1-мавзу: Кириш. Иммунология фани (предмети) ва вазифалари.

Режа:

1. Иммунология фани ва вазифалари
2. Иммун тизимининг асосий функциялари
3. Иммунология ривожланиши тарихи.
4. Замонавий иммунология ривожининг асосий босқичлари ҳамда йўналишлари.
5. Иммунологик хотира
6. Иммунитет ва унинг турлари
7. Иммунотерапия
8. Иммунитет назариялари

Кириш.

Эътиборингизга ҳавола қилинаётган “Иммунология” фани, энг аввало, олий жониворлар (мавжудодлар) ва одамга хос бўлган хусусиятлар, улар ички муҳитининг бегона (ўзга, ёд) органик молекулалардан ҳимояланиш механизмлари ҳақида энг содда (элементар) маълумотларни олишга қаратилган.

Бундай ҳимоя зарурияти ҳар қандай организмнинг (хўжайраси тузилишига кўра энг соддаларидан тортиб, инсонларгача бўлган) яшаши учун асос, ушбу объектни ташкил қилувчи молекулаларнинг тартибли физик-кимёвий ўзаро муносабати ётишини тушунишдан келиб чиқади. Бунда ўзаро муносабатлар кетма-кетлиги тартиби мазкур организмда мавжуд бўлган ирсий ахборот орқали аниқланиб, ниҳоятда ўзига хосдир, чунки у ҳозирда мавжуд турларнинг узоқ тадрижий ривожланши (эволюцияси) давомида вжудга келган. Шундан келиб чиққан ҳолда ташқи муҳитдан организмларнинг ички муҳитига, шартли қилиб айтганда, фақатгина метаболик жаранларнинг дастурланган ҳолда кечишига (боришига) таъсир қилмайдиган молекулаларгина кира олади.

Бир хўжайрали организмларда, шунингдек диффузион тарзда танасининг юзаси орқали озиқланувчи ўсимликлар ва қўзиқоринларда метаболизмни ишдан чиқарувчи агентларнинг организмга кириб олишидан ҳимояланиш муаммоси хўжайралар мембранасининг сараланган ҳолда кириб бориши ҳисобига бартараф этилади. Бироқ кўп хўжайрали ҳайвонларда аксарият хўжайралар организм атрофидаги муҳит билан алоқага киришмайди ва тадрижий тарзда улар учун муҳит саналадиган тўқималар суюқлигининг нисбатан барқарор (бир хил) шароитларида яшашга мослашгандир. Мазкур ҳолатда муаммо организм учун кераксиз бўлган молекулаларнинг тўқималар суюқлиги ичига тушишининг олдини олиш ёки агарда қайсидир йўл билан тушиб қолган бўлса, уларни максимал тезлик билан йўқ қилишга бориб тақалади. Ушбу муаммони ҳал этиш учун мавжудотларнинг тадрижий ривожланиши давомида юзага келган, иммун тизими деб номланувчи ушбу хўжайралари томонидан ишлаб чиқилган молекулалар, органлар ҳамда тўқималарнинг (хўжайраларнинг) махсус тизими мавжуд.

Шуни таъкидлаб ўтиш жоизки, агарда улар ҳаёт давомида ўзгаришга учраб қолса ички муҳит нормал ҳолатининг издан чиқишига, ўз хўжайраларимиз, организм молекулалари сабаб бўлиши мумкин.

Иммунологиянинг фан тариқасида пайдо бўлиши инсон ҳасталикларини ўрганиш билан боғлиқ эканлиги тасодифий эмас. XIX асрнинг иккинчи ярмида Луи Пастер, Роберт Кох ҳамда бошқа қатор тадқиқодчиларнинг олиб борган ишлари (тадқиқодлари) туфайли юқумли касалликлар сабаби ташқи оламдан организм ичига микроорганизмларининг тушиши (кириб келиши) эканлигини исботлаб бериш имконини берди. Шунингдек

маълум бир касалликнинг белгилари ривожланиши асосини қўзғатувчиларнинг ўзига хос фарқлари ташкил этиб, ушбу қўзғатувчилар таъсиридан инсон организмининг ҳимоясининг вужудга келиши умумий жиҳатдан бир бирга ўхшаш эканлиги тушунарли бўлиб қолди. Шундай қилиб, асл касалликни келтириб чиқарувчи микроорганизмларни тадқиқ этишдан ташқари, қўзғатувчилардан ҳимоя қиладиган инсон организмининг ўзига хос хусусиятларини анилаб олиш кераклиги ҳам муҳим бўлиб қолди. Ҳозирги замон тилида организмнинг қайсидир микроорганизм билан касалланиши (инфекция юқтириши) – бу ички муҳит учун хос бўлмаган (бегона, ёд) молекулаларнинг организм ичики муҳитига тушишининг энг содда тарзда намоён бўлиши ҳамда микроорганизнинг касаллик чақирувчи микроорганизмлар билан кураши моҳиятан уша молекулалар билан курашининг намоён бўлишидир. Шундан келиб чиқиб, юқимли (инфекцион) касалликларга иммунитетнинг пайдо бўлиши сабаларини ўрганиш ички муҳитга бегона организмларнинг тушишидан ҳимояланишга қаратилган ва шу билан биргаликда бевосита касаллик ривожланиши билан боғлиқ бўлмаган тизимни амалий жиҳатдан тадқиқ этиш бўлди. Умуман бу келажакда иммунологиянинг фан тариқасида ривожланишини тасдиқлаб берди.

Фаннинг (предметнинг) мақсади инсон организми иммун тизими тузилиши ҳамда иммун реакцияси (жавоби) механизмлари билан талабаларни яқиндан таништиришдир.

Фаннинг мақсади: иммун жавобининг (реакциясининг, жавоб иммунитетининг) механизмларини таҳлил қилиш ва тушунтириб бериш; касбий фаолиятда иммун тизими омиллари ҳақидаги ва иммун тизимининг бузилишлари ҳақидаги билимлардан фойдаланиш; инфекцион ва ноинфекцион касалликлар тарқалишининг олдини олиш бўйича профилактик чора-тадбирларни олиб бориш.

Мутахассис – биолог тирик табиатни ҳимоя қилиш ва ўрганиш, хўжалик ҳамда тиббий мақсадларда биологик тизимлардан фойдаланиш бўйича фаолиятни амалга оширади.

Педагог биологнинг касбий компетенциялари: замонавий информацион (ахборот) таълими технологияларидан фойдаланган ҳолда янги билимларни ўзлаштириш; иммунология соҳасидаги замонавий ютуқларни билиш; турли хил организмларнинг иммун реакцияларига жавоб берувчи жараёнлар ҳақида ва органлар тизимларидаги иммунитетнинг шаклланиши ҳақидаги тасаввурларга эга бўлиш; иммун тизимининг ҳўжайра ва гуморал қобиғи (ҳалқаси) ҳолати, тадқиқодлари методлари ҳақидаги тасаввурларга эга бўлиш.

1. Иммунология фани ва вазифалари.

Иммунология – бу ёд (бегона, ўзга) моддаларни топиш ҳамда уларни йўқ қилишга қаратилган иммун тизимини ташкил қиладиган молекула ва хўжайралар ҳамда органлар ҳақидаги фандир.

Иммунология иммун тизимининг таркибини ва функциясини, унинг касаллик қўзғатувчиларга реакциясини (жавоб таъсирини) иммун жавобининг оқибатларини ва уларга таъсир усулларини ўрганади.

Лотинча «immunitas» сўзи «касалликдан қутилиш» деган маънони англатиб, мазкур атама 1869-йилдаги француз нашриётида мустаҳкамлаб қўйилган.

Иммунологиянинг ривожланиб боришига кўра иммунитетни инфекцион микроорганизмлардан ҳимоялаш усули тарзида анъанавий тушуниш ўзгариб бормоқда. Ҳозирги кунда ҳимоянинг иммун тизимлари муайян организм, қайсидир ёд организм, ҳоҳ

бу тана хўжайраларининг мутацион ўзгарган бактериялари, тўқима ва органли трансплантлари ёки иммуноген хусусиятларга эга бўлган содда кимёвий тўқималар, ҳоҳ вируслар бўлсин – антиген нуқтаи назардаги материал билан тўқнаш келганда ҳар доим ҳам ишлаб кетади. Бошқача қилиб айтганда, *иммунитет*, табиатига кўра ҳам экзоген, ҳам эндоген бўлган барча турдаги антиген – ёд моддалардан организмнинг ҳимоя усулидир; шу каби ҳимоянинг биологик моҳияти – тур зотларининг индивидуал ҳаёти давомида генетик бир бутунлигини таъминлаш. Иммунитетни бу тарзда талқин этишда у ирсий материални авлоддан авлодга узатиш учун зарурий шарт-шароит – онтогенезнинг барқарор бўлишида асосий омиллардан бири бўлиши аниқ бўлиб қолади.

Иммунологияда тадқиқодларнинг асосий предмети организмнинг антеген муносабатдаги барча бегона (ёд) тўқималарга ўзига хос иммун жавобининг шаклланиш (ҳосил бўлиш) механизмларини билиш саналади.

«Иммунология» фани замонавий иммунология назарий асосларининг систематик талқинини ўз ичига олиб, физиология ҳамда тиббиётнинг кўплаб долзарб мавзуларини (муаммоларини) ўзида акс эттиради. Иммунология қишлоқ хўжалиги, тиббиёт ҳамда фундаментал биология ривожига катта ҳисса қўшган биологиянинг энг йирик соҳаси саналади.

Антигенлар ҳамда антителалар ҳақида, ноинфекцион иммунологиядаги: Т ҳамда В тизимларнинг, лимфоцитлар роли ва уларнинг иммун реакциясидаги жавоби, аллергик реакцияларнинг ҳар хил турлари, иммунологик толерантлик, трансплантацион иммунология, иммуногенетика ва бошқаларнинг ютуқлари ҳақидаги энг замонавий маълумотлар келтириб ўтилган. Иммун тизимининг таркибий қисми, ҳўжайра (хўжайрали) ва гуморал иммунитет функциялари, уларнинг ўзга хос бўлмаган ҳимоянинг омиллари билан алоқалари (боғлиқликлари) характеристикаси келтириб ўтилган. Ундан ташқари, қариш, ўсмалар (шишлар) иммунологиясининг иммунодефицитлари (иммун тақсиллиги), аутоиммун бузилишлари (касалланишлари) бўйича асосий ҳолатлар шунингдек инфекцион иммунитет ва бошқалар ҳақидаги маълумотлар келтириб ўтилади.

Иммунология – инсон организмининг генетик хўжайра гомеостазини назорат қилувчи тизимлар структурасини ҳамда функциясини ўрганувчи фандир. Иммунология тадқиқодларининг асосий предмети организмнинг барча турдаги ёд тўқималарга антиген муносабатдаги ўзига хос иммун жавобининг ҳосил бўлиш механизмларини англаш (тушуниб олиш) саналади.

Предметнинг (фаннинг) мақсади талабаларни инсон организми иммун тизимининг тузилиши ҳамда иммун жавобининг механизмлари билан яқиндан, чуқурроқ таништиришдир

Предметнинг (фаннинг) вазифалари:

1. Иммун жавобининг механизмларини таҳлил қилиш ҳамда тушунтириб бериш;
2. Касбий фаолиятда иммун ҳимояси омиллари ва иммун тизимининг бузилишлари ҳақидаги билимлардан фойдаланиш;
3. Инфекцион (юқумли) ҳамда ноинфекцион (юқумли бўлмаган) касалликларнинг тарқалишини олдини олиш бўйича профилактик чораларни олиб бориш.

2. Иммун тизимининг асосий вазифаси – барча турдаги генетик ёд нарсалардан ҳимоялаш – ва бунинг асосида барча турдаги “ўзимники” ҳамда “ёд” тушунчаларини англаб етиш, яъни ёд, ўзга организмлар билан курашиш. Иммун тизимининг таъсири нафақат четдан кириб келувчи ёд организмлар, масалан микроблар, балки хўжайра ичида

рўй берадиган ўзгаришларга қарши курашишга ҳам асосланган ва қаратилгандир. Иммун тизими функциясининг бузилиши эшак еми (крапивница) ҳамда ринит (бурун ичи касаллиги)дан тортиб, то ревматоидли артрит ва хавфли янги ўсмаларгача бўлган турли хил касалликларга олиб келиши мумкин.

3. Иммунлогия ривожланиш тарихи.

Иммунология тадқиқодларнинг муайян бир йўналиши тарзида инфекцион касалликлар билан курашишнинг амалий заруриятидан пайдо бўлган. Уни кўпинча классик (эски) ҳамда замонавий (янги) турларга ажратадилар. Янги иммунология чечак, қутуриш, сибир куйдургиси ва бошқаларга қарши эмлашларни тайёрлаб берган классик турдан ажралиб чиққани боис, бу бўлиниш шартлидир.

Илк бор чечакка (сувчечакка) қарши эмлаш ишлари Исо пайғамбар туғулгунга қадар, минг йиллар олдин Хитойда амалга оширилганлиги ҳақидаги маълумотлар ҳам мавжуд. Чечак тошмалари бўлган одамлардан соғлом одамларни касалликнинг оғир шаклларидан ҳимоялаш учун эмлаш ишлари кейинчалик Ҳиндистон, Кичик Осиё, Европа, Кавказ ҳамда Россияда ҳам кенг тарқалган.

Эмлаш ишлари ўрнини кейинчалик инглиз врачи **Э. Дженнер** томонидан XVIII аср охирида ишлаб чиқилган вакцинация (лотинча «vacca» - сигир деган маънони англатади) методи эгаллади. У касал ҳайвонларни парвариш қилувчи сутчилар баъзан сигирлардаги чечакнинг ниҳоятда кучсиз формаси билан касалланиб, бироқ бунда ҳеч қачон ҳақиқий (асл, табиий) чечак билан касалланмаганига эътибор қаратади. Шу каби кузатишлар тадқиқодчилар қўлига одамларнинг касаллиги билан курашишнинг реал имкониятларини яратиб берди. 1796-йили, ўз тадқиқодларини бошлаганидан 30 йил ўтиб Э. Дженнер сигир чечаги билан вакцинациялаш методини амалда синаб кўришга қарор қилди. Тажриба мувофаққиятли ўтди ва шундан буён Э. Дженнер тажрибаси бўйича вакцинациялаш бутун дунёда кенг тарқалиб кетди.

Инфекцион иммунологиянинг вжудга келишини буюк француз олими **Луи Пастер** номи билан боғлайдилар. Инфекцияларга барқарор иммунитетни ҳосил қилувчи вакцина препаратларини қидиришга қаратилган изланишларга илк қадам товуқ вабоси (ўлат) қўзғатувчилари устида олиб борган Пастернинг кузатишларидан сўнг ташланди. Пастер мазкур кузатишдан сўнг қуйидаги хулосага келади: қариб (маълум бир муддат яшаган) қолган микроорганизмлар (турли хил микроорганизмлар) ўз зарарли таъсирларини йўқотган ҳолда инфекцияга чидамлилиги бўлиб қолишади. Бу нарса кўплаб ўн йилликларга вакцина материалини (ҳар бир қўзғатувчи учун) у ёки бу усулда яратиш тамойилини (принципини) яратишни, патогеннинг иммун хусусиятини сақлаб қолган ҳолда унинг зарарлилигини (юқумлилигини) камайтиришга эришиш имкониятларини очиб берди. Пастер вакцинация принципларини ишлаб чиқиб, улардан амалиётда мувофаққиятли фойдаланган бўлсада, у инфекциядан ҳимояланиш жараёнида мавжуд омиллар ҳақида билмас эди. Инфекция юқтирмаслик механизмларидан бирини айта олган дастлабки кишилар **Эмиль фон Беринг** ҳамда **Китазато**лар эди. Улар олдиндан ҳасталикни юқтирмаган ҳайвонларга юборилган қоқшол касаллигига эмлаб қўйилган сичқонлар зардоби токсиннинг сўнги дозасидан ҳимоя қилишини кўрсатиб бердилар. Эмлаш натижасида ҳосил бўлган зардоб фактори – антитоксин – ўзига хос антителанинг дастлабки топилишидан далолат эди. Ушбу олимларнинг олиб борган ишлари гуморал (суюқликка оид) иммунитет механизмларини тадқиқ этиш ишларини бошлаб берди.

Хўжайра иммунитети муаммоларини ўрганиш (англаш) манбалари бошида рус биолог-эволюционисти **Илья Ильич Мечников** турар эди. 1883-йилда у врачлар ҳамда

табиатшунослар кенгашида иммунитетнинг фагоцитар (хўжайра) назарияси бўйича дастлабки маълумотларни келтиради. Инсонларда амебоид ҳаракатланувчи хўжайралар – макрофаглар, нейтрофиллар мавжуд. Улар ўзига хос турдаги овқатни – патоген микробларни (озуқани) “ейди”, мазкур тўқималарнинг (хўжайраларнинг) вазифаси микроблар ҳужумига қарши курашиш.

Параллел равишда, Мечников билан бир вақтда ўзининг инфекциялардан ҳимояланишнинг иммун назариясини немец фармакологи **Пауль Эрлих** ҳам илгари суради. Бактериялар билан зарарланган ҳайвонлар қонидаги зардобида патоген микроорганизмларни ҳалок қилишга қодир бўлган оқсил моддалар пайдо бўлашини билар эди. Ушбу моддалар кейинчалик “антителалар” деб ном олган эди. Антителаларнинг энг ўзига хос хоссалари бу – уларнинг яққол ўзига хосликда ажралиб туришлридир. Бир турдаги микроорганизмларга қарши ҳимоя воситаси сифатида юзага келган ҳолда улар бошқа микроорганизмларга тегмасдан фақат бир турдаги зарарли микроорганизмларни зарасизлантиради ва йўқ қилади.

Ўзининг пайдо бўлиш даврида икки назария – фагоцитар (хўжайрали) ҳамда гуморал назариялар антагонистик ўринларни тутган эди. Мечников ҳамда Эрлих мактаблари рақибларнинг ҳар бир зарбаси ва ҳар бир қайтарган зарбалари уларни бир бирига яқинлаштиришидан шубҳа қилмай илмий ҳақиқат учун кураш олиб боришган. 1908-йили ҳар иккала олимга бир вақтнинг ўзида Нобел мукофоти берилган.

XX асрнинг 40 ҳамда 50-йиллари сўнгида иммунология ривожланишининг дастлабки босқичи ниҳоясига етади. Энг кенг тарқалган инфекцион касалликларга қарши вакциналарнинг кенг заҳираси яратилган эди. Ўлат, вабо, сувчечак эпидемиялари юз минглаб одамларнинг ёстиғини қуритишдан тўхтади. Ушбу касалликларнинг алоҳида тасодифий авж олиб туришлари ҳозирги кунда ҳам учраб туради, бироқ эпидемиологик ҳамда пандемик аҳамиятга эга бўлмаган муайян ҳудуддаги кўринишларидир.

1 расм. Иммунолог-олимлар: Э. Дженнер, Л. Пастер, И.И. Мечников, П.Эрлих

Иммунология ривожланишининг янги босқичи биринчи навбатда буюк австралия олими Мак-Фарлейн Бернетнинг номи билан боғлиқ. Барча “ёд нарсалардан” барча “ўзининг нарсаларига” ўзгартиришга қаратилган реакция сифатида иммунитетни ўрганган ҳолда у организмнинг индивидуал (онтогенетик) ривожланиш даврида унинг генетик бирлигини сақлашда иммун механизмларининг аҳамияти борасидаги муаммони кўтарди. Айнан **М.Ф.** Бернет лимфоцитга “иммуноцит” деган номни берган ҳолда уни ўзига хос иммун реакциясининг асосий иштирокчиси сифатида тушунишга эътибор қаратди, ингиз **Питер Медавар** ҳамда чех **Милан Гашек**лар тажрибада иммун реакциясига зид бўлган – толерантлик ҳолатини тасдиқлаб беришди. Айнан **М.Ф.** Бернет иммун жавоби (реакцияси)

шаклланишида безнинг алоҳида ролини кўрсатиб берди. Ва ниҳоят, **М.Ф.** Бернет иммунология тарихида иммунитетнинг клонал-селекцион (клонли-селекцияли) яратувчиси сифатида жой эгаллади. Бундай назария формуласи жуда оддий: лимфоцитларнинг бир авлоди (клони) фақатгина бир муайян, антигенли, алоҳида детерминантига жавоб беришга қодир.

Бернетнинг иммунитетга барча "ўзининг нарсаларидан" барча "ўзга, ёд нарсаларни" ажратиб турадиган организмнинг реакцияси сингари қараши алоҳида диққатга сазвордир. П.Медавар томонидан бегона трансплантатнинг битиб кетмаслиги иммунологик табиати исбот қилинганидан сўнг, ёмон сифатли (хафли) янги ҳосил бўлган ҳосилалар иммунологияси бўйича фактлар тўплангандан сўнг иммун реакцияси нафақат микробли антигенларда ривожланиши, балки организм ва у дуч келган биологик материал (трансплант, хавфли ўсмалар), бу ҳоҳ арзимас антиген фарқланишлар бўлсин, ҳар қандай аҳамиятсиз антигенлар фарқи мавжуд бўлганда ҳам иммун реакцияси (жавоби) ривожланиши аниқ бўлиб қолди.

XIX - XX асрлардаги хориждаги кашфиётлар, ишланмалар ҳамда назариялар классик иммунология асоси бўлиб хизмат қилди. Мазкур даврдаги олиб борилган ишлар учун 6 та Нобел мукофотлари берилган бўлиб, жумладан физиология ҳамда тиббиёт борасидаги дастлабки мукофотлар Э. Берингга берилган эди (1 жадвал).

Бугун биз кўплаб иммун реакциялари ҳақида билмиз.

1жадвал.

Иммунология соҳасига тегишли тадқиқодлар учун физиология ва тиббиёт борасида берилган Нобел мукофотлари

Йил	Олимлар	Таъриф берилиши
1901	E. von Behring (Германия)	Серотеропия ва ундан фойдаланииш дифтерияга қарши курашда олиб борган ишлари учун
1905	R. Koch (Германия)	Туберкулёз соҳасидаги кашфиётлари ва тадқиқодлари учун
1908	И.И. Мечников (Россия), P. Ehrlich (Германия)	Иммунитет назарияларини яратгани учун
1913	C. Richet (Франция)	Анафилаксияни очиб бергани ва уни тадқиқ этгани учун
1919	J. Bordet (Бельгия)	Комплементни очиб бергани учун
1930	K. Landsteiner (Австрия)	Инсон қон гуруҳларини очиб бергани учун
1951	M. Theiler (ЖАР)	Сариқ безгакка қарши вакцина ўйлаб топгани учун
1960	F. Burnet (Австралия), P.Medawar (Буюк Британия)	Орттирилган иммунологик толерантликни очиб бергани учун
1972	R. Porter ((Буюк Британия), G. Edelman (АҚШ)	Антителаларнинг кимёвий тузилишини аниқлаб бергани учун
1980	B. Benacerraf (АҚШ), J. Dausset (Франция), G. Snell (АҚШ)	Иммунологик реакциялларни тартибга солувчи хўжайраларнинг юзаки тузилишини очиб бергани учун
1984	N. Jerne ((Буюк Британия),	Идиотипик тармоқ (тўрсимон тўқима)

	C. Milstein ((Буюк Британия), G. Koehler (Германия)	назариясини ишлаб чиққани учун; гибрид (дурагай) технологиясини ишлаб чиққани учун
1987	S. Tonegava (Япония)	Антигенларни аниқловчи рецепторларнинг хилма-хиллиги генерацияси генетик механизмларини очиб бергани учун
1996	R. Zinkernagel(Швейцария), P. Dogherti (АҚШ)	МНС молекулалари иштирокида Т-хўжайралар билан антигенларни аниқлайдиган механизмларни очиб бергани учун

Бизга антителалар ҳамда антигенларни аниқлайдиган рецепторларнинг ҳайратланарли миқдордаги хилма-хиллигининг генетик асослари маълум. Биз иммун реакциясининг хўжайра ва гуморал шаклларига айнан қайси хўжайралар жавобгар эканлигини биламиз; маълум даражада орттирилган реактивлик ва толерантлик механизмлари тушурали; антитеелаларни аниқлаш жараёнларидан кўп нарсалар маълум; хўжайрлар орасидаги (цитокинлар) молекуляр иштирокчилар аниқланган; эволюцион (тадрижий) иммунологияда ҳайвонларнинг прогрессив эволюциясида ўзига хос иммунитет ролининг концепцияси шаклланган. Иммунолоия фаннинг мустақил бўлими сифатида асл биологик фанлар: молекуляр биология, генетика, цитология, физиология, эволюцион таълимот билан бир қаторда жой олди.

4. Замонавий иммунология ривожининг асосий босқич ҳамда йўналишлари.

Бугунги куда биз, барчасини бўлмаса ҳам, иммун реакциясининг кўплаб механизмларини яхши биламиз. Бизга антитела ҳамда антигенларни аниқловчи рецепторлар хилма-хиллигининг генетик асослари маълум; айнан қайси хўжайра турлари иммун реакциясининг хўжайра ҳамда гуморал шаклларига жавоб беришини биламиз; маълум маънода орттирилган реактивлик ва толерантлик механизмлари тушунарли; хўжайралараро муносабатларнинг (цитокинлар) молекуляр иштирокчилари аниқланган; эволюцион иммунологияда ҳайвонларнинг прогрессив ривожланишида ўзига хос иммунитет ролининг концепцияси шаклланган.

Аммо Назорат саволлари жавобсиз қолган:

ОИТС. Нима учун шунча Т-хўжайралар нобуд бўляпти? Вакцина самара берадими?

Аутоиммунитет. Унинг сабаби вирусми?

Саратон. Иммунология ёрдам бера оладими?

Макрофаги (хўжайралар). Улар қай тарзда ёд организмларни аниқлайди?

Иммун етишмовчилиги. Ген (ирсий) терапия ҳақиқатга айланадими?

Психонейроиммунология. Афсонами ёки ҳақиқат?

Вакцинация. Паразитли касалликлар таслим бўладими? Вакцина очиқ ДНК асосида қандай таъсир қилади?

5.Иммунологик хотира

Иммунологик хотира – организмнинг катта куч билан ва тез ривожланишга қодир бўлган иммун реакцияси билан антигенни қайтадан киритишга жавоб бера олишидир.

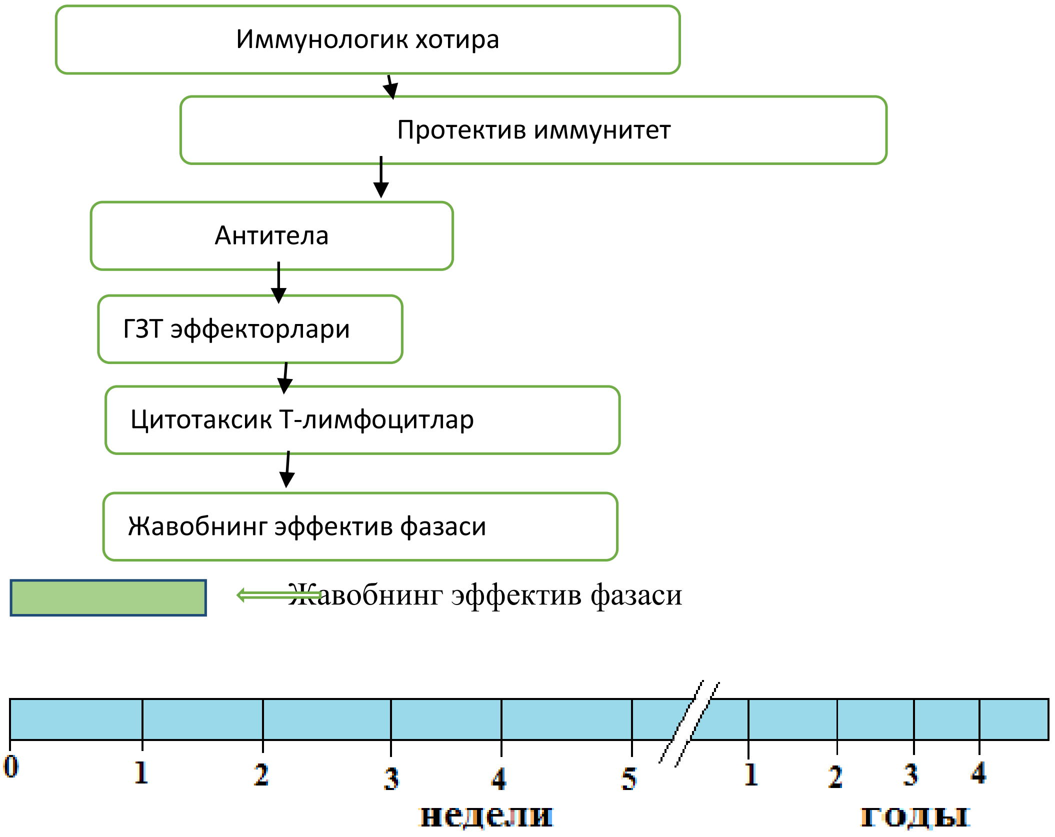
Иммунологик хотира хўжайралари (тўқималари) – антигенга рецепторлар ҳосил бўлгани боис, антигенни қайта жўнатишга жавоб бера олиш қобилиятини узоқ йиллар

сақлаб қоладиган ҳамда узоқ муддат яшай оладиган Т– ҳамда В–лимфоцитлари. Иммунологик хотира антигенни қайтадан жўнатишга (киритишга) жадаллашган ўзига хос жавобнинг намоён бўлишидир.

Иммун реакцияси (жавоби) вақтида патоген илиминацияси (ҳалок бўлиши, йўқолиши) содир бўлади. Иммунитет орқали кечадиган унга чидамлилик юқорида айтиб ўтилган омиллар (антитела, цитоксик Т-лимфоцитлар, орттирилган ва табиий иммунитетнинг бошқа фаоллаштирилган хўжайралари) билан амалга ошади (2 расм).

Аммо мазкур хўжайралар ҳамда гуморал омилларнинг (факторларнинг) яшаш муддати чегараланган. Улар парчаланишга учрагач организм патогенга иммунитет сақлаб қолади, бироқ у бошқа асосга эга бўлади. Юқорида иммун раекцияси чоғида эффектор хўжайралар билан бир вақтда жорий иммун реакциясига (жавобиган) қўшилмайдиган, аммо уша антигнлар билан қайта учрашганда ҳимоя хўжайраларининг (тўқималарининг) бирикмасини ҳосил қилувчи хотира хўжайралари (тўқималари) ҳосил бўлиши ҳақида таъкидлаб ўтилган эди.

Хотира хўжайралари оддий хўжайралардан морфологик жиҳатдан фарқ қилмайди, аммо содда лимфоцитлардан фарқланувчи рециркуляция йўлини очиб берувчи қатор ўзига хос мембранали молекулаларни олиб юради. Хотира хўжайралари ҳар бир клони (насл) хўжайралари сони одий лимфоцитлар клонларидаги миқдордан 2 – 3 ҳисса юқорирок.



2 расм. Инфекция даврида мослашувчан иммун ҳимояси намоён бўлишининг вақт динамикаси. Потаген киритилгандан сўнг муддатлар абсцисс ўқи бўйлаб белгиланган

Хотиранинг В-хўжайраларида секрецияга учрайдиган антителалар изотопининг ўзгариши босқичи ўтиб бўлиб, уларнинг иммуноглобулинлари V-генлари эмбрион

(муртак) марказларида рўй берган соматик (жисмоний) мутацияларга (ўзгаришларга) эга. Хотиранинг CD4+ Т-хўжайралари субпопуляцияда ўзгаришга учраб бўлган. Буларнинг барчаси иккинчи иммун жавобнинг – антиген билан қайта учрашганида иммун жавобининг (реакциясининг) ривожланишини тезлаштиради. Бироқ хотира хўжайраларининг бундай орттирилган самарадорлик ҳислати ҳали тўлиқ аниқ эмас. Хотиранинг Т-хўжайралари – дастлабки иммун жавобида ҳосил бўладиган ўзоқ вақт умр кўрувчи рециркуляр кичик лимфоцитлардир. Улар антигенлар детерминанти хоссаларини "ёдда сақлаб қолади" ҳамда уша антигенни қайтадан аниқлашда тезкор ҳамда кучайтирилган жавоб реакциясини ривожлантиради. Хотиранинг Т-хўжайралари содда ва самарадор Т-лимфоцитлардан учраб туриш частотасининг катталиги, мембранали молекулаларннг юқори экспрессияси, иккиламчи иммун реакцияси ривожланиши учун яллиғланувчи медиаторлар ҳамда корецептор сигналларга талабнинг камлиги билан ажралиб туради.[1]

Маълумки, амалий иммунологиянинг асосий ҳамда энг самарали йўнлиши билан ушбу фаннинг – вакцинациянинг, яъни касаллик намоён бўлмасдан туриб самарали иммунологик хотира индукцияси вжудга келиши боғлиқ. Сўнги йилларда шунга ўхшаш меъёрлардан даволаш мақсадларида фойдаланила бошланди: онковакциналар, аллерговакциналар, шунингдек аутоиммун касалликларини даволаш учун вакциналар тайёрлаш учун катта кўламдаги ишлар олиб борилмоқда. Ушбу барча ҳолатларда қўйилган мақсадга эришиш фақат хотира хўжайлари ҳосил қилиш йўли билан эмас, балки кутилган йўналишдаги вакциналар орқали ҳосил бўлган иммун жавобини қайта ўзгартириш йўли билан эришишга ҳаракат қилинмоқда. Масалан, аллергия бўлганда аллергиянинг намоён бўлишини кўрсатиб берувчи шаклланиб бўлган Th2-жавоби ўрнига аллергенга бевосита Thl-жавобини келтириб чиқаришга ҳаракат қилинмоқда. Аутоимун жараёнларда аутоантигенларга ҳолсизликни (анергияни) келтириб чиқаришга; шишлар (ўсмалар) бўлганда – аксинча, ўсмали антигенларга иммун жавобини кучайтиришга уринишлар олиб борилиб, уни Thl-йўлга йўналтиришмоқда.

Атроф-муҳит антиген компонентларига иммунологик хотира аллергик касалликларда бўлиб, резус-антигенга (хомиладорликнинг резус-номутаносиблигида вжудга келади) эса – янги туғилган чақалоқнинг гемолитик касаллиги асосидадир. Иммунологик хотира феноменидан (камдан кам учрайдиган ҳолати) амалиётда одамларни эмлашда (вакцинацияда) фойдаланилади.

Иммунитет ва унинг турлари.

Иммунитет – бу ўзига хос рецепторлар ёки антителалар туфайли: ёд моддаларни у ёки бу иммунологик реакциялар ёрдамида яқинлаштирмаслик ёки уларни йўқ қилиши қобилияти ва уларга нисбатан ўзига хос иммунологик хотира ишлаб чиқиш ҳамда антигенларни – организм учун ёд бўлган моддаларни топиш хусусияти. Бунда организм иммун реакциясини нафақат юқумли касалликларни қўзғатувчилар антигенлари чариши, балки бошқа кўплаб моддалар, жумладан организмнинг ўзининг баъзи бир хўжайралари (масалан, сперматозоидлар, йўқ бўлиб кетаётган хўжайраларнинг антигенлари) ҳам чақириши мумкин.

---

[1]Хаитов Р.М. «Иммунология». Дарслик. Қайта ишланган 2- нашр.- Москва, ГЭОТАР-Медиа,, 2011. –29: 528 с.

Антиген ролини турли хил инфекцион агентлар (бактериялар, вируслар ва бошқалар), бошқа организмларнинг оқсиллар (баъзан полисахаридлар), гельминтлар (паразит чувалчанглар) қайта кўчириб ўрнатилган тўқима ҳамда органлар, организм хўжайраларидаги ўзгаришлар (мутацияга учраган, ўсма, қариётган ва бошқалар), уруғланиш вақтидаги сперма, она эмбриони ва бошқалар бажриб бериши мумкин. Бошқача қилиб айтганда, иммунитет организмнинг хўжайрали, оқсилли ҳамда генетик геоместазини таъминлаб беради. Шунинг учун уни ҳозирги кунда инсон ва бошқа ҳайвонлар организмини тартибга солувчи тизимлардан бири сифатида ўрганилади.

Иммуниттнинг биологик аҳамияти шундаки, у организм ривожланиши жараёнида унинг биологик бетакрорлигини (индивидуаллигини) сақлаб, унинг ички муҳити ўзгармаслигини ҳамда унинг ичига бегона генетик информация кириб олишидан ҳимоясини таъминлаб, доимий равишда танамизда (организмимизда) вжудга келиб турувчи потенциал хавфли (ҳалокатли) хўжайралар – мутантларнинг кўпайишининг олдини олади.

Организмнинг ҳимоя тизимлари хилма-хиллиги инсонга инфекцион агентлар таъсирига учрамайдиган бўлиши имконини беради.

«Иммунитет» тушунчаси кўпинча инфекцияга, бактерияларга, содда вирусларга қаршилиги, улардан организмнинг "ҳимояси" билан боғланади. Бироқ, ҳам социал даражада (масалан, асептика, антисептика методлари, инфекция манбааларини йўқ қилиши ва бошқа эпидемияга қарши чоралар), ҳам организм (эпителия ва шиллиқ қават ғовлари, турга оид юқтирмаслик механизмлари) даражасида инфекциялардан ҳимояланишнинг ноиммунитетли усуллари ҳам мавжуд.

Организмнинг иммун ҳимоясининг асосий (таянч) тушунчаси – иммунитет. Иммунитетнинг асосий тушунчаси – иммун тизимининг "ёд нарсаларни" идентификация қилиши ҳамда "ёд нарсаларга" нисбатан нейтраллаштирувчи ва йўқ қилувчи механизмларни қўллаши, айнан – муайян иммун реакцияларини қўллашидир. Иммунитет = аниқлаб олиш + патоген ҳамда у томонидан зарарланган тўқималар деструкцияси.[2]

♦ **Иммунитет бу – иммунитет тизим ҳамда биологик фаол агентлар (антигенлар) орасидаги ўзаро таъсир реакцияларининг тадрижий тарзда шартланган тўпламидир.** *Мазкур реакциялар организмнинг ички муҳитининг фенотипик доимийлигини сақлашга йўналтирилган бўлиб, уларнинг натижаси турли хил феноменлар ҳамда иммунитет реакциялари бўлиши мумкин.* Улардан бири фойдали, ҳимояланган, бошқалари патологияни келтириб чиқаради. Биринчиларига қуйидагилар киради:

- *Инфекцияга қарши иммунитет* – организмнинг касаллик қўзғатувчилари, муайян инфекцион агентларни орттирилган ҳолда ва ўзига хос тарзда юқтирмаслиги (микробларни, вирусларни).
- *Толерантлик* – иммунитет тизимининг эндоген ёки экзоген антигенларга чидамлилиги, жавоб бермаслиги.

Иммунитетнинг бошқа патологик, "стрессли даражаси" патологиянинг ривожланишига олиб келади:

- *Ўта кучли сезувчанлик* – антиген-аллергияларга кучли иммунитет (иммунитетли) реакция икки турдаги касалликлар: аллергик – экзогеналлергиялар (аллергия); аутоаллергик (аутоиммунли) – эндоген, шахсий биомолекулалар (аутоаллергиялар) вжудга келишига сабаб бўлиб; аутоиммунли касалликларда "ўз"

молекулаларини организм “ёд, бегона” молекулалар сифатида қабул қилиб уларга қарши реакциялар шаклланади; иммунитет тизими ўз меъёрида “ўз” молекулаларига жавоб бермай, уларни “бегонадек” ўзидан узоқлаштиради.

- *анергия,* яъни, антигенларга жавоб реакциясининг мавжуд эмаслиги (толерантлик варианти) турли хил иммунитетларнинг мавжуд эмаслиги билан изоҳланади.

Иммунитетнинг барча реакциялари амалга ошишига асосий сабабчи **иммунологик хотира**дир. Унинг моҳияти шундаки, иммунитет тизими хўжайралари ўзлари учратган ҳамда уларга жавоб реакцияларини билдирган ёд моддаларни “эслаб қолишади”. Иммунологик хотира асосида инфекцияга қарши иммунитет, толерантлик ҳамда гипер сезувчанлик (ўта кучли сезувчанлик) феноменлари ётади.

Иммунитет реакцияси (жавоби) ҳар доим организмнинг фенотипик гомеостазини таъминлаш ҳамда ёд молекулаларни элиминация қилишга (йўқ қилишга) қаратилгандир, бироқ бу организмнинг тўқималарини йўқотиши билан – унинг касалланиши билан кечади. Аммо улар фаолликнинг доимий “ҳамрохлик” даражаси хос бўлган ИТ (иммунитет тизими) функцияларининг биргина намоён бўлиши эмас. Иммунитет тизими физиологик даражада цитокинларни ҳосил қилган ҳолда бир маромда ишламайди; унинг “ҳамрохлик” физиологик ишлаши тери ҳамда шиллиқ қаватларда доимий мавжуд бўладиган микроорганизмлар (вируслар, бактериялар, замбуруғлар) томонидан қўзғатилиб (стимуляция қилиб) турилади. Улар билан фаол тарзда ишга киришиш, уларнинг доимий элиминацияси, уларнинг тарқалишидан огоҳлатириш, уларни “назорат қилиш” – соғлом организм кафолати, ИТ функцияси меъёрида ишлаётганининг кўрсаткичи саналади.

Организмнинг “ноиммун”, **табиий ўзига хос бўлмаган қаршилик кўрсата олиш** механизмлари мавжуд. Уларга организмнинг ташқи агентлар: ташқи қопламалар (тери, шиллиқ қаватлар), механик (тўқималарни эшитиш, шиллиқ қават безлари ва киприклар ҳаракати, аксириш, ютал), физик механизмлар (қаршиликлар), кимёвий моддалар (хлорид, сут, ёғ кислоталарининг, қатор ферментлар, айниқса лизоцим – мурамидазларнинг батерицидли таъсирлари) киради.

Алоҳида турга тегишли бўлган касалликни юқтирмаслик (конституционал иммунитет) – бу мазкур турнинг моддалар алмашинуви жараёни билан генетик жиҳатдан шартли бўлган организмнинг ўзига хос бўлмаган қаршилик кўрсатиш вариантидир. У асосан қўзғатувчилар учун зарурий бўлган шароитларни мавжуд эмаслиги билан боғлиқдир. Масалан, ҳавонлар айрим турдаги инсонларда учрайдиган касалликлар билан касалланмайди (масалан, сифилис (захм), сўзак, дизентерия) ва аксинча, одамлар итлар ўлатини юқтирмайди.

Касаллик юқтирмасликнинг ушбу варианти ҳақиқий иммнитет саналмайди, негаки у иммунитет тизим орқали амалга ошмайди.

Ўзига хос бўлмаган (бетакрор, ўхшаши бўлмаган) касалликни юқтирмаслик ҳолатидан иммунитетнинг ўзига хос бўлмаган табиий омилларини ёки табиий туғма иммунитетни (*innatenaturalimmunity*) фарқлаб олиш лозим. Улар хўжайра ҳамда гуморал омилларни (факторларни) ўз ичига олади.

Гуморал омиллар орасида энг муҳимлари табиий, аввалги антителалар саналади. Бундай антителалар олдинига организмда кўплаб бактерия ҳамда вирусларга қарши унча кўп бўлмаган миқдорда тўпланган бўлади.

Иммунитетнинг ўзига хос бўлмаган гуморал факторлари бўлиб комплемент тизими, С-реактив оқсил, лизоцим ферменти, интерферонлар, цитокинлар ва бошқалар хизмат қилади. Хўжайра факторлари (омиллари) – бу ўз фаоллигини барча тўқималарда,

ғовакларда намоён этадиган фагоцитлар (моноцитлар, макрофаглар, полиморф ядроли лейкоцитлар) бўлиб, шиллиқ қават юзасига чиқиши ва у ерда ҳимоя вазифасини бажаришлари мумкин.

Орттирилган (мослашган) иммунитет ҳаёт давомида тайёр иммун факторларини олиш орқали ёки микроорганизмларнинг антителалари билан ИТ хўжайраларининг фаоллашуви натижаасида пайдо бўлади. Шунинг учун у *табиий* ҳамда *сунъий* бўлиб, улардан ҳар бири *фаол* ёки *пассив* бўлиши мумкин.

Табиий фаол иммунитет қўзғатувчилар билан контакт натижасида пайдо бўлади (касалликни бошидан кечириш ёки касаллик аломатлари намоён бўлмасдан контактга (алоқага) киришидан сўнг).

Табиий пассив иммунитет онадан йўлдош орқали (трансплацентар) ёки сут орқали тайёр ҳимоя факторлари – лимфоцитлар, антителалар, цитокинлар ва бошқалар ўтиши натижасида пайдо бўлади.

Сунъий фаол иммунитет организмга микроорганизмлар ёки уларнинг субстанциялари – антигенлар мавжуд бўлган вакциналар ва анатоксинларни юборишдан сўнг пайдо бўлади.

Сунъий пассив иммунитет организмга тайёр антителалар ёки иммун хўжайраларини киритгандан сўнг пайдо бўлади. Жумладан, бундай антитела иммунлаштирилган донор ёки ҳайвон қони зардобида ҳам мавжуд бўлади.

Орттирилган иммунитет белгилари (ўзига хосликлари):

- муайян патогенга (бактерия, вирусга) хослик;
- ўхшашлик ўзига хос рецепторларни ташувчи хотиранинг Т- ҳамда В-иммун хўжайралари борлигига ёки антителаларга хосликка боғлиқ;
- патоген билан қайтадан алоқага киришганда кучайиб боради;
- патогенга (аллергияга) кучли сезувчанлик кузатилиши мумкин;
- касалликнинг клиник белгилари намоён бўлган ҳолда патоген билан ИТ алоқага киришгандан сўнг пайдо бўлади; зарурий вакциналар ёрдамида ҳаракатга келиши мумкин.

Иммун жавоби (реакцияси) – бу барча лейкоцитлар ҳамда табиий иммунитетнинг гуморал факторлари учрайдиган патогенга ИТнинг реакциясининг айрим ҳолларда бўлиб турадиган ҳолатидир. Одатда, у инфект (инфекция) ёки бошқа турдаги антигеннинг кириб келишидан бошланиб, яллиғланиш реакциялари билан характерланади, антителалар ҳамда иммунли Т-лимфоцитларнинг ҳосил бўлиши билан кечади ва антигенларга *иммунологик хотиранинг* шаклланиши билан якунига етади. Аммо бундай тўлиқ иммунитетли жавоб реакцияси ҳар доим ҳам ривожлана бормайди; антигенларга жавоб реакцияси ўзига хос бўлмаган резистентлик ёки ўзига хос бўлмаган иммунитет – фагоцит даражасида тугайди, агар у етарли даражада самарадор бўлмаса.

Ноинфекцион иммунитет турлари:

1. “Она – ҳомила” тизимидаги *репродуктив иммунитет*. Бу онанинг ҳомила антигенларига реакциясининг йиғиндиси саналади, негаки у отадан олинган генлар натижаси ҳисобига ундан фарқланиб туради.

2. *Трансплантацион* иммунитет донорнинг органи ёки тўқималари реципиентга кўчириб ўтказилаётганда, қон қуйиш вақтида ҳамда лейкоцитлар билан эмлаш чоғида пайдо бўлади. Мазкур реакциялар лейкоцитлар – инсоннинг лейкоцитли антигенлари – HLA юзасидаги молекулаларнинг индивидуал тўпламлари бўлиши билан боғлиқ. Ушбу молекулалар тўплами фақатгина бир тухумдондан (бир уруғдан) бўлган эгзакларда ўхшаш бўлади.

3. *Ўсмага қарши* иммунитет – ўсма келтириб чиқарувчи хўжайраларга қарши йўналтирилган.

4. *Аутоиммунитет («аутоаллергия»)* – иммунитет тизимининг ўз антителаларига (оқсиллар, липопротеидларга, гликопротеинлар) жавоби (реакцияси). У иммунитет тизими орқали организмнинг ўз молекулалари иммун тизими томонидан “бегонадек” қабул қилиниб емирилиб кетгандаги “ўз” молекулаларини аниқлашнинг ишдан (издан) чиқиши билан белгиланади.

2.Иммунотерапия – иммунопрепаратлар ёрдамида инфекцион касалликларни даволаш. Иммунопрофилактика – сунъий имммунитетни яратиш ёки кучайтириш йўли билан инфекцион касалликлардан аҳолини оммавий ёки индивидуал ҳимоялаш методи.

Иммунопрофилактика қуйидагилардан иборат:

1. Ўзига хос – муайян қўзғатувчига қарши
   a. Фаол – вакциналарни киритиш йўли билан иммунитет ҳосил қилиш;
   b. Пассив - α – глобулин ҳамда зардобли препаратлар киритиш йўли билан иммунитет ҳосил қилиш;
2. Ғайри оддий – (ноодатий) умуман иммун тизимини фоллаштириш.

Вакцина турлари:

1. *Тирик* – табиатда мавжуд аттеуация қилинган (кучсизлантирилган) штамплар (шакллар)дан тайёрланади. Булар чечакка қарши вакциналар, полиомиелит вирусининг I ҳамда II серотиплари, касаллик вакциналари. Селекция йўли билан олиниши мумкин (БЦЖ, гриппозли). Улар организмда кўпайиб, касаллик юқтирмаслик ҳолатини келтириб чиқарган ҳолда вакцинал жараёнларни ҳосил қилиши мумкин. Бундай формаларнинг заралилигини йўқотишлари генетик бўлиб, аммо иммун тақсиллигига учраган кишиларда жиддий муаммолар вжудга келиши мумкин.
2. *Ўлик (ўлдирилган)* – юқори вирулентли штаммлардан тайёрланади, уларни физик (ҳарорат, радиация, ультрабинафша нурлари) ёки кимёвий (спирт, формальдегид) методлари билан ҳалок қилинади. Бундай вакциналар, реактогенлардан кам фойдаланилади (А гепатитига қарши кўк ютал вакцинаси).
3. *Кимёвий* – кимёвий йўл билан олинган (ичтерлама, бактериал) бактерияларнинг антигенларидан тайёрлашади.
4. *Анатоксинлар* – термостатда бир ой давомида формалиннинг 0.3 - 0.4% қайта ишланган эритмасидан иборат бактерияларнинг экзотоксинларидир. Ана шундай қайта ишлашлар натижасида заҳарлилик хусусиятлари йўқолиб кетади, бироқ иммуногенли бўлиб қолади.
5. *Умумлашган* – бир нечта компонентларга эга 1,2,3 ёки 4 типдаги вакциналар (АКДС).
6. *Гуруҳларга бирлаштирилган* – сунъий равишда микроорганизмларнинг антиген детерминантларидан тайёрланган бўлади.
7. *Векторли* (рекомбинантли) – ген инженерияси методи билан олинган. Методнинг моҳияти шундан иборат: протиктив антигенлар синтезига жавоб берувчи вирулент микроорганизм генлари бўлиб, кўпайтириш жараёнида керакли антигенларни тўплайдиган қандайдир зарарсиз микроорганизмнинг жамланмасига ўрнашиб олади.

Вакциналарга қўйиладиган талаблар:

1. Иммуногенлик – яққол иммун реакциясини келтириб чиқариши лозим;
2. Хавфсизлик;
3. Ареактогенлик – ножуя таъсирларни келтириб чиқармаслиги лозим;

4. Барқарорлик – ўз хусусиятларини сақлаб қолиши лозим;
5. Стандартлилик – микрооргназмлар, оқсиллар миқдорига кўра стандарлилик;
6. Бир гуруҳга бирлашиш имкони.

Эмлашдан кейинги иммунитет.

Эмлашдан кейинги иммунитет – эмлаш (вакцинация) қўлланилгандан сўнг ривожланадиган иммунитетдир. Унинг ривожланишига қуйидаги омиллар таъсир кўрсатади:

1. *Эмлашнинг ўзига боғлиқликлар*
   a. Препарат (дори) частотаси;
   b. Антигеннинг яшаш даври;
   c. доза (миқдор, меъёр)
   d. протектив антигенларнинг бўлиши;
   e. киритишнинг (жўнатишнинг) карралилиги;
2. *макроорганзмларга боғлиқ бўлган*
   a. индивидуал иммун реактивлигининг ҳолати;
   b. ёш;
   c. иммун тақсиллининг бўлиши;
   d. организмнинг умумий ҳолати;
3. *ташқи муҳитга боғлиқ бўлган*
   a. овқатланиш (озиқланиш);
   b. ҳаёт тарзи ва меҳнат шартлари;
   c. иқлим;
   d. муҳитнинг физик-кимёвий омиллари.

3. **Иммунитет назариялари**.

“Муҳитнинг камайиш” назарияси.

“Муҳитнинг камайиш” назарияси 1880-йилда Луи Пастерн томонидан таклиф қилинган бўлиб, орттирилган иммунитетни тушунтириб беришга қўйилган илк қадамлардан бири эди. Бир сафар бошдан кечирилган касаликдан сўнг юзага келган касалликни юқтирмаслик шу билан тушунтириб бериладики, микроблар организмда касаллик пайдо бўлганга қадар уларнинг ҳаёти учун зарур бўлган моддалардан фойдаланишган, шунинг учун улар унинг ичида яна кўпая олишмаган, шу тақлид улар узоқ муддат кўпайтирилгандан сўнг сунъий озуқа муҳити ичида кўпайишдан тўхтайди.

Уша даврга бактериларнинг кўпайиб боришнинг тўхташи организмда микробларнинг навбатдаги кўпайишига қаршилик қилувчи алоҳида турдаги маҳсулотларнинг тўпланиши билан тушунтириб бериладиган, Шово томонидан таклиф этилган иммунитетнинг рецептор назарияси ҳам киради. Иммунитетнинг рецепторли назарияси ҳам “муҳит тугаши” фарази каби ўйлаб чиқилган назрияга оид бўлсада, барибир улар қайсидир маънода объектив ҳақиқатни ўзида акс эттирган эди. Шово фаразида иммунизация ёки инфекция натижасида қандайдир янги иккинчи маротаба зарарланган ҳолатда микробларни фаоллигини тормозлайдган янги моддалар пайдо бўлишига шаъма қилинган. Кейинроқ кўрсатиб ўтилганидек, шундайлардан бири антителалар саналади.

Иммунитетнинг фагоцитар назарияси.

Унинг асосчиси И.И. Мечников бўлиб, ушбу назария касалликни юқтирмасликнинг илк тажрибада синалган ва асосланган назарияси эди. Унга Л. Пастер юқори баҳо бериб, ўзига хос бетакрор, янги йўналиш деб атайди. Илк бор 1883-йилда Одессада илгари сурилган назария кейинчалик Парижда И.И. Мечников ва унинг кўплаб ҳамкорлари ҳамда

шаогирдлари томонидан қайта ишлаб чиқилди. И.И. Мечников умуртқали ҳайвонларнинг ҳаракатчан хўжайраларининг озуқа луқмаларини ютиш, яъни овқат ҳазм бўлиши жараёнида иштирок этиш қобилияти организм учун хос бўлмаган барча нарсаларни: турли хил микроблар, инертли зарралар, тананинг ўлаётган зарралари ва қисмларини, барча турдаги "ёд" нарсаларни ютиш қобилиятидир деб таъкидлаайди. Инсонларда яна шунингдек амебоид ҳаракатчан хўжайралар – макрофаглар, нейтрофиллар ҳам мавжуд. Лекин улар ўзига хос бир турдаги озуқани – патоген микробларни "ейди". Тадрижий ривожланиш бир хўжайрали ҳайвонлардан тортиб, то умуртқали ҳайвонлар, шу жумладан инсонларда ҳам амебоид хўжайраларнинг ютиш қобилиятини сақлаб қолган. Бироқ ушбу хўжайраларнинг (тўқималарнинг) вазифаси юқори ривожланган организмларда бироз бошқачароқ – бу микроблар хўжумига қарши курашишдир.

Фагоцитар терапия (муолажа) кўп карра ўткир илмий мунозараларга сабаб бўлиб, унинг муаллифи кўп йиллар давомида ўз ғоясини оқлашига тўғри келган бўлиб, булар П. Баумгартен, Р. Кох, Р. Пфейффер, К. Флюгге сингари олимлар билан бутун оламга машҳур кишилар эди. Бироқ, вақт ҳамда далиллар инфекциялардан организм ҳимоясида фагоцитар реакцияларнинг дастлабки аҳамиятини тўлиқ оқлади ва иммунитетнинг фагоцитар назариясини бутун олам тан олди. Кейинчалик унга яна қўшимча ва аниқликлар киритилди. Фагоцитлар томонидан касаллик қўзғатувчи агентларнинг эгалланиши ҳамда ютиб юборилиши организмнинг ягона ҳимоя фактори эмас эканлиги ҳам таъкидланди. Фагоцитоз ўз ўзича унча катта аҳамиятга эга бўлмаган микроблар, масалан вируслар, мавжуд бўлиб бактериал инфекциялардаги сингари антителаларнинг олдиндан таъсиригина уларни эгаллаб олиш ва йўқ қилиш учун имконият яратиб бериши мумкин.

И.И. Мечников хўжайрали ҳимоя реакциясининг бир жиҳатини – фагоцитар жиҳатини таъкидлаб ўтган эди. Фаннинг келажакда ривожланиб бориши фагоцитар хўжайралар вазифаси хилма-хил эканлиги кўрсатиб берди: фагоцитоздан ташқари, улар иммунитет ҳосил бўлишда катта аҳамиятга эга бўлган антителалар, интерферон, лизоцим ва бошқа моддалар маҳсулотларида ҳам иштирок этади. Ундан ташқари, иммун реакцияларида нафақат лимфоцит тўқималар иштирок этади, балки бошқа тўқималар ҳам иштирок этади. Интерферон барча хўжайраларни (тўқималарни) ишлаб чиқариш хусусиятига эга. Секреция антителаларининг гликопротеинли фрагменти шиллиқ қаватларнинг эпителиал хўжайралари (тўқималари) билан ишлаб чиқарилади. Иммунитетнинг фагоцитар назарияси билан бир вақтда инфекциялардан ҳимояланишда асосий ролни микроблар ва уланинг яшаши учун зарарли бўлган, яъни уларни йўқ қилувчи моддаларни ўзида сақлайдиган организм суюқликлари ва шираларига (сокларга) (қон, лимфа, безлар) катта аҳамият қаратилган гуморал йўналиш ҳам ривожлана борди.

Иммунитетнинг гуморал ҳамда рецепторли назариялари.

Иммунитетнинг гуморал назариясини кўплаб йирик тадқиқодчилар яратишган бўлиб, шунинг учун ҳам антителалар билан боғлиқ кўплаб фундаментал кашфиётларни очиб берган бўлишига қарамасдан, уни П. Эрлих номи билан боғлаш адолатсиз бўлган бўлар эди. Й.Фодор (1887), сўнгра эса Ж.Наттолл (1888)лар қон зардобининг батерияцид хусусиятлари ҳақида маълумотларни келтириб ўтишган.

Г. Бухнер (1889) ушбу хусусият зардобда алоҳида ўзига хос термолабил "ҳимоя моддалари" бўлишига боғлиқ бўлиб, улар алексиналар деб номланади. И.И. Мечников лабораториясида иш олиб борган Ж. Борде (1898) цитоцид эффектида иштирок этиши ҳақида гувоҳлик берувчи зардоб субстратлари – термолабил комплемент ва термобарқарор антитела хусусиятларига кўра икки хил сустратлар ҳақида маълумот

беради. Гуморал иммунитет ҳосил бўлиши учун Э. Беринг ҳамда С. Китазато (1890)лар томонидан ишлаб чиқилган иммун зардобларга устунсимон ҳамда дифтерияли токсинларни йўқ қилиш имкони ва П. Эрлих (1891) томонидан очиб берилган, келиб чиқиши ўсимликка оид бўлган токсинларни йўқ қилувчи антителалар муҳим аҳамиятга эга. Вабо вибрионига резистентли денгиз чўчқаларидан олинган иммун зардобларида Р. Пфейффер (1894) микробларни эритиб юборадиган антителани топди; иммунитети йўқ ҳайвонларга ушбу зардобни юбориш вабо вибрионига чидамлиликни келтириб чиқариши аниқланди. Антителалар, агглюнитив микробларнинг очилиши (Грубер, Дархем, 1896), шунингдек уларнинг ҳаёт фаолиятидаги антителаларнинг (Краус, 1897) очиб берилиши гуморал омилларнинг бевосита микроблар ва уларнинг ҳаёт фаолияти маҳсулотларига таъсирини тасдиқлади. Дифтериянинг заҳарли шакли (формасини) даволаш учун зардобни олиш ғояси инфекциядан организмни ҳимоялашда гуморал омилларнинг роли борасидаги ғояни батамом тасдиқлаб берди.

Хўжайра ва гуморал иммунитет тарафдорларига мазкур йўналиш кескин ва муросасиз зиддиятлардан бўлиб қолди. Бироқ келажакдаги фаннинг ривожланиши иммунитетнинг хўжайра ҳамда гуморал омиллари орасида узвий боғлиқлик борлигини кўрсатиб берди. Масалан, опсонинлар, агглютининлар ва бошқа антителалар каби гуморал моддалар уларни фагоцитар хўжайралар билан эгаллаб олиш ва ҳазм қилиб юбориши учун имкон яратиб берди. Ўз навбатида, фагоцитар хўжайралар атитеталар маҳсулотига олиб келувчи кооператив хўжайраларнинг ўзаро таъсирларида иштирок этади.

Замонавий нуқтаи назардан иммунитетнинг ҳам гуморал, ҳам хўжайра назариялари унинг алоҳида жиҳатларини тўғри акс эттирган, яъни ҳодисани тўлиқ қамраб олмасдан, бир томонлама эди. Ҳар иккала назариянинг қадр-қимматини тан олишлик натижасида 1908-йилда, бир вақтнинг ўзида И.И. Мечников ҳамда П. Эрлихга иммунология ривожига қўшган буюк хизматлари учун Нобел мукофатининг топширилишига олиб келди. П. Эрлих (1897) хўжайралар томонидан антителар ҳосил қилиниши механизмига биринчилардан бўлиб кириб боришга уринди. Унинг таъкидлашича, сўнгиси, масалан токсин сингари антигенлар билан таъсирлашадиган хўжайралардан ҳосил бўлади. Бироқ П. Эрлихнинг мазкур ҳолати (қонуни) тасдиқланмай қолди. Устунсимон токсин (заҳарли модда) асаб толалари хўжайраларига нисбатан тропизмга эга, антитоксин эса бошқа антителалар сингари, антиген айнан қайси хўжайра тизимларига ҳалокатли таъсир этишидан қатъий назар плазматик хўжайралар томонидан ишлаб чиқарилади.

П. Эрлихнинг энг муҳим хизматларидан бири сиртқи (ён) занжирлар назарияси саналади. Токсинларнинг (заҳарли моддаларнинг) антитоксинлар ҳамда токсинларга таъсирчан хўжайралар билан таъсирлари асосини, бошқа хўжайра ҳамда антителалардаги сингари кимёвий принцип – ҳар бир антигенлар ҳамда антителар учун ўзига хос алоҳида структуралар - рецепторлар ташкил қилиб, улар орқали хўжайралар, антигенлар билан антителалар орасидаги таъсирлашишлар амалга оширлар эди. Моддаларни фиксация қилувчи (ишлаб чиқувчи) рецепторлар – хеморецепторлар, шунингдек антигенларни фиксация қилувчи рецепторлар ҳақида тасаввур (таълимот, тушунча) киритлган эди. Хўжайралардан ажралган рецепторлар, П. Эрлих фикрига кўра, антителалар саналади. П. Эрлих рецептив назарияни яратган ҳолда кўп жиҳатларда антителалар ҳосил бўлишнинг замонавий назарияларини, уларнинг антигенлар билан таъсирини олдиндан била олди. Т-хўжайраларда ўзига хос иммуноголубилинларни, В-хўжайралар ҳамда макрофагларда антигенларни аниқлайдиган рецепторларнинг, антителалар молекулалари ҳамда уларга коплементар бўлган детерминант гуруҳларда антигенларнинг бўлишини аниқлай

олишнинг ўзи замонавий иммунологиянинг энг муҳим ютуқларидан биридир. И.И. Мечников ҳамда П. Эрлихнинг иммунитетни тадқиқ этишдаги хўжайра ва гуморал йўналишлари борасидаги ишлари асосларга эга бўлиб мувофаққият билан ривожланиб бормоқда.

Иммунитетнинг умумий назарияси.

Умумий иммунология ривожланишига антителалар ҳосил бўлишининг клонал-селекцион назарияси муаллифи – М.Ф. Бернетнинг (1972) экспериментал-назарий тадқиқодлари салмоқли ҳисса қўшди. Ушбу назария иммунокомпетент хўжайраларни тадқиқ этиш, уларнинг антигенларни аниқлашдаги ўзига хос ролини, антителалар маҳсулотларини ўрганишга, иммунологик аллергия, толерантликнинг пайдо бўлишини тадқиқ этиш имконини берди.

Иммунитетнинг ўзига хос ва ўзига хос бўлмаган фактор ва механизмларини тадқиқ этишда муайян ютуқларга қарамасдан унинг кўплаб жиҳатлари ҳали ҳам тўлиқ очиб берилмаган. Нима учун айрим турдаги инфекцияларга (қизамиқ, сувчечак, паротит, туляремия ва бошқалар) организм кучли ва узоқ давом этувчи иммунитетни ҳосил қилиш имконига эга, организм орттириб олган бошқа турдаги инфекцияларга нисбатан эса иммунитет давомий эмас ва антиген муносабатдаги бир хил микроб маълум бир қисқа вақт оралиғида организмга қайтадан касалланишга шароит яратиши мумкин эканлиги номаълум. Шунингдек иммун факторларининг кичик самарадорлиги ва бактерияларни ташиш нисбати, яна организмда инфекцияларнинг даврий кучайиши, шу билан бирга бошқа касалликлар сингари стирал иммунитет билан якунига етиши мумкин бўлган, баъзан узоқ муддат давомида умрбод ажралиб қолиши мумкин бўлган, масалан оддий герпес вируси каби сурункали ҳамда латент (яширин) инфекцияларнинг самарадорлигининг камлиги маълум эмас. Айрим вақтларда иммунитет факторлари ва механизмлари инфекцион жараёнларни йўқ қилиб организмни патоген агентлардан озод қилиши, бошқа ҳолатларда эса узоқ йиллар давомида даврий равишда у ёки бу томонга ўзгаргарувчи микроб (ўпка сили) ҳамда организмлар орасидаги ўзига хос мувозанат ҳолатини келтириб чиқариши айнан нима учун рўй бериши аниқланмаган.

Афтидан, микроблардан организмни озод қилувчи ҳамда уларни юқтирмасликнинг барча инфекциялар учун ягона, универсал механизми мавжуд эмас. Турли хил инфекциялар патогенезининг ўзига хослиги иммунитетни таъминловчи механизмларнинг ўзига хосликларида ўз аксини топади, бироқ микроблар ва бошқа турдаги ёд антиген моддалардан ҳимоя услубини характерловчи умумий тамойиллар мавжуд. Бу нарса иммунитетнинг умумий назариясини яратиш учун асосни беради. Иммунитетнинг икки жиҳатини – хўжайра ҳамда гуморал жиҳатларини ажратилиши методик ҳамда педагогик тушунчалар билан ўз тасдиғини топган. Лекин ушбу методлардан бирортаси ҳам кузатилаётган ҳодисаларнинг барча жиҳатларининг моҳиятини ўзида акс эттириши мумкин бўлган иммунитет назариясини яратиш учун етарлича асосни бера олмайди. Сунъий равишда изоляция бўлувчи хўжайра факторлари ҳам, гуморал факторлар ҳам жараённинг фақат алоҳида жиҳатларини характерлайди, бироқ бутун бир жараённи тўлиқ характерлаб бермайди. Иммунитетнинг замонавий назариясини яратишда яна умумфизиологик факторлар ҳамда механизмлар: ҳароратнинг ортиши, без –ажратувчи функциялар, нейрогормонал таъсирлар, моддалар алмашинуви фаоллиги ва бошқалар бўлиши лозим. Организмни микроблар ва бошқа ёд антиген моддалардан ҳимоясини таъминлайдиган молекуляр, хўжайра (хўжайрали) умумфизиологик реакциялар ягона бир-бири билан узвий боғлиқ бўлган, тадрижий ривожланган ҳамда генетик жиҳадан

детерминант бўлиши лозим. Бундан табиийки, ёд антигенга иммун реакциясининг генетик детерминацияси янгидан пайдо бўлган фактор ҳамда механизмлар сингари иммунитетнинг замонавий назариясини яратишда ҳисобга олиниши лозим.

Иммун реакциялари нафақат микроблар ва уларнинг таъсирларидан ҳимоянинг ўзига хос функциясини бажаради, балки бошқа бир нисбатан физиологик бўлган функцияни ҳам бажаради. Иммун реакциялари организмни распираторли ва овқат ҳазм қилиш таркти орқали, яраланган тери орқали, шунингдек даволаш мақсадларида сунъий равишда киритилган қон зардоби ва дори-дармонлар орқали кириб келадиган турли хил номикроб антиген моддалардан қутқаришда иштирок этади. Реципиентнинг антигенларидан генетик жиҳатдан ажралиб турувчи барча ушбу субстратларга организм махсус, ҳам ўзига хос бўлмаган хўжайрали, гуморал ҳамда умумфизиологик реакцияларни деструкция қилувчи ва организмдан ҳайдаб чиқарувчи реакциялар орқали жавоб беради. Тажрибада синалаётган ҳайвонларда вирус этиологиясининг зарарли ўсмалари пайдо бўлишининг олидини олишда иммун реакцияларининг аҳамияти исбот қилинган.

Организмнинг иммун тизими соматик хўжайралар жамланмасининг генетик жиҳатдан доимийлигини назорат қилиш функциясини амалга оширади деган фараз айтилган (М.Ф. Бернет 1962; Р.В. Петров 1976). Ўзига хос ҳамда ўзига хос бўлмаган ҳимоя реакциялари ер юзида ҳаётнинг сақланиб қолиши учун муҳим рол ўйнайди.

Бироқ иммун реакцияларининг мукаммаллиги муайян шароитлардаги бошқа реакциялар сингари улар ҳам зарарли оқибатлар ҳам келтириши мумкин. Масалан, организмга бегона оқсилларни қайтадан иккинчи маротаба кириб келиши ўлим билан якунига етиши мумкин бўлган шиддатли ҳамда тезкор реакцияларни келтириб чиқариши мумкин. Яллиғланиш каби кучли реакцияларнинг ҳаёт учун муҳим органда кўпайиши баъзида тўқимлараги улкан ҳамда даволаб бўлмайдиган зарарланишларга олиб келиши нисбий номукаммаллик бўлиши мумкин.

Алоҳида ҳимоя факторларининг функцияси нафақат кучсизланган, балки ўзгарган бўлиши ҳам мумкин. Агар меъёрдаги иммун реакциялари бегона агентлар – бактериялар, токсинлар, вируслар ва бошқаларни йўқ қилишга йўналтирилган бўлса, патологияда ушбу реакциялар таъсир қилишни бошлайди ва улар ўзининг нормал, ўзгаришга учрамаган хўжайра ва тўқималарига таъсир эта бошлайди.

Шундай қилиб, ҳимоя воситалари бўлган иммун реакциялари муайян шароитларда патологик ҳолатлар: аллергия, аутоиммун жараёнларнинг сабабчиси бўлиши мумкин.

Иммунитетнинг селектив ҳамда инструктив назариялари.

П. Эрлих давридан бошлаб пайдо бўлган иммунологик ўзига хослик феноменига тегишли барча гипотетик тузилмаларнинг энг қисқартма шаклида икки гуруҳни: инструктив ҳамда селектив гуруҳларни ажартиб бериш мумкин.

Инструктив назарияларни антителаларнинг антигенларни боғловчи қисмини ҳосил қилувчи қисмга матрицалар – пассив материал сифатида қараб келинган. Шу назарияга кўра барча антителалар аминокислоталар қолдиғининг бир хил кетма-кетилигига эга. Фарқланиш учинчи структурага тегишли бўлиб, антиген атрофида антитела молекулаларининг якуний ҳосилалари пайдо бўлиши жараёнида вжудга келади. Иммунологик нуқтаи назардан улар тушунтириб берилмаган эди, биринчидан, негаки моляр нисбатда антителалар сони антигеннинг организмга тушиши миқдоридан катта, иккинчидан, ниманинг эвазига иммунологик хотира ҳосил бўлиши ҳақидаги саволларга жавоб берилмади. Назариялар иммунология ҳамда молекуляр биологиянинг замонавий далилларига (фактларига) зид бўлиб, шунчаки тарихий қизиқишни намоён этади.

Антителалар ўзгарувчанлигининг селектив назариялари нисбатан маҳсулдор бўлиб чиқди. Барча селектив (саралаш) назариялари асосида антителаларнинг ўзига хослиги олдиндан белгиланган ва антиген иммуноглобулинларнинг ўзига хослиги бўйича тегишли саралаш фактори сифатида намоён бўлади.

1995-йили селектив (сараланиш, саралаш) назарисини Н. Ерне илгари сурган эди. Унинг тасаввурларига кўра организмда турли ўзига хосликлар билан антитела мавжуд бўлади. Антитела керакли антиген билан таъсирлашгандан сўнг хўжайра мононукленлари томонидан ютилиб, дастлабки ўзига хослик антителаларининг ушбу хўжайралари билан фаол маҳсулот ҳосил бўлишига олиб келади.

Иммунологияда М.Ф. Бернетнинг (1959) иммунитетнинг клонал-селектив назарияси (уруғли саралаш) алоҳида ўрин тутади. Унда устунсимон гематоген хўжайрасидан лимфоцитларнинг ажралиб чиқишидаги ва антителалар синтезига жавоб берадиган керакли генларда мутацион ўзгаришларга олиб келувчи жараёнларда бир муайян ўзига хослик билан таъсирлашишга қодир бўлган клонлар (уруғлар) пайдо бўлади дейилади. Шу каби таъсирлашишлар натижасида ўзига хос сараланган клон пайдо бўлиб, у берилган ўзига хослик билан ё антителани беркитади, ёки қатъий бир хўжайра реакциясини таъминлаб беради. Берент томонидан илгани сурилган иммун тизими ҳосил бўлишининг клонал-селектив принципи ҳозирги кунда тўлиқ ўз исботини топди. Назариянинг камчилиги антителларнинг хилма-хил бўлиши фақатгина мутацион ўзгаришлар натижасида пайдо бўлади деган тасаввурнинг мавжудлигидир.

Ўзига хос бўлган клонлар селекцтясининг асосий принципи Л. Худнинг пайдо бўлган линия назариясида сақланиб қолган. Бироқ клонларнинг хилма хил бўлишига биринчи сабабни муаллифлар иммуноглобулинли генларнинг ўзгаришга учраш даражасининг юқорилиги билан эмас, уларда пайдо бўлган дастлабки вжудга келиш жараёнида кўрмоқдалар. Иммунитглобулинларнинг ўзгарувчанлигини назорат қилувчи V-генларнинг барча жамланмаси олдинига геномда тасвирланган бўлиб, авлоддан авлодга ўзгаришларсиз узатилиб келинмоқда. В-хўжайралар ривожланиши жараёнида иммуноглобулин генларнинг рекомбинацияси рўй бериб, алоҳида ажратиб олинган ва етилган В-хўжайра бир турдаги ўзига хос иммуноглобулинни ситез қилишга қодир. Шундай кўпгина ўзига хосликларга эга бўлган хўжайра муайян иммуноглобулинни ўзига хослиги жиҳатдан ишлаб чиқувчи В-хўжайралар клонининг манбаи саналади.

Барча мазкур назарий қоидаларни бирлаштирувчи ҳолат антиген – фақатгина селекция фактори, аммо ўзига хослик шаклланишида иштирок этмайди деган тушунчага ишонишдир.

2-мавзу: Фагоцитоз

Режа:

1.Фагоцитоз.

2.Фагоцитоз ҳамда коплемент тизим

3.фагоцитоз жараёни босқичлари

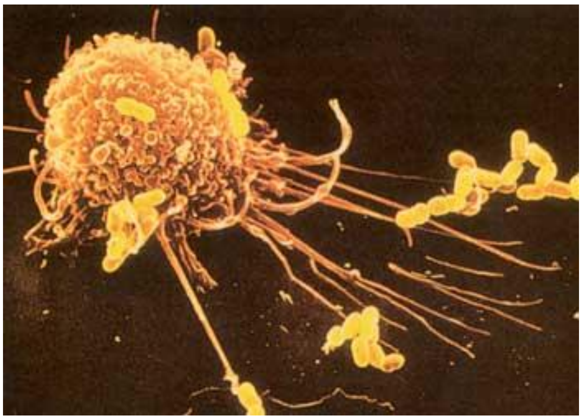
4.фатгоцитоз бошланиши

5.яллиғланиш

Резистентликнинг энг кучли омили ***фагоцитоз*** саналади. И.И.Мечников қон ва лимфаларнинг донсимон лейкоцитлари фагоцитар хусусиятларга эга бўлиб, асосан полимфорн ядроли нейтрофиллар бўлиб (макрофаглар – нейтрофиллар, эозинофиллар ҳамда базофиллар) ҳамда бошқачасига полиморф ядроли лейкоцитлар ёки граулоцитлар, шунингдек у макрофаглар деб номлаган ретикулоэндотелиал тизимнинг моноцитлари ёки турли хил хўжайларидир. Ҳозирги кунда макрофаглар деганда юқори фагоцитар фаолликка эга бўлган хўжайралар тушунилади. Улар олинадиган тўқимага боғлиқ ҳолда шакл ҳамда ўлчамига кўра фарқланади.

Фагоцитоз – бу вакуоллар – фагосомлар ҳосил бўлиши билан бегона (ёд, ўзга) хўжайра ёки заррачаларнинг ютилишидир (йўқ бўлиб кетиши).

Ҳосил бўлган вакуол (фагосома) 10-20 баробар пинсомлардан кўпроқдир. У лизосом билан қўшилиб кетгач фаголизосомани ҳасил қилиб натижада ферментлар фагоцитланган материални емирувчи хўжайра ичига кириб олади. Айнан унинг ичида гидролитик ферментлар фаоллиги ҳисобига патогеннинг тўлиқ ёки қисман емирилиши рўй беради. Микробли хўжайранинг емирилган компонентларининг бир қисми экстрацеллюляр муҳитда йўқ бўлиб кетса, қолган қисми фагоцит хўжайраларнинг юзасида қолиб кетади. (3 расм).



3 расм. Фагоцит (хўжайра, тўқима ҳосил қилувчи) хўжайралар бактерияларни эгаллаб олади (электрон микрофотография).

Фагоцитоз амалга ошишиши учун микробнинг микрофаг ёки макрофаг юзасида адгезияси рўй бериши лозим. Бу нарсага асосан углеводли қолдиқларнинг ўзаро таъсирлашуви ҳисобига эришилади. Бунда мембранали фагоцитнинг фаоллашуви рўй беради (phagos- ютувчи + kytos-хўжайра). Бир бирига яқин жойлашган рецепторлар кетама кет микроб юзасига қўшилишига қараб плазматик мембрана бегона заррача вакуолга қўшилмагунча заррача томон силжиб боради. Кейин эса цитоплазматик гранулалар фагосома билан қўшилиб кетиб унинг ичига ўзининг таркибини киритади. Бир дақиқа

мобайнида сўнгра эгаллаб олинган микроорганизм қатор батерицид кислородга боғлиқ ҳамда кислородга боғлиқ бўлмаган механизмларнинг таъсирига учрайди.

Айрим бактериялар кимёвий бирикмаларни ҳосил қилиб, улар лейкоцитларни жалб қилади – ушбу жараён хемотаксис номи билан машҳур (хемо- кимёвий; таксис – ҳаракат реакцияси); бир қатор бошқа бактериялар мембранага бирикади ёки ўз-ўзидан мембранага қўзғатувчи сигнал бериш қобилиятига эга. Аммо патоген микроорганизмлар доимий равишда мутацияга учраб турса ҳамда катта шакл ўзгаришига қодир бўлса ҳимоя механизмларининг назоратидан чиқиб кетади. Ушбу муаммони ҳал қилиш учун организм комплемент тизимини яратган. Айнан комплемент тизими фагоцитозни енгиллаштиради.

2.Фагоцитоз ҳамда комплемент тизими – юзаки ғовларни енгиб ўтган микроорганизмларга қарши организмнинг иккинчи ҳимоя линияси. Шаклсимон резистентлик тизимининг хўжайра факторлари (омиллари) – фагоцитлар, улар патоген микроорганизмлар ва бошқа генетик ёд материалларни ютиб, йўқ қилиб юборади. Улар полиморфо ядроли ёки гранулоцитлар – нейрофиллар, эозинофиллар ҳамда базофилллар (миелоэтик қатор хўжайралари билан) шунингдек моноцитлар ва тўқима макрофаглари билан тасвирланган. Лейкоцитларнинг энг муҳим гуруҳларидан бирини фагоцит ҳосил қилувчи хўжайралар: моноцитлар, макрофаглар ҳамда полиморф ядроли нейтрофиллар ташкил қилади. Улар микроорганизмларни ўз юзасида бир бирига боғлаш, сўнгра эса уларни ютиб йўқ қилиш қобилиятига эга. Ушбу функция аниқлаб олишнинг содда, ўзига хос бўлмаган механизмларига асосланган бўлиб, энг хилма хил микроблар маҳсулини бир бирига боғлаш имконини беради ва табиий иммунитетнинг кўринишини ўзида намоён этади. Фагоцитлар инфекцияларга қарши биринчи линияни ҳосил қилади.[3]

Организмни ҳимоялаш учун хўжайра ҳосил қилувчи хўжайраларнинг аҳамиятини илк бор иммунитетнинг фагоцитар (хўжайра) назариясинини ишлаб чиққан И.И.Мечников исботлаб берди.

3. Фагоцитоз жараёни қуидаги босқичлардан келиб чиқади:

- **Хемотаксис босқичи** макрофагларнинг хемотаксик факторларини (бактериал компенентлар, анафилотоксинлар, лимфокинлар ва бошқалар) ажратадиган фагоцитоз (масалан, микробли хўжайра) объектига йўналган ҳаракатларидан иборатдир. Бактериал хўжайраларнинг компоненти, комплементнинг фаоллашув маҳсулотлари, масалан C5a ҳамда ажралиб чиқадиган цитокинлар ва хемокинлар инфекция ва яллиғланиш ўчоғига фагоцитар хўжайраларни жалб этади.
- **Адгезия босқичи** 2 механизм орқали амалга ошади: иммун ҳамда ноиммун. Ноиммун (иммунитетсиз) фагоцитоз турли хил молекулалар (масалан лектинларнинг) ёрдамида макрофагнинг юзасидаги антиген адсорбцияси ҳисобига амалга ошади. Иммунитетли фагоцитозда компонентнинг C3b-компонентига ҳамда иммуноглобулинларига макрофагларнинг Fc-рецепторлари иштирок этади (қатнашади). Айрим ҳолатларда макрофаг ўз юзасида антителаларни ташийди унинг эвазига нишон-хўжайрага бирлашади. Бошқа ҳолатларда - Fc-рецептор ёрдамида у ҳосил бўлган иммун комплексини тўплайди. Фагоцитозни кучайтирувчи комплементнинг антителалари ҳамда факторлари опсонимлар деб номланади.
- **Эндоцитоз босқичи** (ютилиш). Бунда фагоцитоз мембранасининг инвагинацияси ҳосил бўлиши билан ўсимтали фагоцитоз объектининг ўраб олиниши билан

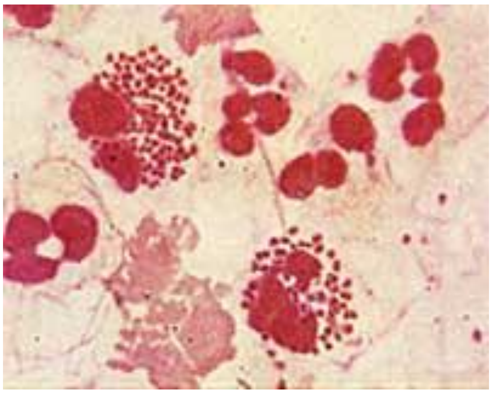
фагосомалар рўй беради. Кейинчалик фагосома лизосомалар билан аралашиб кетиб, фаголизосомани ҳосил қилади.

- **Хўжайра ичидаги ҳазм бўлиш**. Лизосомлар фагосомга интилиб, сўнгра лизосома ҳамда фагосома қобиқлари қўшилиб кетиб, лизосом ферментлари фаглозосомга ажарлиб чиқади. Фагоцитга (хўжайра) учраган микроорганизмлар турли хил микробицид омиллар комплексининг ҳужумига учрайди.
-

4 рсам. Фагоцитоз кетма-кетлиги

4.Фагоцитоз бошланиши:

Фагоцитар реакцияларнинг якунийлиги. Хўжайра ҳосил қилувчи хўжайраларнинг микробицид потенциали патоген микроорганизмларнинг катта қисмига қарши самаралидир (якуний фагоцитоз), бироқ айрим қўзғатувчилар унинг таъсирига резистент бўлиб, фагоцитлар ичида узоқ вақт яшашга қодир бўлади. Кўплаб факултатив ҳамда облигат хўжайра ичи паразитлари нафақат яшаб қолиш қобилиятини сақлаб қолади, балки хўжайра ичида кўпайиш қобилиятига эга. Мазкур ҳолатда фагоцитоз якунига етмаган ҳолатда қолади.



5 расм. Якунланмаган фагоцитоз. Менингококклар (кичик диплококклар) катта миқдорда яшаб қолишга қодир бўлган ҳолда фагоцитлар ичида жойлашган бўлади

Тўлақонли фагоцит учун муайян кучнинг фагоцитар стимули (қўзғатувчиси) керак бўлади:

А. Микробли омиллар. Микроб/фагоцитнинг (1:1) нисбатан паст нисбатида реакция деярли бўлмайди. 25:1 гача нисбатнинг ортиб бориши жараённи бироз қўзғатиб, 60:1 гача нисбатда 80% га яқин микроблар фагоцитланиб (хўжайра ҳосил қилиб), аммо кейинчалик нисбатнинг ортиши фагоцитозни кескин ошириб юборади.

Б. Фагоцитларнинг универсал қўзғатувчилари опсонизация қилинган заррачалар ёки иммунли комплекслар саналади. опсонизация – фагоцитозни енгиллаштирувчи жараён.

Опсонинларнинг (антителаларнинг) бактерияларнинг юзаки антенлари билан боғланиши билан изоҳланади.

В. Лимфокинлар, гамма-интерферон – маҳаллий хўжайра-воситали иммун реакциясида Т-лимфоцитлар билан фаоллаштириб ҳосил қилинган медиаторлар макрофагларни фаоллаштириб, бошқа яллиғланган хўжайраларни жалб қилади.

Фагоцитоз фаоллигини характерлаш учун фагоцитар кўрсаткич киритилган. Уни аниқлаш учун бир фагоцит томонидан ютиб юбориладиган бактерияларнинг сонини микроскоп остида ҳисоб-китоб қилинади.

Аммо айрим ҳолатларда фагоцит ҳаттоки унинг ичида кўпайишга қодир бўлган микроорганизмларнинг муайян турларини ҳалок қила олмаслиги ҳам мумкин. Айнан шунинг учун фагоцитоз организмни зарарланишдан ҳар доим ҳам ҳимоя қилишни таъминлай олмаслиги мумкин. Фагоцитозга организмда хўжайралар орасидаги суюқлик циркуляцияси тизимининг бўлиши таъсир кўрсатади. Хўжайралараро суюқликнинг томирли транспорти тўқимага зарарланган факторларнинг кириб бориш жойларидаги фагоцитларнинг нисбатан тезроқ концентрацияси билан изоҳланиб, шу орқали фагоцитларни керакли нуқтага жалб қилувчи кимёвий моддаларнинг (медиаторлар) таъсир кучайиши ва йўналиш олишига замин яратади.

Фагоцитоз – нафақат бегона моддаларни йўқ қилиш, балки иммун реакциялари ҳамда иммун ва яллиғланиш реакциялари медиаторлари секрециясининг ишга тушиши учун антигеннинг намоён бўлишидир. Макрофаглар тизими – нафақат табиий резистентлик (шаклий иммунитет) марказий ҳалқаси, балки орттирилган иммунитет, иммун реакциясидаги хўжайраларнинг кооперациясида муҳим рол ўйнайди.

Яллиғланиш организмнинг турли хил тўқималар зарарланишига ҳимоя реакцияси бўлиб, фагоцитозга нисбатан эволюциянинг юқори босқичидир ва юқори асаб толалари ҳамда қон айланиш тизимига эга юқори (онгли) ривожланган организмлар учун хосдир.

Инфекцион касалликлар турли хил қон томирли ҳамда хўжайрали реакциялар билан кечади, шунингдек қатор яллиғланиш реакциялари медаторларининг ишга тушиши (гистамин, серотонин, кинин, яллиғланиш ўткир фомасининг оқсиллари, лейкотриенлар ҳамда простагландинлар, цитокинлар, комплемент тизимининг) билан кечади.

Кўплаб бактериал маҳсулотлар биологик фаол маҳсулотлар – цитокинлар, жумладан интерлейкинларнинг ажралишига жавоб берувчи лимфоцитлар ҳамда макрофагал-моноцитар тизим хўжайраларини фаоллаштиради. Уларни хўжайрали иммун реакциялари медиаторлари сифатида таърифлаш мумкин. Яллиғланиш реакцияларида фагоцитларни фаоллаштирувчи қатламнинг адгезив хусусиятларини ҳамда қон томирларнинг ўтказувчанлигини оширувчи иситмани келтириб чиқарувчи **интерлейкин-1 (ИЛ-1)** эгаллайди.

Шундай қилиб, яллиғланиш жараёни – бу исталган хоссанинг зарарловчи омили орқали таъсирлашиши натижасида ўзгарган тўқиманинг зарарланган қисмининг қайта тикланишини таъминловчи маҳаллий компенсаторли механизмидир. Эволюция жараёнида маҳаллий ҳимоядан фарқли равишда ҳимоянинг ўзига хос тизими пайдо бўлган бўлиб, фагоцитозда бир бутун организм сифатида таъсир қилади. Бу биологик келиб чиқишга эга зарарли омиллардан оргиназм ҳимоясига йўналтирилган иммунитет тизимидир. Иммунитет тизими организмнинг барча тирик зарраларини ҳимоя қилиб, локал ўзиига хос бўлмаган механизмлар ўз имкониятларини йўқотганда ишга тушадиган юқори даражада ихтисослашган тизим саналади.

3-мавзу: Иммун тизими марказий органларининг морфункционал характеристикаси

Режа:

1. Иммун тизими тушунчаси.
2. Иммун тизимининг марказий органлари.

1.Иммун тизими тушунчаси.

Иммун тизимини бир бутун тарзда тадқиқ этишда унинг морфологик чегараларини билиб, фақат ушбу тизимга хос бўлган функционал жиҳатларни аниқлаб берадиган факторларни топиб олиш лозим бўлади.

Иоффе ҳамда Куртис (1970) лимфоид ҳамда қон ишлаб чиқариш тизимларини ягона лимфомиелоид комплексга бирлаштиришди. У мехзенхимал келиб чиқишга эга бўлган хўжайраларни ўзида сақловчи органлар ҳамда тўқималар, паренхим тизимидан иборатдир. Унинг таркибига қуйидагилар киради: илик, тимус, талоқ, лимфоцит тугунлари, ошқозоннинг димфоид тўқимаси ҳамда бириктирувчи тўқима. Комплекснинг функционал вазифаси – қон ишлаб чиқаришни таъминлаш (миелопоэз) ҳамда иммун тизими хўжайраларини (тўқималарини) ҳосил бўлишини таъминлаш (лимфопоэз). Комплекс органлари ҳамда тўқималари орасида лифо ҳамда миелопоэз (илик, талоқ) тарзида кўринадиган фақатгина лифопоэз (тимус, лимфотик тугунлар, ошқозоннинг лимфоид тўқималари) ва “аралаш” тугунлар содир бўладиган ҳақиқий лимфоид ҳосилалар мавжуд.

Лимфоцитлар иликнинг устунсимон тўқималаридан (хўжайраларидан) ҳосил бўлиб, марказий лифоид органларда: иликнинг B-лимфоцитларига, тимуснинг T-лимфоцитларига ажралади. Ушбу органлардан улар қон айланиш тизими орқали периферик лимфоид тўқималарга – лимфатик тугунларга, талоққа, ичаклар билан бирикган лимфоид тўқимага (пейеровлар, тошмалар, кўр ичак, бодомсимон без) кўчиб ўтади. Лимфоцитларнинг иммун тизими марказий органларидан периферияга кўчиши (ҳаракати) асосий кўчиш йўли санлади.

Шундай қилиб, *иммун тизими* – бу барча лимфоцит органлар ҳамда тананинг лимфатик тўқималари жамланмасидар.

Лифоид органлар – бу иммун хўжайралари ҳосил бўлиб, улар ўзига хос иммун тизимини вжудга келтирадиган функционал тўимали ҳосилалардир.

Иммун тизими органлари ичида қуйидагилар фарқланади:

1. Марказий: илик, карамсимон без (тимус), бурса (қушларда).
2. Периферик: қон, лимфа, талоқ, лимфатик тугунлар.
3. Лимфоэпитеал ҳосилалар тизими: нафас олиш ҳамда сийдик йўллари, ошқозон ичак трактининг шиллиқ қаватларида лимфоид тўқималар ҳосил бўлиши.

2.иммун тизимининг марказий органлари.

Илик бир вақтнинг ўзида ҳам қон ишлаб чиқарувчи, ҳам иммун тизим саналади. Иликнинг умумий массаси 2,5 – 3 кг. Қизил ҳамда сариқ иликлар фарқланади.

Илик тнукасимон суяклар ичидаги бўшлиқда бўлиб, ретикуляр строма, жипс ҳолда жолашган гемопоэтик ҳамда лимфоид тўқималаар, шунингдек капиллярларнинг тармоқланган тизимларининг тўқималарининг бирлашишидан иборат.

Иликнинг асосий вазифаси – лифоцитлар ва қон хўжайралари маҳсулоти.

Функционал вазифасига кўра қизил иликда миелоид (гемоцитопоэтик) ҳамда лимфоид тўқималар фарқланиб, улардан қон, монцитлар ҳамда B-лимфоцитлар ҳосил бўлади.

Иликнинг хўжайра (тўқима) элементлари ривожланиши дифференцировканинг олти куртагининг бошланишини берадиган полипотент стволли (танали) қон ишлаб чиқарувчи хўжайрадан (ҚИХ) бошланади:

1) *Тромбоцитлар ҳосил бўлиши билан якунига етадиган мегокарицион*;

2) *Қондаги кислородини ташувчи ядросиз эритроцитларнинг ҳосил бўлиши билан Эритроцитар*;

3) *Учта мустақил хўжайра (тўқима) турлари: базофиллар, эозинофиллар, нейтрофиллар ҳосил бўлишига олиб келадиган дифференцировканинг учта қўшимча йўналишларидан иборат гарнуоцитар; ушбу тўқималар (хўжайралар) яллиғланиш ва фагоцитоз жараёнларида бевосита иштирок этиб, шу тариқа патогенлардан ҳимоянинг ўзига хос бўлмаган иштирокчилари саналишади.*

4) *Моноцитар-макрофагол; илик жойлашган жойда дифференцировка мазкур йўналишда қонга кўчиб ўтувчи моноцитлар ҳосил бўлиши билан якунига етиб; тўқимали макрофаг кўринишидаги етилган якуний формалар орган ҳамда тўқималарнинг турли хил жойларида кенгайиб, улар ўзига хос номларга эга бўлган, булар: бириктирувчи тўқиманинг гистиоцитлари, жигарнинг юлдузсимон ретикулоцитлари, талоқ макрофаглари, лимфа тугунлари макрофаглари, перитонеал макрофаглар, зардобли макрофаглар, асаб толалари микроглияси хўжайралари (тўқималари)*;

5) Т-хўжайрали; иликнинг дифференциациясидаги (ўзгаришидаги) ушбу ўсимта фақат ривожланишнинг бошланғич босқични – Т-хўжайраларининг аждоди лимфоид устунли (устунсимон) хўжайрадан ҳосил бўлиши жараёнидан ўтади; клонлашувчи Т-хўжайраларнинг турли хил субпопуляциялари етилишининг асосий жараёни тимусда рўй беради;

6) В-хўжайра; Т-хўжайрали йўналишдан фарқли равишда В-хўжайрали дифференцировка амалий жиҳатдан тўлиқ якунига етиши билан характерланади.

Сариқ илик асосан ретикуляр тўқиманинг ўрнини эгаллаган ёғ тўқимасида тўпланган. Сариқ иликда қон ҳосил қилувчи элементлар мавжуд эмас. Аммо катта миқдордаги қон йўқотишда сариқ иликда ҳам қон билан кириб келадиган устунсимон хўжайралар ҳисобига қон ишлаб чиқариш учоқлари пайдо бўлиши мумкин.

Тимус (карам безиֹ, бўқоқ бези) кўкрак суягининг юқори қисмида кўкрак қафаси бўшлиғида жойлашган. Бири бирига жипс сиқилган шакли ҳамда ўлчамига кўра бир хил бўлмаган икки қисмдан иборат. Ташқи томондан у бириктирувчи тўқимадан иборат капсула билан қопланган. Орган ичида ундан тасма – тўсиқ тарқалади. Улар безнинг бутун бир тўқимасини кичик қисмларга ажратади. Карам безида безли хўжайралар жойлашган марказий оч рангдаги мия моддаси ҳамда лимфоцитлар кўп бўлган нисбатан тўқроқ рангдаги энса мия қобиғи моддаси фарқланади. Мия қобиғи алоҳида “ғиштчалардан” тузилганга ўхшаш Кларк фоллкулларидан ҳосил бўлган. Жипс жойлашган лимфоцитлар ҳамда улар орасида жойлашган макрофаглар биргаликда элементар таркибий гистологик бирликни ҳосил қилган ҳолда эпиттелиал хўжайралар билан ўраб олинган. Медуляр ҳудудда лимфоцитлардан эркин бўлган Гассал бузоғи деб ном олган доирасимон эпителиал хўжайралар кузатилади. Тимуснинг хўжайра таркиби 4-6 кунда тўлиқ янгиланади. Тимусдан периферик лимфоид тўқималарга 5% га яқин янги ҳосил бўлган лимфоцитлар кўчиб ўтади. Тимусда ҳосил бўлувчи бошқа кўплаб хўжайралар учун у “ҳалок қилувчи қабрга” айланади: хўжайралар 3 – 4 кун мобайнида ҳалок бўлади.

Ҳалок бўлиш сабаблари ёритиб берилмаган.

Бурса (Фабрициус сумкаси) қушлардаги иммун тизимининг марказий органи саналади. Бурса инсон аппендикси, кўр ичакка ўхшаб кетади.

Фабрициус сумкаси – қушлар ахлатхонасининг орқа қисмида жойлашган лимфо-эпителиал орган. Сумка деразаси ичак эпителиясига ўхшаш цилиндирсимон эпителияси тўшалган. Сумканинг асосий таркибий элементи бўлиб мия суяли ва мия ҳудудлари билан биргаликдаги лимфоид тугунчалар хизмат қилади. Мия ҳудуди лимфоцитларнинг бир нечта жипс қаватига эга. Уларнинг тагида базал эпителиал қават жойлашган. Ретикуллоцитларнинг марказий қисмида асосан кичик лимфоцитлар жойлашган. Мия ҳудудининг периферияси бўйлаб лимфоцид қаторнинг кичикроқ етилган базофил хўжайралари жойлашган.

4-мавзу: Иммун тизимининг периферик органларининг морфофункционал характеристикаси

Режа:

1.Иммун тизимининг периферик органлари

2.Лимфоцэпитеал ҳосилалар тизими

1. Иммун тизимининг периферик органлари

ИТнинг периферик органларига *қора талоқ, лимфатик тугунлар ҳамда ҳосилалар, миндалинлар* кириб, улар ичида Т ҳамда В зоналар (ҳудудлар) бўлиб, унинг ичида мос равишда Т- ҳамда В- лимфоцитлар етилади.

Талоқ – асосий магистрал томирлар бўйлаб қон оқими йўлидаги чап қовурғада, қориндан чапда жойлашган қон ишлаб чиқарувчи шунингдек иммун тизимининг преиферик органи. Ҳар куни у орқали 800 мл қон ўтади. Бу қон оқими йўлига бевосита тушиб қолиб ҳалок бўлган формен элементлар ва микроорганизмлар, бегона (ёд) оқсиллар учун қудратли фильтр ҳисобланади. Талоқ антигенни ичкарига киритишдаги антителаларнинг асосий манбаи саналади. Айнан талоқда бошқа органдагиларга нисбатан аввалроқ антигенларни киритишга JgM синтези бошланади. Талоқ лейкоцитлар ҳамда макрофаглар билан фагоцитозни стимулловчи омилларни ишлаб чиқаради.

Талоқ ташқи томондан бириктирувчи тўқимали капсулалар билан ўралган бўлиб, ундан тўсиқлар (пойдеворлар) – трабекуллар тарқалади. Талоқ таркиб топишининг характерли жиҳати қизил ҳамда оқ пульпалар – икки гистологик жиҳатдан фарқланувчи қисмлар бўлишидир. Оқ пульпа (бузоқча мальпигиевлари) эксцентрик жиҳатдан артериал канали атрофида жойлашган лимфоцитлар тўпланишидан иборатдир. Қизил пульпа катта миққдордаги эритроцитларнинг, шунингдек макрофагларнинг, мегакариоцитларнинг лимфоцитларнинг оқ пульпасидан шу ерга кўчиб ўтувчи гранулоцитларининг тўпланиш жойидир. Қизил ҳамда оқ пульпалар орасида муайян чегара йўқ ва улар орасида қисман хўжайра алмашинуви рўй беради.

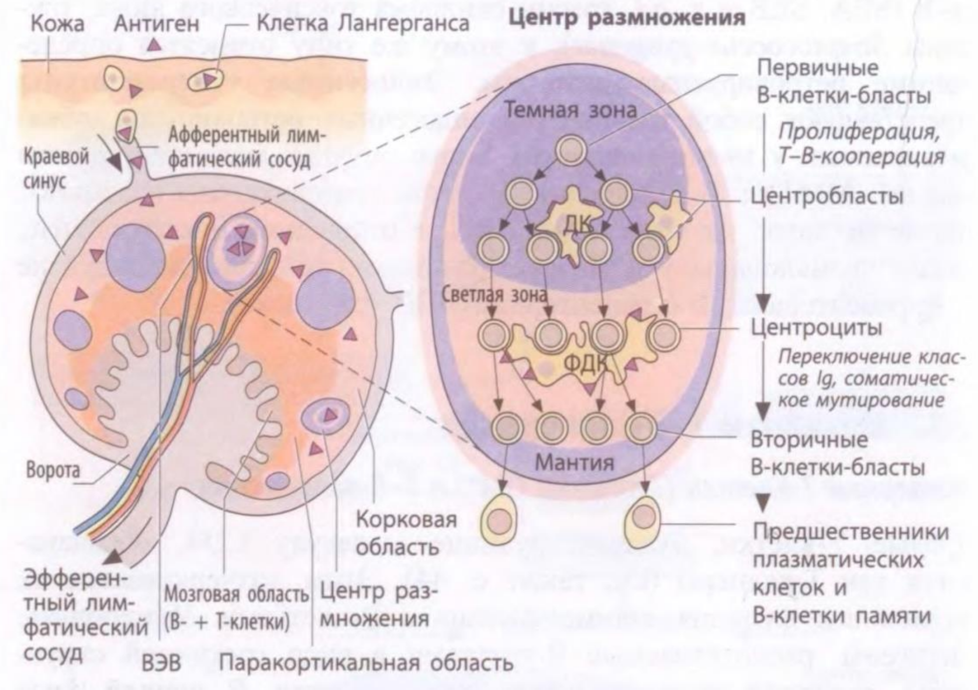
Иммунологик вазиятларни (ҳолатларни) таҳлил қилиш учун оқ пульпа ҳамда оқ ва қизил пульпалар орасидаги чегаравий ҳудуди анчайин қизиқдир. Айнан шу ерда Т-ҳамда В-лимфоцитлар тўпланади. Т-хўжайралар периартериал муфталарни ҳосил қилган ҳолда артериоллар атрофида жойлашади. В-хўжайралар оралиқ, маргинал ҳудудларда жойлашган ҳомила марказларини таркибига киради. қизил пульпада шунингдек лимфоцитлар ҳамда плазмоцитлар учрайди, аммо улар мазкур ҳудудда морфологик жиҳатдан тўпланадиган тўдаларни ҳосил қиламайди. Қизил пульпанинг лимфоцитлари веноз синуслари орқали талоқни ташлаб кетадиган Т-хўжайралар саналади. Ушбу ҳудуднинг плазмоцитлари ҳомила марказларидан чиққан дифференцировкасини якунига етказган В-хўжайралар саналади.

Лимфоцит тугунлар – биологик фильтрлар вазифасини бажаради. Улар лимфатик оқимларга тўқима ҳамда органлардан лимфоцит томирлар бўйлаб лимфалар тўпланиши йўлида жойлашади. Улар яхши ҳимояланган жойларда ва буғимлар соҳасида жойлашади. Тугунлар ўлчами инсонда меъёр шароитларида 3 дан 30 мм гача ўзгариб туради.

Тугун ташқи томондан бириктирувчи тўқимали капсула билан қопланган. Бевосита капсула остида четки (четли, четда жойлашган) синус жойлашаган бўлиб, у ерга периферия билан лимфоцитларни олиб келувчи лимфа оқиб келади. Четки синусдан лимфа хўжайралар билн бирга орган қаланлигини тешиб ўтиб сўнгра эфферент томирда

тўпланадиган оралиқ синусларга ўтади. Томирнинг чиқиш жойи тугун дарвозаси деб аталади. Дарвоза орқали тугун ичкарисига қон ташувчи томирлар ўтади. Тугуннинг лимфоид тўқимаси қобиқли қаватга (пўстлоқ) ҳамда мия моддасига (медулга) бўлинади. Пўстлоқ қавати бирламчи ва иккиламчи фолликулаларга тўпланган лимфоид хўжайраларнинг жипс ўрами билан характерланади. Бирламчи фолликулалар органнинг табиий гистологик тузилишидан иборатдир. Иккиламчи фолликулалар (кўпайишнинг ҳомила марказлари) фаол пролифелирация соҳасига оид хўжайралардан иборат шаффоф марказий қисмнинг бўлиши билан ажралиб туради. Иккиламчи фолликулалар орган ичига антигенлар тушишига жавобан ҳосил бўлади.

Антигенлар махсус макрофаглар томонидан эгаллаб олинади. Талоқда четки зона макрофаглари қондаги антигенларни эгаллаб олади. Ҳар бир лимфотугун ўзининг артериал ҳамда вена қон айланиши тизимига эга. Қон томирларидан махсус юқори эндотелиал венулалар (ЮЭВ) Т- ҳамда В-хўжайралар орқали лимфотугуннинг паракортикал соҳасига боради. Бу Т-хўжайрали лимфотугун. Пўстлоқли соҳа (қисм) В-хўжайралар тўпланишига (бирламчи фолликулалар) эга. Лимфотугуннинг пўстлоқли соҳасидаги антигенли стимуляциядан сўнг кўпайиш марказларига эга иккиламчи фолликулалар ҳосил бўлади (чапда) – бу ерда В-хўжайраларининг фаол пролиферацияси рўй беради. В-хўжайраларнинг дифференцировкаси (фарқланиши) антигенларни презентация қилувчи дендритли хўжайралар (ДХ) билан жадал таъсирлашиш амалга ошадиган энса (бош) қисмида бирламчи В-хўжайра соҳаси пролиферациясидан бошланади. Шаффоф зонада lg класслари ҳамда соматик мутациялар ўзагариши рўй беради. Бунда ФДХ (фолликуляр дендрит хўжайралар) В-хўжайраларни стимуллаб иммунологик хотирани таъминлайди. Иккиламчи В-хўжайра-бластлар плазматик хўжайраларга, ёки хотиранинг В-хўжайраларига дифференциацияланиши (ўзгариши) мумкин. Лимфоцитлар лимфа тугунларини фақат эфферент (чиқарувчи) лимфотик томирлар оқали чиқиб кетади (6 расм).[4]



6 расм. Лимфатик тугун ва кўпайиш марказининг тузилиши.[4]

Лимфатик тугуннинг пўстлоқ қисми тимусга боғлиқ бўлмаган зона ёки В-зоналар – иликдан шу ерга кўчиб ўтувчи В-хўжайралар концентрацияси ўрни деган номга эга. Пўстлоқ ҳамда медулла (паракортикал зона) орасидаги зона (ҳудуд) тимусга боғлиқ зона ёки Т-зона деб номланади. Тугуннинг ушбу қисми тимусдан бу ерга келадиган Т-хўжайралар билан эгаллаб олинган.

Т-хўжайралар улуши 65% га тўғри келиб, В-хўжайралар улуши эса тугуннинг барча лимфоцитларининг 28% ни ташкил қилади. Кўпайиш марказида турли хил даражада етилган В-лимфоцитлардан ташқари строма таркибига кирувчи дендрит хўжайралар ҳамда фагоцитар фаоллик билан эркин макрофаглар яхши кўриниб турибди. Ушбу барча хўжайралар иммун жавоби (реакцияси) ривожида уларнинг мувофаққиятли таъсирлашиши учун реал шарт-шароитларни яратади.

2.Лимфоэпитеал ҳосилалар тизими.

Ҳалқумнинг лимфоид ҳосилалари – бу лимфоид ҳалқум ҳалқасининг 6 бодомсимон безидир. Ҳар бир бодомсимон без – бу лимфоид тўқималарнинг каттагина тўпланишидир. Бодомсимон безлар юзаси нотекис, гуёки жарликларга эгадек. Ушбу ҳалқалар (нокесликлар) крипталар деб аталади. Улар овқат, чанг ва бошқаларнинг зарраларини ушлаб қолади. Бу ерга микроорганизмлар тушиб қолган ҳолда кўпайиб боради ва иммунологик реакция ишга тушиши учун сигнал ишга тушишига хизмат қилади.

Қизилўнгачнинг лимфоидли ҳосилалар

Қизилўнгачнинг шиллиқ қаватида, шунингдек уларнинг орасида унинг бурмалари ичида лимфоид тугунлар жойлашган бўлади. Овқат массалари йўлида жойлашган ҳолда ҳамда лимфоид тугунлар антиген таъсир кўрсатиб, орган деворларини бегона материаллардан генетик ҳимоя қилиш ва назорат қилиш вазифаларини бажаради. Лимфоид тугунлар бутун бир тана узунлигида занжирни ҳосил қилиб бурмаларнинг илон изи юришини такрорлайди. Бундан ташқари, қизилўнгач деворларида занжирлар орасида чўзилиб кетган қоришиқ тарқалган хўжайралар (тўқималар) деб номланган хўжайралар мавжуд.

Ошқазоннинг лимфоидли ҳосилалар

Ошқазоннинг шиллиқ қаватида В- ҳамда Т-хўжайралар популяциясига оид лимфоцитлар, плазматик хўжайралар ҳамда макрофаглар бор. Онтогенезнинг турли босқичларида лимфоид тугунларнинг тўпланиши ошқазоннинг турли қисмларида турлича ўзгариб туради.

Ичакнинг лимфоидли ҳосилалари

Йўғон ҳамда ингичка ичак деворларида лимфоид ҳосилалар анатомик хусусиятларга эга. Мазкур органларнинг тузилиши ҳамда иммунологик функцияси ингичка ва йўғон ичакнинг физиологик вазифаларига мос келади.

Лимфоид аппарат ўз ичига қуйидагиларни олади: лимфоид (пейеровлар), бир дона лимфоид тугунлари, қоришиқ жойлашган лимфоцитлар. Йўғон ичак бошланишида лимфоид тугунли унинг чувалчангсимон ўсимтаси жойлашган бўлади.

Нафас олиш органларининг лимфоидли ҳосилалар

Ҳаво билан бирга бегона ва ёд бўлган заррачалар тушиб қоладиган нафас олиш органлари деворларида иммун ҳимоясининг яхши ривожланган аппарати бор. Бу кекирдак, трахея ҳамда эпителий қопламалари остидаги бронхларнинг шиллиқ қаватида бронхларга жамланган лимфоид тўқималар дея ном олган лимфоид қаторнинг кўплаб хўжайралари

жойлашган лимфоид тўқималарнинг жамланишидир (тўпланишидир).

Лимфоид тўқималарнинг тўпланиши (лимфоид тугунлар) ёшга, шунингдек организмнинг функционал ҳолатига боғлиқдир.

Сийдик айириш йўлларининг лимфоид ҳосилалари

Сийдик айириш йўлларининг деворларидаги бурмалар (тўпламлар) уларнинг ичига ташқаридан кўтарилувчи йўл билан тушадиган ёки уларнинг юқори қисмларида ҳосил бўладиган бегона моддаларга нисбатан “қўриқловчи” функцияни бажаради.

5-мавзу: Иммун тизими хўжайралари

Режа:

1.Нейтрофил гранулоцитлар

2.Эозинофил гранулоцитлар

3.Базофил гранулоцитлар

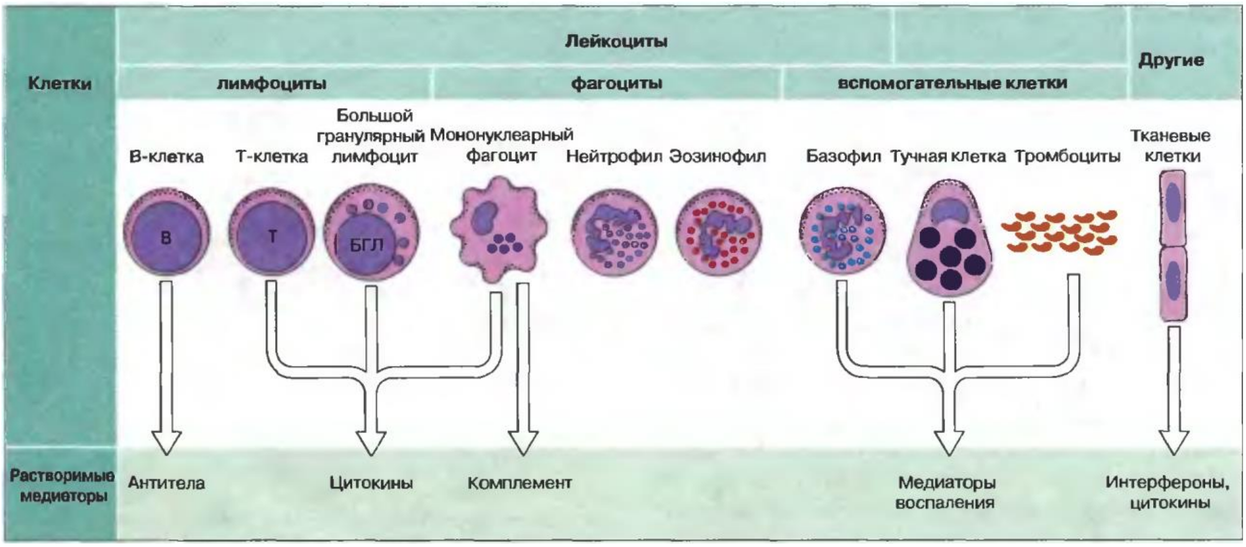
4.Моноцит

Иммун тизими хўжайраларига *лимфоцитлар, макрофаглар ва бошқа антигенли хўжайралар* (А-хўжайралар, инглизча accessory- қўшимча, ёрдамчи) шунингдек *хўжайраларнинг учинчи популяцияси* деб номланган хўжайралар, яъни А-хўжаралар, В- ҳамда Т- лимфоцитларнинг асосий сиртқи маркерларига эга бўлмаган хўжайралар киради.

Иммун жавобида қатор хўжайралар ҳамда улар томонидан ажратиладиган эритмали маҳсулотлар киради. Ҳар доим марказий рол лейкоцитларга тегишли бўлади, бироқ бошқа хўжайралар ҳам (масалан, тўқималар) лимфоцитларга сигналларни юбориб, Т-хўжайралар ҳамда макрофаглар томонидан ажартиладиган цитокинларга жавоб берган ҳолда каттагина ҳиссани қўшиб борадилар. 7 расмда организмнинг иммунологик реакцияларида иштирко этувчи асосий хўжайра ҳамда молекулалар санаб ўтилган.[5]

Функционал хусусиятларига кўра барча иммунокомпонентли хўжайралар *эффекторли ҳамда регуляторли* турларга ажратилади. Иммун жавобида хўжайраларнинг таъсирлашуви гуморал медиаторлар – **цитокинлар** ёрдамида амалга оширилади. Иммун тизимининг асосий хўжайралари – Т- ҳамда В- лимфоцитларидир.

Иммунокомпонентли хўжайралар – бу иммнун тизими таркибига кирувчи хўжайралардир. Бурча ушбу хўжайралар қизил иликнинг ягона асосий устунсимон хўжайраларидан пайдо бўлади. Барча хўжайралар (тўқималар) 2 турга: гранулоцитлар (донсимон) ҳамда агранулоцитлар (донсимон бўлмаган) турларга ажратилади.



7 расм. Иммун тизимининг асосий вазифалари.[6]

Гранулоцитларга қуйидагилар киради:

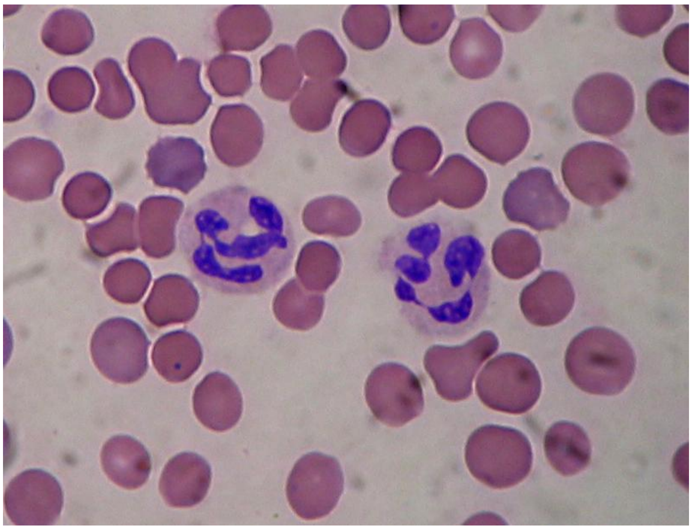
- нейтрофиллар
- эозинофиллар
- базофиллар

Агранулоцитларга қуйидагилар киради:

- макрофаглар
- лимфоцитлар (B, T)

Нейтрофил гранулоцитлар ёки *нейтрофиллар, сигмент ядродли нейтрофиллар, нейтрофил лейкоцитлар* – Романов бўёғи билан улар бўялганда тақир (шўр) эозин билан бўялгандек бўлиши, фақатгина эозин билан бўяладиган асосий бўёқлардан фарқли равишда, фақат асосий бўёқлар билан бўяладиган базофиллардан фарқли ўларoқ улар жадал бўялганлиги боис нейтрофиллар дея ном олган гранулоцитар лейкоцитларнинг кенгжа тури саналади.

Етилган нейтрофиллар сегментар ядрога эга, яъни полиморф ядроли лейкоцитларга ёки полиморфнуклеарларга оид бўлади. Улар классик фагоцитлар саналади: ёпишқоқлик, ҳаркатчанлик, хемостаксисга бўлган қобилият, шунингдек заррачаларни (масалан бактерияларни) эгаллаб олиш қобилятига эга бўлади.



8 расм. Нейтрофиллар

Меъёридаги етилган сегмент ядроли нейрофиллар қондаги умумий лейкоцитлар миқдорининг 47% дан 72% гача миқдорни ташкил этган ҳолда инсон қонидаги циркуляция вазифасини бажарувчи лейкоцитларнинг асосий тури саналади. Яна 1 – 5 % меъёрида таёқчасимон ядроли нейтрофиллар деб ном олган – ядро сегментациясининг етилган нейтрофиллари учун хосликка эга бўлмаган таёқчасимон тўлиқ ядрога эга функционал жиҳатдан етилмаган ёш нейтрофиллар мавжуд.

Нейтрофиллар фаол амёбасимон ҳаракатларга, экстравазацияга ҳамда хемотаксисга (яраланган ёки яллиғланган жой томон ҳаракатлинишга) қодирдирлар.

Нейтрофиллар фагоцитозга қодир бўлиб, бунда улар микрофаглар саналади, яъни нисбатан унча катта бўлмаган ёд зарралар ёки хўжайраларни ютиб юбориш қобилиятига эга. Бегона заррачалар фагоцитлангандан сўнг одатда нейтрофиллар нобуд бўлади ва улар яллиғланиш ўчоғида иммун хўжайраларининг хемотаксиси ва яллиғланишни кучайтирувчи бактерия ҳамда замбруғларни зарарловчи биологик фаол моддаларни ажратиб чиқаради.

Нейтрофиллар гипохлорит – кучли антибактериал агентгача бўлган хлор анионини оксидлашга қодир бўлган катта миқдордаги миелопероксидазларга эга. Миелопероксидлар гемомоддали оқсиллар сингари яшил тусга эга бўлиб, нейтрофилларнинг рангини, йиринг рангини ва бошқа нейтрофилларга бой бўлган ажралмаларнинг рангини кўрсатиб беради. Яллиғланиш сабаби бўлиб хизмат қилувчи йирингли микроорганизмлар ва емирилган тўқималарнинг яллиғланишидан хўжайрали детрит билан биргаликда нобуд бўлган нейтрофиллар йиринг дея аталувчи массаларни ташкил этади.

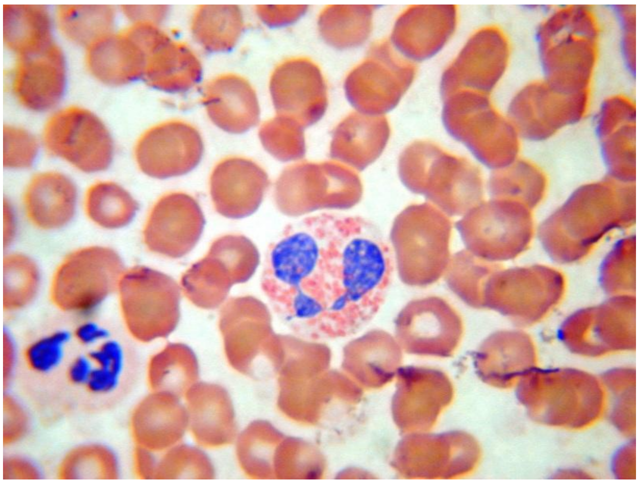
Қондаги нейтрофиллар миқдорининг ортиб кетиши нисбий нейтрофилёз ёки нисбий нейтрофил лейкоцитоз деб номланади. Қондаги нейтрофилларнинг абсалют миқдорининг ортиши абсолют нейтрофилёз деб номланади. Қондаги нейтрофилларнинг камайиши нисбий нейтропения деб аталади. Қондаги абсолют нейтрофиллар миқдорининг камайиши абсолют нейтропения тарзида ифода этилади.

Нейтрофиллар вирусли инфекциялардан ҳимоялашда нисбатан камроқ, батериал ҳамда замбуруғли инфекциялардан ҳимоялашда эса – муҳим ролни бажаради. Ўсмаларга қарши курашиш ёки антигельминт ҳимояда нейтрофиллар деярли аҳамият касб этмайди.

Нейтрофил жавоб (нейтрофиллар билан яллиғланиш ўчоғининг инфильтрацияси, қондаги нейтрофиллар миқдорининг ортиши, илик билан нейтрофил маҳсулотининг кучайишини кўрсатувчи "ёш" шаклларнинг улуши ортиб бориши билан лейкоцитар формулаларнинг чапга силжиши) – бактериал ҳамда кўплаб бошқа инфекцияларга дастлабки жавоб реакциясидир. Ўткир яллиғланиш ҳамда инфекция касалликларида нейтрофил жавоби (реакцияси) ҳар доим ўзига хос лимфоцитар бўлади. Сурункали яллиғланиш ҳамда инфекцияларда нейтрофилларнинг роли аҳамиятсиз ҳамда лимфоцитар жавоб катта ҳамият касб этади (лимфоцитлар билан яллиғланиш ўчоғи инфильтрацияси, қондаги абсолют ёки нисбий лимфоцитоз).

Эозинофил гранулоцитлар *ёки эозинофиллар, сегментар ядроли эозинофиллар, эозинофил лейкоцитлар* – қондаги гранулоцитар лейкоцитлар кичик тури.

Эозинофиллар деб номланишига сабаб Романовск бўёғи бўйича бўяшда улар интенсив равишда тақир (шўр) бўёқ эозин билан бўялади ҳамда базофиллар (фақат асосий бўёқлар билан бўяладиган) нейтрофиллардан (ҳар иккала турдаги бўёқни ютадиган) фарқли равишда асосий бўёқлар билан бўялмайди. Эозинофилнинг ажралиб турадиган белгилари икки паллали ядродир (нейтрофилда у 4-5 палладан иборат бўлса, базофилда эса сегмент ҳолатда).



9 расм. Эозинофиллар

Эозинофиллар фаол амеобоид ҳаракатга, экстравазацияга (қон ишлаб айланиш деворлари ташқарисига кириб бориш) хемотаксисга (тўқима ўзарарланган ёки яллиғланган жойларга томон ҳаракат қилиб бориши) қодирдирлар.

Эозинофиллар нейтрофиллар каби фагоцитозга қодир бўлиб, шу билан бирга микрофаглар саналади, яъни макрофаглардан фарқли равишда нисбатан кичик бўлган ёд (бегона) зарраларни ёки хўжайраларни ютиб юборишга қодирдирлар. Бироқ эозинофил классик фагоцит эмас, унинг асосий роли фагоцитозда эмас. Уларнинг энг муҳим хусусиятлари – IgE учун ўзига хос Fc-рецепторлари экспрессиясидир. Бу физиологик жиҳатда кучли цитотоксик хусусиятларда намоён бўлади, эозинфилларнинг фагоцитар хусусиятларида намоён бўлмайди, уларнинг паразитларга қарши иммунитетида фаол иштирок этишда намоён бўлади. Бироқ Е синфдаги (классдаги) антитела маҳсулотларининг ортиб кетиши тезлик билан авж оладиган аллергик реакцияларга (анафилактик шок) олиб келиб, шу турдаги барча аллергияларнинг асосий механизми бўлиши мумкин.

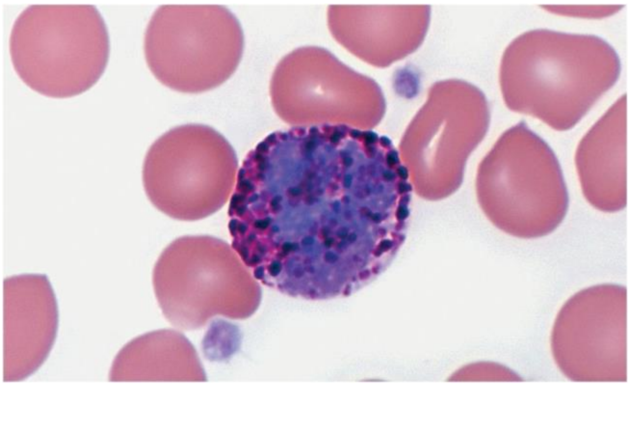
Шунингдек эозинофиллар гистаминларни ва аллергия ҳамда яллиғланишнинг қатор бошқа медиаторларини ютиш ва боғлаш хусусиятига эга. Улар шунингдек зарурияти бўлганда базофилларга ўхшаган мазкур моддаларни чиқариб юбориш (бўшатиб юбориш) қобилиятига ҳам эга. Яъни эозинофиллар ҳам проаллергик, ҳам антиаллергик ҳимоя ролини бажаришга қодир. Қондаги эозинофилларнинг фоизли миқдори аллергик ҳолатларда ортиб боради.

Эозинофиллар нейтрофилларга қараганда камроқ. Эозинофилларнинг катта қисми тўқималарга тушиб узоқ вақт уша жойда жойлашган ҳолда қонда кўп вақт қолмайди.

Инсон учун нормал даража бир микролитрга 120 – 350 эозинофил саналади.

Базофил гранулоцитлар ёки *базофиллар, сегмент ядроли базофиллар, базофил лейкоцитлар* – граулоцитли лейкоцитларнинг кичик тури. Кўпинча гистамин ҳамда бошқа аллергомедиаторларнинг гранулалари билан цитоплазманинг беркилиб қолиши сабабли кўринмайдиган, S-симон ядрога эга. Базофиллар Романовск бўёғи билан бўяшда интенсив равишда асосий рангни ютгани ҳамда фақат эозин билан бўяладиган эозинофиллардан, ҳар иккала бўёқни ютиб юборадиган нейтрофиллардан фарқли равишда тақир (шўр) эозин билан бўялмайди.

Базофиллар – жуда йирик гранулоцитлар: улар нейтрофиллардан ҳам, эозинофиллардан ҳам йирикроқдир. Базофиллар гранулалари катта миқдордаги гистамин, серотин, лейкотриен, простагладин ва бошқа аллергия ҳамда яллиғланиш медиаторларини сақлайди.



10 расм. Базофиллар

Базофиллар тез рўй берадиган аллергик реакцияларнинг ривожланишида фаол иштирок этади (аналитик шок реакциялари). Базофиллар лаброцит вазифадоши (ўтмишдоши) деган нотўғри фикр ҳам мавжуд. Йўғон хўжайралар базофилларга жуда ҳам ўхшайди. Ҳар иккала хўжайра грануляцияга эга, гистамин ҳамда гепарин сақлайди. Яна ҳар иккала хўжайра Е иммуноглобулин билан бирикканда гистамин ажратади. Ушбу ўхшашлик кўпчиликни йўғон хўжайралар тўқималардаги базофиллардир деган фиркга боришга мажбур этган. Ундан ташқари, улар иликда умумий ўтмишдошга (вазифадошга) эга. Шу билан бирга базофиллар иликни деярли етилган ҳолда тарк этиб, шу билан биргаликда йўғон хўжайралар сингари етилмаган кўринишда ҳаракат қилади фақат вақт ўтиши билан тўқималарни тарк этади. Базофиллар туфайли ҳашоратлар ёки ҳайвонлар заҳри дарҳол тўқималарда блокланиб, бутун тана бўйлаб тарқалиб кетмайди. Шунингдек базофиллар гепарин ёрдамида қоннинг ивиб қолишини тартибга солади. Аммо барибир дастлабки хулоса тўғри: базофиллар тўқима лаброцитлари ёки йўғон хўжайраларнинг бевосита қариндоши саналади. Тўқима лаброцитлари сингари базофиллар сиртида Е иммуноглобулинлар олиб юриб, дегрануляцига (ташқи муҳитга гранула сақловчи моддаларни ажратишига) ёки аутолизга (эришга, хўжайралар лизисига) қодирдирлар. Базофил дегрануляцияси ёки лизисида катта миқдордаги гистамин, серотин, лейкотриен, простагладин ва бошқа биологик фаол моддаларни ажратади. Бу аллергенлар таъсирида аллергия ёки яллиғланишнинг кузатилиши билан изоҳланади.

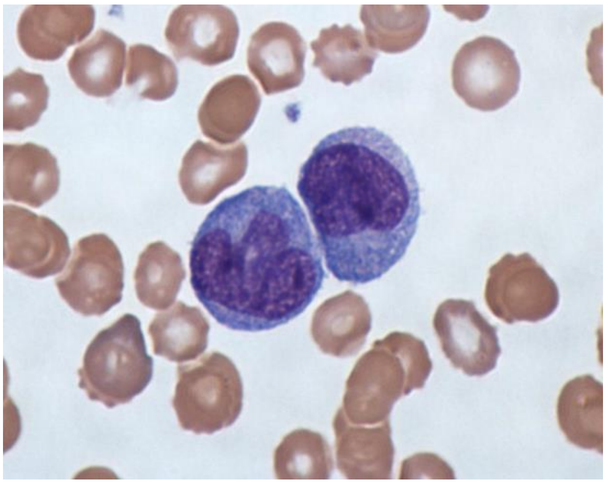
Базофиллар экстравазацияга (қон томирларидан ташқарига чиқиши) қодир бўлиб, қўшимчасига қон томирлари йўлидан ташқарида резидент тўқимали лаброцитларга айланган ҳолда (йўғон хўжайралар) яшаши мумкин.

Базофиллар хемотаксисга ва фагоцитозга қодир. Ундан ташқари, чамаси, фагоцитоз базофиллар учун на асос, на табиий фаоллик саналмайди. Уларнинг ягона функцияси – суюқлик ва бошқа гранулоцитлар оқимининг ортишига, томирларнинг ўтказувчанлигининг ккенгайишига, қон айланишининг (оқимининг) кучайишига олиб келувчи бир лаҳзалик (тезда рўй берадиган) дегрануляциядир. Бошқача қилиб айтганда, базофилларнинг асосий вазифаси бошқа қолган граулоцитларни яллиғланиш ўчоғига кўчишидир.

Моноцит – цитоплазма ичида азурофил донсимон ва юмшоқ хроматин тармоққа эга бўлган эксцентрик ҳолда жойлашган полиморф ядроли 18 – 20 мкм диаметрли агранулоцитлар гуруҳининг йирик етилган бир ядроли лейкоцити. Моноцитлар ҳам лимфоцитлар сингари сегментлашмаган ядрога эга. Моноцит – периферик қоннинг нисбатан фаол фагоцитидир. Йирик ловиясимон, хроматин ядроли ҳамда цитоплазманинг катта миқдорига эга бўлган овалсмон хўжайра ичида кўплаб лизосомалар мавжуд.

Қондан ташқари, ушбу хўжайралар катта миқдорда лимфатик тугунларда, альвеола деворларида ҳамда жигар, талоқ ва иликнинг ғовакларида учрайди.

Моноцитлар қонда 2-3 кун бўлиб, сўнгра улар атрофдаги тўқималарга ўтади ва шу ерда етилиб, тўқима макрофагларига – гистиоцитларга айланади. Шунингдек моноцитлар Лангерганс хўжайралари, микроглия ва бошқа қайта ишланувчи ҳамда антигеннинг кўринишига эга бўлган хўжайраларнинг ўтмишдоши (вазифадоши) саналади (11 расм).



.

11 расм. Моноцитлар

Моноцитлар ёрқин ифодаланган фагоцитар функцияга эга. Периферик қоннинг бу энг йирик хўжайраларидир, улар макрофаглар саналади, яъни нисбатан катта миқдордаги заррачалар ҳамда хўжайраларни ютиши ёки бўлмаса катта миқдордаги майда зарраларни ўзлаштириши мумкин, одатда улар фагоцитланиш жараёнидан сўнг ҳалок бўлмайди. Мана шулар билан улар макрофаглардан – нейтрофиллар ҳамда унча катта бўлмаган миқдорда кичик заррачаларни ютувчи ва одатда фагоцитланишдан сўнг ҳалок бўлувчи эозинофиллардан фарқланиб туришади.

Моноцитлар нейтрофиллар фаол бўлмаган ҳолатдаги тақир (шўр) муҳитда микробларни фагоцитлашга қодир. Микробларни, ҳалок (нобуд) бўлган лейкоцитларни, тўқималарнинг зараланган хўжайраларини фагоцитлаган ҳолда моноцитлар яллиғланиш жойларини тозалаб, уни регенерацияга тайёрлайди. Мазкур хўжайралар емирилмаган ўзга жисмлар атрофини чегараловчи вални ҳосил қилади.

Фаоллаштирилган моноцитлар ҳамда тўқимали макрофаглар:

- цитотаксинларни, интерлейкин (ИЛ1), ўсма (шиш) некрози факторини (ФНО), интерферонни ишлаб чиқарган ҳолда ўсмага, вирусга, микробларга ҳамда паразитларга қарши иммунитетни амалга оширади.
- Гемопоэзни (қон ишлаб чиқариш) бошқаришда иштирок этади.
- Организмнинг ўзига хос иммун реакцияси шаклланишида иштирок этади.

Моноцитлар қон айланиш тизими йўлларидан чиққан ҳолда нейтрофиллар билан асосий “профессионал фагоцитлар” бўлган макрофагларга айланади. Бироқ, макрофаглар ўлчамига кўра каттароқ ва нейтрофилларга қараганда кўпроқ вақт яшайди. Макрофагларнинг ўтмишдош хўжайралари – моноцитлар иликдан чиқиб, бир неча сутка мобайнида қонда айланиб юради, сўнгра эса тўқималарга ўтиб ўша ерда ўсади. Шу пайтда уларда лизосома ҳамда митохондрия миқдори ортиб боради. Яллиғланиш ўчоқлари яқинида улар бўлиниб кўпайиши мумкин.

Моноцитлар тўқималарга кўчиб, резидентли тўқима макрофагларига айланишга қодир. Моноцитлар шунингдек бошқа макрофаглар сингари антигенлар процессингини бажариб, Т-лимфоцитларга антигенларни олиб келиши мумкин, яъни иммун тизимининг антигенни таъминловчи хўжайралари бўлиши мумкин.

Макрофаглар – бу бактерияларни фаол тарзда емирувчи хўжайралардир. Макрофаглар яллиғланиш ўчоқларида катта миқдорда тўпланади. Нейтрофиллар билан

таққослаганда моноцитлар бактерияларга нисбатан вирусларга бироз фаолроқ ҳамда бегона антигенлар билан реакция чоғида юқолиб кетмайди, шунинг учун вируслар билан яллиғланиш (жароҳатланиш) ўчоқларида йиринг ҳосил бўлмайди. Шунингдек моноцитлар сурункали яллиғланиш ўчоқларида тўпланади.

Моноцитлар иммун тизимининг бошқа ҳалқаларининг ишлашига таъсир кўрсатувчи эриган цитокинларга секрецияланади. Моноцитлар билан секрецияланадиган цитокинлар монокинлар деб аталади.

Моноцитлар комплемент тизимининг алоҳида компонентларини синтезлайди. Улар антигенни аниқлаб (топиб) уни иммун кўринишига ўтказади.

Моноцитлар қон ивишини кучайтирувчи омиллар (тромбоксанлар, тромбопластинлар) ҳамда фибринозни таъминловчи омиллар (плазминоген активаторлари) сифатида ишлайди. B– ҳамда T- лифмфоуитларидан фарқли равишда макрофаглар ҳамда моноцитлар антигенни топиш хусусиятига эга эмас.

6-мавзу: Т- и В- лимфоцитлар.

Режа:

1.Лимфоцитлар

2.Т-лимфоцитлар

3.В-лимфоцитлар

4.Табиий киллерлар (нобуд қилувчилар)

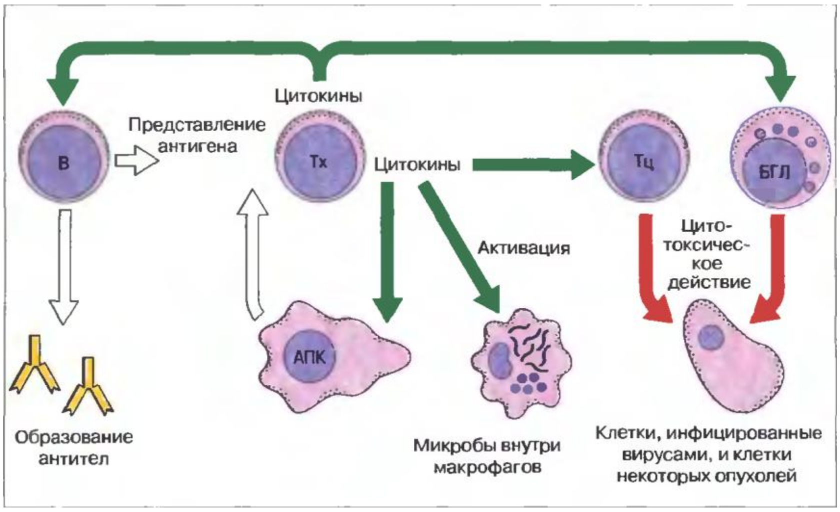
5.Ҳимоя комплексли моддалар

Лимфоцитлар – бу организмнинг турли хил атигенларни топиш ҳамда фарқлаш ва маълум бир антиген билан контактга киришганда жавоб реакциясини бера оладиган ягона хўжайралардир.

Организмда лимфоцитлар лимфоид тўқималар ҳосил бўлиш зоналарида доимий равишда айланиб туради. Лимфоцитларнинг лимфоид органларидаги жойлашуви ҳамда қон айланиш ва лимфа тугунлари бўйлаб оқими тартибли ва турли хил субпопуляция функциялари билан узвий боғликдир.

Лимфоцитлар антигенларни ўзига хос топиш учун жавоб берадиган икки катта популяци – В-хўжайралар ҳамда Т-хўжайраларга ажралади.[7]

Лимфоцитлар айланиб туриш ҳолатида бўлади, яъни доимий равишда қон, лимфа ҳамда лимфоид органлар орасида доимий равишда алмашинув жараёни рўй бериб туради. Бу ўзига хос иммун реакцияси амалга ошиши учун зарурдир, негаки иммун тизими тананинг ҳар қандай қисмига тушган бегона (ёд) антигенларга жавоб беришга тайёр туриши лозим.



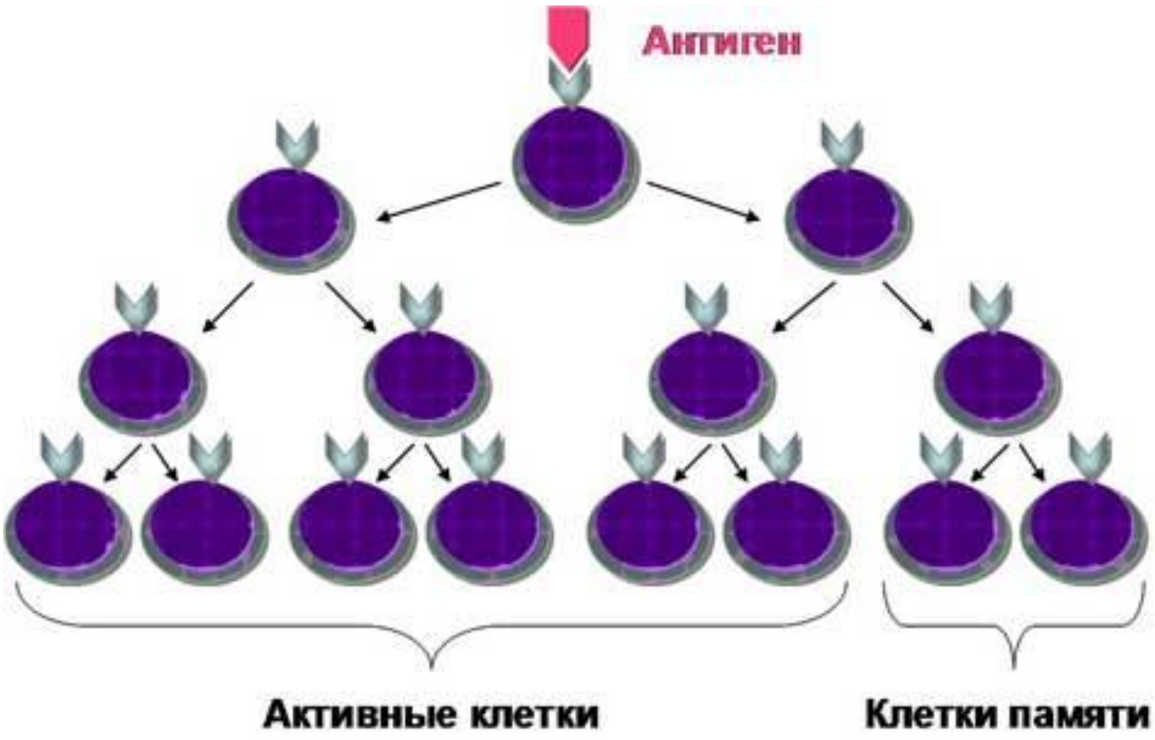
1.6 расм. Лимфоцитларнинг асосий функцияси (вазифаси) [8]

Ҳар бир алоҳида антиген лимфоцитлар популяциясининг фақатгина унча катта бўлмаган қисми билан топилгани боис, фақат доимий рециркуляция у учун антиген ташувчи рецепторлар ташувчи ўзига хос бирликка эга лимфоцитлар билан ҳар бир антиген учрашиши учун шароит яратиши мумкин.

Лимфоцитлар ушбу антигенни учратиб ҳамда аниқлаб **кўпаяди** профлиферация) ҳамда клонал селекция сабаб **дифференцияга (бўлинишга)** учрайди. Улардан катта қисми антигенларни йўқ қилишда иштирок этади, кичик қисми эса **хотирани** фаоллаштирувчи узоқ муддат яшовчи хўжайралар кўринишида қолади ҳамда мазкур ҳолатда ҳимоя жараёнида иштирок этмайди.

Худди шу кўринишда кичик лимфоцитлар ҳам турли хил оқсилларни ишлаб чиқарувчи ҳамда турли функцияларни бажарувчи икки популяцияга бўлинади. Организмдаги бўлиниш жойига боғлиқ ҳолда Т- (тиму) ҳамда В-(Фабрициус бурсаси, илик) лимфоцитларга ажратилади.

Антигенли стимуляциядан сўнг лимфоцитлар кўпайиб, дифференцияга (бўлинишга) учрайди. Улардан катта қисми антигенларни йўқ қилишда иштирок этса, кичик қисми узоқ муддат яшовчи хотира хўжайралари кўринишида қолади.

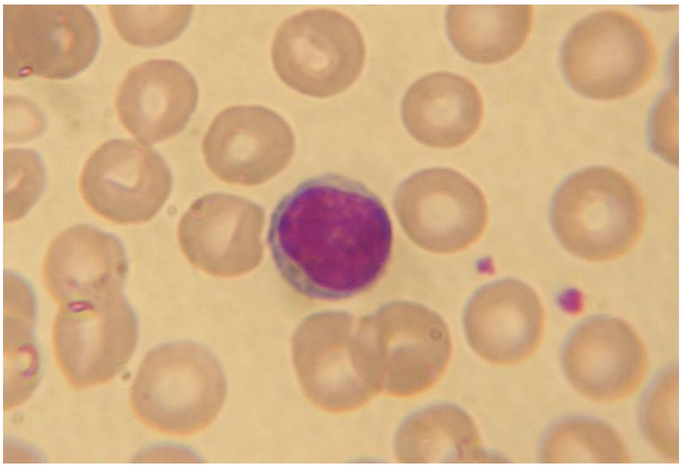


12 расм. Лимфоцитларнинг клонал селекцияси.

Патоген (зарарли) организмларни ўзига хос аниқлаш – бу лимфоцитларнинг тўлиқ функциясидир, шунинг учун айнан улар орттирилган иммунитет реакциясини ҳосил қилади.[9]

Т-лимфоцитлар, ёки *Т-хўжайралар* — қизил иликдан претимоцитларга кириб келувчи уларнинг ўтмишдошларидан сут эмизувчиларнинг тимусида кўпаяди. Тимусда Т-лимфоцитлар бўлиниб, Т-хўжайрали рецепторларни (TCR) ҳамда турли хил корецепторларни ҳосил қилади (13 расм). Орттирилган иммунитетда муҳим ролни ўйнайди. Бегона антигенларни ташувчи хўжайраларни аниқлаб, йўқ қилиишни таъминлайди, моноцитлар NK-хўжайралар таъсирини кучайтириб, шунингдек иммуноглобулин изотипларининг ўзгаришида иштирок этади (аввалиги иммун

реакциясида В-хўжайралар IgM ни синтезлайди, кейин эса IgG, IgE, IgA ҳосилаларига кўчади).



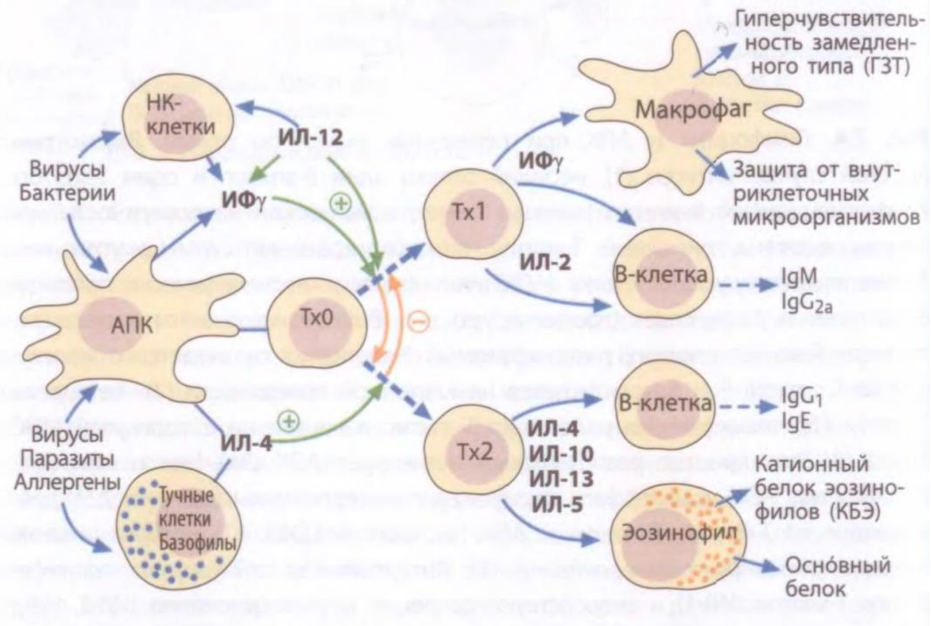
13 расм. Т-лимфоцитлар

Т-лимфоцитлар турлари:

Т-хўжайрали рецепторлар юзасида антигенларни кўрсатиб берувчи хўжайралар гистобирлашувчининг асосий комплекси молекулалари билан боғлиқ жараёнли антигенларни аниқлашга жавоб берадиган Т-лимфоцитларнинг асосий юзаки (устки) оқсилли комплекси саналади. Т-хўжайрали рецептор бошқа полипептид мембранали комплекс, CD3 билан боғлиқ. CD3 комплекс функциясига хўжайраларга сигнал узатиш, шунингдек мембрана юзасида (сиртида) Т-хўжайра рецепторини барқарорлаштириш ҳам киради. Т-хўжайрали рецептор бошқа юзаки оқсиллар, TCR корецепторлар билан бирикиши мумкин. Корецептор ҳамда бажарадиган функцияга кўра Т хўжайраларнинг икки асосий тури ажратилади.

Т-хелперлар

Т-хелперлар – Т-лимфоцитлар бўлиб, уларнинг асосий вазифаси мослашган иммунитетни кучайишинини таъминлашдир. Бевосита алоқага киришишда Т-киллерлар, В-лимфоцитлар, моноцитлар, NK-хўжайраларни фаоллаштиради шунингдек гуморал тарзда цитокинларни ажратади. Т-хелперларнинг асосий белгиси CD4 рецепторнинг молекулалари хўжайра юзасида бўлишини таъминлашдир. Т-хелперлар антигенларни топиб, уларнинг мазкур вазифаси II класс гистосиғимли асосий комплекс молекулалари билан боғлиқ антигенли Т-хўжайра рецептори билан таъсирлашишида намоён бўлади.



14 расм. Хелперли **Т**-хўжайралар субпопуляцияси.[13]

Секрецияланадиган интерлейкинлар турига кўра ТхО-хўжайрадан ҳосил бўлувчи Тх1- ҳамда Тх2-хўжайралар фарқланади. Тх1-хўжайралар ИЛ-12 ҳамда ИФ таъсирида фаоллашиб, ушанда ИЛ-4 сингари уларнинг фаоллигиини бостиради; айрим ҳолларда Тх2-хўжайра тескари ўринга ҳам эга бўлиши мумкин. Вируслар ҳамда бактериялар (асосан хўжайра ичидаги) табиий хўжайра-киллерларни фаоллаштириб, Тх1-жавобни чақиради. Аксинча, ИЛ-4 ҳосилаларини вжудга келтирувчи аллргенлар ҳамда паразитлар Тх2-жавобни келтириб чиқаради. Invivo шароитида Тх1- ҳамда Тх2-хўжайралар орасидаги фарқ унчалик ҳам кўзга ташланмаслиги мумкин, бу нарса схемада ҳам кўрсатиб ўтилган. Эозинофиллар гранулалардан ажралиб чиққан ҳамда паразитларга таъсир қилувчи заҳарли оқсилларни синтезлайди.

Т-киллерлар

Т-киллерлар, цитотаксик Т-лимфоцитлар, CTL - Т-лимфоцитнинг асосий вазифаси бевосита организмнинг зарарланган хўжайраларини йўқ қилиш саналади. Т-киллерлар нишони – бу хўжайра ичи паразитлари (уларга баъзи турдаги вируслар ҳамда бактериялар киради), ўсма келтириб чиқарувчи хўжайралардир. Т-киллерлар антивирусли иммунитетнинг асосий компоненти саналади. Т-келлерларнинг асосий белгиси бўлиб хўжайралар юзасида CD8 рецептори молекулаларининг бўлиши саналади. Т-киллерлар I класс гистосиғимли асосий комплекс молекулалари билан боғлиқ антигенли Т-хўжайрали рецепторнинг улар билан таъсирлашганида антигенларни аниқлайди. Айланиб турадиган қонда меъёрий киллерлар умумий монокуляр хўжайралар улушининг 15% ни ташкил этса, жигар тўқималарида, шиллиқ қаватларда талоқнинг қизил пульпалари жойлашган (айниқса репродуктив органларда).[10]

Т-хелперлар ҳамда Т-киллерлар бевосита иммун жавобига масъул бўлган эффекторли Т-лимфоцитлар гуруҳини ташкил этади. Шу билан биргаликда эффекторли Т-лимфоцитларнинг фаоллигини бошқариш асосий вазифаси бўлган тартибга солинувчи Т-лимфоцитлар, хўжайраларнинг алоҳида гуруҳи ҳам мавжуд. Т-эффекторли хзжайралар фаоллигини бошқариш орқали иммун реакциясининг кучини модуллаштириб ҳамда унинг давомийлигини ошириб тартибга солувчи Т-хўжайралар организмнинг ўз антигенларининг

толерантлигини таъминлайди ва аутоиммун касалликлар пайдо бўлишининг олдини олади. Супрессиянинг бир неча турлари мавжуд, булар: хўжайралар орасидаги бевосита контактларда ҳосил бўладиган тўғри, ҳамда масофада амалга ошувчи, масалан, эриган цитокинлар орқали амалга ошувчи дистант механизмлардир.

Регуляторнли Т-хўжайралар (Т-регуляторлар) бошқа Т-лимфоцитларнинг субпопуляциясининг фаоллигини бостириб иммун реакциясининг жадаллигини таъминлайди.

CD8 Т-лимфоцитлар. Экспрессияловчи Т-хўжайралар субпопуляцияси, CD8 мембранали молекулалар. Улар бегона молекулаларни ташувчи ёки организм ичидаги шакли ўзгарган антигенларни – аутоантигенларни (масалан, ўсма (шиш), трансплантат хўжайралари, юзаки вирус антигенларини) олиб юрувчи (ташувчи) нишон-хўжайраларни йўқ қилади.

ЦТЛнинг эффектор функциялари ўзига хос оқсиллар перофиронлар таъсирида порлар ҳосил бўлиши орқали ҳамда порлардаги ўзига хос серинли протеаз – гранзимларнинг порларига секрецияси орқали амалга ошади. Хўжайра ташқарисидаги муҳит билан осмотик баланснинг бузилиши хўжайраларнинг нобуд бўлишига олиб келади. Гранзимлар таъсирида дастурлаштирилган хўжайраларнинг нобуд бўлиши – апоптоз жараёнлари рўй беради.

3 жадвал.

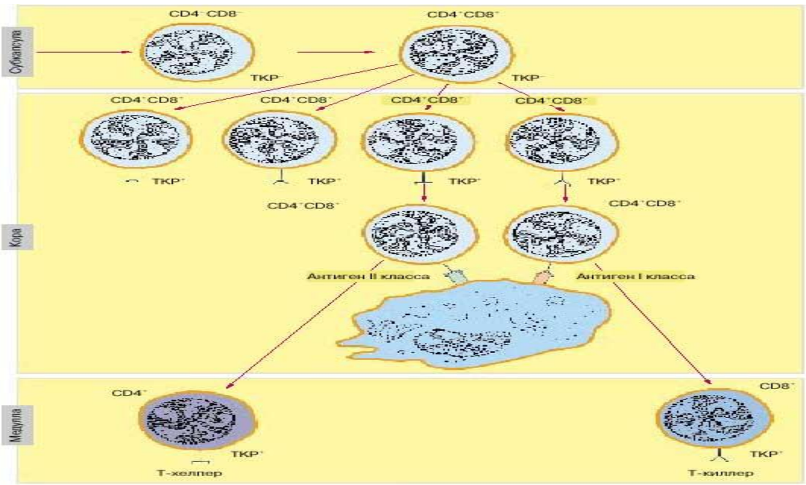
Т-лимфоцитларнинг регуляторли субпопуляциялари

Субпопуляция	**Цитокиноли профиль**	**Асосий функциялар**
Нолли Т-хелпер (Th0)	IL-2	Лимфоцитлар пролиферациясининг активацияси (митоген)
1 типдаги Т-хелпер (Th1)	IFN-γ, IL-2, TNF-β	Т-хўжайрали ҳамда гуморал мослашувчан жавоблар (реакциялари) бошқаруви (IgG_2, IgG_3, IgA ситезига кўчиш), макрофаглар активацияси.
Т-хелпер 2 (Th2)	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13	IgE и IgG_4 антителаларни ҳам қўшиб ҳисоблаганда гуморал мослашувчан реакция бошқаруви
Т-хелпер 3 (Th3)	TGF-β	Лимфоцитлар пролиферацияси ингибицияси
Т-регулятор (T-reg)	IL-10, TGF-β	Иммун жавобининг табиий супермиссияси, Fas-боғланишли апоптоз индукцияси
Т-хелпер 17 (Th17)	IL-17	Аутоимун реакциялар ривожи

Хотиранинг Т-хўжайралари - дастлабки (бирламчи) иммун реакцияси пайтида ҳосил бўлувчи рециркуляция қилувчи узоқ муддат мобайнида яшайдиган кичик лимфоцитлар. Улар антигенлар детерминантининг ўзига хослигини “эслаб қолади” ҳамда айнан ўша антигенни қайтадан аниқлашда жавоб реакцияси тез ва шиддатли ривожланади. Хотиранинг Т-хўжайралари содда ҳамда эффекторли лимфоцитлардан тез-тез учраб туриши, мембарана молекулаларининг экспрессияси ҳамда иккиламчи иммун реакцияси

ривожланиши учун яллиғланишга қарши медиаторли ва корецептор сигналларга бўлган талаби билан ажралиб туради.

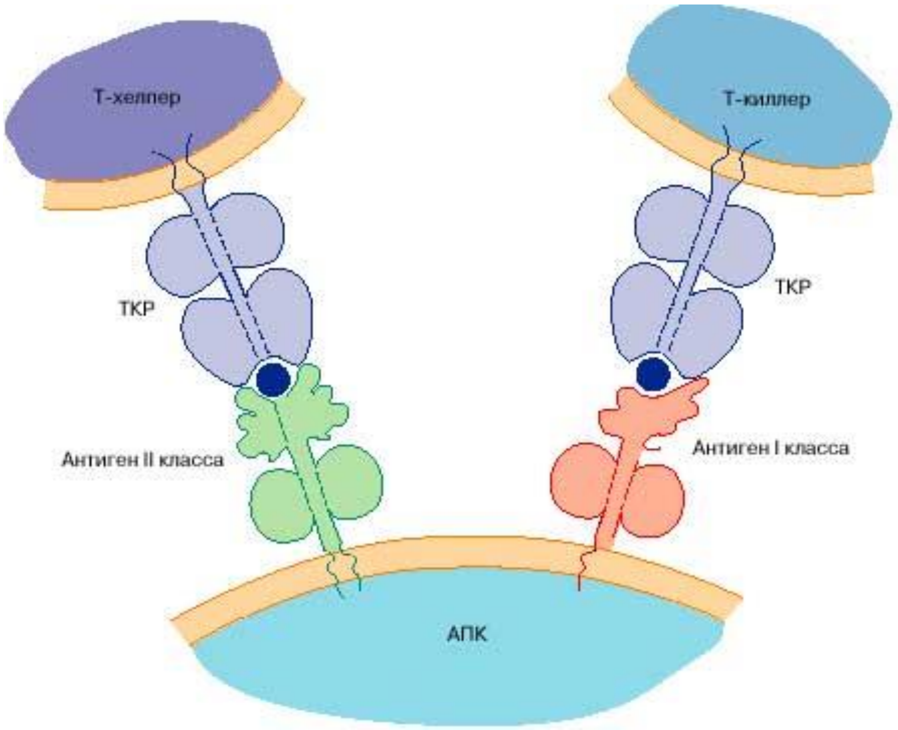
Одатда, Т-хўжайралар билан антигенни аниқлаш фақат у МНС молекулалари билан бошқа хўжайралар юзасида тўплангандагина рўй бериши мумкин. Аниқлашда Т-хўжайрага хос бўлган ўзига хос, В-хўжайраларда антигенларни боғловчи рецептор сифатида хизмат қиладиган иммуноглобулин молекулаларининг сиртига ўхшашиб кетадиган рецептор (***ТкР*** ёки ***TCR)*** иштирок этади. Бунда Т-хелперлар II класс МНС билан, Т- киллерлар - I класс МНС билан бирлашишидаги антигенни топади (аниқлайди).



15 расм. Тимусда аввалига иликдан келадиган Т-хелперлар ҳамда Т-киллерларнинг етилиши рўй беради, улар етилиш жараёнида бошқа иммуноцитлар билан мувофиқлашиши учун CD8+ ёки CD4+ рецепторларини ҳамда антигенни аниқлаш учун ТКРни ҳосил қилади (схема).

Т-лимфоцитлар бошқа хўжайраларга ўз таъсирини эриган оқсилларни – сигналларни бошқа хўжайраларга ўзатадиган ёки бошқа хўжайралар орасидаги контаклар орқали амалга оширадиган **цитокинларни** ажратиб чиқаради. Цитотоксин реакцияда хужум қилувчи хўжайра ўзининг гранулаларини ташқарига, нишон-хўжайраларга чиқаради.

Цитотоксин Т-хўжайрали хўжайралар нишон-хўжайраларнинг ташқи мембранаси каналларини яратишга қодир бўлган **перфоринлар** деб номланган бирикмаларга эга. (Антигенларга ўхшаб, антитела нишон-хўжайралар билан боғланиб, унинг цитоплазматик мембранасида перфорация бўлиш учун комплементни жалб қилиши мумкин). Ундан ташқари, гранулалар **лимфотоксинлар** сақлайди ва цитотоксик лимфоцитлар бўйлама туйнукча орқали мембрана ичида ўзини ўзи емирган нишон-хўжайралар орқали киради. Айрим цитотаксик хўжайралар яна ўз сигналлари билан нишон-хўжайраларнинг ўзини ўзи йўқ қилиш дастурини – **апоптоз** жараёнини ишга туширишга қодир.



16 расм. Т-хелперлар Т-хўжайрали рецептор (ТКР) антигенларини II класс МНС билан, I класс МНС биан биргаликда эса Т-киллерларни топади.

Периферик қонда Т-лимфоцитлар улуши – барча лимфоцитларнинг 50-70% га яқин қисмини ташкил этади.

Т- ҳамда В-хўжайраларни осонгина сиртқи маркерлар – дифференцировка кластерлари бўйлаб идентификация қилиш осон (В-хўжайралари сиртқи Ig ҳамда Т-хўжайрага Т3 ёки CD3).

- Ўз хўжайраларини ҳимоялаш. Организм хўжайралари комплемент тизими бошқарув оқсиллари деб ном олган туфайли фаол таъсир қилувчи деструктив таъсирлардан ҳимояланган. CI-ингибиггор (CHnh) Clq нинг Clrs билан алоқасини бузиб, шу орқали фаоллашган С4 ҳамда С2 ни С Is катализацияловчи вақтни чеклаб қўяди. Ундан ташқари Clinh қон плазмасидаги С1 нинг ўз-ўзидан фаоллашувини чеклайди. Clinh нинг генетик деффекти вақтида ирсий ангионевротик шиш (АШ) пайдо бўлади. Унинг потогенизи шишларни келтириб чиқарувчи анафилактинларнинг (С3а и С5а) ҳаддан ташқари кўп тўпланиб қолиши ҳамда комплемент тизимининг сурункали равишда ўз-ўзидан ортиб кетиши сабаб бўлади. Касалликни ўриндош терапия ҳамда Clinh препарати билан даволашади. С4-бириктирувчи (боғловчи) оқсил — C4BP (C4-Binding Protein), С4Ь ҳамда С2а тъсирини олдини олган ҳолда С4Ь ни боғлайди. DAF (Decay-Accelerating Factor — CD55 деградациясини тезлаштирувчи фактор) мембираналарга ҳужум қилувчи комплексни ҳосил бўлишининг олдини олган ҳолда комплемент фаоллашувининг классик ҳамда мўқобил йўлларининг конвертазларини ишлаб чиқаради.

❖ Н фактор (эрувчи) В факторини СЗЬ комплексида ҳайдаб чиқаради (сиқиб чиқаради). I фактор (омил) (протез зардоби) СЗЬ ни C3dg хпамда ICЗЬ га, С4Ь ни эса— С4с ҳамда C4d га парчалайди. МСР мембрана оқсили СЗЬ ни боғлайди ҳамда уни I.58 фактор учун қулай шароитга келтиради. 3CD59 ҳамда DAF (CD55) боби. Комплекс

оқсилларининг фаоллиги мембранага ҳужуми CD59 ҳамда DAF мембрана оқсиллари билан тўхтатиб турилади. Улар организмнинг хўжайраларини комплемент лизисидан ҳимоялайди. Наслий деффект (нуқсон) ҳолатида уларнинг KjieT04H0A мембраналар билан алоқасида пароксизмал тунги гемоголбинуря ривожланади. Бундай касалларда эпизодик равишда компонентлар билан фаоллашган соф эритроцитларнинг ички қон айланиш лизиси ҳуружлари пайдо бўлиб, буйракларда гемоглобин экскрецияси рўй беради.

Организмнинг ўз хўжайраларини ҳимоялаши. Организм хўжайралари фаол комплементнинг деструктив таъсирларидан комплемент тизимининг тартибга солувчи оқсиллари деб ном олган тизими туфайли ҳимояланади.[11]

Дифференцировка кластерлари (CD) – бу хўжайралар юзасида жойлашган антигенлар, бир хўжайра иккинчидан фарқланиб туриши учун лозим бўлган ўзига хос маркерлардир (белгилардир). Ушанда қандай белгилар жойлашагнлиги унинг турига (Т-лимфоцит, В-лимфоцит ва бошқалар) ва унинг етилганлигига (ўз вазифаларини бажариши) боғлиқдир.

Белгилар очиқ бўлганда мос равишда навбатма навбат рақамланади: кластер қанча аввалроқ очилса, унинг рақами шунча кичик бўлади. Дифференцировка кластерлари лабораторияларда моноклонал антителар ёрдамида аниқланади.

Клон – бу битта умумий хўжайрадан ҳосил бўладиган хўжайралар жамланмасидир. Клон хўжайралари 100% га бир бирига ўхшаш, яъни бир уруғли эгизаклар каби бир бирига ўхшашдир. Бир хил хўжайраларни бир хил антителалар синтезлайди. Ушбу антителалар моноклонал хўжайралар дейилади. Кўпинча улардан диагностикада ҳамда иммунологик тадқиқодларда фойдаданилади.

В-лимфоцитлар (В-хўжайралар, *bursa fabricii* қуш, сўзидан олинган бўлиб илк бор қушларда топилган) — гуморал иммунитетнинг таъминланишида энг муҳим ролни бажарадиган лимфоцитларнинг функционал тури. Антиген билан ёки Т-хўжайралар билан таъсирлашганда баъзи бир В-лимфоцитлар антителалар маҳсулотини беришга қодир плазматик хўжайраларга кўчади. Бошқа фаоллашган В-лимфоцитлар хотиранинг В-хўжайраларига айланади. Антителалар маҳсулотидан ташқари В-хўжайралар кўплаб вазифаларни бажаради: хўжайраларни презентацияловчи антигенлар сифтатида намоён бўлиб, цитокинлар ҳамда экзосомаларни ишлаб чиқаради.

17 расм. В-лимфоцитлар

Инсон ҳамда бошқа сут эмизувчиларнинг эмбрионида (ҳомиласида) лимфоцитлар жигарда ҳамда иликда устунсимон хўжайралардаан ҳосил бўлиб, катта ёшли ст эмизувчиларда – фақатгина иликда ҳосил бўлади. Лимфоцитларнинг дифференцировкаси (ўзгариши) бир неча босқичдан ўтиб, улардан ҳар бирида маълум бир оқсилли маркерлар бўлиши ҳамда иммуниноглобулинлар генларининг генетик жиҳатдан ўрин алмашиниши оқали рўй беради.

Етилган лимфоцитларнинг қуйидаги турлари фарқланади:

Асл В-хўжайралар (яна “содда” В-лимфоцитлар ҳам деб аталади) — антиген билан коррекцияланмаган, нофаол В-лимфоцитлардир. Голла танасига эга эмас, цитоплазмада конрибослар сочилиб кетган. Полиспецифик (ўзига хослиги хилма хил бўлган) ҳамда кўплаб антителаларга бироз қариндошликка эга.

Хотиранинг В-хўжайралари – янгидан Т-хўжайралар билан кооперация натижасида кичик лимфоцитлар босқичига ўтган фаолаштиришган В-лимфоцитлар. В-хўжайраларнинг кўп вақт яшайдиган клонлари бўлиб, бир турдаги антигенни қайтадан киритишда иммуниоглобулинларнинг катта миқдорини ишлаб чиқаришга тез содир бўладиган иммун реакцисини таъминлайди. Хотира хўжайралари деб номланишига сабаб, иммун тизими антигенни унинг таъсири тугагандан сўнг ҳам узоқ вақт мобайнида эслаб қолгани боис шундай номланади. Хотиранинг В-хўжайралари узоқ вақт давом этадиган иммунитетни таъминлайди.

Плазматик хўжайралар – В-хўжайраларнинг антиген билан фаоллаштирилган дифференциясининг сўнги босқичи саналади. Бошқаларидан фарқли равишда В-хўжайралар мембранали антителаларни кам олиб юриб, эриган антителаларни секрециялашга қодир. Эксцетрик равишда жойлашган ядроли катта хўжайралар саналиб, синтетик аппарати – дағал эндоплазматик ретикулум ривожланган бўлиб, деярли бутун бир плазмани эгаллайди, яна Гольджи аппарати ҳам ривожланган. Қисқа муддат яшайдиган хўжайралар саналиб (2-3 кун), иммун реакциясини келтириб чиқарадиган антиген мавжуд бўлмаганда тез элиминацияланади.

Ҳар бир В-хўжайра генетик жиҳатдан иммуноглобулин муҳитли сиртқи (*иммуноглобулинли антиген аниқловчи рецепторлар)* рецептор, маълум бир антигенга хос рецепторнинг синтезига дастурлаштирилган. Ушбу антиген В-хўжайраларни учратиб

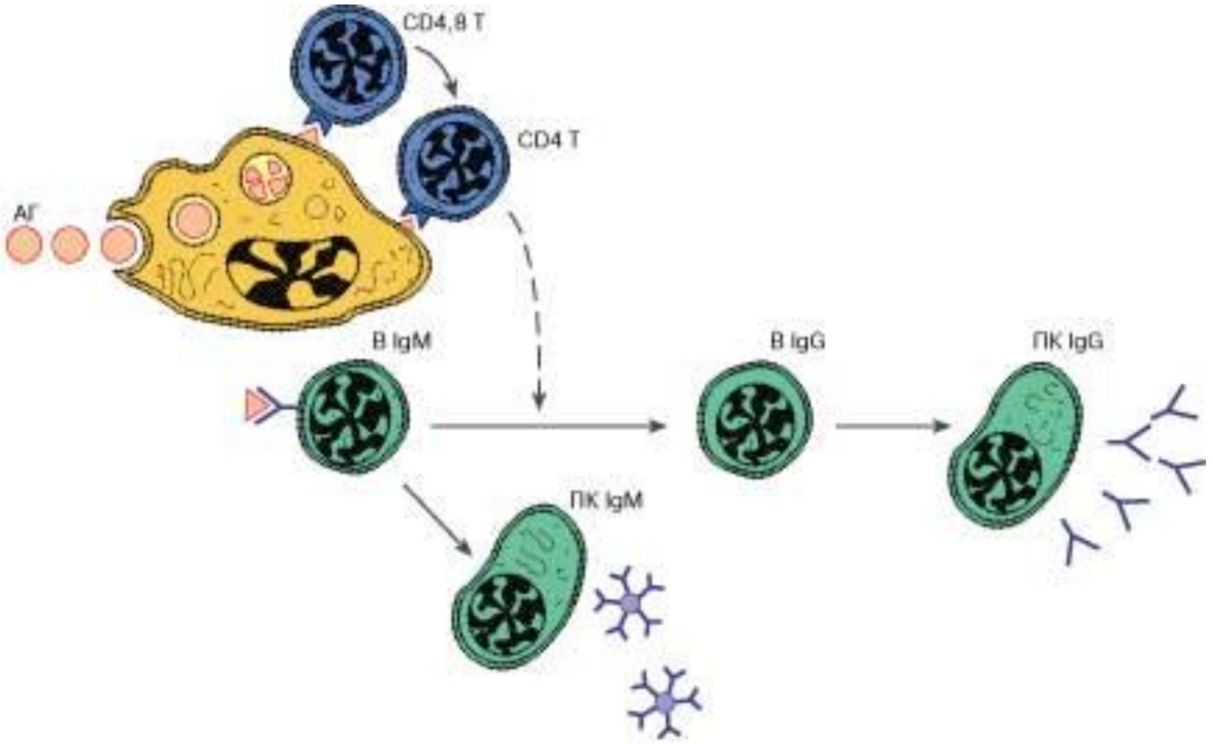
ҳамда аниқлаб кўпаяди ҳамда ***антителалар*** деб номлаган рецепторли молекулаларнинг катта миқдорида эрийдиган рецепторларни ҳосил қилади ва ажратадиган ***плазматик хўжайраларга*** айланади. Антитела йирик гликопротеинлар бўлиб, қон ҳамда тўқима суюқликларида мавжуд бўлади. Ўзининг дастлабки (бирламчи) рецепторли молекулалар ўзига хослиги ҳисобига улар аввалига В-хўжайраларни фаоллаштирган антиген билан таъсирлашади (18 расм).

1)В1-лимфоцитлар – Т-лимфоцитлар билан таъсирлашмайдиган JgM антителани синтезлайдиган плазмоцитларнинг ўтмишдоши;

2)В2-лимфоцитлар – Т-хелперлар билан таъсирлашишига жавобан барча классдаги иммуноглобулинларни синтезловчи плазмацитларнинг ўтмишдоши. Ушбу хўжайралар Т-хелперлар билан аниқланадиган антигенларга гуморал иммунитетни таъминлаб беради;

3)В3-лимфоцитлар (К-хўжайралар), ёки В-киллерлар, антителалар билан қопланган антиген хўжайраларни нобуд қилади;

4)В-супрессорлар Т-хелпер функциясини тормозлаб, хотиранинг В-лимфоцитлари эса антигенлар ҳақидаги хотирани сақлаган ҳамда узатган ҳолда антиген билан қайта учрашишда муайян иммуноглобулинларни синтезланишини таъминлайди.

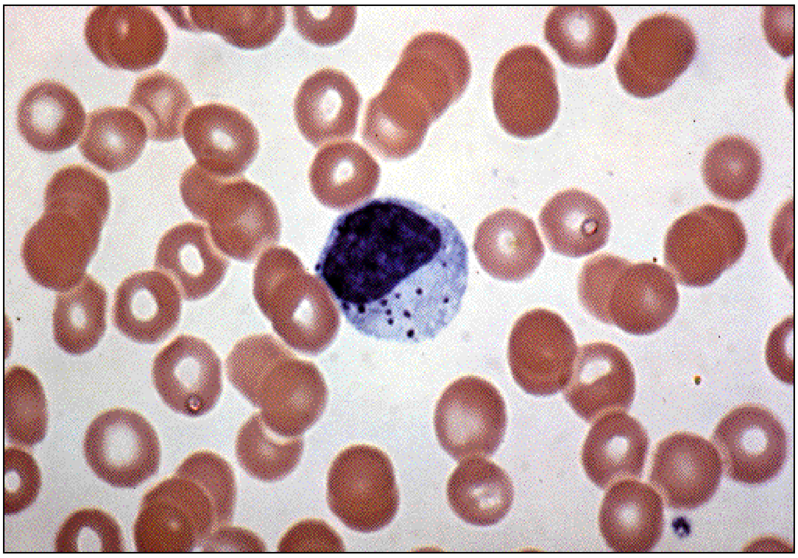


18 расм. В-лимфоцитлар антигенли стимуляцидан сўнг кўпайиб, антителаларни ҳосил қиладиган ва ажратиб чиқарадиган плазматик хўжайраларга (ПХ) дифференцияланади.

Нол хўжайралар қатор морфологик хусусиятларга эга: улар В- ҳамда Т-лимфоцитлардан бир қанча катта бўлиб, ловиясимон ядрога эга, уларнинг цитоплазмасида азурофил гранулалари кўп. Нол хўжайраларнинг бошқа номи – катта грануляр лимфоцитлар. Нол хўжайралар функционал характеристикаларига кўра В-ҳамда Т-лимфоцитлардан шуниси билан фарқланадики, улар HLA бўйича чексиз антигенларни аниқлаб, хотира хўжайраларини ҳосил қилмайди. Нол хўжайралар турларидан бири — NK-лимфоцитлардир. Уларнинг юзасида IgGнинг Fc-фрагментига рецепторлар мавжуд бўлиб, шунинг ҳисобига улар антителар билан қопланган нишон хўжайраларга қўшилиб, уларни

емириши мумкин. Ушбу ҳодиса антителарга боғлиқ хўжайра цитотоксинлиги деган ном олган. NK-лимфоцитлар нишон хўжайраларни, масалан ўсма ёки вируслар билан анифекцияланган хўжайралар ҳамда антителаларнинг иштирокисиз йўқ қилиши мумкин.

Табиий киллерлар – ўсмали хўжайралар ҳамда вируслар билан зараланган хўжайраларга қарши цитотоксинга эга бўлган катта грануляр лимфоцитлардир. Ҳозирги пайтда NK-хўжйралар лимфоцитларнинг алоҳида синфи (класси) сифатида ўрганилади. NK цитотоксин ҳамда цитотоксин жараёнли функцияларни бажаради. NK хўжайрали туғма иммунитетнинг энг муҳим компонентларидан бири саналади. NK лимфоцитлар дифференцировкаси натижасида шаклланади. Улар Т-хўжайрали рецепторларга, CD3 ёки сиртқи иммуноглобулинларга эга, аммо одатда ўз сиртида (юзасида) инсонларда CD16 ҳамда CD56 маркерларга, сичқонларнинг айрим линияларида NK1.1/NK1.2 га эга бўлади. 80% га яқин NK CD8 сақлайди.



19 расм. Табиий киллерлар

Ушбу хўжайралар табиий киллерлар деб номланишига сабаб, улар аввалига I тип гистосиғимнинг асосий комплекс маркерларини ташувчи хўжайраларни йўқ қилиш учун активация талаб қилмайди. NK нинг асосий функцияси – ўз сиртида (юзасида) MHC1 олиб юрмайдиган ва шу орқали асосий шу орқали улар – Т- киллерларнинг таъсири учун имконсиз бўлган вирусга қарши иммунитетнинг организм хўжайраларини йўқ қилиши саналади. Хўжайралар сиртида MHC1 миқдорининг камайиши хўжайраларнинг саратонга айланиши ёки папилломавирус ҳамда ВИЧ каби вирусларнинг таъсирига олиб келиши мумкин.

Ҳимоя комплексли моддалар

Лизоцим. Лизоцим организмнинг барча суюқликларида: кўз ёшларида, сулакларда, қон зардобида мавжуд. Бу модда қон хўжайраларидан ҳосил бўлади. Лизоцим – бу микроб пўстлоғини эритиб, уни нобуд қилишга қодир бўлган антибактериал фермент саналади. Бактерияларга таъсир қилишда лизоцим яна бир табиий иммунитет факторини – комплемент тизимини қўллаб қувватлаши лозим.

Комплемент. Бу иммун реакциялари занжирида иштирок этувчи оқсилли бирикмалар гуруҳи. Комплемент макрофаглар томонидан бактерияларнинг ютиб юборилишига замин яратган ҳолда уларннг йўқ қилинишида иштирок этади. Комплемент

тизими тўққизта мураккаб биологик бирикмалардан иборат. Улардан қайсидир бирининг концентрацияси ўзгариши билан иммунитет занжиридаги эҳтимолий патология ҳақида тахмин қилиш мумкин.

Шу аснода иммун тизими органик ёки ноорганик келиб чиқишга эга бўлган исталган бегона факторлар билан курашувчи мустақил компонентлар қаторини ўз ичига олади, органик ва ноорганик факторлар деганда фагоцитлар, Т-киллерлар, В-киллерлар ҳамда муайян душманга қарши курашишга йўналтирилган махсус антитела воситаларнинг бутун бир тизимидан иборат бўлади. Ўзига хос иммун тизимнинг иммун реакциясини намоён этиши турли тумандир. Агар организмнинг мутацияга учраган хўжайраси ўзи учун хос бўлган генетик хусусиятдан фарқланувчи хоссани ҳосил қилса (масалан, хавфли ўсмалар), Т-киллерлар хўжайрани мустақил равишда нобуд қилиб, бунда иммун тизимнинг қайсидир бошқа элементлари иштирок этиши шарт бўлмайди. В-киллерлар шунингдек мустақил равишда нормал антителалар билан қопланган ва аниқланган антигенларни ҳам йўқ қилади. Тўлиқ иммун жавоби (реакцияси) организмга илк бор баъзи бир антигенларнинг кириб олишида пайдо бўлади. Макрофаглар шу каби вирусли ҳамда бактериал келиб чиқишга эга антигенларни фагоцитлаган ҳолда уларни тўлиқ ҳазм қила олмайди ва бир неча вақтдан кейин чиқариб ташлайди. Фагоцит орқали келган антиген ўзида унинг “парчаланмагани” (ҳазм бўлмагани) ҳақидаги ҳабарни олиб юради. Фагоцит шу йўл билан антигенни ўзига хос иммун ҳимоясига узатишни тайёрлайди. У антигенни аниқлаб тегишли равишда уни белгилаб қўяди. Бундан ташқари макрофаг бир вақтнинг ўзида Т-хелперларни фаоллаштирувчи интерлейкин-1 ни секрециялайди. Т-хелпер ана шундай “белгилаб қўйилган” антиген билан учрашиб, лимфоцитларни фаоллаштирувчи интерлейкин-2 ни секрециялаган ҳолда улардан ҳимояланиш ҳақида В-лимфоцитларга сигнал узатади. Т-хеплер сигнали икки қисмдан иборат. Биринчидан, бу ҳаракат (иш) бошлаш ҳақидаги ҳаракатга буйруқ; иккинчидан, бу макрофагдан олинган антиген шакли ҳақидаги ахборот. Шундай сигнални олган В-лимфоцит керакли иммуноглобулинни синтезловчи плазмоцитга айланади, яъни мазкур антиганга қарши ишлайдиган ҳамда у билан алоқага киришадига ва уни йўқ қиладиган таъсир ҳосил бўлади.

Демак, тўлиқ иммун жавоби бўлганда В-лимфоцитТ-хелпердан буйруқни, макрофагдан эса антиген ҳақида ахборотни олади. Иммун жавобининг бошқа вариантлари ҳам бўлиши мумкин. Т-хелпер антиген билан тўқнашиб, унинг макрофагга айлангунича лимфоцитга антитела ишлаб чиқариш ҳақида сигнал беради. Мазкур ҳолатда В-лимфоцит JgM классдаги носпецифик иммуноглобулинларни ишлаб чиқарувчи плазмоцитга айланади. Агар В-лимфоцит Т-лимфоцит иштирокисиз макрофаг билан таъсирлашса, антитела ишлаб чиқариш ҳақидаги ахборотни олмаган В-лимфоцит иммун реакциясини ишга туширмайди. Шу билан биргаликда антителаларни синтезлаш иммун реакцияси, агар В-лимфоцит у муайян антигенга хос бўлгани учун Т-хелпердан сигнал мавжуд бўлмаганда ҳам макрофаг билан ишланган унинг тегишли клонига хос антиген билан таъсирлашишга киришади.

Шундай қилиб, ўзига хос иммун жавоби антиген ҳамда иммун тизимининг турли таъсирлашувларини ўрганади. Унда фагоцитга антиген тайёрлаб берувчи комплемент, антигенни қайта ишловчи ва уни лимфоцитларга узатувчи фагоцитлар, Т- ҳамда В-лимфоцитлар, иммунглобулинлар ва бошқа унинг таркибий қисмлари иштирок этади. Эволюция жараёнида бегона (ёд) хўжайралар билан курашишнинг турли хил сценарийлари ишлаб чиқилган. Яна бир маротаба шуни таъкидлаш керакки, иммунитет мураккаб кўп элементли тизимдир. Лекин бошқа мураккаб тизимлар сингари иммунитетнинг ҳам

камчиликлари бор. Элементларидан бирининг нуқсони бутун бир тизимни ножуя ҳолатга олиб келиши мумкин. Организм мустақил равишда инфекцияларга қарши тура олмаганда иммунодепрессия билан боғлиқ касалликлар пайдо бўлиши мумкин.

7-мавзу: Цитокинлар классификацияси (таснифи)

Режа:

1.Интерлейкинлар (ИЛ)

2.Интерферонлар

3.Иммун тизими хўжайралари дифференцировкасининг молеклалари – *CD-антигенлар*

1.Интерлейкинлар

Цитокинлар – иммун жавобининг нисбатан самарали намоён бўлишини кўрсатиб беришида иштирок этадиган эндогенли паст молекуляр оқсил регуляторлари.

Цитокинлар – лимфоцитлар, фагоцитлар ҳамда организмнинг бошқа хўжайралари орасидаги сигнал узатилишини амалга оширувчи турли хил оқсиллар. Цитокинлар деб уммумлашган ҳолда иммун жавоби амалга ошишида хўжайралараро узатмаларда иштирок этувчи бирикмаларнинг катта гуруҳига айтилади. Барча цитокинлар – бу оқсиллар ёки пептидлар; улардан айримлари гликопротеинларни ҳосил қилади.[12]

Цитокинлар асосан муайян хўжайраларнинг фаоллигини ингибициялаб (ферментлаб) ёки фаоллаштириб хўжайралараро таъсирлашишларда тартибга солувчи ролни бажаради. Айрим цитокинларга тўғридан тўғри эффекторли функция хос.

Цитокинлар хўжайраларнинг турли типлари билан секрецияланади, асосан лейкоцитларнинг турли хил популяциялари билан ва ўзига хос юқори аффинли рецепторлар билан боғланган ҳолда хўжайрадан хўжайрага локал (маҳаллий) таъсир кўрсатади.

“Цитокинлар” атамасига ўсишнинг турли хил факторлари, интерферонлар, хемокинлар ҳамда интерлейкинлар бирлаштирилади. Ҳозирги пайтда 80 га яқин цитокинлар аниқланган. Бироқ уларнинг сони тахминан 1000 га яқин.

Иммун тизими хўжайралари томонидан ажратиладиган **цитокинлар интерлейкинлар (ИЛ)** – лейкоцитар таъсирлашишлар факторлари деган ном олган.

Улар тартиб билан рақамланади (ИЛ-1 – ИЛ-31). Микроблар ва бошқа антигенлар билан стимуляция вақтида лейкоцитлар томонидан ажратилади. Қуйироқда ҳам меъёрида, ҳам патологик ҳолатда иммун тизимида муҳим ролни бажарувчи асосий интенлейкинлар келтириб ўтилади.

ИЛ-1 макрофаглар ҳамда дендрит хўжайралар томонидан ажратилади, *тироген* ҳисобланади (ҳароратни оширади), устунсимон хўжайраларни стимуллаб, фаоллаштиради, Т-лимфоцитлар (шу жумладан биринчи тип хелперлари ҳосил бўлиши) нейтрофиллар яллиғланиш ривожланишида иштирок этади. Икки шаклда – ИЛ-1a ва ИЛ-1b бўлади.

ИЛ-2 Т-хелперлар томонидан ажратилади (асосан 1 тип ***Тх1***) ва Т- и В-лимфоцитлар, ЕКК, моноцитлар пролиферациясини ҳамда дифференцировкасирни стимуллайди.

ИЛ-3 асосий гемоэтик факторлардан бири саналиб, гемопоэз, макрофаг, фагоцитозларнинг илк ўтмишдошларнинг пролиферацияси ва дифференцировкасини стимуллайди.

ИЛ-4 – лимфоцитлар ўсиши фактори (омили), уларнинг дифференцировканинг илк босқичида пролиферациясини, IgE, IgG4 антителаларини синтезини стимуллаб; 2 типдаги

Т-лимфоцитлар ҳамда базофиллар томонидан ажратилади, содда CD4-Т-хўжайраларнинг ***Тх2*** *2 типдаги* Т-хелперларга айланишини индуциялайди.

ИЛ-5 эозинофиллар, базофиллар етилишини, В-лимфоцитлар билан иммуноглобулинлар синтезини таъминлаб, антигенлар таъсирида Т-лимфоцитлар томонидан ажратилади.

ИЛ-6 – цитокин кўп таъсирли бўлиб (полейтроп) иммунитет тизимидан ташқарида Т-лимфоцитлар, макрофаглар ҳамда кўплаб хўайралар томонидан ажратилади, В-лимфоцитларнинг плазматик хўжайраларга етилишини таъминлайди, Т-хўжайралар ҳамда гемопоэз ривожланиши яллиғланишни фаоллаштиради.

ИЛ-7 – лимфопоэтик фактор, лимфоцитлар ўтмишдоши пролиферациясини фаоллаштириб, Т-хўжайралар ҳосил бўлишини стимуллайди, стромал хўжайралар, шунингдек кератоцитлар, гепатоцитлар ва бошқа буйрак хўжайралари томонидан ҳосил бўлади.

ИЛ-8 – нейтрофиллар ҳамда Т-хўжайралар (***хемокин***) хемотаксиси регулятори; Т-хўжайралар, моноцитлар, эндотелий билан секрецияланади. Нейтрофилларни фаоллаштириб, уларнинг бир йўналишга кўчиши, адгезиясини ферментлар ҳамда кислороднинг фаол шаклларини чиқариб ташлашни келтириб чиқаради, Т-хўжайралаар хемотаксиси, базофиллар дегрануляциясини, макрофаглар, антиогенезалар адгезиясини стимуллайди.

ИЛ-10 – Т-лимфоцитлар томонидан ажратилади (*2 типдаги хелперлар* ***Тх2*** ҳамда Т-хелпер регуляторлари – ***Tr***). Яллиғланишга қарши цитокинларни бостиради (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНОα ва бошқалар).

ИЛ-11 – иликнинг стромал хўжайралари томонидан ишлаб чиқарилади, гематологик фактор ИЛ-3 сингари таъсир қилади.

ИЛ-12 – моноцитлар – макрофаглар манбаи, фаоллашган Т-лимфоцитлар ҳамда табиий киллерлар пролиферациясини келтириб чиқаради, ИЛ-2 таъсирини кучайтиради, 1 типдаги Т-хелперларни стимуллайди ҳамда гамма-интерферонни ҳам стимуллаб, IgE синтезини ингубация қилади.

ИЛ-13 – Т-лимфоцит томонидан ажратиилиб, В-хўжайралар дифференциясини, иммуноглобулинлар секрециясини фаоллаштиради, яллиғланишга қарши цитокинлар ажралишини ҳамда Тх1 бостиради.

ИЛ-18 – моноцитлар, макрофаглар ҳамда дендрит хўжайралар ишлаб чиқариб, *1 типдаги Т-хелперларни стимуллайди* ҳамда уларнинг маҳсулоти бўлган IgE синтезини ферментлайди.

2.Интерферонлар

Интерферонлар. Ушбу моддалар вирусларга қарши иммунитетни ошириб, хўжайраларнинг вируслар таъсирига чидамлилигини оширади ва шу орқали уларнинг хўжайраларда кўпайишига тўсқинлик қилади. Ушбу моддалар асосан лейкоцитлар ҳамда лимфоцитлар томонидан ишлаб чиқарилади. Интерферонлар таъсири натижалари асосан яллиғланиш ўчоқларида вируслар билан инфекцияланмаган хўжайралардан яллғииланиш атрофида тўсиқни вжудга келтириш саналади. Иммунитетнинг юқорида санаб ўтилган органларидан тескари жараёнга фақат тимус дуч келади. Мазкур жараён одатда 15 йилдан сўнг содир бўлади, аммо баъзан санчқисмион без ўсиш инволюциясига учрамайди. Одатда, бу нарса буйрак усти безлари пўстлоғининг фаоллиги сусайганда ҳамда ундаги ишлаб чиқариладиган гомонлар етишмаслиги ҳолатида рўй бериши мумкин. Ушанда патолоик

ҳолат ривожланади: инфекциялар ҳамда интоксикацияга мойиллик кучайиб, ўсмалар (зарарли) ривожланиши рўй беради. Болаларда тимомегалия – тимуснинг (безнинг) катталишишии содир бўлиши мумкин. Кўп ҳолларда бу шамоллаш касалликларининг чўзилиб кетишига ҳамда аллергик реакциялар содир бўлишига олиб келади.

Интефемонларнинг асосий тўрт тури мавжуд (ҳаммаси бўлиб 20 дан ортиқ оқсиллар): **лейкоцитар альфа-интерферон** ва унга яқинроқ бўлган *омега-интерферон* (генлар 9-чи хромосомада жойлашган), **бета-интерферон (фибра соҳали)** ҳамда ***гамма-интерферон (ИНФ-γ)*** – **иммунли** (Тхўжайрали, гени 12-чи хромосомада жойлашган).

Альфа-интерферон ҳамда *бета-интерферон* вирусга қарши ҳамда ўсмага қарши иммунитетнинг кучли омили саналади. Улар хўжайралардаги вируслар репликациясини блоклайди. Ушбу оқсиллар вируслар билан инфекцияланган хўжайралар томонидан ишлаб чиқарилиб, шунингдек интерфероноген-дорилари ёки вакциналар билан хўжайралар стимуллангандан сўнг ҳам ишлаб чиқарилиши мумкин. Интерферонлар турлари ўзига хос: инсонларники ҳайвонларга таъсир этмаса, аксинча ҳайвонларники эса инсонларга таъсири йўқ. Лейкоцитларнинг вируслар ҳамда бошқа антигенлар билан стимуляцияси вақтида улар кўпроқ миқдорда ажратилади. Интерферон-препаратлар гепатитларни, ўсмаларни (шишларни) ва бошқа касалликларни даволашда ишлатилади.

Интерферонлархўжайраларга вирусларнинг киришини блокламайди ва уларнинг вирусларга қарши таъсири бевосита хўжайра метаболизмининг ўзгариши натижасида рўй беради. Улар инфекцияланган хўжайралар мембранасида ўзига хос рецепторлар билан боғланиб, вирусларга қарши оқсиллар ҳамда ферментларнинг ситезини ишга туширади. Улардан бири *протеинкиназа* бўлиб, рибосомал оқсилларни фосфорлаб, хўжайранинг рибосомаларида вирусли РНК кўчишини блоклайди. Бошқа бир фермент *олигоаденилатсинтаз* вирусли нуклеин кислотасини парчалайдиган хўжайра ичи латент нуклеазини фаоллаштиради.

Интерферон-гамма (***ИНФ-γ***) аввалги икки шаклидан кескин фарқланади. Умуман у интерлейкинга хос хусусиятни намоён этади. Ушбу цитокин кўпроқ 1 тип Т-хелперлари томонидан ишлаб чақарилиб, турли хил хўжайра популяцияларини, айниқса макрофагларни, табиий киллерларни фаоллаштириб, *Тх0* ни *Тх1*га айланишини стимуллайди ва шу орқали иммун жавобининг *яллиғланиш* компонентнини кучайтиради.

Гамма-интерферон хўжайралар билан HLA-антигенлари синтезини кучайтириб, антигенларни топиш ҳамда қайта ишлаш жараёнларини, лейкоцитлар ҳамда моноцитлар адгезиясининг кучайишига олиб келиб, Fc-рецепторларнинг моноцитларга, макрофгларга экспрессиясини кучайтириб, бундан улар билан антителалар боғланишини кучайтиради.

3.Иммун тизими хўжайраларининг дифференция молекулалари – *CD-антигенлар*

Иммун тизими хўжайралари мембраналаридаги дифференцировка жараёнида хўжайра популяцияси ривожининг маълум бир босқичига мос бўлган турли макрофаглар пайдо бўлади. Улар ***CD-антигенлар*** **деган ном олган** (инглизчадан. – *clusters of differentiation – дифференцировка кластерлари)*. Ҳозирги пайтда бундай молекуларнинг 250 дан ортиғи маълум. Уларнинг ҳаммаси рецепторлар функциясини бажариб, улар билан таъсирлашгандан сўнг хўжайралар ичига сигнал кириб келиб, унинг фаоллашуви, супрессия ёки апоптоз (*дастурлаштирилган хўжайра нобуд бўлиши)* рўй беради.

Барча CD-молекуллар тегишли хўжайраларнинг **мембранали фенотипик маркерлар** саналади. CD-антигенлар нишонли моноклонал антителалар, *иммунофлюресцент микроскопия* ёки *оқма цитометрия* ёрдамида аниқланади (Антитела мавзусига қаранг)

Энг муҳим биологик функциялари ўрнатилган CD-молекуллар қуйироқда келтириб ўтилади.

- **CD1** – **a,b,c,d**-изоформлари; уларни кортикал тимоцитлар, Лангерганс хўжайралари олиб юриб, тимоцитларнинг умумий антигени саналади; структурасига кўра молекулалари гистосиғимлиликнинг I класси антигенлари билан ўхшаш бўлиб, иммунитет тизими хўжайраларига липидли антигенлар презентациясини бажаради (батафсил қуйироқда).
- **CD2** – *барча Т-хўжайраларнинг умумий маркери,* яна кўплаб ЕККга эга, қўчқор (қўй) эритроцитларини боғлаш (бириктириш) хусусиятига эга; адгезив молекулалар саналади, Т-хўжайралар активациясида трансмембранали сигналларни узатади.
- **CD3** – барча етилган Т-лимфоцитлар мембраналарида бор, Т-хўжайрали антигенга хос рецептордан (ТХР) цитоплазмага сигнал узатилишини таъминлайди;
- **CD4** – *Т-хелперлар маркери*, инсон иммун тақсиллиги gp120 вирусини боғловчи рецептор (ИИТВ) (ВИЧ), баъзи бир моноцитларда, сперматозоидларда, глия хўжайраларида мавжуд бўлиб, *HLA II классидаги молекулалар билан бириккан антигенларни аниқлашда иштирок этади.*
- **CD8** – *Т-цитотоксик лимфоцитлар* (Т-киллерлар)/Т-супрессорлар *маркери бўлиб,* баъзи бир ЕКК ларга эга, *I класс гистосиғимлилик моекулалари иштирокида антигенларни аниқлашда (топишда) иштирок этади.*
- **CD11/CD18** – барча лейкоцитлар олиб юради, хўжайра адгезияси молекуласи – лейкоцитар ***интегрин****,*
- **CD14 –** моноцитлар-макрофагларга, гранулоцитларга, *бириктирувчи оқсиллар билан* бактериал липополисахаридлар комплекси учун *рецепторга* эга; CD14 орқали фагоцитлар активацияси охир-оқибат *яллиғланишга қарши* цитокинларнинг фаол ажралишига олиб келади;
- **CD16** – нейтрофиллар, ЕК, моноцитлар, IgG (Fcγ RIII) учун паст аффинли Fc-рецепторга эга;
- **CD19-22** – *В-лимфоцитлар маркерлари*;
- **CD25 –** фаоллашган Т- ҳамда В-лимфоцитлар ва макрофагларда мавжуд бўлиб, ИЛ-2 га рецептор структураси таркибига киради;
- **CD28** – Т-лимфоцитлар маркери Т-хелперларда жойлашган; АПК га CD80/86 *костимуляторли молекулалар* билан таъсирлашиши уларнинг хўжайра яллиғланиши ривожланган 1 тип Тх га айланиши билан Тх0 активациясига олиб келади.
- **CD32** – моноцитларга, гранулоцитларга, эозинофилларга, В-хўжайраларга; IgG (Fcγ RII) учун ўрта аффинли Fc-рецепторга эга;
- **CD34** – *гемопоэз* ҳамда эндотелиянинг барча ўтмишдошларига эга;
- **CD35** (CR1-рецептор)- кўплаб хўжайраларда мавжуд бўлиб, комплементнинг C3b ҳамда барча компонентлари учун рецептор саналади;
- **CD40** – В-лимфоцитлар маркери; антителар синтезини ҳам қўшиб ҳисоблаган ҳолда гуморал иммун реакцияларининг активацияси билан Тх0 нинг 2 тип Тх га айланиши билан унинг фаоллашуви учун ***костимулятор молекуласи***;

- **CD45R0** – фаоллаштирилган Т-лимфоцитларда мавжуд (асосан хотира хўжайраларида);
- **CD62** – адгезия – ***селектинларнинг*** молекулалари гуруҳи; ***CD62P*** – тромбоцитар, ***CD62E*** – эндотелиал, ***CD62L*** –лимфо- ҳамда лейкоцитар селектинлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар ҳамда эндотелий адгезиясида иштирок этади;
- **CD64 –** моноцитларда, активлаштирилган гранулоцитларда, (Fcγ RI) IgG учун юқори аффинли рецептор;
- **CD80/86** – ***костимуляторли молекулалар бўлиб***, АПК да мавжуд, уларнинг *CD28* билан таъсирлашиши Тх0ларнинг хўжайрали иммун реакциялари ривожланиши билан 1 типдаги Тх га айланиши билан Тх0 нинг фаоллашувига олиб келади;
- **CD95** (Fas/Apo-рецептор) – Т-, В-хўжайраларда фаоллашган томоцитларнинг субпопуляциясида мавжуд бўлиб, *Fas-лиганд билан* (хўжайралар ***апоптоз*** фаоллиги рецептори) таъсирлашади.

4 жадвал.

Иммун тизими хўжайраларининг асосий идентификацион CD-маркерлари

Кластернинг ифодаланиши (белгиланиши)	**Хўжайралар**
CD10, CD34	Лимфоид устунли хўжайра
CD3	Т-лимфоцит
CD4	Т-хелпер/Т-индуктор
CD8	Цитотоксик Т-лимфоцит
CD19, CD72, CD79a/b и др.	В-лимфоцит
CD16/CD56	Табиий киллер (NK-хўжайра)
CD64	Моноцит/макрофаг

8-мавзу: Трансплантацион иммунитет

Режа:

1. Трансплантология ривожланиши тарихи
2. Аъзоларнинг битиб кетмаслигининг иммун механизмлари. Иммунодепрессия.
3. Аъзоларнинг битиб кетмаслигининг реакцияларининг турлари ва механизмлари
4. Органларни кўчириш учун (трансплантацияси учун) тўқималарни типларга ажратиш.

1.Трансплантология ривожланиши тарихи

Трансплантология – сунъий органларни яратиш ва улардан фойдаланишнинг, тўқима ва органларнинг консервация қилинишининг методларини ишлаб чиқувчи тарнсплантациянинг муаммоларини ўрганувчи тиббиёт ҳамда биологиянинг соҳаси саналади.

Тарнсплантацион иммунитет бу – қайта кўчириб ўтказилган орган ва тўқималарда ривожланувчи иммун реакцияларининг жамланмаси (комплекси) саналади.

Феномен – *транплантацион иммунитет* номланишининг ўзидаёқ ҳодисанинг ҳам иммунологик табиати, ҳам иммун механизмлари таъсири объекти – трансплантацияланувчи материал яширинган. Ушбу феноменнинг амалга оширилишига ана шундай механизмларнинг қўшилиши ушбу трансплантатни қабул қиладиган хўжайин ҳамда трансплантант ўртасидаги антиген фарқланишларни ажратиб беради.

Бегона тўқиманинг ўрнашишида иммун тизимнинг иштироки илк бор 1945-йилда П. Медавар томонидан олиб борилган ишларда тадқиқ этилган эди. Ушбу илк кузатишлар трансплантацион иммунологиянинг – тадқиқодларнинг экспериментал-амалий шаклланиши учун жўнаш нуқтаси бўлиб хизмат қилди.

Орган ҳамда тўқималарни кўчириб ўтказиш инсонларнинг одам организмини “таъмирлашга” бўлган азалий уринишлари саналади.

Органларни трансплантация қилиш ва кўчириб ўтказиш муаммолари устида катта мувофаққиятларга эришган кўплаб олимлар иш олиб боришган. Н.И. Пирогов биринчилардан бўлиб эфир наркозини қўллаб кўради. Н. Штраух ҳамда Н. Фейгинлар кўзнинг мугуз пардасини кўчириб ўтказиш имконини яратиб беришди. В. Антонович тишларни кўчириб ўтказиш ишлари устида иш олиб борди. К.М. Сапежко шиллиқ қаватни кўчириб ўтказиш устида ишлади. Ю. Вороной дунёда биринчи бўлиб буйракни кўчириб ўтказиш ишини олиб борди. В. Шумаков юракни трансплантация қилиш бўйича жарроҳлик амалиётини ўтказди. Г. Фальковский ҳамда А Покровскийлар органларни сақлаб қўйиш усулларини тадқиқ этдилар. С. Воронов ҳайвонлар (уруғдонини, моякни) инсонга ўрнатиш амалиётин олиб борди. С. Брюхоненко дунёда биринчи бўлиб сунъий қон айланиш тизимини яратди. В. Демихов илк бор мияни кўчириб ўтказиш операциясини амалиётда қўллаб кўрди.

Замонавий трансплантология клиник ҳамда экспериментал бўлимларни ўз ичига олади. Экспериментал қисмнинг вазифаси тўқималарнинг бирлашишини ўрганишни ўз ичига олса, клиник бўлим – орган ҳамда тўқималарни трансплантация қилиш бўйича клиникадаги тажриба маълумотларини амалий жиҳатдан изоҳлаб беришга уринади. Ундан ташқари, ушбу бўлимлар орган ва тўқималарни консервация қилиш методларини, шунингдек сунъий органларни яратиш ҳамда улардан фойдаланишни ташкил этишни ишлаб чиқади. Ҳозирги пайтда иммунодепрессив ҳолатларни даволаш, тўқималарнинг

биологик номутаносиблиги реакцияларини пасайтириш, профилактика қилиш ва трансплантантнинг яшаб кетиш даражаларини аниқлаб олиш имконини берувчи ишончли мезонларни ўрнатиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

1. **Аъзоларнинг битиб кетмаслигининг иммун механизмлари. Иммунодепрессия.**

Ёд (бегона) тўқималар битиб кетмаслигининг асосий қонуниятлари сичқонларнинг инбред соҳалари орасидаги тери парчаларини трансплантация қилиш чоғида аниқланган эди. Аллотрансплантатни дастлабки кўчириб ўтказиш жараёнининг дастлабки икки кунида трансплантат ҳамда реципиент ўртасидаги умумий қон айланиш ўрнатилиб, кўчириб ўтказилган тери четлари хўжайин териси билан бирга ўсиб боради. Ташқи 4 – 5 кунда трансплантат битиб кетгандек туюлади. Бироқ айнан ушбу ташқи мувофаққиятли даврда битиб кетмасликнинг эффектли механизмлари шаклланади. 6 – 7 кунларга келиб трансплантатнинг шишиб кетиши (кўтарилиши) кузатилиб, унинг қон айланиши тўхтайди ҳамда геморрагия ривожланади. Трансплантат локализацияси ҳудудида яллиғланиш реакцияси хўжайралари тўпланиб, улар орасида лимфоцитлар доминант ўрин тутади. Трансплантат десдукцияси жараёни бошланади. 10 – 11 кунларга келиб трансплантат нобуд бўлади. Унинг донорга кўчириб ўтказилиши яшаб кетиш, қайта тикланиш имконини бермайди.

Айнан уша донордан трансплантатни қайта ўтқазишда (кўчиришда) битиб кетмаслик реакцияси тахминан икки карра тезроқ – 6-8 кун оралиғида ривожланади.

Битиб кетмасликни келтириб чиқарувчи асосий омил ДНС молекулалардир (антигенлар). Аммо реципиент ҳамда трансплантат донор орасидаги МНС бўйича тўлиқ ўхшашлик шароити бўлганида, бироқ бошқа антигентлар бўйича фарқлар (гистомутаносиблиликнинг минорли антигенлари) бўлганида реакция сурункали кўриниш олсада, у бари бир ривожланади.

Ундан ташқари, битиб кетмасликда Т-хўжайралар иштирок этиб, асосий эффекторлари цитотоксик CD8 T - хўжайралари ҳамда яллиғланишнинг CD4 Т-хўжайралари саналади. Сўнгиси битиб кетмайдиган ҳудудга яллиғланиш хўжайрасининг трансплантатини, биринчи галда макрофагларни жалб қилади. Трансплантацион антигенларни топиш ё бевосита трансплантат хўжайраларида, ёҳуд хўжайра юзасидан ажралган антиген кириб келадиган яқин лимфоид тўқима ичида рўй беради.

Трансплантатнинг битиб кетмаслигида алоҳида ролни реципиент организмида у ёки бу сабабларга кўра олдин рўй берадиган антителалар бажаради. Бундай антителалар трансплантатни тешиб кирувчи томирлар эндотелияси антигенлари билан таъсирлашган ҳолда томирларнинг ивиб қолишига олиб келувчи реакцияларнинг каскади ҳамда комплементи тизимини инициациялайди (чақиради).

Бугунги кунда трансплантатнинг битиб кетмаслигининг уч тури – эрта, кеч ҳамда гипериммунли турлари фарқланади.

Илк битишиб кетмаслик баъзан жараён бир неча ойга чўзилсада, бир неча кун мобайнида кўчириб ўтказилган органнинг емирилишини келтириб чиқарадиган иммун жавобининг хўжайра шакли билан изоҳланади. Эрта битиб кетмасликни тўхтатиш (музлатиш) учун иммуносупрессорлардан фойдаланиш керак.

Кеч битиб кетмаслик одатда, “трансплантат хўжайинга қарши” сценарийси бўйича воқеялар ривож олгандаги иммун етишмаслиги билан боғлиқ реципиентларда кузатилади. Мазкур ҳолатда патологик жараёнга томирларнинг эндоталийси жалб этилади (эрта битиб кетмасликда унга таалуқли эмас). Эндоталий хўжайралари жадал

равишда пролиферациялана бошлайди, томирларнинг ғоваклиги камаяди, натижада – ишемия ва трансплантат некрози вжудга келади.

Гипериммунли қабул бўлмаслик трансплантат антигенлари илгари реципиент организмига тушган ҳолларда рўй беради (қон қуйишда ёки бундан олдинги трансплантацияда). Реакция бир неча соат мобайнида (баъзан дақиқаларда) бевосита гуморал тарзда жуда тез ривожланиб боради. Натижада майда томирлар тромбози, трнансплантат инфаркти, "трансплантат-хўэайин" чегарасида хўжайраларнинг лизиси рўй беради. Бу жараённи ортга қайтариб бўлмайди.

Битиб кетмаслик реакциясини тўхтатиш учун бегона антигенларга реципиент реакциясини камайтирадиган ёки тўхтатадиган *иммунодепрессиядан* фойдаланилади. Бунга, масалан Т-хелпер хўжайралари томонидан ажратиладиган модда – интерлейкин-2 таъсирига қаршилик кўрсатган ҳолда, улар бегона антигенлар билан учрашганда фаоллашган вақтда эришиш мумкин бўлади. Интерлейкин-2 Т-хелпер хўжайраларининг ўзларнинг кўпайишига сигнал тарзида таъсир қилади, улар эса, ўз навбатида, иммун тизими В-хўжайралари томонидан антителалар ишлаб чиқарилишини қўллаб қувватлайди.

Кучли иммунодепрессив таъсирга кўплаб кимёвий бирикмалар орасида органларни кўчириб ўтказишда кўпроқ фойдаланиладиганлари азатиоприн, циклоспорин ҳамда глюкокортикоидлардир. Афтидан, азатиоприн хўжайра ядросига ҳамда ундаги ДНК га таъсир қилган ҳолда кўплаб бошқа бўлиниб турадиган хўжайралардаги (шу жумладан илик хўжайраларида ҳам) сингари хўжайралар ичидаги моддалар алмашинувини блоклаган ҳолда таъсир кўрсатса керак. Натижада Т-хелперли ва бошқа лимфоид хўжайраларининг пролиферацияга қобилияти пасаяди. Буйрак усти безларининг глюкокортикоидлари – стероид гормонлари ёки уларга ўхшаш ситетик моддалар – кучли таъсир кўрсатади, аммо ўзига хос яллиғланишга қарши таъсир кўрсатмайди ва бевосита хўжайралар томонидан иммун реакцияларини йўқ қилади.

Кучли иммунодепрессив восита интерлейкин-2 реакцияларига қаршилик кўрсатган ҳолда хўжайраларнинг Т-хелперларига сараланган ҳолда таъсир кўрсатадиган циклоспорин саналади. Азатиоприндан фарқли равишда у иликка зарарли таъсир кўрсатмайди, яъни қон ишлаб чиқариш тизимини бузмайди, бироқ буйракларни зарарлайди.

Т-хўжайраларга таъсир этувчи биологик омилларни ҳамда битиб кетмаслик жараёнини бостиради; унга антилимфоцитар глобулин ҳамда анти-Т-хўжайрали моноклонал антителалар киради.

Иммунодепрессантларнинг зарарли ножуя таъсирлари сингари кўринишда улардан одатда у ёки бу аралашма кўринишида фойдаланилиб, ҳар бир препарат дозасини камайтириш имконини беради ва бу орқали унинг зарарли таъсири камайтирилади.

Афсуски, кўплаб иммунодепрессив воситаларнинг тўғридан-тўғри таъсири ятарлича ўзига хос эмас: улар нафақат битиб кетмаслик реакцияларини бостиради, балки организмнинг бошқа бегона антигенларига, бактерияал ҳамда вирусли антигенларига қарши ҳимоя реакцияларини ҳам ишдан чиқаради. Шунинг учун шунга ўхшаш препаратларни қабул қилган инсон турли хил инфекциялар олдида ҳимоясиз бўлиб қолади.

Битиб кетмасликни бостирадиган бошқа методлар – бу реципиентнинг бутун танасини, унинг қонини ёки органни кўчириб ўтказган жойини рентген нурларидан ўтказиш; талоқ ёки тимусни олиб ташлаш; асосий лимфатик қон айланишидан лимфоцитларни ювиб чиқариши саналади. Самарасизлик ёки зарарли асоратларни

қолдиргани боис ушбу методлардан амалиётда деярли фойдаланиш имконсиздир. Бироқ лимфоид органларни танлаган ҳолда рентген нурларини қабул қилиши лаборатория ҳайвонларида ҳамда инсонлардаги органларни кўчириб ўтказишда қўлланилган баъзи бир ҳолларда ўз самарасини исботлади. Аллотрнасплантатнинг битиб кетмаслик эҳтимоли яна қон қуйишни ҳам камайтиради, айниқса айнан уша органи кўчириб ўтказилаётган донорнинг мақсадли қонидан фойдаланишда.

Трансплантацион иммунитет трансплантацион антигенлар бўлиши билан изоҳланади:

- MHC антигенлари;
- AB0 ҳамда Rh тизими эритроцитлари антигенлари;
- Y –хромосома орқали кодланадиган гистомутаносиблилик антигенларнинг кичик комплекси.

Донордан реципиентга орган ёки тўқимани кўчириб ўтказишда икки механизм бўйича битиб кетмаслик реакциялари ривожланиши мумкин:

1. *"хўжайин трансплантатга қарши";*
2. *"трансплантат хўжайинга қарши"* – иликни кўчириб ўтказишда, ИДС ўткир кўринишида ривожланади.

3.Битиб кетмаслик реакцияларининг шакллари ҳамда механизмлари:

1. Трансплантатнинг эрта битиб кетмаслиги

Битиб кетмасликнинг асосий механизми – бевосита хўжайра орқали. Иммун жавоби туберкулин пробасидаги каби кун – ой давомида трансплантатнинг емирилишини келтириб чиқаради. Гистологик жиҳатан трансплантатнинг монокулеар хўжайра инфильтрацияси, қон кетиши ва шишлар билан характерланади. Гипоксия туфайли кўпинча фиброз ривожланади. Битиб кетмасликнинг бундай турини иммуносупрессорлар билан музлатиб қўйиш мумкин.

2. Трнансплантатнинг кеч (тезда) битиб кетмаслиги

Асосан ИДС орттирган мижозларда намоён бўлади. Патологик манзара (1.) дан шуни билан фарқланиб турадики, томирлар эндотелийси қўшилиб кетиб, унинг томирлар ғоваклиги камайиши билан пролиферацияси рўй бериб, трансплантат ишемияси ҳамда некрозига олиб келади.

3. Трансплантатнинг гипериммунли битиб кетмалиги

Агар трансплантат антигенлари илгари реципиент организмига кўчириб ўтказулганна қадар тушиб бўлган бўлса намоён бўлади (ҳомиладорлик даврида, қон қуйишда, аввалги трансплантацияда). Битишиб кетмаслик ҳамда деструкция бир неча соатлар, ҳаттоки дақиқалар мобайнида давом этади. Реакция гуморал тарзда кечиб, майда томирлар тромбози, траннсплантат инфаркти, "трансплантат-хўжайин" чегарасида хўжайралар лизиси билан характерланади. Жараён ортга қайтмайди ҳамда иммуносупрессиянинг бирор бир маълум методлари билан ҳам олдини олиш имконсиз.

Битиб кетмасликт реакцияси ривожининг олдини олиш учун қуйидалари зарур:

- MHC, AB0, Rh бўйича тўқималарни типларга ажратиш;
- Хўжайин организмига трансплантат антигенининг олдиндан тушишини – "ўзига хос презентациянинг" олдини олиш (бартараф этиш);
- Трансплантат битиб кетгунига қадар иммуносупрессив терапияни олиб бориш.

4. Органларни трансплантация қилиш учун тўқималарни типларга ажратиш.

Трансплантациянинг мутлоқ мувофаққияти гистомутаносибликнинг антигенлари

бўйича реципиент – донор жуфтлигини тўғри танлаш, иммуносупрессор препаратлардан самарали фойдаланиш, хирургнинг мувофаққиятли профессионал ишига боғлиқ бўлади.

Тўқималарнинг турлари типлари ҳақида билган ҳолда врач органлари камроқ битмай қолиш эҳтимоли бўлган донорларни саралаб олиши мумкин. Хўжайралардаги антиген маркерлар гуруҳи HLA- комплекси деб номаланади. Ота-онадан болага кўчириб ўтказилган органнинг бирлашиб кетиш эҳтимоли 50% ни ташкил қилади. Органлар ака-укалар ҳамда опа-сингиллар ўртасида кўчириб ўтказилганда антигенлар умумий масса билан бир хил бўлиши 25 % ни ташкил этади. HLA-ўхшаш ака-укалар ҳамда опа-сингиллар ўртасидаги ёки ота-оналар ва болалар орасидаги ўхшашлик бир тухумдан бўлган эгизакларни каби кўчириб ўтказиш жараёнида энг яхши натижани беради, яъни 100% ни ташкил этади.

Бир тухумли эгизаклар – бир бирига жўда ўхшаш бўлгани учун улар толерантлик (генетик) табиатига эга бўлиб, биридан иккинчисига бирор бир органни кўчириб ўтказишда битиб кетмаслик эҳтимоли мавжуд бўлмайди. Шунинг учун битиб кетмаслик реакциясини бостириш ёндошувларидан бири реципиентда орттирилган толерантликни, яъни трансплантат органга нисбатан узоқ вақт давом этувчи ареактив ҳолатни ҳосил қилиш саналади. Маълумки, ҳайвонлардаги сунъий толерантликни бегона тўқимани эмбрионал ривожанишнинг илк босқичларида ўтқазиш йўли билан эришиш мумкин. Кечроқ ана уша ҳайвонга уша тўқимани кўчириб ўтказишда у гуёки бегонадек қабул қилинади ва битиб кетмаслик жараёни вжудга келади. Сунъий толерантлик ушбу ҳолатни қабул қилиш учун фойдаланилган донорнинг тўқимасига нисбатан ўзига хос таъсир кўрсатади. Ҳозирги пайтда орттирилган (сунъий) толерантликни ҳаттоки катта ёшли ҳайвонларда ҳам яратиш мумкин эканлиги маълум бўлди. Шу каби ёндошувларни инсонларда ҳам қўллаб кўриш имкони пайдо бўлиши эҳтимоллари катта.

Афсуски, талаб доирасидаги трансплантатлар миқдорини қоплаш учун тирик донорлар етишмайди, шунинг учун ҳам қариндошлик билан боғлиқ донорларни топишга эмас, балки одатда бахтсиз ҳодиса сабаб яқинда вафот этган донорларни топишга ўринишларни олиб бориш лозим. Айнан шу ерда тўқималарни типларга ажратиш технологиясидан фойдаланилади. Инсон трансплантатга муҳтожлик сезганлар орасига тушиб қолганда унинг тўқималари тури харитаси тузилиб, маълумотлар умуммиллий компьютерга киритилади ва унда донор органларини олишнинг жорий имкониятлари тўғрисидаги маълумотлар сақланади. Тўқималарнинг асосий тўрт гуруҳи – A, B, C, D мавжуд. Барча тўртала гуруҳдаги мутаносиблик энг яхши имкониятни беради, лекин амалиётда кўпроқ HLA- A, B, C гуруҳларини етарлича қиёслаш имкони бўлади. Тўқималарнинг мос келишидан ташқари, яна донор ҳамда реципиентлар бир хил қон гуруҳига ва резус-факторга эга бўлиши ҳам муҳимдир. Ҳаттоки донор ва реципиент ўртасидаги MHC бўйича максимал ўхшашлик ҳам гиситосиғимлилик (ўхшашлилик) мино антигенлари бўйича сезиларли фарқларни бўлимни истисно қилмайди.

Агар донор миллий компьютер билан танланган бўлмаса, мос зарурий орган ўхшашлигига жавобгарлик ҳамда тасдиқлаш ишлари ушбу мижоз билан ишлаётган жарроҳ (хирург) зиммасига юклатилади. Донор вафотидан сўнг унинг қариндошлари билан боғланиб, органларини олиш учун руҳсат сўраши лозим. Одатда донорлар қуйидаги кишилар бўлишади:

- Бошидан жиддий жароҳат олган ҳолда бахтсиз ҳодиса қурбони бўлган кишилар;
- Кутилмаганда миясига қон қуйилиб ҳалок бўлган кишилар;

- Нафас олиш органи ёки юраги тўхтаб қолган ҳолда вафот этган кишилар.

Саратордан, инфекциядан, юқори қон босимидан, буйрак касалликларидан ҳалок бўлган кишилар одатда донорликка ярамайди. Яна шунингдек юрак, ўпка, жигар учун маълум бир ёш чегаралари ҳам мавжуд. Ушбу органлар, агар эҳтимолий донорнинг ёши 50 дан ошган бўлса тўғри келмайди. Агар донорнинг буйраклари умри давомида бирор маротаба ҳасталанмаган бўлса, донорнинг ёши 70 гача бўлган кишилар буйрагидан фойдаланиш мумкин. Донорлар ВИЧ ҳамда гепатит В бўйича текширилган бўлиши лозим. Мугуз парда, агар кўзлар соғлом бўлса ҳам қандай инсондан донор сифатида фойдаланиш мумкин.

Мазкур чекловларга қарамасдан органларни кўчириб ўтказиш каттагина мувофаққиятларга эришмоқда.

9-мавзу: Гиперсезувчанлик (ҳаддан ташқари сезувчанлик) реакциялари

Режа:

1. Аллергия**.** Аллергик реакциялар классификацияси.
2. Гипресезувчанлик реакциялари ҳақида тушунча.
3. Тез содир бўладиган типдаги гиперсезувчанлик.
4. Секин содир бўладиган типдаги гиперсезувчанлик.
5. Аутоиммунитет.

Аллергия (**аллергик реакциялар** – гиперсезувчанлик реакциялари) организмнинг соғлом тўқималари зарарланиши билан кечадиган иммун тизимининг реакциялари саналади. Иммун тизими "бегона нарсалардан" организмни ҳимоя қиладиган механизмлар ва "ўзининг тўқималари" зарарлайдиган гиперсезувчанлик реакциялари механизмлари бир бирига ўхшайди. Шундай қилиб, иммун тизимининг компонентлари меъёрида саналган антителалар, лимфоцитлар ва бошқа хўжайралар инфекциялар билан курашишдан ташқари аллергик реакциялар ривожланишида шунингдек қон қуйишдаги реакцияларда, аутоиммун касалликларида ҳамда кўчириб ўтказилган органларнинг битиб кетмаслиги жараёнларида ҳам иштирок этади.

Одатда, аллергик реакция атамаси билан Е (IgE) иммуноглобулинлар синфи антителасига жалб этиладиган жараёнларни англатади. Ушбу антителалар қондаги базофиллар сингари махсус хўжайралар билан ҳамда тўқималардаги йўғон хўжайралар билан бирикади. IgE билан боғлиқ хўжайранинг атигени билан учрашганда (мазкур ҳолатда аллерген номланади) ён атрофлардаги тўқималарни зараловчи моддани ажрата бошлайди. Назарий жиҳатдан иммун жавобини чақирувчи ҳар қандай нарса: чанг, ўсимлик гарди, дори ёки овқат маҳсулотлари сингари ҳар қандай антиген таъсир қилувчи нарсалар аллергенлар бўлиши мумкин.

Реакция турларига кўра аллергиянинг тўрт тури ажаратилади, булар:

- Тез содир бўладиган анафилактик реакциялар бўлиб, аллерген билан инсон организми учрашгандан сўнг бир неча дақиқа ёки 2-3 соатдан кейин намоён бўлади. Мазкур ҳолатда ёрқин ифода этилган физиологик таъсир қилувчи гистаминнинг каттагина миқдорини чиқариб юбориш ҳолати содир бўлади. Мазкур турга анафилактик шок, аллергик ринит, Квинке шиши, атопик (аллергик) бронхиал астма, эшак еми, ва болаларда учрайдиган деярли барча турдаги аллергиялар киради;
- Цитотоксик ёки цитологик намоён бўлишлар. Аввалги турдагидан тезроқ содир бўладиган ушбу реакциялар албатда хўжайраларнинг емирилиши ҳамда нобуд бўлишига олиб келади. Бунга гемолитик сариқ касал (гепатит) ҳамда чақалоқнинг онаси билан резус-конфлектига иммун тизимининг жавоби сифатида янги туғилган гўдакларнинг анемияси, баъзи бир препаратларни қабул қилишдан кейинги асоратларнинг қолиши шунингдек қон қуйиш натижасида вжудга келган ҳар қандай турдаги реакциялар киради.
- Иммунокомплексли реакциялар аллерген билан контактдан сўнг бир сутка мобайнида вужудга келади. Шу каби жараёнлар натиджасида капиллярларнинг ички деворларида жароҳатланишлар рўй беради. Одатда, бу ерда зардоб касаллиги, гломерулонефрит, аллергик конъюктивит, ревматоидли артрит, ситемали қизил пилдириқ, гемморрогик васкулит ҳамда аллергик дерматит сингари аллергия турлари мавжуд.

• Кечки гиперсенсибилизация маълум бир факторларнинг инсон организмига салбий таъсиридан сўнг бир неча кундан сўнг ривожланиши мумкин. Кўп ҳолларда бронхиал астма, ринит ҳамда контактли дерматит каби кўринишларда намоён бўлади.

• ***Гипер сезувчанликни стимулловчи реакциялар***. Реакциянинг ушбу тури аввалгиларидан шуниси билан фарқланадики, антитела гормонларнинг молекулалари учун мўлжалланган рецепторлар билан таъсирлашади. Шундай қилиб, антитела гормонни унинг тартибга солувчи таъсири билан “алмаштиради”. Аниқ бир рецепторга боғлиқ ҳолда V тип (тур) реакциясида рецепторлар ҳамда антителалар контакти натижасида орган функциясининг стимуляцияси ёки босимга учраши ҳолати содир бўлиши мумкин.

Аллергик ҳолатлар ривожланиши механизмлари: аллергик реакциялар турлари ўз асосида бир неча босқичларни ажратиб кўрсатиш мумкин бўлган ягона механизмга эга.

1. *Иммунлогик босқич*. Организмнинг антиген билан илк учрашувчи рўй бериб, унга нисбатан антитела ишлаб чиқариш жараёни – сенсибилизация пайдо бўлади. Бир қанча вақтни эгаллайдиган антителалар ҳосил бўлиши вақтида антиген организмни тарк этишга улгуради ҳамда реакция содир бўлмайди. У антигеннинг қайта ҳамда кейинги кириб келиши жараёнида содир бўлади. Антитела антигенни йўқ қилиш учун унга ҳужум қилиб, антигенлар комплексини – антителаларни ҳосил қилади.

2. *Патокимёвий босқич*. Ҳосил бўлган иммун комлпекслари кўплаб тўқималарда мавжуд бўлган алоҳида йирик (йўғон) хўжайраларни зералайди. Ушбу хўжайраларда нофаол шаклдаги яллиғланиш медиаторлари – гистамин, брадикин, серотин ва бошқалар мавжуд бўлган гранулалар жойлашган бўлади. Мазкур моддалар фаол ҳолатга ўтиб, умумий қон айланиш тизимига чиқариб юборилади.

3. *Патофизиологик босқич* орган ҳамда тўқималарга яллиғланиш медиаторлари таъсири тарзида рўй беради. Аллергиянинг турли хил ташқи кўринишлари – бронхлар мушаклари спазми, ичакнинг тўлқинсимон керилиши, ошқазон секрецияси ҳамда слизлар ҳосил бўлиши, капилярлар кенгайиши, тери тошмалари пайдо бўлиши ва бошқалар вжудга келади.

Аллергия ривожланиши сабаблари:

Аллергия иммун жавобининг амалга ошиши механизмидаги фарқланишлар бўлмаслиги билан изоҳланади. У учун жавоб кучининг ноодатий нисбати хос бўлиб, факторни келтириб чиқариши билан изоҳланиши муҳимдир. Аллергик ҳолатлар иммун жавобини келтириб чиқарадиган турли хил моддалар ҳамда заррачаларга меъёрида бўлмаган сезувчанлик билан ажралиб туради.

Аллергик реакцияларнинг ва уларнинг симтоматикалари намоён бўлиш эҳтимоллари қуйидагиларга боғлиқ бўлиб улар қаторига қуйидагилар киради:

• Наслий (ирсий) мойиллик;
• Иммун тизимининг потологик ҳолати;
• Иммунитет фаоллигига таъсир кўрсатган оғир ҳасталикларни бошдан кечириш;
• Иқлим, овқатланиш тарзи, ҳаёт тарзининг ўзгариши.

2. Гиперсезувчанлик реакциялари ҳақида тушунча.

Организм билан қайта учрашишда антигеннинг муайян шакллари ўз асосида ўзига хос бўлган алоҳида реакцияларни келтириб чиқариши мумкин, аммо улар ўзига хос бўлмаган ўткир яллиғланиш жавобининг хўжайра ҳамда молекуляр факторларини (омилларини) ўз ичига олади. Юқори реактивликнинг икки тури: *тез содир бўладиган* типдаги гиперсезувчанлик ҳамда *секин содир бўладиган* типдаги гиперсезувчанлик шакллари маълум.

Секин содир бўладиган типдаги гиперсезувчанликни илк бор немец батериологи Р. Кох кузатишга мувоффақ бўлган. Сил (туберкулёз) бациллининг туберкулёз билан касалланган ҳайвон терисига юборилиши 1-2 суткадан сўнг гранулем ҳосил бўлиши билан кучли маҳаллий яллиғланишни келтириб чиқаради. Интакт ҳайвонларда бундай инъекция атиги жудаям қисқа вақт давом этадиган реакция билан кечади ҳалос.

1902-йили Рише ҳамда Портье денгиз анемонига заҳрига қарши антитоксик иммунитетни тадқиқ этаётиб анафилактик шок феноменини тасвирлаб беришди. Олдиндан иммун ҳосил қилинган итларга кичик миқдордаги летал дозадаги заҳарни қайтадан ичига юборилиши томирлар спазми, колапс ҳамда ҳайвонлар ҳалокати билан намоён бўлувчи ўткир тизимли реакциянинг ривожланишига олиб келди. Иммунитет ҳосил қилган ҳайвонлар терисига заҳарнинг киритилиши яллиғланишнинг маҳаллий реакциясини келтириб чиқарди халос.

Шу билан бирга Артюс маҳаллий аллергик реакция шаклларидан бирини тасвирлаб беради. Тадқиқодчи антигеннинг заҳарли бўлмаган шакллари устида иш олиб борди. Шундай антигеннинг терига илк инъекцияси реакцияни келтириб чиқармади, ёки у кучсиз миқдорда бўлган бўлиши мумкин. Худди уша антигенни такроран киритилиши қатор ҳолатларда полиморф-ядроли лейкоцитли, геморрагик реакция, томирлар некрозига олиб келувчи инъекция жойининг интенсив инфильтрациясига олиб келди.

Аллергик реакция билан боғлиқ яна бир феномен тегишли касалликларни даволаш учун отсимон антидифтерияли ҳамда антиустунли зардобларни қўллашда топилган эди. Даволашнинг сўнги (кеч) босқичларида ушбу зардобларнинг катта миқдорида киритилиши баъзан ҳарорат ортиши, ўйқусираш, эшак еми билан кечадиган тизимли реакцияларга, қатор ҳолатларда – томирлар ҳамда буйракларнинг зарарланиши билан кечиши мумкин. Феномен киритилган зардоб оқсилларига антителалар ҳосил бўлиши билан кечгани боис, ҳасталик (касаллик) зардоб касаллиги номини олган.

Интакт организмда барча ушбу аллергик реакцияларнинг ривожланиш қобилиятини ҳаста донорлардан зардоб кўчириш ёрдамида бошлаш мумкин. Бунда шу сингари сенсибилизацияланган (сезувчанлик ортганлиги) реципиент аллергеннинг емирувчи дозасини (миқдорини) киритишда зардоб доноридагидек юқори сезувчанликни тезда тарқатади.

Агар тез содир бўлувчи гиперсезувчанликни зардоб ёрдамида узатиш мумкин бўлса, интакт организмдаги секин содир бўладиган типдаги гиперсезувчанликни сенсибилизацияланган донордан тирик лимфоид хўжайраларни мослаштириб кўчиришда ҳосил қилиш мумкин. Бу шуни кўрсатадики, юқори сезувчанликнинг икки тури асосида турли механизмлар ётади.

3.Тез содир бўладиган типдаги гиперсезувчанлик.

Аллергия тез содир бўладиган типдаги юқори сезувчанликнинг антиген хусусиятли ташқи муҳитнинг қатор моддаларига жавоб реакциясидир. Реакциянинг ушбу антигенлари билан нмаоён бўлгани боис уларни *аллергенлар* деб аташади. Аллергик реакциялар кенг кўламда намоён бўлади – шиллиқ бурун қавати-ю, аксиришдан тортиб, то ўлим билан тугайдиган анафилактик шокгача кўринишларда намоён бўлиши мумкин. Турли туман симптоматикага қарамасдан аллергик кўринишларнинг асосида умумий механизмлар ётади.

Аллерген билан илк учрашув юқори сезувчанликнинг бирор-бир белгисининг намоён бўлиши билан кечмайди. Аммо, масалан, нафас йўллари орқали кириб келган аллерген организмни В- ҳамда Т-хўжайралар орқали сезувчанлигини оширади. IgE классдаги

антителаларни ишлаб чиқариш В-хўжайралар билан аллергенни аниқлашдан сўнг ҳамда улар билан (В-хўжайралар билан) интерлейкин -4 ни секрециялайдиган хелперли Т-хўжайралар билан таъсирлашгандан сўнг бошланади. Ушбу цитокин IgE маҳсулотга В-хўжайралар томонидан иммуноглобулинларнинг хўжайра ичи синтезини ўзгартиришни таъминлайди. Ҳосил бўлган IgE йўғон хўжайралар сиртида (юзасида) тегишли рецептор билан таъсирлашади. Ушбу босқичда аллерген билан биринчи учрашувдан кейинги организмнинг сенсибилизацияси ниҳоясига етади. Ушбу кўринишдаги аллерген яна нафас йўлларига тушса, шу каби аллерген оқсиллари эпителий орқали IgE хўжайраларнинг сиртида улардан аввалгилари билан таъсирлашадиган қаватга кириб боради. Йўғон хўжайралар мембранасида антиген-антитела комплексининг ҳосил бўлиш факти ушбу хўжайралар орқали медиаторларнинг фаол чиқариб юборилишига сигнлаб бўлиб ҳисобланиб, симптомнинг (асоратнинг) тезда ривожланишини келтириб чиқаради.

Аллергик кўринишларнинг олдини олиш мақсадида десенсибилизация усулидан фойдаланилади. Мазкур кусул асосини бемор организмига миқдори ва вақти бўйича махсус назоратга олиб киритиладиган аллерген ташкил этади. Аллергенга қўшимча экспозиция IgG ҳамда IgA аллергенларни ишлаб чиқаришни таъминловчи ва шу орқали IgE билан унинг таъсирлашишига қаршилик қилувчи аллергенни блоклайди. Аллергик реакцияларнинг намоён бўлиш кучи организмга аллергенни киритиши миқдори (дозаси) ҳамда услубига боғлиқ. Агар аллерген у ёки бу йўл орқали тизимли равишда организмга тушса цитофилли IgE йўғон хўжайраларнинг оммавий фаоллашуви рўй беради, шу жумладан қон ишлаб чиқариш (қон айланиш) томирлари билан бевосита боғланган бириктирувчи тўқимада кўпайган хўжайраларнинг ҳам. Эртами, кечми организмнинг сенсибилизацияси даражаси маълум бир чегарага етадиган давр келади. Мазкур ҳолатда аллергеннинг ичкарига кириб бориши анафилактик шок дея ном олган ўткир тизимли реакцияни келтириб чиқаради. Ушбу реакция қон босимнинг ҳалокатли тушиб кетишига, бронхоспазмга, бирламчи қўзғалишга ҳамда марказий асаб тизимининг зараланишига олиб келадиган томирларнинг ингичкалашувининг ортиб кетиши билан кечади. Ўлим нафас олиш марказининг тўхтаб қолиши натижасида рўй бериши мумкин.

4.Секин содир бўладиган типдаги гиперсезувчанлик.

Секин содир бўладиган типдаги гиперсезувчанлик – яллиғнишнинг антгенга хос CD4 Т-хўжайраларининг иши натижасидир.

Жавоб беришнинг ушбу шаклига ўхшаш ҳолат туберкулин пробаси бўлиб, ҳамон инфекцион каслликларда клиникаларда қўлланилиб келинади.

Реакциянинг намоён бўлишига олиб келадиган бир неча босқичлар ажратилади:

1. Антигенни организмга биринчи бор киритиш яллиғланишнинг ўзига хос CD4 Т-хўжайралари йиғилиб қолишга олиб келади.

2. Антигенни такроран тери остига киритганда унинг регионал маҳаллий тўқима макрофагларини эгаллаб олиши рўй беради. Ушбу антигенпрезентацияловчи хўжайралар II класс МНС молекулалари билан комплекс ҳолда антиген ферментларини ўз сиртига (юзасига) чиқаради.

3. Бундан аввалги антигенга хос CD4 Т-хўжайралари макрофаг юзасида иммуноген комплекси билан таъсирлашади. Шундан сўнг ушбу хўжайралар цитокинларнинг бутун бир тўпламини: факторларни, макрофагларнинг кўчишини, макрофагал хемотаксик факторни, интерферонлари, интерлейкин-ФНОларни, гранулоцитар-макрофаг колония ҳосил қилувчи факторнинг секрециясини (ажратиб

чиқаришни) бошлайди.

4. Ажратиб чиқарилган цитокинлар яллиғланиш реакциясини таъминлаб, бунинг натижалари унинг турли хил кўринишларида намоён бўлади.

24 – 48 соат мобайнида барча ушбу жараёнлар яллиғланиш ўчоғининг пайдо бўлиши билан якунига етади.

5.Аутоиммунитет.

Яна сабаби – организмда ўз хўжайраларига нисбатан антителар пайдо бўлиши сабабчи бўладиган атоиммун касалликлари деб ном олган катта гуруҳ ҳам мавжуд.

Инсон организмида “бегона” белгисини олиб юрадиган қатор тўқималар мавжуд. Булар кўз гавҳари, сперма, қалқонсимон без тўқимаси. Организмнинг бошқаларидан, демакки, иммун тизимининг “кўздан” улар тўсиқлар билан яхшилаб беркитилган. Ушбу тўсиқлар емирилганда иммун тизими ўз ишини бошлайди. Натижада аутоиммун реакцияси пайдо бўлади.

Аутоиммун касаллик асосида Т-хўжайраларнинг аутоантителалари ёки аутореакциялари ётади. Тўқималарнинг зарарланиши тегишли аутоантигенларни олиб юрувчи хўжайраларга Т-оимфоцитларнинг ҳамда антителаларнинг бевосита ҳужуми, ёки иммун комплексларининг, шунингдек яллиғланиш жараёнининг хўжайра ва гуморал иштирокчиларининг патоген таъсири натижаларидир.

Аутоиммун касалликлари (АИК) 5% дан 7% гача инсонлар популяциясига зарар етказади. Ҳозирги пайтга келиб АИК нинг 80 дан ортиқ турлари маълум. Улар икки катта гуруҳга: органга хос бўлган ҳамда тизимли гуруҳларга ажратилади.

Маълум аутоиммунли патологик касалликларни уларнинг ривожланишида қуидагиларни инобатга олган ҳолда иммунологик жараёнларнинг асосий механизмига кўра таснифлаб чиқиш мумкин:

1) Хўжайралараро матрикс ёки ўз хўжайралари антигенларига кўра касалланиш гуруҳи;

2) Иммун комплекслари – организм антигенлари билан аутоантителаларнинг патоген таъсирини келтириб чиқарувчи касалликлар;

3) Сабаби аутоантигенга хос Т-хўжайралар бўлган касалликлар.

Барча аутоиммунли касалликлар яллиғланиш жараёнини асосий патоген омиллардан бири сифатидаги яллиғланиш жараёнини ўз ичига олади. Яллиғланиш жараёнининг хўжайра ҳамда молекуляр иштирокчилари иммун реактивлигининг бошқа шаклларида ҳам кечадиган жараёнларга ўхшаб кетади.

10-мавзу: Иммунологик толерантлик

Режа:

1.Иммунологик толерантлик

a. Туғма толерантлик
b. Орттирилган толерантлик
c. Фаол толерантлик
d. Пассив толерантлик
e. Поливалент толерантлик
f. Юқори дозали толерантлик
g. Паст дозали толерантлик
h. Марказий толерантлик.

Иммунологик толерантлик — иммунологик хотира ҳамда иммун жавобига тескари ҳодисадир. У ўзининг топа олиш хусусиятининг йўқлиги сабаб антигенга организмнинг ўзига хос продуктив иммун жавобининг бўлмаслиги билан намоён бўлади.

Иммунологик толерантлик муайян антигенга иммунокомпетентли хўжайраларнинг бошланғич ареактивлигини назарда тутади.

Иммунологик толерантлик – бу у ёки бу антигенга нисбатан ареактивлик ҳолатидир; уни ушбу антиген билан аввалги контакт (алоқа) келтириб чиқаради. Толерантликнинг фаол ишлайдиган механизмлари ошқозон-ичак тракти, нафас йўллари шиллиқ қаватига таъсир қилувчи ҳаво ҳамда овқат орқали организмга тушувчи кўплаб зарарсиз антигенларга жавоб тариқасидаги яллиғланиш реакцияларидан огоҳлантириш учун зарурдир. Бироқ кўпроқ толерантлик организмнинг ўз антигенлари учун зарурдир; у ўз тўқималарига нисбатан (қарши) иммун жавобининг олдини олади. [13]

Иммунологик толерантликни очиб бериш учун турли тухум хўжайрали эгизак-бузоқчаларни устида тадқиқод олиб орган Р. Оуэна (1945) ишлари катта замин яратди. Бундай ҳайвонлар эмбрионал даврда киндик орқали (плацента) қон алмашинади ҳамда туғилишдан сўнг бир вақтнинг ўзида эритроцитларнинг икки тури – ўзининг ҳамда бегона турларига эга бўлишини аниқлаб бера олди. Бегона турдаги эритроцитларнинг бўлиши иммун реакцисини келтириб чиқармади ва томирлар ичидаги гемолизга олиб келмади. Мазкур ҳодиса *эритроцитар мозайка* дея ном олди. Бироқ Оуэн уни тушунтириб бера олмаган.

Айнан иммунологик толерантлик 1953-йилда, мустақил тарзда чех олими М. Гашек ҳамда П. Медавар бошчилигидаги бир гуруҳ инглиз тадқиқодчилари томонидан очиб берилган эди. Гашек товуқ эмбрионларидаги тажрибаларида, Медавар эса – янги туғилган сичқонлар стида олиб борган тадқиқиодларида организм ўни эмбрионал ёки туғилишдан кейинги даврида киритилишида ангитенга сезувчанлиги бўлмаслигини кўрсатиб берди. Ушбу кашфиёт М. Бернатга иммунитетни “ўзиникидан” барча “бегоналарни” ажрата олиш қобилияти тариқасида аниқлаш, ҳосил қилинган толерантлик механизмларини очиб бериш имконини берди ва ўз антигенларига жавоб бермаслик механизмлари тадқиқодчиларнинг ягона йўналишига бирлашиб кетиш имконини берди.

Бунда тимуснинг ўз антигенларига жавоб қайтаришга қодир бўлган антигенга хос хўжайрали клонларнинг сараланиши ҳамда йўқ қилинишидаги иштироки тушунарли

бўлиб қолди. Ундан ташқари, бошқа нарсалар: тўқима антигенлари тимусга кира олмасдан “тақиқланган клонларни” намоён эта олмаганда клонларни периферияга қўшимча тарзда манфий саралаши содир бўлиши ҳам тушунарли бўлиб қолди. Мазкур сўнги ҳолатда потенциал тарзда аутореактив клонлар анергия ҳолатига ўтади. Худди шу каби жараёнлар иммун тизими бегона антигенларни ўз антигенлари каби қабул қила бошлагандаги ҳосил қилинган толерантликда ҳам рўй беради.

Ҳосил қилинган толерантлик ривожланишида Т-хўжайралар ҳам, В-хўжайралар ҳам шунингдек антигенпрезентацияловчи хўжайралар ҳам, шу жумладан макрофаглар ҳам иштирок этади. Толерантликнинг яралишида макрофагларнинг роли ниҳоятда катта ва яққол кўзга ташланиб туради. Ушбу хўжайраларнинг антигенни ютиб уни иммуноген шаклга қайта ишлай олмаслик қобилияти (хусусияти) ҳосил қилинган толерантлик яралишида энг аҳамиятга молик воқейликлардан бири саналади. Толерантлик ҳосил бўлишида Т-суперсорларнинг иштирокига шубҳа бўлиши мумкин эмас.

Умуман толерантлик иммун реактивлигининг антиподи сифатида организмнинг индивидуал, хўжайра бирлигини сақлаш усулларидан бири саналади. Толерантлик механизмларининг бузулишида аутоиммун жароҳатлар ривожланади.

Иммунологик толерантлик *толерогенлар* дея ном олган антигенларни чақиради (келтириб чиқаради). Улар деярли барча моддалар бўлиши мумкин, бироқ энг кўп толерантликка полисахаридлар эга бўлади.

Иммунологик толрерантлик туғма ҳамда орттирилган бўлиши мумкин. *Туғма (табиий) толерантликка* мисол иммун тизимининг ўз антигенларига реакциясининг бўлмаслигидир.

Орттирилган толерантликни организмга иммунитетни бостирувчи моддаларни киритиш ёки бўлмаса, антигенни эмбрионал даврда киритиш ёки туғилишдан бир неча кунлар ўтиб киритиш орқали ҳосил қилиш мумкин бўлади. Орттирилган толерантлик фаол ёки пассив (нофаол) бўлиши мумкин. *Фаол толерантлик* организмган ўзига хос толерантликни ҳосил қиладиган толерогенларни кириши орқали ҳосил қилинади.

Пассив (нофаол) толерантликни эса иммунокомпетентли хўжайраларнинг биосинтетик ёки пролифератив фаоллигини тормозловчи (тўхтатувчи) моддалар орқали келтириб чиқариш мумкин бўлади. (антилимфоцитар зардоб,) цитостатиклар ва бошқалар).

Иммунологик толерантлик ўзига хослиги билан ажралиб туради – у қатъий белгиланган антигенга йўналгандир. Кенг тарқалишига кўра поливалент ҳамда ёрилиб кетган (бўлак-бўлак) толерантликлар фарқланади.

Поливалент толерантлик муайян антиген таркибига кирувчи барча антигенли детерментларга бир вақтнинг ўзида пайдо бўлади. *Бўлакланган (бўлак-бўлак)* ёки *моновалент толерантлик* учун қандайдир алоҳида антигенли детерменатни саралаб қабул қилмаслик хосдир.

Иммунологик толерантликнинг намоён бўлиш даражалари толероген ҳамда микроорганизмнинг қатор хусусиятларига ниҳоятда боғлиқдир. Масалан, толерантликнинг намоён бўлишига организмнинг иммунореактивлик ҳолати ҳамда ёши таъсир қилади.

Иммунологик толерантлик ривожланишнинг эмбрионал даврида ҳамда туғилишдан кейинги дастлабки кунларда яхши ҳосил бўлиб, кўпроқ у иммунореактивлиги паст ҳамда муайян генотипга эга ҳайвонларда яққол кўзга ташланади.

Юқори гомогенлик ҳамда кичик моекуляр массага эга бўлган, организмга нисбатан камроқ бегона бўлган антигенлар кўпроқ толерантликка эга бўлади. Толеранттлик кўпроқ

(осонроқ) тимусга боғлиқ бўлмаган антигенларга, масалан, бактериал полисахаридларга ҳосил бўлади.

Иммунологик толерантлик ҳосил бўлишида антиген дозаси (миқдори) ҳамда унинг таъсири давомийлиги муҳим аҳамият касб этади. Юқори дозали ҳамда паст дозали толерантликлар фарқланади.

Юқори дозали толерантлик катта миқдордаги юқори концентрацияланган антигенлар киритилиши йўли билан ҳосил қилинади. Бунда модда дозаси ҳамда унинг ишлаб чиқарган таъсири (эффекти) ўртасидаги бевосита боғлиқлик кузатилади.

Паст дозали толерантлик, аксинча, жуда кам миқдордаги юқори когомоген молекуляр антиген миқдори орқали ҳосил қилинади. Мазкур ҳолатда "доза-эффект" (доза-самара) нисбати тескари боғланишга (нисбатга) эга бўлади.

Тажрибада толерантлик бир неча кун ўтиб, баъзан эса толероген киритилгнадан сўнг бир неса соатда пайдо бўлади, одатга кўра, у организмда айланиб юрган вақт давомида ҳосил бўлади. Эффект толерогенни организмдан олиб ташлаш билан тўхтайди. Одатда иммунологик толерантлик кўп давом этмайди – бир неча кун давом этади. Унинг прологирациячи учун препаратни қайтадан жўнатиш лозим бўлади.

Толерантлик механизмлари зарурийдир, чунки иммун тизими катта миқдордаги антигенга хос рецепторларни ишлаб чиқаради ва улардан баъзи бирлари организм антигенларига хос бўлади; толерантлик ўзининг органлари ва тўқималарига қарши ножоиз реакцияларнинг олдини олади.[14]

Толерантлик механизмлари хилма-хил ҳамда охиригача тўлиқ ўрганилмаган. Маълумки, унинг асосини иммун тизимини назорат қилкувчи меъёрий жараёнлар ташкил қилади. Иммунологик толерантликнинг энг кўп тарқалган уч сабаби ажратилади:

1. Лимфоцитларнинг антигенга хос клонларини организмдан элиминация қилиш.
2. Иммунокомпетентли хўжайралар биологик фаоллигини блокада қилиш (блоклаш).
3. Антителалар билан антигенни тезда нейтраллаштириш.

Одатда, элиминацияга ёки бўлинишга ўзларидаги онтогенезнинг эрта босқичларида аутореактив Т- ҳамда В-лимфоцитларнинг клонлари учрайди. Етилмаган лимфоцитнинг антигенга хос рецептори (TCR ёки BCR) активацияси (фаоллашуви) унинг ичидаги апоптозни ҳосил қилади. Организмда аутоантигенларга ареактивликни таъминловчи мазкур феномен *марказий толерантлик* деб ном олган.

Иммунокомпепент хўжайраларнинг биологик фаоллигини блоклашда асосий рол иммуноцитокинларга тегишлидир. Улар тегишли (керакли) рецепторларга таъсир қилган ҳолда қатор "ножуя" омилларни келтириб чиқариш қобилиятига эга. Масалан, Т-ҳамда В-лимфоцитлар пролиферацияга қодир бўлиб, улар фаол тарзда β-ТФР ни тормозлайди. Т1 даги ТО-хелпер дифференцировкасини ИЛ-4, -13 ёрдамида, Т2-хелперда эса — γ-ИФН ёрдамида блоклаб қўйиш мумкин. Макрофагларнинг биологик фаоллиги Т2-хелперлар (ИЛ-4, -10, -13, β-ТФР ва бошқалар.) маҳсулотлари билан ингубацияланади.

В-лимфоцитдаги биосинтез ва унинг плазмоцитга айланиши IgG орқали бостирилади. Антителалар билан антиген молекулаларининг тезда инактивация бўлиши уларнинг иммунокомпетенли хўжайралар рецепторлари билан боғланишининг олдини олади – ўзига хос фаоллаштирувчи фактор (омил) элиминацияланади.

Донордан олинган иммунокомпетентли хўжайраларни маълум бир интакт ҳайвонга киритиш орқали унинг иммунологик толерантлигини мослаштириб кўчириб ўтказиш имкони мавжуд. Толерантликни яна сунъий тарзда бекор қилиш ҳам мумкин. Бунинг учун адъюванлар, интерлейкинлар орқали иммун тизимини фаоллаштириш ёки модификацияланган антигенлар орқали иммунизация қилиш орқали унинг реакцияси йўлини ўзгартириш зарур бўлади. Бошқа йўл – ўзига хос антителарни инъекция қилиш ёки иммуносорбция ўтказиш орқали толерогенни организмдан олиб ташлаш мумкин.

Иммунологик толерантлик феномени катта амалий аҳамиятга эга. У органлар ҳамда тўқималарни кўчириб ўтказиш, аутоиммун реакцияларни бостириш, иммун тизимини бешафқат бостирувчи аллергиялар ва бошқа патологик ҳолатлар сингари тиббиётдаги энг долзарб муаммоларни ечиш учун фойдаланилади.

Иммунологик толерантликни келтириб чиқарадиган антигенлар *толерогенлар* деб номланади. Иммунологик толерантлик қуйидагилар орқали характерланади:

- Антигенларга жавобнинг бўлмаслиги;
- Уни қайтадан киритишда антиген элиминациясининг бўлмаслиги;
- Мазкур антигенга антителаларнинг бўлмаслиги.

Иммунологик толерантликнинг икки тури мавжуд:

- Табиий – ҳомила даврида антиген тушиши сабаб ривожланади. Ҳосил бўлиш назарияси: ўз антигенига рецепторлари бўлган хўжайраларнинг олиб ташланиши ёки антигенлар ортиб кетишининг блокадаси. Ушбу рол тимус таъсирида амалга ошади.
- Орттирилган – антигеннинг жуда юқори ёки паст дозаси билан ҳосил қилиш мумкин.

Лимфатик иммунологик тугунчали толерантлик:

1. Супрессорли
   a. Т- супрессор В-лимфоцитга таъсир кўрсатади;
   b. Т- супрессор Т-хелперлар функциясини бостиради;
2. Бириктирувчи (боғловчи) антигенлар блокадаси (қамали);
3. Клонал делеция.

Иммунологик иммун тизими организмнинг ўз антигенларига жавоб қайтармасдан, бироқ бегона антигенларга жавоб қайтаришида ҳосил бўлади. Толерантлик – бу орттирилган ҳолат; у маълум бир антигенларга нисбатан иммунореактивликнинг сараланиши бўлмаслиги билан аниқланади.[15]

11-мавзу: APOPTOZ – hujayraning genetik dasturlashtirilgan o‘limi

Apoptoz-yunoncha “arortosis”- bargning uzilib tushishi yoki to‘kilishi, ya’ni o‘z-o‘zini halok qilish degan ma’noni anglatadi. Hujayraning dasturlashtirilgan o‘limi to‘g‘risidagi tadqiqotlar 1960 yil oxirida boshlanib, apoptoz terimini 1-marta 1972 yildan boshlanib, inliz olimlaridan Dj.Kerra, E.Uayli va A.Kerrilarning ilmiy maqolalarida qo‘llanila boshlandi. 2002 yilda 1-marta S.Brennerrer, Dj.Salston va R.Xorvitslar apoptozning molekulyar mexanizmini o‘rganib Nobel muko-fotiga sazovor bo‘lishdi. Hozirgi kunga kelib, apoptoz -hujayraning dasturlashtirilgan o‘limi mexanizmini tibbiyotda bir qator -onkologik, avtoimmun va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda qo‘llash etakchi olimlarning asosiy qiziqishlaridan biridir.

Apoptozning biologik ahamiyati

Tirik organizm to‘qimalarida hujayralarning nobud bo‘lishi tamoyil jihatidan o‘zaro farqlanuvchi, 2 xil tartib asosida amalga oshishi mumkinligi qayd qilingan – ***apoptoz* va *nekroz.***

***Nekroz* –** bu hujayralarning zo‘riqish ta’siri oqibatida, noqulay hayot sharoitlari va jarohatlanishlar ta’sirida nobud bo‘lishi hisoblanadi.

***Apoptoz* –** bu hujayralarning o‘z – o‘zini dasturlashtirilgan tarzda nobud qilishi hisoblanib, embriogenez jarayonida bu jarayon shakllar xosil bo‘lishida talab qilinuvchi elementlardan biri sifatida o‘rin tutadi va voyaga etgan organizmlar to‘qimalarida hujayra gomeostazi (doimiyligi) ta’minlanishida muhim ahamiyatga ega jarayonligi ta’kidlangan.

Hujayrada amalga oshuvchi boshqa turdagi boshqarilish mexanizmlarida kuzatilgani kabi apoptoz jarayoni amalga oshishida xam hujayra ichki qismida signal uzatilishida hujayraning morfologik o‘zgarishlari va muhim biologik natijalarga olib keluvchi maxsus retseptor tizimlari ishtirok etishi aniqlangan. Bu jarayonda hujayralar nobud bo‘lishi salbiy ahamiyatga ega emas, bunda organizmning ijobiy yo‘nalishda yutib chiqishi qayd qilinadi.

Apoptoz jarayoni universal va evolyusion jihatdan konservativ jarayon hisoblanadi. Bu jarayon deyarli barcha to‘qima hujayralarida aniqlangan bo‘lib, volvoksdan tortib odam organizmi hujayralarigacha kuzatiladi. Ontogenez jarayoni davomida voyaga etgan organizmning murakkab darajada takomillashgan tuzishiga ega bo‘lishi, bevosita mitoz va apoptoz jarayonlari o‘rtasidagi mutanosiblik muvozanatining boshqarilish jarayonlari bilan bog‘liq hisoblanib, bu jarayonlar hujayralarning dasturiy differensiallanishini (ixtisoslashuvini) ta’minlaydi.

Voyaga etgan organizmda apoptoz jarayoni vositasida jarohatlangan va o‘z funksiyasini bajarib bo‘lgan, qari hujayralar yo‘qotiladi. Apoptoz jarayonining **fiziologik jihatdan ahamiyati shundaki**, ayrim hujayralarning yo‘qotilishi jarayoni bevosita organizmning bir butunlikda mukammal tarzda funksiya bajarishini ta’minlaydi, jumladan apoptoz jarayoni nafaqat jarohatlanish davomida ishga tushishi, balki bu jarayon differensiatsiya omillari, neyro-trofinlar va gormonlar ta’siridagi fiziologik regulyasiya jarayonlari sifatida xam qayd qilinadi.

«*Dasturlashtirilgan holatdagi hujayraning nobud bo‘lishi*» va «*apoptoz*» atamalari odatda sinonim, bir xil ma’noga ega bo‘lgan atamalar sifatida qo‘llaniladi. Bunda dastlabki atama ko‘p holatlarda organizmning dastlabki erta rivojlanish bosqichlarida hujayralarning nobud bo‘lishi jarayonini tavsiflashda qo‘llaniladi, ikkinchi atama esa voyaga etgan organizmlarda turli xil patogen omillar (radiatsiya, gipoksiya, jarohatlanishlar, neyronlarning aktosomiyaga uchrashi, genotoksik xususiyatga ega bo‘lgan preparatlar) ta’sirida hujayralarning nobud bo‘lishi jarayolarini tavsiflashda

qo‘llaniladi. Bu ikkala jarayonlarning amalga oshish mexanizmlari o‘zaro o‘xshash hisoblanib, ayrim farqlanishlarga xam ega hisoblanadi.

Apoptozning morfologik va biokimyoviy belgilari

Apoptoz atamasi tadqiqotlarda morfologik o‘zgarishlarni kuzatish davomida yuzaga kelgan bo‘lib, bunda hujayralarning nobud bo‘lishi jarayonida plazmatik membrananing shishib chiqishi, navbatdagi bosqichda hujayralarning «apoptik tanachalar» (*aro* – ajralish, *ptosis* – susayish) ko‘rinishida membranalarning alohidalanishi kuzatiladi.

Apoptik tanachalar qo‘shni hujayralar tomonidan fagotsitozga uchraydi, nobud bo‘layotgan hujayralarning ichki qismida mavjud moddalar tashqi muhitga chiqadi va shu sababli bu sohada shamollash ko‘rinishidagi reaksiya yuzaga keladi.

Nekroz jarayonidan farq qilib, **apoptoz jarayoni** yuzaga kelishida hujayra organellalarining bo‘kishi (shishishi) yuzaga keladi, hujayra yadrosi kondensatsiya-lanib, so‘ngra xromatin iplarining palaxsalanish jarayoni qayd qilinadi. Jarayon davomida DNK zanjirida nukleosomalar oraliqlari bo‘yicha sohalarning tartibli tarzdagi kesilishlari amalga oshadi. SHu sababli poliakrilamid geli asosida amalga oshiriluvchi elektroforez jarayonida pog‘onali shakl ko‘rinishi yuzaga keladi.

Nekroz jarayonida DNK zanjirining tartibsiz tarzdagi uzilishlari natijasida fragmentlarning o‘lchamlari turli xilligi kuzatiladi va o‘z navbatida elektroforezgrammada o‘ziga xos yuvilishga uchragan dog‘lar kuzatiladi. DNK zanjiri-ning fragmentlarga ajralishi hodisasi apoptoz jarayonida ko‘p holatlarda kuzati-luvchi jarayon hisoblanadi, biroq bu holat apoptoz jarayoni amalga oshishida ajralmas tarkibiy qism sifatida qayd qilinmagan. Apoptozning turli xil variant-larga ega bo‘lish, aftidan jarayonning biokimyoviy xususiyatlari bilan izohlanishi mumkinligi ta’kidlangan. Hujayralarning nobud bo‘lishi dasturining ishga tushishi uchun dastlabki, erta bosqichlardagi organizm ontogenezida ayrim yangi oqsil molekulalari sintezlanishi talab qilinadi, shuningdek boshqa holatlarda esa bu ko‘rinishdagi holat qayd qilinmagan. Va nihoyat aytish mumkinki, hujayrada oqsil-lar sintezi jarayonining to‘xtatilishi muhim xususiyatlardan biri hisoblanadi.

Hozirgi vaqtda hujayralarda yadrodan tashqarida amalga oshuvchi apoptoz jarayoni mexanizmlari nisbatan batafsil o‘rganilgan va ma’lum darajada bilimlar to‘plangan. Jumladan, opoptoz jarayonining amalga oshishida morfologik jihatdan hujayrada sitosklet tarkibidagi oqsil molekulalarining ishtiroki alohida ahamiyatga ega hisoblanishi ta’kidlangan.

Apoptoz mexanizmi haqida zamonaviy tasavvurlar.

Amerikalik olimlar musulmonlar ro‘zasining foydali ekanligini tasdiqlashdi

Ular inson va boshqa sut emizuvchilar umrining davomiyligi va ochlik o‘rtasidagi bog‘liqlikni tushuntirib beruvchi hujayra mexanizmini ochishga muvaffaq bo‘lish-di. Islom dini ramazon oyida kunduz kuni emoq va ichmoqdan tiyilishni amr qiladi. Olim David Sinclair va uning hamkasblari aniqlashicha, ochlik vaqtida hujayra hayotini uzaytiruvchi SIRT3 va SIRT4 genlari aktivlashadi. Balkim, bu ma’lumotni qarishga bog‘liq bo‘lgan kasalliklar davosida dori yaratish uchun foyda-lansa bo‘lar. Hujayralarda energetik almashinuv uchun mitoxondriyalar javob beradi. Bungacha olimlar mitoxondriyalar ishi organizm hayoti davomiyligiga bog‘liq ekanligini taxmin qilishar edi. Mitoxondriyalar kamayganda hujayra zaiflashib qoladi, unda apoptoz

boshlanadi, ya'ni o'zini o'zi parchalash programmasi ishga tushadi. Apoptoz boshlanishiga mitoxondriyalarda, hujayra yadrosida va sitoplazmada NAD+ soni kamayishi signal bo'lib xizmat qiladi.

48 soat davomida och qoldirilgan laborator xayvonlar ustida o'tqazilgan eksperiment davomida shu narsa aniqlandiki, kemiruvchilar organizmida bu vaqt davomida sitoplazmada NAD+ sintezini ishga tushuruvchi Nampt oqsili aktivlashadi, bu esa o'z navbatida SIRT3 va SIRT4 genlari bilan kodlanadigan fermentlar sintezini oshishiga olib keladi. Bu fermentlar mitoxondriyalar ishiga va hujayra energetik almashinuviga ijobiy ta'sir qiladi, ya'ni hujayraning qarishini sekinlashtiradi va apoptozning oldini oladi. "Agar SIRT3 va SIRT4 ni stimullab turadigan mitoxondriyalarda yuqori konsentratsiyada NAD+ ni ushlab turish imkoniyati bo'lganda edi, u xolda hujayra ma'lum bir muddat boshqa hech narsaga muhtoj bo'lmas edi" – deb tushuntirishadi izlanish muallif-lari. Bu holatni ular **mitoxondrial oazis gipotezasi** deb atashdi. Aytaylik, mitoxondriyalardagi NAD+ konsentratsiyasiga, shuningdek SIRT3 va SIRT4 ga xam ta'sir qilishi mumkin bo'lgan shunday bir molekula bor. SHunday molekulani yaratib umrning davomiyligini sezilarli uzaytirish mumkin. Ochlik organizmning yosharishiga va umrning uzayishiga sabab bo'lishi mumkin degan taxminlar bor. Doktor Kristian Lyuvenburg boshchiligidagi Florida universiteti olimlari ta'kidlashicha, oziq moddalarining organizmga etarlicha tushib turmasligi va davomiy xolda hujayralarga cheklangan miqdorda ta'minlanishi o'z navbatida ularning xayotini uzaytiradi. Bu holat hujayrachi autofagiyasi faollashishi, ya'ni jarohatlangan mitoxondriyalar va boshqa hujayra strukturalarining parchalanishi va qayta ishlanishi orqali yuz beradi. Keyinchalik ular hayot faoliyatini ta'minlash uchun yangi hosil qiluvchi hujayra materiali sifatida ishlatilishi mumkin. YOsh hujayralar esa o'z navbatida eski hujayralardan qolgan jarohat-langan strukturalarni tez qayta ishlash va ularni yangi organellalar qurish yoki energetik zahirani to'ldirish uchun ishlatish qobiliyatiga ega.

Afsuski, hujayralar qarigan sari bu xususiyatini yo'qotadi, va bu jarohatlangan organellalar yig'ilishiga va butun organizmning qarishiga olib keladi. Hayvonlarda o'tkazilgan eksperimentlar shuni ko'rsatdiki, ochlik qari hayvonlar yurak hujayralarining o'z o'zini tozalash qobiliyatini 120% ga oshirdi va yosh hayvonlar hujayralariga deyarli ta'sir qilmadi.

SHuningdek aniqlandiki, sekin bo'linuvchi yoki bo'linmaydigan qari hujayra-larning deformatsiyalangan membranalari endogen oziqlanishda yosh hayvonlar hujayralarining shakliga o'xshash shaklga kiradi. YA'ni quruq ochlik vaqtida hujayra himoyasining tiklanish jarayonlari kechadi. Tez bo'linuvchi hujayralar-ning bo'linish jarayoni bu paytda sekinlashadi. Ayni vaqtda fermentativ tizimning qayta qurilishi efferent hujayralarning (nerv oxirlari) retseptor apparati kuchayishini ta'minlaydi, va bu ana shu retseptorlar (xemoretseptorlar) fermentlari holatining sifati yaxshilanishi xisobiga bo'ladi. Bu fermentlar hujayra membranalarida joylashgan va himoya funksiyasini hujayrachi sAMF nukleotidini aktivlashtirishi orqali kuchaytirish qobiliyatiga ega. SHunday qilib quruq ochlikda hujayralar himoya funksiyasining kompleks tiklanishi va sAMF tizimi kuchayishi ta'minlanadi. Ochlikda hujayralar genetik apparati yangilanishi hisobiga yangi o'zak hujayralar paydo bo'ladi, ba'zi a'zolarda esa qo'shimchalari paydo bo'ladi. Qari, jarohatlangan hujayralar yo'qotilishi va yangi o'zak hujayralarning paydo bo'lishi oqibatida organizm a'zolari va to'qimalari ancha yosharadi. SHuni eslatib qo'ymoqchimanki, Islom dini Ramazon oyi mobaynida kunduzi emoq va ichmoqdan tiyilishga amr qiladi, ya'ni qisqa muddatli quruq ochlik bo'ladi.

Apoptoz jarayonida mitoxondriyalarning roli

Apoptoz – hujayraning genetik dasturlashtirilgan o‘limi hisoblanadi. Bioorganizmlarning o‘limi – dasturlashtirilgan bo‘lib, tabiiy qonuniyatlar asosida amalga oshadi. *Apoptoz* jarayoni hujayraning noqulay hayot sharoitini anglatuvchi tasodifiy o‘limi – *nekroz* jarayonidan keskin farqlanuvchi jarayon hisoblanadi.

Apoptoz jarayoni odatda qat’iy tartib asosida amalga oshadi. Apoptozda kislorod etishmovchiligi va erkin radikallarning ortiqcha miqdorda xosil bo‘lishi asosiy sabab sifatida ko‘rsatiladi.

Kislorod etishmovchiligi sharoitida mitoxondriyalar nafaqat tirik hujayralarda, balki alohida ajratib olingan holatda ham nobud bo‘lishi aniqlangan. Agar kalamush jigari yoki buyragidan mitoxondriyalarni ajratib olib, kerakli muhit ta’minlanadigan fiziologik eritmaga joylashtirilsa, ularda «nafas olish» jarayoni kuzatiladi (kislorod iste’moli orqali substratlar oksidlanishi amalga oshadi) va ATF sintezi yuz beradi. Bundan tashqari mitoxondriyalar atrof eritma muhitidan Sa^{2+} va fosfat ionlarini bog‘lab olishi va ularni ichki qismida yig‘ish xususiyatini saqlab qoladi.

Agar mitoxondriyalar kislorod bo‘lmagan muhitga joylashtirilsa, u holda bu hayotiy jarayonlar asta-sekin susayib boradi (biroq barchasi ham emas). Aftidan, mitoxondriyalar muhitda biroz miqdorda Sa^{2+} ionlari mavjud bo‘lsagina gipoksiya ta’sirida buzilishga uchraydi. Muhitda kislorod bo‘lgan holatda inkubatsiya muhitida biroz Sa^{2+} ionlari bo‘lsa xam yoki bo‘lmagan holatda xam unga bog‘liq bo‘lmagan tarzda buzilishga uchramaydi.

Mitoxondriya membranasi ichki tomonida fosfolipaza A_2 fermenti mavjud bo‘ladi, bu ferment membrana fosfolipidlarini parchalaydi va membrana ionlar uchun singdiruvchan bo‘lib qoladi. Fosfolipaza A_2 mitoxondriya membranasi ichki tomo-nida emas, balki membrana tashqi tomonida Sa^{2+} ionlari mavjud sharoitdagina faollashadi. Fosfolipaza ta’sirida fosfolipidlarning gidrolizlanishi mito-xondriya membranasidagi emirilish jarayonini boshlab beradi. Emirilishga uchragan mitoxondriya kislorod iste’moli xususiyatini saqlab qolsada, membrana potensialini barqaror holatda ushlab tura olish xususiyatini yo‘qota boshlaydi va shu sababli membrana ichki tomonida Sa^{2+} ionlarini ushlab qola olmaydi, shuning-dek ATF sintezi qobiliyatini yo‘qotadi, bu ko‘rinishdagi mitoxondriyalarni deyarli o‘lgan deb qarash mumkin va bu darajada emirilishga uchragan mitoxondriya-larga ega hujayralar ham endi o‘limga mahkum hujayralar hisoblanadi.

Kislorod etishmovchiligi sharoitida hujayrada energiya (ATF) etishmovchiligi butun halqasimon jarayonlarda amalga oshishi mumkin. Energiya tanqisligi natijasida dastlab hujayradan Sa^{2+} va Na^{+} ionlarini tashqariga chiqarib yuborish vazifasini bajaruvchi ion tashish nasoslari ishdan chiqadi, natijada esa o‘z-o‘zidan ma’lumki hujayraning ichki qismida Sa^{2+} ionlarining miqdori ortib boradi. Bu holat esa bevosita membranada joylashgan fosfolipazalar faolligini oshirib yuboradi, bu jarayon mitoxondriya membranalarining ion singdiruvchanligi qiymati ortishi bilan birgalikda amalga oshadi va bu holat (qisman mitoxondriya bo‘kishida ishtirok etishi mumkin) membrananning to‘siq sifatidagi funksiyasi ishdan chiqishiga sabab bo‘ladi. Bu esa mitoxondriyaning butun halqasimon jarayon-lar davomida ATF shaklidagi energiyani kam sintezlashidan (yoki umuman sintez-lamasligidan) dalolat beradi. Agar hujayra bu holatdan chiqib keta olmasa tabiiyki u o‘limga maxkum hisoblanadi.

Apoptik signalning uzatilish yo‘llari

Apotoz rivojlanishida signalning uzatilish yo‘llari 3 ta bosqichda amalga oshadi – **induktor, effektor va degradatsiya bosqichlari.**

Induksiya bosqichida signalning retsepsiyasi va uning uzatilish boshlang‘ich davri amalga oshadi.

Effektor bosqichida kaspaza faollashadi. Bu jarayon hujayrada qaytmas holatdagi jarayonlarni boshlab beradi.

Degradatsiya bosqichida hujayraning dasturlashtirilgan o‘limi amalga oshadi.

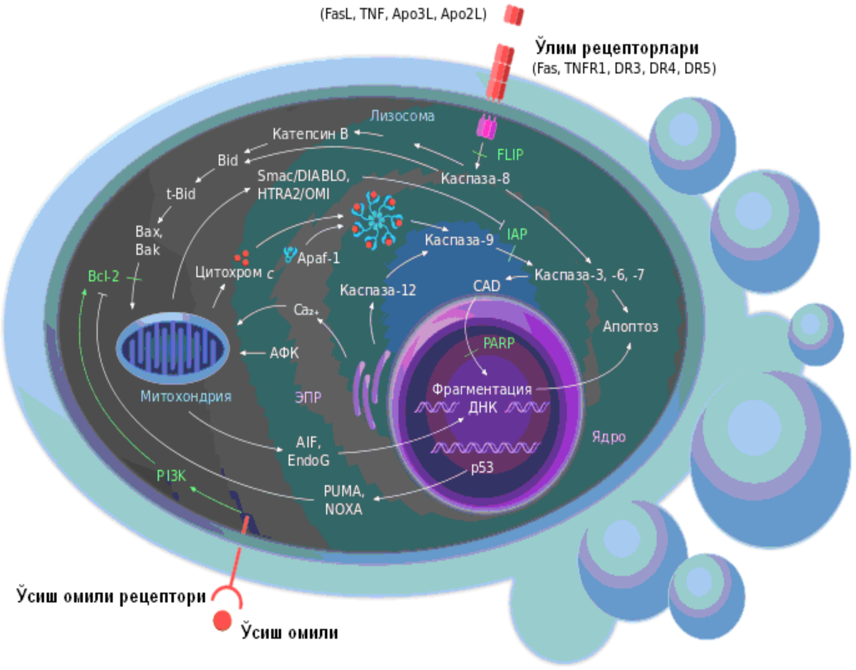
Apoptozda signal uzatilishida induksiya bosqichi ikkiga bo‘linadi: ***retseptorga bog‘liq davr*** – bunda tashqi omillarning maxsus membrana retseptorlariga ta’siri amalga oshadi,

mitoxonriya darajasidagi amalga oshuvchi davr – bunda hujayra ichki signal uzatilish jarayonlari amalga oshadi.

Apoptozda signal uzatilishda induksiya bosqichining retsepsiya mexanizmlari batafsil o‘rganilgan. Apoptoz jarayonini tashqi omillar ta’sirini qabul qilgan holatda boshlab beruvchi retseptorlar ***o‘lim retseptorlari*** (Death Receptor – DR) deb ataladi. Bu retseptorlarning o‘ziga xos tuzilishi hujayra ichki tomonida **«*o‘lim*» domeni** (Death Domain – DD) sohasiga ega hisoblanishi hisoblanadi. Bu domen sohaning faollashishi hujayra ichki qismida apoptozga olib keluvchi singal uzatilishini boshlab beradi. DR o‘lim retseptorlari 6 ta turi tavsiflangan – Fas (Aro-1 yoki CD95), FNO-R1 (r55 yoki SD120a), (TRAIL-R1/DR4, TRAIL-R2/DR5, Apo-2/TRICK2/KILLER, LTpR, CAR1 va DR6).

Apoptoz hujayrada autokrin yoki parakrin mexanizm asosida amalga oshadi.

Apoptozga olib keluvchi ikkinchi yo‘l mitoxondriya bilan bog‘liq hisoblanadi. Bu hujayra ichki signal uzatilishi mexanizmlari orqali amalga oshadi. Bu ko‘rinishdagi signallarga – o‘sish omili etishmovchiligi, gormonlar va sito-kininlar kiritiladi. SHuningdek, radiatsiya, gipoksiya, gipotermiya, virusli inva-ziya va erkin radikallar ham hujayra ichki apoptozga olib keluvchi signallar xisoblanadi.



Sut emizuvchilar hujayralarida apotozda signal uzatilishning asosiy yo‘llari.

Bir hujayrali organizmlarda fenoptoz

Fenoptoz – dasturlashtirilgan o‘lim nazariyasi XIX asr 80 – yillarida Avgust Veysman tomonidan yaratilgan.

Bir hujayrali organizmlarda fenoptoz jarayoni batafsil o‘rganilgan. Ichak tayoq-chasida genetik defektga ega bo‘lganda populyasiya ichida nobud bo‘lishi, fenoptoz hisoblanib, bu – umumiy populyasiyaga zarar keltirmaslik ma’nosida foydali hisoblanadi. Penitsillin bilan zararlangan pnevmokokk hayotini davom ettirishi havfliligi sababli nobud bo‘lishi reaksiyasi uning uchun nisbatan foydali hisob-lanishi ta’kidlanadi. Fenoptozni oddiy qilib tushintiradigan bo‘lsak, «*jiddiy xatoga yo‘l qo‘ygandan ko‘ra o‘lim afzal*» ko‘rinishidagi biologik organizmlarning «*samuraylar qonuni*» dan tashkil topgan. Barcha tirik tizimlarda, sodda hayvon-lardan tortib yuksak organizimlar va hatto hujayra organellalari butun tizim uchun uning mavjudligi sezilarli darajada havf tug‘dirgan holatda o‘z hayotchan-ligini tugallash xususiyatiga ega hisoblanadi. Ichak tayoqchasining bakteriofag bilan zararlanishida bakteriofak tinimsiz ravishda ko‘payishi va boshqa hujayralarni xam nobud qilishi holati yuzaga keladi. Ushbu holatda zararlangan ichak tayoqchasining hayotini tugallashi butun tizim uchun favqulotda zaruriy holat sifatida ifodalanadi. Fag bilan zararlangan ichak tayoqchasida javob reaksiyasi tarzidagi o‘z – o‘zini nobud qiluvchi «*jallod – oqsil*» molekulasi sintezlanishi dasturi ishga tushadi. Bu tipdagi 3 ta oqsil molekulasi o‘rganilgan bo‘lib, ulardan biri fag bilan zararlanish holatida hujayra membranasida tirqish xosil qiladi va bu tirqishdan hujayra ichki qismidan deyarli barcha quyi molekulyar moddalar oqib chiqib ketadi va natijada hujayra nobud bo‘ladi. Ikkinchi oqsil molekulasi esa oqsil sintezi tizimida *Tu* elongatsiya omilini yoki lizin transport RNK ni parchalaydi va oqsil sintezi tugallanadi. Natijada ichak tayoqchasi nobud bo‘ladi. Bu ko‘rinishdagi fag bilan zararlangan mikroorganizmning dasturlashtirilgan o‘limi o‘z navbatida butun tizim uchun foydali hisoblanadi. **Fenoptoz jarayoni achitqilarda, tetraximenda xam o‘rganilgan.**

Apoptoz jarayonida mitoxondriyada signal uzatilish mexanizmlarida mitoxondriya memranalari oralig‘i bo‘shlig‘ida ajraluvchi ikkita guruhdagi omillar ajratilib ko‘rsatiladi. Bunda **birinchi guruhga** prooapoptik ta’sir xususiyatiga ega bo‘lgan va kaspazaga bog‘liq apoptozni yuzaga keltiruvchi yo‘lni boshlab beruvchi oqsillar kiritiladi. Bu guruhga – sitoxrom S, Smac/DIABLO omili va HtrA2/Omi serin proteaza kabilar kiritiladi. Ajratilgan sitoxrom S APAF-1 omili bilan bog‘lanadi va klasterizatsiya jarayoni amalga oshadi, o‘z navbatida kaspaza – 9 faollashadi.

Sitoxrom S bilan APAF-1 oqsili hamda kaspaza – 9 birgalikda kompleks holida ***apoptosoma d***eb ataladi.

Mitoxondriyada opotik signal uzatilishida Smac/DIABLO va HtrA2/Omi kabilarning proapoptik funksiyasi IAP sinfiga kiruvchi apoptoz jarayonini susaytirib turuvchi oqsillar faolligini ingibirlashi bilan bog‘liq hisoblanadi.

Ikkinchi guruhga kiritiluvchi oqsillar – AIF (Apoptosis Inducing Factor), edonukleaza G va CAD (Caspase Activated DNAse) kabilardan tashkil topgan. Bu oqsillar hujayrada apoptozning nisbatan kechki bosqichlarida, hujayra o‘limga tayyorlanishida faollashadi. Mitoxonriyada xosil bo‘lgan AIF oqsili va endo-nukleza G yadro membranasi orqali kirib, DNK molekulasini 180-

200 juft nukleo-tidlar o‘lchamidagi qismlar bo‘ylab uzadi. CAD oqsili esa kaspaza – 3 ni parcha-laydi va xromatin kondensatsiyasini vujudga keltiradi.

Qarishda signal uzatilish mexanizmi

Organizmning qarish fenomeni dastlab fenoptoz nazariyasi asoschisi A. Veysman tomonidan 1881 yilda olg‘a surilgan bo‘lib, ko‘p hujayrali organizmlarda «***tabiiy qarish***» jarayoni tabiiy tanlanishning hujayra darajadasidagi ifodalanishi tarzida ko‘rsatiladi.

Veysman organizmda somatik hujayralari hayoti cheklangan muddatga dasturlashtirilganligini qayd qilib o‘tadi.

Bu V.P.Skulachev tomonidan asoslangan hujayraning dasturlashtirilgan o‘limi – apoptozga o‘xshash hisoblanadi.

A.Karrel tomonidan Veysman nazariyasi tajribalarda sinab ko‘rilgan, bunda tovuq miokardi parchasi ajratib olinib ozuqa muhitiga ekilgan va o‘stirilgan. Bunda fibroblastlar bo‘linishii yuzaga kelgan. Ma’lum vaqtdan keyin o‘sgan fibroblastlar ajratib olinib alohida ekilgan va jarayon uzoq vaqt davomida takrorlagan va fibroblastlarnig bo‘linishi va o‘sishi davom etishi qayd qilingan. Agar fibroblastlar o‘stirilishi bitta joyda qoldirilsa, ma’lum vaqtdan keyin ular o‘z hayotchanligini tugallashi aniqlangan. Bu ko‘plab taqiqotlarda tasdiq-langan.

1961 yilda L.Xeyflik va P.Murxed odam embrioni fibroblastlari ustida tajriba o‘tkazishgan. Ular alohida hujayralarni ozuqa muhitiga ekishgan. Bunda takroriy ekishlarda fibroblastlar bo‘linishi davom etishi, ekishlar takrorlan-maganda esa ma’lum vaqt o‘tgandan keyin ular nobud bo‘lishi kuzatilgan. Bunda somatik hujayralarning chegaraviy bo‘linishlari soni – «***Xeyflik limiti***» tushunchasi bilan tavsiflangan.

Bunda ko‘p hujayrali organizmlarda hujayralarning bo‘linishlari soni dasturlashtirilgan holatda amalga oshishi qayd qilingan va organizmning qarishi dasturlashtirilgan o‘lim tarzida amalga oshishi ta’kidlangan.

Olovnikov A.M. tomonidan 1971 yilda qarish jarayonida signal uzatilishi mexa-nizmlari nazariyasi aniqlangan, bunga ko‘ra, Xeyflik limiti asoslab berilgan, ya’ni eukariot hujayraning har bir bo‘linishi davomida xromosoma o‘lchamlari ma’lum darajada qisqaradi. Xromosomada muhim ahamiyatga ega hisoblangan qismlar – ***telomerlar*** mavjud hisoblanadi, bu soha xromosomalar har bir bo‘linib ko‘payganda qisqarib boradi. Va ma’lum vaqt davomida somatik hujayralar bo‘linishi chegarasida **(*Xeyflik limiti*)** bu soha maksimal qisqaradi va hujayra nobud bo‘lishga mahkum hisoblanadi.

A.M.Olovnikov tomonidan bakteriyalarning «***qarimasligi***» ularda halqasimon DNK mavjudligi bilan izohlangan.

1998 yilda Xeyflik limitini **telomeraza mexanizmi** asosida amalga oshishi tajriba yo‘li bilan tasdiqlangan.

Apoptoz jarayoni boshqarilishi izdan chiqishi bilan bog‘liq kasalliklar

Organizmda apoptoz jarayoni hujayralarning me’yoriy boshqarilishi, gomeostazi ta’minlanishida muhim ahamiyatga ega hisoblanib, hujayralarning to‘qimalarda doimiy sonda

bo‘lishi, ularning differensiatsiyasi va patologik holatlarda, jarohatlanishlar davomida tartibga keltirilishini ta’minlaydi. So‘zsiz ravishda, organizm to‘qimalari hujayralarida apoptoz jarayonining meyoriy amalga oshishi buzilish bevosita turli xil kasalliklarga olib keladi, bunda ushbu tizim buzilishlari hujayralar hayotchanligining turli xil qismlarida zararlanish va nobud bo‘lish qiymatini salbiy yo‘nalishda borishiga olib keladi.

Bir qator patologiyalar patogenezi davomida apoptoz jarayoni darajasida sodir bo‘luvchi o‘zgarishlar asosiy o‘rinda turadi. Masalan, apoptoz jarayoni jadalligi susayishi bilan bog‘liq bo‘lgan avtoimmun kasalligida oilaviy holatda namoyon bo‘luvchi autoimmun **limfoproliferatsiya sindromi** yuz beradi. Ushbu patologiyada Fas etishmovchiligi markaziy o‘rinda turadi. Apoptoz jarayoni buzilish bilan bog‘liq patologiyalarga – **revmatoid artrit, Bechet sindromi va qizg‘ish teri sili** kabi kasalliklarini ko‘rsatib o‘tish mumkin.

Apoptoz jarayoni faolligining susayishi antiapoptik oqsillar faolligi o‘zgarishlari natijasida kelib chiqishi mumkin. **Leykoz va ayrim o‘sma** kasalliklarida r_{53} genida mutatsiya ro‘y berishi aniqlangan. Hujayralarda *bcl-2* va *c-myc* genlarining haddan ortiq darajada ekspressiyasi natijasida o‘sma transformatsiyasi bilan bog‘liq kasallik kelib chiqishi aniqlangan.

O‘z navbatida, apoptoz jarayoning faolligi ortib ketishi xam hujayralar son miqdorida tanqislik holatiga olib keladi. Bu ko‘rinishda ro‘y beruvchi patologiyalarga **tug‘ma nogironlik, quyon lab, bo‘ri jag‘** kabi patologik holatlarni misol sifatida ko‘rsatib o‘tish mumkin. Boshqa bir misol – bu **qon tizimi bilan** bog‘liq kasalliklar bo‘lib, qon tarkibida hujayra elementlari miqdorining tanqisligi **(sitopeniya), mielodisplaziya, Fe-, folat- va V_{12} etishmasligi** bilan bog‘liq **anemiya, trombopeniya** kabilarni ko‘rsatib o‘tish mumkin. Qon tarkibining zararlanishida **(sepsis)** immun tizimi hujayralarida amalga oshuvchi apoptozda qon tarkibida **o‘sma nekrozi** omilining (FNO-α) ortib ketishi kuzatiladi, boshqa bir holatda esa turli xil toksinlar va superantigenlar miqdori oshishi kuzatiladi. OITS kasalligida apoptoz CD_4 bilan ta’sirlashuvchi *gp 120* tizimi ishga tushishi qayd qilinadi.

Apoptoz jarayoni nekroz jarayoni bilan birgalikda bir qator **neyrodegenerativ kasalliklarda – Alsgeymer, yonlama amiotrofik skleroz, Gentington sindromi, muskul atrofiyasi** kabi patologiyalarda markaziy patogenetik mexanizmlardan birini tashkil qiladi. Neyronlar va miotsitlarning apoptoz jarayoni ta’sirida nobud bo‘lishi varianti bevosita **insult va infarkt kasalliklarining** boshlang‘ich bosqichlarida, jigar hujayralarining etanoldan zararlanishida va boshqa toksik birikmalar tasiridagi zararlanishlarda qayd qilinadi.

12-мавзу: Антиген ва антителалар
Режа:

1. Антиганлар ва уларнинг хоссалари (хусусиятлари).
2. Антигенлар таснифи (классификацияси)
3. HLA антигенлар.

4.Иммуноглобулинлар: структураси, функциялари.

1. Антигенлар ва уларнинг хоссалари.

Антигенлар иммун жавобини чақиришга қодир бўлган бегона (ёд) моддалар ёки структуралардан иборат бўлади.

Антигенларни иммун жавоби индукторлари сифтида жиддий ўрганиш 20-30-йиллардаги Ландштейнернинг олиб борган ишларидан сўнг бошланиб кетди.

Назарий жиҳатдан ҳар қандай молекула организмга тушган ҳолда уни бегонадек қабул қиладиган ҳамда унга иммун жавобини берадиган организмга нисбатан антиген сифатида қабул қилиниши мумкин (ҳар қандай молекула). Мазкур таърифларда антигеннинг асосий икки характеристикаси: иммуногенлик ва антигенга ҳослик яширингандир.

Иммуногенлик – бу антигеннинг иммун жавобини чақириш (келтириб чиқариш) хусусиятидир. Иммуногенлик даражаси бир қатор омилларга: бегоналик (ёдлик, ўзгалик) молекуляр оғирлик, кимёвий таркиб, ҳайвон тури ҳамда унинг генетик конституцияси, антигенни киритиш усули, катаболик емирилишга сезувчанлик, адъвантлар таъсирига боғлиқ бўлади.

Антигеннинг ўзига хослиги – бу антигеннинг сайлама (саралама) ҳолатда иммунизация (эмлаш) натижасида ҳосил бўлган антителалар ёки сенсибилизацияланган лимфоцитларга жавоб қайтариш хусусиятидир. Антигеннинг ўзига хослигига детерминантлар (ёки эпитоплар) деб номланган унинг молекуласининг маълум бир қисмлари жавобгардир. Антигеннинг ўзига хослиги қатор детерминантлар жамланмаси (тўплами) билан аниқланади.

Детерминант – ўзига хос антидетерминант (антителаларнинг фаол марказлари) ишлаб чиқарилган антигеннинг молекула соҳаси. Ўзига хослик антигенн детерминант

Қанчалик аниқ тарзда антигенга – боғловчи марказга (антидетерминантга) мослаштирилган бўлса ўзига хослик шунча яққолроқ намоён бўлади.

Антигеннинг антитела билан таъсирининг ўзига хослиги детерминантнинг макон (фазовий) конфигурациясига боғлиқ бўлади. Қуйидаги конфигурациялар фарқланади:

оқсилнинг ихтиёрий ўралган (ихчамлашган) молекуласида муайян амнокислота кетма-кетлигида намоён бўлувчи S секвенциал (инглизча seguence – кетма-кетлик);

молекулалар юзасида жойлашган оқсилларнинг муайян (маълум бир) соҳасидаги (қисмидаги) S конформацион.

2.Антигенлар классификацияси (таснифи)

Антигенларни таснифлашда нафақат кимёвий таркиби ва унинг келиб чиқиши, балки трансплантацион иммунология билан ўрнатиладиган донор ҳамда реципиент ўртасидаги антигенлар орасидаги генетик таъсирлар ҳам инобатга олинади.

(6 жадвал).

6 жадвал

Антигенлар таснифи

Номланиши	**Антигенлар**
Аллергенлар	Юқори реактивликни келтириб чиқарувчи овқат, чанг, ўсимлик гардлари, ҳашоратлар чақиши
Аллоантигенлар (гомологик)	Турлараро даражадаги (бир турдаги генетик жиҳатдан бир биридан фарқланувчи индивиларга тегишли бўлган донор ва реципиентлар) реципиентдан ажралиб турувчи хўжайра ҳамда тўқима антигенлари
Аутоантигенлар	Организм хўжайралари антигенлари
Гаптенлар	Асосан ароматик қаторнинг содда кимёвий бирикмалари
Изоген (изологик)	Индивидларнинг (масалан, бир ўруғли эгизаклар) генетик жиҳатдан ўзига хослиги
Корпускуляр антигенлар	Турли хил хўжайралар ҳамда йирик заррачалар: бактериялар, энг содда замбуруғлар, эритроцитлар
Ксеноантигенлар (гетерологик)	Тур даражасида (турли хил донор ҳамда реципиентлар) бир биридан фарқланувчи хўжайра ва тўқима антигенлари
Номланиши	Антигенлар
Эрувчан антигенлар	Мураккаблиги жиҳатдан турли хил оқсиллар, полисахаридлар
Синген	Донор ҳамда реципиент ҳайвонларнинг бир хил инбредли линиясига (шажарасига) оид бўлади
Синтетик антигенлар	Аминокислоталар, углеводларнинг сунъий равишда синтезланган полимерлари
Тимус – тобий (боғлиқ)	Ушбу антигенларнинг ўзига хос иммун жавобининг тўлиқ ривожланиши фақатгина Т-хўжайралар қўшилгандан (бириккандан) сўнг бошланади
Тимус – эркин (боғлиқ бўмаган)	Такрорланувчи структурали ўхшаш эпитопларга эга полисахаридлар В-хўжайраларни стимуллайди; Т-хелперлар мавжуд бўлмаганда иммун жавобини бошлашга қодир саналади
Толерогенлар	Ареактивликни келтириб чиқарувчи оқсил, хўжайра антигенлари
Тарнсплантацион антигенлар	ГКГС орқали назорат қилинадиган хўжайра сирти антигенлари

Тўлақонли антиген икки қисмдан иборат бўлади, булар:

- Антиген молекулаларинг 97-99% тарқатувчиси (барқарорлаштирувчи қисм); бу, одатда, маркомолекулалар, инерт корпускуляр заррачалар;
- Детерминат гуруҳ (эпитоп) – олигосахаридлар ёки олигопептидлар, одатга кўра молекулалар юзасида жойлашган бўлади (эпи-); бир тарқатувчида бир қанча

эпитоплар бўлиши мумкин, шу сабабли *эпитоп зичлик* тушунчаси киритилади; детерминант гуруҳ антигеннинг ўзига хослигини (ноёблигини) аниқлаб беради.

Антигенлар хоссалари:

- Иммун жавобини чақиришга қодир;
- Турли хил молекулалар ҳамда хўжайралар (эритроцитлар ва бошқалар) билан таъсирлашишига қодир.

Агар ҳар иккала кўрсатиб ўтилган хоссалар амалга ошга бўлса, бундай антиген тўлақонли деб, агар фақат иккинчи хосса амалга ошган бўлса, бундай антигенни тўлақонли бўлмаган ёки *гаптен* деб атайдилар.

Гаптин алоҳида ташувчилар – *адъювантларда* қайд этилиши мумкин.

Адъювантлар таъсири механизми:

- Сантигенлар депосини ҳосил қилади;
- Молекулаларни мустаҳкамлайди;
- Лимфоид тўқималарни фаоллаштиради.

Антигенлар таснифи (классификацияси):

1. Бегоналиги жиҳатидан
    a. ксеноантигенлар (гетеро-) – мазкур тур зотига тегишли эмас;
    b. аллоантигенлар (гомо-) – мазкур тур зотига тегишли;
    c. аутоантигенлар – масалан, “қалоқон орти” хўжайралари – сперматозоидлар, мия хўжайралари каби ўзига хос (ўзига тегишли бўлган) антигенлар;
    d. иммун фаоллигига эга бўлган ўзига хос (ўзига тегишли) хўжайралар;
2. иммун жавобини чақириш хусусиятига кўра
    a. иммуногенлар;
    b. аллергенлар;
    c. толерогенлар;
    d. трансплантацион антигенлар;
3. бошсимон без (тимус) боғланишга кўра
    a. Т- га боғлиқ;
    b. Т- га боғлиқ бўлмаган.
4. Микроорганизмда жойлашувига кўра
    a. О - антигенлар – хўжайра деворларининг липополисахаридлари (ЛПС), иссиқликка бардошли, юқори даражадаги фаол турли хил организмларда турли туман ва ҳаттоки бир турдаги микроорганизмларда ҳам;
    b. Н - антиген – иссиқликка чидамсиз, қивчинли оқсил анчайин фаол ва турли туман;
    c. К - антигенлар – капсулали гликопротеинлар, иммуногенлик кимёвий хоссасига боғлиқ;
    d. фимбриал антигенлар;
    e. протоплазматик антигенлар;
    f. экзоаллергенлар;
5. ташувчи – микроорганизм учун ўзига хослиги бўйича
    a. шаклий (шакл, турга оид) – турнинг барча зотларида;
    b. турга оид – вариантли, варларда;
    c. гуруҳли – турли хил тур ва зотлар (шакл) микроорганизмлари учун умумий;

d. босқичли (даврий) – ривожланишнинг маълум бир босқичларида пайдо бўлади;
e. тамғага хос (штамга хос).

3. **HLA антигенлари.**

Гистомутаносибликнинг асосий комплекси тўқималрни тур ичида кўчириб ўтказиш муаммоаларини (масалаларини) ишлаб чиқиш сабабли очилган эди (кашф қилинган эди). Комплекс инсонларда 6-чи, сичқонларда эса – 17-чи хромосомада жойлашган бўлиб, 50 тача ген ёки $4x10^6$ асослар жуфтини ўз ичига олувчи ДНКнинг каттагина қисмини эгаллайди. Комплекснинг асосий ўзига хослиги унинг бир талай *полгеннлиги* – ноаллел генларнинг бир талай бўлиши саналиб, уларнинг оқсил моддалари структура жиҳатда бир бирига ўхшаш бўлади ва бир хил функцияни бажаради, шунингдек *полиморфизм* – бир турдаги геннинг кўплаб аллеллари (генлари) мавжуд бўлиши саналади. Комплекснинг барча генлари кодоминант тип (тур) бўйича наслдан наслга ўтади.

Инсонларда ҳам, сичқонларда ҳам гистомутаносибликнинг (ўхшашликнинг) асосий комплекси генларнинг уч турини ўз ичига олади:

1. II класс молекулаларини назорат қилувчи генлар (Н-2К, 2D ҳамда Н-2Ь – сичқонларда, HLA - A, -B, -C – инсонларда);
2. II класс молекулаларини назорат қилувчи генлар (а ҳамда в - А ҳамда Е молекулалари занжирлари – сичқонларда ва DP, DQ, DR– инсонларда); генларнинг мазкур турига яна МНС молекулалари билан антиген пептидлари комплекси ҳосил бўлишида иштирок этадиган LMP ва ТАРлар ҳам киради;
3. III класс генлари комплемент тизимининг, а ва в – ўсмалар (шишлар, саратон) некрози омили, гормонлар синтезида иштирок этувчи ферментлар синтезига жавоб берадиган генлар.

Иммунологик жиҳатдан энг муҳим гликопротеинлар билан назорат қилинадиган комплекс I ҳамда II класс антигенлари саналади.

Рентгеноструктура таҳлилининг методлари бўлиб гистомутаносиблик асосий комплексининг I ҳамда II класс молекулаларнинг структуралари аниқланган. I класс молекуласи учта доменни: $а_1$, $а_2$, ҳамда $а_3$, ни шунингдек $в_2$ микроглобулиннинг – бир енгил занжирини ўз ичига олувчи занжирлардан таркиб топган. I класс молекуласи билан антигенли пептиднинг боғланиши а – а1- ҳамда а2 – доменларнинг спиралли қисмларидан ҳосил бўлган антигенларни боғловчи ковакларда рўй беради. II класс молекуласи ковалент бўлмаган ҳолда ўзаро боғланган икки занжир: а ҳамда в дан иборат гетеродимер бўлиб, ундаги ҳар бир занжир мос равишда икки доменни а1, а2, и в1 в2 ни ўз ичига олади.

Антигенларни боғловчи қисм I класс молекулаларидаги сингари спирал қисмлардан ташкил топган. Мазкур қисмнинг яралишида а1 ҳамда в1 занжирлар қатнашади. I ҳамда II класс молекулалари орасида тузилиш жиҳатдан ўхшашлик кўриниб турибди: бир типдаги макон жиҳатдан тузилиш, доменларнинг умумий миқдори, антигенларни боғловчи соҳа тузилиши (яралиши) принципи.

HLA- антигенлар цитотоксик лимфоцитлар билан аномал хўжайраларни топиш ва йўқ қилишда иштирок этади.

Иммуноглобулинлар: структураси, функциялари.

Антитела антигенга уларнинг ҳосил бўлишини ўзига хос тарзда белгилаб берган глобулинлардан иборат бўлади. 1964-йилдан бошлаб антителаларни иммуноглобулинлар деб аташ бошланган.

Иммуноглобулинларнинг тузилиши ҳамда вазифасини таҳлил қилишда икки

тушунчани: *гетерогенлик ҳамда вариантлиликни* англаб олиш зарур. Гетерогенлик молекулаларнинг доимий қисми билан, яъни изоҳланадиган иммуноглобулинларнинг хоссаларини аниқлаб беради, яъни мазкур оқсилларнинг барча гуруҳини синфларга (классларга), туркумларга аллогенларга ҳамда енгил занжир турларига ажратиш имконини берадиган ўзига хос таркибий хусусиятлари билан аниқланади. Гетерогенлик яна иммуноглобулинларнинг антигенлар билан ўзига хос таъсирлашишидан ташқари, уларнинг турли хил класслари функционал фаоллигидаги фарқланишларни ҳам назарда тутади. Вариантлилик – бу бир турдаги синф ёки туркумга оид бўлган иммуноглобулинларнинг индивидуал характеристикаси саналади. У ўзига хос антигенни боғловчи фаолилигида намоён бўлиб, оқсилдан оқсилга кетма-кет аминокислоталарнинг қолдиқлари молекулаларнинг N – учли қисмига ўзгарида намоён бўлади.

Сут эмизувчиларда тузили жиҳатдан умумий бўлган, аммо оғир (мураккаб) занжирларнинг (Н) тузилиши, физик, кимёвий ҳамда биологик хусусиятлари билан ажралиб турадиган иммуноглобулинларнинг беш: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE турлари фарқланади.

IgG – бу зардобида ўта юқори концентрацияга эга (12,0 г/л) бўлган антитела саналади. Зардобдаги IgG концентрацияси 7 ёшга етганда меъёрига етади. IgG концентрациясининг ортиши инфекцияларда, жигар ҳасталикларида, аутоиммун касалликларида кузатилади. IgG концентрациясининг пасайиши (тушиб кетиши) янги туғилган чақалоқларда, иммун тизимининг секинлик билан етилишида ҳамда гуморал иммунитетнинг етишмаслигида кузатилиши мумкин. IgG – плацента (киндик) орқали ўтиш хоссасига эга ҳамда шу туфайли ҳомила онанинг антителаларини олиши мумкин бўлган ягона иммуноглобулиндир. IgG молекулалари қон плазмасидан эркин тарзда тўқима суюқликларига кириб боради.

IgM – зардоб таркибидаги IgG н нг ўрта концентрацияси аёлларда 1,1 г/л гача, эркакларда эса - 0,9 г/л гача бўлган миқдорни ташкил қилади. IgM ортиб кетиши янги туғилган чақалоқларда, ўткир гепатит бўлганда, кузатилса, унинг тушиб кетиши – иммуноглобулин етишмаслигининг алоҳида шаклларида намоён бўлади. Антибактериал иммунитетда бироз фаоллик кўрсатади ҳамда баъзи бир аутоиммун касалликларида ҳам. IgM кўпроқ лимфада, қон плазмасида жойлашган бўлади. IgM плацента (киндик) орқали ўтмайди. Ҳомилада IgM класс антителаларининг топилиши ҳомила ичила инфекция борлигидан далолат беради.

IgA – зардоб ҳамда секретор бўлади. Зардобдаги концентрация ўртача 2 г/л га етади. Зардобдаги IgA миқдори ўртача ўн йилда меъёрий ҳолатга етади. Зардобдаги IgA нинг ортиқча миқдори янги туғилган гўдакларда инфекциялар тушишида, реcператорли ҳамда ичк касалликларида; концентрациянинг камайиб кетиши эса – иммун етишмаслигида ҳамда лимфоидли шишлар (ўсмалар) бўлганда кузатилади. IgA сақловчи безларда секретор (безли) компонент – SCги ўхшаш ифодаланадиган қўшимча структурали компонент бўлиши билан характерланади.

IgA нинг биологик вазифаси шиллиқ қаватларни инфекциялардан маҳаллий ҳимоя қилишда очиб берилади. Секреторли (безли) IgA бактерияларнинг эпителиал хўжайраларига ёпишишига қаршилик қилиши ва шу орқали бактериялар билан шиллиқ қават кологизациясини қийинлаштириб қўйиши мумкин. Зардобли IgA дан фарқли уларoқ сулакдаги секреторли IgA концентрацияси деярли катта кишилардаги қийматга бола туғилгандан сўнг 6-8 кундаёқ етиб олади.

IgD – ғайри оддий миелоид оқсил каби очилган (кашф этилган) эди. Сўнгра унинг

қон зардобида топилиши унча катта миқдорда эмас – 30 мг/л.

IgD биологик функцияси аниқ эмас, у В-лимфоцитлар учун рецептор вазифасини бажаради деган тахминлар бор.

IgE – зардобдаги концентрацияси 0,25 мг/л ни ташкил қилади. IgE аввалари *реагинлар* деб номланган антителаларга ўхшаш. IgE нинг функционал фаоллиги аллергик реакциялар ривожланишда намоён бўлади.

Мазкур иммуноглобулин Fc- соҳаси орқали ва ушбу хўжайралардаги зарурий рецепторнинг базофиллари ва йўғон хўжайралари билан таъсирлашишга қодир. Антиген (аллерген) билан IgE таъсирлашишидан сўнг йўғон хўжайралар ва актив аминлар ва бошқа фармакологик аҳамиятга эга бирикмалар билан секрециясига сигнал олади ва оқибатда аллергик реакциялар пайдо бўлишига олиб келади.