qan vasitəsi ilə oraya gətirilmir.

Periferik autoreaktiv klonların yaranmasının digər səbəbi yetkin və immunokompetent B-limfositlərinin periferik limfoid orqan və toxumalarda antigenlə aktivləşdirildikdən sonrakı mərhələsində onların proliferasiyası (bölünüb çoxalma) zamanı baş verir. Bu onların İg genlərinin variabel

sahələrindəki mutasiyalar ilə bağlıdır. Prosesin gedişində nəinki İg molekulalarının antigenə qarşı oxşarlığı yüksələ, azala və ya itə bilir. Axırıncı tip İg molekulaları daşıyan B-limfositlərinin klonları autoreaktivlik xüsusiyyəti qazanması da mümkündür. Onların fəaliyyəti dayandırılmasa onlar autoimmun reaksiyalarını induksiya edə bilərlər. Mutasiya ilə əlaqədar təsvir olunan hal yalnız B-limfositləri üçün xasdır. Belə hesab olunur ki, T-limfositlərinin aktivləşməsi və proliferasiyası onların antigenəyan reseptorları genlərinin mutasiyası ilə müşayiət olunmur.

Limfositlərin anergiyası. Periferik toxumalarda autoreaktiv limfositlərə qarşı immunoloji tolerantlığın yaradılmasının əsas yollarından biri onların anergiyasıdır. Bu, o vaxt müşahidə olunur ki, limfositlər aktivləşmək üçün ikinci aktivləşmə signalını ala bilməsinlər.

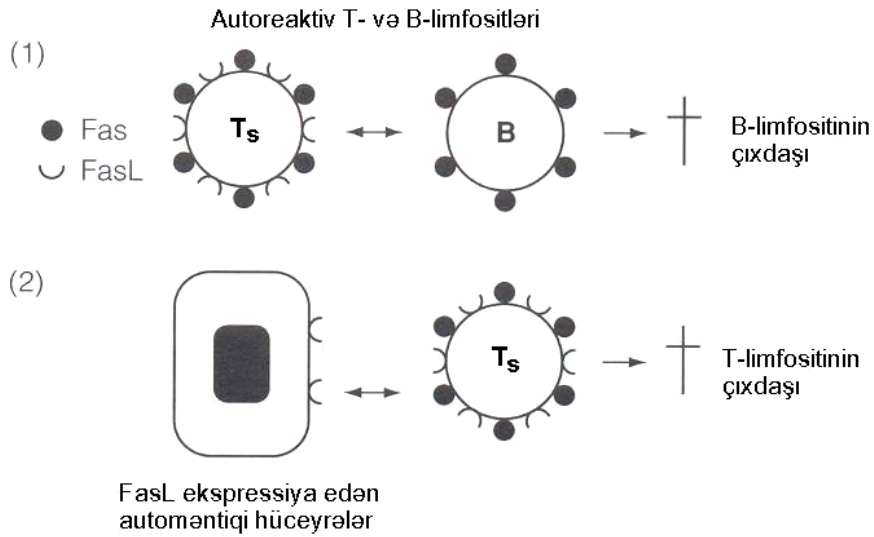
Artıq qeyd olunduğu kimi (bax. B-limfositləri bəhsi), T-asili antigenlərə qarşı immunoloji cavab reaksiyası yaratmaq üçün B-limfositləri Th 2 hüceyrələrindən kömək almalıdırlar. Autoreaktiv T-limfositləri timusda çıxış olunduğundan (T limfositlərinin timusda yetişməsi zamanı) autoreaktiv B-limfositləri onlardan bu cür köməyi, yəni ikinci aktivləşmə signalını ala bilmirlər. Nəticədə, autoreaktiv B-limfositlərinin orqanizmin öz antigenləri ilə kontakta qirməsinə və birinci aktivləşmə signalını almasına baxmayaraq, ikinci signal olmadığından onlar anergiya (immunoloji cavab yarada bilməmək) vəziyyətinə düşürlər. İkinci signal müvafiq olaraq B-limfositlərinin CD 40 və B7, T- limfositlərinin isə CD40L (CD 154) və CD 28 səthi molekulalarının qarşılıqlı təsirindən yaranır.

Analoji hal T-limfositlərinə də aiddir. Naiv T-limfositlərinin tam aktivləşməsi və immunoloji cavab reaksiyası yaratması üçün bu hüceyrələr tərəfindən iki tip signal qəbul edilməlidir. Birinci signal TCR – MHC-antigen fraqmenti kompleksinin, ikincisi isə kostimulyator molekulalarının qarşılıqlı təsirindən yaradılır. İkinci signalın əmələ gəlməsində T-limfositlərinin CD28, antigentəqdimedən hüceyrələrin isə B7 (B7.1 (CD80) və B7.2(CD86)) molekulaları iştirak edirlər. B-limfositlərində olduğu kimi, bu halda da birinci aktivləşmə signalını qəbul edən autoreaktiv T-limfositləri, antigentəqdimedən hüceyrələrdən ikinci signalı ala bilmədiklərinə görə anergiya vəziyyətinə düşürlər. Bundan əlavə, birinci signalın qəbulundan sonra aktivləşməkdə olan T-limfositləri CTLA-4 adlanan reseptorlar ekspressiya etməyə başlayırlar. Onun isə B7 molekuluna uyğunluğu CD28 nisbətən daha yüksəkdir. CTLA-4- B7 qarşılıqlı əlaqəsi T-

limfositlərinin aktivləşməsinə ingibirləşdirən neqativ siqnalın ötürülməsinə səbəb olur və bunun da sayəsində autoantigenlərə qarşı T-limfositlərinin (T-sitotoksik hüceyrələrinin) İmmunoloji cavab reaksiyası yaratmasının qarşısı alınır.

Limfositlərin çıxdaşı. Mərkəzi limfoid orqanlarda çıxdaş prosesindən qaçmış autoreaktiv limfositlərə qarşı tolerantlığın yaranmasının ikinci mexanizmi onların periferik limfoid toxuma və orqanlarda apoptoz yolu ilə məhv olunmasıdır. Bu proses Fas (CD95) və onun liqandı FasL (CD 95L) səthi molekullarının qarşılıqlı təsiri nəticəsində həyata keçirilir. Fas-FasL əlaqəsi sayəsində yaradılan apoptoz yalnız autoreaktiv limfositlərin deyil, həmçinin orqanizmin digər lazımsız hüceyrələrinin də məhvində istifadə olunur, yəni bu mexanizm sayəsində nəinki immunoloji toleranlıq, həmçinin fizioloji homeostaz vəziyyəti saxlanılır.

Aktivləşdirilmiş T-limfositləri Fas və FasL, B-limfositləri isə əsasən Fas molekullarını ekspressiya edirlər. Periferik toleranlıq aktivləşdirilmiş T-limfositlərinin B-limfositləri ilə qarşılıqlı təsirindən yaranmış apoptoz nəticəsində yaradıla bilər (autoreaktiv B-limfositlərinin çıxdaşı) (şək. 10.2). Bundan əlavə, avtoməntiq hüceyrələrin (orqanizmin öz hüceyrələrinin) məhv edilməsi üçün aktivləşdirilmiş T-limfositlərindən (T-sitotoksik hüceyrələrindən) də istifadə olunur. Digər tərəfdən, bəzi somatik hüceyrələri və lazımsız avtoməntiq (orqanizmin özünün) hüceyrələri məhv etmək üçün aktivləşdirilmiş T-limfositlərinin özləri də öz növbəsində səthlərində FasL ekspressiya etmiş bəzi somatik hüceyrələr (məsələn, gözün və toxumluğun hüceyrələri) tərəfindən apoptoza uğradıla bilərlər. Nəticədə həmin somatik hüceyrələrə qarşı immunoloji toleranlıq yaranır. Bu strategiyadan bəzi şiş hüceyrələri T-sitotoksik hüceyrələri tərəfindən məhv edilməsinin qarşısının alınması üçün istifadə edirlər.



Şəkil 10.2. Autoreaktiv B- və T-limfositlərinə qarşı Fas-FasL mexanizmi ilə periferik toleranlığın yaranması

Süni toleranlıq. Bir sıra hallarda immunoloji toleranlıq yad antigenlərə qarşı da yaradıla bilər. Bu cür toleranlığa süni (*non-self*) toleranlıq deyilir. Süni toleranlığın özü də immunoloji müdafiədə və orqanizmin öz antigenlərinə qarşı immunitetin dəyişdirilməsində (modulyasiyasında) mühüm rol oynayır. Yəni, mikrob antigenlərinin epitoplarna qarşı yaranmış toleranlıq orqanizmin müdafiə sisteminin tərkib hissəsinə daxil ola bilər.

Süni immunoloji toleranlığın yaranma mexanizmi hələlik tam aydınlaşdırılmamışdır. Belə hesab olunur ki, onun da əsasında təbii toleranlıqdakı kimi a) müvafiq klonların aktivliklərinin Th2 tərəfindən ifraz edilən ingibitor sitokinlərlə (İL-10, β-transformasiyaedici böyümə faktorun) dayandırılması, b) müvafiq klonların anergiyası və c) çıxdaş olunma prosesləri durur. Göstərilən mexanizmlərin hansından istifadə edilməsi bir sıra amillərlə: autoreaktiv limfositlərin inkişaf mərhələsi, onların reseptorlarının antigenə affinliliyi, antigenin təbiəti, qatılığı, toxumalarda paylanması, ekspressiyasının xarakteri, kostimulyasiya siqnalının olub-olmaması və s. müəyyənləşdirilir.

Süni immunoloji toleranlığın yaradılmasına təsir edən əsas amillər sırasına antigenin təbiəti, onun orqanizmə daxil olma yolu, immun sisteminin yetişmə dərəcəsi və antigenin qatılığı aid oluna bilər. Bundan əlavə orqanizmin özünün genetik əsasları da bu prosesdə mühüm rol oynayır, çünki orqanizmin digər sistemləri kimi immun sisteminin fəaliyyəti də genetik nəzarətdədir.

Tərkib və quruluşuna görə orqanizmin öz antigenlərinə yaxın və oxşar olan yad antigenlərə qarşı immunoloji toleranlıq yaratmaq daha asandır. Bu fərq kəskin olduqda toleranlığın yaradılması da çətinləşir. Toleranlığın induksiyası antigenin vəziyyətindən və onun tərkibində yerləşən epitoplardan da asılıdır.

Zəif immunogenlərə və həllolan antigenlərə qarşı toleranlıq asan, aqreqasiya olunmuş və güclü immunogen antigenlərə qarşı isə çətinliklə yaradılır.

Süni immunoloji toleranlığın yaradılmasında orqanizmin immun sisteminin yetkinlik dərəcəsi də mühüm rol oynayır. Doğumdan əvvəl və postnatal (doğumdan sonra) dövrün ilk mərhələlərində, immun sistemi tam formalaşmadığı üçün, yad antigenlərə qarşı immunoloji toleranlığı daha asanlıqla yaratmaq mümkün olur. İmmun sistemi tam formalaşmış yaşlı fərdlərdə isə bu proses çətinləşir. Ona görə də, süni immunoloji toleranlığın immun sistemi zəiflədilmiş fərdlərdə (radiasiyanın, immunodepressantların və s. təsirindən) yaradılması sağlam fərdlərdə olduğundan daha asandır.

İmmun sistemi hüceyrələrinin özlərinin də toleranlığın yaradılmasına qarşı həssaslığı müxtəlifdir. Adətən T-limfositlərinə qarşı süni immunoloji toleranlığı B-limfositlərinə nisbətən daha asan almaq olur. Özü də T-hüceyrə toleranlığı antigenin daha aşağı qatılığında, daha tez və uzunmüddətli yaranır. İmmun sistemi tam formalaşmış və təkmil olan fərdlərdə immunoloji toleranlığın çətin yaradılması, ilk növbədə, bu fərdlərin uzunömürlü T- və B-yaddaş hüceyrələrinə malik olmaları ilə əlaqələndirilir.

Qazanılmış (süni) immunoloji toleranlığın yaradılması antigenin orqanizmə daxil olma yolundan da asılıdır. İmmunoloji cavab reaksiyasını kəskin induksiya edən yol toleranlıq yaradılmaq üçün qənaətbəxş sayılmır. Məsələn, məlumdur ki, eyni bir antigen orqanizmə dərialtı və əzələdaxili yerildikdə ona qarşı yaradılan immunoloji cavab venadaxili yerildiyindən daha güclü olur. Axırncı halda toleranlığı yaratmaq əvvəlki iki hala

nisbətən daha asandır. Qazanılmış tolerantlığın asan yaradılma yollarından biri də onun peroral və intronazal (tənəffüs yolundan) daxil edilməsidir.

Tolerantlığı yaratmaq üçün adətən antigenin «normal» yox (bu halda immunoloji cavab yaranır), yuxarı və aşağı qatılıqlarından istifadə etmək lazım gəlir. Yaşlı fərdlərdə eyni antigenin daha yüksək, neonatal (təzə doğulmuş) fərdlərdə isə aşağı qatılıqlarından istifadə olunur.

Süni tolerantlığın yaradılmasından təbabətdə allotransplantların rədd olunmasının qarşısının alınmasında, autoimmun və allergiya xəstəliklərinin müalicəsində istifadə edilir.

10.3. İmmunoloji cavabın antigen və anticisimlərlə tənzimlənməsi

Adaptiv immunoloji cavabın əsas xüsusiyyətlərindən biri onun inisiyasyonun orqanizmə daxil olmuş antigenin özü tərəfindən induksiya olunmasıdır. Yad maddə və cisimlər antigen təqdimdən hüceyrələr tərəfindən tutulub prosesinqə uğradılaraq T helper hüceyrələrinə təqdim edilir, onlar isə öz növbəsində antigenin təbiətindən asılı olaraq ya B-, ya da T-limfositlərini aktivləşdirərək humoral və ya hüceyrə tipli immunoloji cavab reaksiyası yaradırlar. Məsələn, bakterial kapsulların polisaxarid təbiətli antigenləri adətən İgM-lə bağlı humoral, zülal təbiətli antigenləri isə həm humoral, həm də hüceyrə tipli cavab induksiya edirlər. Hüceyrədaxili korpuskulyar antigenlər (viruslar, bakteriyalar) hüceyrə, həllolan zülalı antigenlər isə humoral immunoloji cavab reaksiyalarını əmələ gətirirlər. Bundan əlavə, eyni bir antigenin korpuskulyar forması (məs., mikrobun səthində) onun həllolan formasına nisbətən daha güclü immunoloji cavab yaradır. Əksinə, həllolan antigenlərə qarşı toleranlıq korpuskulyar və ya aqreqat şəklindəkinə nisbətən daha asan formalaşır. Antigenin aqreqat formaları antigenə təqdimdən hüceyrələr tərəfindən daha asanlıqla tapılıb prosesinqə uğradıldığından onlara qarşı daha güclü immunoloji reaksiya yaradılır.

Orqanizmə düşmüş antigenin anticisimlər və immun sisteminin hüceyrələri, o cümlədən, faqositar hüceyrələr tərəfindən tutulması orqanizmdə onun miqdarının azalmasına, bunun da sayəsində, immunoloji cavabın antigenlə stimulyasiyasının zəifləməsinə və ya tamamilə kəsilməsinə səbəb olur. Antigenin uzaqlaşdırılması ilə bağlı humoral

immunoloji cavabın tənzimlənməsini aşağıdakı kimi təsəvvür etmək olar. Antigen orqanizmə daxil olan anda adətən onun miqdarı ona uyğun gələn İg molekullarının və klonların reseptorlarından çox olur. Bu səbəbdən o tam neytrallaşdırılıb uzaqlaşdırıla bilmir. Həmin antigenin bir qismi antigenəqədimdən hüceyrələr tərəfindən tutulur, prosesinə uğradılır və T-helperlərə təqdim olunur. B-limfositlərinin T-helperlərlə aktivləşdirilməsi, müəyyən klonlarının ekspansiyası və effektor hüceyrələrinə çevrilməsi nəticəsində çoxlu miqdar müvafiq İg molekulları sintez edilir. Proses bir neçə gün davam edir və müəyyən dövrdən sonra artıq İg molekullarının antigenə nisbətən miqdarı dəfələrlə artır. Bu İg molekulları antigenlə birləşərək onların müxtəlif üsullarla məhvini təmin edir. Nəticədə orqanizmdə sərbəst antigenin miqdarı azalır və onlar tərəfindən yaradılan aktivləşmə siqnalı zəifləyir. Antigen tamam uzaqlaşdırıldıqdan sonra isə bu siqnal tamam kəsilir və B-limfositləri klonlarının sonrakı aktivləşməsi baş vermir. Nəticədə immunoloji cavab reaksiyası dayandırılır. İg molekullarının artığı metabolizmə uğradılaraq orqanizmdən xaric edilir. Təsvir olunan proses T-limfositləri tərəfindən yaradılan hüceyrə tipli immunoloji cavab reaksiyasına da aiddir.

Məlumdur ki, təzə doğulmuş uşaqların humoral immuniteti ilk aylarda ana bətnindən rüşeymə keçən İgG molekulları ilə təmin olunur. Uşaqların orqanizminə daxil olmuş antigenlər bu İgG molekulları ilə tutulur və aktiv immunoloji cavab reaksiyasının yaradılmasına ehtiyac qalmır. İg molekullarının immunoloji cavabı zəiflətməsini və ya dayandırmasını klinik təcrübələrdə də müşahidə etmək mümkündür. RhD⁻ analara uşaq anadan olmamışdan və ya doğulduqdan bir az sonra RhD-anticisimləri daxil edildikdə rüşeymdən anaya keçmiş RhD⁺ eritrositləri qandan təmizlənmir və bunun da sayəsində, sonrakı hamiləlik zamanı rüşeymdə hemolitik xəstəliyin yaranmasının qarşısını alınır. Bu cür passiv immunlaşdırma aparılmadıqda anada RhD⁺-ya qarşı immunoloji reaksiya və müvafiq yaddaş hüceyrələri yaranırlar ki, onlar da sonrakı hamiləlik dövründə problemlər törədirlər.

Yeni doğulmuş uşaqların mədə-bağırsaq sistemindəki mikroblara qarşı aktiv immunoloji cavab reaksiyasının inkişafının qarşısı ana südü ilə orqanizmə daxil olan İgA sinfinin molekulları ilə alınır. İgA molekulları mikroblarla birləşərək onları neytrallaşdırır və onlar tərəfindən aktiv immunoloji cavab reaksiyasının yaradılmasına imkan vermir.

Antigenin immunoloji cavab reaksiyalarının tənzimlənməsindəki rolunu digər bir misal üzərində də göstərmək olar. Adətən effektiv immunoloji cavab orqanizmdən antigenini tam təmizləyir və aktivləşmiş limfosit klonları özlərinin əvvəlki sükunət vəziyyətinə qaydır. Əgər bu proses pozulursa və antigenin orqanizmdən tam uzaqlaşdırılması mümkün olmazsa, bu immunoloji cavabın uzunmüddətli (permanent) stimulyasiyasına və patoloji halın yaranmasına səbəb ola bilər. Məsələn, belə bir vəziyyətə Epşteyn-Barr virusu ilə yoluxma zamanı tez-tez rast gəlinir. Əksər hallarda o orqanizmdən tamamilə uzaqlaşdırıla bilmir və az miqdarda da olsa orqanizmdə qalır. Bu isə immunoloji cavabın permanent induksiyasına gətirib çıxarır.

İmmunoloji cavab reaksiyalarının yaradılmasında antigenin qatılığı və orqanizmə daxil olma yolu mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Əgər «normal» qatılıqda normal immunoloji cavab yaranırsa, qatılığın yuxarı və aşağı qiymətlərində, ola bilsin ki, immunoloji cavab reaksiyası əvəzinə immunoloji tolerantlıq yaransın. Bir çox hallarda eyni antigen orqanizmə dərialtı və ya əzələdaxili yeridildikdə ona qarşı immunoloji cavab reaksiyası, peroral (ağızdan) və ya intranazal (burundan) daxil edildikdə isə immunoloji tolerantlıq induksiya olunur. Antigenin qatılığı və orqanizmə daxil edilmə yolları ilə bağlı müşahidə edilən «kənarlanmalardan» təbabətdə bir çox autoimmun və allergiya xəstəliklərinin müalicəsində istifadə edilir.

İgM və İgG sinfinə aid olan anticismlər əks təsir mexanizminə əsasən immunoloji cavab reaksiyalarının tənzimlənməsində iştirak edirlər. İgM molekulları antigenlə birlikdə orqanizmə passiv yeridildikdə həmin antigenə qarşı yaradılan humoral immunoloji cavab gücləndirilir, İgG ilə birlikdə daxil edildikdə isə zəiflədir. Anticismlərin bu xüsusiyyətindən klinik praktikada və vaksinləşdirmə zamanı istifadə olunur.

Anticismlər vasitəsilə immunoloji cavabın modulyasiyasının (dəyişdirilməsinin) molekulyar və hüceyrəvi mexanizmləri hələlik tam aydınlaşdırılmamışdır. Belə hesab olunur ki, İg molekullarının immunoloji cavabı gücləndirməsi və ya zəiflətməsi müxtəlif mexanizmlərlə həyata keçirilir.

İgM anticismlərinin immunoloji cavabı gücləndirməsinin aşağıdakı səbəblərdən baş verə bilər:

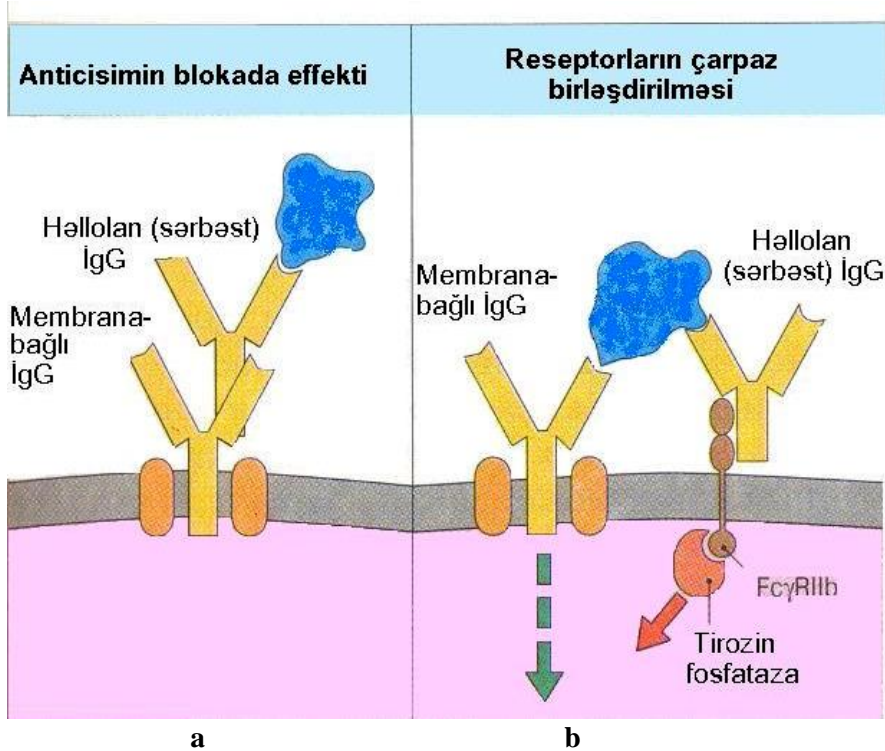
1. Tərkibində İgM molekulları olan immun kompleksləri sərbəst antigenlərə nisbətən antigenə qədirmədən hüceyrələr tərəfindən daha asanlıqla tutulub prosesinqə uğradılır və T-limfositlərinə təqdim

olunur. Bu prosesə antigentəqdimədən hüceyrələrin səthlərindəki F_c -və C3-reseptorları cəlb olunur.

2. Antigen-İgM-komplement kompleksinin BCR kompleksi ilə qarşılıqlı təsiri onun antigenlə ayrıca birləşməsinə nisbətən immunoloji reaksiyanı daha güclü stimulyasiya edir. Görünür ki, bu effekt komplementin C3d komponentinin BCR kompleksinin CD21 reseptoru ilə qarşılıqlı təsirindən yaranan pozitiv aktivləşmə signalının B-limfositlərinə ötürülməsi ilə bağlıdır.
3. İgM tərkibli immun kompleksləri İgM qarşı anti-idiotipik antici-simlərin yaranmasını, bu isə öz növbəsində immunoloji cavabın gücləndirilməsini stimula edə bilər.

İgG molekullarının immunoloji cavabı ingibirləşdirməsi də müxtəlif mexanizmlərlə həyata keçirilə bilər. Bu effektin ən asan izahlarından biri ondan ibarətdir ki, orqanizmə passiv yeridilmiş İgG molekulları antigenlə birləşir və onların B-limfositləri ilə tutulmasına mane olur (şək. 10.3). Bu halda İgG molekullarının ingibirləşdirmə effekti onun qatılığı, İgG və BCR-in antigenə olan affinitiyinin nisbəti ilə müəyyənləşdirilir. Nisbət qıymətinin yüksək olması ingibirləşdirilmənin güclü, və əksinə, aşağı olması ingibirləşdirilmənin zəif olması deməkdir.

İgG-nin immunoloji cavabı ingibirləşdirməsinin digər bir mexanizmlə də həyata keçirilməsi mümkündür. Bu, antigenlə membranabağlı və sərbəst İg molekullarının çarpaz birləşdirilməsi sayəsində baş verə bilər. Bu vaxt İgG-antigen kompleksi eyni zamanda həm B-limfositlərinin BCR, həm də $F_c\gamma$ RII reseptorları ilə qarşılıqlı təsirdə olur. $F_c\gamma$ RII kompleksindəki İgG-nin sərbəst Fc sahəsi ilə birləşir (şək. 10.3a). Axırncı əlaqə hüceyrə daxilinə tirozinfosfataza ilə bağlı B - limfositinin aktivliyini ingibirləşdirən neqativ signal ötürür. Nəticədə antigen-BCR əlaqəsinin və birinci aktivləşmə signalının mövcudluğuna baxmayaraq, (ikinci aktivləşmə signalı olmadığından)



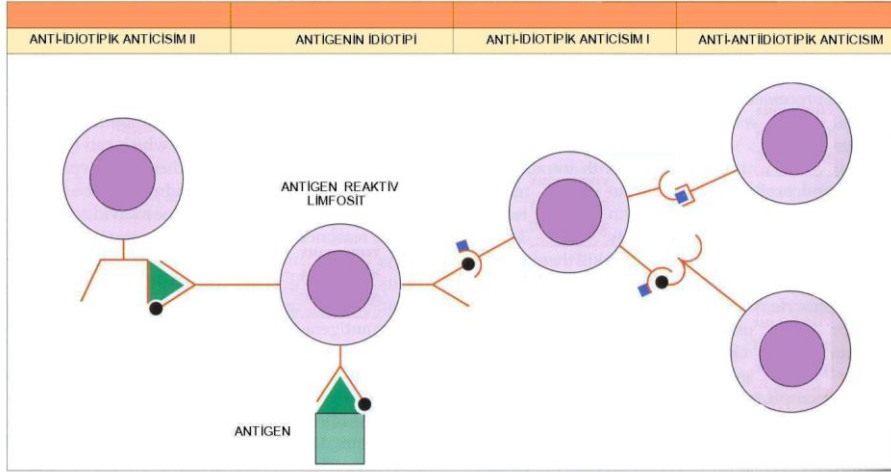
Şəkil 10.3. İgG molekulları ilə humoral immunoloji cavabın ingibirləşdirilməsi

- a** – sərbəst İg molekulu antigenlə birləşərək onun B-limfosit tərəfindən tutulmasına mane olması;
- b** – antigenin sərbəst və membrana bağlı İg molekullarının çarpaz birləşdirilməsi sahəsində ingibirləşmə

İg molekununun sintezi baş vermir. Məhz bu səbəbdən də, humoral immunitetin son mərhələlərində (İgG molekullarının qanda qatılığı yüksələn zaman) sərbəst İgG molekullarının antigenlə kompleks əmələ gətirməsi və bu kompleksin aktivləşmiş B-limfositləri ilə qarşılıqlı təsiri humoral immuniteti zəiflədir. İmmunoloji cavabın ilk mərhələlərində İgG-nın qanda qatılığı az olduğundan bu tip ingibirləşdirilmə mühüm rol oynamır.

10.4. İmmunoloji cavabın idiotipik tənzimlənməsi

İmmunoloji reaksiyaların İg molekulları ilə tənzimlənməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən amillərdən biri də humoral immunitet zamanı idiotip-anti-idiotip qarşılıqlı əlaqəsi sayəsində immunoloji torun yaranmasıdır (şək. 10.4). İmmunoloji tor nəzəriyyəsi Erne (N.Jerne) tərəfindən irəli sürülmüşdür. Onun mahiyyətini aşağıdakı kimi izal etmək olar.



Şəkil 10.4. İmmunoloji cavabın idiotipik (immunoloji torla) tənzimlənməsi

İg molekullarının hipervariabel sahələri, yəni idiotipları immunogendirlər və ona görə də, özlərini antigen kimi apararaq humoral (B) və ya hüceyrə (T) tipli immunoloji reaksiya yarada bilirlər. Adı (normal) halda bu baş vermir, çünki hər bir klona məxsus individual (monoklonal) reseptorların və qanda olan individual anticisimlərin qatılığı çox cüzdür. İmmunoloji cavab reaksiyası zamanı isə vəziyyət dəyişir. Klonların ekspansiyası nəticəsində qanda onların sayı və müvafiq olaraq onlara məxsus reseptorların miqdarı artır. Humoral tipli reaksiyada da müəyyən anticisimlərin qatılığı yüksəlir. Bu cür reseptor və anticisimlər artıq özlərini antigen kimi aparır və onların özlərinə qarşı da immunoloji reaksiya yaranır. Doğrudan da eksperimental yolla müəyyən bir İg molekulunu orqanizmə yeritməklə ona qarşı asanlıqla humoral və hüceyrə tipli immunoloji reaksiya

yaratmaq mümkündür. Ona görə də, belə hesab olunur ki, orqanizmə düşmüş hər-hansı bir A-antigeninə qarşı immunoloji cavab nəticəsində çoxlu miqdarda A-anticisimi sintez olunur. O artıq antigen xüsusiyyəti qazandığından onun özünə qarşı anti-A-anticisimi yaranır. Bu iki anticisimlər arasında qarşılıqlı əlaqənin yaranması A-anticisimini sintez edən B-limfositlərinin fəaliyyətinə təsir göstərir (ingibirləşdirir). Proses yalnız B-limfosit səviyyəsində məhdudlaşmır. Aktivləşmiş B-limfositləri T-limfositləri ilə birbaşa qarşılıqlı təsirdə olmaqla immunoloji reaksiyanın tənzimlənməsində mühüm rol oynaya bilirlər. İmmunoloji reaksiya nəticəsində A-anti-İg molekulunun özünə qarşı da yeni anti-A-İg molekulu sintez oluna bilər və s. Bunun da sayəsində çoxlu miqdarda limfositlər arasında qarşılıqlı əlaqə yaranır. Bu immunoloji tor adlanır və onun immunoloji reaksiyaların tənzimlənməsində mühüm rol oynaması təsəvvür olunur. Antigen uzaqlaşdırıldıqdan sonra, idiotip, anti-idiotip reseptorlarına malik B- və T-limfositləri başqa B - və T- limfositlərinin antigen reseptorları ilə birbaşa kontakt yaradaraq anergiya vəziyyətinə salınırlar.

İmmunoloji tor nəinki immunoloji reaksiyaları zəiflədə, müəyyən şəraitdə onu gücləndirə də bilər. Məsələn burasındadır ki, anticismin idiotipinə qarşı iki tip anticisim yaranır. Bunlardan bir tipinin anti-idiotip birləşdirən sahəsi öz quruluşuna görə ilkin antigenin antigen determinantını xatırladır və bu səbəbdən özünü surroqat (saxta) antigen kimi aparır. Bu axırının özünə qarşı yaranan immunoloji reaksiya ilkin antigenə qarşı yaradılan immunoloji reaksiya ilə üst-üstə düşdüyündən antigenə qarşı yaranmış ümumi cavab gücləndirilir. Belə bir fenomenə hepatit B virusuna qarşı peyvənd yaradılmasında istifadə edilir.

Digər tərəfdən ola bilər ki, anti-idiotipik anticisimlər orqanizmin öz antigenlərinə (automəntiqi antigenlərə) bənzəsinlər. Bu halda da onlar özlərini surroqat antigen kimi aparır və autoimmun reaksiyalarının inisiyasına səbəb olurlar. Məsələn, hər hansı bir hormona qarşı sintez edilmiş anti-idiotipik anticisimlər hormonu xatırladığından həmin hormonun hədəf hüceyrələrinin reseptorları ilə birləşib hormonal aktivliyə malik ola bilər.

10.5. İmmunoloji cavabın T - hüceyrələrlə tənzimlənməsi

Antigenlərin əksəriyyətinə, o cümlədən də, zülal təbiətli antigenlərə qarşı normal humoral və hüceyrə tipli immunoloji cavabın yaradılmasında T-helper hüceyrələrinin iştirakı lazım gəlir. T-helperlər həmçinin B-

limfositlərinə İg sintez etməklə yanaşı, bu sintezin bir sinifindən digərinə keçidinin (məs., İgM-dən İgE və igA keçid) baş verməsi üçün də tələb olunur. Antigenə qarşı yaradılan immunoloji cavabın tipi antigenin təbiəti, onun orqanizmə daxilolma yolları, T-helperlərin hansı subpopulyasının bu prosesə müdaxiləsi və onlar tərəfindən ifraz edilən sitokinlərin profili (tipləri) ilə müəyyənləşdirilir.

Th1 hüceyrələri və onların sitokinləri (İL-2, α -ŞNF, γ -İF) iltihab prosesinin induksiyasına və hüceyrədaxili parazitlərin T- sitotoksik hüceyrələr (T-killerlər) tərəfindən məhv olunmasına, Th2 hüceyrələri və onların sitokinləri (İL-4, İL-10, İL-13) isə B-limfositlərinin proliferasiyası, differensiasiyası və onlar tərəfindən humoral immunoloji cavabın yaradılmasına kömək edirlər. İg sintezində keçid, eozinofillərin böyük parazitlərin daxil olduğu sahəyə cəlb olunması, onların aktivləşdirilməsi və bu parazitlərə qarşı effektiv mübarizə aparılması da Th2 hüceyrələrinin fəaliyyətindən asılıdır.

Th1 və Th2 hüceyrələri autorequlyasiya xüsusiyyətinə malik olmaqla yanaşı, həmçinin biri digərinin funksiyasını ingibirləşdirməklə antigenə qarşı mübarizədə humoral və hüceyrə tipli immunoloji reaksiyalar arasında müəyyən tarazlıq yaradırlar. Məsələn, Th2 hüceyrələrinin sitokinləri İL-4 və İL-10 Th1 hüceyrələrinin, Th1 ifrazat məhsulu γ -interferon isə Th2 hüceyrələrinin fəaliyyətini zəiflədir. Th1 və Th2 hüceyrələri arasında ingibirləşdirmə mexanizminin nisbətinin pozulması immunoloji fəsadlarla müşayiət olunan müəyyən bir tip reaksiyanın üstünlük təşkil etməsinə gətirib çıxarır. İngibirləşdirmə prosesi həmçinin immunoloji cavab reaksiyasında ifrat enerji sərfinin də qarşısını alır.

T limfositləri immunoloji cavab reaksiyalarını supressiya etmək xüsusiyyətinə də malikdirlər. Əvvəllər belə güman olunurdu ki, bu T-limfositlərinin T-supressorlar adlanan xüsusi subpopulyasiyasının fəaliyyəti ilə bağlıdır. Ona görə T-limfositlərinin 3 subpopulyasiyası - T-helperlər, T-killerlər və T-supressorlar ayırd olunurdu. Hal hazırda müəyyənləşdirilmişdir ki, supressiya funksiyasını ayrıca bir subpopulyasiyaya yox, T-helper (CD4⁺) və T-sitotoksik (CD8⁺) hüceyrələrinin müəyyən bir qismi (ola bilsin ki müəyyən klonları) yerinə yetirirlər.

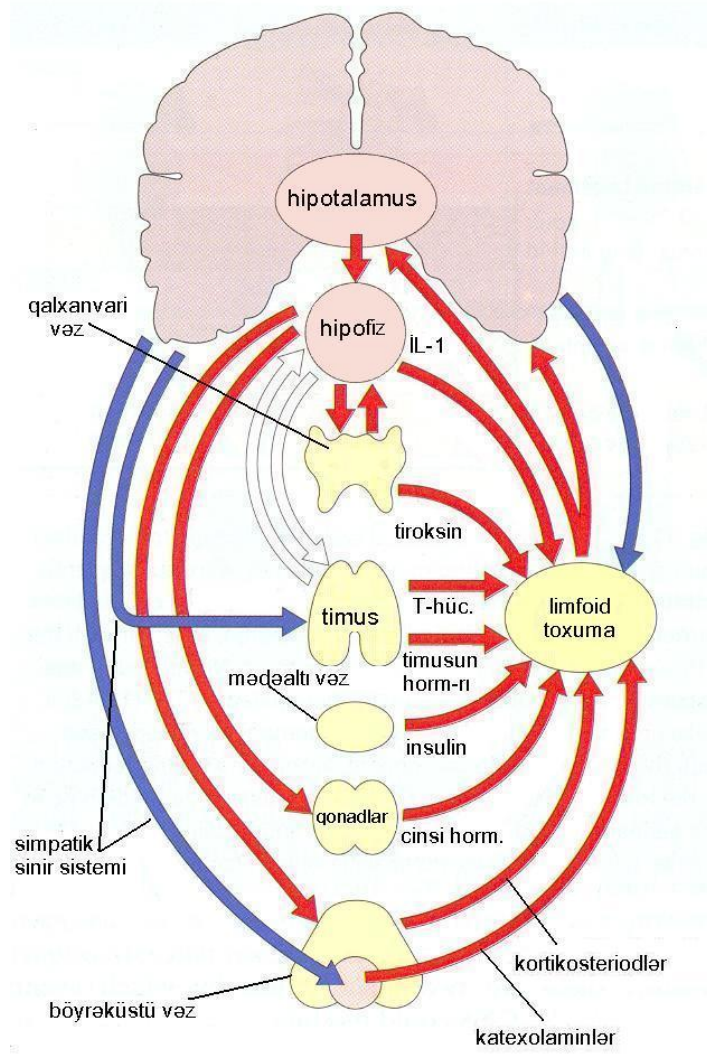
T-helperlər autoantigenin yüksək dozasını orqanizmə yeritdikdə yaranan eksperimental autoimmun xəstəliklərinin supressiyasında iştirak edirlər. Məsələn, orqanizmə tireoqlobulin vurduqda T-CD4⁺ hüceyrələri ona

qarşı yaradılan autoanticisimlərin sintezinin qarşısını alır. Bundan əlavə, tireoqlöbulinin immunogen dozasını II sinif MHC molekullarının funksiyasını blokada alan (təcrid edən) anticisimlərlə bərabər orqanizmə vurulduqda autoimmunoloji cavabın supressiyası ilə yanaşı, passiv yolla immunlaşdırılmamış fərdə köçürülə bilən və onda tolerantlıq yaradan xüsusi CD4⁺ T-hüceyrələri əmələ gəlir. Supressiyanın mexanizmi tam aydınlaşdırılmamışdır. Belə güman olunur ki, bu proses qismən və ya tamamilə T-helperlər tərəfindən ifraz olunan β-BTF (β-böyümə transformasiyaedici faktoru), İL-4 və İL-10 sitokinləri ilə həyata keçirilir.

CD8⁺ hüceyrələrinin (T-sitotoksik hüceyrələri) də immunoloji reaksiyaların tənzimlənməsində iştirak etməsi eksperimental subuta yetirilmişdir. Mielinin əsas zülalını heyvanlara peroral qəbul etdirdikdən bir necə gün sonra onların dalağında bu zülalə qarşı tolerantlığı induksiya edən CD8⁺ T-limfositləri tapılmışdır. Bu hüceyrələrin immunlaşdırılmamış heyvanlara köçürülməsi mielinin əsas zülalına qarşı T-immunoloji cavabın supressiyasına gətirib çıxarır. Supressiyanın CD8⁺ T-limfositlərinin β-BTF sitokininin effekti ilə bağlı olduğu güman edilir.

10.6. İmmunoloji cavabın neyroendokrin sistemlə tənzimlənməsi

İmmun sistemi orqanizmin digər sistemləri ilə əlaqəli şəkildə fəaliyyət göstərir. Bu baxımdan neyroendokrin sistemi xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Çoxdan məlumdur ki, stress vəziyyəti orqanizmin immun sistemin fəaliyyətinin, məsələn, infeksiyalara qarşı müdafiəsinin zəiflədilməsinə səbəb ola bilər. Əldə edilmiş çoxsaylı eksperimental dəlillər sinir, endokrin və immun sistemləri arasında sıx və qarşılıqlı əlaqənin mövcudluğunu göstərir (şək. 10.5).



Şəkil 10.5. Sınır, endokrin və immun sistemləri arasında qarşılıqlı əlaqə (qırmızı oxla hormonların təsiri, göy oxla simpatik innervasiya, ağ oxla təbiəti aydınlaşdırılmamış güman olunan təsirlər göstərilmişdir)

Sinir sistemində baş verən proseslərin immun sistemində təzahürü iki aşağıdakı amillə bağlıdır.

1. Limfoid toxumaların əksəriyyəti birbaşa simpatik sinir sistemi ilə innervasiya olunur.
2. Müxtəlif hormonların, o cümlədən, kortikosteroidlərin, böyümə hormonunun (somatotropinin), tiroksin və adrenalinin sintezi və ifrazı birbaşa və ya vasitəli şəkildə sinir sistemilə tənzimlənir.

Limfositlərin səthində bir çox hormon, mediatorlar və neyropeptidlərin, o cümlədən, steroidlərin, katexolaminlərin (adrenalin və noradrenalinin), enkefalinlərin, endorfinlərin, P-maddəsinin, vazoaktiv intestinal peptidin reseptorları ekspressiya olunurlar. Reseptorların ekspressiya dərəcəsi və hüceyrələrin reaktivliyi müxtəlif limfosit populyasiyalarında və monositlərdə müxtəlifdir. Ona görə də müxtəlif mediatorların immun hüceyrələrinə təsiri fərqlidir.

Hormon və neyromediatorların immun sisteminə təsirinin mürəkkəb və ziddiyətli olmasına baxmayaraq, mövcud eksperimental dəlillərin analizi onların bir qisminin immun sisteminə açıq-aydın ingibitor, digər qisminin isə stimulyator kimi təsir göstərmələri haqda fikir söyləməyə imkan verir. İngibitor effektinə malik olanlar sırasına - kortikosteroidləri, adrenokortikotrop hormonunu (AKTH), adrenalini, androgenləri, estrogenləri, hestagenləri və sinir sisteminin simpatik şöbəsinin mediatorlarını, stimulaedici effektə malik olanlar sırasına isə somatotropini, insulini, tiroksini, prolaktini, prohesteronu, α -endorfini və holinergik sinir stimulları aid etmək olar (cədvəl 10.1)

İmmun sisteminin tənzimlənməsində mühüm əhəmiyyət kəsb edən bioloji aktiv maddələrə ilk növbədə kortikosteroidlər, endorfinlər və enkefalinlər aiddirlər. Stress zamanı bu birləşmələr ətraf mühitə ötürülür və immun sisteminin supresiyasına səbəb olurlar. Əks-təsir mexanizminə əsasən immun sisteminin tənzimlənməsində mühüm rol oynayan hormonlar kortikosteroidlər sayılırlar.

Kortizol və böyrəküstü vəzin digər hormonları fizioloji qatılıqda limfositlərin proliferasiyasını ingibirləşdirir, (differensiasiyasına isə kömək edir), formoloji qatılıqda isə onları apoptoza uğradır. Bu hormonlar orqanizmdə limfositlərin paylanmasına da təsir göstərir.

Cədvəl 10.1

Neyroendokrin faktorların immun sisteminin fəalliyətinə təsiri

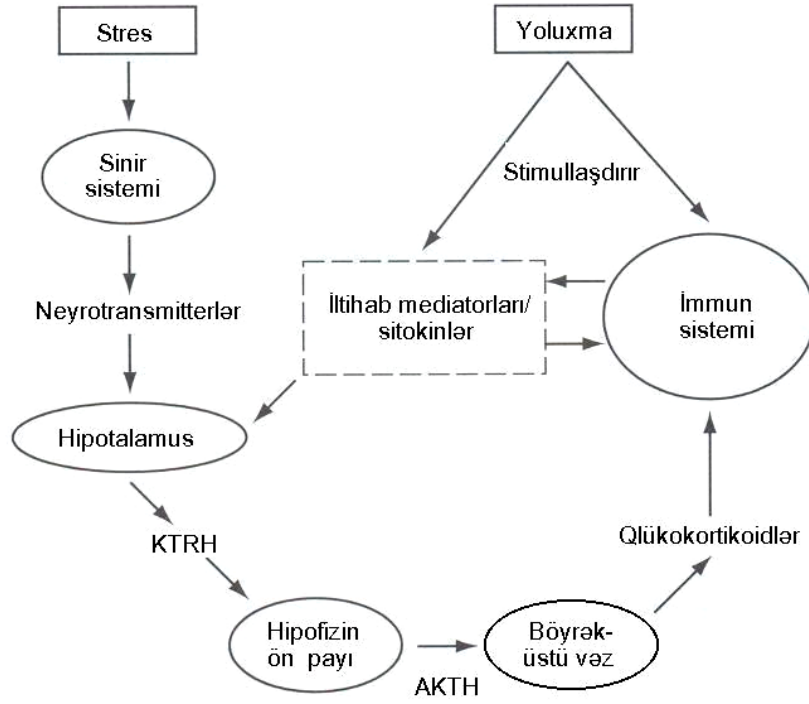
Təsir effekti	Neyroendokrin faktorlar	Təsir xüsusiyyəti
İmmun sisteminə inhibitor kimi təsir edən faktorlar	<i>Kortikosteroidlər</i>	Yetkin limfositlərin proliferasiyasını zəiflədir, onların apoptozunu induksiya edir, T-hüceyrələrinin differensiasiyasını və sümük iliyinə miqrasiyasını gücləndirir, sitokinlərin və timus hormonlarının sekresiyasını ingibirləşdirir
	<i>AKTH(adrenokorti kotrop hormon)</i>	Birbaşa və kortikosteroidlərin sintezini sürətləndirməklə qan dövranında limfositlərin miqdarını və onların funksional aktivliklərini azaldır
	<i>Katexolaminlər (adrenalin və xüsusən də noradrenalin)</i>	Limfositlərin, ələlxüsusda T-həlpərlərin proliferasiyasını zəiflədir, lakin onların differensiasiyasını və limfa düyünlərinə miqrasiyasını sürətləndirir
	<i>Androgenlər</i>	Limfositlərin miqdarını və antigenə qarşı aktivliklərini azaldır, timusun yaşla əlaqədar atrofiyasını sürətləndirir
	<i>Estrogenlər</i>	Androgenlərlə oxşar təsirə malikdirlər, lakin onların təsir effekti nisbətən zəifdir. T-supressorların aktivliklərini zəiflədirlər
	<i>β-endorfin</i>	Humoral cavabı zəiflədir, hüceyrə tipli reaksiyanı isə gücləndirir
	<i>Adrenergik sinir stimulları</i>	Katexolaminlərlə oxşar təsirə malikdirlər
İmmun sisteminə stimulyator	<i>Somatotropin (böyümə hormonu)</i>	T-hüceyrələrinin proliferasiyasını və timus hormonlarının sintezini sürətləndirir

<i>kimi təsir edən faktorlar</i>	<i>İnsulin</i>	T-hüceyrələrinin proliferasiyasını sürətləndirir
	<i>Tiroksin</i>	Limfositlərin proliferasiya və differensiasiyasını gücləndirir
	<i>Prolaktin</i>	Timusda hormonların sintezini sürətləndirir
	<i>Prohesteron</i>	Prolaktinlə eyni effektdə malikdir
	<i>α-endorfin</i>	Humoral cavabı gücləndirir
	<i>Holinergik sinir stimulları</i>	Limfositlərin, xüsusən də timositlərin proliferasiyasını sürətləndirir

Onların təsirindən timusun qabıq hissəsindən timositlər sümük iliynə keçir. Onlar həmçinin İL-2 və digər interleykinlərin ekspressiyasını zəiflətməklə limfoid hüceyrələrin aktivləşməsinin qarşısını alırlar. Adrenalektomiya limfoid orqanların, əlverişli timusun, kütləsinin artması və immunoloji cavabın güclənməsinə gətirib çıxarır.

Neyroendokrin sisteminin komponentləri arasında immun sisteminin fəaliyyətinin tənzimlənməsində vacib rol oynayanları, çox güman ki, hipotalamus-hipofiz-böyrəküstü vəzilərin əlaqəsi və onlar tərəfindən ifraz olunan bioloji aktiv maddələrdirlər (kortikotropin-rilizinq hormonu (KTRH), opioidlər, katexolaminlər, qlükokortikoidlər). Bu birləşmələr həm anadan gəlmə (mastositlərin), həm də qazanılmış (limfositlərin) immun sistemi hüceyrələrinin fəaliyyətinə təsir göstərir.

Hipotalamus-hipofiz-böyrəküstü vəzi oxunun immun sisteminin fəaliyyətinə müdaxiləsini və nəzarətini aşağıdakı kimi təsvir etmək olar (şək. 10.6). İmmunoloji cavabın antigenlə induksiyası zamanı immun hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan iltihab mediatorları və sitokinlər (İL-1, İL-6, α -ŞNF (şiş nekrozu faktoru)) hipotalamusa təsir edərək oradan KTRH-nun ifrazını sürətləndirir. KTRH-u öz növbəsində hipofizə təsir edir və adrenokortikotrop hormonunun (AKTH) ifrazının stimullaşdırır. Axırncının böyrəküstü vəzilərə təsiri nəticəsində isə immun sisteminin fəaliyyətini ingibirləşdirən qlükokortikoidlər əmələ gəlir.



Şəkil 10.6. Stres və yoluxmanın immün sistemə hipotalamus-hipofiz-böyrəküstü vəz oxu vasitəsilə təsiri

Stress zamanı sinir sistemi hüceyrələri tərəfindən hipotalamusa təsir göstərərək KTRH ifrazını gücləndirən neyrotransmitterlər (neyroötürücülər), o cümlədən, adrenalin, noradrenalin, P- maddəsi, vazoaaktiv intestinal peptidi, və 5'-hidroksitriptamin ifraz edilir. Sonradan bu maddələrin hipotalamusa, hipotalamusun hipofizə və onun isə böyrəküstü vəzə təsiri sayəsində immün sisteminin supressiyasını yerinə yetirən qlükokortikoidlər əmələ gəlir.

Qlükokortikoidlərin immün sistemə təsiri geniş hədudludur. Onlar qan dövranındakı limfositlərin, monosit və eozinofillərin sayını azaldır, proiltihab sitokinlərinin (İL-1, İL-2, İL-6, γ -interferon, α -ŞNF) sintezini zəiflətməklə hüceyrə tipli immuniteti ingibirləşdirir, antigentəqdimolunma prosesini və mastositlərin aktivliyini supressiya edir. Hipofizin böyümə

hormonu (somatotropin) və prolaktin hormonu da immunoloji reaksiyaları modulyasiya etmək (dəyişdirmək) xassəsinə malikdirlər. Hipofizektomiya (hipofizin çıxarılması) immunoloji cavabın zəifləməsinə səbəb olur.

Beləliklə, immun sistemi orqanizmin digər sistemləri ilə sıx bağlıdır və onlarla vəhdət şəklində fəaliyyət göstərir.

10.7. İmmunoloji cavaba genetik nəzarət

İmmunoloji cavabın yaradılmasında genetik aparatın çoxlu miqdarda genləri iştirak edir. Bunlara birinci növbədə immunoloji cavab reaksiyasında mühüm əhəmiyyət edən kəsb edən reseptorların, siqnal zülallarının və s.genləri aiddirlər. Lakin bu genlər arasında xüsusi əhəmiyyətə malik olanları T-limfositlərinin əksər antigenlərə qarşı immunoloji cavabında iştirak edən əsas histouyğunlaşma genləridir (MHC genlər kompleksi). 6 müxtəlif lokuslarda yerləşən bu genlər çoxlu allel formalara malikdir, yəni populyasiya və növ daxilində polimorfduklar və bir-birilərindən prosesinqə uğradılmış antigen peptidlərini birləşdirmə sahələrinə görə fərqlənirlər. Müxtəlif MHC haplotipli heyvanlar spesifik antigenə qarşı yaratdıqları humoral immunoloji cavaba görə fərqlənirlər. Bu funksiya MHC molekullarının II sinifi ilə bağlıdır və hər bir antigen üçün spesifikdir. Bir antigenə qarşı güclü immunoloji fərd, başqa antigenə qarşı zəif immunoloji cavab yarada bilər.

MHC genlər kompleksinin polimorfluğu (müxtəlifliyi) onurğalı heyvanların (o cümlədən insanı) növ və populyasiyalarını virus və bakteriyaların mutasiyalara uğraması (onlar asanlıqla mutasiyalara uğrayıb yeni ştammlar əmələ gətirirlər) sayəsində yaradıla bilən epidemiya və panepidemiyalardan, nəticə etibarlı ilə isə köklərinin kəsilməsi təhlükəsindən qoruyur. Belə ki, mutasiya nəticəsində virus və bakteriyaların elə bir ştammlarının yaranması mümkündür ki, onların prosesinqə uğradılmış antigenlərinin antigen peptidi müəyyən fərdə məxsus MHC molekulları tərəfindən T-limfositlərinə təqdim oluna bilməsin, yəni mutant virus və ya bakteriya orqanizmin immun sistemini aldatsın. Bu hal, normal immunoloji reaksiya yaradıla bilmədiyindən, həmin fərdin məhvinə gətirib çıxaracaq. Lakin populyasiya və növün fərdlərində MHC molekulları müxtəlif olduğundan, onlar arasında elələrinə də rast gəlinəcəkdir ki, mutant antigen peptidini özlərinə birləşdirib təqdim etmək

xüsusiyyətinə malik olsun. Bu cür fərdlərdə normal immunoloji cavab reaksiyaları yaranacaq və onlar salamat qalaraq nəsillərini davam etdirəcəklər.

Genlərin nokautu (söndürülməsi) və transgen heyvanların alınması texnologiyasının işlənib hazırlanması MHC genlər kompleksi ilə yanaşı digər genlərin də immunoloji cavab reaksiyalarında rollarının aydınlaşdırılmasına imkan verdi. Məsələn, aydın oldu ki, ağır kombinasiyalı immun çatışmazlığının əsasında rekombinaza geninin defektliliyi, leykositlərin adgeziyanın zəifliyinin əsasında isə β_2 -inteqrinin geninin mutasiyası durur. Axırncı halda LFA-1, CR-3 və CR-4 molekullarının ekspressiyası pozulur.

MHC genlər kompleksi ilə bağlı olmayan genlər autoimmun xəstəliklərinin və allergiyanın yaranmasında da mühüm rol oynayırlar. Buna aşağıdakı iki faktı misal göstərmək olar. Komplementin C3 komponentinin genindəki defekt xəstələrin bakterial yoluxmalara və onlarda immun komplekslərinin əmələ gəlməsinə meyilliyi artırır. Allergiyaya həssas fərdlərdə İgE molekullarının yüksək qatılığı 11q xromosomunda yerləşən «atopiya geni» ilə əlaqədardır.

Bəzi autoimmun xəstəliklərinin yaranmasının da genetik əsasları mövcuddur. Məsələn, lpr geni daxil edilmiş transgen siçanlarda xarakterik klinik əlamətlərə malik limfoproliferativ xəstəlik yaranır. Bu heyvanlarda DNT-yə qarşı anticisim və revmatoid faktoru sintez olunmağa başlayır. Müəyyənləşdirilmişdir ki, lpr genləri daşıyan siçanların 19-cu xromosomda yerləşən Fas geni defektlidir. Fas molekulu FasL liqandı ilə qarşılıqlı təsirdə olaraq apoptoz prosesini induksiya edir. Apoptozun pozulması periferik limfoid toxumalarda autoreaktiv B-və T-limfositlərinin peyda olmasına səbəb olur.

IV HİSSƏ

11. İMMUNOPATOLOGIYA

(AXUNDOV R.M.)


11.1. Autoimmun xəstəlikləri

Məlumdur ki, B- və T-limfositlərinin antigentanıyan reseptorlarının spesifikliyi bu hüceyrələrin mərkəzi limfoid orqanlarda inkişafı zamanı müxtəlif gen seqmentlərinin təsadüfi rekombinasiyasından formalaşır və onun repertuarı çox geniş həddə dəyişir. Aydınır ki, belə bir şəraitdə klonlar arasında orqanizmin öz antigenləri ilə qarşılıqlı təsir yarada bilən formaları da peyda olur. Adətən, normada bu cür klonların limfositləri seleksiya nəticəsində çıxış edilir. Seleksiyadan qaçmış autospesifik limfositlər üçün bu proses ya periferik limfoid toxuma və orqanlarda davam olunur, ya da onların funksional fəallıqları müxtəlif mexanizmlərlə ingibirləşdirilir (**supressiya**). Seleksiya və supressiya nəticəsində orqanizmdə immun sisteminin avtoməntikli antigenlərə qarşı dözümlülüyü (**autotolerantlıq**), yeni immunolji cavab yaratmaması xüsusiyyəti yaranır. Lakin, bəzən bu və ya digər səbəbdən autotolerantlıq pozulur, bu isə limfositlərin autoreaktivliyinə, yeni onların orqanizmin öz hüceyrə və toxumalarına qarşı yönəldilmiş aqressiv immunoloji cavaba gətirib çıxarır. Nəticədə, autoimmun xəstəlikləri adlanan patoloji hallar əmələ gəlir.

Autoimmun xəstəliklərinin spektri genişdir. Onların **orqano-spesifik** və **orqanoqeyrispesifik** olmaqla iki tipi fərqləndirilir (şək. 11.1) Birinci halda autoanticişimlər yalnız hər hansı bir konkret orqanın komponentləri ilə qarşılıqlı təsir yaradırlar. Orqanospesifik autoimmun xəstəliyinə **Hasimoto tireoyoditini** misal göstərmək olar. Bu patologiya qalxanvari vəzin xəstəliyidir. O əsasən qadınlarda müşahidə olunur, zob və ya hipotireoz əmələ gətirir. Xəstələrdə tireoid hormonunun əsas komponentinə - **tireoqlobulinə** qarşı autoanticişimlər formalaşır.

Orqanoqeyrispesifik autoimmun xəstəlikləri zamanı autoanticişimlərdə və onların təsir obyektlərində orqan spesifikliyi müşahidə olunmur. Autoanticişimlər hüceyrə və orqanın hər hansı bir ümumi komponentinə, məsələn, DNT və ya nüvənin digər maddəsinə doğru

Orqanospesifik

- 
- Hasimoto tireoyoditi
 - İlkin miksedema
 - Tireotoksikoz
 - Pernisioz anemiya
 - Atrofik autoimmun qastriti
 - Adisson xəstəliyi
 - Erkən menopauza (bəzi halları)
 - İnsulinasılı şəkər diabeti
 - Əyiləbilməyən adam sindromu
 - Qudpaşçer sindromu
 - Bədxassəli miasteniya
 - Kişi sonsuzluğu (bəzi hallarda)
 - Vulqar (adi) qabarcıq
 - Pemfiqoid
 - Simpatik oftalmiya
 - Fakogen uveit
 - Dağınıq skleroz
 - Autoimmun hemolitik anemiya
 - Fıfır (qırmızı) idiopatik trombositopeniya
 - İdiopatik leykopeniya
 - Qaraciyərin ilkin biliar sirrozu
 - Aktiv xroniki hepatit (B hepatiti virusunun antigenləri olmadıqda)
 - Qaraciyərin kriptogen sirrozu
 - Xora koliti
 - Şeqren sindromu
 - Revmatoid artriti
 - Dermatomiozit
 - Sklerodermiya
 - Birləşdirici toxumanın qarışıq xəstəliyi
 - Diskvari eritematoz qurdeşəyəni
 - Sistemli qırmızı qurdeşəyəni

Orqanoqeyrispesifik

Şəkil 11.1. Autoimmun xəstəliklərin spektri

yönəldilir. Bu halda patoloji dəyişikliklər çoxlu orqanları əhatə etdiyindən xəstəlik sistemli xarakter daşıyır. Məsələn, **sistemli qırmızı qurdeşəyəni** tipik orqanospesifik autoimmun xəstəliyi.

Patologiya zamanı hüceyrə nüvəsi komponentləri ilə qarşılıqlı əlaqəyə girərək böyrəkləri, oynaqları və dəri örtüyünü zədələyibilən autoanticisimlər sintez edilir.

Maraqlıdır ki, spektrin əks qütblərində yerləşən autoimmun xəstəlikləri nadir halda, eyni qütbündə yerləşənlər isə çox vaxt bir-biri ilə əlaqəli şəkildə baş verirlər.

Qeyd etmək lazımdır ki, autoimmun xəstəlikləri zamanı hüceyrə və toxumaların zədələnməsinin əsasında orqanizmin immun sisteminin normal halda yad antigenlərə qarşı yaratdığı humoral və hüceyrə tipli immunoloji müdafiə mexanizmləri durur. Lakin patologiya zamanı bu mexanizmlər yad antigenə yox, orqanizmin öz antigenlərinə qarşı yönəldilir.

Autoimmun xəstəliklərinin təbiətləri müxtəlifdir. Adətən orqanospesifik autoimmun xəstəlikləri II tip, orqanoqeyrispesifiklər isə III tip hiperhəssaslıqla əlaqədar baş verir.

11.1.1. Autoimmun xəstəliklərinin patogenezi

Bir sıra autoimmun xəstəliklərinin əsasında hormonal və requlyator reseptorlara qarşı həssas olan autoanticisimlərin sintezi durur. Özüdə bu autoanticisimlər, ya reseptorları blokadaya alaraq onların normal funksiyasını pozur, ya da reseptorların “yalançı” mediatorları rolunu oynayırlar. Reseptorlarla bağlı autoimmun patoloji hallarına **reseptor xəstəlikləri** də deyilir. Onlardan bir neçəsi aşağıdakı misallarda nəzərdən keçirilir.

Tireotoksikoz (Qreyvs və ya Bazedov xəstəliyi). Xəstəlik qalxanvari vəzin hiperfəallığı ilə bağlıdır. Bu cür xəstələrin qanında hipofizin tireotrop hormonunun reseptorları ilə birləşən və hormonal aktivliyi təqlid edən İgG autoanticisimlər aşkar olunur. Onlar hüceyrələrə tireotrop hormonu siqnalına oxşar impulslar ötürərək tireoid hormonların hiperhasilatını stimule edirlər. Tireotoksikoz vəziyyəti hamilə qadınlardan uşağa da ötürülə bilər. Uşaqlar bir neçə həftə müddətində anadan keçmiş İgG autoanticisimlər metabolizmə uğradılana qədər qalxanvari vəzin hiperfəallığından əziyyət çəkirlər.

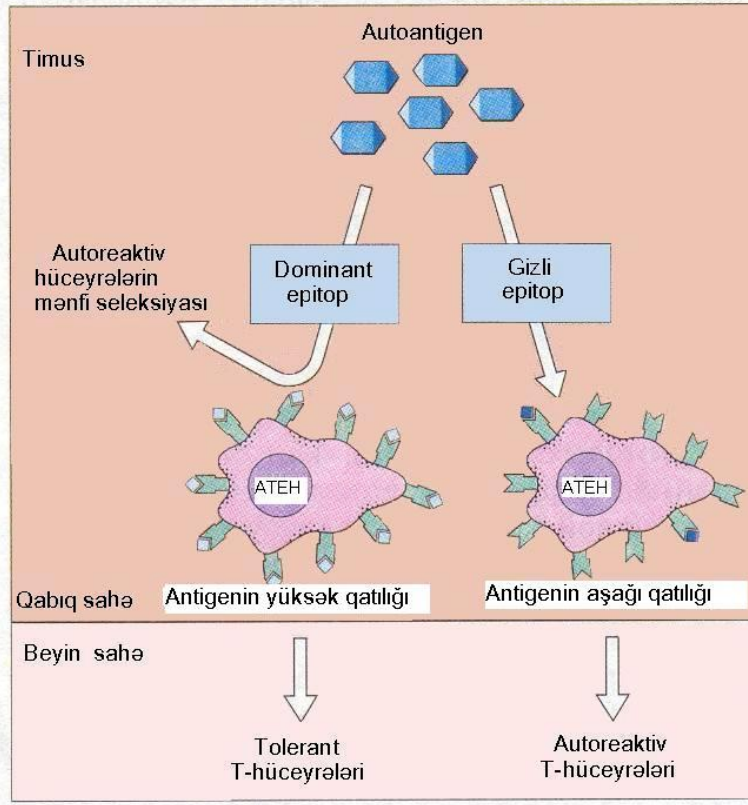
Bədxassəli miasteniya. Bu patologiya autoanticiisimlərin requlyator reseptorların funksiyasının blokadağa alınması nəticəsində yaranan reseptor xəstəliyidir. Bu zaman autoanticiisimlər sinir və əzələ hüceyrələrinin kontakt sahəsində yerləşən asetilxolin reseptorları ilə birləşərək impulsların neyronlardan əzələyə ötürülməsinə və əzələlərin normal yığılmasına mane olurlar. Tireotoksikozdakı kimi miasteniya da auto-İgG ilə törədildiyindən anadan uşağa ötürülə bilər.

Reseptorun blokadası nəticəsində baş verən xəstəliklərə **Lambert-İton** və **Qiyen-Barre** sindromları da aiddirlər. Bu halda autoanticiisimlər müvafiq olaraq presinaptik kalsium və kalium kanallarını blokadağa alaraq müxtəlif neyro-əzələ çatışmamazlıqları əmələ gətirirlər.

Başqa hallarda orqanospesifik autoimmun xəstəlikləri autoanticiisimlərin requlyator zülallar və müxtəlif hüceyrə strukturları ilə birləşməsi nəticəsində baş verir. Belə ki, **pernisioz anemiyada** autoanticiisimlər mədə selikli qişa hüceyrələri tərəfindən sintez olunan və nazik bağırsaqdan B₁₂ vitamininin mənimsənilməsinə təmin edən xüsusi zülalla birləşərək vitaminin sorulmasını pozurlar. Nəticədə orqanizmdə anemiya ilə nəticələnən B₁₂ avitaminozu yaranır. **Kişi sonsuzluğu** ilə müşayiət olunan autoimmun xəstəliyində autoanticiisimlərin spesifikliyi spermatozoidlərə qarşı yönəldilir. Proses onların baş-baş və ya quyruq-quyruğa birləşdirilməsinə və sonsuzluğa gətirib çıxarır. Hiperhəssaslıq fəslində nəzərdən keçirilən **Qudpasçer sindromu** da bu tip xəstəliklər sırasına aiddir.

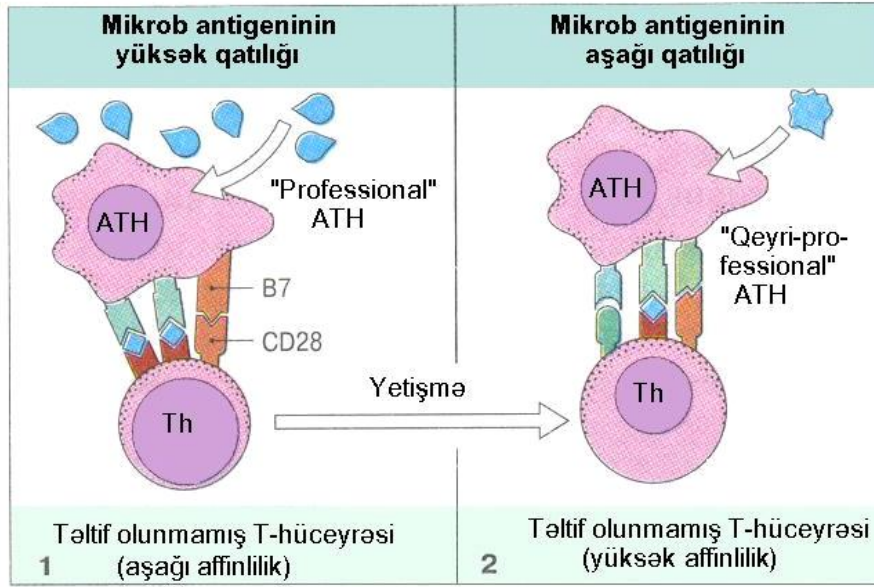
11.1.2. Autoimmun xəstəliklərinin etiologiyası

Mərkəzi limfoid orqanlarda autotolerantlığın yaranması zamanı effektiv seleksiyanın aparılmasına baxmayaraq, bu prosesin gedişindən sonra orqanizmdə kifayət qədər autoreaktiv klonlar qalmaqda davam edir. Bunlar əsasən timusda eliminasiyadan qaçmış T-limfositləridir. Autoreaktiv klonların seleksiyadan yayınmasının əsas səbəblərindən biri prosesinqə uğradılmış autoantigenlərin antigen-təqdimədən hüceyrələrin (ATEH) səthində aşağı qatılıqda ekspresiya olunmasıdır ("gizlədilmiş" epitoplər). Apoptozun getməsi üçün normal fəallaşma siqnalı yaranmadığından bu hal autoreaktiv T-limfositlərini çıxdaşdan qoruyur (şək. 11.2).



Şəkil 11.2. Gizli autoepitoplar T-hüceyrə tolerantlığını təmin etmirlər

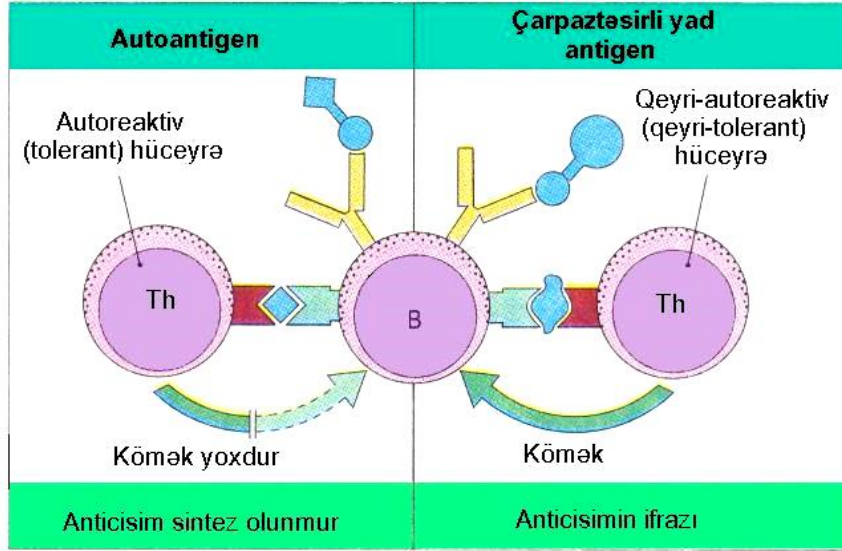
Periferik limfoid orqanlarda adətən (normada) autoreaktiv limfositlərin fəallaşması baş vermir, çünki müvafiq autoantigen peptidləri professional ATE hüceyrələrin səthində zəif təmsil olunurlar, ya da ki, B7 və digər kostimulyator molekullarından məhrum olan qeyri-professional hüceyrələr (məsələn, mədəaltı vəzin β -adacıqları və ya qalxanvari vəzin hüceyrələri) tərəfindən təqdim edirlər. Lakin orqanizmə "gizli epitopa" oxşar epitoplu çarpaztəsirli antigen düşdükdə, epitopların ümumi qatılığının artması sayəsində qeyri-professional ATE hüceyrələr kostimulyator molekullarsız da autoreaktiv T-limfositlərini aktivləşdirə bilirlər (şək. 11.3).



Şəkil 11.3. Çarpaztəsiri antigenlər autoreaktiv T- hüceyrələrin yaranmasını induksiya edir

B-limfositləri arasında da autoreaktiv klonlar mövcud ola bilər. Normal halda $CD4^+$ T-helper hüceyrələrdən müvafiq kömək almadıqlarına görə onlar aktivləşmirlər. Lakin bu cür B-limfositlərinin çarpaz-təsirli antigenlə qarşılaşdıqda onların fəallaşma ehtimalı yüksəlir. Onlar prosesinqə uğradılmış antigen peptidlərini normal (qeyri autoreaktiv) T-helperlərə təqdim edərək, onlardan kömək aldıqdan sonra həm yad, həm də autoantigenə qarşı anticisimlər sintez etməyə başlayırlar (şək. 11.4).

Autotolerantlığın yuxarıda təsvir edilən mexanizminin molekulyar mimikriya prinsipinə uyğun pozulmasına **revmatik qızdırmanı** misal göstərmək olar. Bu xəstəlik zamanı qanda ürək klapanları antigenlərinə qarşı autoanticisimlər aşkar edilir. Onlar streptokokkqla yoluxduqdan müəyyən müddət sonra peyda olurlar. Autoreaktivliyin baş verməsinin səbəbi streptokokkqların karbohidrat antigenlərinin ürək klapanları antigenləri ilə çarpazlı təsiri nəticəsində limfositlərin qarşılıqlı çarpaz aktivləşdirilməsidir.



Şəkil 11.4. Autoanticisimlərin sintezinin çarpaztəsirli antigenlərlə induksiyası

Normal halda autotolerantlıq potensial autoreaktiv limfositlərin funksional fəallıqlarının supressor sistemi tərəfindən, o cümlədən, T-supressorlarla, hormonlarla, sitokinlərlə və makrofaqların ifrazat məhsulları ilə ingibirləşdirməklə yaradılır. Göstərilən faktorlardan hər hansı birinin çatışmaması autoimmun xəstəliklərin inkişafı üçün əlverişli şərait yaradır. Məsələn, revmatoid artrite tutulan xəstələrdə kortikosteroidlərin, sistemli qurdeşəyəninə tutulanda isə T-supressorların səviyyəsi normadan aşağı olur.

11.1.3. Müalicə

Orqanospesifik autoimmun xəstəliklərinin simptomlarını çox vaxt metabolizmi korreksiya etməklə aradan qaldırmaq mümkündür. Məsələn, hipotireozu orqanizmə tiroksin, tireotoksikozu - steroidlər vurmaqla müalicə etmək olar. Pernisioz anemiyada B₁₂ vitaminin inyeksiyasından, bədxassəli miasteniyə zamanı isə xolinesteraza ingibitorundan istifadə edilir.

Autoreaktivliyin qarşısının alınmasının digər üsulu immunosupressiv terapiyadır. Lakin nəzərdə saxlamaq lazımdır ki, bu üsulun tətbiqi çoxlu neqativ nəticələrlə müşayiət oluna bilər.

Nəhayət, autoimmun xəstəliklərinin müalicəsinin üçüncü bir istiqaməti orqanizmin supressor sisteminin stimulyasiyasından istifadə etməkdir.

11.2. İmmun çatışmamazlığı halları

İmmun sisteminin komponentlərindən hər hansı birinin funksiyasının pozulması, çatışmaması və ya tamamilə sıradan çıxması immun sisteminin zəifləməsinə və **immun çatışmamazlığı halı** adlanan xəstəliklərin yaranmasına səbəb olur.

İmmunçatışmamazlığının **anadangəlmə (birincili)** və **qazanılmış (ikincili)** olmaqla iki tipi fərqləndirilir. Birincili immunçatışmamazlığının əsasında immun sisteminin müxtəlif elementlərinin genetik aparatında baş verən dəyişikliklər (kənarlaşmalar), ikincili immunçatışmamazlığının əsasında isə sistemin normal fəaliyyətinə ətraf mühitin müxtəlif faktorlarının (şüalanma, dərman preparatları, patogenlər) neqativ təsirləri durur.

11.2.1. Anadangəlmə immunçatışmamazlığı halları

Anadangəlmə immunçatışmamazlığı halları ilk növbədə immun sisteminin B- və T-limfositlərindəki defektlə əlaqədardır və çox vaxt o, sistemin digər komponentlərini (komplement sistemini, faqositoz prosesini) də əhatə edir. Anadangəlmə immunçatışmamazlığı halları zamanı orqanizmin müxtəlif infeksiyalara qarşı həssaslığı artır. Məsələn, humoral çatışmamazlıqlarda kapsullu piogen bakteriyalara (streptokokklara, stafilokokklara), hüceyrə tipli çatışmamazlıqlarda isə ətraf mühitdə geniş yayılmış və adi halda insan üçün təhlükə törətməyən **opportunist bakteriyalar** adlanan yoluxduruculara qarşı orqanizmin müqaviməti azalır.

B-hüceyrə çatışmamazlığı. Bu cür çatışmamazlığın tipik nümunəsinə **X-ilişkənli aqamma-qlobulinemiya (XAQ)** xəstəliyi misal göstərilə bilər. XAQ sindromu ilk dəfə 1952-ci ildə Braton tərəfindən təsvir edilmişdir. O, X-xromosomunun ressesiv geni ilə əlaqədar olub, yalnız oğlan uşaqlarında rast gəlinir.

XAQ-a tutulmuş xəstələr ya B-limfositlərdən tam məhrumdurlar, ya da onların qanda miqdarı kəskin aşağıdır. Xəstələrdə limfa düyünləri anormal kiçik, badamcıqlar isə tamamilə olmur. Onların qanında İgM, İgA, İgD, İgE aşkar olunmur, İgG isə normanın 10%-ni təşkil edir. Bununla belə, xəstələr funksiyası yaxşı inkişaf etmiş timusa və normal T-sistemi immunitetinə malikdirlər. Postnatal periodun ilk dövrlərində uşaqlar ana südü ilə anticisimlər qəbul etdiklərindən xəstəlik üzə çıxmır, lakin sonrakı dövrlərdə onlar pnevmoniya, orta qulaq iltihabı, sinusit və s. kimi təkrarlanan infeksiyalara məruz qalırlar.

XAQ patologiyasının yaranmasının səbəbi B-hüceyrələrinin X xromosomlarının uzun qolcuğu üzərində yerləşən və sitoplazmatik **tirozinkinaza** fermentini kodlaşdıran **btk** geninin qüsurlu olmasıdır. Bu genetik qüsür B-limfositlərinin inkişafını B-prelimfosit səviyyəsində dayandırır və onların normal yetişməsinin qarşısının alınmasına gətirib çıxarır. Prosesin mexanizmi hələlik aydınlaşdırılmamışdır.

X xromosomu ilə əlaqəli digər patologiya **İgG və İgA çatışmazlığı fonunda İgM molekullarının hiperhasilatıdır**. Bu hal irinli yoluxduruculara qarşı meylliliyin yüksəlməsi ilə səciyyələnir. Bundan əlavə, İgM molekullarının bir qismi neytrofil və trombosit antigenlərini tanıdığından patologiya çox vaxt autoimmun fəsadlarla müşayiət olunur.

İgM molekulları hiperhasilatı sindromu zamanı B-limfositlərinin antigenasılı yetişmə mərhələsində İgM sintezindən İgG, İgA və İgE sintezinə keçid baş vermir. Keçidin blokada alınması X xromosomunda yerləşən və CD40 reseptorunu kodlaşdıran genin qüsurluluğu ilə əlaqədardır. Bu qüsür B-limfositləri yetişmələrinin normal getməsi və İg izotipində keçidin həyata keçirilməsi üçün vacib olan fəallaşma siqnalını T-limfositlərdən (T-helperlərdən) almaq qabiliyyətindən məhrum edir.

B-hüceyrə çatışmazlıqlarının tez-tez rast gəlinən formalarından biri də **selektiv İgA çatışmazlığıdır**. Sindrom yalnız avropa irqinə məxsus fərdlərin 100-dən birində müşahidə olunur. Bu xəstəlikdən əziyyət çəkən insanların qanında İgA molekullarının miqdarı kəskin aşağı olduğundan onlar ağciyər yoluxdurucularına qarşı çox həssasdırlar. İgA molekullarının azlığı MHC genlər kompleksi ilə əlaqəli genlərdəki qüsurlarla əlaqədar B-limfositlərinin yetişməsinin son mərhələsinin pozulması ilə bağlıdır.

T-hüceyrə çatışmamazlığı. T-hüceyrə çatışmamazlığının xarakterik xüsusiyyətlərindən biri ondan ibarətdir ki, T-hüceyrələrinin qüsuru hüceyrə tipli patologiyalarla yanaşı, humoral tipli patologiyalara da səbəb olur, çünki B-limfositlərinin əksəriyyətinin inkişafı və fəaliyyətləri T-hüceyrələrinin nəzarəti altındadır. Ona görə də, T-hüceyrə çatışmamazlığı çox vaxt kombinasiyalı hüceyrə və humoral immün çatışmamazlığına səbəb olur.

T-hüceyrə qüsuru nəticəsində yaranan patoloji halın tipik nümunəsinə irsi əsaslara malik **ağır kombinasiyalı immünçatışmazlığı (AKİÇ)** misal göstərilə bilər. Xəstəlik özünü uşaq anadan olan kimi biruzə verir və opportunist yoluxduruculara qarşı yüksək həssaslıqla xarakterizə olunur. Uşaqlarda ağır diareya, pnevmoniya və kandidoz əmələ gəlir. AKİÇ adi halda insan üçün təhlükəsiz olan təbii bakteriyalar tərəfindən törədilir. Xəstə uşaqlar həyatlarının ilk iki ilində dünyalarını dəyişirlər. Xəstəliyin yeganə müalicəsi sümük iliyinin transplantasiyasıdır.

AKİÇ-yə tutulmuş xəstələrin qanında və limfoid toxumalarında limfositlərin miqdarı çox azdır. Onların timusları tam inkişaf etməmişdir. Xəstəliyə, əsasən, oğlan uşaqları tutulur, çünki onun yaranmasının əsasında X xromosomu üzərində yerləşən genin qüsurluluğu durur. Bu gen T-limfositlərinin differensiasiyası və yetişməsində mühüm rol oynayan bir çox sitokinlərin, o cümlədən, İL-2, İL-4, İL-7, İL-11 və İL-15 molekullarının reseptorlarının γ zəncirini kodlaşdırır.

Bir sıra hallarda AKİÇ-nin patologiyası nükleotid mübadiləsi genlərinin qüsurluluğu sayəsində meydana çıxır. Bu fermentlərin çatışmaması, T kötük hüceyrələri daxilində onlara toksiki təsir göstərən purin mübadiləsi metabolitlərinin toplanması, onların isə DNT-nin sintezini ingibirləşdirməklə blokadaya almaqla T-limfositlərin çoxalma və yetişməsi proseslərinin pozulmasına səbəb olur.

X-ilişikli immünçatışmamazlığının digər nümunəsinə **Viskott-Oldric sindromu (VOS)** misal göstərilə bilər. Bu xəstəlik də oğlan uşaqları üçün xarakterikdir. VOS-un əsas əlaməti **trombositopeniyadır** (trombositlərin azlığı və ölçülərinin kiçikliyi). Xəstəlik ekzema, irinli və opportunistik infeksiyalarla müşayiət olunur. VOS zamanı T-limfositlərinin funksiyalarının, bununla əlaqədar B- və T-limfositləri qarşılıqlı təsirin pozulması və B-limfositlərinin fəaliyyətində kənarlaşmalar baş verir.

Di-Corci sindromu da hüceyrə tipli immunçatışmamazlığının təzahürüdür. Lakin bu xəstəlik bilavasitə T-limfositlərinin qüsuru ilə yox, embriogenezdə timusun və qalxanvari vəzin inkişafının çatışmamazlıqları ilə əlaqədardır. Di-Corci sindromu ürəyin və aortanın anadangəlmə qüsurluluğu ilə səciyyələnir. Xəstələr xüsusi görünüşə malikdirlər. Onların gözləri aralı, qulaqları aşağı, yuxarı dodaq süzgəci isə kiçik olur.

T-hüceyrə çatışmamazlığının maraqlı nümunələrindən biri də **çılpaq limfositlər sindromu** adlanan xəstəlikdir. Bu sindrom II sinif MHC molekullarının ekspressiyasına cavabdeh requlyator genlərin qüsurları sayəsində yaranır. II sinif MHC molekullarının ATE hüceyrələr (B-limfositləri, makrofaqlar) səthində aşağı qatılıqda ekspressiyası Th2 hüceyrələrinin pozitiv seleksiyasının pozulmasına gətirib çıxarır. Th2 hüceyrələrinin qatılığı anticisimlərin sintezinin zəifləməsinə və beləliklə, həm hüceyrə, həm də humoral tipli kombinasiyalı immunçatışmamazlığına səbəb olur. Çılpaq limfosit sindromuna tutulmuş xəstələr əsasən mədə bağırsaq sistemini zədələyən qayıdan infeksiyalara məruz qalırlar.

İmmun sisteminin digər elementlərinin qüsurları ilə bağlı anadangəlmə immunçatışmamazlıqları. İmmun sistemindəki anadangəlmə çatışmamazlıqların çoxu komplement sistemindəki qüsurlarla əlaqədardır. Özü də, patoloji halın yaranma səbəbləri komplementin aktivləşməsinin klassik və alternativ yollarının həm ilkin komponentlərinin, həm də litik kompleksin yığılması ilə nəticələnən son komponentlərin aktivləşməsindəki çatışmamazlıqlarla bağlı ola bilər. Bu qüsurlar adətən klassik yolun ilkin komponentlərindən C1q, C1r, C1s, C4 və C2, alternativ yolun ilkin komponentlərindən C3, B və İ faktorlarında, terminal komponentlərdən isə C5-C9 molekullarında rast gəlinir.

Komplement çatışmamazlığının tipik nümunəsinə **irsi angio-nevrotik şişkinliyi** misal göstərmək olar. Patologiya C1 komponentinin ingibitorunun (C1Eİ) normadan aşağı olması ilə əlaqədardır. Bu zülal molekulu komplementin klassik yolunun aktivləşməsini ingibirləşdirməklə yanaşı, qan laxtalanması sisteminin elementlərinin inaktivasiyasında da mühüm rol oynayır. İngibitor çatışmadıqda venul epitelisinin yığılmasına və qan zərdabının toxumaarası sahəyə süzülməsinə səbəb olan peptidlər yaranır. Bu isə öz növbəsində bədənin müxtəlif nayihələrində yerli şişkinliklər törədir.

İmmun sisteminin başqa bir elementinin - neytrofillərin çatışmaması (**neytropeniya**) **xroniki qranulemotoz (XQ)** adlanan ağır, sistemli bakterial yoluxma ilə nəticələnən xəstəlik törədə bilir. Müəyyənləşdirilmişdir ki, XQ patoloji halı faqositoz prosesinin əsas və mərkəzi reaksiyalarından sayılan, oksigenin superoksid radikala və hidrogen peroksida çevrilməsini kataliz edən, NADPH-oksidaza fermentinin qüsurluluğu ilə bağlıdır. Ona görə də, neytrofillər tərəfindən udulmuş mikroorqanizmlər parçalanmaq əvəzinə hüceyrə daxilində yayılmaqda davam edir. Onların xroniki antigenlərinə qarşı orqanizmdə yaranan immunoloji cavab reaksiyaları isə qranulemaların əmələ gəlməsi ilə nəticələnir. Bu xəstəlik üçün pnevmoniya, limfa düyünlərinin yoluxması, dəridə, qaraciyərdə və başqa daxili orqanlarda abstsəsin peyda olması xarakterikdir.

11.2.2. Qazanılmış immunçatışmamazlığı

Qazanılmış immunçatışmamazlığı xəstəliklərinə ətraf mühitin faktorlarının immün sisteminin müəyyən bir komponentinə və ya komponentlərinə kompleks şəkildə təsir edərək onun funksiyasının zəiflədilməsi və sıradan çıxarılması sayəsində yaranan patoloji hallar aiddirlər. İmmun sisteminə neqativ təsir göstərən xarici amillərə müxtəlif dərman preparatlarını və qida qıtlığını aid etmək olar.

Son zamanlar immün sisteminin müxtəlif komponentlərini selektiv şəkildə ingibirləşdirən dərman preparatlarının hazırlanması sahəsində mühüm nailiyyətlər qazanılmışdır. Bu cür dərman preparatlarına ilk növbədə təbabətdə geniş tətbiq olunan steroidləri (hüceyrə miqrasiyasını və sitokinlərin sintezini ləngidirlər), siklofosfoamidi, azatiopirini və mikofenolat-mofetili misal göstərmək olar.

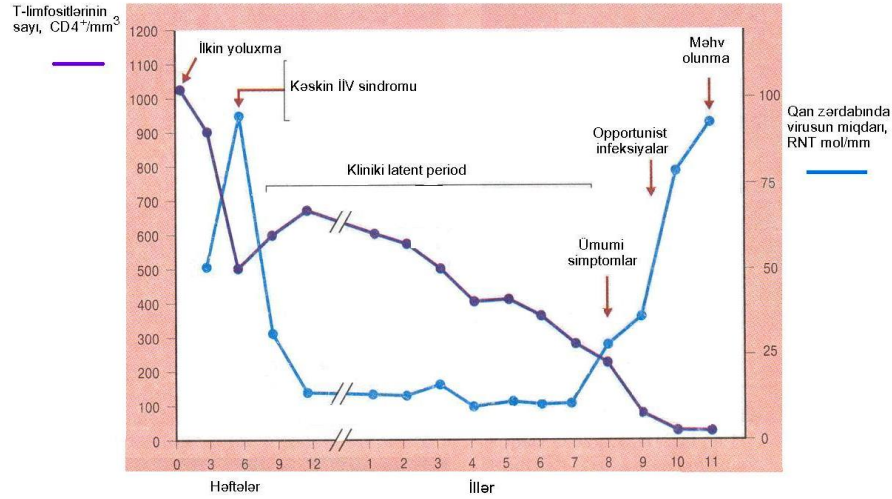
İmmunoloji reaktivliyə neqativ təsir edən amillərdən digəri normal qidalanmamaqdır. Beynəlxalq statistik məlumatlara görə qidanın keyfiyyətinin aşağı, özünün isə kifayət qədər olmaması immunçatışmamazlığı halını yaradan ən geniş yayılmış faktordur. Bununla yanaşı izafı qidalanma, piylənmə və düzgün balanslaşdırılmamış qidanın qəbulu da immün sisteminin zəifləməsinə gətirib çıxarır.

Qazanılmış immün çatışmamazlığı halları. Qazanılmış immünçatışmamazlığının insanlarda ən parlaq və dəhşətli nümunəsi **qazanılmış immünçatışmamazlığı sindromudur (QİÇS)**. 1981-ci

ildə ABŞ-ın bir sıra böyük şəhərlərində, normal immunoloji vəziyyətdə patogenliyə malik olmayan göbək tərəfindən yoluxdurucu xəstəliyin peyda olması və geniş yayılması faktı qeyd olundu. Epidemioloji analiz müəyyənləşdirdi ki, əsasən, bu xəstəliyə yoluxmuş fərdlərlə intim əlaqədə olan şəxslər tutulurlar. Xəstəliyin yaranma səbəbi immun sisteminin kəskin zəifləməsi və bununla əlaqədar müxtəlif infeksiyaların inkişafı üçün şəraitin yaranmasıdır. İmmun sisteminin zəiflədilməsinin bu forması QİÇS adlandırıldı. 1983-cü ildə bu xəstəliyi törədən virus tapıldı və **insan immun çatışmazlığı virusu (İİV ya da ingilis versiyasında HİV)** adlandırıldı.

Xəstəliyin inkişafı virus orqanizmə düşən andan başlayır. Virusun əsas yayılma yolları qan köçürülməsi, cinsi əlaqə və perinatal dövrdə ananın uşağı yoluxdurmasıdır. QİÇS-ə məruz qalmış xəstələrin 80%-dən çoxu inkişaf etməkdə olan ölkələrin vətəndaşlarıdır. 2000-ci ildəki hesablamalara görə İİV-lə xəstələnmiş insanların sayı planetimizdə artıq 30 milyona çatmış və onlardan 2 milyonu öz dünyasını dəyişmişdir.

İİV, ilk növbədə, CD4⁺ T-hüceyrələrini (T-helperləri) və makrofaqları yoluxdurur. Xəstəliyin inkişafı 4 mərhələdə gedir (şək. 11.5):



Şəkil 11.5. Virusun limfoid orqanlarda yayılması

- I - 4-8 həftə davam edən qripəoxşar ilkin mərhələ;
- II - 2-12 il davam edən asimptomatik mərhələ;
- III - 2-3 il davam edən simptomatik mərhələ;
- IV - 1 ildən az davam edən yekun mərhələ.

I-ci mərhələ virusun intensiv çoxalması və CD4 T-hüceyrələrinin miqdarının azalması ilə səciyyələnir. 2-3 həftədən sonra xəstəliyinin II-ci mərhələsinin inkişafı başlayır. Bu period ərzində immün sisteminin mobilizasiyası və spesifik CD8 T-hüceyrələrinin çoxalması baş verir. Asimptomatik mərhələdə virus qandan praktiki olaraq yoxa çıxır, CD4 T-hüceyrələrinin miqdarı isə nəzərə çarpacaq dərəcədə azalır. İmmün sisteminin nəzarəti altından çıxmış virus limfoid toxumalarını sıradan çıxarır, bu isə opportunist infeksiyaların (bakterial - vərəm, salmanellez; virus mənşəli - herpes, sitomeqalavirus; protozoalar mənşəli - toksoplazma, leyşmaniya; göbələk mənşəli - kandida, koksidiilər; şişlər - Kaposi sarkoması, Berkitt limfoması) yaranması ilə müşayiət olunur. Nəhayət, xəstəlik letal sonluqla nəticələnir. İİV- yoluxma zamanı ilk növbədə orqanizmin tənəffüs, həzm və sinir sistemləri sıradan çıxarılır.

İİV-in hüceyrədə çoxalması. Yetkin İİV T-limfositlərinin CD4 reseptoru ilə qarşılıqlı əlaqəyə girə bilən və onun örtüyündə yerləşən *gp120* zülalına malikdir. Bu birləşmə sayəsində virusun örtüyü limfosit hüceyrəsinin səthi ilə qovuşur və onun genomu hüceyrə daxilinə keçir. Virusun əks transkriptaza fermenti virus RNT-si əsasında DNT sintez edir. Sonra DNT inteqraza fermentinin köməyi ilə hüceyrə genomuna daxil olaraq virus zülallarının sintezini həyata keçirir. Proses yeni virus hissəciklərinin formalaşması və onların yeni hüceyrələri yoluxdurması ilə nəticələnir. Bir gün ərzində 10^9 - 10^{10} virus hissəcikləri yoluxmuş hüceyrələri tərk edir, təxminən bir o qədər də təzə, intakt hüceyrələr virusla yoluxdurulur.

Virusun ən təhlükəli xüsusiyyəti onun asanlıqla mutasiyaya uğraya bilməsidir. Bu proses əks traskriptaza fermentinin aktivliyinin qeyri-dəqiq, yeni yüksək spesifikliyə malik olmaması ilə əlaqədardır və RNT matris üzərində DNT sintez edilərkən çoxlu səhvlərə yol verilir. Mutasiyalar içərisində qorxulusu *gp120* zülalını kodlaşdıran genin mutasiyasıdır. Mutant *gp120* zülalları anticisimlərlə artıq neytrallaşdırılmır, CD4 reseptoru ilə birləşmə xassəsini isə saxlaya bilir. Məhz bu xüsusiyyət İİV-ə qarşı vaksın alınma prosesini çətinləşdirir.

1987-ci ildə QİÇS-dən müalicə məqsədi üçün əks transkriptazanın aktivliyini ingibirləşdirən Zidovudin preparatı təklif olunmuşdur. Hal-hazırda onun daha təkmil formaları hazırlanıb. Preparatların tətbiqi xəstəliyin inkişafını ləngidir, lakin qarşısını ala bilmir.

11.3. Hiperhəssaslıq

Bəzi fərdlərdə immunoloji cavabın intensivliyi normal həddi aşaraq toxumaların ciddi zədələnməsinə, hətta orqanizmin məhvinə səbəb ola bilər. Belə hal **hiperhəssaslıq** adlanır. Hiperhəssaslığın da əsasında orqanizmin normal müdafiəsində istifadə olunan adi immunoloji cavab reaksiyaları durur. Lakin hiperhəssaslıq zamanı bu reaksiyaların intensivliyi qeyri-adekvat dərəcədə yüksəkdir.

Hiperhəssaslıq bir qayda olaraq, orqanizmin immun sistemi eyni bir antigenlə təkrar qarşılaşdıqda meydana çıxır. O, özünü müxtəlif simptomlarla biruzə verir. Kumbs və Cell onları 4 tipə bölməyi təklif etmişlər. Antigenlərin bilavasitə iştirakı ilə baş verən və vaxt etibarı ilə tez yaranan I, II və III tip hiperhəssaslıqlar **ani**, T-limfositləri və makrofoqların fəaliyyəti ilə törədilən və simptomları nisbətən gec peyda olan IV tip hiperhəssaslıq isə **gecikən hiperhəssaslıq** adlandırılmışdır.

11.3.1. I tip hiperhəssaslıqlar

I tip hiperhəssaslıqlara **anafilaktik** və ya **allergik** hiperhəssaslıqlar da deyilir. Onların xarakterik nümunəsinə **anafilaksiya fenomenini** və **allergiyanı** misal göstərmək olar.

Anafilaksiya. Bu reaksiyanı ilk dəfə 1905-ci ildə Smit müşahidə etmişdir. O, at qanından ayrılmış antidifteriya zərdabı ilə təcrübə apararkən gözlənilməyən faktla rastlaşmışdır. Difteriya çöpcüklərinin toksinlərindən və antidifteriya zərdabından ibarət qarışığı siçanlara vurarkən o, heyvanlarda xəstəliyə yoluxmanın heç bir əlamətini görməmişdir. Əslində bu belə də olmalı idi, çünki difteriya toksinləri antidifteriya zərdabı ilə neytrallaşdırılır. Lakin, həmin qarışıq siçanlara təkrar yeridildikdə onlar 3-4 dəqiqə ərzində məhv olurdular. Özü də, heyvanlarda müşahidə edilən ölümqabağı simptomların heç

biri differiya simptomlarına bənzəmirdi. Təkrar inyeksiyadan dərhal sonra siçanlar boğulmağa başlayırdı. Onlar öskürür, asqırır, bədənəri titrəməyə tutulur və nəhayət ölürdülər. Bu fenomen **anafilaktik şok** adlandırılırdı (*ana* - izafı, artıq, *filasseyn* -qorumaq, müdafiə etmək). Tezliklə müəyyən olundu ki, anafilaktik şokun yaranma səbəbi bakterial toksinlər deyil, antitoksin mənbəi kimi tətbiq edilən at qan zərdabının zülallarıdır. Orqanizmin bu zülallarla ilkin görüşü onun **sensibilizasiyasına**, yəni antigenə qarşı orqanizmin həssaslığının kəskin artmasına səbəb olur. Sensibilizasiya vəziyyəti antigenin çox az bir miqdarı ilə yaradıla bilər. Məsələn, siçanları bu vəziyyətə salmaq üçün 10mkl yad qan zərdabı kifayətdir. Antigenə qarşı sensibilizasiya vəziyyətini törədən birinci inyeksiyaya **sensibilizasiya**, anafilaktik şoku əmələ gətirən ikinci inyeksiya isə **həlləddici inyeksiya** adlanır. Hiperhəssaslıq halı sensibilizasiya inyeksiyadan 1-2 həftə sonra yaranır, aylarla və hətta illərlə saxlanıla bilər. Məcburi deyil ki, anafilaktik şok ölümlə nəticələnir. Ola bilsin ki, bu şoku keçirmiş orqanizm müəyyən bir müddət ərzində antigenə qarşı hiperhəssaslığını itirsin. 1907-ci ildə Bezredka tərəfindən müşahidə olunmuş bu hal **desensibilizasiya** adlandırılmışdır.

Anafilaktik şokun yaranma mexanizmi aşağıdakı kimi təsvir olunur. Sensibilizasiya inyeksiyadan sonra orqanizmdə antigenə qarşı İgE molekulları sintez edilir. Qan dövranı ilə hərəkət edərək bu anticişimlər mastositlər və bazofillər tərəfindən tutulub onların səthində uzun müddət qala bilər. İgE molekullarının bu hüceyrələr üzərində adsorbsiyası onların səthində İgE molekullarının xüsusi, yüksəkaffinli reseptorlarının mövcudluğu ilə əlaqədardır. İgE molekullarının mastosit və bazofillərlə birləşməsi sensibilizasiya vəziyyətinin yaranmasına gətirib çıxarır. Həlləddici inyeksiya aparıldıqda antigenlər bu hüceyrələrin səthlərindəki İgE molekullarını taparaq onlarla birləşir. Mastosit və bazofillərin səthində İgE/Ag kompleksinin əmələ gəlməsi onlara Ca ionlarının daxil olmasına və bununla əlaqədar, onların tərkibində bioloji aktiv mediatorlar (əsasən histamin, bradikardin, serotonin, neytrofilin hemotaksiki faktorları) toplanmış qranullarının deqranulyasiyasına (hüceyrənin xaricinə ötürülməsinə) səbəb olur. Proses, həmçinin, leykotrienlərin, prostaqlandinlərin və toxumalara yerli aqressiv təsir göstərən proteazaların sintezinin və ifrazının induksiyası ilə müşayiət olunur. Bu birləşmələr müxtəlif orqanların

funksiyalarında, sayə əzələlərinin yığılmasında ciddi çaşqınlıqlar törədib orqanizmi həтта məhv edə bilirlər. Məsələn, ağciyərdə onlar bronxların sıxılmasına, seliyn hiperhasilatı və toplanmasına səbəb olurlar ki, bu da astmatik reaksiyaların yaranmasına gətirib çıxarır.

Anafilaktik şokun baş vermə mexanizminin məhz təsvir edilən tərzdə baş verməsi sensibilləşmiş heyvanlara antigen evəzinə histamin daxil etməklə yuxarıda göstərilən şoka oxşar halın alınması ilə sübut olunur.

Anafilaktik şok vəziyyətinin meydana çıxması üçün üç şərt vacibdir:

- antigenə qarşı yaranmış anticisim sitofil xassəli olmalıdır;
- səthində İg/Ag reaksiyası gedən hüceyrə anafilaktik reaksiya mediatorlarına malik olmalıdır;
- daxil edilmiş antigen səthində İgE yerləşən hədəf hüceyrəyə çatıb onu tapmalıdır. Başqa sözlə, həlledici inyeksiya zamanı qanda dövr edən spesifik anticisimlərin titrləri (qatılıqları) aşağı olmalıdır.

Məlumdur ki, sitofillik xüsusiyyətinə İgE molekulları malikdirlər. Onların sekresiyası Th2-hüceyrələri tərəfindən tənzimləndiyindən, anafilaksiya vəziyyətini yalnız timus-asılı antigenlər induksiya edə bilirlər.

Anafilaktik şokun əsas iştirakçıları - mastositlər və bazofillər əsasən qan damarı ətrafındakı birləşdirici toxumalarda, bağırsaqların selikli qişa təbəqəsində və ağciyərdə yerləşirlər. Bu reaksiyalara məruz qalan orqan və sistemlər növ müxtəlifliyinə malikdirlər. Məsələn, insanda bu reaksiyalar əsasən qırtlaqda və qan-damar sisteminə, dəniz donuzlarında ağciyərdə, siçanlarda bağırsaq və qan damarlarında, itlərdə böyrək venalarında, dovşanlarda isə ağciyər arteriyalarında müşahidə olunur.

Allergiya. Allergiya faktiki olaraq sistemli xarakter daşıyan anafilaksiyanın yerli və məhdud formasının təzahürüdür. Orqanizmin dəyişilmiş reaktivliyi mənasını daşıyan allergiya termini ilk dəfə 1906-cı ildə Fon Pirke tərəfindən təklif edilmişdir. Son vaxtlar I tip hiperhəssaslıq reaksiyalarının hamısı allergiya termini altında birləşdirilir. Bu terminlə yanaşı I tip hiperhəssaslığı qeyd etmək üçün 1923-cü ildə ilk dəfə Kuk tərəfindən işlədilmiş **atopiya** termini də istifadə olunur.

Allergik reaksiyaları doğuran antigenlər **allergenlər** adlanır. Bir qayda olaraq, onlar ekzogen mənşəlidirlər. Tipik allergenlərə çiçək tozu, heyvanların kəpəyi, gənələrin ekskrementləri, bəzi qida məhsulları (çiyələk, yumurta) aiddirlər. Allergik reaksiyaların əmələgəlmə mexanizmi anafilaksiyaninkinə uyğundur. Orqanizmə düşmüş allergenlər onu sensibiləşdirirlər. Sonra allergenlərin bronxların, burun-udlaq və bağırsaqların selikli qişa toxumalarında yerləşən İgE molekulları ilə birləşməsi isə mastositlər tərəfindən iltihab mediatorlarının ifrazına, bunlar isə öz növbəsində astma, quru ot qızdırması və s. xəstəliklərin simptomların əmələ gəlməsinə səbəb olur. Əgər allergenin İgE molekulları ilə təkrar kontaktı bağırsaqların selikli qişasında yerləşən mastositlərin səthində baş verərsə, bu halda diareya, qusma kimi yerli allergik reaksiyalar yaranır. Mədə-bağırsaq sistemindən kapilyarların genişlənməsi nəticəsində qana keçmiş allergenlər immun kompleksləri şəklində oynaqlarda toplanır və ağciyəyə, dəriyə və s. orqanlara diffuziya edə bilirlər. Bu yolla naringi və çiyələk dəridə səpkini, yumurta isə astmanı törədir.

Antigen xüsusiyyətinə malik olan maddələrin heç də hamısı alergen deyil. Ümumiyyətlə orqanizmə tənəffüs və həzm sistemləri vasitəsilə düşmüş allergenlər aşağıdakı xüsusiyyətlərlə xarakterizə olunurlar:

- onların hamısı T-asılı zülal təbiətli antigenlərdir;
- onların tənəffüs yollarına xass olan nəm şəraitində yüksək həllolma qabiliyyəti tez bir zamanda orqanizmin daxilinə diffuziya etməyə imkan verir;
- onların nisbətən kiçik molekulyar kütləyə malik olmaları onlara selikli qişaya asanlıqla keçməyə şərait yaradır.
- aşağı qatılıqlarda immunoloji cavabı induksiya edə bilmələri Th2-hüceyrələrin prosesə cəlb olunmasına köməklik göstərir. T-helperlər tərəfindən ifraz olunan İL-4 və İL-13 sitokinləri B-limfositlərinin İgE molekullarının sintezinə keçidini təmin edir.

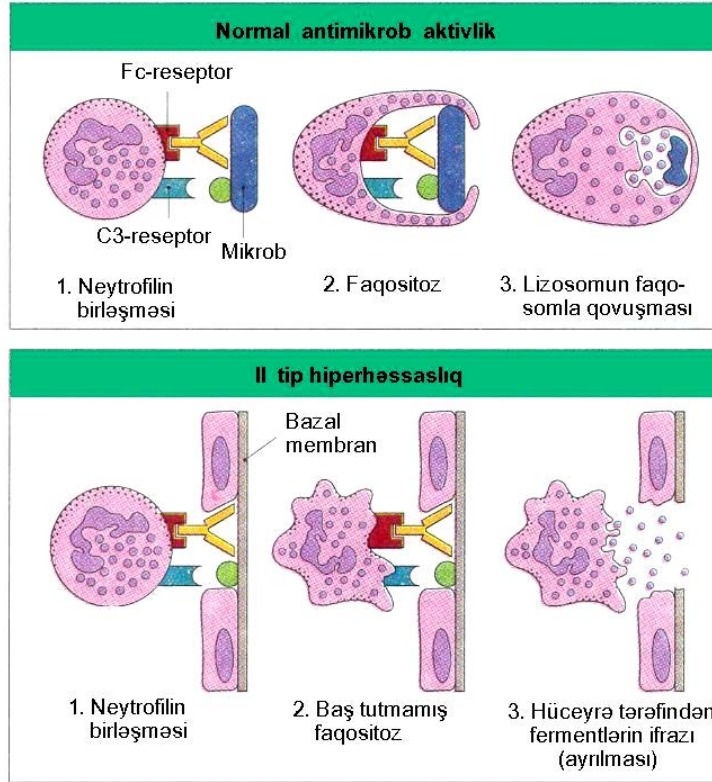
Allergik reaksiyalara meyilliyin genetik əsasları mövcuddur və görünür ki, o II sinif MHC kompleksi genlərinin genotipi ilə əlaqəlidir.

Terapiya. Allergik reaksiyaların inkişafı bir neçə mərhələdə getdiyindən terapevtik təsirlərin bu mərhələlərin gedişatına yönəldilməsi və onların blokada alınması mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

- İlk növbədə potensial allergenlərlə kontaktdan qaçmaq lazımdır.
- Allergenin müəyyən qatılıqda orqanizmə bir neçə dəfə daxil edilməsi yaxşı nəticələr verə bilər. Bu üsulda əsas məqsəd qanda allergenlə birləşib onu neytrallaşdıran və onun İgE molekulası ilə birləşməsinə mane olan İgG və İgM molekulalarının sintezinin stimulyasiyasıdır.
- Mastositlərin əsas mediatorlarının təsirini neytrallaşdıran preparatlar effektiv tətbiq oluna bilər. Bu halda müxtəlif mediatorların spesifikliyi nəzərə alınmalıdır. Məsələn, səpki və rinitin inkişafının mediatoru histamin, astmanıniki isə leykotrienlərdirlər.
- Dərman preparatlarının (Na-kromoqlikat, teofillin) köməyi ilə mastositlərdə deqranulyasiya prosesini blokada almaq mümkündür. Lakin nəzərə almaq lazımdır ki, bu preparatlar əsasən selikli qışa mastositləri üçün təsirlidir.
- Kortikosteroidlər vasitəsi ilə mastositlərin tənəffüs yolları və bağırsaqların selikli qışa toxumalarında toplanmasının qarşısı alınır.
- Haptenləri T-asılı olmayan daşıyıcılara birləşdirməklə İgE sintez edən B-limfositlərinin fəaliyyəti ingibirləşdirilə bilər. İgE sintezi üçün Th2-hüceyrələrinin köməyi lazım gəldiyindən bu cür daşıyıcılar İgE molekulalarının sintezini blokada almaqla allergik reaksiyaların inkişafına mane olurlar.

11.3.2. II tip (sitotoksiki) hiperhəssaslıq

Bəzi hallarda allergen funksiyasını hüceyrə səthinin antigenləri daşıyırlar. İg molekulalarının bu antigenlərlə birləşməsi immunoglobulinin Fc fraqmentinin reseptoruna malik olan makrofaqları, komplement sistemini və ya anticisim-asılı sitotoksikliyə malik K hüceyrələrini və eozinofilləri fəallaşdırır. Bu effektor mexanizmlərinin hərəkətə gətirilməsi toxumaları mühüm dərəcədə zədələyə bilər. Özü də bu zaman zədələnmə prosesində normal immunoloji reaksiyalar zamanı "xəstə" (infeksiyaya uğramış) hüceyrələrin məhvinə yönəldilmiş mexanizmlərdən istifadə olunur (şək. 11.6).

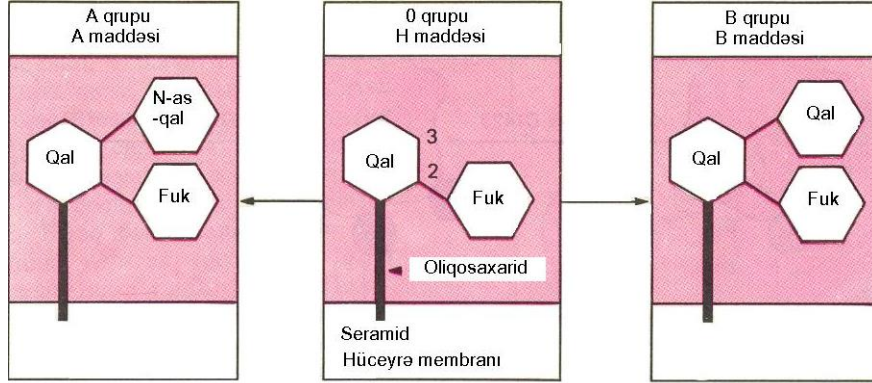


Şəkil 11.6. Neytrofillərin orqanizmin öz toxumalarını zədələmə mexanizmi.

Bu cür mexanizmlərə əsaslanan hiperhəssaslıq **hiperhəssaslığın sitotoksiki forması** adlanır. Belə patoloji hallara qan hüceyrələrinin antigenlərinə qarşı yönəldilmiş antieritrositar (qan qrupu və rezus factor uyğunsuzluğu, transplantasiya reaksiyaları, yeni doğulmuş uşaqların hemolitik anemiyası, autoimmun hemolitik anemiya) və toxuma antigenlərinə qarşı yönəldilmiş reaksiyaları (Qudpasçer sindromu, bədxassəli miasteniyanı) misal göstərmək olar.

Qan qrupu uyğunsuzluğu. İnsanda qan qrupu sisteminin 20-dən çox tipi müəyyənləşdirilib. Hər bir sistem daxilində eritrositlər səthində spesifik antigen yığılı ilə xarakterizə olunan 2 və daha çox

fenotipin olması mümkündür. Bu çoxsaylı antigenlər içərisində vacibi **ABO sistemi** antigenləridir. A və B antigenləri müvafiq A və B genləri ilə kodlaşdırılan qlükoziltransferaza fermentinin təsiri nəticəsində H (O) maddəsindən sintez olunurlar. A və B genlərinin kodlaşdırdığı transferazalar müvafiq olaraq H (O) maddəsinə N-asetil qalaktozaminini (N-AsetQal) və ya qalaktozanı (Qal) birləşdirirlər.



Fərdlərdə A və B antigenlərinə qarşı anticisimlər yalnız o vaxt sintez olunur ki, onlara məxsus eritrositlərin səthlərində bu antigenlər mövcud olmasınlar (cədvəl 11.1). Sintezi olunmuş antigenlər əsasən İg M sinfinə aiddirlər və **izohemaqqlütininlər** adlanırlar. Qan köçürülməsi zamanı ABO sistemindəki uyğunsuzluq qızdırma, təzhiqin düşməsi, ürək bulanma və qusma ilə müşayiət olunan eritrositlərin bir-birinə yapışmasına gətirib çıxarır.

Cədvəl 11.1

Qan qrupu (fenotip)	Genotip	Antigen	Qan zərdabı anticisimləri
A	AA, A0	A	Anti-B
B	BB, B0	B	Anti-A
AB	AB	A və B	Yoxdur
0	00	H	Anti-A, Anti-B

Rezus uyğunsuzluğu. Eritrositar antigen sisteminin digər nümunəsi RhD-antigenləridir (rezus faktorlarıdır). RhD genindən məhrum analar (rezus⁻), RhD geninə malik (rezus⁺) rüşeym eritrositləri ilə sensiblizə oluna bilirlər. Sensibilləşmə ilkin doğum zamanı plasentar qanaxma zamanı baş verir. RhD antigenlərinə qarşı həssas olan anticisimlər İgG sinfinə aiddirlər. Təkrar hamiləlik zamanı onlar plasentar baryeri keçərək rüşeym eritrositlərinin faqositar hüceyrələr tərəfindən parçalanmasına və bununla əlaqədar təzə doğulmuş uşaqlarda **hemolitik xəstəliyin** yaranmasına səbəb olurlar. Əgər ananın qanında rüşeymin eritrosit antigenlərinə qarşı izohemaqlüteninlər olarsa, bu vaxt rüşeymin RhD-antigeninə qarşı sensibilləşmə yaranmaya da bilər, çünki rüşeymin eritrositləri onların RhD antigenlərinə qarşı həssas hüceyrələrlə kontakta girməsindən əvvəl aqqlütinasiyaya məruz qalacaqlar. Məsələn, ananın rezusu mənfi, qan qrupu 0, rüşeyminki isə müsbət və qan qrupu A olarsa, bu vaxt rüşeym eritrositlərinin anti-A anticisimləri ilə neytrallaşdırılması immunizasiyadan tez baş verəcəkdir.

Autoimmun hemolitik anemiya (AHA). Bu xəstəlik zamanı orqanizmin öz eritrositlərinə qarşı spontan olaraq autoanticisimlər sintez olunur. Xəstəliyin yaranması sensibilləşmiş eritrositlərin dalaq makrofaqları tərəfindən, ya da onların periferik qanda komplement-asılı məhvi ilə bağlıdır. Eritrositlərə qarşı autoanticisimlərin spontan yaranmasının mexanizmi məlum deyil. Lakin, müəyyənləşdirilmişdir ki, AHA allergik reaksiyalar zamanı dərman preparatlarına qarşı sintez olunan anticisimlər vasitəsi ilə törədilə bilər. Bu preparatlar AHA xəstəliyini müxtəlif yollarla induksiya edirlər. Onlar eritrositlərin səthlərinə birləşərək onların antigen xüsusiyyətlərini dəyişdirir, ya eritrositlərin səthində **İgG/dərman preparatı** kompleksi şəklində adsorbsiya olunur, ya da hansısa yolla orqanizmin öz antigenlərinə qarşı tolerantlığını pozurlar. Hər üç hal komplementin aktivləşməsi və qan hüceyrələrinin lizisilə nəticələnir. AHA-nın tipik nümunəsinə sedormid, penisillin, xinin və sulfamidlərlə yaradılan və ilk dəfə Akroyd tərəfindən təsvir olunan **fıfır (al qırmızı) trombositopeniya** xəstəliyini (trombositlərin dağılması və qırmızı səpkinin yaranması) misal göstərmək olar.

Qudpasçer sindromu. Bu patologiya öz toxuma antigenlərinə qarşı törədilən reaksiyalar əsasında yaranan II tip hiperhəssas-

lığa aiddir. Qudpasçer sindromu zamanı xəstələrin qanında böyrək yumaqcıqlarının bazal membranına qarşı İg molekulaları aşkar edilir. Onların membran hüceyrələrə birləşərək komplement sistemini fəallaşdırır və böyrəklərin ciddi zədələnməsinə gətirib çıxarır.

Bədxassəli miasteniya. Bu xəstəlik əzələ membranı səthindəki asetilxolinə qarşı anticisimlərin əmələ gəlməsi ilə bağlıdır və ciddi əzələ zəifliyi ilə səciyyələnir. Anticisimlər asetilxolinin əzələ səthindəki reseptorlarla birləşməsinə mane olaraq onlarda normal yığılma prosesini pozurlar. Buna oxşar olan Lambert-İton sindromu patologiyasında neyronlardan asetilxolinin normal ifrazı baş vermədiyindən əzələ yığılması qeyri-adekvat zəifləyir.

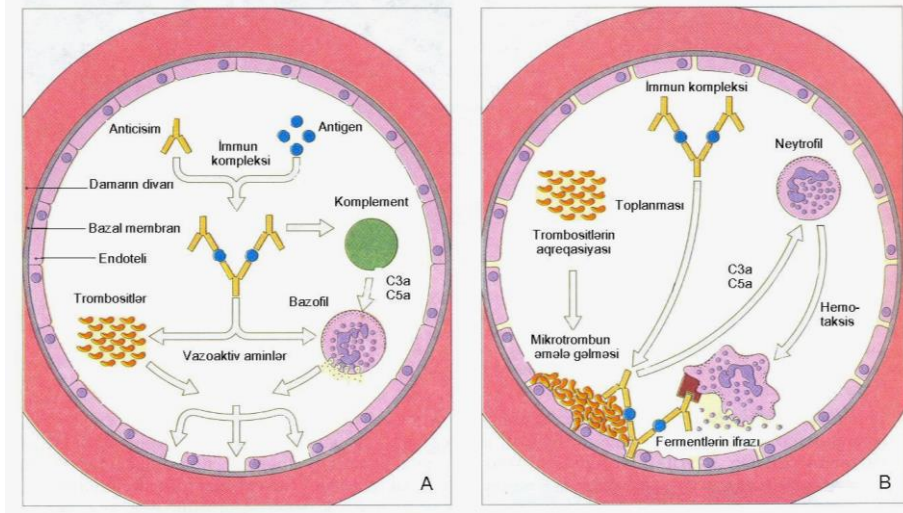
11.3.3. III tip (immun kompleksləri ilə bağlı) hiperhəssaslıq

Bir çox hallarda orqanizmin immun sistemi hər hansı bir antigenlə uzunmüddətli kontaktda olur (xroniki yoluxmalar, autoantigenlər, eyni bir antigenlə uzunmüddətli kontakt). Bu zaman, İg/Ag qarşılıqlı təsiri müəyyən toxumalarda toplanan və kəskin iltihab prosesi yaradan immun komplekslərinin formalaşması ilə nəticələnir. İg/Ag kompleksini əmələ gətirdiyi patoloji hallar III tip hiperhəssaslığa aiddirlər.

Bu kompleksləri törədən xəstəliklər üç qrupa bölünürlər: orqanizmdə uzunmüddətli davam edən yoluxma, autoimmun xəstəlikləri və tənəffüslə udulmuş antigenlər tərəfindən yaradılan patoloji hallar (cədvəl 11.2).

III tip hiperhəssaslıq reaksiyalarının təbiətlərinin müxtəlifliyinə baxmayaraq, onların yaranma mexanizmləri oxşardır və aşağıdakı sxem üzrə gedir (şək. 11.7A və B). İg/Ag komplekslərinin formalaşması komplement sisteminin klassik yolunu fəallaşdırır və bu prosesin gedişində C3a və C5a anafilatoksinləri ayrılır. Onlar vazomotor aktiv aminlər (ilk növbədə histamin) və hemoattractantlar ifraz edən mastosit və bazofilləri deqranulyasiyaya vadar edirlər. Bu mediatorların təsiri sayəsində epiteli yığılır və immun komplekslərinin damar divarlarının bazal membranında toplanması üçün şərait yaranır (şək.11.7A). İmmun kompleksləri, öz növbəsində, makrofaqları fəallaşdırır, onlar isə iltihab prosesi mediatorları sayılan α -ŞNF, İL-1 və trombositlərin bazal membranı səthində aqreqasiyasını və mikro-

trombların əmələ gətirməsini induksiya edən mediatorları sintez edirlər. İmmun komplekslərinin toplandığı sahəyə hemoattractantlar vasitəsi ilə həmçinin neytrofillər də cəlb olunurlar. Lakin onlar damar divarlarına birləşmiş və trombositlərlə aqreqasiya əmələ gətirmiş kompleksləri uda bilmirlər. Buna baxmayaraq, neytrofillər öz funksiyalarını kompleksləri faqositoza uğratmaqla yox, **ekzositoz** yolu ilə, yəni ətraf mühitə lizosomal fermentləri ifraz etməklə yerinə yetirirlər. Fermentlər isə damar divarlarının daha kəskin zədələnməsinə gətirib çıxarır (şək. 11.7B).



Şəkil 11.7. İmmun komplekslərinin qan divarlarında toplanması

Artıq qeyd olunduğu kimi, III tip hiperhəssaslığı fərqləndirən əlamət onun orqanizmdə uzunmüddət qala bilən antigenlərlə törədilməsidir. Belə bir şəraitdə, görünür ki, immün sistemi yaranmış immün komplekslərinin aradan götürülməsinin və onların toxuma səthində yığılmasının qarşısını ala bilmir. Çoxsaylı eksperimental dəlillər göstərir ki, III tip hiperhəssaslıq əsasən immün sisteminin immün komplekslərinin təmizlənməsi üçün cavabdeh olan komponentlərinin (eritrositlərin, komplementin və makrofaqların) çatışmamazlığı şəraitində meydana çıxır. Məsələn, müəyyənləşdirilmişdir ki, sistemli qırmızı

qurdeşəyənin patologiyası zamanı xəstələrin eritrositlərində komplementin C3b-fraqmentinin reseptorunun (CR1) qatılığı iki dəfə az olur. Normal halda eritrositlər qandan İg/Ag komplekslərini tutub qaraciyərə və ya dalağa gətirirlər. Bu proses zamanı onlar səthlərindəki CR1 reseptorunun çoxunu itirir. Ona görə də, immun komplekslərinin permanent formalaşması eritrositlərin səthində reseptorların qatılığının azalması ilə müşayiət olunur. Bu da öz növbəsində komplekslərin qaraciyər və dalağa transportunun effektivliyini zəiflədir, onların qanda dövretmə müddətini isə çoxaldır.

Başqa hallarda immun komplekslərinin toxumalarda toplanması komplement sistemindəki çatışmamazlıqlar ilə əlaqədar baş verir. Bu vəziyyət iki cür nəticəyə gətirib çıxarır. Birincisi, komplementlə opsonlaşdırılmamış immun kompleksləri eritrositlər tərəfindən pis tutulur və makrofaqlarla pis udulurlar. İkincisi, komplement çökmüş iri immun kompleksi aqreqlərini həll edə bilmir (məlum olduğu kimi, komplement sistemi belə bir xüsusiyyətə də malikdir). Ola bilsin ki, sağlam insanlarda da immun kompleksləri toxumalarda yığılır, lakin onlar komplementin təsirindən həllolan formaya çevrilirlər (**solyubilizasiya**). Komplement çatışmamazlığı zamanı solyubilizasiyanın pozulması komplekslərin toplanması üçün əlverişli şərait yaradır. Nəhayət ola bilər ki, immun komplekslərinin toxumalarda toplanması onların miqdarının qaraciyər və dalaqda çox yüksək olmaları və faqositlərin onların öhdəsindən gələ bilməməsi ilə bağlı olsun. Təsədüfi deyil ki, immun komplekslərinin toplanması ilə müşayiət olunan patologiyalar zamanı faqositlərin funksiyalarında müxtəlif qüsurlar müşahidə edilir.

11.3.4. IV tip (hüceyrə tipli) hiperhəssaslıq

IV tip hiperhəssaslıq artıq nəzərdən keçirilən digər hiperhəssaslıqlardan prinsipcə fərqlənir. Birincisi, onlar gecikən tip hiperhəssaslığa aiddirlər və onların inkişafı azı 12 saat çəkir. İkincisi, onlar humoral yox, hüceyrə tipli mexanizmlər vasitəsi ilə yaranırlar. Üçüncüsü, gecikən hiperhəssaslıq immunlaşdırılmış orqanizmdən immunlaşdırılmamış orqanizmə qan zərdabı ilə deyil, canlı limfositlərlə köçürülə bilər (**adoptiv immunitet**).

Gecikən hiperhəssaslığın üç variantı məlumdur – kontakt tipli, tuberkullin tipli və qranulematoz tipli. Birinci iki variant 72 saat ərzində əmələ gəldiyi halda, üçüncü variantın inkişafı üçün 20-28 gün tələb olunur. Məhz bu sonuncu variant ciddi kliniki problemlər yaradır.

Kontakt tipli hiperhəssaslıq. Hiperhəssaslığın bu variantı antigenin təsir sahəsində ekzematöz reaksiyanın baş verməsi ilə xarakterizə olunur. O, çox vaxt dərinin nikel, xrom, rezin məmulatları və s. kimi maddələrlə kontaktı nəticəsində meydana çıxır. Antigen xassəsindən məhrum və özlərini haptən kimi aparən bu molekullar dəriyə daxil olaraq orqanizmin zülalları ilə birləşir, **konyuqatlara** (kombinasiya olunmuş antigenlərə) çevrilir və antigen xüsusiyyəti qazanırlar.

Kontakt tipli hiperhəssaslığın əmələ gəlməsində əsas rol epidermisin konyuqatları tutub prosesinqə uğradan **Langerhans hüceyrələrinə** məxsusdur. Bu hüceyrələr sonra epidermisdən yaxınlıqdakı limfa düyünlərinə hərəkət edərək burada Ag/MHC II kompleksini CD4 T-hüceyrələrinə təqdim edirlər. Müvafiq kompetent T-helperlərin fəallaşması və inkişafı sayəsində T-yaddaş hüceyrələri yaranır. Beləliklə, 10-14 gün ərzində həssaslığın xarici əlamətlərinin simptomları olmadan orqanizmin sensibilləşməsi baş verir. Haptənlə təkrar kontakt zamanı isə hiperhəssaslığın dəri reaksiyaları meydana çıxır. Konyuqatın Langerhans hüceyrələri ilə tutulub T-yaddaş hüceyrələrinə təqdim olunması davam edir və fəallaşdırılmış T-yaddaş hüceyrələri özlərindən γ interferon və İL-2 ifraz etməyə başlayırlar. Bu sitokinlər isə öz növbəsində dəri hüceyrələrinin digər bir populyasiyasını - **keratinositləri** fəallaşdıraraq onları dəridəki immunoloji reaksiyaların vacib iştirakçılarna çevirirlər. Keratinositlər özlərindən mastositlərin deqranulyasiyasına, qeyri-spesifik T-hüceyrələrinin və makrofaqların kontakt sahəsinə cəlb olunmağa vadar edən İL-1, İL-3 və İL-6 sitokinləri ifraz edirlər. Bütün bu proseslər sayəsində 48-72 saat ərzində derma və epidermisin qızarmasına və şişməsinə səbəb olan CD4 T-hüceyrələri və makrofaqlar toplanırlar.

Tuberkullin tipli hiperhəssaslıq. Hiperhəssaslığın bu formasını ilk dəfə Kox tuberkullinlə (vərəm çöpcükləri kulturasının ekstraktı) apardığı tədqiqatlar zamanı müşahidə etmişdir. Tuberkullinin sağlam adamlara dərialtı yeridilməsi zəif qızartıdan başqa heç bir

nəzərə çarpacaq nəticə vermir. Lakin onu xəstə və ya vərəm keçirmiş insanlara vurduqda kəskin cavab reaksiyası yaranır. Artıq 6-12 saatdan sonra inyeksiya sahəsində dəri şişir, qızarır və bərkiyir. 24-48 saatdan sonra isə hiperemiya sahəsi kəskin artır.

Kox fenomeninin əmələ gəlməsi xəstə orqanizmdə vərəm çöpcüyü toksini antigenlərilə sensibilləşdirilmiş iltihab CD4 T-hüceyrələrinin mövcudluğu ilə əlaqədardır. Antigenin təkrar inyeksiyası zamanı o, dəri makrofaqları tərəfindən tutulur və II sinif MHC molekulları ilə birlikdə təqdim olunur. Kompetent Th1 hüceyrələri antigeni tanıyıb makrofaqları və digər faqositləri hadisə yerinə cəlb edən sitokinləri ifraz etməyə başlayırlar. Məhz faqositlərin toksiki məhsulları toxumanın yerli zədələnməsinə səbəb olurlar. Belə bir reaksiyaya əsaslanan diaqnostik üsul Mantu reaksiyası adlanır (vərəm xəstəliyinə tutulmuş xəstələri aşkar etmək üçün).

Gecikən hiperhəssaslığın fizioloji əsasında sensibilləşmiş limfositlərin durması orijinal bir eksperiment vasitəsilə sübut edilmişdir. Sağlam siçanların qarın boşluğuna tuberkullinlə sensibilləşdirilmiş limfositlər yeridilmişdir. Bir neçə müddətdən sonra siçanlar müsbət Mantu reaksiyası vermişlər. İkinci dəfə eyni təcrübə digər bir formada aparılmışdır. Bu dəfə sensibilləşdirilmiş limfositlər siçanların qarın boşluğuna sellofan konteynerdə yerləşdirilmişdir. Konteyner zülalların, o cümlədən də immunoqlobulinlərin və limfositlərin qidalanması üçün lazım olan kiçikmolekullu birləşmələrin konteynerə daxil olmasına maneçilik törətməmiş, limfositləri isə onu tərk etməyə qoymamışdır. Bu cür sensibilləşdirilmiş siçanlar artıq Mantu reaksiyasını verməmişdilər. Bu təcrübə sayəsində birmənalı sübut olunmuşdur ki, gecikən hiperhəssaslığı yaradan amil immunoqlobulinlər deil, limfositlərdirlər.

Qranulematoz tipli hiperhəssaslıq. Adətən, qranulematoz reaksiyalar müxtəlif mikroorqanizmlərin makrofaqlar daxilində məhv edilə bilməyib yaşamaqda davam etdikdə müşahidə olunur. Bu cür ciddi xəstəliklərə **prokaza, vərəm, şistosomoz, sarkoidoz** və **Kron xəstəlikləri** aiddirlər. Bu patoloji halların ümumi əlaməti patogenin orqanizmdə yaşaması və Th1-hüceyrələri tərəfindən sitokinlərin permanent ifrazını fəallaşdıran xroniki antigenin olmasıdır. Sitokinlər tərəfindən xroniki stimulyasiyaya məruz qalan makrofaqlar epiteloid hüceyrələrə, onlar isə bir-biriləri ilə qovuşaraq çoxnüvəli qıqant

hüceyrələrə çevrilirlər. Qranulemaların mərkəzində məhz epiteloïd və qıqant hüceyrələr müşahidə olunurlar.

Sonda bir daha qeyd etmək lazımdır ki, ani hiperhəssaslıq humoral, gecikən hiperhəssaslıq isə hüceyrə tipli immunoloji reaksiyalara aiddirlər. Aşağıdakı cədvəldə bu formaların fərqləri təsvir olunub.

Cədvəl 11.3

Hiperhəssaslığın formalarını fərqləndirən xüsusiyyətlər

ƏLAMƏT	HİPERHƏSSASLIQ	
	Ani tip	Gecikən tip
Ag	Qan zərdabı, bitki mənşəli zülallar, allergenlər, çiçək tozu	Viruslar, bakteriyalar, transplantasiya antigenləri
Kliniki təzahürü	Anafilaksiya, astma, Artyus reaksiyası	Vərəm, brüselloz, lepra
Qanın İg-ləri	Var	Yoxdur
Aşkar olunma müddəti	Bir neçə dəqiqədən sonra	6-8 saat sonra
Qanla passiv köçürülmə	Mümkündür	Mümkün deyil
Ag-nin sensibilləşmiş limfositə qarşı aktivliyi	Yoxdur	Çox yüksəkdir
Desensibilləşmə	Mümkündür	Mümkün deyil

İMMUNOLOJİ TERMINLƏR LÜĞƏTİ

Adaptiv (qazanılmış) immunoloji cavab – müvafiq antigen-tanıyan reseptorlara malik T- və B-hüceyrələrin klonları ilə antigene qarşı həyata keçirilən spesifik immunoloji reaksiya.

Adgeziya – yapışma. Hüceyrələrin adgeziyası immun sistemi hüceyrələrinin bir-biri, damar endotelisi və hüceyrələrarası matrislə qarşılıqlı əlaqəsinin əsasını təşkil edir. Adgeziya inteqrinlər, selektinlər və onların reseptorları vasitəsilə həyata keçirilir.

Adoptiv immunitet – limfoid hüceyrələrinin immunizasiya olunmuş donordan intakt resipiyentə keçirilməsi vasitəsilə yaranan immunitet. Donor və resipiyentin inbred və ya singen xətlərə mənsub olduğu şəraitdə müvəffəqiyyətlə həyata keçirilə bilər.

Adyuvantlar – antigene qarşı immunoloji cavabın qeyri-spesifik gücləndirilməsi məqsədilə istifadə olunan maddələr və onların kompleksləri (məs., Freyding adyuvantları). İmmunoloji cavabın adyuvantlar vasitəsilə gücləndirilməsi antigenin müəyyən hissəciklər üzərində toplanması və immun sisteminin əlavə komponentlərinin stimulyasiyası ilə əlaqədardır.

Affinlik (affinitet) – qarşılıqlı əlaqədə olan molekulların (məs., antigen-anticisim qarşılıqlı əlaqəsində) birləşmə qüvvəsini göstərən məhəvum. Qarşılıqlı əlaqədə olan maddələrin fəza uyğunluğunun dərəcəsi ilə müəyyənləşir.

Aqammaqlobulinemiya (X-ilişikli) – *btk* tirozinkinaza geninin defekti ilə əlaqəli olan humoral tipli immun çatışmamazlığı. Bu xəstəlik zamanı B-hüceyrələrin inkişafı pre-B-limfosit səviyyəsində dayanır və immunoqlobulinlər əmələ gəlmir.

Aqqliyutinasiya – hüceyrələrin və ya korpuskulyar hissəciklərin (məs., liposomların) aqreqasiyası reaksiyasıdır; bu reaksiya anticisimlərin təsiri ilə əlaqədar ola bilər, bu halda onlar özlərinin iki və ya daha çox aktiv mərkəzləri ilə müxtəlif hüceyrələrin membran molekullarını birləşdirirlər. Aqqliyutinasiya bioloji mayelərdə anticisimlərin mövcudluğunu müəyyən etmək məqsədilə aparılan bir sıra laborator və diaqnostik testlərin əsasını təşkil edir. Test-hissəciklər qismində adətən eritrositlərdən (hemaqqliyutinasiya) – nativ və ya yad antigenlərlə yüklənmiş (passiv aqqliyutinasiya) eritrositlərdən istifadə olunur; passiv aqqliyutinasiya reaksiyalarında antigenin daşı-

yıcısı qismində həmçinin inert hissəciklərdən də (məs., lateksin hissəcikləri) istifadə edilir. Hüceyrələrin aqlyutinasiyasına nail olmaq məqsədilə bəzi hallarda immunoqlobulinlərə qarşı anticisimlər sisteme daxil edilir (dolayı aqlyutinasiya).

Allel inkar (istisna) – ata və ana mənşəli xromosomların allel genlərindən yalnız birinin ekspressiyası. B- və T-hüceyrələrinin antigenəyan reseptorları genləri üçün xarakterikdir.

Allellər – bir genin homoloji xromosomlarda yerləşən variantları; bu və ya digər əlamətə görə növün fərdlərinin polimorfizmini təmin edir.

Allergen – allergik reaksiyalara səbəb olan antigen. Hal-hazırda İgE molekulları ilə bağlı I tip hiperhəssaslığı yaradan antigenlər (məs., toz, çiçək tozu, heyvanların kəpəkləri və s.) nəzərdə tutulur.

Allergiya – immun sisteminin antigenə qarşı İgE molekulları ilə bağlı qeyri-adekvat güclü reaksiyası. Əvvəllər allergiya termini altında immun sisteminin antigenlə ikinci dəfə qarşılaşması zamanı yaradılan ifrat immunoloji reaksiya nəzərdə tutulurdu. Hal-hazırda bu termin I tip hiperhəssaslığı qeyd etmək üçün işlədilir.

Alloantigenlər – immunizasiya olunmuş resipiyentdən növdaxili (fərdi) səviyyədə fərqlənən hüceyrə və toxuma antigenləri.

Alloreaktivlik – əsasən T-hüceyrələrin MHC alloantigenlərə qarşı reaksiyasının təsviri üçün istifadə olunan termin.

Allotip – zülal molekullarını kodlaşdıran allel genlərin məhsullarının xarakteristikasıdır. İmmunoqlobulinlərin allotipləri, bir qayda olaraq, eyni sinfə aid olan immunoqlobulin molekullarının ağır və yüngül zəncirlərinin konstant (nadir hallarda variabel) sahələrinin 1-2 amin turşu qalıqlarına görə bir-birilərindən fərqlənilir. Misal – γ-zəncirlərin Gm allotipləri.

Allotransplantasiya – genetik cəhətdən bir-birindən fərqlənən növdaxili fərdlər və ya müəyyən növün müxtəlif inbred xətlərinin fərdləri arasında aparılan orqan və toxumaların transplantasiyası (köçürülməsi).

Anafilaksiya (lat. – həddindən çox müdafiə etmək) – antigenin orqanizmə təkrar daxil olması zamanı yaranan kəskin allergik reaksiya. Anafilaksiya sayə əzələlərin yığılması və damarların keçiriciliyinin artması, qanın maye hissəsinin toxumalara keçməsi, ürək fəaliyyətinin zəifləməsi ilə müşayiət olunur. Adətən kəskin formada

(anafilaktik şok), bronxların spazması (daralması) ilə əlaqədar, ölümlə nəticələnir. Reaksiyanın əsasını sensibilizasiya olunmuş mastositlər tərəfindən histaminin ifrazı təşkil edir.

Anergiya – antigenlərə qarşı T- və B-hüceyrələrinin aktivləşməsinin müşahidə olunmadığı haldır. İmmunoloji tolerantlığın, o cümlədən autotolerantlığın, əsaslarından birini təşkil edir. Kostimulyasiya olmadığı şəraitdə yetkin limfositlərin antigenspesifik reseptorlarının çarpaz birləşməsi baş verir.

Ani hiperhəssaslıq – qabaqcadan sensibilizasiya olunmuş orqanizmə antigenin yeridilməsindən dərhal sonra (bir neçə dəqiqə ərzində) müşahidə olunan qeyri-adekvat güclü reaksiyadır. Hiperhəssaslığın dörd tipi məlumdur ki, bunlardan I, II və III tip hiperhəssaslıq ani tipli hiperhəssaslıqdır. I tip hiperhəssaslıq İgE, II tip – İgG, III tip – antigen - anticisim kompleksinin iştirakı ilə yaranan yüksək həssaslıq reaksiyasıdır.

Anticisimasılı hüceyrəvi sitotoksiklik – anticisimlərlə örtülmüş hədəf hüceyrələrin FcγRIII-reseptoruna malik olan effektor hüceyrələr (təbii killer) tərəfindən sitolizi.

Anticisimlər (immunoqlobulinlər) – antigenin orqanizmə daxil olmasına cavab reaksiyası olaraq plazmositlər (B-limfositlər) tərəfindən sintez olunan və müəyyən antigen epitoplarına qarşı spesifikliyə malik olan qlikoproteidlərdir. Anticisimlərin spesifikliyi onların molekulunun V-domeni ilə bağlıdır.

Anticisimlərin antigenbirləşdirən sahəsi (aktiv mərkəzi) – anticisim molekulunun ağır və yüngül zəncirlərin V-domenləri hesabına yaranan, özünün həddən artıq yüksək spesifikliyi və variabelliyi sayəsində antigenlərin epitoplarını tanıyıb onlarla birləşmək qabiliyyətinə malik olan sahəsidir. Antigenbirləşdirən sahələrin formalaşmasında ağır və yüngül zəncirlərin hipervariabel sahələri (hər zəncirdə 3 sahə) iştirak edir. Antigentanıyan sahələrin formalaşması hüceyrələrin yetişməsi zamanı V-genlərin rekombinasiyası nəticəsində başa çatır.

Antigen – orqanizm üçün yad olan və immunoloji cavab yaradan maddədir. Adətən antigen rolunu yad zülal və ya polisaxaridlər yerinə yetirir. Bir qayda olaraq antigenlər bir yox, bir neçə antigen determinantına (epitoplara) malik olurlar.

Antigen determinanti – bax **Epitop**

Antigen spesifikliyi – müəyyən antigeni immunizasiya olunmuş orqanizmin fərdi antigen tərkibindən fərqləndirən quruluş xüsusiyyətləridir.

Antigen spesifik (antigentanıyan) reseptorlar – B- və T-limfositlərin səthində yerləşən və onlar tərəfindən antigen epitoplarnın tanınmasını və immunoloji cavabın spesifikliyini təmin edən transmembran zülallarıdır. Müəyyən limfositin və limfosit klonu hüceyrələrinin səthində yerləşən bütün reseptorlar öz spesifikliklərinə görə identikdirlər.

Antigentanıyan B-hüceyrə reseptoru (BCR) - B-limfositlərin səthində yerləşən və antigen reseptoru funksiyasını yerinə yetirən İg molekulunun monomer formasıdır (mİg və ya sİg). Yetkin limfositlərdə mİgM və mİgD təmsil olunmuşdur. Aktivləşmiş limfositlərdə və yaddaş hüceyrələrində bu funksiya mİgG və mİgA molekulları vasitəsi ilə yerinə yetirilir. Sərbəst antigenlə qarşılıqlı təsir yarada bilir. BCR reseptoru iki CD79a və CD79b transmembran zülalları ilə birlikdə BCR reseptor kompleksini əmələ gətirir. CD79a və CD79b molekulları kompleksin antigentanıyan İg hissəsinin antigenlə birləşməsindən yaranan aktivləşmə signalını B-hüceyrə daxilinə ötürür, özləri isə antigenlə birləşmir.

Antigentanıyan T-hüceyrə reseptoru (TCR) - T-limfositlərinin səthində yerləşən iki transmembran polipeptid zəncirindən təşkil olunmuş zülaldır. TCR sərbəst antigeni yox, hüceyrə səthində antigen peptidi-MHC zülalı kompleksini tanıyır. TCR hüceyrə membranında CD3 kompleksi ilə birləşərək TCR kompleksini əmələ gətirir. CD3 zülalları TCR reseptoru–antigen peptidi–MHC molekulu qarşılıqlı təsirdən yaranan aktivləşmə signalını T-limfositin daxilinə ötürür.

Antigentəqdimedən (ATE) hüceyrələr – antigeni qismi proteolizə uğradıb onların antigen peptidini MHC molekulları ilə birlikdə səthlərində ekspressiya edən hüceyrələrdirlər. Professional antigentəqdimedən hüceyrələrə əsasən dendritli hüceyrələr, makrofaqlar və B-limfositləri aiddirlər. Onlar antigen peptidi – II sinif MHC kompleksini T-helper hüceyrələrinə təqdim edirlər. Lakin orqanizm hüceyrələrinin çoxu bu xüsusiyyətə malikdirlər. Belə ki, nüvəli hüceyrələrin əksəriyyəti antigen peptidinin (məs., virusla yoluxma zamanı) I sinif MHC molekulu ilə kompleksini T-sitotoksik hüceyrələrə təqdim edə bilir.

Antizərdab – qanın immunizasiyasından sonra immunizasiya məqsədilə istifadə olunan antigenlərə qarşı anticisimlərlə zəngin maye hissəsi.

Apoptoz – hüceyrələrin proqramlaşdırılmış məhvi. Hüceyrələrin bu cür məhvi nüvə DNT-sinin deqradasiyası, nüvənin degenerasiyası və sonradan məhv olmuş hüceyrənin faqositozu ilə müşayiət olunan normal fizioloji prosesdir.

Artyus fenomeni - antigenin təkrar dərialtı yeridilməsinə qarşı şişkinliyin, hemorragik iltihabın və nekrozların əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunan reaksiyadır. Artyus fenomeninin əsasında orqanizmə yeridilmiş antigenin immunizasiya zamanı sintez olunan anticisimlərlə qarşılıqlı əlaqəsi nəticəsində əmələ gələn çoxlu miqdarda immun komplekslərinin lokal formalaşmasına qarşı yaranan immunoloji reaksiya durur (III tip hiperhəssaslıq).

Atopiya – I tip (İgE molekulları ilə bağlı) hiperhəssaslığın klinik simptomları, o cümlədən, ekzema, astma, rinit və s.

Attenuasiya olunmuş patogen - kəskin infeksiya xəstəlik yaratmaq qabiliyyətini (patogenliyini) itirmiş, lakin öz immunogenliyini saxlamış patogen. Patogenin attenuasiyası vaksinlərin hazırlanmasının əsasında duran üsullardan biridir.

Autoanticisimlər – fərdin öz antigenlərinə qarşı sintez olunmuş anticisimlərdirlər. Autoanticisimlər (əsasən İgG izotipinə aid olan) orqanizmin hüceyrələrinin səthində fiksasiya olunaraq onların zədələnməsinə və autoimmun xəstəliklərin yaranmasına gətirib çıxara bilərlər.

Autoantigenlər – konkret bir orqanizmin öz toxuma və hüceyrələrinin makromolekulyar antigenləri.

Autoimmunitet (autoaqressiya, autoimmun xəstəliklər) – immun sisteminin orqanizmin öz antigenlərini tanıyaraq onlara qarşı immunoloji cavab reaksiyası yaratması halı (patoloji hal).

Autoimmun hemolitik anemiya – müvafiq spesifikli autoanticisimlərlə eritrositlərin parçalanması nəticəsində qanda miqdarının aşağı düşməsi ilə xarakterizə olunan patoloji hal.

Automəntiqi – yeridildiği orqanizmdən alınmış hüceyrələr və ya digər bioloji materialı göstərən anlayış. Başqa sözlərdə də «auto» önşəkilçi eyni mənəni daşıyır.

Autotolerantlıq – orqanizmin öz antigenlərinə qarşı immun sistemi komponentlərinin areaktivlik halı. Limfositlərə qarşı autotolerantlıq onların autoreaktiv klonlarının hüceyrələrinin mərkəzi limfoid orqanlarında seleksiyası və çıxdaşı sayəsində yaranır. Seleksiyadan qaçmış autoreaktiv limfositlər isə, periferik limfoid orqanlarda ya apoptoza uğradılır, ya da anergiya vəziyyətinə salınır.

Autotransplantasiya – eyni bir fərdin müəyyən toxumasının orqanizmin bir sahəsindən digər sahəsinə köçürülməsi.

Avidlik – fərdi reseptor-liqand qarşılıqlı əlaqəsinin birləşmə qüvvəsini xarakterizə edən affinlikdən fərqli olaraq, hüceyrə və molekullar arasında yaranan çoxsaylı qarşılıqlı əlaqənin ümumi birləşmə qüvvəsinin göstəricisi.

B-limfositləri – humoral immun cavabın əsasını təşkil edən limfositlərdirlər. Sümük iliyində (quşlarda Fabrisius kisəsində (bursada)) differensiasiya edirlər. Bütün periferik limfa orqanlarında, xüsusilə də follikullarda lokallaşırlar. B-hüceyrələrin əsas əlaməti – antigenə birləşən immunoglobulin reseptorların mövcudluğudur. Antigenlə birləşdirildikdən sonra B-hüceyrələr spesifik anticisimləri sintez edən plazmositlərə çevrilirlər. Antigentəqdimədən hüceyrələrə aiddirlər.

Bursa (Fabrisius kisəsi) – quşların kloakası üzərində yerləşən limfoepitelial orqandır. B-limfositlərin (bursaasılı limfositlər) klonlarının differensiasiyası və seleksiyası quşlarda bu orqanda baş verir.

Dendritli hüceyrələr – limfoid orqanların T-hüceyrəvi zonasında və baryer toxumalarda yerləşən və əsasən mieloid mənşəli çıxıntılı hüceyrələrdirlər. Antigentəqdimədən hüceyrələrə aiddirlər. Limfoid orqanlarda yerləşən dendritli hüceyrələrdən interdigitat hüceyrələri, epidermisdə yerləşənlərdən – Langerhans hüceyrələrini qeyd etmək olar. Timusun dendritli hüceyrələri timositlərin neqativ seleksiyasına cavabdehdirlər. Rüşeym mərkəzlərinin dendritli hüceyrələri yerli mənşəlidirlər. Onlar anitigeni öz səthində «saxlayır» və B-limfositləri, xüsusilə də yaddaş B-hüceyrələrini stimullaşdırırlar.

Diapedez – qan hüceyrələrinin (əsasən leykositlərin) qan dövranından damar divarları epitelisindən toxumaya keçmələri.

CD (ing. *cluster designation* – qruplaşdırılmış nişan)-markerləri – leykosit və digər hüceyrələrin membranlarının səthində monoklonal anticisimlər qrupu (klasteri) ilə təyin olunan molekullar.

CD-molekulları müxtəlif hüceyrələrin populyasiyalara fərqləndirilməsində marker (nişan) kimi istifadə edilirlər.

Domenlər – zülal molekulunun quruluş və funksional cəhətdən nisbətən avtonom sahələri. Domenlərin quruluş oxşarlığına əsasən zülallar fəsilələrə (məs., C-lektinlər fəsiləsi, immunoqlobulinlərin superfəsiləsi) bölünürlər.

Endogen pirogenlər – infeksiya və ya kəskin iltihab prosesi zamanı orqanizmin hərərətini artıran sitokinlərdirlər, məs., İL-1, İL-6 və s.

Endositoz – hüceyrəxarici materialın hüceyrə tərəfindən faqositoz və pinositoz prosesləri ilə udulub parçalanması.

Eozinofillər – qanda və toxumalarda rast gəlinən polimorf nüvəli leykositlərin bir populyasiyasıdır. Seqmentləşdirilmiş nüvəyə və iri asidofil qranullara malikdirlər. Qranullarda toplanmış əsasi zülalın ekzositozu hüceyrəxarici killingə (xüsusilə, parazitlərin məhvinə) səbəb olur. Ani hiperhəssaslığın son mərhələsinin və antiparazitar müdafiənin iştirakçılarıdır.

Epitop (antigen determinantı) – antigenin limfositlərin antigenbirləşdirən reseptorlarının (BCR və TCR-in) aktiv mərkəzləri ilə birləşən sahələridir.

Epstein-Barr virusu – selektiv olaraq komplementin reseptoru (CD 21) ilə qarşılıqlı əlaqəyə girərək insanın B-hüceyrələrini yoluxdurən herpes virusudur. T-hüceyrələr tərəfindən nəzarətdə saxlanılan B-hüceyrələrin uzunmüddətli latent infeksiyasına səbəb olur.

Faqositoz – korpuskulyar materialın (bakteriyaların, məhv olmuş hüceyrələrin, liposomların və s.) tutulub udulması və hüceyrədaxili həzm olunması prosesidir. Faqositoz qabiliyyətinə malik olan hüceyrələrə əsasən monositlər, makrofaqlar və neytrofillər aiddirlər.

Gecikən hiperhəssaslıq (IV tip hiperhəssaslıq) – allergenlə inisiyasiya olunan və antigenin təsirindən 1-3 gündən sonra yaranan hüceyrə tipli immunoloji reaksiyadır. T-limfositlərin və onlar vasitəsilə fəallaşmış makrofaqların infiltrasiyası nəticəsində yaranan iltihab prosesi ilə xarakterizə olunur. Ən geniş yayılmış formalarından biri orqanizmin öz zülalları ilə kompleks birləşmələr əmələ gətirmək qabiliyyətinə malik olan dərmanların, rəngləyicilərin və digər kiçik-molekullu birləşmələrin təsirinə cavab reaksiyası olaraq yaranan

kontakt hiperhəssaslıqdır. İnfeksiyon proseslər zamanı (vərəm) gecikən tipli hiperhəssaslıq qranulemanın əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunur.

Hapten – immunogenlikdən məhrum, lakin antigen spesifikliyə malik və əsasən aromatik quruluşlu kimyəvi birləşmələrdirlər. Daşıyıcı ilə (əsasən zülallarla) birləşərək immunogenlik xassəsini qazanır və immunizasiya zamanı ona qarşı da anticisimlər sintez olunur.

Hemokinlər – immun sisteminin hüceyrələrinin hemotaksisinə səbəb olan sitokinlərdirlər. Adətən, hemokinlər makrofaqlar, stromal və digər hüceyrələr tərəfindən sintez olunan kiçikmolekullu polipeptidlərdirlər. α -hemokinlər neytrofillər, β -hemokinlər isə monosit/makrofaqlar və müəyyən dərəcədə limfositlər üçün hemoattractantlar rolunu oynayırlar. Hemokinlər iltihab prosesinin və immunoloji cavabın inkişafında mühüm rol oynayırlar.

Hemotaksis – hemotaksiki maddələrin təsiri nəticəsində baş verən hüceyrələrin istiqamətli hərəkətidir. Faqositar hüceyrələrin iltihab yerinə keçməsinin və digər proseslərin yerinə yetirilməsi üçün vacib maddələrdir.

Hibridoma – 8-azaquaninə davamlı (bu xassə hibrid hüceyrələr üçün vacibdir) və adətən öz anticisimciklərini sintez etməyən miyeloma hüceyrələri ilə müəyyən spesifikli anticimciksintezdən B-limfositin birləşməsi nəticəsində alınan hibrid hüceyrədir. Onlar miyeloma hüceyrələri yaşamaq qabiliyyətinə və plazmatik hüceyrələrin spesifikliyinə malik olurlar. Seleksiya və klonlaşmadan sonra onlardan monoklonal anticisimlər sintez edən hibridoma xətləri alınır.

Hipervariabel sahələr – V-domenlərin amin turşu qalıqlarının daha tez-tez dəyişən sahələridir. Antigentaniyan reseptorların spesifikliyi hipervariabel sahələr hesabına formalaşır.

Hiperimmunizasiya – maksimal immunoloji cavabın əldə olunması məqsədilə orqanizmin bir neçə dəfə təkrar immunizasiyasıdır.

Histamin (5- β -imidazoliletilamin) – allergik reaksiyaların (I tip hiperhəssaslığın) mediatorlarından biridir. Mastositlərin qranullarında toplanır və onların deqranulyasiyası zamanı hüceyrə xaricinə ötürülür. Damarların genişlənməsinə, onların keçiriciliyinin artmasına, qaşınmaya və saya əzələlərin spazmasına səbəb olur.

Histouyğunlaşmanın əsas kompleksinin zülalları – MHC genlər kompleksinin məhsullarıdır. I sinif MHC qlikoproteinləri orqanizmin nüvəli hüceyrələrinin hamısının, II sinif qlikoproteinlər isə əsasən immun sistemi hüceyrələrinin səthində ekspressiya olunurlar. I sinif MHC molekullar T-sitotoksik, II sinif MHC molekulları isə T-helper hüceyrələrinin timusda yetişməsində mühüm rol oynayırlar.

HİV (ing. *human immunodeficiency virus* - insanın immun-çatışmamazlığı virusu) – insanda qazanılmış immun çatışmamazlığı sindromuna (QİÇS) səbəb olan infeksiyon virusudur. O retroviruslara aiddir. Onun gp 120 örtük zülalı CD4 molekullarına yüksək oxşarlığa malik olduğundan, o, əsasən T-helper hüceyrələrini yoluxdurur və onların tükənməsinə səbəb olur. Sitopatogen effektə malikdir və hədəf hüceyrələrin apoptozuna səbəb olur.

Humoral immunoloji cavab – anticisimlər vasitəsilə yaradılan spesifik immunoloji cavabdır.

Hüceyrələrin aktivləşməsi – hüceyrələrin funksional cəhətdən aktiv formaya keçməsi prosesidir. Limfositlər üçün bu proses hüceyrə tsiklinin G₀ fazasından G₁ fazaya keçidi, yəni proliferasiyaya hazırlığı ilə əlaqədardır. Limfositlərin aktivləşməsinin əsasını müvafiq reseptorların antigenlə birləşməsi nəticəsində hüceyrə daxilinə keçən və böyümə faktorlarının və onların reseptorlarının genlərinin ekspressiyasına səbəb olan siqnal təşkil edir. Makrofaqların və neytrofillərin fəallaşması oksidləşdirici metabolizmin («oksigen partlayışı») güclənməsi, faqositar, sekretor və killer aktivliklərinin artması ilə müşayiət olunur.

İCAMs (ing. *intercellular adhesion molecules* – hüceyrələr-arası adgeziv molekullar) - inteqrinlər üçün liqand rolunu oynayan və hüceyrə səthində yerləşən adgeziv molekullardır. Limfositlərin antigenəqdimədən və endotelial hüceyrələrlə qarşılıqlı əlaqəsinin yaranmasında mühüm rol oynayırlar. İmmunoqlobulinlər superfəsiləsinə aiddirlər.

İdiotip – immunoqlobulinlərin idiotop yığımları ilə xarakterizə olunan variabel sahəsinin antigen xüsusiyyətidir.

İdiotop – immunoqlobulinlərin V-sahəsinin müəyyən bir antigen determinantıdır.

İltihab – toxuma zədələnməsinə və ya infeksiyaya qarşı orqanizmin mürəkkəb cavab reaksiyasıdır. İnfeksiya və ya fiziki zədələnməyə

mə sahəsində damarların keçiriciliyinin artması, toxuma mayesinin və hüceyrələrin toplanması ilə xarakterizə olunur.

İltihab CD4 T-hüceyrələri (Th1) – patogenin makrofaqlar tərəfindən hüceyrədaxili parçalanmasını təmin edən T-hüceyrələrin subpopulyasiyasıdır. Bu hüceyrələr tərəfindən sintez olunan əsas sitokinlər – γ -interferon və şiş nekrozu faktorudur.

İmmun cavabı genləri (İr-genlər) – immunoloji cavabın gücünü nəzarətdə saxlayan genlərdirlər. Histouyğunlaşmanın əsas kompleksinin I-sahəsində yerləşirlər. İr-genlərin fenotipik məhsulları – MHC genlərinin II sinfinin molekullarıdır.

İmmun çatışmamazlığı – immun sisteminin müəyyən komponentlərinin zəifləməsi ilə əlaqədar olan xəstəliklərdir. İmmun çatışmamazlığı xəstəliklərinin əsasında əksər hallarda immun sisteminin komponentlərini kodlaşdıran genlərin irsi defektləri (ilkin immun çatışmamazlığı) durur. İkincili immun çatışmamazlığı halları post-natal dövrdə endogen (stress, bəzi xəstəliklər və s.) və ya ekzogen (ionlaşdırıcı şüalanma, kimyəvi agentlərin və s.) amillərin təsiri nəticəsində yaranırlar.

İmmunitet – orqanizmin bioloji aqressiyaya (ilk növbədə, yoluxdurucu patogenlərlə törədilən xəstəliklərə) və digər endogen və ekzogen antigenlərə qarşı yüksək davamlılıq halı və müdafiə üsuludur. Ontogenezin stabilliyini təmin edən amildir. İmmunitet q/spesifik (anadangəlmə) və spesifik (qazanılmış) ola bilər.

İmmun kompleksləri – antigenin spesifik anticisimlərlə aqrəqatlarıdır. Əksər anticisimlərin bivalentliyi və antigenlərin polivalentliyi sayəsində kompleksin tərkibinə bir neçə antigen və anticisim molekulları daxil ola bilər. Müəyyən ölçüyə çatdıqdan sonra kompleks çökür (presipitat əmələ gətirir). Həllolmayan (çökən) komplekslər faqositoza məruz qalırlar, həllolanlar - böyrəklərdən filtrasiya olunur, patoloji hallarda isə damarların divarlarında və toxuma membranlarında toplanaraq iltihab prosesinə səbəb olurlar.

İmmunoelektroforez – ardıcıl olaraq komponentlərin elektroforetik ayrılmasına və müəyyən spesifikli anticisimlərin tətbiqi ilə aparılan immunodiffuziyaya əsaslanan antigen qarışıqlarının analizi üsuludur. İmmunoelektroforez xarakterik presipitasiya qövslərinin formalaşması ilə nəticələnir.

İmmunof ferment analizi – qarışıqlarda immunoloji vacib komponentlərin (antigenlərin, anticimiciklərin) miqdarı analizi üsullərindən biridir.

İmmunologiya – yad antigenlərdən (patogenlər, transplantlar, şiş hüceyrələri) orqanizmin müdafiə yollarını öyrənən tibbi-bioloji fənn.

İmmunoloji tolerantlıq – yad agentlərin, məsələn transplantların, orqanizmə daxil olmasına qarşı «düzümlülük» halı. Təbii immunoloji tolerantlığın əsasını limfositlərin autoreaktiv klonlarının mənfi seleksiyası təşkil edir (autotolerantlıq). Süni immunoloji tolerantlıq yad antigenlərin (məs., qanyaradıcı hüceyrələrlə əlaqədar olan alloantigenlərin) immun sisteminin tam formalaşmasına qədər (ana bətnində inkişaf zamanı və ya dərhal anadan olduqdan sonra) və həmçinin immun sisteminin zəiflədilməsindən (məs., şüalanma yolu ilə) sonra orqanizmə yeridilməsi və s. yollarla yaradıla bilər.

İmmunomodulyasiya – immunoloji proseslərin aktivliyinin dəyişdirilməsi məqsədilə immun sisteminə istiqamətləndirilmiş təsir (adətən dərman preparatları ilə). İmmun sisteminin fəallığını dəyişdirən (artıran və ya azaldan) preparatlara *immunomodulyatorlar* deyilir. İmmunomodulyatorların tətbiqi immunoterapiyanın əsasını təşkil edir. İmmunostimulyasiya – immun sisteminin güclənməsinə gətirib çıxaran biristiqamətli təsirdir və immun çatışmamazlığı hallarının müalicəsi zamanı tətbiq olunur. İmmunosupressiya immun sisteminin zəifləməsinə gətirib çıxaran biristiqamətli təsirdir. O, immunopatologiya və allogen toxumaların transplantasiyası zamanı tətbiq edilir.

İmmunoqlobulinlər – bax **Anticisimlər**

İnbred xətt – heyvanların (immunologiyada əsasən siçanların) homoziqot və biryumurta əkizləri kimi genetik cəhətdən birbirlərindən fərqlənməyən xətti.

İnteqrinlər – hüceyrələrin səthində ekspressiya olunan və α - və β -zəncirlərinin kombinasiyası ilə fərqlənən heterodimer adgeziya molekullarıdır. İnteqrinlərin qruplarının adını β -zəncirlərin tipi müəyyənləşdirir (β_1 -, β_2 -inteqrinlər və s.). Hüceyrələrarası əlaqədə və hüceyrələrin matrikslə əlaqəsində iştirak edirlər. Limfositlərin antigen-təqdimedən hüceyrələrlə qarşılıqlı təsirdə və damarlardan toxumalara miqrasiyasında vacib rol oynayırlar. İnteqrinlər üçün reseptor funksiyasını immunoqlobulinlər superfəsiləsinə aid olan molekullar

(ICAM, VCAM) oynayırlar. Onlar siqnalın hər iki istiqamətdə, həm hüceyrədaxilinə, həm də hüceyrəxaricinə ötürülməsini təmin edirlər.

İnterdigitat hüceyrələr – bax **Dendritli hüceyrələr**

İnterferonlar (İF) – sitokinlərin bir növüdür. Virusların hüceyrədaxili çoxalmasının qarşısını alırlar. İnterferonların bir neçə tipi – α (bir neçə variantı), β , γ , və s. növləri məlumdur. İnterferon- α və interferon- β leykositlər, fibroblastlar və digər hüceyrələr tərəfindən sintez olunur; interferon- γ CD4 T-hüceyrələrin, CD8 T-hüceyrələrin, təbii killerlərin məhsuludur; makrofaqları fəallaşdırırlar. Virus və bədxassəli şiş xəstəliklərinin müalicəsində istifadə olunurlar.

İnterleykinlər (İL) – aktivləşdirilmiş limfositlər, makrofaqlar, təbii killerlər və immun sisteminin digər hüceyrələri tərəfindən sintez olunan əsas sitokinlərdirlər. Xarakterik effektlərindən biri proliferasiyanın induksiyasıdır (böyümə faktorları). Membran reseptorları vasitəsilə hüceyrəyə təsir göstərirlər. Məlum olan interleykinlərin sayı 20-ə yaxındır. Bəzi interleykinlər immunomodulyatorlar, İL-2 isə – şişə qarşı vasitə kimi istifadə olunur.

İzotip – immunoqlobulinlərin ağır (μ , γ , α , ϵ , δ) və yüngül (χ , λ) zəncirlərinin C-domenlərinin quruluşu ilə əlaqədar olan müxtəliflikdir. İmmunoqlobulinlərin ağır zəncirlərinin konstant sahələrinin quruluş xüsusiyyətlərinə əsasən beş izotipi (sinfi) mövcuddur: İgM, İgG, İgA, İgE və İgD.

Karkas sahələr – V-domenlərin hipervariabel sahələrə aid olmayan amin turşu ardıcılığıdır. Hipervariabel sahələrdən fərqli olaraq, müxtəlif immunoqlobulinlərin karkas sahələri arasındakı amin turşu qalıqlarının düzülüşündə nadir hallarda dəyişiklik müşahidə olunur. Karkas sahələr V-domenlərinin konservativ İg yığımı quruluşuna malik olmaları təmin edirlər.

Kəskin faza zülalları – infeksiya agentin orqanizmə daxil olmasından qısa müddət sonra qanda müşahidə olunan zülallardırlar (məs., C-reaktiv zülal, mannoza birləşdirən zülal). Orqanizmin infeksiyadan müdafiəsinin ilkin mərhələsində iştirak edirlər.

Klon – bir hüceyrədən əmələ gələn hüceyrələr ailəciyidir.

Kolonyastimullaşdırıcı faktorlar (KSF) – əsasən hemopoez prosesinə təsir edən sitokinlərdir. Qanyaradıcı sələf hüceyrələrin sağ qalmasını və böyüməsini təmin edir, qanyaradıcı hüceyrələrin

in vitro-da koloniyalar yaratmasına səbəb olurlar. Bunlara, İL-3, 7 və 11-i misal göstərmək olar.

Komplement (komplement sistemi) – orqanizmə yad antigen daxil olduqda kaskad prinsipi üzrə aktivləşən qan zərdabı zülallarından ibarət sistemdir. Komplementin aktivləşməsinin alternativ, klassik və lektin yolları məlumdur. Komplement sisteminin alternativ yolla aktivləşməsi komplementin C3b komponentinin bakterial hüceyrənin səthi ilə birləşməsi nəticəsində baş verir; burada anticisimlər iştirak etmir. Komplementin klassik yolla aktivləşməsi komplementin C1q komponentinin bakterial hüceyrənin səthi antigenləri ilə birləşmiş anticisimlərlə (İgM və İgG ilə) qarşılıqlı əlaqəsi nəticəsində inisiyasiya olunur. Lektin yolu isə klassik yolun bir şəkildəyişməsidir. Hər üç yol C3/C5-konvertazaların əmələ gəlməsinə və membran lizisedici kompleksin formalaşmasına gətirib çıxarır. Komplementin komponentlərinin fraqmentlərinin hədəf hüceyrələrlə birləşməsi onları opsonlaşdırır və fəqositar hüceyrələr tərəfindən onların fəqositozunu asanlaşdırır.

Komplement sisteminin aktivləşməsinin alternativ yolu – bax **Komplement**

Komplement sisteminin aktivləşməsinin klassik yolu – bax **Komplement**

Kongen xətlər – genetik cəhətdən identik olan və yalnız bir lokusa görə bir-birilərindən fərqlənən heyvan (immunologiyada – siçanlar) xətləridir.

Konstant (C) sahə – immunoqlobulinlərin yüngül və ağır zəncirlərinin invariabel (dəyişməyən) sahəsidir: yüngül zəncirlərdə bir, ağır zəncirlərdə isə immunoqlobulinlərin izotipindən asılı olaraq 3 və ya 4 konstant sahə (C-domeni) vardır.

Koreseptorlar – B- və T-limfositlərinin antigentanıyan reseptor kompleksinin (BCR və TCR komplekslərinin) yardımçı molekullarıdır. BCR kompleksinin koreseptorlarına CD19, CD20, CD21 və CD81 (TAPA-1), TCR kompleksininkinə isə CD4 (T-helperlərdə), CD8 (T-sitotoksik hüceyrələrdə), CD28 və CD45 aiddirlər.

Kostimulyator – antigenreaktiv hüceyrələr üçün ikinci aktivləşmə siqnal rolunu oynayan və antigentəqdimedən hüceyrələrin səthində yerləşən zülallar. T-hüceyrələr üçün kostimulyator funksiyasını B7 zülalı, B-hüceyrələr üçün – CD40 liqandı yerinə yetirir.

Köməkçi (A) hüceyrələr – immunoloji cavaba kömək göstərən, lakin antigeni tanımaq qabiliyyətindən məhrum hüceyrələrdirlər. Bunlara ilk növbədə makrofaqlar, təbii killerlər və mastositlər aiddirlər.

Ksenoantigenlər – immunizasiya olunan resepiyentdən növ səviyyəsində fərqlənən (adətən heyvanların bir sinfi daxilində) hüceyrə və toxuma antigenləridirlər.

Ksenotransplantasiya – müxtəlif növlərə aid olan fərdlər arasında aparılan orqan və toxumaların köçürülməsi (transplantasiyası).

Kupfer hüceyrələri – qaraciyərin sinusoidlərində yerləşən makrofaqlar (qaraciyərin yerli toxuma makrofaqları). Məhv olmuş hüceyrələri və onların parçalanma məhsullarını qan dövrənindən təmizləyirlər. Onların immun cavabın inisiasiyasında iştirakı müəyyən olunmayıb.

Qassal hissəcikləri – timusun medulyar zonasında epitelial hüceyrələrin (timositlərsiz) girdə yığımlarıdır.

QİÇS (qazanılmış immun çatışmamazlığı sindromu) – qazanılmış immun çatışmamazlığı xəstəliyi. Onun əsasını immun sisteminin HİV (insanın immun çatışmamazlığı virusu) ilə yoluxması təşkil edir. HİV virusunun gp 120 örtük zülalı CD4 molekuluna qarşı yüksək oxşarlığa malik olduğundan, onun hədəf hüceyrələri CD4⁺-hüceyrələridirlər. Səthlərində az miqdarda CD4 zülalı olan makrofaqlar, dendritli hüceyrələr və sinir hüceyrələri də HİV virusu ilə asanlıqla yoluxurlar. Yoluxmuş hüceyrələr həm sitopatogen təsirindən, həm də apoptoz nəticəsində məhv olurlar.

Qranzidlər – T-killerlər və TK hüceyrələr tərəfindən sintez olunan, hədəf hüceyrəyə perforin məsələrdən daxil edilən və onun nüvənin hədəf-molekullarını fəallaşdırmaqla hüceyrəni apoptoza uğradan serin proteinazalardır.

Langerhans hüceyrələri – epidermisin faqositoz qabiliyyətinə malik olan hüceyrələridirlər. Antigeni tutmaq və prossensinqə uğratmaq qabiliyyətinə malikdirlər. Antigenlə birləşdikdən sonra, fəallaşmış Langerhans hüceyrələri yerli limfa düyünlərinə miqrasiya edirlər, orada interdigitat hüceyrələrə çevrilərək prossensinqə uğradılmış antigeni T-helperə təqdim edirlər.

Lektinlər – müəyyən karbohidrat qalıqları ilə qarşılıqlı əlaqə yaratmaq xüsusiyyətinə malik zülallardır. Heyvan orqanizmində mövcud olan lektinlər anticisimlərin sələfləri rolunu oynayırlar (məs., mannozobirləşdirən zülal), hüceyrələrin adgeziyasını təmin edirlər (*selektinlər*) və s. Bitki mənşəli lektinlər laboratoriyaya tədqiqatlarında mitogen, qan qruplarının təyində reagentlər kimi istifadə olunurlar.

Leykemiya – qanın leykositlərinin bədxassəli şişi (nəzarətdən çıxmış qeyri-məhdud proliferasiyası). Limfositlər, mielositlər və monositlər ola bilər.

Leykositoz – qanın leykositlərinin miqdarının artması. Adətən infeksiya proses zamanı müşahidə olunur.

Leykositlər – qanın ağ hüceyrələrinin ümumi adıdır. Bunlara limfositlər, qranulositlər, monositlər aiddirlər.

Leykotriyenlər – lipooksigenazanın təsiri nəticəsində araxidon turşusunun metabolizmindən yaranan məhsullardır. Allergik reaksiyaların əsas faktorlarındanırlar. Mastositlərin aktivləşməsindən 5-20 dəqiqə sonra ifraz edirlər. D4, C4 və E4 leykotriyenlər sayə əzələlərinin spazmasına səbəb olurlar. Onlar həmçinin hemotaksiki təsire malikdirlər.

Limfatik düyünlər – periferik limfoid orqanlarıdır. Limfatik düyünlərin ilkin follikullarında B-limfositlər, parakortikal zonasında isə T-limfositlər toplanır. Adətən antigen dendritli hüceyrələr vasitəsilə limfatik düyünlərə çatdırılır və immunoloji cavabın induktiv fazası həyata keçirilir. Burada adaptiv immunitetin induksiyası və inkişafı baş verir.

Limfoblast – sitoplazma və RNT ilə zəngin fəal zülal sintezinə malik limfositdir. Limfositin antigenlə və ya mitogenlə aktivləşməsi nəticəsində baş verən differensiasiyasının müəyyən mərhələlərində əmələ gəlir.

Limfoid orqanlar – immun sisteminin orqanlarıdır. Bu orqanların hüceyrələri əsasən limfositlərlə təşkil olunub. Mərkəzi və periferik olmaqla limfoid orqanları iki qrupa bölünür. Mərkəzi orqanlarda (sümük iliği, timus, quşların bursa kisəsi) limfositlərin əmələ gəlməsi və differensiasiyası, periferik limfoid orqanlarında isə (limfatik düyünlər, dalaq, badamcıqlar, peyer törəmələri) immunoloji cavab reaksiyalarının yaranması baş verir.

Limfokinlər – limfositlər tərəfindən sintez olunan sitokinlərdir. Onlara ilk növbədə T-helperlərin ifraz etdikləri İL - 2-5, 9, 10, 13 və 14, limfotoksinlər və γ -interferon aid oluna bilər.

Limfoma – limfoid toxumada çoxalan və qana keçməyən limfositlərin bədxassəli şişə çevrilməsi.

Limfopoez – limfositlərin qanyaradıcı kötük hüceyrələrdən əmələ gəlmə prosesi.

Limfositlər – zəif sitoplazmaya malik girdə hüceyrələrdirlər; səthlərində antigentəyan reseptorlar vardır. Adaptiv immun sisteminin əsas hüceyrələridirlər. Antigenlə birləşdikdən sonra effektor hüceyrələrə çevrilib spesifik immunoloji cavab reaksiyası yaradırlar. (bax **B-limfositlər**, **T-limfositlər**).

Limfotoksinlər – şiş nekrozu faktorlarının (ŞNF) bir növüdür və onlarla eyni reseptorlara malikdir. T-limfositlər tərəfindən sintez olunurlar: α -limfotoksin həllolan (sərbəst), β -limfotoksin membranla birləşmiş formada sintez olunur. Heterodimerlər əmələ gətirirlər. Hədəf hüceyrələri apoptoza uğrada bilirlər. Onlar rüşeym mərkəzlərinin formalaşması üçün də zəruridirlər.

Lizosim – selikli qışa hüceyrələri tərəfindən ifraz olunan hidrolitik fermentdir. Bakteriyaların hüceyrə divarlarının peptidoqlıkan təbəqəsini parçalayaraq onları məhv etmək qabiliyyətinə malikdirlər. Qeyri-spesifik immunoloji müdafiənin komponentlərindən biridir.

Makrofaqlar – sümük iliği mənşəli böyük mononuklear faqositlərdirlər. Makrofaqların sələf hüceyrələri monositlərdirlər. Onlar toxumaya miqrasiya etdikdən sonra yerli (rezident) makrofaqlara çevrilirlər. Makrofaqlar immunoloji müdafiədə bir sıra mühüm funksiyaları yerinə yetirirlər. Bunlara təbii immunitetin komponentləri sayılan faqositoz prosesi və makrofaqların killer aktivlikləri aiddirlər. Makrofaqlar həmçinin iltihab prosesinin əsas iştirakçılarındanırlar. Onlar şiş hüceyrələrinin bezi formalarını məhv edə bilirlər. Qazanılmış immun sistemində makrofaqlar antigentəqdimədən hüceyrələr və humoral (immunoloji cavabın requlyatorları olan monokinləri ifraz edirlər) funksiyaları həyata keçirirlər.

Marker (hüceyrə markeri) - hüceyrənin identifikasiyasına imkan verən və onu digər hüceyrələrdən fərqləndirən əlamət və ya adətən hüceyrə səthində yerləşən molekuldur (antigen və ya

ferment). İmmun siteminin hüceyrələrinin markerləri differensiasiya klasterlərində CD markerlərində birləşdirilir.

Mastositlər (nəhəng hüceyrələr) – bazofil dənəciklərə malik toxuma hüceyrələridirlər. Onların səthində İgE üçün yüksəkaffinli reseptorlar mövcuddur. Allergenin onların səthində fiksasiya olunmuş İgE ilə çarpaz birləşməsi nəticəsində mastositlərin histaminin, heparinin və proteazaların, sonradan isə eykozanoidlərin və sitokinlərin ifraz olunması ilə müşayiət olunan deqranulyasiyası baş verir ki, bu da ani hiperhəssaslıq tipli allergik reaksiyaların ilkin fazasının inkişafını müəyyənləşdirir.

Mənfi (neqativ) seleksiya – müsbət seleksiyadan keçmiş avtoməntiqi antigen peptidi–MHC kompleksini tanıyan limfosit klonlarının apoptozla çıxdaşı. Analoji seleksiya avtoməntiqi antigenləri tanıyan B-limfositləri üçün sümük iliyində aparılır.

MHC molekullarına görə restriksiya (məhdudlaşma) – T-sitotoksik hüceyrələrin antigen peptidini yalnız I sinif MHC molekulu ilə, T-helper hüceyrələrin isə yalnız II sinif MHC molekulu kompleksi şəklində tanımaq xüsusiyyətləri.

Miasteniya qravis - skelet əzələləri hüceyrələrinin üzərində yerləşən asetilxolin reseptoruna qarşı autoanticisimlərin sintezi ilə əlaqədar olan autoimmun xəstəlik. Asetilxolin reseptorunun blokadası nəticəsində əzələ təqəllüsü pozulur.

Mieloma - plazmatik hüceyrələrdən əmələ gələn və sümük toxumasını zədələyən bədxassəli şiş. Mielomanın hüceyrələri monoklonal immunoqlobulinləri sintez edirlər, lakin bu anticisimlər müdafiə funksiyasını yerinə yetirmirlər.

Mitogenlər – hüceyrələri, o cümlədən limfositləri bölünməyə vadar edən birləşmələr.

Monokinlər - monosit və makrofaqlar tərəfindən sintez olunan sitokinlərdirlər. Bu maddələrin digər hüceyrələr tərəfindən də sintez olunduğundan, terminin istifadəsi məhduddur. Şerti olaraq monokinlərə İL-1, 6, 12 və 15, ŞNF- α , hemokinlər aid olunurlar.

Monoklonal anticisimlər - B-hüceyrələrin bir klonu tərəfindən sintez olunan, quruluş və spesifikliyinə görə identik anticisimlərdirlər. Süni şəraitdə hibridom hüceyrələr tərəfindən sintez olunurlar.

Monositlər – paxlavari nüvəyə malik mieloid sıranın iri hüceyrələridirlər. Qanda dövr edən faqositarlardırlar. Bir sıra sitokinləri ifraz

edirlər. Qanda müəyyən müddət dövr etdikdən sonra, toxumalara keçib yerli makrofaqlara çevrilirlər.

Müsbət (pozitiv) seleksiya – timusda timositlərin inkişafı zamanı avtoməntiqi MHC molekulları ilə zəif qarşılıqlı təsir yarada bilən hüceyrələrin saxlanmasıdır. MHC molekullarını tanımaya və ya onunla möhkəm birləşən timositlər müsbət seleksiya nəticəsində çıxdaş olunurlar.

Naiv limfositlər - tam inkişaf yolunu keçmiş, lakin antigenlə qarşılaşmamış limfositlərdirlər. Antigenlə qarşılaşma onların postantigen inkişafını təmin edir və funksional cəhətdən fəal effektor hüceyrələrin formalaşmasına gətirib çıxarır.

Nekroz - kimyəvi və ya fiziki zədələnmə nəticəsində hüceyrə və ya toxumların məhv olmasıdır. Nekroz nəticəsində əmələ gələn hüceyrənin parçalanma məhsulları faqositlər tərəfindən udulur.

Neytrofillər (polimorfnüvəli qranulositlər) - mieloid sıranın seqmentar nüvəli, neytral boyalarla rənglənən qısaömürlü (2-3 gün) hüceyrələridirlər. Qanın leykositlərinin, o cümlədən də qranulositlərin, çoxu onların payına düşür. Qann dövrünü vasitəsilə daim dövr edirlər. Onların bir qismi qısa müddət ərzində toxumalara keçirlər. Yüksək mobilliyə, faqositar və bakteriosid aktivliyə malikdirlər.

Oksigen partlayışı – faqositar hüceyrələrdə oksigenin iştirakı ilə yüksək sürətlə baş verən reaksiyalardır. Prosesin gedişində oksigenin natamam reduksiya məhsulları (superoksid-anion, sinqlet oksigen), sərbəst radikallar (superoksid-radikalı) və perioksidlər (hidrogen peroksidi, lipidlərin peroksidləri) kimi yüksək bakteriosid xüsusiyyətli məhsullar əmələ gəlir. Reaksiyalar çox sürətlə getdiyindən bu proses oksigen partlayışı adlandırılmışdır.

Opsonlaşdırma – anticisimlərin, komplementin komponentlərinin, kəskin faza zülallarının patogenin və ya digər hissəciklərin hüceyrə səthi ilə birləşərək faqositoz prosesini asanlaşdırması.

Pentraksinlər – kəskin faza (C-reaktiv zülal və zərdab amiloidi) və bir sıra digər quruluş və funksional cəhətdən onlara oxşar zülallardır. Onların molekulları 5 subhissəcikdən təşkil olunmuşdur. Qrammüsbət mikroorqanizmlərin fosfolipidləri ilə birləşərək onları opsonlaşdırırlar. Neytrofillər üçün hemoattractantlar rolunu oynayır, komplementi aktivləşdirir, sitokinlərin ifrazını və digər immunoloji prosesləri tənzimləyirlər.

Perforin – hüceyrə vasitəsilə həyata keçirilən sitolizin mühüm komponenti olan zülaldır (komplementin C9 komponentinin homoloqudur). Aktivləşdirilmiş T-killerlər və TK-hüceyrələr tərəfindən ifraz olunur. Fosfoxolinə oxşarlığı sayəsində hədəf hüceyrələrin membranı ilə birləşir və Ca^{2+} ionlarının iştirakı ilə orada məsamələr əmələ gətirir. Bu məsamələrdən hüceyrə daxilinə apoptozu induksiya edən qranzimler ötürülür.

Pinositoz – endositoz qabiliyyətinə malik olan hüceyrələr tərəfindən makromolekulyar birləşmələrin (zülallar, polinukleotidlər, polisaxaridlər, virus hissəcikləri və s.) udulması və hüceyrədaxili parçalanmasıdır.

Plazmosit – anticisimləri sintez edən hüceyrə. B-hüceyrələrin differensiasiyasının son mərhələsidir.

Poliklonal cavab - limfositlərin bir çox klonunun iştirakı ilə gələn immunoloji cavabın bir tipidir. Poliklonal stimulyatorların (əksər bakterial məhsullar, polielektrolitlər və s.) təsiri nəticəsində induksiya olunan poliklonal immunoloji cavab spesifiklikdən məhrum olduğundan qeyri-effektiv hesab olunur və autoimmun proseslərin işə düşməsi təhlükəsini yaradır.

Peyer törəmələri – nazik bağırsağın divarında əmələ gələn, quruluşu və bəzi funksiyalarına görə limfa düyünlərə oxşayan limfoid törəmələrdir.

Presipitasiya – çöküntünün əmələ gəlməsidir. *İmmunoloji presipitasiya* – həllolan antigenlərin və anticisimlərin qarşılıqlı təsiri nəticəsində həllolmayan komplekslərin formalaşmasıdır. *İn vivo*-da əmələ gələn presipitatlar faqositlər tərəfindən udulub parçalanırlar. Patoloji hallarda presipitatların hüceyrələr üzərində, dammar divarlarında, toxuma membranlarında toplanması müşahidə olunur. Presipitasiya reaksiyası laborator tədqiqatlarda geniş tətbiq olunur və immuno elektroforez, immunoblotting, immunodiffuziya reaksiyalarının əsasını təşkil edir.

Proliferasiya – limfositlərin bölünmə yolu ilə çoxalmasıdır.

Properdin (P faktoru) – C3bBb konvertazını stabilləşdirən və onu H amilinin təsirindən qoruyan qan zərdabı zülalıdır. Komplementin aktivləşməsinin alternativ yolunun komponentidir.

Reaginlər – mastositlərin səthinə fiksasiya olunmaq və allergenlə birləşdikdən sonra onların deqranulyasiyasını təmin etmək

qabiliyyəti sayəsində ani tipli allergik reaksiyalarına səbəb olan anticisimlərdirlər. İgE izotipi reagin xassəsinə malikdir ki, bu da mastositlərin səthində onların Fc-fraqmentlərinin yüksəkaffinli reseptorların mövcudluğu ilə əlaqədardır.

Rekombinazalar – antigentanıyan reseptorların V-genlərinin rekombinasiyasını kataliz edən fermentlərdirlər. RAG-1 və RAG-2 genləri ilə kodlaşdırılırlar.

Reseptorlar – bir qayda olaraq, hüceyrə səthində və ya onun daxilində yerləşən molekullardır. Spesifik olaraq liqandları birləşdirirlər, ətraf mühitin siqnallarının qəbul olunmasında mühüm rol oynayırlar. Liqandların reseptorlarla birləşməsi nəticəsində siqnal yaranır və onun hüceyrə daxilinə ötürülməsi nəticəsində induktiv genlərin aktivləşməsi baş verir.

Resirkulyasiya – hüceyrələrin (immunologiyada ilk növbədə limfositlərin) toxumalardan limfa və qan dövranına və əksinə daimi hərəkətidir. Resirkulyasiya immun sistemi şöbələrinin inteqrasiyası üsuludur.

Revmatoid artrit – autoimmun cavabla bağlılığı ehtimal olunan ümumi iltihab xəstəliyidir. Revmatoid faktorunun (İgM sinfinin molekullarına qarşı sintez olunan anti-İg anticisimləri) əmələ gəlməsi ilə müşayiət olunur.

Rüşeym mərkəzləri – immunoloji cavab zamanı limfoid follikullarda formalaşan limfositlərin intensiv bölündüyü morfoloji strukturlardır. Burada immunoqlobulinlərin V-genlərinin mutagenizi, yüksəkaffinli klonların seleksiyası, izotiplərin əmələ gəlməsi, plazmositlərin və yaddaş B-hüceyrələrin differensiasiyası baş verir.

Selektinlər – hüceyrələrin səthində yerləşən və adgeziv molekullar rolunu oynayan C-tipli lektinlərdirlər. Liqandları membran qlikoproteinlərin karbohidrat komponentləridir. Selektinlər leykositlərin dammar divarlarından miqrasiyasının ilk mərhələlərində mühüm rol oynayırlar. Müvafiq olaraq, endotelial hüceyrələr, trombositlər və leykositlər üzərində yerləşən E-, P- və L-selektinlər fərqləndirilir.

Seroterapiya – xəstəliklərin qan zərdabı ilə müalicəsidir. Misal olaraq, difteriya və ya tetanus toksininə qarşı anticisimlərə malik antizərdabların tətbiqini qeyd etmək olar. Hal-hazırda qan zərdabı əvəzinə anticisimlərin təmizlənmiş preparatları işlədilir. Bu preparatlardan resipiyentin orqanizmini humoral tipli təbii və immun

anticisimlərlə təmin etmək məqsədilə immun çatışmamazlığı zamanı da istifadə olunur.

Sitokinlər – immun sisteminin əsasən aktivləşmiş hüceyrələri tərəfindən sintez olunan, antigenə qarşı spesifikliyə malik olmayan və hemopoez, iltihab, immunoloji cavab zamanı hüceyrələrarası əlaqəni təmin edən zülal təbiətli maddələrdirlər. Sitokinlərin təsiri hədəf hüceyrələrin səthində reseptorların olması sayəsində baş verir. Sitokinlərə interleykinlər, interferonlar, hemokinlər, şiş nekrozu faktorları, koloniyastimuləedici faktorlar aiddirlər. Bəzi sitokinlər immunoterapevtik vasitə qismində istifadə olunur.

Sümük iliği – borulu sümüklərin hemopoetik toxumasıdır. Burada qanın hüceyrələri: eritrositlər, monositlər, polimorf nüvəli leykositlər, trombositlər əmələ gəlir. Məməlilərdə B-hüceyrələrin, həmçinin sonradan timusa miqrasiya edən T-hüceyrələrin sələflərinin əmələ gəlməsi orqanıdır. Sümük iliği immun sisteminin mərkəzi limfoid orqanlarına aid olunur.

Şiş antigenləri – kanserogen birləşmələrin təsiri, hüceyrələrin onkogen viruslarla yoluxması, hüceyrənin səthi zülallarını kodlaşdıran genlərin mutasiyaları nəticəsində yaranan, bədxassəli hüceyrələri üzərində yerləşən və orqanizm üçün yad olan antigenlərdirlər. Adətən şiş antigenləri rolunda normada ekspressiyası ontogenезin müəyyən mərhələlərində dayandırılan embrional zülallar (onkofetal antigenlər) çıxış edirlər.

Şiş nekrozu faktorları (ŞNF) – sitokinlərin bir növüdür. Bunlara α ŞNF və limfotoksinlər (və ya β ŞNF) aiddirlər. Makrofaqlar və digər hüceyrələr tərəfindən sintez olunan α ŞNF əsas proiltihab faktorlarından biridir. O toksiki şoka və kaxeksiyaya səbəb olur. α ŞNF iki reseptora malikdir. Onlardan biri apoptozun induksiyası siqnalını ötürür. ŞNF-nin antişiş xüsusiyyəti məhz bu reseptorun mövcudluğu ilə əlaqədardır..

Təbii killerlər (TK-hüceyrələr) – B- və T-limfositləri üçün xarakterik antigenəyan reseptorlardan məhrum limfositlərdirlər. Bu mənada bəzən onlara O-hüceyrələr də deyilir. Lektinəyan reseptorları ilə yadlaşmış hüceyrələri tapıb sitolizə uğradırlar. Səthlərində avtoməntiq I sinif MHC molekullarını ekspressiya edən hüceyrələrin sitolizini ingibirləşdirən reseptora (KİR-reseptoruna) malikdirlər. Bu reseptorlar orqanizmin normal hüceyrələrini sitolizdən qoru-

yur. TK-hüceyrələri immun sisteminin şış və virusa qarşı mübarizəsinin əsas anadangəlmə komponentlərindən biridirlər.

Təlifolunma - antigenlə ilkin qarşılaşma zamanı naiv T-hüceyrələrin fəallaşmasıdır. Bu termin limfositlərin antigenlə ilkin qarşılıqlı təsirini effektor hüceyrələrin həmin antigenlə qarşılıqlı təsirindən fərqləndirmək üçün işlədilir.

Təqdimolunma (antigenin təqdim olunması) – antigenin faqositar hüceyrə səthində immunogen formada ekspressiyasıdır. Bu proses antigenin antigentəqdimədən (ATE) hüceyrənin daxilində parçalanması, əmələ gələn antigen peptidlərin MHC molekulları ilə kompleks şəklində T-limfositlərinə təqdim olunmasını təmin edir.

T-helperlər (CD4⁺ T-hüceyrələr) – T-limfositlərin bir növüdür. MHC II molekullarının tanınmasında iştirak edən CD4 koreseptoru ekspressiya edirlər. T-helperlərin iki subpopulyasiyası fərqləndirilir – Th1 və Th2. Th1 makrofaq və T-sitotoksiki hüceyrələr tərəfindən yaradılan hüceyrə, Th2 isə B-limfositləri tərəfindən yaradılan humoral tipli immunoloji cavaba kömək edirlər. T-helperlərin bu hüceyrələrə köməyi birbaşa (koqnat kömək) və ya vasitəli (sitokinlər ifraz etməklə) ola bilər. Th1 və Th2 hüceyrələrin özlərinin sitokin profilinə (ifraz etdikləri sitokin yığıma) görə fərqlənirlər.

Timozinlər – timusun ekstraktlarının tərkibinə daxil olan və T-hüceyrələrinin differensiasiyası kofaktorlarının rolunu oynayan peptidlərdir (10-dan artıq). Elektroforetik hərəkətililiklərinə görə α -, β - və γ -timozinlərə bölünürlər.

Timus – T-limfositlərin inkişafının mərkəzi orqanıdır. Timus birləşdirici və epitelial toxumadan ibarətdir. Sümük iliyində əmələ gələn limfoid sələflər timusa miqrasiya edir və orada yetkin T-limfositlərinə (ehtimal olduğuna görə həmçinin timusun dendritli hüceyrələrinə) çevrilirlər. Timusda TCR genlərinin rekombinasiyası, timositlərin səthində reseptorların ekspressiyası, timosit klonlarının seleksiyası baş verir. Bundan başqa, timusda T-hüceyrələr funksional subpopulyasiyalara differensiasiya olunurlar. Timus hormonlarının təsiri altında T-hüceyrələr öz inkişafını immun sisteminin periferik şöbəsində başa çatdırırlar.

T-limfositləri – hüceyrəvi immunoloji cavabın əsasını təşkil edən limfositlərdirlər. Timusda formalaşan T-hüceyrələrin xarakterik

əlaməti səthlərində CD3 molekulu ilə assosiasiya olunmuş birvalentli antigentaniyan heterodimer reseptorun (TCR) olmasıdır.

Sitotoksik T-limfositlər (T-killerlər, CD8⁺ T-hüceyrələri) – T-limfositlərin bir növüdür. MHC I molekulların tanınmasında iştirak edən CD8 koreseptoruna malikdirlər. İmmun cavabı zamanı T-killerlərin səəfləri birbaşa kontakt nəticəsində hədəf-hüceyrələrin məhv olunmasına gətirib çıxaran effektor sitotoksik hüceyrələrə çevrilirlər. T-killerlərin sitotoksiki effektinin reallaşmasında perforinlər, qranzimler, Fas – reseptorları, şiş nekrozu faktorları iştirak edirlər.

Supressor hüceyrələr – immun sisteminin immunoloji cavabı zəiflədən hüceyrələri. Antigenəspesifik və antigeqeyri-spesifik olmaqla supressorlar iki tipə bölünürlər. Birincilərə limfositləri (əsasən T-limfositlərini), ikincilərə isə makrofaqları misal göstərmək olar. Əvvəllər elə hesab olunurdu ki, T-supressorlar rolunu yalnız CD8⁺-T-hüceyrələr oynayır, lakin hal-hazırda məlumdur ki, CD4⁺-hüceyrələr də supressor funksiyasını yerinə yetirir. Supressor funksiyanın mediatorları qismində sitokinlər, həmçinin spesifik supressor faktoru (TCR-lərin həllolan formaları) çıxış edə bilər. Makrofaqlar bu prosesi əsasən prostaqlandin ifraz etməklə həyata keçirirlər. Supressor hüceyrələr autoaqressiyanın qarşısını müəyyən dərəcədə alırlar (veto-hüceyrələr), immunoloji cavabın dayandırılması və əks istiqamətdə yönəldilməsində, immunoloji proseslərin humoral və ya hüceyrəvi tipli cavab istiqamətində inkişafının müəyyənləşdirilməsində mühüm rol oynayırlar.

Vaksinasiya – adətən mikroorqanizmlərin antigenləri (vaksinlər) ilə aparılan süni immunizasiya prosesidir. İnfeksiyon xəstəliklərə davamlılığın artırılması məqsədilə tətbiq olunur.

Vaksinlər – infeksiyon xəstəliklərin profilaktikası məqsədilə istifadə olunan və antigen materialından hazırlanan preparatdırlar. Son vaxtlar şişlərin, allergiyanın və digər immunopatoloji halların inkişafının qarşısını almaq məqsədilə istifadə olunan preparatlar üçün də bu termin tətbiq edilir. Vaksinlərin tətbiq olunmasının prinsipi xəstəlik törədicilərinə (və ya allergenlərə, şiş antigenlərinə) identik və ya oxşar preparatların yeridilməsi vasitəsilə yoluxucu xəstəliyin törədicisinə qarşı immunitetin və ya patologiyanın yaranmasına qarşı davamlılığın yaradılmasıdır. İnfeksiyaların qarşısını almaq məqsədilə zəiflədilmiş və ya məhv olmuş mikroorqanizmlər, onlardan ayrılmış

immunogenlər, mikroorqanizmlərin RNT-ləri və genetik materialı əsasında hazırlanmış vaksinlərdən istifadə edirlər.

Variabel sahə (V-sahə) – antigenbirləşdirici spesifikliyə malik olan immunoqlobulinlərin və ya T-hüceyrələrin reseptorunun N-kənar hissəsində yerləşən sahədir.

V-genlərin rekombinasiyası – rüşeym V-, D- və J-seqmentlərdən funksional V-sahə geninin yenidən qurulmasıdır. Bu zaman genetik materialın bir hissəsi kənarlaşdırılır, qalan fraqmentlər isə yenidən birləşir. Rekombinasiya limfositlərin antigenə birləşən reseptorlarının funksional V-genlərinin hipervariabel sahələrinin yaranmasını və onların yüksək dəyişkənliyini (variabelliyini) təmin edir.

Yaddaş hüceyrələri – immunoloji cavab zamanı əmələ gələn B- və T-limfositləridirlər. Birincili immunoloji cavabın realizasiyasında bilavasitə iştirak etmirlər, lakin antigenlə təkrar qarşılaşdıqda sürətli və güclü ikincili immunoloji cavab yaradırlar.

ЪД АНТИЭЕНЛЯРИНИН ХАРАКТЕРИСТИКАСЫ

ЪД- антизе н	Щцъейря экспрессийасы	Мол. чякиси (кДа)	Функциялары	Дизяр ады	Фясиля
1	2	3	4	5	6
ЪД1 а, б, в, д	Кортикал тимоситляр, Лан-эерцанс щцъейряляри, дендритли щцъейряляр, Б- щцъейряляр (ЪД1ъ), ба- ырмаг эпителиси (ЪД1д)	43-49	МЩЪ-нин л синфиня бянзяр молекулдур, β_2 - микроглобулинля комплекс ямяля эятир	лЪО-44	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД2	Т-щцъейряляр, тимоситляр, тябии киллерляр	45-58	Адэезив молекулдур, ЪД58 (ЛФА-3) иля гаршылыгы тясиря эирир, Т-щцъейряляри активляшдирир	Т11, ЛФА-2	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД2Р	Активляшдирилмиш Т- щцъейряляр	45-58	Активляшмядя асылы олан ЫД2-нин конформасион формасыдыр	Т11-3	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД3	Тимоситляр, Т-	γ -25-58	Т-щцъейряви	Т3	Иэ-ляр

	щцъейряляр	δ20 ε20 ζ16 η22	ресепторла (ТЪР) ассоциация олунублар, щцъейря сятциндя экспрессия вь сигнал трансдукциясынын тямин олунмасы цццн зыруридилряр		суперфясил яси (γδε). ζ/η-ляр ФЪР- ин γ- зянъирлярин я охшардылар
--	------------	--------------------------	--	--	---

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД4	Тимоситлярин субпопулясийалары, щелпер вь илтищаб Т- щцъейряляри (пери- ферик Т- щцъейряляринин тях- минян 2/3), моноситляр, макрофаглар	55	МЩЪ-нин лл синфинин молекулларынын коресепторудур. ИИВ-1 вя ИИВ-2 цццн ресеп- тордур. Щцъейря мемб- ранынын ситоплазматик тяряфиндя иък иля гаршылыгы тясиря эирир	Т4, ЛЗТ4	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД5	Тимоситляр, Т- щцъейряляр, Б- щцъейрялярин субпопулясийасы	67	Т-щцъейрялярин костимулясийасы. ЪД72 иля гаршылыгы тясиря эирир	Т1, Лй1	Скавенъер (зибилъыан)- ресепторлар
ЪД6	Тимоситляр, Т- щцъейряляр, хроники Б- щцъейряви лейкемия	100-130	Адэезия. Т- щцъейрялярин активляшмяси	Т12	Скавенъер (зибилъыан)-

					ресепторлар
ЪД7	Плцрипотент щемопоетик щцъейряляр, тимоситляр, щцъейряляр Т-	40	Кяскин Т-щцъейряви лейке-мийасынын вя плцрипотент щемопоетик щцъейрялярин маркеридир		Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД8	Тимоситлярин субпопулясийалары, ситотоксики Т-щц- ъейряляр (периферик Т- щцъейрялярин тяхминян 1/3)	α 32-34 β 32-34	МЦЪ-нин л синфинин молекулларынын коресептору	Т8, Лйт2, 3	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД9	Пре-Б-щцъейряляр, еози-нофилляр, базофилляр, тромбоцит- ляр	22-27	Ещтимал олунур ки, тромбоцитлярин агрегасийасы вя ак- тивляшмясиндя иштирак едир		Мембранла 4 дяфя кясишян зцлаллар

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД10	Б- вя Т-щцъейрялярин сяляфляри, сцмцк илийин стромал щцъейряляри	100	Zn-металло- протеиназасыдыр, пре-Б-кяскин лимфатик лейкемийасынын маркеридир	Цмуми кяскин лимфоси тар лейкеми- ясынын	

				антизени (ЪАЛЛА)	
ЪД11а	Лимфоситляр, гранулоситляр, моноситляр макрофаглар вя	160	ЛФА-1 интегринин α^L - субщиссяыйи (ЪД18 иля комплекс ямяля эятирир) ЫД54 (ИЪАМ- 1),ИЪАМ-2, ИЪАМ-3 иля гаршылыгы тясиря эирир	ЛФА-1	
ЪД11б	Миелоид щцъейряляри, тябии киллерляр	170	ЪР3 интегринин α^M -суб- щиссяыйи (ЪД18 иля комплекс ямяля эятирир) ЫД54, комплементин Ы3б ком- понети вя щцъейряха- риьи матриксин зцлаллары иля гар- шылыгы тясиря эирир	Маъ-1	
ЪД11ъ	Миелоид щцъейряляри	150	ЪР4 интегринин α^X -суб- щиссяыйи (ЪД18 иля комплекс ямяля эятирир), фибринозени бирляшдирир	gp150, 50	

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД12	Моноситляр, гранулоситляр, тромбоситляр	90-120	Мялум дейил		
ЪД13	Миеломоноситар щцъейряляр	150-170	Зн-металлопротеиназадыр	Н А м и н о - п е п т и д а - з а	
ЪД14	Миеломоноситар щцъейряляр	53-55	Липополисахарид вя зцлалла бирляшян липополисахарид цццн ресептордур		
ЪД15	Нейтрофилляр,		Гликолипидлярин вя щцъейря	Л	

	еозинофилляр, моноситляр		сятщиндяки чохлау гликопро- еинлярин шахялянмиш пента- сахарид. Сиал формасы ЫД62Е (ЕЛАМ) цццн лиганддыр	e- w i s- x (L e x)	
ЫД16	Нейтрофилляр, тябии киллеряр, тромбоцитляр	50-80	Ашабы аффинли Ф γ -ресепторун компоненти; фагоситоз ва анти γ сим γ икасылы щц γ ей- рясылы ситотоксиклик	Ф γ Р л л л	
ЫД17	Нейтрофилляр, моноситляр, тромбоцитляр		Лактозилсерамид, щц γ ейря сятщиндяки гликофинголипид		
ЫД18	Лейкоцитляр	95	Интегринин β_2 -субщисся γ ийидир; ЫД11а, б ва γ иля гаршылыгы тясия эирир		

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД19	Б-щцъейряляр	95	Б-щцъейрялярин коресеп-торларынын бир щиссясидир; ЫД21 (ЪР2) вѧ ЫД81 (ТАПА-1) иля комплекс ямяля эятирир		Иѧ-ляр суперфясил яси
ЪД20	Б-щцъейряляр	33-37	Ещтимал олунур ки, Б-щцъейрялярин активляшмясинин тянзимлянсиндя иштирак едир		Мембранла 4 дяфя кяшишян зцлаллар
ЪД21	Йеткин Б-щцъейряляр, фолликуляр дендритли щцъейряляр	145	Комплементинин ЫЗд вѧ Epstein Barr вирусунун компонентляри цццн ресептордур	ЪР2	Комплементин активлийини тянзимляйян зцлаллар фясиляси
ЪД22	Йеткин Б-щцъейряляр	α 130 β 140	Моноситляр вѧ Т-щцъейря-ляр цзяриндя Б-щцъейрялярин адѧезийасы	БЛ-ЪАМ	Иѧ-ляр суперфясил яси
ЪД23	Йеткин Б-щцъейряляр, активляшдирилмиш макрофаглар, еозинофилляр,	45	Иѧ Е цццн ашаьѧаффинли ресептор, ЫД19-, ЫД21-, ЫД81-коресепторлары	ФъѧРллл	Ъ-типли лектинляр

	фолликуляр дендритли щцъейряляр, тромбоситляр		ццн лиганддыр		
ЪД24	Б-щцъейряляр, грануло- ситляр	35-45	Мялум дейил	Ж11д	

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД25а	Активляшдирилмиш Т-, Б-щцъейряляри вь моноситляр	55	ИЛ-2 ресепторунун α - зьянъири, ЫД122 вь ИЛ- 2Р-ин γ -зьянъири иля комплекс ямяля эятирир	Таъ	Комплемен- тин активлийини тянзимляйян зцлаллар фьясиляси
ЪД26	Активляшдирилмиш Т- вь Б-щцъейряляри, макрофаглар	110	Протеазадыр. ЩИВ-ин щцъейрядахилиня кечмясиндя иштирак едир	Дипепти- дилпепти - даза IV	
ЪД27	Медуляр тимоситляр, Т-щцъейряляр	50-55	Т-щцъейряляринин костимляйторудур		ШНФ-ресеп- торлар фьясиляси
ЪД28	Т-щцъейрялярин субпопулясийалары, активляшдирилмиш Б- щцъейряляр	44	Наив Т-щцъейрялярин фяал-лашдырылмасы, кестимуляедиъи сигнал (сигнал 2) ресепторудур; ЪД80 (Б7.1) вь Б7.2 иля	Тп44	Иэ-ляр суперфьясил яси

			гаршылыгы тысиря эи-рир		
ЪД29	Лейкоситляр	130	β_1 -субщиссяик; ВЛА-1 интегриндя ЪД49а иля комплекс ямяля эятирир		
ЪД30	Активляшдирилмиш Б-вя Т-щцъейряляр	105-120	Мялум дейил	Ки-1	ШНФ-ресепторлар фясиляси
ЪД31	Моноситляр, тромбоцитляр, гранулоситляр, Б-щцъейряляр, эндотелиал щцъейряляр	130-140	Ештимал олунур ки, адезив молекулдур	ПЕ-ЪАМ-1	Иэ-ляр суперфясил яси

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД32	Моноситляр, гранулоситляр, Б-щцъейряляр, еозинофилляр	40	Агрегасийа олунмуш иммуноглобулинляр вя иммун комплексляри ццн ашаъяаффинли Фъ-ресептордур	ФъуРлп	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД33	Миелоид щцъейрялярин сяляфляри	67	Мялум дейил		Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД34	Капиллярларын	105-120	ЪД62Л (Л-селектин)		

	эндотелисинин щемопоетик сяляфляри		ццн лиганддыр		
ЪД35	Еритроситляр, Б- щцъейряляр, моноситляр, нейтрофилляр, еозинофилляр, фолликулйар дендритли щцъейряляр	250	Комплемент ресептору- дур, Ы36 ва Ы46 иля бирляшир, фагоситоза сябяб олур	ЪР1	Комплементин активлийини тянзимляйян зцлаллар фясиляси
ЪД36	Тромбоситляр, моноситяр	88	Фагоситоз заманы таныма щядяфидир	Тромбо- ситлярин ЭПИВ	
ЪД37	Йеткин Б- ва Т- щцъейря-ляр, миелоид щцъейряляр	40-52	Б-щцъейрялярин активляшмясинин модульасийасына сябяб олурлар	gr 52-40	Мембранла 4 дяфя кясишян зцлаллар
ЪД38	Йетишмямиш Б- ва Т- щцъейряляр, активляшдирилмиш Т- щцъейряляр, чохалма мяркъязляринин Б- щцъейряляри, плазматик щцъейряляр	45	Мялум дейил	Т10	

Давамь

1	2	3	4	5	6
ЪД39	Активляшдирилмиш Б-	78	Б-щцъейрялярин	gr 80	

	щцъейряляр, активляшдирилмиш тябии киллер щцъейряляри, дендритли щцъейряляр		адэезийа-сында иштирак едир		
ЪД40	Б-щцъейряляр, моноситляр, дендритли щцъейряляр	50	Б-щцъейрялярин костимульасийасы цццн ресептордур; ЫД40Л иля гаршылыгы тысия эирир	gp 50	ШНФ-ресеп- торлар фясияси
ЪД40Л	Активляшдирилмиш ЫД4 Т-щцъейряляри	39	ЪД40 цццн лиганддыр	Т-БАМ, gp39	ШНФ-бянзяр зцлаллар фясияси
ЪД41	Тромбоситляр, мегака- риоситляр	125/22 димер	Интегринин α^{IIb} -зянъири ЫД61 иля комплекс ямяля эятирир, ЭПІБ- нин формалашмасы заманы фибринозен, фибронектин, von Willeb- rand фактору вя тромбо- спондинля гаршылыгы тысия эирир	ЭП ^{IIb} (Э протеин)	
ЪД42а, б, в, д	Тромбоситляр, мегакариоситляр	а:23 б:135,23 в:22 д:85	von Willebrand фактору иля гаршылыгы тысия эирир; зядя-лянмиш сациярдя тромбо-	а:ЭПІХ б:ЭПІб α в:ЭПІб β д:ЭПВ	

			ситлярин адэезийасы цццн зяруридир		
--	--	--	---------------------------------------	--	--

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД43	Лейкоситляр, наив Б- лимфоситляр истисна олмагла	115-135 (нейтроф илляр), 95-115(Т- щц- ъейряляр)	ЪД54 (ИЪАМ-1) иля гаршы-лыглы тясиря эирир	Лейкози- алин, сиа- лофорин	
ЪД44	Лейкоситляр, еритроситляр	80-95	Эиалурон туршусу иля гаршылыглы тясиря эирир; лейкоцитлярин адэезийасыны тямин едир	Щермес, антиэен Pgp-1	
ЪД45	Лейкоситляр	180-240	Тирозинфосфатаза; Б- вя Т-щцъейрялярин антиэен ресерторундан сигналын ютцрцлмясини эцьляндирир; чохсайлы изоформалары алтерна- тив сплайсингин нятиъясидир	Цмуми лейкосит ар антиэен (ЛЪА), Т200, Б220	
ЪД45Р О	Б- вя Т-субпопулясийа- лары, моноцитляр,	180	А-, Б- вя Ё- екзонларындан мящрум	Т200	

	макрофаглар		олан Ёд45 изоформасы		
Ёд45Р А	Б-щцёйряляр, Т-щцёйрялярин субпопулясийалары (наив Т-щцёйряляр), моноцитляр	205-220	А-экзон тяркибли Ёд45-ин изоформасы		
Ёд45Р Б	Т-щцёйрялярин субпопулясийалары, Б-щцёйряляр, моноцитляр, макрофаглар, гранулоситляр	190-220	Б-экзон тяркибли Ёд45-ин изоформасы	Т200	

Давамы

1	2	3	4	5	6
Ёд46	Щематопоедик вя дизяр нцвяли щцёйряляр	56/66	Зцлал тябиятли мембран кофактору; Ё36 вя Ё46 иля гаршылыгы тясиря эиряряк онларын I фактору иля деградасийасыны тямин едир	МЪП	Комплемент ин активлийини тянзимляян зцлаллар фясиляси
Ёд47	Бцтцн щцёйряляр	47-52	Мялум дейил; Рщ ган групу иля баьлыдыр		
Ёд48	Лейкоситляр	40-47	Адэезийа; Т-щцёйрялярин	Бласт-1	Иэ суперфясиляси

			костимулйасийасы		
ЪД49а	Активляшдирилмиш Т-щцъейряляр, моноцитляр	210	β_1 -интегринин α^1 -зянъири, ЫД29 иля комплекс йарадыр, коллаэен вя ламининля гаршылыгы тясиря эирир	ВЛА-1	
ЪД49б	Б-щцъейряляр, моноцитляр, тромбоцитляр	165	β_1 -интегринин α^2 -зянъири, ЫД29 иля комплекс йарадыр, коллаэен вя ламининля гаршылыгы тясиря эирир	ВЛА-2	
ЪД49ъ	Б-щцъейряляр	125	β_1 -интегринин α^3 -зянъири, ЫД29 иля комплекс йарадыр, ламинин вя фибронектинля гаршылыгы тясиря эирир	ВЛА-3	

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД49д	Б-щцъейряляр, тимоситляр	150	β_1 -интегринин α^4 -зянъири, ЫД29 иля	ВЛА-4	

			комплекс йарадыр, фибронектин, Пейер тюрмялярин венуларынын йцксяк ендотелиси иля гаршылыгы тясиря эирир, ВЪАМ-1		
ЪД49е	Йаддаш Т-щцъейряляри, моноситляр, тромбоситляр	135/25 димер	β_1 -интегринин α^5 -зянъири, ЫД29 иля комплекс йарадыр, фибронектинля гаршылыгы тясиря эирир	ВЛА-5	
ЪД49ф	Йаддаш Т-щцъейряляри, тимоситляр, моноситляр	120/25 димер	β_1 -интегринин α^6 -зянъири, ЫД29 иля комплекс йарадыр, ламининля гаршылыгы тясиря эирир	ВЛА-6	
ЪД50	Тимоситляр, щцъейряляр, щцъейряляр, моноситляр, гранулоситляр	Т-Б-130	Адэзизия, ЛФА-1 цццн лиганд	ИЪАМ-3	
ЪД51	Тромбоситляр, мегакариоситляр	125/24 димер	Вз-интегринин α^B -зянъири, ЫД61 иля комплекс йарадыр,	Витронек-тин цццн ресептор	

			витронектин, von Willebrand фактору, фибринозен в тромбоспондинлар гаршылыгы тясиря эир		
--	--	--	---	--	--

Давамь

1	2	3	4	5	6
Ъд52	Тимоситляр, щцъейряляр, щцъейряляр плазмоситляр, моноситляр, гранулоситляр Т-Б- (лакин йох)	21-28	Т-щцъейрялярин зяифлядилмяси цццн терапевтик мягсядля истифадя олуна антиъисимъикляр цццн щядяф	ЪАМ-ПАТЩ-1	
Ъд53	Лейкоситляр	35-42	Мялум дейил	МРЪ, ОХ44	Мембранла 4 дяфя кясиян зцлаллар
Ъд54	Мцхтялиф щцъейряляр	85-110	Щцъейрялярарасы адъезив молекул (ИЪАМ-1), Ыд11а/Ыд18 (ЛФА-1) вя Ыд11б/Ыд18 (Маъ-1) инте-гринлярля гаршылыгы тясиря эир, риновирус цццн ресептор	ИЪАМ-1	Иъ-ляр суперфясил яси
Ъд55	Мцхтялиф щцъейряляр	60-70	Парчаланманы	ДАФ	Комплемен-

			эцъляндилян фактор (ДАФ), Ё36 иля гаршылыгы тясиря эирир, Ё3/Ё5 конвертазаны парчалайыр		тин активлийини тязим-ляйян зцлаллар фясиляси
ЁД56	Тябии киллер щцъейряляри	175-185	Ситотоксиклик медиатору, адэезийа, Н-ЁАМ-ын изоформасы	НКЩ-1	Иэ-ляр суперфясил яси
ЁД57	Тябии киллерляр, Б- вя Т-щцъейрялярин субпопулясийалары вя моноцитляр		Ситотоксиклик медиатору, гликопротеинлярин олигосахарид компоненти	ЩНК-1, Лей-7	

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЁД58	Мцхтялиф щцъейряляр	55-70	Адэезийа молекулу; функ-сионал актив лейкоцитар анти-эен-3 (ЛФА-3), ЁД2 иля гаршылыгы тясиря эирир	ЛФА-3	Иэ-ляр суперфясил яси
ЁД59	Мцхтялиф щцъейряляр	19	Комплементин Ё8 вя Ё9 компонентляриния бирляшир; комплементин литик	Протести н, Маъ-инзибито	

			комп-лексинин формалашмасынын гаршысыны алыр	ру	
ЪД60	Т-щцъейрялярин субпо- пулйасийалары, тромбосит-ляр, моноситляр		Олигосахарид; гангли- озидлярин тяркибиня дахилдир		
ЪД61	Тромбоситляр, мегака- риоситляр	105	Интегринин β3-зянъири, ЪД41 (ЭП116/11а) вя йа ЪД51 (витронектин цчцн ресептор) иля гаршылыгы тясиря эирир		
ЪД62Е	Эндотелиал щцъейряляр	140	Эндотелиал-лейкоситар адэзийа молекулу (ЕЛАМ); сиалил-Levis ^x иля гаршылыгы тясиря эирир, нейтрофиллярин эндотелиал щцъей- рялярля динамик гаршылыгы тясирини тямин едир	ЕЛАМ, Е- селектин	Ъ-типли лектинляр

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД62Л	Б-щцъейряляр, Т- щцъейряляр,	150	Лейкоситар адэзийа молекулу (ЛАМ); ЫД34,	ЛАМ-1, Л-селек-	Ъ-типли лектинляр

	моноситляр, тѣбии киллерляр		Элй-ЪАМ иля гаршылыгы тѣсиря эирир, эндотелиал щцѣйряляриля динамик гаршылыгы тѣсири тѣмин едир	тин, ЛЕ- ЪАМ-1	
ЪД62П	Тромбоситляр, мегака- риоситляр, эндотелиал щцѣйряляр	140	Адѣезийа молекулу; сиалил-Levis ^x иля гаршылыгы тѣсиря эирир, тромбоситлярин нейтро-филляр, моноситлярля гаршылыгы тѣсирини тѣмин едир, вѣ нейтрофиллярин эндотелиал щц- ѣйрялярля динамики гаршылыгы тѣсирини тѣйин едир	П-селек- тин, ПАД- ЭЕМ	Ъ-типли лектинляр
ЪД63	Активляшдирилмиш тромбо-ситляр, моноситляр, мак- рофаглар	53	Мялум дейил; активляш- мядян сонра щцѣйря сятщиндя транслокасийа олунан лизосомал мембран зцлалыдыр	Активляш - дирилми ш тромбо- ситлярин антизени	Мембранла 4 дяфя кѣсишян зцлаллар

Ъд64	Моноситляр, макрофаглар	72	ИэЭ йцксякаффинли ресептор	ФъуРл	Иэ-ляр суперфясил яси
Ъд65	Миелоид щцъейряляр		Серамиддодекасахарид ин олигосахарид компоненти		

Давамь

1	2	3	4	5	6
Ъд66а	Нейтрофилляр	160-180	Мялум дейил; карсино- ембрионал антизенляр (ЪАЕ) фясилясинин нцмайяндяси	Юдцн гликопро- теин-1-и (БЭП-1)	Иэ-ляр суперфясил яси
Ъд66б	Гранулоситляр	95-100	Мялум дейил; карсино- ембрионал антизенляр (ЪАЕ) фясилясинин нцмайяндяси	Ъд67-нин сяляфи	Иэ-ляр суперфясил яси
Ъд66ъ	Нейтрофилляр, йоьун баьырсабын карсиномасы	90	Мялум дейил; карсиноемб-рионал антизенляр (ЪАЕ) фясилясинин нцмайяндяси	Гейри-спе- сифик чарпаз реаксийа верян антизен (НЪА)	Иэ-ляр суперфясил яси
Ъд66д	Нейтрофилляр	30	Мялум дейил; карсино- ембрионал антизенляр (ЪАЕ) фясилясинин нцмайяндяси		Иэ-ляр суперфясил яси

ЪД66е	Йоун баырсаяын йеткин эпителиал щцъейряляри, йоун баырсаяын карсинома-сы	180-200	Мялум дейил; карсиноэмбрионал антизенляр (ЪАЕ) фясилясинин нцмайяндяси		Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД68	Моноситляр, макрофаглар, нейтрофилляр, базофилляр, лимфо-бластлар	110	Мялум дейил	Макро-сиалин	
ЪД69	Активляшдирилмиш Б-вя Т-щцъейряляр, активляшдирилмиш макрофаглар	28-32 щомо-димер	Сигналын ютцрцлмяси, активляшмянин илкин маркери	Фял индуксийа олунан молекул (АИМ)	Ъ-типли лектинляр

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД70	Активляшдирилмиш Б-вя Т-щцъейряляр, макрофаглар	75, 95, 170	Мялум дейил	Ки-24	
ЪД71	Активляшдирилмиш лейкоцитляр	90-95 щомо-димер	Трансферинин ресептору	Т9	
ЪД72	Б-щцъейряляр	42 щомо-димер	Мялум дейил; ЫД5 ццн лиганд	Лйб-2	Ъ-типли лектинляр
ЪД73	Б-щцъейрялярин субпо-	69	Екто-5'-нуклеотидаза,		Еът (еът-

	пулйасийалары		нук-леотидляри дефосфорлашдырыр, нуклеотидлярин щцъейря да-хил олмасыны тямин едир		енzyme)
ЪД74	Б-щцъейряляр, макрофаглар, моноситляр, МЦЪ лл синфинин антиэенлярини експрессийа щцъейряляр едян	33, 35, 41, 43 (алтернатив фяаллашма вясплай-синг)	Инвариант зянъир, МЦЪ лл синфин антиэенляри иля комплекс ямяля эятирир	Ii, Iγ	
ЪД75	Йеткин Б-щцъейряляри, Т-щцъейрялярин субпопул-йасийалары	53	Сиалтрансфераза, ЫД22 иля бирляшир		Сиалогликан
ЪД76	Йеткин Б-щцъейряляри, Т-щцъейрялярин субпопул-йасийалары		Олигосахарид		

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД77	Чохалма мяркъазляринин Б-щцъейряляри		Мялум дейил	Глоботриасикло-рамид Эбз; П ^к ган группу	

ЪД78	Б-щцъейряляр		Мялум дейил	Ба	
ЪД79а, β	Б-щцъейряляр	α:32-33 β:37-39	ЪД3-я аналожи олан Б-щцъейряви антиэентаныйан рецепторуннун компонентляри; sIgнин щцъейрядя экспрессийасы вя сигнал трансдуксийасы цццн тяляб олунур	Иэα, Иэβ	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД80	Б-щцъейрялярин субпулйасийалары	60	Костимляитор, ЫД28 вя ЫТЛА-4 цццн лиганд	Б7 (инди Б7.1),ББ1	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД81	Лимфоситляр	26	Б-щцъейря коресептору формалашдырмаг цццн ЫД19, ЫД21 иля бирляшир	ТАПА-1	Мембранла 4 дяфя кясишян зцлаллар
ЪД82	Лейкоситляр	50-53	Сигналын ютцрцлмяси	Р2	Мембранла 4 дяфя кясишян зцлаллар
ЪД83	Активляшдирилмиш Б-вя Т-щцъейряляр, дювр едян дендритли щцъейряляр	43	Антиэенин тягдим едилмясиндя иштиракы	ЩБ15	Иэ-ляр суперфясил яси

Давамь

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

ЪД84	Моноситляр, тромбоситляр, дювр едян Б-щцъейряляр	73	Мялум дейил	ЭР6	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД85	Моноситляр, дювр едян Б-щцъейряляр	120/83	Мялум дейил	ЭР4	
ЪД86	Моноситляр, активляшдирилмиш Б- щцъейряляр	80	Костимуляатор; ЁД28, ЪТЛА-4 иля гаршылыгы тясиря эирир	ЕУН-1, ЭР65, Б7.2	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД87	Гранулоситляр, моноситляр, макрофаглар, активляш- дирилмиш Б-щцъейряляр	90-95	Пламиноэенин активатору олан урокеназа цццн ресеп- тор	УПА-Р	
ЪД88	Полиморфнцвяли лейкоситляр, макрофаглар, мастоситляр	40	Комплементин Ё5а ком- поненти цццн ресептор	Ё5аР	Родопсинля р фясиляси
ЪД89	Моноситляр, макрофаглар, гранулоситляр, нейтрофилляр, Б- вя Т- щцъейрялярин субпопул- йасийалары	50-70	ИэА цццн ресептор	ФъаР	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД90	Протимоситляр ЁД34 ⁺ (ин- сан), тимоситляр, Т- щцъейряляр (сичан.)	18	Адэезийа; ресиркуляй- сийада иштиракы	Тщй-1	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД91	Моноситляр	600	α_2 -макроглобулин цццн ре-		

			септор		
ЪД92	Нейтрофилляр, моноситляр, боситляр, щцъейряляр	70	Мялум дейил	ЭР9	

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД93	Нейтрофилляр, моноситляр, ендотелиал щцъейряляр	120	Мялум дейил	ЭР11	
ЪД94	Т-щцъейрялярин субпо- пулайсийалары, тябии киллерляр	43	I синиф МЩЪ молекулу иля бирляшир	КП43	ШНФ-ресеп- торлар фясилаysi
ЪД95	Мцхтялиф щцъейряляр	43	ФасЛ цчцн ШНФ-бянзяр ли-гандла гаршылыгы тясирия эирир; апоптозун индуксийасы	Апо-1, Фас	ШНФ-ресеп- торлар фясилаysi
ЪД96	Активляшдирилмиш Т- щцъейряляр	160	Мялум дейил	ТАЪТИ-ЛЕ	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД97	Активляшдирилмиш щцъейряляр	74, 80, 90	ЪД 55 иля бирляшир	ЭР1	
ЪД98	Т- вя Б-щцъейряляр, тябии киллерляр, инсанын бцтцн щцъейря хятляри	80/40 щетеро- димер	Щцъейрядя сывийя-сини дяйишдирир	4Ф2	

ЪД99	Лимфоситляр	32	Кортикал тимоситлярин адее-зийасы	МИЪ2, Е2	Мусин
ЪД100	Щематопоетик щцъейряляр цзяриндя эениш експрессийа	150	Моноситлярин пролиферасийа-сында иштиракы	ЭР3	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД101	Гранулоситляр, макрофаглар	140	Т-щцъейрялярин пролифера-сийасынын зяифлядилмяси	БПЪ44	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД102	Наив лимфоситляр, моноситляр, дамар ендотелиал щцъейряляр (ялялхцсус эцълц)	55-65	ЪД11а/ЪД18 (ЛФА-1) иля гаршылыгы тысиря эирир, лакин ЪД11б/ЪД18 (Маъ-1) иля эирмир	ИЪАМ-2	Иэ-ляр суперфясил яси

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД103	Эпителидахили лимфоситляр, 2-6%, ганын периферик лимфоситляри	150, 25	Адэезийа	ЩМЛ-1, интегрин ин $\alpha_6 \alpha_E$ -зяньири	α -интегрин
ЪД104	Эпителиал щцъейряляр, шванн щцъейряляри, бязи шиш щцъейряляри	220	Адэезийа	Интегрин ин β_4 -зяньири	β -интегрин
ЪД105	Эндотелиал щцъейряляр, сцмцк илийин щцъейряляринин	95 цомодимер	Адэезийа, интегрин цццн лиганд	Эндоглин	

	субпопулйасийалары, <i>in vitro</i> активляшдирилмиш макрофаглар				
ЪД106	Ендотелиал щцъейряляр	100/110 щетеро-димер	Адэзийа молекулу, ВЛА-4 цццн лиганд	ВЪАМ-1	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД107а	Активляшдирилмиш тромбо-ситляр	110	Активляшмядян сонра щц-ъейря сятциндя йерляшян лизосомал мембран зцлалы	ЛАМП-1	
ЪД107б	Активляшдирилмиш тромбо-ситляр	120	Активляшмядян сонра щц-ъейря сятциндя йерляшян лизосомал мембран зцлалы	ЛАМП-2	
ЪД108	Активляшдирилмиш Т-щцъейряляр, Т-бязи стромал щцъейряляр	80	Мялум дейил	ЭР2	

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД109	Активляшдирилмиш Т-щцъейряляр, тромбоцитляр, эндотелиал щцъейряляр	170/50	Тромбоцитлярин активляшдирия фактору	Тромбоцитлярин активляшмясин фактору, ЭР56	

ЪД110- ЪД114	Тяйин олунмайыб				
ЪД115	Моноситляр, макрофаглар	150	Макрофагал колонийастиму-ляедиъи фактор цццн (М-ЪСФ) ресептор	М-ЪСФР ъ-фмс	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД116	Моноситляр, нейтрофилляр, еози- нофилляр, эндотелиал щцъейряляр	70-85	Гарнулоситар- макрофагал колонийастимуляедиъи фактору (ЭМ-ЪСФ) ресепторунун α -зянъири	ЭМ- ЪСФР α	Ситокин ресепторлар ы фясиляси
ЪД117	Щемопоетик сяляфляр	145	Кютцк щцъейрялярин фактору цццн ресептор	ъ-кит	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД118	Мцхтялиф щцъейряляр		α -, β -интерферонларын ресепторлары	ИФН- $\alpha\beta$ Р	
ЪД119	Макрофаглар, моноситляр, Б- щцъейряляр, эндотелиал щцъейряляр	90-100	γ -интерферонун ресептору	ИФН- γ Р	
ЪД120а	Мцхтялиф щцъейряляр; эпителиал щцъейряляр цзяриндя ян йцксяк сывийядя	50-60	ШНФ цццн ресептор, α ШНФ вя β ШНФ иля гаршылыгы тясиря эирир	ТНФР-лл	ШНФ-ресеп- торлар фясиляси

Давамь

1	2	3	4	5	6
ЪД1206	Мицхтхалиф щцъейряляр; миелоид щцъейряляр цзяриндя ян йцксяк сявиййя	75-85	ШНФ ресептору, α ШНФ вя β ШНФ иля гаршылыгы тясиря эирир	ТНФР-лл	ШНФ-ресеп- торлар фясияси
ЪД121а	Тимоситляр, Т- щцъейряляр	80	л типли ИЛ-1 цчцн ресептор	л типли ИЛ-1Р	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД1216	Б-щцъейряляр, макрофаглар, моноситляр	60-70	лл типли ИЛ-2 цчцн ресептор	лл типли ИЛ-1Р	Иэ-ляр суперфясил яси
ЪД122	Тябии киллерляр	75	ИЛ-2 цчцн ресепторун β - зянъири	ИЛ-2Р β	Щемопоетик ситокин ресептору фясияси
ЪД123	Сцмцк илийин кютцк щцъейряляри, гранулоситляр, моносит- ляр, макрофаглар	70	ИЛ-3 цчцн ресепторун α -зянъири	ИЛ-3Р α	Ситокин ре- септорлар фясияси, ллл тип фибронек- тин фясияси
ЪД124	Йеткин Т- вя Б- щцъейряляр, ще- мопоетик сяляф щцъей- ряляр	130-150	ИЛ-4 цчцн ресептор	ИЛ-12Р	Ситокин ре- септорлар фясияси, ллл тип

					фибронектин фсяляси
ЪД125	Еозинофилляр, базофилляр	55-60	ИЛ-5 цццн ресепторун α -зянъири	ИЛ-5Р α	Ситокин ресепторлар фсяляси, ллл тип фибронектин фсяляси

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД126	Активляшдирилмиш Б-щцъейряляр Б-щцъейряляр плазматик щцъейряляр (эцълц экспрессийа), лейкоцитляр (зяиф экспрессийа)	80	ИЛ-6 цццн ресепторун α -зянъири	ИЛ-6Р α	Иэ-ляр супер-фсяляси, ситокин ресепторлар фсяляси, ллл тип фибронектин фсяляси
ЪД127	Сцмкц илийи лимфоид сяляфляри, про-Б-щцъейряляр, йеткин Т-щцъейряляр, моноцитляр	68-79 шомодимерляри н ямяля эялмяси мцмкцн дцр	ИЛ-7 цццн ресептор	ИЛ-7Р	ллл тип фибронектин фсяляси

ЪД128	Нейтрофилляр, базофилляр, Т- щцъейрялярин субпопулйасийалары	58-67	ИЛ-8 цццн ресептор	ИЛ-8Р	Родопсинля р фясиляси
ЪД129	Щяля мцяййян олунмайыб				
ЪД130	Активляшдирилмиш Б- щцъейряляр вя плазматик щцъейряляр (эцълц экспрессийа), лейкоситлярин яксяриййати (зяиф экспрессийа), эндотелиал щцъейряляр	130	ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин М (ОСМ) вя лейкемийа инэибисийасынын фактору (ЛИФ) цццн ресепторларынын цмуми субщиссяъийи	ИЛ-6Р β ИЛ-11Р β ОСМР β ЛИФР β	Иэ-ляр суперфясил яси

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД 131	Кютцк щцъейряляр	140	Ситокинлярин цмуми β- зяньири		Щемопоетик ситокин ресепторлар фясиляси
ЪД 132		64	Ситокинлярин цмуми γ- зяньири		Щемопоетик ситокин ресепторлар фясиляси

ЪД 134	Т-щцъейряляри	50	Т-щцъейряляринин ендотелия адэезийасы	ОХ 40	ШНФ - ресепторлар фясиляси
ЪД 135	Б-сяляф щцъейряляри, моно- сит/макрофагларын сяляфляри, кютцк щцъейряляр	155, 130	Бюйцмя фактору ресептору	Флт3/Флк 2	
ЪД 136		180	Макрофаг стимуляедиъи зцлал ресептору	МСП-Р	ШНФ-ресеп- торлар фясиляси
ЪД 137		30		4-1 ББ	
ЪД 138	Б-щцъейряляри		Ы тип коллазени бирляшдирир	Синдекан- 1	
ЪД 139	Б-щцъейряляри, фолликулийар дендрит щцъейряляри	228, 209	Мялум дейил		
ЪД 140 а, б	Ендотелиоситляр	180, 180 а, б зяньирл яр	Тромбосит мяншыли бюйцмя фактору ресептору	ПДЭФР	Кютцк щцъейря ресепторлар ы фясиляси
ЪД 141	Ендотелиоситляр, нейтрофилляр	105		Тромбом одулин	Ъ-лектинляр фясиляси

Давамы

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

ЪД 142	Ендотелиоситляр	46		Тохума прокоагулайасийа фактору	
ЪД 143	Т-щцъейряляри, киллерляр, ендотелиоситляр	170-180	Анэиотензинин парчаланмасы	АЪЕ (анэиотенсин сон-вертинэ энзиме)	Зн-металло-протеиназал ар фясияси
ЪД 144	Ендотелиоситляр	135	ВЕ-кадхеринин адэезийасы		
ЪД 145	Ендотелиоситляр	110, 90, 25			
ЪД 146	Ендотелиоситляр	130	Адэезийада иштирак едир	МУЪ 18	Иэ-ляр суперфясияси
ЪД 147	Ендотелиоситляр	55-65	Эцман олундуьуна эюря адэезийада иштирак едир	Нейтрот-елин	Иэ-ляр суперфясияси
ЪД 148		250	Фосфатаза п 260, контакт инэибитору	ЩПТП	
ЪД 149		47-52		МЕМ-133	Иэ-ляр суперфясияси
ЪД 150	Т-щцъейряляри, ендотелиоситляр	75-95	Костимулайасийа	СЛАМ	

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД 151	Ендотелиоситляр	32	Сигналын ютцрцлмяси, адэзийа	ПЕТА-3	ТМ-4 фясиляси
ЪД 152	Т-щцъейряляри	33-37	ЪД 80 вя ЫД 86 молекулларины бирляшдирир	ЫТЛА-4	Иэ-ляр супер-фясиляси
ЪД 153	Т-щцъейряляри, моносит/макрофаглар	38-40	ЪД 30 лиганды	ЪД 30Л	ШНФ-фясиляси
ЪД 154	Т-щцъейряляри	39	ЪД 40 лиганды	ЪД 40Л	ШНФ-фясиляси
ЪД 155	Макрофаглар, гранулоситляр	80-90	Полио вирус ресептору	ПВР	Иэ-ляр супер-фясиляси
ЪД 156	Макрофаглар, гранулоситляр	60-70		МС 2, АДАМ 8	Зн-металло-протеиназал ар фясиляси
ЪД 157	Б-щцъейряляр, фолликуляр дендритли щцъейряляр, ендотелиоситляр	42-50	АДП-рибозилсиклаза	БСТ-1	Ектоензимляр фясиляси
ЪД158 а, б	Тябии киллерляр	50, 58	КІ Р ресепторлары (I синиф МЩЪ бирляшдирир)	п 58.1 п 58.2	Иэ-ляр супер-фясиляси

ЪД 161	Т-щцъейряляри	44	Ситотоксиклийи модульасийа едир	НКРП-1	Ъ-лектинляр фясияси
ЪД 162	Макрофаглар, гранулоситляр	240	Адэезийа, П-селектинин лиганды	ПСЭЛ-1	Мусинляр фясияси

Давамы

1	2	3	4	5	6
ЪД 163	Макрофаглар, гранулоситляр	130		М 130	Скавенъер ресепторлар ы фясияси
ЪД 164	Кютцк щцъейряляр	80	Стромал щцъейряляря адэезийа	МЭЪ-24	Мусинляр фясияси
ЪД 165	Т-щцъейряляр	37	Тимус епителисиня адэезийа	АД2/ЭПЗ 7	
ЪД 166	Т-щцъейряляр, тябии киллерляр	100	ЪД 6 иля бирляшир	АЛЪАМ	Иэ-ляр супер- фясияси

İSTIFADƏ OLUNMUŞ ƏDƏBİYYAT

1. Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рефф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. М., 1994.
2. Белки иммунной системы (под ред. В.Е.Иванова). М., Институт биоорганической химии, РАН, 1997.
3. Галактионов В.Г. Иммунология. Изд. «РИЦ. МДК», 2000.
4. Галактионов В.Г. Очерки эволюционной иммунологии. М., Наука, 1995.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. С-Пб., 1992.
6. Клиническая иммунология (под ред. Е.И.Соколова). М., Медицина, 1998.
7. Иммунология (под ред. Пола У.). М., 1988, т.1-3.
8. Петров Р.В. Иммунология. М., «Медицина», 1987.
9. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Искусственные антигены и вакцины. М., «Медицина», 1987.
10. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М., «Мир», 2000.
11. Ульянкина Т.И. Зарождение иммунологии. М., 1994.
12. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М., «Медицина», 1999.
13. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. Киев, «Наукова Думка», 1991.
14. Kuby J. Immunology (3^d edition). New York, 1997.
15. Lydyard P., Whelan A., Fanger M.W. UK, 2004.
16. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology (6th edition). UK, 2001.
17. Roitt I., Delves P. Essential immunology (10th edition). UK, 2003.

МҶАҶМААТ

Юн сюз	3
Ғысалтмаларын	5

I ШИССЯ

(Мәтмәдов З.М.)

Ғясил 1.Иммун системи цаггында цмуми	8
мәлумат.....	16
1.1. Иммун системи цаггында анлайыш	18
.....	20
1.2.Иммун системинин	23
щәейряляри.....	24
.....	26
1.2.1.Лимфоситляр.....	26
.....	30
1.2.2.Фагоситар	31
щәейряляр.....	32
1.2.3.Кюмякчи щәейряляр (А-	32
щәейряляр).....	33
1.3.Иммун системинин	35
органлары.....	35
1.4.Иммун системинин	37
молекуллары.....	38
.....	39
1.4.1.Антиэенляр.....	41
.....	41
1.4.2.Антигисимляр.....	54
.....	54
1.4.3.МЦЪ	55
молекуллары.....	56
1.4.4.Кяскин мярщяля	56
зцлаллары.....	63
1.4.5.Комплемент системи вя онун	66

компонентляри.....			67
1.4.6.Ситокинляр.....			69
.....			71
1.5.Иммуноложи		ъаваб	72
реаксийалары.....			74
1.5.1.Иммуноложи	ъаваб	реаксийаларынын	74
меха-		еффлектор	75
			76
низмляри.....			76
1.6.Илтицаб			77
просеси.....			78
1.7.Иммунопатолозийа.....			
...			
Фясил	2.Иммуноложийанын	инкишаф	
тарихи.....			81
Фясил	3.	Иммун	системинин
тяшкили.....			81
			87
3.1.Сцмцк			94
илийи.....			96
3.2.Тимус		(чянэялвари	97
вяз).....			99
3.2.1.Т-сяляф	щцъейряляринин	тимуса	100
цемотомик		миграсийасы	101
барьер.....			
3.3.Фабрисиус			104
кисяси.....			104
3.4.Лимфа			107
дцйцнляри.....			107
3.5.Далаг.....			112
.			113
3.6.Селикли	гишанын	лимфоид	115
системи.....			117
3.6.1.Селикли	гишанын	лимфоид	118
тохумалары.....			119
3.6.2.Селикли		гишанын	121
			401

иммуноситляри.....		122
3.6.2.1.Селикли	гишанын	122
лимфоситляри.....		122
3.6.2.2.Селикли	гишанын гейри-лимфосит	124
иммуноситляри.....		125
3.7.Дяри	баьлы иммун	127
щцъейряляри.....		
3.8.Гарын	бошлукъунун	
лимфоситляри.....		129
3.9.Ган	вя лимфанын	129
лимфоситляри.....		130
3.10.Лимфоситлярин		138
ресиркулясийасы.....		140

II ЩИССЯ

АНАДАНЭЯЛМЯ ИММУН СИСТЕМИ

(Мяммядов З.М)

		141		
		144		
		150		
		154		
		157		
Фясил	4.Тябии	иммун	системинин	163
молекуллари.....				163
4.1.Ситокинляр.....				164
.....				169
				169
4.1.1.Интерлейкинляр.....				170
....				172
				174
4.1.2.Интерферонлар.....				174
....				175
4.1.3.Колонийастимуляедиъи		факторлар		176
(щемопоетинляр).....				
4.1.4.Шиш	некрозу	факторлары		178
(ШНФ).....				178
4.1.5.β-трансформасийаедиъи	бюйцмя	фактору (β-		181
ТБФ).....				185
				191
4.1.6.Щемокинляр.....				193
4.2.Кяскин		мярщяля		

зцлаллары.....

Фясил	5.	Комплемент	
системи.....			
5.1.Комплемент	системи	щяггында	цмуми 195
мялумат.....			195
5.2	.Комплемент		системинин 200
активляшмяси.....			202
5.2.1.Классик			йолун 207
активляшмяси.....			208
5.2.2.Лектин			йолун 216
активляшмяси.....			224
5.2.3.Алтернатив			йолун 228
активляшмяси.....			231
5.2.4.Сон	(терминал)		компонентлярин 241
йыьылмасы.....			
5.3.Комплементин			активлийинин 243
тянзимлянмяси.....			245
5.3.1.Классик	йолун		активляшмясинин 247
тянзимлянмяси.....			247
5.3.2.Алтернатив	йолун		активляшмясинин 248
тянзимлянмяси.....			254
5.3.3.Сон	компонентлярин		йыьылмасынын 257
тянзимлянмяси.....			
5.4.Комплемент	системинин	диэяр	биоложи 260
функциялары.....			260
5.4.1.Опсонлашдырылма	вя		фагоситозунун 262
эцъляндирилмяси.....			267
5.4.2.Илтицаб			просесинин 270
индуксийасы.....			279
5.4.3.Щуморал	иммунитетин	индуксийасы	вя 283
эцъляндирилмяси....			288
5.5.Комплемент	системинин	иммунологи	мцдафиядя
ролу.....			294
5.6.Комплемент	системи	вя	патозенляр арасында 294
мцбаризя.....			297
			297
			403

Фясил 6. Анаданэялмя иммун системи щцъейряряли	
вя онларын	303
 функсийалары	308
.....	310
6.1.Фагоситар щцъейряляр вя онларын	
функсийалары.....	311
6.1.1.Моноситляр вя	317
макрофаглар.....	
6.1.2.Нейтрофилляр.....	
...	
6.1.3.Фагоситар щцъейрялярин илтицаб сащясиня	319
миграсийасы.....	319
6.1.4.Макрофагларын вя нейтрофиллярин	321
активляшмяси.....	322
6.1.5.Фагоситоз	325
просеси.....	326
6.1.6.Фагоситар щцъейрялярин секретор	326
функсийалары.....	330
6.2.Тябии киллер (ТК)	333
щцъейряляри.....	333
6.2.1.Тябии киллерлярин ситотоксики	337
активлийи.....	
6.2.2.Тябии киллерлярин щуморал вя регулайтор	341
активликляри.....	344
6.2.3.Тябии киллерлярин активлийиня тясир эюстярян	
факторлар.....	348
6 .3.Дендритли	372
щцъейряляр.....	399
6.4.Базофилляр вя	
мастоситляр.....	
6.4.1.Базофилляр.....	
..	
6.4.2.Мастоситляр.....	
6.5.Еозинофилляр.....	

.....
6.6.Диэяр
щцъейряляр.....

6.6.1.Тромбоситляр.....

6.6.2.Еритроситляр.....

.....
6.6.3.Стромал
щцъейряляр.....

Фясил 7. Илтицаб
просеси.....
7.1.Илтицаб просеси щаггында цмуми
мялумат.....
7.2.Адэезийа
молекуллары.....
7.3.Лейкоситлярин
миграсийасы.....
7.4.Илтицаб зцлалларынын
миграсийасы.....
7.5.Илтицабын
тянзимлянняси.....

III ЩИССЯ ГАЗАНЫЛМЫШ ИММУН СИСТЕМИ (Мяммядов З.М.)

Фясил 8. Газанылмыш щуморал иммуноложи
ъаваб.....
8.1.Газанылмыш иммун системи щаггында цмуми
мялумат.....
8.2.Б-лимфоситляри вя онларын
субпопулясийалары.....
8.3.Б-лимфоситляринин инкишафы вя
селексийасы.....
8.4.

Антиѳисимляр.....				
8.4.1.Антиѳисимлярин				
гурулушу.....				
8.5.Иммуноглобулинлярин				
синифляри.....				
8.6.Антиѳен-антиѳисим			гаршылыгы	
ялагяси.....				
8.7.БЪР	комплекси	вя	онун	ко-
ресепторлары.....				
8.8.Иммуноглобулинлярин				
ѳенетикасы.....				
8.9.Иммуноглобулинлярин	мцхтялифлийинин		тямин	
олунма				
механизмляри.....				
.....				
8.10.Иммуноглобулинлярин	аллотипляри		вя	
идиотипляри.....				
8.11.Антиѳисимлярин	иммуноложи		мцдафиядя	
ролу.....				
8.12.Щуморал			иммуноложи	
ѳаваб.....				
8.12.1.Активляшмя			сигналынын	
ютцрцлмяси.....				
8.12.2.Б-лимфоситляринин				
активляшмяси.....				
8.12.3.Щуморал	иммуноложи	ѳавабын	щцѳейряви	
яаслары.....				
8.12.4.Мцхтялиф	тохумаларда	щуморал	иммуноложи	
ѳаваб.....				
Фясил	9.	Щцѳейря	типли	Т-иммуноложи
ѳаваб				
9.1.Т-лимфоситляри	вя	онларын	иммуноложи	ѳавабда
ролу.....				
9.2.Т-лимфоситлярин			антиѳентаныян	
ресепторлары.....				
9.4.	Т-щцѳейря		ресепторларынын	

формалашмасы.....			
9.5.			МЦЪ
молекуллары.....			
9.6.Т-лимфоситляринин	инкишафы		вя
селексийасы.....			
9.7.Т-лимфоситляринин		активляшмяси	
.....			
9.8.Т-лимфоситляринин клонал экспансийасы			вя еффлектор
функсийалары..			
Фясил	10.	Иммуноложи	ъавабын
тянзимлянмяси.....			
10.1.Анаданэялмя	иммуноложи		ъавабын
тянзимлянмяси.....			
10.2.Газанылмыш			иммунитетин
тянзимлянмяси.....			
10.2.1.Иммуноложи			
толерантлыг.....			
10.3. Иммуноложи	ъавабын	антиэен	вя антиъисимлярля
тянзимлянмяси			
.....			
10.4.	Иммуноложи	ъавабын	идиотипик
тянзимлянмяси.....			
10.5.	Иммуноложи	ъавабын	Т-щцъейрялярля
тянзимлянмяси.....			
10.6. Иммуноложи	ъавабын	нейроендокрин	системияля
тянзимлянмяси			
.....			
10.7.	Иммуноложи	ъаваба	эенетик нязарят
.....			

IV ЩИССЯ
(Ахундов Р.М)

Фясил	11.	Иммунопатолозия
.....		
11.1.	Аутоиммун	хястяликляри

.....	11.1.1. Аутоиммун хястяликляринин патозенези	
.....	11.1.2. Аутоиммун хястяликляринин етиолоэийасы	
.....	11.1.3.	Мцалиъя
.....	11.2. Иммуно чатышмамазлыы	щаллары
.....	11.2.1. Анаданэялмя	иммуночатышмамазлыы щаллары.....
.....	11.2.2. Газанылмыш	иммуночатышмамазлыы
.....	11.3.	Щиперщяссаслыг
.....	11.3.1.	л тип щиперщяссаслыглар
.....	11.3.2.	лл тип (ситотоксики) щиперщяссаслыг
.....	11.3.3. III tip (immun kompleksləri ilə bağlı)	hiperhəssaslıq
.....	11.3.4. IV tip (hüceyrə tipli)	hiperhəssaslıq
.....	Имуноложи	терминляр лцьяти
.....	Ялавяляг.....	
.....	Истифадя	олунмуш
.....	ядябийят.....	