



S. VELBRI
IMMUNO-
LOGIA
PÕHIJOOONI



TARTU 1974

TARTU RIIKLIK ÜLIKOOL

S. Velbri

IMMUNOLOOGIA PÕHILJOONI

Õppematerjal Arstiteaduskonna III kursuse
üliõpilastele

T a r t u 1974

I. Antigeenid

Antigeenideks nimetatakse kõiki aineid, mis on organismi immuunsüsteemile võõrad ning seetõttu kutsuvad organismi viimisel esile immuunvastuse. Hiljem reageerib antigeen spetsiifiliselt immuunvastuse produktiga - antikehade või sensibiliseeritud rakkudega.

Seega on antigeeni põhiomadusteks immunogeensus ja spetsiifilisus.

Immunogeensus on antigeeni omadus põhjustada organismis immuunvastust. Immunogeensus sõltub osalt ka organismi reaktsiooniseisundist, tema liigilisest kuuluvusest. Nii näiteks pole polüsahhariidantigeenid immunogeensed küülikul ja meriseal, küll aga inimesel ja hiirel.

Antigeeni immunogeensus määrab tema suurus, keemiline struktuur, resorptsioon ja lammutamine organismis ja organismivõõrsus. Väiksemateks sünteetilisteks immunogeenseteks antigeenideks peetakse polüpeptiidantigeene molekulkaaluga 4000-5000. Väiksemad loomulikud antigeenid on glükagoon (M=3800) ja insuliin (M=6000). Immunogeensus määrab ka polüpeptiidahela pikkus. Keemiliselt iseloomult on kõige tugevamateks antigeenideks valkained. Peale valkude võivad antigeenideks olla polüsahhariidid, lipopolüsahhariidid, polüpeptiidid ja ka mõned nukleiinhapete preparaadid. Nii näiteks on bakteriaalsed antigeenid suures osas polüsahhariidid, vere - grupispetsiifilised antigeenid - glükolipiidid, bakteriaalsed endotoksiinid - lipoglükoproteiidid. Arvatakse, et lipiidid antigeeni molekulis stimuleerivad immuunvastust, aga spetsiifilisuse määrab molekuli muu osa.

Antigeenide kõrval esinevad ained, millel on teatud võõras geneetiline informatsioon, spetsiifilised jooned, kuid nad ei kutsu esile immuunvastust organismis, vaid võimalised ainult reageerima juba moodustunud spetsiifiliste antikehadega. Selliseid aineid nimetatakse h a p - t e e n i d e k s . Hapteene saab muuta täisantigeenideks,

ühendades neid kõrgmolekulekulaarsete ainetega: segades valkudega, adsorbeerides kaoliinile või teistele kolloid-osakestele. Antigeensed omadused puuduvad hapteenidel arvatavasti madala molekulaalu tõttu. Näitena võib tuua pneumokokkide kihnu süsivesikud, mis annavad spetsiifilise pretsipitatsioonireaktsiooni pneumokokkidevastase immuunseerumiga, kuid ise ei ole antigeenseks stiimuliks.

Immunogeensust määrab ka antigeenide omastamine organismi poolt, antigeeni resorptsioon ja lammutamine organismis. Nii ei imendu lahustumatul kujul manustatud antigeen, näiteks kollageenifibrillid, antigeeni depoost ega põhjusta ka immuunvastust. Imendumisvõimelises vormis manustatuna on sama antigeen organismile immunogeenne. Antigeeni järkjärguline, pikaaegne resorptsioon depoost on eriti tugevaks antigeenseks stiimuliks organismile. Selle põhimõtte kohaselt kasutatakse antigeeni immunogeensete omaduste tugevdamiseks antigeeni resorptsiooni aeglustavaid aineid, millest tuntum on Freundi adjuvans (vaseliinõli, veevaba lanoliin ja surmatud tuberkuloosikepikesed). Kui aine lagundatakse liiga kiiresti, ei saa ta immuunvastust kutsuda esile.

Üheks antigeeni immunogeensust määravaks tingimuseks on, et antigeen peab sisaldama organismi immuunsüsteemile võõrast geneetilist informatsiooni. Nii ei kutsu ühemuukaksiku vere süstimine oma paarilisele esile immuunvastust.

Juba P. Ehrlich rõhutas käesoleva sajandi alguses, et organismil puudub reaktsioon oma kudede vastu ("horror autotoxicus"). Teatud reservatsioonidega võib seda aktsepteerida. Käesoleval ajal on leitud ühelt poolt, et mõned kehavõõrad ained pole antigeenid, vaid tolerogeenid. Viimaste manustamisel tekib immunoloogiline tolerantsus (spetsiifiline immuunvastuse puudumine antud antigeeni suhtes, vt. lk. 84). Teiselt poolt on näidatud, et teatud tingimustes võivad organismi enda koed esineda antigeenidena, nn. autoantigeenidena. Kuidas on võimalik, et organismil

häärub funktsioon eristada "oma" ja "võõrast"? Sellest probleemist on välja kujunenud omaette immunoloogia haru - immuunpatoloogia, õpetus autoimmuunsusest, mida käsitletakse eraldi peatükina.

Antigeeni teise põhiomadusena nimetasime s p e t - s i i f i l i s u s t .

Antud antigeen põhjustab spetsiifilise immuunreaktsiooni ja tekkinud antikehad või sensibiliseeritud rakud reageerivad ainult antud antigeeniga või ka teatud grupi teiste antigeenidega, millel on antud antigeeniga ühiseid komponente. Viimasel juhul on tegemist nn. ristreaktsioonidega. Näiteks küfiliku immuunseerum hobuse seerumvalkude vastu annab reaktsiooni ka teiste imetajate seerumitega. Vastavalt ühiste antigeenide esinemisele teatud ainete rühmade vahel eristatakse mitmeid spetsiifilisuse vorme.

1. Liigspetsiifilisus. Igal liigil on teatud ainuomaseid antigeene. See antigeeni omadus leiab kasutamist kohtumeditsiinis vereplekkide liigilise kuuluvuse määramisel.

2. Grupispetsiifilisus. Teatud antigeenid on iseloomulikud vaid grupile indiviididele liigis. Grupispetsiifiliste antigeenide uurimine sai alguse 1901.a. K. Landsteineri töödega veregruppidest: O, A, B- ja AB-grupp vastavalt antigeenidele. Liigisisese erinevusega antigeene nimetatakse isoantigeenideks. Tänapäeval on leitud palju vere ja kudede isoantigeenide rühmi. Selliste isoantigeenide olemasolu põhjustab eri indiviidide kudede sobimatust ja takistab koetransplantaadi püsimist (lähemalt vt. V pt.).

3. Tüübispetsiifilisus. Mikroobide puhul kasutatakse tüübispetsiifilisuse mõistet, mis tähistab antud mikroobitüübile spetsiifilisi antigeene. Näiteks pneumokoki polüsahhariidid I, II, III ja IV on tüübispetsiifilised.

4. Heterospetsiifilisus tähistab eri liikidel esine-

vaid ühiseid antigeenseid komplekse. Kõige tuntumaks näiteks on Forssmani antigeen, mis esineb oina erütrotsüütides ja merisigade, kasside ja teiste liikide eri organites.

5. Organspetsiifilisus. Kõigil organeil on ka teatud spetsiifiline antigeen. Real juhtudel on organspetsiifiline antigeen ühine paljudel eri liikidel - näit. läätse antigeen, türeoglobuliin jne. Mõnedes organites (kilpnäär) prevaleerivad organspetsiifilised komponendid, teistes (süda, maks, neer) - ühised antigeensed komponendid.

6. Organoidspetsiifilisus. See mõiste on tekkinud viimase aastakümne jooksul seoses mitokondrite, ribosoomide, tuumade jt. subtsellulaarsete fraktsioonide eraldamisega organite rakkudest. Ka organoididel on spetsiifiline antigeen sõltuvalt nende erinevast biokeemilisest koostisest ja funktsioonist.

7. Staadiumspetsiifilisus. Seoses embrüogeneesi immunoloogia uurimisega leiti, et eri arenguastmeile on iseloomulikud kindlad antigeenid. Osa neist antigeenidest puudub täiskasvanud organismis.

8. Hapteenspetsiifilisus. Antigeenne spetsiifilisus määratakse sageli mõne hapteni poolt ja võib muutuda uute keemiliste gruppide liitumisel. Valgud võivad ühineda paljude väikemolekulaarsete ühenditega ja esineda nii uue spetsiifilisusega antigeenidena. Sellel põhineb sageli ravimallergia.

9. Patoloogiline spetsiifilisus. Kudede ja organite patoloogiline spetsiifilisus tuleb arvesse vähktõve, põletuste, kiirituse ja autoimmuunsete protsesside puhul. Vähi üksikutel vormidel on tõestatud spetsiifilise vähiantigeeni olemasolu. Onkogeensete viiruste mõjul tekib teatud vahepealne antigeen, mis erineb nii viiruse kui ka koe komponentidest. Normaalsest koest erinevate spetsiifiliste autoantigeenide olemasolu pole seni kindlalt tõestatud.

Antigeeni spetsiifilisust ei määra kogu molekul, vaid selle teatud osa. Seejuures ei sõltu spetsiifilisus ja im-

munogeensus alati ühest ja samast antigeeni osast. Valgumolekuli uurimisel on leitud, et erinevus polüpeptiidahela mõne amiinohappe osas võib põhjustada antigeense erinevuse. Näiteks sea, hõrja ja hobuse insuliin erinevad ainult 8., 9., 10. amiinohappe poolest polüpeptiidahelas, kuid sellest piisab liigispetsiifilisuse tagamiseks. Sageli on eriti olulised ahela lõpu amiinohapped. Peale primaarse struktuuri võivad spetsiifilisuse määrata ka valgumolekuli sekundaarne ja tertsiaarne struktuur.

Täpsemalt on spetsiifilisus selgitatud kunstlike polüpeptiidide uurimisel. Landsteiner leidis, et spetsiifilisuse määravad väiksemad tsentrid polüpeptiidahelas - d e t e r m i n a n d i d. Sealjuures selgus, et spetsiifilisus ei erine mitte ainult eri keemiliste gruppide puhul, mis on ühendatud valgulise kandjaga, vaid sõltub ka sellest, kas keemiline grupp on orto-, meta- või paraasendis ja millise stereoisomeeriga on tegemist.

Antigeenidel võib olla mitu identset determinanti, mille arv määrab antigeeni v a l e n t s u s e. Enamik looduslikke antigeene on kompleksed, sisaldades palju erineva spetsiifilisusega determinante. Näiteks võib tuua nii taimse kui ka loomse päritoluga aineid: erütrotsüüte, õietolmu jne.

Antigeene liigitatakse järgmiselt.

I. Eksogeensed.

1. Infektsioossed:

- a) bakterid;
- b) viirused;
- c) seened;
- d) algloomad.

2. Mitteinfektsioossed:

- a) ravimid;
- b) toiduallergeenid;
- c) koeantigeenid (transplantatsiooniantigeenid);
- d) taimse ja loomse päritoluga tolmu.

II. Endogeensed (autoantigeenid).

II. Immuunvastus

Antigeen kutsub organismis esile immuunvastuse, mida iseloomustab kaks põhifenomeni: humoraalne ja tsellulaarne immuunreaktsioon.

Humoraalse immuunvastuse kandjaks on antikehad, erilised globuliinid, tsellulaarse immuunvastuse kandjaks immuunlümfootsüüdid. Viimased on väikesed lümfootsüüdid, mida nimetatakse ka immuunrakkudeks, sensibiliseeritud lümfootsüütideks, rakulisteks antikehadeks. Viimast terminit ei saa lugeda õnnestunuks, sest selle all võib mõelda ka rakke, millele on fikseerunud tsirkuleerivad antikehad. Nii antikehad kui ka immuunlümfootsüüdid tekivad vastusena antigeenile ja reageerivad viimasega spetsiifiliselt.

Immuunvastus organismi jaoks võõrale ainele võib avalduda eri reaktsioonidena, olenevalt antigeeni doosist ja manustamisest ning organismi reaktiivsusest.

Reaktsioon	Iseloomustus
Immunitet	Spetsiifilise antigeeni vastased antikehad ja immuunlümfootsüüdid kaitsevad organismi
Immunoloogiline mälu	"Mälurakkude" tekkimine, mistõttu immuunreaktsioon antigeeni korduval manustamisel on tugevam
Immunoloogiline tolerantsus	Spetsiifilise immuunvastuse puudumine antud antigeeni (tolerogeeni) suhtes
Ülitundlikkus (allergia)	Spetsiifiline patogeenne immuunreaktsioon: a) varajast tüüpi - põhjustatud antikehadest; b) hilistüüpi - põhjustatud immuunlümfootsüütidest

Immuunvastuse mehhanismi käsitlemisel peatume kõigepealt organitel ja koelistel elementidel, mis on peamised immuunvastuse tagamisel.

1. I m m u u n s ü s t e e m

Immuunvastuse tagab l ü m f o i d n e k u d e , mida inimese organismis on üle 1%. Lümfoidsete organite (tüümus, põrn, lümfisõlmed, lümfoepiteliaalsed organid, solitaarfollikulid limaakestadel) põhiomaduseks on võime produtseerida lümfotsüüte. Lümfoidised organid sisaldavad peale lümfoidse koe retikuloendoteliaalseid elemente ja mõnedes organites (tüümus, kurgumandlid) moodustab lümfoidne kude keeruka kompleksi epiteliaalsete struktuuridega. Mõned autorid peavad lümfoidseks koeks ka luuüdi, kus lümfotsüüdid moodustavad 10% rakkudest. Seni pole aga selge, kas luuüdi tavalistes tingimustes produtseerib lümfotsüüte.

Lümfoidsete organite immunoloogiline funktsioon on diferentseeritud: lümfisõlmed, põrn ja teised lümfoidse koe kogumikud produtseerivad antikehi, tüümus aga reguleerib lümfoidsete organite immunoloogilist reaktiivsust.

L ü m f i s õ l m e d paiknevad piki lümfoisoonte kulgu. Inimesel on neid 500 - 1000. Lümfisõlmel on aferentsed ja eferentsed lümfoisooned, ümbritsetud on ta sidekoelise kapsliga, millest sissepoole kulgevad põrgad jaotavad sõlme mitmesse ossa. Lümfisõlm jaotub kooreks ja säsiks, kuajuurres koores on lümfoidseid elemente eriti palju, kõrvuti lümfotsüütidega ka mittediferentseerunud rakke - lümfoblastide. Säsisis on ohtramalt plasmarakke.

P õ r n a s on lümfoidne kude vaid üheks organi komponendiks, mis on koondunud peamiselt põrnakehakestesse, arterioole ümbritsevatesse tuppidesse ja punasesse pulpi. Põrnakehakeste ja punase pulbi piiril asub eriline reaktiivne tsoon, kus immuunvastuse puhul esineb lümfoidsete ja monotsütoidsete rakkude hüperplaasia.

T ü ü m u s t peatakse viimase aja uurimuste alusel

immunogeneesi reguleerivaks organiks. Tuumusesagarik koosneb koorest ja sisist. Tuumuse mikrotoese moodustab epiteelirakkudest võrk. Kooses on lümfotsüüte (tümfotsüüte) tihedamalt. Sisist esinevad epiteliaalsetest rakkudest moodustunud Hassali kehakesed. Normaalselt puuduvad tuumuses idutsentrid ja plasmarakud, nad tekivad ainult tuumuse vigastamisel, antigeeni süstimisel tuumusesse ja mõnede haiguste puhul.

Lümfotsüütide moodustumine algab tuumuses varem kui teistes organites. Embrüonaaleas ja varases postembrüonaalses perioodis on tuumus peamine lümfotsüütide produktent ja siit suunduvad lümfotsüüdid ka tsirkulatsiooni. Immunogeneesi reguleeriv talitus on tuumusel eriti tähtis lümfoidse süsteemi väljakujunemise perioodil. Loomadel, kel on vastündinuas tuumus eemaldatud, tekib lümfoidse koe hüpoplaasia, lümfotsüütide hulga vähenemine veres. Organismi võime immuunvastuseks, eriti just hilistüüpi allergiliseks reaktsiooniks, langeb tunduvalt. Seega stimuleerib tuumus teiste lümfoidsete kudede proliferatsiooni ja küpsemist.

Põhiliselt on kaks seisukohta, kuidas tuumus võib mõjutada teisi lümfoidseid organeid: 1) luufidi rakud migreeruvad tuumusesse, diferentseeruvad seal ja emigreeruvad hiljem immuunkompetentsetena; 2) tuumus produktseerib humoraalset faktorit, mis põhjustab primaarsete rakkude diferentseerumise immuunkompetentseteks. Viimaste andmete järgi teeb osa lümfotsüüte, T-populatsioon, läbi teatud diferentseerumisastme tuumuses. Neid nimetatakse ka tuumusest sõltuvateks lümfotsüütideks.

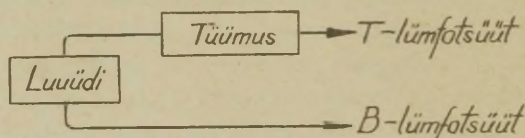
Lümfoidsed kogumikud esinevad inimesel peamiselt soole limaskestal (Peyeri naastud), neelupiirkonnas (mandlid), bronhides, neerudes jne. ja võtavad samuti osa immuunvastusest.

Lümfoidse koe rakud

Põhiliseks lümfoidse koe elemendiks on l ü m f o -
t s ü ü d i d - 95 % lümfis ja 30 % perifeersetes vere

leukotsüütide üldhulgast. Lümfotsüüdid moodustuvad tüvirakudest, mis jagunevad lümfoblastideks ning suurteks ja väikesteks lümfotsüütideks. Väikesed lümfotsüüdid (diameeter 7 - 9 μ) on tiheda tuumaga, kitsa heleda tsütoplasma ümber rakud. Lümfotsüüdid on suure liikuvusega ja retsirkuleerivad süsteemis veri \rightarrow lümfoïdsed organid \rightarrow lümf \rightarrow veri. Nad on transformatsioonivõimelised rakud, mis võivad muutuda immunisatsiooni käigus lümfoblastideks ja hiljem basofiilseteks plasmotsütoïdseteks rakkudeks või lümfaatilise rea rakkudeks.

Viimaste uurimuste põhjal on lümfotsüütidel kaks populatsiooni: B (bone marrow) ja T (thymus). Nii B- kui T-lümfotsüüdid pärinevad luuüdist, kuid viimased on teinud tütümuses läbi teatud diferentseerumisastme (joonis 1). Need kaks populatsiooni erinevad paljude omaduste poolest, mida võtab kokku tabel nr. 1.



Joon. 1

Plasmarakud esinevad ebaküpsel (proplasmotsüüt) ja küpsel (plasmotsüüt) kujul. Küpsel plasmarakul on ekstsentriliselt asetatud tuum tuumakesega ja suur hulk basofiilset tsütoplasmat. Tsütoplasmas on hästi arenenud ergastoplasma, mis viitab intensiivsele valgusünteesile. On kindlaks tehtud, et üks plasmarakk sünteesib ainult üht liiki antikehi. Peale antikehade sünteesitakse plasmarakus ka normaalsete γ -globuliine.

T a b e l 1

T- ja B-lümfotsüütide omadused

Näitaja	B-lümfotsüüt	T-lümfotsüüt
Osavõtt immuunvastusest	Antikehade süntees	Transplantatsioonimmunitet, autoimmunitet
Antigeense stimulatsiooni produkt	Antikehad	Blastid
Spetsiifilisus	Hapteenspetsiifiline	Kandjaspetsiifiline
IgG esinemine pinnal	++	-
Eluiga	Lühike	Pikk
Blasttransformatsioon fütüemaglutiniini (PHA) toimel	-	+

Lümfoidse koe kambiaalsete elementide hulka kuuluvad retikulaarsed rakud, hemotsütoblastid, lümfoblastid ja suured lümfotsüüdid. Enamikus lümfoidsetes organites, v.a. tüümus, on kambiaalsed elemendid koondunud idutsentritesse, millel on seega lümfotsütopoeetiline funktsioon.

2. Antikehade ja immuun- lümfootsüütide moodus- tumine

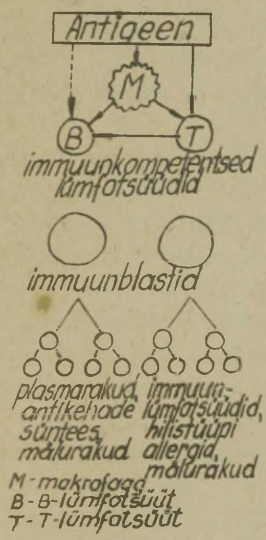
Lihtsaimalt kujutab immuunvastust skeem $X \rightarrow Y \rightarrow Z$. Selle järgi arenevad luüdist pärinevatest primitiivsetest eellastest (S-rakud) immuunkompetentsed Y-rakud. Antigeense stiimuli mõjul prolifererivad viimased ja diferentseeruvad Y-rakkudeks, mis omavad juba nn. immunoloogilist mälu. Edasi diferentseeruvad Y-rakud antikehi produtseerivaks rakkudeks ja immuunlümfootsüütideks (Z-rakud).

Tegelikult toimub see protsess erinevate rakkude paljunemise ja diferentseerumise teel; juba antigeense informatsiooni vastuvõtuks on vajalik paljude rakkude kooperatsioon. Antigeeni manustamine lülitab kõigepealt käiku makrofaagide süsteemi. Makrofaagid fagotsüteerivad antigeeni, kusjuures viimane järkjärgult desintegreerub peamiselt lüsoosoomide vastavate fermentide toimel. Makrofaagi toime antigeenile soodustab arvatavasti eeskätt B-lümfootsüütide kontakti antigeeniga. Osa autoreid peab ka võimalikuks, et antigeen kontakteerub lümfootsüütidega ilma makrofaagi vahenduseta. T-lümfootsüütidel on eriti palju retseptoreid antigeeni jaoks. B-lümfootsüüdid saavad antigeense informatsiooni kas makrofaagidelt või mõjutab neid T-lümfootsüütide poolt produtseeritav faktor. Teatud antigeenid võivad B-lümfootsüüti ka otseselt mõjutada.

Seni pole täpselt selgitatud, kuidas kandub antigeenne informatsioon makrofaagidelt lümfo-plasmotsütaarsele süsteemile. Oletatakse, et tsütoplasmaatiliste kontaktide abil kantakse üle makrofaagilt kas RNA-antigeeni kompleksid või antigeeni osad seostunult lüsoosoomidega.

Kui T- ja B-lümfootsüüdid on saanud antigeense informatsiooni, diferentseeruvad mõlemate populatsioonide rakud algul immuunblastideks. Edasi kujunevad T-rakkudest immuunlümfootsüüdid ja B-rakkudest antikehi produtseerivad rakud (plasmoblast \rightarrow proplasmotsüüt \rightarrow plasmotsüüt), vt. joonis 2.

Peale antigeeni manustamist lümfoidses koes toimuvaid rakulisi muutusi iseloomustavad kaks põhiprotsessi - rakkude proliferatsioon ja transformatsioon küpsete rakkude suunas. Juba mõne tunni pärast tekib regionaarsetes lümfisõlmedes mittespetsiifiline turse ja neutrofiilide infiltratsioon.



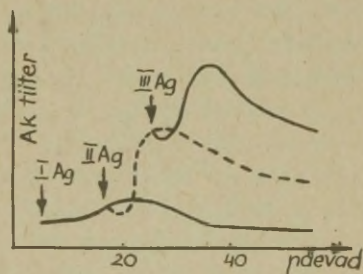
Joon. 2.

Seejärel areneb lümfatiline hüperplaasia, mida iseloomustab retikulaarsete rakkude, monotsüütide, makrofaagide ja lümfotsüütide hulga suurenemine. Lümfopoeesi intensiivistumisega kaasneb ka plasmarakkude moodustumine. Intensiivne lümfopoees on seotud sekundaarfolliikulite moodustumisega koores. Antikehade peamised produtsendid, plasmarakud ja nende eelkäijad plasmoblastid, kogunevad peamiselt lümfisõlme sâsisse ja põrna punasesse pulpi. Antud antigeeni esmakordsel manustamisel ilmuvad plasmarakud regionaarsesse lümfisõlme neljandal päeval ja nende hulk suureneb 6. - 8. päevaks. Plasmarakkude poolt produtseeritavad antikehad on avastatavad perifeerses veres alates 6. - 7. päevast, maksimum on 10. - 14. päeval, edaspidi langeb antikehade tiiter järk-järgult. Seda nimetatakse esmaseks immuunvastuseks.

Antud antigeeni järgmiste manustamiste puhul (reimmünisatsioon, hüperimmünisatsioon) tekib anamnesticline reaktsioon e. sekundaarne immuunvastus. See areneb märksa kiiremini kui primaarne reaktsioon, sest organism on antud antigeeniga juba enne kokku puutunud ja on olemas spetsiifilised kiiresti proliferereerivad "mälu- ja mälurakud" antud antigeeni suhtes.

Immunoloogilise mälu kandjateks peetakse väikesi lümfotsüüte. Rida nende omadusi (paljune-

mis- ja diferentseerumisvõime, populatsiooni pikk eluiga) lubab pidada seda oletust tõenäoseks. Sekundaarse vastuse puhul esinevad regionaarses lümfisõlmes plasmarakud juba 48 tunni pärast, perifeerses veres saab määrata antikehi alates 4. - 5. päevast ja nende hulk on tunduvalt suurem (joon. 3). Peale kvantitatiivsete erinevuste on primaarsel ja sekundaarsel immuunvastusel ka kvalitatiivsed erinevused: esmase vastuse puhul sünteesitakse alul IgM-antikehi, hiljem IgG-antikehi, sekundaarse reaktsiooni puhul algab kohe IgG-antikehade süntees (IgG- ja IgM-antikehad vt.lk.23).



Joon. 3. Antikehade dünamika peale esmast ja korduvat antigeeni süstimist.

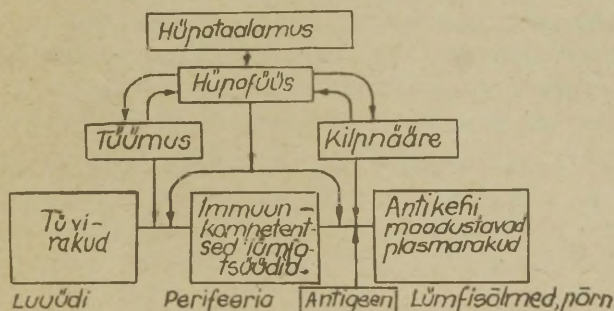
ilmneb hilistüüpi allergiline reaktsioon 3. - 4. päeval, antikehade süntees aga hiljem, 9. - 25. päeval.

Immuunvastuse tugevus, nagu eespool toodud, oleneb eeskätt antigeeni immunogeensusest. Peale selle on oluline antigeeni optimaalne doos, tema manustamise viis ja intervallid üksikute süstete vahel. Liiga sagedal manustamisel võib tekkida nn. ülepiiriline pidurdus, mis on tuntud ka teiste füsioloogiliste protsesside puhul. Nagu öeldud, saab immuunvastust stimuleerida, lisades antigeenile adjuvansi - aineid, mis soodustavad antigeeni aeglast, järkjärgulist resorptsiooni. Adjuvanside (Freundi adjuvansi, stafülotoksiini, läkakõhavaksiini, maarjased, alumiiniumhüdrosiid jt.) antigeeni resorptsiooni aeglustav toime põhineb eri mehha-

Antigeeni suured doosid pidurdavad hilistüüpi allergilist reaktsiooni, mistõttu viimase esilekutsumiseks kasutatakse minimaalseid antigeeni doose või teatud hapteene. Freundi adjuvansi lisamine antigeenile intensiivistab hilistüüpi allergilisi reaktsioone. Kui meriseale süstida intrakutaanselt 0,01 - 1 γ -antigeeni,

niisid. Freundi adjuvansi manustamine kutsu eelle steriilse abstsessi ja ühtlasi antigeeni depoo moodustumise. Maarjased ja alumiiniumhüdrosiid pretsipiteerivad antigeeni. Selline antigeeni disperssuse muutus soodustab tema fagotsütoosi ja pikaajalist säilimist kudedes.

Immuunvastuse tugevus oleneb ka makroorganismi seisundist, kuivõrd viimasest üldse sõltub rakkude paljunemine, diferentseerumine ja valgusüntees. Immunoloogilisi reaktsioone mõjutab vanus, toitumus, nihked hormonaalses ja närvisüsteemis. Võime immuunvastuseks, mis embrüonaalses ja neonataalses perioodis tavaliselt puudub, saavutab maksimumi 20 - 30-aastaselt ja nõrgeneb mõnevõrra vanemas eas. Immuunreaktsioone reguleerib eeskätt hüpotaalamus. Eksperimendid tõestavad, et hüpotaalamuse tagumiste tuumade elektrokoagulatsioon pidurdab või paralüüsib antikehade sünteesi. Anaboolse toimega hormoonid (kasvuhormoon, kilpnäärme hormoonid, desoksükortikosteroon) soodustavad plasmonsütaarset reaktsiooni, kortikosteroidid aga pidurdavad (joon. 4).



Joon. 4. Immuunvastuse regulatsioon (I. Pierjoli ja E. Sorkini järgi).

Kirjeldatud paljudest faktoritest sõltuvat organismi potentsiaalset võimet immuunvastuseks antigeense stiimuli mõjul nimetatakse üldiseks immunoloogiliseks reaktiivsuseks. V.I. Ioffe soovib organismi immunoloogilise reaktiivsuse määrata-

miseks intrakutaanset allergilist nahatesti. Test tehakse seerumiga, mis on saadud küülikute immuniseerimisel inimese seerumvalkude ja kudede ekstraktidega. See inimese valkude vastane seerum kutsub nahasisesel süstimisel organismi kõrge immunoloogilise reaktiivsuse puhul esile intensiivse nahareaktsiooni. Progresseeruvate ja retsiidiveeruvate raskete haiguste, hüpovitaminooside ja teiste langenud reaktiivsusega seisundite puhul nahareaktsioon puudub või väljendub nõrgalt.

3. Immuniteediteooriad

Alates sajandivahetusest on loodud palju teooriaid, et seletada mittevastuvõtlikkust infektsioonidele, antikehade sünteesi ja teisi immuunsusfenomene. Sellesse perioodi kuuluvad I.I. Metšnikovi tööd (1884) fagotsütaarse reaktsioonide osast immuniteedi tekkemehhanismis ja P. Ehrlichi (1898) külghelate teooria antikehade sünteesi kohta. P. Ehrlich oletas, et organismi rakkudel on palju külghelaid - retseptoreid, mille produktsioon intensiivistub infektsioosse teguri toimel ja mis hiljem satuvad vereringesse kui antitoksiinid.

Käesoleval ajal on kaks põhilist gruppi teooriaid:

1) instruksiooniteooriad, mille järgi enne antigeeniga kokkupuutumist ei ole rakul struktuure ega mehhanisme, mis oleksid võimelised spetsiifilisi antikehi sünteesima. Antud antigeenile adekvaatselt luuakse antikehade sünteesi mehhanism;

2) selektsiooniteooriad, mille järgi antigeen valib organismis juba olemasolevad temale adekvaatsed struktuurid ja kutsub esile vastavate populatsioonide paljunemise.

Klassikaliseks instruksiooniteooriaks on otsese matriitsi teooria, millele pani aluse K. Landsteiner 1937.a. Seda arendasid edasi L. Pauling (1940) ja F. Hau-

rowitz (1953). Oletatakse, et antigeen tungib raku ja on seal nagu matriitsiks, mille pinna järgi toimub γ -globuliinide moodustumise viimane etapp. Selle teooria järgi sünteesivad rakud pidevalt mittespetsiifilisi valgumolekule, mille polüpeptiidne struktuur on identne antikehade omaga. Antikeha erinevus tekib vaid lõppstaadiumis peptiidahela keerdumisel, kusjuures antikeha omandab spetsiifilise komplementaarse konfiguratsiooni. Selle teooria vastu räägib rida momente: on leitud, et immuun- ja mittespetsiifiliste globuliinide süntees ei sõltu teineteisest; antigeeni tungimisel organismi peaksid paljud rakud kohe antikehi sünteesima, tegelikult aga tõuseb antikehi produtseerivate rakkude hulk pikkamööda. Instruksiooniteooriate abil ei ole võimalik seletada kõiki immuunsusfenomene, nagu reaktsiooni puudumist organismi enda kudede vastu või immunoloogilise mälu säilimist kiiresti uueneval lümfoidsete rakkude populatsioonil. Otseste matriitsi teooria seletab immunoloogilist mälu antigeeni või tema fragmentide pikaajase säilimisega, kuid ei seleta aastaid või kogu elu püsivat antiinfektsioosset immuniteti, arvestades lümfoidse koe kiiret uuenemist. Immunoloogilise mälu edasiandmine rakkude ühest populatsioonist teise on võimalik ainult pärilikul teel protsessi geneetilise kodeerituse puhul.

Kaudse matriitsi teooria (F. Burnet, F. Fenner, 1949) kui eelneva edasiarendamine seletab mõnevõrra "oma" ja "võõra" eristamise mehhanismi: antigeen mõjutab spetsiifilist matriits-RNA-d ja raku genoomi, luues geneetilise matriitsi, mis kontrollib antud antigeenile spetsiifilise γ -globuliini sünteesi. Ka see instruktiivne teooria ei vasta geneetilisele põhivormelile $DNA \longrightarrow RNA \longrightarrow$ valk.

Selektsiooniteooriatest seletab kõige täielikumalt immuniteedi põhifenomene F. Burneti poolt 1964.a. loodud klonaalselektsiooni teooria. See teooria lähtub neljast põhiseisukohast:

1) lümfoidsete rakkude populatsioonide suur hulk organismis: 10^{12} lümfoidset raku igal momendil F. Burneti järgi;

2) lümfoidsete rakkude populatsioonide heterogeensus, mis seletub mutatsiooniprotsessiga. Rakkude jagunemise tulemusena koosneb kogu populatsioon suurest hulgast rakkudest. Selline heterogeensus ja kloneeritus esinevad ka γ -globuliinide produktsioonirakkude puhul. Iga kloon sisaldab rakke, mis on võimalised sünteesima ainult ühte võimalikest γ -globuliinidest. Antud kloni genotüüp määrab spetsiifilise globuliini kui antikeha. Mutatsiooniprotsessi tõttu tekib palju spetsiifilisuse variante, mis peaksid katma kõikvõimalikud antigeensete determinantide variandid. Kõige enam vastuväiteid esineb just sellele F. Burneti teooria seisukohale, kuidas saab juba embrüonaalperioodis olla selline suur informatsioon enne kokkupuudet antigeenidega. F. Burneti järgi on kaks võimalust: kas on need struktuurid juba pärilikus aparaadis ja arenevad hiljem välja või tekivad 10 000 struktuuri geenide somaatilise mutatsiooni tulemusena;

3) antigeeni väikesed doosid stimuleerivad vastavat kloni paljunema ja diferentseeruma antikehi produktsioonirakkude suunas. Et kloon kvantitatiivselt kasvas, siis on seletatav, miks põhjustab teine antigeenne stiimul antikehade kiirema ja intensiivsema sünteesi;

4) antigeeni väga suurte dooside puhul hävitatakse vastavad immuunkompetentsed rakud, elimineeritakse vastav kloon. Nii seletatakse tolerantsuse teket ja vastuse puudumist "oma" antigeenidele. Vastavad kloonid elimineeritakse juba embrüonaalselt.

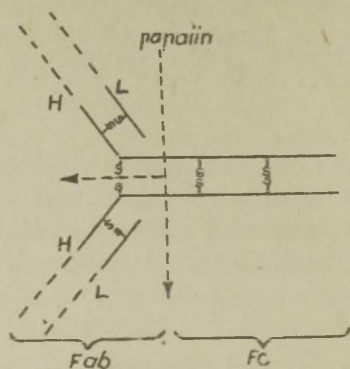
Kõrvuti toodud teooriatega levib viimasel ajal Szilardi poolt 1960.a. loodud repressiooni-derepressiooni-teooria. Selle hüpoteesi järgi on organismi immuunsüsteemi iga raku genoomis kodeeritud kogu informatsioon mitmesuguse spetsiifilisusega antikehadest, s.o. potentsiaalsetest antikehadest igale antigeenile. Vastavad geenid on aga repressioonirakud. Antigeen, blokeerides spetsiaalse fermenti toimet, pidurdab repressori mõju vastavas genoomi kohas; algab γ -globuliini süntees ning jagunemine ja diferentseerumine plasmarakkude suunas.

4. Antikehad

Struktuur

Antikehad on immuunglobuliinid, mis elektroforeetiliselt lokaliseeruvad peamiselt γ -globuliinide piirkonda. Molekulkaal kõigub sõltuvalt antikeha tüübist 90 000 - 900 000 piires. Immuunglobuliini molekul koosneb rasketest H-(heavy, 55 000 - 70 000) ja kergetest L-(light, 22 000) polüpeptiidahelatest. L- ja H-ahela sünteesi determineeritakse geneetilise maldi ja sünteesitakse sõltumatult erinevatel ribosoomidel. Igal ahelal on variaabel (V) ja konstantne (C) osa. Teatud immuunglobuliinide klassi antikehad erinevad ainult variaabli osa poolest. Arvatakse, et variaabli ala N-terminaalne osa moodustab aktiivse tsentri ja määrab immuunglobuliini molekuli spetsiifilisuse. Klasside erinevus määravad aga immuunglobuliinide konstansed osad.

Immuunglobuliini molekuli struktuuri selgitamisel on tähtsad Porteri tööd (1959). Seal toodud immuunglobuliini molekuli skeem on kehtiv tänapäevani. Selle kohaselt koosneb immuunglobuliini (IgG) molekul kahest identsest raskest ja kahest kergest ahelast, mis on ühendatud omavahel disulfiidsildade abil. Ka ahelasiseselt esineb disulfiidseoseid. Molekuli lõhustamisel papaiini abil sai Porter 3 fragmenti: 2 identset Fab-fragmenti ja Fc-fragmenti. Viimane koosneb vaid raskete ahelate C-osadest. Selgus, et antikeha spetsiifilisus on seotud ainult Fab-fragmentidega, aga komplementi siduv ja nahale fikseeruv omadus Fc-fragmentiga (joonis 5).



Joon. 5. IgG-antikeha molekuli skeem
(— konstantne osa, - - - variaabel
osa).

Omadused

Antikeha põhiomaduseks on spetsiifilisus suhtes antigeeni suhtes. Spetsiifilisuse määrab, nagu eespool öeldud, Fab-fragmendi variaabel osa. Antideterminantses osas on leitud erinev aminohapete järjestus. Väikseingi muutus antideterminandis vähendab antikeha antigeeniga sidumise võimet.

Immuunglobuliinide populatsioon spetsiifilise antigeeni suhtes on teatud määral heterogeenne, mis mõjutab antikeha antigeeniga seostumise võimet ja määrab antikehade aviidisuse. Antikehade aviidisust saab väljendada reaktsiooni antigeen - antikeha sidumiskonstandi abil. Kõrge antikehade aviidisuse puhul on reaktsioon kiire ja tendents dissotsiatsiooniks väike.

Antideterminantsete gruppide arv antikeha molekuli kohta määrab tema valentsuse. Enamik antikehi on bivalentsed, moodustades antigeeniga immuunkomplekse ja põhjustades seega aglutinatsiooni või pretsipitatsiooni. Monovalentsed antikehad omavad vaid ühte antigeeniga seostuvat determinanti ja ei anna antigeenile adsorbeerudes seetõttu pretsipitatsiooni-ega aglutinatsioonireaktsiooni. Monova-

lentseteks antikehadeks on muuhulgas Rh-antikehad, erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide vastased autoantikehad.

Antikehadel on omadus siduda komplementi. Osa antikehi fikseerub nahal, limaskestadel või läbib platsentat.

Klassifikatsioon

Immuunglobuliinid jaotatakse viide klassi: IgG, IgM, IgA, IgE ja IgD, mis erinevad omavahel raskete ahelate poolt (γ , μ , α , ϵ , δ). Kolmel esimesel klassil on ka alarühmad. Kerged ahelad on kõigil loomadel ja inimesel kahete tüüpi - K ja λ , kusjuures mõlemad võivad esineda kõigi immuunglobuliinide klasside puhul. Viie immuunglobuliinide klassi põhiomadused on toodud tabelis 2.

Knamik immuunglobuliin kuulub IgG-klassi. IgM-antikehad tekivad tavaliselt immuunvastuse alguses ja asenduvad hiljem IgG-antikehadega. Teatud antigeenide vastu produtseeritakse ainult IgM-antikehi. Nii on reumatoidfaktor ja erütrotsüütide vastased antikehad IgM-tüüpi. IgM-i molekul koosneb viiest monomeersest ühikust, millest igaüks meenutab IgG molekuli. Arvatakse, et nad on omavahel ühendatud raskete ahelate C-osade vahel olevate disulfiidsildade abil, seetõttu on molekul ringikujuline, pentavalentne.

IgA-antikehad esinevad kahes vormis: monomeenses (sarnases IgG molekulile) ja polümeenses, mis koosneb mitmest monomeersest IgA ühikust. Inimese ja loomade sekreetides läheb IgA koostisse veel nn. sekretoorne S-komponent, mida eritavad näärmed. Süljes on IgA isoaglutininidena.

IgE-antikehad on nahka sensibiliseerivad reagiinid, mis põhjustavad inimesel allergilisi haigusi. IgE-antikehad võivad esineda ka parasiitide, nagu ascaris lumbricoides'e puhul.

IgD-antikehad on hiljuti avastatud ja nende osatähtsus pole lõplikult selgitatud.

Patoloogilistel juhtudel ei sünteesi plasmarakud sellise heterogeensusega antikehi nagu tavaliselt. Luuüdi lüm-

T a b e l 2

Immuunglobuliinide põhiomadused

Klass	Molekuli vormel	S	Molekul-kaal	Sisalduvus seerumis (mg %)	Komple- mendi fiksatsio- n	Platsen- ta läbi- mine	Fiksatsio- n kudedel
IgG	$\gamma_2\kappa_2$ või $\gamma_2\lambda_2$	7	140 000	800-1680	+	+	+
IgM	$\mu_2\kappa_2$ või $(\mu_2\lambda_2)_5$	19	900 000	50-190	++	-	-
IgA	$\alpha_2\kappa_2$ või $\alpha_2\lambda_2$	7-17	170 000	ja >140-420	-	-	-
IgD	$\delta_2\kappa_2$ või $\delta_2\lambda_2$	7	180 000	3-40	-	-	-
IgE	$\epsilon_2\kappa_2$ või $\epsilon_2\lambda_2$	7	196 000	0,01-0,14	-	-	++

foidsete tuumorite puhul võib prolifereerida üks rakkude populatsioon ehk kloon, mis produtseerib vaid teatud antikeha või selle komponenti. Nii produtseeritakse Waldenströmi makroglobulineemia puhul enamasti IgM-klassi kuuluvat M-komponenti. Plasmotsütoomi puhul on patoloogilised komponendid enamasti IgG- või IgA-klassist, harvem IgD- või IgE-klassist. Paljude monoklonaalsete gammapaatiate puhul sekreteeritakse koos patoloogilise immuunglobuliiniga ka kerget ahelaid, mis madala molekulaalu tõttu eritatakse uriiniga (Bence-Jones'i valk). Tuntakse veel nn. light chain disease'i ja heavy chain disease'i, mille puhul luuüdi tuumorist pärinev rakukloon produtseerib ainult ühte, kas kerget või rasket ahelat.

Konstitutsionaalseks häireks on ka agammaglobulineemia, mille puhul seerumis puuduvad gammaglobuliinid ja organism ei ole võimeline tsirkuleerivaid antikehi sünteesima.

Antikehade toimemehhanism

1. Antigeeni neutralisatsioon ja lagundamine

Neutralisatsiooni ja lagundamise teel muudavad antikehad kahjutuks infektsioonhaiguste tekitajad, nende toksiinid ja ka teised organismile võõrad ained. See on organismi kaitsereaktsioon, immuunsuse alus. Antikehade toime on kiire: antigeeni süstimisel neutraliseerivad antikehad selle otsekohe. Antigeen - antikeha kompleks fagotsüteeritakse.

Antigeeni neutralisatsiooni ja lagundamise puhul on oluliseks faktoriks k o m p l e m e n t (C) - vereseerumi mittespetsiifiline termolabiilne faktor. Komplementi omandusi ja toimet on uuritud peamiselt hemolüüsi puhul, mistõttu komplemendi lisamisel erütrotsüütide ja vastavate antikehade kompleksile.

Tänapäeval on leitud, et komplement on kompleksne ühend, mille koostisse kuulub üle 10 eri komponendi, peamiselt fermentid ja kofermentid. Hemolüüsireaktsiooni puhul aktiveerub kõigepealt komponendi C'1 alakomponent C'1 q, edasi ak-

tiveeritakse teised C'1 alakomponendid ja ka C'4, C'2 ja C'3. Alles komponendi C'8 aktiveerumisel tekivad erütrotsüütide membraanidefektid ja lagunemine. Eri liikidel on komplemendi üksikud komponendid erineva aktiivsusega ja sisalduvusega seerumis. Enamusel merisigade liinidel on kõrge aktiivsusega komplement, mistõttu komplemendi sidumise reaktsiooniks kasutatakse tavaliselt merisea seerumit.

Komplement ei seostu mitte ainult sensibiliseeritud erütrotsüütidega, vaid ka teiste kompleksidega antigeen - antikeha. Komplemendi fiksatsioon immuunkompleksidega in vivo võib põhjustada hemolüüsi, tsütolüüsi ja bakteriolüüsi. Komplement on oluline ka Arthuse fenomeni puhul, polünukleaaride migratsioonil põletikukoldesse, viiruste neutralisatsiooni puhul, opsoniinide aktiveerimisel ja komplekside antigeen - antikeha immuunadsorptsioonil erütrotsüütidele ja trombotsüütidele.

2. Allergilised immuunsusfenomenid

Real juhtudel ei neutraliseerita antigeen - antikeha komplekse, vaid nad võivad olla aluseks patogeensetele varajast tüüpi allergilistele fenomenidele. Siinkohal on vajalik peatuda allergia mõistel, mille defineeris C. Pirquet 1906.a. kui muutunud reaktiivsuse seisundi, mille inimese või looma organism omandab mingi haiguse läbipõdemisel või kehale võõraste ainete sisseviimisel. Allergia puhul on esiplaanil immuunreaktsioonist tingitud kahjustused, vastupidiselt immuunsusele, kus põhiline on antigeeni neutralisatsioon ja lagunemine. Allergia ja immuunsus ei kulge tavaliselt paralleelselt. Allergia intensiivsuse aste ei määra immuunsuse astet ja vastupidi. Teiselt poolt aga on nii allergia kui ka immuunsus immuniseerimise tagajärg, ühe protsessi eri faasid. Allergia ja immuunsuse vahele ei saa tõmmata teravat piiri. Nii võib allergiline seisund soodustada tõrjemehhanismide kohest käikülilitamist.

Antikehadest tingitud allergilisi fenomene nimetatakse varajast tüüpi reaktsioonideks vastavalt nende kulule,

immuunlühfotsüütidest põhjustatud reaktsioonid on aga hialistüüpi. Varajast tüüpi allergiliste immuunsusfenomenide tekkel on olulised mitmed faktorid:

1) antikehade sünteesi intensiivsus, kestvus ja liik; antigeeni manustamine sensibiliseerimisel ja reaktsiooni esilekutsumisel; selle koe või organi liik, ehitus ja koostis, kus reaktsioon toimub;

2) vabanevate bioloogiliselt aktiivsete ainete omadused ja iseloom, mis sõltub reaktsiooni antigeen - antikeha organotroopsusest;

3) geneetiline, organotroopne ja individuaalne dispositsioon allergilistele reaktsioonidele; pidurdavad ja stimuleerivad ümbritseva keskkonna faktorid ja ainevahetuse mõjud.

Sõltuvalt erinevast tekkemehhanismist tuleb eraldi vaadelda üldist anafülaksiat, lokaalseid anafülaktilisi reaktsioone ja atoopiat.

A. Üldine anafülaksia.

Anafülaksia avastasid G.P. Sahharov ja T. Smith juba käesoleva sajandi algul. Täheledatai, et sama antigeeni teistkordsel manustamisel intravenoosselt (1 - 2 nädalat peale esimest süsti) surevad merisead šokinähtudega 3 - 5 minuti vältel. Kohe peale süsti tekib rahutus, siis hingamishäired, aevastamine, köha, hingeldus, krambid ja surm. Selgus, et esimene antigeeni manustamine sensibiliseeris looma ja teistkordne süstimine põhjustas antigeen - antikeha reaktsiooni anafülaktilise šoki näol. Sellise sensibilisatsiooni indutseerimiseks piisab 0,000001 ml seerumist (sensibiliseeriv doos), anafülaktilise šoki esilekutsumiseks aga 0,01 ml. Peale kõrge tundlikkuse on anafülaksia spetsiifiline, esinedes ainult sensibiliseeriva antigeeni suhtes. Seetõttu kasutas L.A. Zilber anafülaksia-reaktsiooni koos desensibilisatsiooniga antigeeni minimaalsete koguste määramiseks.

Milline on anafülaksia mehhanism? Arvatakse, et tsirkuleerivad antikehad adsorbeeruvad organismis rakkudele, eriti nuumrakkudele. Antigeeni korduval manustamisel reageerib antigeen antikehadega rakkude pinnal ja kutsub esile histamiini, serotoniini jt. bioloogiliselt aktiivsete ainete vabanemise rakkudest (joonis 6). Anafülaktiline šokk on tingitud nende ainete üldisest toimest organismile ja nn. šokkorganile, milleks on müriseal bronhide silelihased, küülikul kopsuveenid, koeral maksaveenid.



Joon. 6. Anafülaksia tekkemehhanism.

Anafülaktilist reaktsiooni saab esile kutsuda ka isoleeritud süsteemis in vitro. Kui võtta sensibiliseeritud loomalt emakasarv või soole osa ja asetada Ringeri lahusesse, siis saame kümogrammilt ühtlased kontraktsioonid. Spetsiifilise antigeeni lisamisel tugevnevad kontraktsioonid kohe järsult. See on klassikaline Schultz-Dale'i reaktsioon.

Looma saab sensibiliseerida anafülaksiaks ka passiivselt, süstides intravenoosselt sensibiliseeritud looma seerumit. Teatud latentsaja järel (3 - 4 tundi), mis on vajalik nähtavasti antikehade adsorbeerimiseks kudedele, tekib antigeeni manustamisel anafülaksia.

B. Lokaalne anafülaksia.

Kui sensibiliseeritud loomale süstida nahasiseselt antigeeni, tekib lokaalne reaktsioon - **A r t h u s e f e n o m e n**. Süstekohale ilmub 30 - 60 minuti pärast turse ja hüperemia. Hiljem põletikukolle tiheneb, muutub tumepunaseks. Histoloogiliselt on süstepiirkonnas äge eksudatiiv-hemorraagiline põletik, kusjuures infiltraadi põhikomponentideks on polünukleaarsed leukotsüüdid - tüüpiline pilt varajast tüüpi ülitundlikkuse reaktsioonile. Suurte antigeeni dooside puhul areneb protsess nekroosini. Arthuse reaktsiooni saab esile kutsuda ka passiivselt sensibiliseeritud loomal, süstides nahasisesi antigeeni.

Arthuse fenomeni tekkimise oluliseks tingimuseks on pretsipiteeruvate antikehade kõrge tase (IgG- või IgM-antikehad), mis moodustavad antigeeniga pretsipitaadi ja aktiveerivad ka komplemendi. Tekkinud kompleksid antigeen - antikeha - komplement fagotsüteeritakse osaliselt granuloosüütide poolt, kuid osa neist põhjustab proteolüütiliste ja teiste kudesid kahjustavate fermentide vabanemise, mis viibki Arthuse fenomeni väljakujunemisele.

Lokaalse anafülaksia reaktsiooniks on ka **p a s s i i v n e n a h a s i s e n e a n a f ü l a k s i a**.
a. Ovary reaktsioon. Reaktsiooni läbiviimisel süstitakse alguses nahasiseselt antiseerum ja peale latentsperioodi (3 - 6 tundi) intravenoosselt antigeeni lahus. Süstitud antikehad fikseeruvad latentsperioodi vältel nahaga ja hiljem antigeeniga reageerides põhjustavad lokaalset turset ja punetust. Reaktsiooni paremaks hindamiseks süstitakse enamasti antigeeniga samaaegselt Evans-sinise värvilahust, mille puhul reaktsiooni kohad siniseks värvuvad.

C. Atoopia.

Atoopia mõiste tõi meditsiini A.F. Coca 1922.a., et tähistada inimesel esinevaid varajast tüüpi allergilisi reaktsioone, mis on enamasti seotud päriliku dispositsioo-

niga. Sellised allergilised reaktsioonid on põhjustatud reagiinide - IgE-antikehade poolt. Reagiinid, nagu eespool mainitud, on termolabiilsed, nahka sensibiliseerivad antikehad, mis pole avastatavad tavaliste seroloogiliste meetodite abil.

Atoopiat põhjustavatel antigeenidel ja kliinilisel sümptomatoloogial peatume lähemalt IV peatükis.

5. Hilistüüpi ülitundlikkus

Hilistüüpi ülitundlikkus avastati juba 1890.a. Nimelt märkas R. Koch, et tuberkuloosihaigetel tekib tuberkuliini nahaalusel süstimisel 6 - 12 tunni pärast punetus ja infiltratsioon, mis saavutab maksimumi 24 - 48 tunni pärast. See-ega erines tekkinud fenomen järsult varajast tüüpi allergilistest reaktsioonidest. Peale erinevuste nahatestide alusel on varajast ja hilistüüpi allergial rida teisi erinevusi nii kliinilises pildis kui ka mehhanismis, mis on kokku võetud tabelis 3.

Varajast ja hilistüüpi allergia erinevus ilmneb ka teatud patoloogiliste seisundite puhul. Nii puuduvad agammaglobulineemia puhul antikehad, aga esineb hilistüüpi allergia; Boeck'i sarkoidoosi ja morbus Hodgkini puhul, vastupidi, on hilistüüpi allergilised reaktsioonid nõrgalt väljendunud või puuduvad, antikehade süntees aga intensiivne.

Olgugi et hilistüüpi allergia fenomen avastati juba sajandivahetusel, alustati selle intensiivset uurimist alles 1940. - 50. aastatel, kui leiti, et kudede transplantaatsioonil tekkiv reaktsioon on hilistüüpi allergia avaldus. Hilistüüpi allergia on iseloomulik ka paljudele bakteriaalsetele ja viirusinfektsioonidele.

Eksperimentis kasutatakse hilistüüpi allergia esilekutsumiseks väikesi valkantigeeni doose kas füsioloogilises lahuses või koos adjuvansiga. Ka mõned haptendid (dinitrokloorbenseen, pikriinhappe derivaadid jt.) indutseerivad hilistüüpi allergia.

Varajast ja hilisttüüpi allergia erinevused

(R.V. Petrovi järgi)

Tunnus	Ülitundlikkus varajast tüüpi	hilisttüüpi
Põhilised kliinilised nähud	Anafülaksia, Arthu-se fenomen, astma	Tuberkuloos, tu-lareemia, brut-selloos, trans-plantatsioonireaktsioonid.
Antigeenid	Seerumi- ja lahustuavad valgud, taimede tolmud, teised allergeenid	Bakterid, viirused, transplantaatsiooniantigeenid, mõned haptäänid
Antikehad veres	Esinevad	Puuduvad või ei oma tähtsust
Reaktsiooni ilmnemine vastava antigeeni suhtes	Mõne minuti pärast	6 - 8 tunni pärast
Lokaalsete reaktsioonide histoloogiline pilt	Polünukleaaride infiltratsioon, eksudatsioon	Mononukleaaride infiltratsioon
Passiivne ülekanne	Seerumi abil	Lümfotsüütide abil
Antigeeni toksiline mõju sensibiliseeritud lümfotsüütidele	Puudub	Tugevalt väljendunud
Desensibilisatsioon	Edukas	Võimatu või vähesese efektiivsusega

Nagu juba mainitud, võtavad hilistüüpi reaktsioonist osa mitte tsirkuleerivad antikehad, vaid sensibiliseeritud lümfoidse süsteemi rakud, enamasti lümfotsüüdid. Hilistüüpi allergia passiivseks ülekandmiseks võib kasutada lümfisõlmede, põrna, ductus thoracicus' e ja peritoneaaleksudaali rakke. Need sensibiliseeritud rakud reageerivad spetsiifiliselt antigeeniga nagu antikehadki. Immuunrakul on spetsiifiline konfiguratsioon kas raku pinnal või selle lähedal. On leitud, et spetsiifiline determinantne antigeeni ala on erinev antikehade sünteesi puhul ja immuunlümfotsüütide moodustumisel. Antikehade spetsiifilisus vastab tavaliselt kitsale haptteeni alale, aga immuunlümfotsüütide spetsiifilisus on seotud valgulise kandja või kogu antigeeniga. Ainult mitteimmunogeense valgulise kandja korral võib hilistüüpi allergia spetsiifilisus sõltuda haptteenist. Hilistüüpi reaktsiooni spetsiifilisust määrab ka haptteeni ja kandja seostumise ala ja haptteensete gruppide arv molekuli kohta.

Peale immuunlümfotsüütide spetsiifilist ühinemist antigeeniga järgneb mittespetsiifiline faas - koereaktsioon. Muutused piirduvad venoosse verevarustuse alaga. Alguses toimub intensiivne perivenoosne rakkude (lümfotsüüdid, mononukleaar- sed rakud) kogunemine. Immuunrakud mõjutavad arvatavasti ka veresoonte permeaablust, nii et veresoonest väljuvad plasma koostisosad ja vere vormelemendid. Tekkinud infiltraadis võib esineda lümfotsüüte, makrofaage, monotsüüte, histiotsüüte, harvem aktiveeritud retiikulumi rakke, plasma- rakke, endoteelrakke ja fibroblaste. Infiltratsioonid rakud kahjustavad otseselt kudesid, mis sisaldavad vastavat antigeeni (näiteks transplantatsioonireaktsiooni puhul). Raske- matel juhtudel sulgevad rakkude agregaadid veresoone, tekib vere stas ja nekroos.

Hilistüüpi allergilistest reaktsioonidest ei võta osa mediaatorid, mis on olulised varajast tüüpi reaktsioonide puhul. Immuunlümfotsüütidest on eraldatud nn. ülekandefaktor (transfer factor). See faktor on vastupidav desoksüribo- nukleaasi ja ribonukleaasi toimetele, läbib dialüüsi membraani.

Selle faktori abil on õnnestunud ka üle kanda hilistüüpi allergiat, kuid tema täpset struktuuri ja funktsiooni veel ei teata. Ülekandefaktor on immunoloogiliselt spetsiifiline. Peale selle vabaneb antigeeni kontaktil immuunlümfootsüütidega rida mittespetsiifilisi faktoreid - lümfokiine, nagu lümfo-toksiin, lümfootsüütide transformatsiooni faktor, makrofaagide migratsiooni pidurdav faktor, makrofaage aglutineeriv faktor, kemotaktiline faktor jne. Nimetatud faktorite struktuur ja tähtsus on vaid osaliselt selgitatud.

Tuntakse ka süsteemset hilistüüpi allergilist reaktsiooni, mis tekib tuberkuloossetele loomadele suurte tuberkulo-proteiinidooside intravenoosel või -peritoneaalsel manustamisel. Tekkiv tuberkuliinšokk võib lõppeda surmaga 6-36 tunni pärast.

III. Põhilised immunoloogilised meetodid

Antud peatükis tuuakse põhiliste immunoloogiliste reaktsioonide klassifikatsioon, meetodite põhialused ja kasutamismõimalused, kuid ei käsitleta põhjalikult metoodikat nende praktiliseks läbiviimiseks.

Immunoloogilised reaktsioonid jagunevad kõigepealt kahte suurede rühma: meetodid antikehade avastamiseks ja immuunlümfootsüütide kindlakstegemiseks; need kaks rühma võib jaotada veel alarühmadesse.

I. Reaktsioonid antikehade avastamiseks.

A. Tsirkuleerivate antikehade määramise meetodid.

1. Bivalentsetele antikehadele:

- a) pretsipitatsioonireaktsioon;
- b) aglutinatsioonireaktsioon;
- c) komplemendi sidumise reaktsioon;
- d) passiivse hemaglutinatsiooni reaktsioon;
- e) passiivne nahasisene anafülaksia;
- f) radioimmunoloogilised meetodid;
- g) kvantitatiivsed meetodid.

2. Monovalentsetele antikehadele:

- a) Coombsi test;
- b) Steffeni reaktsioon.

3. Reagiinide määramise meetodid.

B. Kudedega fikseeritud antikehade määramise meetodid:

- a) immuunfluorestsentsmeetodid.

II. Reaktsioonid hilistüüpi allergia kindlakstegemiseks:

- a) nahatestid;
- b) lümfotsüütide blasttransformatsioon;
- c) makrofaagide migratsiooni pidurdus.

Immunoloogilised reaktsioonid erinevad paljude tunnuste poolest: reaktsioonist osavõtvad antigeenid, meetodi kasutatavus antigeeni minimaalsete hulkade määramiseks, tema läbiviimise keerukus jne. Peale selle võimaldavad pretsipitatsioonireaktsiooni modifikatsioonid - pretsipitatsioon agaris ja immuuelektrofoores - erinevalt teistest reaktsioonidest läbi viia antigeenset analüüsi.

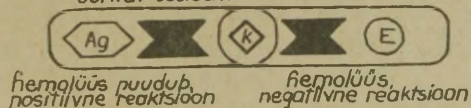
1. Bivalentsete antikehade määramine

Bivalentsete antikehade määramise meetoditest peetakse pretsipitatsiooni-, aglutinatsiooni- ja komplemendi sidumise reaktsiooni klassikalisteks. Need reaktsioonid on avastatud ja kasutusele võetud juba sajandivahetusel. Käesoleval ajal kasutatakse ka mitmeid uusi meetodeid ja klassikaliste meetodite modifikatsioone ja täiendusi.

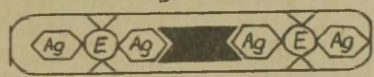
Pretsipitatsioonireaktsiooni annavad lahustuvad valk- ja polüsahhariidantigeenid vastava immuunseerumiga. Antigeeni ühinemisel antikehaga tekivad antigeeni ja antikeha optimaalse suhte puhul kompleksid, mis moodustavad pretsipitaadi. Sealjuures moodustavad pretsipitaadi suurema osa

antikehad (joon. 7). Seetõttu saab pretsipitatsioonireaktsiooni abil määrata antigeeni väikese koguseid, aga antikehi peab olema nähtava pretsipitaadi moodustumiseks suhteliselt kõrges kontsentratsioonis. **Pretsipitatsiooni-**

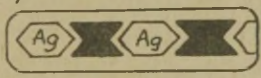
I. Komplementi sidumise reaktsioon
uuritav süsteem hemolüütiline süsteem



II. Passiivne hemaglutinatsioon

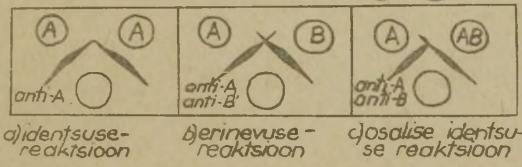
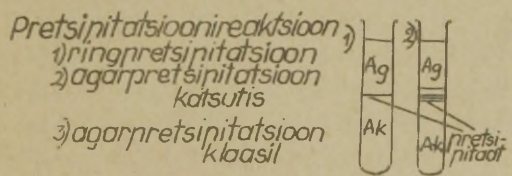


III. Pretsipitatsioonireaktsioon



Joon. 7. Meetodid tsirkuleerivate bivalentsete antikehade määramiseks.

reaktsioon füsioloogilises lahuses tehakse tavaliselt ringpretsipitatsiooni kujul: kapillaari põhja viiakse antiseerum, millele kihitatakse antigeeni lahus. Pretsipitaat tekib ringikujulisena kahe lahuse piiril (joon. 8).

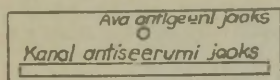


Joon. 8. Pretsipitatsioonireaktsioon.

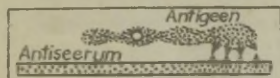
Pretsipitatsioonireaktsiooni modifikatsiooni agaris saab kasutada mitte ainult antikehade ja antigeeni määramiseks, vaid ka antigeenide ja immuunseerumite analüüsiks. Pretsipitatsiooni agaris viiakse läbi kas katsutites (Oudini järgi) või plaatidel Petri tassides Ouchterlony järgi, esemeklaasidel (mikromodifikatsiooni puhul). Plaatide meetodit tuleb pidada paremaks, kuna ta võimaldab peale kompleksse analüüsi võrrelda erinevaid antigeenseid komplekse, hinnata neis erinevate ja ühiste komponentide olemasolu (joon. 8).

Reaktsiooni teostamiseks kantakse antigeeni ja anti-seerumi lahused agarisse tehtud aukudesse ja inkubeeritakse niiskes kambris. Erinevad antigeensed komponendid difundeeruvad agaris eri kiirusega, moodustades läbipaistmatuid pretsipitatsioonijooni kohtumisel spetsiifiliste antikehadega. Pretsipitatsioonijoonete hulk näitab antigeensete komponentide arvu, mis on avastatavad antud meetodi abil. Erinevate antigeenide võrdlemisel kantakse need kõrvuti olevatesse aukudesse immuunseerumi vastu. Identsete komponentide puhul tekib laatu pretsipitatsioonijoon, erinevate komponentide puhul jooned ristuvad (joon. 8). Nii näiteks sisaldavad ühe indiviidi organid erinevaid organspetsiifilisi ja ühiseid liigispetsiifilisi komponente.

Edasiseks täienduseks pretsipitatsioonireaktsioonile agaris on immuuelektroforees, mis võimaldab veelgi täpsemalt analüüsida süsteemi antigeen - antikeha. Alguses kantakse agarplaadi keskele reservuaari antigeen ja lahutatakse elektroforeetiliselt komponentideks. Seejärel tehakse plaadi äärtesse agarisse paralleelselt antigeeni elektroforeetilisele liikumisele kanalid, mis täidetakse immuunseerumiga. Peale 1 - 3-päevast inkubatsiooni niiskes kambris saame pretsipitatsioonikaared vastavalt elektroforeetiliselt lahutatud komponentide reaktsioonile antikehadega. Sel teel võib inimese seerumis avastada umbes 25 komponenti (joonis 9).



↑ tagar



Pretsipitatsiooni-
kaar

Joon. 9. Immuunelektroforeesi skeem.

Aglutinatsioonireaktsioon sarnaneb põhimõtteliselt pretsipitatsiooniga, ainult siin on lahustuvate antigeenide asemel korpuskulaarsed antigeenid, suspensioonid (bakterid, erütrotsüüdid). Pretsipitatsiooni asemel tekib aglutinatsioon. Reaktsiooni teostatakse kas esemeklaasil või katsutites. Näiteks võib tuua erütrotsüütide aglutinatsiooni isoaglutiniinide poolt, millel põhineb ABO veregruppide määramine inimesel.

Passiivse hemaglutinatsiooni reaktsiooni puhul kasutatakse erütrotsüüte osakestena, millele adsorbeeritakse antigeen.

Kui lisada siis erütrotsüütidele spetsiifilisi antikehi, toimub hemaglutinatsioon. Peale erütrotsüütide on samaks otstarbeks kasutatud teisi inertseid osakesi (kolloid, kaolin, bentoniit, lateks), kuid enamasti eelistatakse esimesi kui kõige standardsemaid osakesi.

Tavaliselt kasutatakse oina või inimese erütrotsüüte. Natiivsetele erütrotsüütidele adsorbeeruvad ainult polüsahhariidid ja seepärast kasutati meetodit alguses põhiliselt mikroobide polüsahhariididevastaste antikehade määramisel. Hiljem, 1951.a., avastas S. Boyden, et erütrotsüütidele saab adsorbeerida ka valkantigeene, kui erütrotsüüte enne töödelda tanniiniga. Seda reaktsiooni modifikatsiooni nimetatakse ka Boydeni reaktsiooniks. Meetod osutus kõrge tundlikkuse ja spetsiifilisusega reaktsiooniks, võimaldades määrata antikehi isegi mõnede immuunseerumite lahjendustes 1:1 000 000.

Reaktsiooni kirjeldatud otsene variant võimaldab määrata ainult antikehi. Antigeeni väikeste hulkade avastamiseks kasutatakse passiivse hemaglutinatsiooni pidurduse reaktsiooni. Sel juhul tiitritakse enne välja immuunseerumi maksimaalne lahjendus, mis annab veel hemaglutinatsiooni. Lisades antud immuunseerumi lahjendust antigeeni erine-

vatele kontsentratsioonidele, saab määrata antigeeni minimaalse hulga, mis põhjustab reaktsiooni pidurduse.

Komplementi sidumise reaktsioon põhineb kompleksi antigeen - antikeha omadusel siduda komplementi. Komplementi sidumise kindlakstegemiseks uuritavas antigeen - antikeha süsteemis kasutatakse hemolüütilist testsüsteemi, mis koosneb oina erütrotsüütide 3% suspensioonist ja oina erütrotsüütide vastasest immuunseerumist lahjenduses, mis põhjustab veel hemolüüsi. Kui uuritavas süsteemis on olemas antigeen ja spetsiifilised antikehad, siis seobtekkiv kompleks lisatud komplementi ja hemolüütilise testsüsteemi lisamisel ei toimu hemolüüsi - reaktsioon on positiivne. Kui aga uuritavas süsteemis puudub üks komponentidest, seotakse komplement hemolüütilise süsteemiga ja tekib hemolüüs - reaktsioon on negatiivne (joon. 7). Sealjuures ei tohi ei uuritav ega hemolüütiline seerum sisaldada komplementi. Viimane tuleb enne 56° juures 30 minuti vältel inaktiveerida.

Komplementi sidumise reaktsiooni modifikatsiooniks on komplementi konsumptsiooni e. tarbimise reaktsioon, mille puhul ei lisata merisea seerumit komplementina, vaid kasutatakse värskes uuritavas seerumis esinevat komplementi. Reaktsiooni tulemust hinnatakse, tiitrides komplementi hulga uuritavas seerumis nii antigeeni lisamata kui ka antigeeni juuresolekul. Kui antigeeni lisamisel komplementi tiiter langeb, viitab see komplementi sidumisele moodustunud kompleksiga antigeen - antikeha ja reaktsioon on positiivne. Meetodit on kõige enam kasutatud kudede vastaste antikehade määramiseks.

Komplementi sidumise reaktsioon ise leiab laialdast kasutamist infektsioossetes ja mitteinfektsioossetes immunoloogias nii antikehade kui ka antigeeni määramiseks.

Üheks tundlikumaks reaktsiooniks antikehade määramisel loomkatsetel on passiivne nahasisene anafülaksia ehk O v a r y reaktsioon. Meetodi põhialused on toodud lk.29.

Reaktsiooni läbiviimisel tuleb järgida optimaalseid tingimusi, et tagada meetodi kõrge tundlikkus. Olenevalt antikehade liigilisest kuuluvusest valitakse sobiv loomaliik. Antikehade määramisel küüliku ja merisea immuunseerumis teostatakse reaktsioon meriseal. Hiire antikehade avastamiseks on aga optimaalne läbi viia reaktsioon hiirel.

Valkantigeenidevastaste antikehade määramisel osutub kõrgema tundlikkusega reaktsiooniks passiivse hemaglutinatsiooni reaktsioon Boydeni järgi ja seepärast pole sel juhul mõtet Ovary reaktsiooni kasutada, eriti kui arvestada liiksaks veel loomade kulu. Passiivse nahasisese anafülaksia kasutamine tuleb arvesse polüsahhariididevastaste antikehade määramisel.

Radioimmunoloogilised meetodid on viimasel ajal leidnud kasutamist eriti hormoonide ja nende vastaste antikehade määramiseks. Sel juhul kasutatakse J^{131} või J^{125} abil märgitud hormone. Vastavate antikehade lisamisel märgitud hormoonile tekivad kompleksid antigeen - antikeha. Et aga hormoonid on madalmolekulaarsed valgud, siis kompleks ei sadene. Antikehadega seotud hormooni hulga määramiseks eraldatakse antigeen - antikeha kompleksid vabast hormoonist, kasutades mitmeid meetodeid:

1) kahe antikeha meetod: kompleksile lisatakse antikehad uuritava seerumi γ -globuliini vastu, mis kutsub esile kompleksi pretsipitatsiooni;

2) elektroforees või kromatoelektroforees: antikehadega seotud hormoon liigub γ -globuliinide piirkonnas;

3) komplekside sadestamine absoluutse alkoholiga või naatriumsulfitiga;

4) vaba antigeeni sidumine talgil, tselluloosil jt. inertsetel osakestel;

5) antikehade sidumine polüpropüleeni, polüetüleeni või polüstüreeniga kaetud katsutitele; vaba antigeen eraldatakse katsutite pesemisega.

Radioimmuunoloogilise meetodi kasutamisel antigeeni määramiseks rakendatakse konkurentsi põhimõtet. Kui lisada algul antikehadele hormooni sisaldavat seerumit või lahust, langeb nende võime siduda märgitud hormooni. Standardkõvera alusel saab leida hormooni hulga uuritavas seerumis või lahuses.

Kvantitatiivsetest immuunkeemilistest meetoditest antikehade absoluutse hulga määramiseks tuleb eeskätt nimetada M. Heidelbergeri meetodit (1929.a.), mis põhineb valgu hulga määramisel pretsipitaadis reaktsiooni antigeen - antikeha puhul. Meetod on keeruline. Kõigepealt titritakse välja antigeeni hulk, mis pretsipiteerib kõik antikehad. Seejärel tuleb arvestada, et pretsipitaadi valgust moodustab osa antigeeni valk. Antikehade valgu saab leida pretsipitatsioonikõverate abil. See meetod määrab ainult pretsipiteeruvate antikehade hulga.

Arvestades Heidelbergeri meetodi puudusi kasutatakse viimasel ajal antikehade absoluutse hulga määramiseks nende adsorbeerimist immuunsorbentidele A.E. Gurvitši järgi. Immuunsorbent on lahustuvate antigeenide kompleks lahustumatu keemilise kandjaga. Tavaliselt kasutatakse sorbendina amiinotselluloosi suspensiooni, millega seotakse valk diasogrupi abil. Spetsiifiliste antikehade lisamisel immuunsorbendile seostuvad need sorbendiga. Sealjuures peab immuunsorbendi mahtvus olema küllaldane kõigi antikehade sidumiseks. Elueerides immuunsorbendilt adsorbeerunud antikehad, saab Lowry meetodi abil määrata nende hulga. Antikehade absoluutset hulka väljendatakse tavaliselt lämmastiku (N) järgi χ -des.

Ülaltoodud meetodid erinevad paljude momentide poolest, nagu läbiviimise keerukus, kasutatavad antigeenid, tundlikkus antikehade ja antigeeni määramisel jne. Tabelis 4 on toodud mõnede reaktsioonide võrdlus nende tundlikkuse järgi antikehade määramisel.

Reaktsioonide tundlikkus antikehade määramisel küüliku immuunseerumites

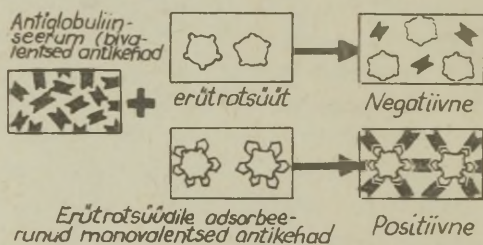
Reaktsioon	Antigeen	Antikehade N hulk 1 ml immuunseerumis (δ)	Autor
1. Tavaline pretsipitatsioon füsioloogilises lahuses	Pneumokoki polüsahhariid	20 3 - 5	M. Heidelberger P. Grabar
	Ochterlony meetod	Inimese globuliin	6 J. Finger, E.A. Kabat
- 41 - 2. Passiivne hemaglutinatsioon Boydeni järgi	Oudini meetod	" "	" "
	Muna albumiin	0,003 - 0,006	A.G. Borduas, P. Grabar
	" "	0,0002	A.B. Stavitsky
3. Komplementi sidumise reaktsioon	Taimede tolmud	0,0002	L. Perelmutter
	Härja albumiin	1 - 3,96	A.L. Wallace
4. Passiivne anafülaksia merisigadel: isoleeritud emakal nahasisene	Pneumokoki polüsahhariid	1 - 2	M. Heidelberger
	Muna albumiin	30	E.A. Kabat, H. Landow
	" "	0,01	
5. Immuunsorbentide meetod	" "	0,03	Z. Ovary
	Inimese albumiin	1 - 2	A.E. Gurvits

2. Monovalentsete antikehade määramine

Monovalentsete antikehade määramiseks kasutatakse põhiliselt Coombsi testi (erütrotsüütidevastased antikehad) ja Steffeni reaktsiooni (kudedevastased antikehad).

Coombs'i test põhineb rakkude võimel adsorbeerida oma pinnale monovalentseid antikehi ja hiljem aglutineeruda vastava antiglobuliinseerumi lisamisel. Antiglobuliin reageerib rakkude pinnale adsorbeerunud antikehadega. Tavaliselt on siin rakkudeks erütrotsüütide suspensioon. Antiglobuliinseerum saadakse küüliku immuniseerimisel inimese globuliinidega.

Otsese Coombsi reaktsiooni puhul on tegemist haige erütrotsüütidega, mille pinnale on juba adsorbeerunud monovalentsed antikehad, nii põhjustab antiglobuliinseerumi lisamine aglutinatsiooni (joon. 10).



Joon. 10. Coombsi reaktsioon.

Kaudse reaktsiooni puhul lisatakse erütrotsüütide suspensioonile uuritava haige seerumit. Monovalentsete erütrotsüütide vastaste antikehade esinemisel seerumis adsorbeeruvad need erütrotsüütidele ja antiglobuliinseerumi lisamisel toimub aglutinatsioon.

Steffeni reaktsiooni e. antiglobuliini sidumise reaktsiooni kasutatakse kudede vastaste antikehade määramiseks. Antigeeniks on koesuspensoon. Kui inkubeerida koesuspensooni uuritava seerumiga, adsorbeeruvad rakkudele antikehad. Adsorbeerunud antikehade hulga määramiseks lisatakse küüliku immuunseerumit inimese γ -globuliini vastu. Seejärel eraldatakse moodustunud kompleksid tsentrifugeerimise teel. Et kindlaks teha, kui palju antikehi antiglobuliinseerumist ühines kompleksidega, määratakse seerumi tiiter enne katset ja pärast komplekside väljatsentrifugeerimist (joon. 11).



Joon. 11. Steffeni reaktsioon.

Antiglobuliinseerumi tiitri määramiseks kasutatakse esialgse meetodika järgi Rh-positiivseid erütrotsüüte sensibiilseerituna anti-Rhesus antikehadega, kuid võib kasutada ka Boydeni reaktsiooni, pretsipitatsiooni agaris jne.

Steffeni reaktsioon on leidnud laialdast kasutamist kudede vastaste antikehade kindlakstegemisel kui meetod, mis määrab tsirkuleerivate pretsipiteeruvate ja mittepretsipiteeruvate antikehade üldhulga.

3. Meetodid reagiinide määramiseks

Reagiine, mis esinevad paljude allergiliste haiguste puhul, ei saa avastada klassikaliste seroloogiliste meetodite abil. Paljude autorite arvates on põhjuseks reagiinide monovalentsus. Praegu on aga enam levinud seisukoht, et reagiinide hulk veres (0,1 - 0,15 μ g/ml) on liiga madal, et neid *in vitro* määrata.

In vivo meetodit kasutatakse reagiinide kindlakstegemiseks nahatestide abil. Reaktiooni manustatakse epikutaanselt, asetades nahale allergeeni lahusega niisutatud marli, skarifikatsioonil või nahasisese süstimise abil. Positiivse nahatesti puhul tekib juba mõne minuti pärast turse ja punetus. Reaktsiooni maksimum saabub 15 - 30 minuti pärast, 24 tunni pärast on reaktsioon jäljetult kadunud. Histoloogiliselt esinevad reaktsiooni kohal polünukleaarsed leukotsüüdid. Kasutatakse ka allergeeni manustamist limaskestale (konjunktiivaaltest). Teste tuleb läbi viia antigeeni minimaalsete doosidega, et vältida üldreaktsiooni. Sellest hoolimata on kõrge sensibilisatsioonistme puhul nahatestide järel tekkinud üldreaktsioone, mis üksikutel juhtudel on andnud isegi anafülaktilise šoki ja lõppenud surmaga. Seoses sellega on püütud leida reagiinide määramiseks ohutumaid ja sobivamaid meetodeid.

Reagiinide määramiseks saab kasutada kaudseid nahatestide. Allergia avastamine seerumi passiivse ülekande abil tervele indiviidile on autorite järgi saanud Prausnitz-Küstneri reaktsiooni nimetuse. Kui süstida tervele isikule nahasiseselt allergiku seerumit ja 12 - 24 tunni pärast samasse kohta allergeeni, tekib varajast tüüpi allergiline nahareaktsioon. Inimese asemel võib seerumi passiivselt üle kanda ka ahvile nahasiseselt ja hiljem süstida allergeeni.

On ka rida *in vitro* meetodeid, mille abil on püütud reagiine määrata. R. Hoigne soovitas meetodit, mille puhul

nefelomeetriliselt määratakse seerumi hāgusus allergeeni jārkJārgulisel lisamisel. Negatiivse proovi puhul saab li-neaarse kōvera, spetsiifilise sensibilisatsiooni puhul aga ebaūhtlase, astmelise kōvera. Mōnede autorite andmetel on meetodil liiga madal tundlikkus reagiinide määramiseks.

Kasutatakse ka kahekihilist leukotsüütide aglutinatsiooni. Leukotsüüte inkubeeritakse algul uuritava seerumiga, siis allergeeniga. Tekkinud kompleks leukotsüüt + reagiin + + allergeen aglutineerub selle allergeeni vastase antiseerumi lisamisel.

Suure rühma moodustavad meetodid, mille puhul allergeeni mōjutatakse haige rakke ja hinnatakse tekkinud fenomene: Shelley basofiilide degranulatsiooni test, nuumrakku-
de destruktiooni pidurduse reaktsioon, leukotsüütide alteratsiooni test, histamiini vabanemine. Hoolimata paljudest in vitro meetoditest ja nende modifikatsioonidest on igapäevases praktikas põhiliseks jäänud nahatestid.

4. K u d e d e g a f i k s e e r u n u d a n t i k e h a d e m ä ä r a m i n e

Nahaga fikseerunud antikehi saab avastada nahatestide abil. Teiste organitega fikseerunud antikehade uurimise võimalused inimesel on piiratud. Selleks saab kasutada kas operatsiooni või biopsia materjale. Põhiline on sel puhul immunofluorestsentsmeetod. Selleks valmistatakse koest eeskätt külmutuslõigud krüostaadis (mikrotoom - 18 - (-20)^o juures). Peale lõikude kuivamist ja fikseerimist atsetooni või 96^o piiritusega töödeldakse lõigud fluorestseeruva antiglobuliinseerumiga. Fluorestseeruvad seerumid on märgitud kõige sagedamini fluorestsiantioisotsüanaadiga ja pärast seda puhastatud, et vältida mittespetsiifilise fluorestsentsi võimalusi nende kasutamisel. Kui koelõigul on mikroskopeerimisel täheldatavad fluorestseeruvad alad, esinevad koel fikseerunud antikehad. Sama põhimõtte järgi saab määrata ka

komplemendi fikseerumist kompleksiga antigeen - antikeha, töödeldes lõike komplemendivastase fluorestseeruva seerumiga. Saab määrata ka antigeeni lokalisatsiooni spetsiifilise fluorestseeruva antiseerumi abil, näiteks insuliini, kasvuhormooni asukoha rakkudes.

Peale kirjeldatud otsese immuunfluorestsentsmeetodi kasutatakse ka kaudset meetodit tsirkuleerivate antikehade määramiseks seerumis. Sel puhul töödeldakse vastav koelõik enne uuritava seerumiga ja pärast fluorestseeruva antiglobuliinseerumiga. Nii saab kindlaks määrata, millise koekomponendi vastu on antikeha seerumis suunatud.

5. Meetodid hilistüüpi allergia kindlakste- gemiseks

Nahatestid. Antigeeni aplitseerimiseks nahale võib kasutada samuti erinevaid viise (epikutaanne, skarifikatsioon, intrakutaanne) nagu varajast tüüpi allergiliste reaktsioonide puhul. Hilistüüpi allergia korral erinevad ainult reaktsiooni iseloom ja kulg: nahanähud ilmuvad tavaliselt 6 - 8 tundi peale antigeeni manustamist ja saavutavad maksimumi 24 - 48 tunni pärast. Seejuures ödeem puudub, esinevad punetus ja induratsioon. Histoloogiliselt koosneb infiltraat põhiliselt lümfotsüütidest ja monotsüütidest.

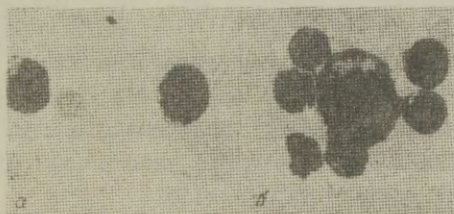
Nahatesti modifikatsiooniks on nn. naha akna meetod. Sel puhul nahk kergelt skarifitseeritakse, siis manustatakse samasse kohta antigeen ja kinnitatakse sinna esemeklaas. Klaasile fikseeruvad reaktsioonist osavõtvad rakud ja nii saab hinnata infiltraadi rakulist koostist.

Viimasel ajal on hakatud arendama in vitro teste hilistüüpi allergia kindlakstegemiseks. On leitud, et homoloogse antigeeni lisamisel sensibiliseeritud lümfotsüütidele tekib rida fenomene, mis võivad olla spetsiifilise im-

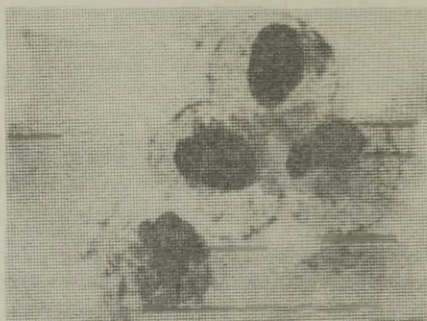
muunreaktsiooni indikaatoriteks. Siia kuuluvad lümfotsüütide blasttransformatsioon, makrofaagide migratsiooni pidurdus, sensibiliseeritud lümfotsüütide aglutinatsioon spetsiifilise antigeeniga kaetud erütrotsüütide poolt, tsütotoksiline test jt.

Lümfotsüütide blasttransformatsiooni test põhineb fenomenil, et sensibiliseeritud lümfotsüüdid transformeeruvad spetsiifilise antigeeni toimel suurteks püroninofiilseteks blastitaolisteks rakkudeks. Sama mõju avaldavad lümfotsüütidele olenemata nende sensibilisatsioonistmest mittespetsiifilised blastogeendid - füthemaglutiniin (PHA), konkonvalliin, stafülotoksiin. Mittespetsiifilisi blastogeene kasutatakse lümfotsüütide transformatsioonivõime kindlakstegemiseks.

Reaktsiooni läbiviimiseks võib kasutada uuritava indiviidi plasmat, mis peale lümfotsüütide sisaldab ka granulo-tsüüte, või puhast lümfotsüütide suspensiooni. Uuritavad leukotsüüdid kultiveeritakse koos antigeeniga söötmes (tavaliselt nr. 199) 3 - 6 päeva 37° juures. Selle aja jooksul granulo-tsüüdid hukuvad, lümfotsüüdid aga paljunevad ja transformeeruvad. Inkubatsiooni lõppedes valmistatakse rakkudest preparaadi esemeklaasile ja määratakse blastide ja üleminekuvormide protsent. Tavaliselt on spontaanne stimulaatorita blasttransformatsioon 1 % piires. Spetsiifilise antigeeni lisamisel leukotsüütidele võib transformeerunud rakkude protsent ulatuda 10-ni, harva 20-ni (joon. 12).



Joon.12. Lümfotsüütide blasttransformatsioon (V.I. Litvino-
vi et al ja H. Schwenke järgi): a) lümfotsüüdid kontrollkul-
tuurist, b) lümfotsüüdid ja blast antigeeniga kultuuris.



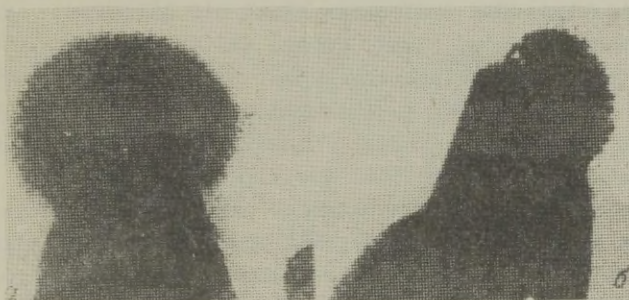
Joon. 12. c) makrofaagid kontrollkultuuris.

Kõrvuti tulemuste morfoloogilise hindamisega saab määrata DNA sünteesi suurenemist rakkudes, lisades kultuurile H^3 -tümidiini 12 tundi enne inkubatsiooni lõppu. Märgitud tümidiini hulk määratakse rakkudes kas autoradiograafiliselt, inkubeerides preparaate esemeklaasil emulsiooniga 1 - 2 nädalat, või leides kogu preparaadi aktiivsuse stsintillatsioonloendaja abil. Selline üldise radioaktiivsuse loendamine on n.-ö. pime meetod, mida on hea kasutada kõrvuti tulemuste morfoloogilise hindamisega.

Viimasel ajal kasutatakse blasttransformatsioonitesti paljude autoimmuunsete fenomenide ja infektsioosse allergia kindlakstegemiseks. Rida hilistüüpi allergiliste testidega seostuvaid küsimusi vajab aga veel selgitamist: paralleelsuse puudumine mõnikord nahatestide, lümfotsüütide blasttransformatsiooni ja migratsiooni pidurduse vahel; lümfotsüütide blasttransformatsiooni esinemine mõnede varajast tüüpi allergiliste fenomenide puhul. Osa autoreid on seisukohal, et lümfotsüütide blasttransformatsioon ei peegelda mitte ainult hilistüüpi allergiat, vaid näitab lümfotsüüti-de üldist võimet vastata antigeenile.

Makrofaagide migratsiooni pidurduse reaktsioon põhineb sellel, et spetsiifilise antigeeni toimel vabaneb immuunlümfotsüütidest faktor, mis põhjustab makrofaagide migratsiooni pidurduse. Kui asetada kapillaari sensibiliseeritud

looma peritoneaaleksudaadi või lümfisõlmede rakud, siis peale inkubeerimist söötmes antigeeniga ja ilma näeme, et spetsiifiline antigeen pidurdab rakkude migratsiooni 5 - 8 korda (joon. 13). Reaktsiooni tulemust hinnatakse migratsiooniindeksi abil: $M_T = \frac{M_X}{M_0}$, kusjuures M_X tähistab migratsiooniala inkubeerimisel antigeeniga, M_0 migratsiooniala inkubeerimisel ilma antigeenita.



Joon. 13. Makrofaagide migratsiooni pidurdus: a) negatiivne reaktsioon kontrollkultuuris, b) positiivne reaktsioon antigeeniga kultuuris (V.I. Litvinovi et al järgi).

Soborg jt. arvavad, et migratsiooni pidurduse testi võib edukalt läbi viia ka perifeerse vere leukotsüütidega, oletades, et sensibiliseeritud lümfotsüütidest vabanev lahustuv faktor pidurdab lümfotsüütide ja granulotsüütide migratsiooni. Teiste autorite järgi on perifeerse vere leukotsüütide kasutamisel tulemused ebastabiilsed ja migratsiooni pidurduse määramiseks sobivad ainult makrofaagid. Rakkude suspensioon peab sisaldama vähemalt 60 % makrofaage. Seepärast on makrofaagide migratsiooni pidurduse läbiviimine inimesel seotud raskustega.

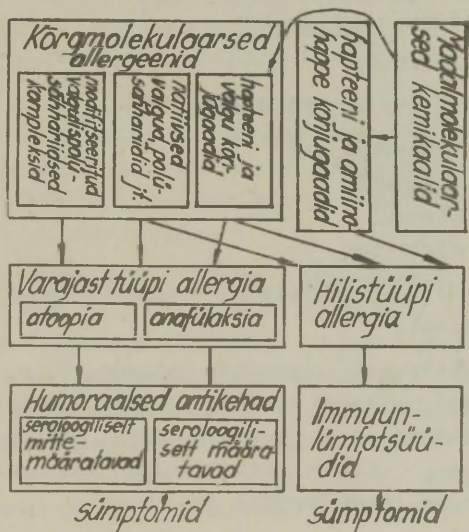
IV. Allergia eksogeensete antigeenide vastu

Allergiat põhjustavaid antigeene nimetatakse allergeenideks. Eksoallergeenideks võivad olla paljud antigeense ja mitteantigeense iseloomuga ained nii lihtsate keemiliste elementide kujul (jood, broom) kui ka keerukate valk- ja valkpolüsahhariidkompleksidena. Madalmolekulaarsed keemilised ühendid saavad antigeensed omadused alles peale ühinemist organismi valkudega (nahavalgud, leukotsüüdid, erütrotsüüdid, trombotsüüdid jne.). Kuid mitte alati ei vii keemiliste ühendite seostumine organismi valkudega antikehade ja allergia tekkele. Nii pole sulfaniilamiidide ja penitsilliini ühenditel seerumalbumiiniga allergeeni omadusi. Chase'i andmetel on oluline, et tekkiva ühendi isoelektriline punkt erineks natiivse valgu omast.

Oletatakse, et real juhtudel ei kutsu allergia kliinilist pilti esile eksoallergeen ise, vaid kompleks eksoallergeen - antikeha moodustab sekundaarse, endoallergeeni, ja haigussümptomeid põhjustab immuunreaktsioon sellele kompleksile. Sellist mehhanismi oletatakse pollinooside puhul (haigused, mis kutsutakse esile taimede ja puude tolmudega). Teiselt poolt oletatakse, et suurte komplekside antigeen - antikeha moodustumine võib mõnel juhul olla hoopis kaitse-reaktsiooniks, soodustades nende allergeenide fagotsütoosi ja eemaldamist organismist.

Allergeeni sensibiliseerivad omadused pole alati seotud vahetult organismi sattuva ainega, vaid sellest organismis tekkivate vaheproduktidega. Sel juhul on raske määrata ka allergeeni, mida kasutada allergia avastamiseks.

Organismis võivad allergeenid põhjustada kas tsirkuleerivate antikehade teket või hilistüüpi allergilisi reaktsioone. Skeem allergeenide keemilise struktuuri ja nende poolt põhjustatud reaktsioonide kohta on toodud joonisel 14.



Joon. 14. Allergia erinevad liigid sõltuvalt allergeeni iseloomust (L. Berrensi järgi).

A.D. Ado ja A.A. Polneri järgi jaotatakse eksoallergeenid järgmiselt:

I. Mitteinfektsioosse päritoluga.

1. Majatolm.
2. Epidermaalsed allergeenid.
3. Lihtsad keemilised ühendid.
4. Rohtude, lillede ja puude tolmud.
5. Toiduallergeenid:
 - a) loomse päritoluga;
 - b) taimse päritoluga.
6. Ravimid.

II. Infektsioosse päritoluga.

1. Bakterid.
2. Viirused.
3. Seened.
4. Algloomad.

Allergeene võib jaotada ka vastavalt nende sissepääsuteele organismi.

1. Inhalatsioonallergeenid: taimede, õite, puude tolmud; loomade karvad, juuksed, epiteel; hallitusseened ja nende spoorid; majatolm, puuvilla-, villa-, puudritolm; madalmolekulaarsed keemilised ühendid jm.
2. Seedetrakti allergeenid: loomse päritoluga toidud (liha, kala, piim, munad), taimse päritoluga toidud (tomatid, kakao, šokolaad, maasikad jm.), ravimid (aspiriin, püramidoon, veronaal jm.).
3. Injektsioonallergeenid: liigivõõrad vereseerumid, vereasenduslahused, ravimid, vaktsiinid, hormoonid, insektide torkega saadud antigeenid.
4. Naha kaudu toimivad allergeenid: madalmolekulaarsed ained kosmeetika-, puhastus- ja desinfektsioonivahendites.

1. Varajast tüüpi allergilised reaktsioonid

Anafülaktilise šoki näol esineb varajast tüüpi allergia inimesel harva, nimelt mõnede ravimallergia juhtude puhul: antibiootikumide, sulfaniilamiidide, joodi, novokaiini manustamisel. Sel juhul tekib sügelemine, urtikaaria, angioneurootiline ödeem, hüpotensioon ja bronhokonstriksioon. Võib järgneda surm.

Arthuse reaktsioon, mida kohtame inimesel samuti harva, võib esineda seerumtõvega haigetel kõrge pretsipiteeruvate antikehade nivooga seerumis. Lokalse seerumi süstimise puhul tekib siis Arthuse reaktsioon hemorraagiate ja nekroosiga.

Varajast tüüpi allergiliste fenomenide hulka kuulub ka seerumtõbi. Spontaanne seerumtõbi tekib liigivõõra seerumi ühekordse süstimise järgselt ja on seotud antikehade sünteesi algusega. Latentsperiood on seega 5 - 8 päeva. Vahel esinevad eelnevalt prodromaalnähud: punetus süstekohal, regionaarsete lümfisõlmede turse. Urtikaaria võib piirduda süstekohaga või olla üldine, üldnähtudest esinevad hüpotensioon, pulsi kiirenemine, oksendamine, kõhulahtisus, peavalu, müalgia, liigesevalud. Sagedased on ka neerude kahjustuse tunnused - oliguuria ja albuminuuria. Seega iseloomustab seerumtõbe sümptomite mitmekesisus ja paljude organite haaratus.

Seerumtõve sümptomid algavad koos antikehade ilmumisega tsirkulatsiooni. Lahustuvad kompleksid antigeen - antikeha, mis moodustuvad alguses antigeeni liia puhul, põhjustavadki haiguspildi. Kompleksid ringlevad veres ja lokaliseeruvad paljudes organites, millest on tingitud sümptomite mitmekesisus. Kõige enam ladestuvad kompleksid veresoontes ja neerupäsmakestes. Antikehade kontsentratsiooni tõusuga

veres ja antigeeni hulga vähenemisega hakkavad seerumtõve nähud taandarenema, kuivõrd antikehade liia puhul tekkivad immuunkompleksid eemaldatakse kiiresti ringlusest. Seega on haiguse kliiniline kulg kindlas seoses antigeeni hulga veres ja antikehade sünteesi intensiivsusega.

Seerumtõve iseloomustab immuunkomplekside aeglane moodustumine, mistõttu ei teki nii drastilisi nähte nagu anafülaksia puhul. Harva esineb seerumsokk vereringe ja hingamise raske puudulikkusega.

Vahel, kui ravim manustatakse depoonas, kulgeb ka ravimallergia seerumtõve taoliselt. Sel juhul püsib antigeen kaua organismis, antikehade süntees on aeglane ja võivad tekkida lahustuvad kompleksid antigeen - antikeha antigeeni liiaga. Seerumtõve sümptomeid kirjeldatakse penitsilliinallergia puhul.

Suure rühma allergilistest reaktsioonidest inimesel moodustavad reagiinide poolt põhjustatud patogeensed fenomenid e. a t o o p i a . Sel juhul avaldub allergia mitmesuguste nähtudena: heinapalavik konjunktiviidi ja ninasuulimaskesta katarraalse põletikuga, Quincke ödeem, nõgestõbi, kopsu funktsiooni häired (eosinofiilsed pneumooniad, bronhiaalastma), mao-sooletrakti häired (allergiline gastriit, enteriit jt.), südame-veresoonkonna häired, hematoloogilised nihked, artriidid, migreen, neuriidid, nefriidid.

R e a g i i n i d e s t põhjustatud allergia tekib ainult teatud antigeensete gruppide vastu. Selliste antigeenide hulka kuuluvad õite, taimede ja puude tolmud, maja-tolm, naha epiteel, karvad, suled, munavalk, seerumvalgud, mõned ravimid jt. Peale selle on reagiinide tüüpi allergia tekkimisel oluline allergeeni sissepääsutee organismi ja organismi teatud dispositsioon reagiinide moodustumiseks.

Reagiinid on termolabiilsed, nahka sensibiliseerivad IgE-antikehad. Nad seostuvad pikaajaliselt kudedega: nahaga, hingamistrakti, nina-, suu- ja silmade limaskestadega. Nii on astmahaigetel leitud bronhiaalepiteelil ja basaal-

membraanil IgE-antikehade ladestumine. Sealjuures toimub fikatsioon kiiresti, mõne minuti vältel.

Real juhtudel võivad reagiinid koos teiste faktoritega põhjustada allergilisi sümptomeid. Nii on enamasti bronhiaalastma patogeneesis põhiliseks infektsioosne allergia, kuid kõrvuti sellega võib esineda ka allergia majatolmu, toiduallergeenide jt. suhtes, mistõttu protsess süveneb või lisanduvad teised allergilised reaktsioonid: urtikaaria, limaskestade ärritusnähud jne.

Sageli on raske kindlaks teha haiguse allergilist geneesi ja haigust põhjustavat allergeeni. Anamnees ja allergilised nahatestid ei ole alati küllaldased spetsiifiliseks diagnostikaks. Nii ei peegelda nahatestid sageli ülemiste hingamisteede ja bronhiolide, seedetrakti sensibilisatsiooni.

Allergia diagnostikas kasutatakse mitmesuguseid provokatsiooniteste. Lihtsaimaks neist on nn. ekspositsioonitesti, mille puhul haige viiakse keskkonda, kus on oletatav allergeen. See test on vaid orienteeriv, sest peale spetsiifilise allergeeni mõjuvad siin ka mittespetsiifilised keskkonnafaktorid.

Provokatsioonitesti puhul viiakse allergeen organismi loomulikul teel: inhalatsioonallergeenid nasaalselt või inhalatsiooniga, seedetrakti allergeenid suu kaudu jne. Tekivad lokaalsed reaktsioonid (turse, punetus), mis avalduvad nasaalse testi puhul aevastamises, nohus, turses ja punetuses ninas; konjunktivaalse testi puhul - laugude punetuses, turses, pisarate-voolus; seedetrakti testi puhul - iivelduses, kõhulahtisuses, mao-sooletrakti röntgenoloogiliselt määratava motoorika häirumises. Sümptomite jälgimise kõrval võib provokatsioonitesti puhul määrata ka verepildi muutusi. Spetsiifilise allergeeni manustamine põhjustab nii trombotsüütide kui ka leukotsüütide hulga vähenemise. Provokatsioonitestide läbiviimisel on vastunäidustuseks rasked allergilised seisundid ja kaasnevad rasked haigused.

Toiduallergia puhul kasutatakse ka eliminatsioonitesti, jättes haige dieedist välja kõik oletatavat allergeeni sisaldavad toidud.

Kui on avastatud haigusnähte põhjustav allergeen, siis võib mittespetsiifilise desensibiliseeriva ravi kõrval kasutada desensibilisatsiooni või hüposensibilisatsiooni spetsiifilise antigeeniga. Spetsiifiline desensibilisatsioon on näidustatud juhtudel, kui allergia esineb vältimatute allergeenide suhtes - elutähtsad ravimid, elukutsega seotud allergeenid jne. Vastunäidustatused on infektsioonid allergiliste manifestatsioonidega organi piirkonnas, aktiivne kopsutuberkuloos, dekompenseeritud südamehaigused, maksa- ja neeruhaigused, türectoksiikos jne.

Spetsiifiliseks desensibilisatsiooniks süstitakse allergeeni tavaliselt nahaalusi tõusvates annustes. Mõnel juhul kasutatakse intrakutaanseid süste, harvem inhalatsiooni või suu kaudu manustamist. Allergomeetrilise tiitrimise teel tehakse kindlaks allergeeni minimaalne doos, mis annab veel positiivse nahareaktsiooni. Desensibiliseerivat ravi alustatakse allergeeni tiitritud kontsentratsiooniga ja edasi tehakse mitu ravikuuri tõusvates annustes. Arvatakse, et desensibiliseeriva ravi mõju põhineb allergeeni blokeerivate antikehade moodustumisel.

2. K o n t a k t a l l e r g i a

Ravimid ja madalmolekulaarsed ained võivad esile kutsuda ka hilistüüpi ülitundlikkusreaktsiooni - kontaktallergia -, mis kulgeb tavaliselt ekseemina. Dermatiit võib olla ödematoosse, erütematoosse või papulovesikulaarse iseloomuga. Enamasti haaratakse õhema epidermise kihiga naha piirkonnad - nägu, käeseljad jne.

Kontaktallergia põhjustavad madalmolekulaarsest ainest ja organismi valgust in vivo moodustunud konjugaadid. Tekkinud ühendil peab olema kõrge assotsiatsioonikonstant, et ta ei laguneks kiiresti ja saaks esile kutsuda immuunvastuste.

Sellele nõudele vastavad kõige enam kovalentsete seostega ühendid. Kontaktallergia kutsuvad esile nii inimesel kui ka meriseal sellised madalmolekulaarsed ühendid nagu p-fenüleendiamiin, 2,4-dinitrokloorbensool, pikriilkloriid ja salvarsaan. Ravimid ei anna tavaliselt ise kontaktallergiat, vaid nende kõrvalained ja laguproduktid. Peale keemilise aine on kontaktallergia tekkimisel oluline ka geneetilis-konstitutsionaalne dispositsioon.

Kontaktallergiale on iseloomulikud hilistüüpi allergia tunnused:

- 1) reaktsiooni esilekutsumiseks on vajalik 5 - 6 päevane latentsperiood peale antigeeni esmakordset manustamist;
- 2) positiivne nahareaktsioon tekib 24 tundi pärast antigeeni manustamist;
- 3) reaktsioon on rakkude abil ülekantav;
- 4) tsirkuleerivad antikehad ei võta osa reaktsioonist;
- 5) agammaglobulineemia puhul võib esineda kontaktallergia.

Kontaktallergia puhul sõltub spetsiifilisus hapteenist või hapteeni ja valgu seostumisalast, sest valguline kandja (autogeenne valk) pole immunogeenne. Kontaktallergia kindlakstegemisel nahatestide abil tuleb kasutada konjugaate: nahasisese süstitakse vastavat ainet lahustatuna haige enda seerumis.

V. Transplantatsiooniimmunitetid

Vastavalt eeltoodud definitsioonile reageerib organism igale elusrakule ja ainele, mis sisaldab geneetiliselt võõrast informatsiooni, immuunreaktsiooniga. See on aluseks ka transplantatsiooniimmunitedile: kui doonor ja retsipient

erinevad kasvõi ühe geeni osas, mis kontrollib koeantigeenide sünteesi, tekib retsipiendil immuunreaktsioon transplantaadi vastu ja viimane hukkub. See takistabki käesoleval ajal edukat transplantatsiooni, kuivõrd rea organite siirdamisel (neerud, kopsud, süda, maks jne.) ei ole kirurgiline tehnika enam probleemiks.

Transplantaadid jaotatakse olenevalt geneetilisest erinevusest retsipiendiga järgnevalt:

1) autogeenne transplantaat - ühe ja sama indiviidi kude kantakse ühest kohast teise;

2) süngeenne transplantaat - kude kantakse üle sama liigi geneetiliselt identsele indiviidile. Süngeenset transplantatsiooni kohtame väga harva: ainult ühemunakaksikutel ja loomade juures geneetiliselt puhta liini indiviididel;

3) allogeenne transplantaat - kude kantakse üle sama liigi geneetiliselt erinevale indiviidile;

4) ksenogeenne transplantaat - kude kantakse üle teise liigi indiviidile. Sellise transplantatsiooni puhul on doonori ja retsipiendi geneetiline erinevus kõige suurem.

Sõltuvalt geneetilisest erinevusest doonori ja retsipiendi vahel püüab organism allogeenset ja ksenogeenset transplantaati immuunvastusega ära tõugata.

Transplantatsiooni edukus ei sõltu mitte ainult geneetilisest erinevusest doonori ja retsipiendi vahel, vaid ka siirdatud organist. Nii infiltreeruvad veresoonte ja luuüdi transplantaadid kiiresti retsipiendi rakkudega ja hävivad. Seevastu sarvkesta transplantatsioon on edukas, sest sarvkest on halvasti veresoontega varustatud ja kaitstud retsipiendi rakkude sisenemise eest.

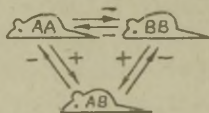
Transplantatsiooni reaktsiooni seaduspärasuste uurimiseks on kõige tavalisemaks ja paremaks mudeliks naha transplantatsioon. Allogeense naha transplantatsiooni puhul tekib alguses ve-

revarustus allpool asuvate kudedega, transplantaadi ääred laatuivad retsiipiendi kudedega, transplantaat vaskulariseeritakse. Transplantatsioonireaktsioon ilmneb 6. - 7. päeval: transplantaat tursub ja verevarustus halveneb. Vere-soontest väljuvad mononukleaarsed rakud, peamiselt lümfootsüüdid, transplantaadi piirkonda. Tekivad hemorraagiad. Degeneratiivsed muutused süvenevad kuni epiteeli täieliku destruktsioonini 10. - 11. päeval. Lümfoidse koe süsteemne reaktsioon väljendub tavaliselt kõige enam regionaarsetes lümfisõlmedes. Need suurenevad, sest tekivad suured idutsentrid pürioninofiilsete rakkude - blastidega.

Reaktsioon teisesele transplantaadile samalt doonorilt erineb vastusest esmasele transplantaadile, nagu erinevad ka primaarne ja sekundaarne immuunvastus teistele antigeenidele. Sekundaarse transplantaadi puhul on organism juba sensibiliseeritud ja seetõttu tekib transplantatsioonireaktsioon kiiremini. Esialgne transplantaadi vaskularisatsioon asendub kiiresti veresoonte tromboosi ja nekroosiga. Ägeda sekundaarse reaktsiooni puhul kulgeb reaktsioon nn. valge transplantaadi tüüpi (white graft): transplantaadis ei tekigi verevarustust ja destruktsiooni-protsessid algavad kohe peale siirdamist. Selline äge reaktsioon tekib, kui teine transplantaat kantakse üle järgmisel nädalal peale esmast ja seletub tsirkuleerivate antikehade kõrge nivooga.

Geneetiliste erinevuste olulisust ja seaduspärasusi on uuritud loomade puhastel liinidel. Puhta liini puhul, mis on saadud korduval perekonnasisesel õdede-vendade ristamisel, on kõik isendid antigeenselt identsed. Identsus ei avaldu mitte ainult geenide asetusel ja kujus, vaid ka igas üksikus geenis on ühed ja samad geenide alleelid. Kudede geneetilise identsuse tõttu ei teki puhta liini sisese transplantatsiooni puhul immuunreaktsiooni. Kui võtta kahe puhta liini A ja B isendid ja transplanteerida neilt kude ristamisel saadud hübriidile F_1 genotüübiga AB, siis ei teki samuti transplantatsioonireakt-

siooni (joonis 15). Kui aga transplanteerida kude hübriidilt F_1 vanematele, siis tekib transplantatsioonireaktsioon, sest hübriidi koed sisaldavad ka teise vanema antigeene. See näide illustreerib transplantatsioonireaktsiooni seaduspärasusi.



Joon.15. Vanemate ja esimese põlvkonna vaheline transplantatsioonireaktsioon (+ nahatransplantaat püsib, -nahatransplantaat hävib; R.V. Petrovi järgi).

1. Transplantatsiooniantigeenid

Kudede individuaalse erinevuse uurimine algas juba K. Landsteineri töödega ABO veregruppidest 1901.a. Käesoleval ajal on avastatud inimese erütrotsüütidel üle 14 antigeeni süsteemi ja üle 70 isoantigeeni. Skeem erütrotsüütide põhiliste antigeensete süsteemide ja isoantigeenide kohta on toodud joonisel 16. Erütrotsüütide isoantigeeni-

ABO	MN	Ss	Rhesus	Lewis	Kell	Kejjano	Lutheran	Duffy	Pn	Kidd	Joy
ABO	M	S	D C	E	Le ^a	K	Fy ^a	Lw ^a	P	Jk ^a	Tj ^a
ABO	N	s	d c	e	Le ^b	k	Fy ^b	Lw ^b	p	Jk ^b	Tj ^b

Joon.16. Erütrotsüütide isoantigeenid (R.V. Petrovi järgi).
dest pole kõik süsteemid transplantatsioonireaktsiooni puhul ühesuguse tähtsusega - olulisemateks peetakse ABO-süsteemi ja Rhesus-antigeenidest D-faktorit.

Erütrotsüütide antigeenide kõrval on siirdamisel suurema tähtsusega nn. t r a n s p l a n t a t s i o o n i - a n t i g e e n i d - pinnastruktuurid transplanteeritavatel rakkudel, mis põhjustavad retsiplendil immunreaktsiooni. Hiljem leiti, et transplantatsiooniantigeenid vastavad leukotsütaarsele antigeenidele. Ka trombotsüütides on leitud transplantatsiooniantigeene, kuid need on leukotsütaarsetest antigeenidest tunduvalt vähem aktiivsed. Sealjuures on lümfotsüütidel enam transplantatsiooniantigeene kui granulotsüütidel.

Viimase aja uuringud on selgitanud, et põhilisi transplantatsiooniantigeene determineerib hiirel süsteem H-2 ja inimesel HL-A. Süsteem HL-A (Human, Leukocyte A system) on ühe kromosoomi lookus, mis koosneb kahest sublookusest. Igal indiviidil on kaks transplantatsiooniantigeeni e. HL-A antigeeni sublookuse kohta. Sublookused kodeerivad viimaste uurimuste põhjal järgmisi antigeene: 1) HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11, Da 15, 22, 25; 2) HL-A 5, 7, 8, 12, 13, Da 6, 9, 18, 20, 23, 24, BB, FJH, Te 17, Te 18. Iga transplantatsiooniantigeen on erineva tugevusega: HL-A 2, HL-A 3, HL-A 5, HL-A 7, HL-A 12 indutseerivad intensiivse tsütotoksiinide moodustumise, antigeenid HL-A 2, HL-A 5 ja HL-A 12 on aktiivsed komplemendi sidumise reaktsioonis. Antigeeni tugevus on suhteline mõiste, sõltudes retsiplendil esinevatest antigeenidest.

Transplantatsiooniantigeenid langevad sugulastel sagedamini kokku kui juhuslikult valituil. Kõige tõenäosel on transplantatsiooniantigeenide sarnasus õdedel-vendadel, siis vanematel ja lastel. Laps pärib osa transplantatsiooniantigeenidest emalt, osa isalt. Siiski peetakse ema paremaks doonoriks, kuna arvatakse, et looteas indutseeritakse tolerantsus teatud ema antigeenide suhtes.

Leukotsütaarsete antigeenide sobivuse määramiseks doonoril ja retsiplendil kasutatakse seroloogilisi ning koe-kultuuride meetodeid ja in vivo teste. S e r o l o o -

g i l i s e d t e s t i d (leukoaglutinatsioon, lümfotsütotoksiline test, komplemendi sidumise reaktsioon) eeldavad monospetsiifiliste seerumite olemasolu leukotsütaarsete antigeenide vastu. Selliseid seerumeid on raske saada, sest seni ei ole eraldatud puhtakujulisi transplantatsiooniantigeene, mida saaks kasutada immuniseerimiseks. Seetõttu võetakse teatud leukotsütaarsete antigeenide vastu antikehi sisaldavad seerumid enamasti naistelt, kellel on olnud 2-3 rasedust. Nii saadakse nn. tüübispetsiifilised seerumid, mis ei vasta aga monospetsiifilistele seerumitele.

Leukoaglutinatsioon viiakse tavaliselt läbi mikromodifikatsioonis, hinnates tulemusi mikroskoopiliselt. Lümfotsütotoksilise testi puhul kasutatakse lümfotsüütide suspensiooni, millele lisatakse antiseerum ja komplement. Pärast inkubeerimist 37° juures hinnatakse surnud rakkude protsent, lähtudes nende värvumisest trüpaansinise mõjul. Komplemendi sidumise reaktsiooni puhul kasutatakse antigeenina tavaliselt trombotsüüte. Reaktsioon on mõnevõrra keerukam seltoodust. Transplantatsiooni antigeenide erinevust doonoril ja retsiplendil 1 - 2 antigeeni osas ei peeta veel vastunäidustuseks transplantatsioonile.

K o e k u l t u u r i d e m e e t o d e i s t kasutatakse doonori ja retsiplendi sobivuse määramiseks kõige enam lümfotsüütide blasttransformatsiooni testi segakultuuridega (mixed cultures). Doonori ja retsiplendi lümfotsüütide segakultuuris sõltub transformeerunud rakkude hulk uuritavate leukotsütaarsete antigeenide erinevusest. Moskva teadlaste uuringute põhjal võib blastide ja üleminekuvormide protsent kõikuda segakultuurides 7 - 30 piires. Rakkude transformeerumine vähem kui 10 % ulatuses viitab doonori ja retsiplendi antigeenide sarnasusele ja seega transplantatsiooni õnnestumisele.

Doonori ja retsiplendi sobivust saab määrata ka i n v i v o. Neid teste on aga keerukas läbi viia ja kasutatakse praktiliselt vähem. Lümfotsüütide ülekande testi puhul süstitakse doonorile intrakutaanselt retsiplendi lümfotsüüte. Nahareaktsiooni intensiivsus sõltub siin retsi-

piendi ja doonori antigeenide sobivusest. Nn. kolmanda partneri testi puhul transplanteeritakse alguses nahka retsi-
piendilt indiferentsele kolmandale partnerile ja kahe nädala pärast kantakse samale indiferentsele partnerile üle nahatransplantaadid potentsiaalsetelt doonoritelt. Kõige sobivamaks loetakse doonorit, kellelt võetud transplantaat eemaldub kõige kiiremini.

Käesoleval ajal on teostatud hulgaliselt transplantatsioone, mis võimaldavad hinnata leukotsütaarsete antigeenide osatähtsust transplantatsioonil. N. Kissmeyer-Nielseniga koostööna saadakse enamasti head tulemused doonori ja retsi-
piendi erinevuse puhul ainult ühe transplantatsiooniantigeeni osas. Transplantaat püsib siis aastaid. Kahe antigeeni erinemise korral hukub transplantaat rohkem kui pooltel juhtudest. Peale selle võib esineda aktiivne või hüperaktiivne transplantaadi äratõukamine isikutel, kellel oli enne transplantatsiooni antikehi transplantaadi antigeenide suhtes. Sellised antikehad tekivad vereülekan-
te, hemodialüüside ja korduvate raseduste järgselt.

2. T r a n s p l a n t a t s i o o n i i m - m u n i t e e d i m e h h a n i s m

Organismi reaktsioon transplantaadile sõltub põhiliselt rakulistest immunoloogilistest mehhanismidest. Tekkivad morfoloogilised muutused transplantaadis ja selle ümber on iseloomulikud hilistüüpi allergilistele reaktsioonidele. Transplantaadi ümber ja veresoontesse kogunevad lümfotsüüdid, histiotsüüdid ja plasmarakud. Infilteeruvad rakud destrueerivad transplantaati otseselt ja ka veresoonte umbumise tõttu tekiv isheemia soodustab selle hävimist.

Osa infiltraadi rakke (histiotsüüdid, makrofaagid) fagotsüteerivad transplantaadi rakke ja põhjustavad nii vii-

maste destruktiooni. Immuunlümfootsüüdid aga reageerivad spetsiifiliselt transplantaadi rakkudega, põhjustades viimaste destruktiooni ja hävides ka ise.

Lümfootsüütide ja seega hilistüüpi allergia suurt osatähtsust transplantatsioonimmunitedi näitab rida fakte.

1. Koekultuurides on retsiptendi immuunlümfootsüütidel tsütopatoogene efekt doonori epiteliaalsete rakkude suhtes.
2. Doonori kude ei hävi rakkudele läbipääsmatus difusioonkambris, hukkub aga retsiptendi lümfisõlmede sensibiliseeritud rakkude lisamisel.
3. Transplantatsioonimmunitedi saab üle kanda lümfootsüütide abil.
4. Nahatestid transplantaadi antigeenidega kulgevad hilistüüpi allergiliste reaktsioonidena.
5. Hodgkini tõve puhul on nii hilistüüpi allergia kui ka transplantatsioonireaktsioon pidurdatud.

Olgugi et rakulised mehhanismid on transplantatsioonimmunitedi puhul peamised, ei saa täielikult eitada humoraalsete antikehade osatähtsust. Nii esinevad infiltraadis transplantaadi ümber ka plasmarakud, mis arvatavasti sünteesivad antikehi transplantaadi rakkude vastu. Allotransplantatsiooni puhul on leitud veres nii täis- kui ka poolantikehi - hemaglutiniin, leukoaglutiniin, tsütotoksiin. Koekultuurides on näidatud teatud antikehade tsütotoksiline toime doonori rakkude suhtes.

Arvatakse, et humoraalsed antikehad on olulised nii soliidsete transplantaatide puhul kui ka lümfoidse koetransplantatsioonil. Kaudseks tõendiks antikehade osa kohta on fakt, et agammaglobulineemia-haigetel (antikehade süntees puudulik, aga hilistüüpi allergia normis) püsivad transplantaadid kauem ja transplantatsioonireaktsioon kujuneb välja aeglasemalt. Transplantatsioonimmunitedi ülekande

seerumi abil pole tavaliselt õnnestunud. Mõnede andmete järgi on selleks tarvis kas seerumit väga suurtes kogustes või seerumist eraldatud γ -globuliini.

Kuid mitte alati ei aita antikehad kaasa transplantaadi hävimisele, vaid teatud tingimustes soodustavad vastupidi transplantaadi kasvu (enhancement). On leitud, et transplanteeritud kasvaja või normaalne kude hakkab intensiivsemalt kasvama, kui retsiipiendile on eelnevalt süstitud transplantaadi rakkude ekstrakti või antikehi transplantaadi vastu. See fenomen osutus spetsiifiliseks doonori transplantaatsiooni-antigeenide suhtes.

Transplantaatsiooni-antigeenide või transplantaadi kasvu soodustamine on antikehade liigist ja hulgast organismit, transplantaadi rakkude pinnal asetsevate antigeenide iseloomust, doonori ja retsiipiendi erinevusest või lähedusest. Oluliseks peetakse transplantaadi kasvu soodustamisel IgG-antikehade elektroforeetilisel kiiresti liikuvat komponenti (IgG₁). Seega oleks vajalik suunata transplantaatsiooni-antigeeni IgG₁-antikehade tekke suunas.

Enhancement-efekti tekkemehhanismi kohta on kolm oletust:

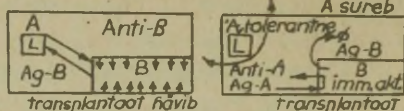
1) antikehad seovad või modifitseerivad transplantaadi antigeene nii, et antigeenest stiimulist ei piisa immuunvastuse tekkimiseks. See oletus ei seleta antikeha väikeste hulkade transplantaatsiooni-antigeeni pidurdavat toimet;

2) antikehad pidurdavad immuunreaktsiooni lümfoidses süsteemis;

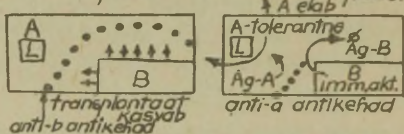
3) antikehad blokeerivad transplantaadi antigeene tsütotoksiliste antikehade ja sensibiliseeritud lümfotsüütide eest (joon. 17).

Kahte viimast oletust võib pidada tõenäosemaks.

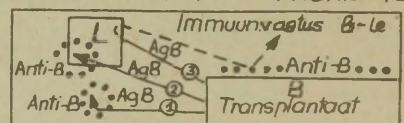
I. Transplantatsioonireaktsioon II. Runt-disease



Passiivset esilekutsutud enhancement
 III. Transplantatsiooni puhul IV. Runt-disease'i puhul



V. Enhancement-mehhanismid



Joon. 17. L - lümfoidne süsteem.

3. Transplantaadi reaktsioon retsiipiendi vastu

Kudede siirdamisel teatud tingimustes transplantaat ei hukku, vaid reageerib aktiivselt retsiipiendi vastu ja võib põhjustada viimase surma. Sellist n.-ö. kohtade vahetamist retsiipiendi ja transplantaadi vahel võib tingida immunoloogilise funktsiooni pidurdatus retsiipiendil kas loomulikult ealise areaktiivsuse tõttu või kunstlikult röntgenkiirituse, immuunsuppressantide abil. Sealjuures peavad transplantaadi rakud olema elujõulised, kõrge immunoloogilise potentsiga täisealise indiviidi rakud. Kõige tugevamad reaktsioonid saab lümfoidsete rakkude poolt rikaste kudede ülekandel. Reaktsiooni intensiivsus sõltub ka ülekantud rakkude hulgast.

Esmalt avastati transplantaadi reaktsioon retsipleri vastu vastsündinuil ja nimetati "r u n t - d i s e a s e" (mahajäämuse haigus), kuivõrd põhiliseks tunnuseks oli mahajäämine arengus (M. Simonsen, W.J. Dempster, 1953). Runt-disease iseloomustab eeskätt muutustega lümfisüsteemis, kuhu transplantaadi rakud satuvad. Alguses prolifererivad rakud, moodustuvad plasmarakud; põrn ja maks suurenevad. Hiljem asenduvad proliferatiivsed muutused atroofia ja fibroosiga. Areneb hemolüütiline aneemia, dermatiit, diarröa. Arvatakse, et surma põhjustab retsipleri rakkude pooldumise pidurdumine.

Analoogilist haiguspilti kohtame kiiritustõvehaigetel pärast luuüdi transplantatsiooni. Sel puhul tekkivat sümp-tomite kompleksi nimetatakse s e k u n d a a r s e k s h a i g u s e k s , kuivõrd haigus pole seotud kiiritus-tõvega. Sisuliselt on see samuti transplantaadi reaktsioon retsipleri vastu. On andmeid, et kiiritustõve puhul võib embrüonaalkoe ülekanne anda hea efekti. Arvatavasti oma immunoloogilise areaktiivsuse tõttu ei põhjusta embrüonaalkoed sekundaarset haigust. Retsipleri organismis juba "kõp-senud" embrüonaalkude on aga muutunud tolerantseks retsi-pleri antigeenide suhtes.

Nagu transplantatsiooniimmunitet, nii on ka trans-plantaadi reaktsioon retsipleri vastu tingitud geneetili-sest erinevusest doonori ja retsipleri vahel. Katsed hiir-tega on näidanud, et retsipleri ja doonori erinevuse puhul nõrkade transplantatsiooniantigeenide osas ei lõpe retsi-pleri haigus tavaliselt surmaga. Analoogiliselt transplan-tatsioonireaktsioonile saab ka runt-disease'i puhul enhance-ment-efekti, kui samaaegselt transplantatsiooniga kanda üle doonori valkude vastast seerumit. See pidurdab transplan-taadi reaktsiooni retsipleri vastu (joon. 17). Võrreldes transplantatsiooniimmunitediga on transplantaadi reaktsi-onil retsipleri vastu ka erinevaid seaduspärasusi. Nii on transplantatsiooniimmunitet kõige tugevam ksenogeensete kudede ülekanDEL, transplantaadi reaktsioon retsipleri

vastu aga puudub suure liigilise erinevuse puhul (näit. kana ja imetaja).

Tavaliselt vaadeldakse transplantatsioonimmuniteti kui siirdamise edukust takistavat reaktsiooni. Füsioloogilisest aspektist aga on transplantatsioonimmuniteedi ülesandeks kaitsta organismi ühelt poolt runt-disease'i ja teiselt poolt muteeruvate rakkude arenemise ja paljunemise vastu.

VI. Autoimmuunsed haigused

1. Etioloogia ja patogenees

Autoimmuunse protsessi tekkimiseks on kaks võimalust: 1) häire tõttu immuunkompetentses süsteemis kaob tolerantsus oma antigeenide suhtes; 2) teatud koekomponent, mis varem ei avaldanud mõju organismile, osutub antigeenseks.

F. Burnet oletas, et autoimmuunsed fenomenid tekivad häire puhul immuunkompetentses süsteemis. Ta lõi originaalse kontseptsiooni, mille aluseks on idee nn. keelatud (forbidden) kloonidest. F. Burneti arvates tekivad somaatiliste protsesside mutatsiooni puhul mutantsed lümfoidsed rakud, mis on agressiivsed keha normaalsete antigeenide suhtes. Seega lakkab immuunkompetentne süsteem õigesti eristamast "oma" ja "võõrast". Selline autoimmuunse protsessi tekkemehhanism on sarnane transplantaadi reaktsioonile retsiipiendi vastu. Runt-disease'i puhul esineb doonori immuunkompetentse koe reaktsioon retsiipiendi kudede suhtes, autoimmuunsete fenomenide puhul aga reageerivad organismi enda immuunkompetentsed rakud oma kudede vastu. Runt-disease'i sümptomid sarnanevad autoimmuunsete haiguste (dermatiidid, aneemiad ja kollageennoosid) tunnustega.

Paljud autorid peavad immuunkompetentse süsteemi sellise häire puhul põhiliseks tühimuse puudulikkust. Tühimuses toimub kas "keelatud" kloonide ülemäärane proliferatsioon või on puudulik autoreaktiivsete lümfotsüütide eemaldamine nende passaažil läbi tühimuse. Mõnede autoimmuunsete haiguste puhul, nagu myasthenia gravis, lupus erythematoses, hemolüütiline aneemia, on täheldatud tühimuses patoloogilisi muutusi (idutsentrite tekkimine, tühimuse proliferatsioon, tümoomi väljakujunemine) ja saadud teatud raviefekt tühimuse eemaldamisel.

Immuunkompetentse süsteemi häire tõttu tekivad autoimmuunne reaktsioon tuleb arvesse juhtudel, kus on tegemist paljude organite autoimmuunse kahjustusega, nagu lupus erythematoses ja mitmed autoimmuunsed sündroomid (türeoidiidi, atroofilise gastriidi, pernitsioosse aneemia, Addisoni tõve ja suhkurtõve mitmed kombinatsioonid). Sama mehhanismi oletatakse ka kanade teatud liinil esineva spontaanse kroonilise hüpotüreoidismi ja hiirte autoimmuunse aneemia patogeneesis. Mõnede autorite arvates tuleb viimasel juhul arvesse ka viiruste kahjustav mõju.

Lümfoidse süsteemi hea- ja pahaloomulise proliferatsiooni puhul (krooniline lümfadenos, lümfosarkomatoos ja lümfogranulomatoos) täheldatakse ka autoimmuunseid reaktsioone: esinevad erütrotsüütide, leukotsüütide- ja trombotsüütidevastased antikehad. See tõendab lümfoidse süsteemi häirete osatähtsust autoimmuunse protsessi tekkimisel.

Teised autoimmuunsete fenomenide väljakujunemisele viivad faktorid sõltuvad organismi autogeensest testkomponentidest. Teatud organid ja koed on füsioloogiliselt eraldatud immuunkompetentsest süsteemist, mistõttu nende suhtes pole organismil kujunenud immunoloogilist tolerantsust. Kui neid füsioloogilisi barjääre kahjustavad viirused või mikroobide fermentid, traumad vms., siis tekib nende kudede kokkupuutel lümfoidse süsteemiga autoimmuunne reaktsioon. Füsioloogilise isoleerituse häirumise tõttu ku-

junevad autoimmuunsed protsessid testises, läätstes, ajus. Varem arvati sellesse gruppi ka kilpnäärme immuunpatoloogia, kuid viimaste uurimuste põhjal tsirkuleerib türeoglobuliin väikestes hulkades veres ja lümfis. I.M. Ljamperti järgi puudub immunoloogiline tolerantsus tunduvalt suurema hulga koeelementide, näiteks rakusiseste antigeenide ja kudede suhtes, mis on eraldatud immuunkompetentsest süsteemist mitteantigeensete ainete poolt või paiknevad vere-soohtevaases koes.

Järgmise mehhanismina autoimmuunse reaktsiooni käivitamisel tuleb nimetada mikroobide ja kudede ühiste antigeenide tõttu tekkinud organi kahjustust mikroobidevastaste antikehade mõjul. Sellised ühised antigeenid on leitud südamekoel ja A-grupi B-hemolüütilisel streptokokil, neerukoel ja 12. tüübi streptokokil ja jämesoole antigeenidel Escherichia Coli O14 tüübiga. Streptokokivastaste antikehade fikseerumist südamekoe elementidega loevad paljud autorid üheks oluliseks mehhanismiks reumatismi patogeneesis. Streptokoki antigeeni fiksatsioon neerupäsmakestes esineb glomerulonefriidi puhul ja arvatavasti on streptokoki antigeeni kompleksid vastavate antikehadega üheks selle haiguse patogeneetiliseks lüliks. Escherichia Coli O14 tüübiga seletatakse autoimmuunset mehhanismi haavandilise koliidi patogeneesis.

Immuunreaktsioon võib tekkida ka mitmete faktorite (füüsikalised, keemilised, infektsioossed) mõjul muutunud koe komponentide suhtes, mis uute determinantide tõttu on organismile antigeenseks stimuliks. Antikehad ja immuunlümfotsüüdid, mis tekivad patoloogiliselt muutunud kudede vastu, võivad anda ristreaktsiooni normaalsete koe komponentidega, kahjustades neid ja lülitades käiku progresseeruva autoimmuunse protsessi. Viimasel ajal rõhutatakse eriti viiruste kahjustavat mõju autoimmuunse protsessi tekkel. Nii on hepatiidide puhul leitud nn. austraalia antigeen, mis arvatavasti on seotud vii-

rusega. Viiruse osatähtsust on näidatud ka autoimmuunse hemolüütilise aneemia ja glomerulonefriidi tekke suhtes hiirtel. Võimalik, et viirused moodustavad ka komplekse kehaalguga ja muudavad nii viimase antigeenseks.

Kudede normaalsed antigeenid võivad muutuda ka konjugeerimisel haptteenidega. Siia rühma kuuluvad keemiliste ja raviainete (sedormiid, hinidiin, püramidoon) poolt põhjustatud trombotsütopeeniad, leukopeeniad ja hemolüütilised aneemiad. Sel puhul tekkivad antikehad kahjustavad vere vormelemente ainult vastava keemilise aine ja komplemendi juuresolekul. Haptteeni-valgu konjugaadi poolt põhjustatud kahjustusi saab lugeda autoimmuunseteks juhul, kui immuunreaktsioon on suunatud kogu kompleksi, mitte ainult eksogeense faktori, haptteeni vastu. Ka organismi antigeeni aggregerumine (näit. γ -globuliin) võib muuta ta organismile võõraks.

Seega põhjustavad paljud immuunsüsteemist või antigeeni iseloomust sõltuvad faktorid organismi reaktsiooni oma kudede vastu. Kudede autoimmuunses kahjustuses etendavad osad e r i m e h h a n i s m i d :

- 1) autoantikehade agressiivne toime;
- 2) komplekside antigeen - antikeha mõju;
- 3) immuunlümfootsüütide osa.

Kudedevastaste autoantikehade uurimisel erinevate haiguste ja eksperimentaalsete mudelite puhul selgus, et alati ei ole reaktsioon oma kudede vastu autoimmuunse sündroomi või haiguse põhjuseks. Mõnede autorite (P. Grabar, A.M. Monajenkov) järgi esineb organismis pidevalt teatud minimaalne hulk nn. normaalseid kudedevastaseid autoantikehi, mis on seotud rakkude uueningimisprotsessi ja intermediaarse ainevahetusega. Viimasel juhul täidavad normaalsed antikehad transpordifunktsiooni: ühinedes metaboliitide ja rakkude laguproduktidega, kannavad globuliinid neid edasi vajalikku kohta. A.M. Monajenkovi järgi peegeldab vastavate autoantikehade tase antud organi funktsio-

naalset seisundit: südame koormuse tõstmisel tõuseb anti-kardiaalsete antikehade kontsentratsioon jne.

Patoloogiliste protsesside puhul tõuseb kudede vastaste antikehade hulk tunduvalt. Viimased võib jagada kolme rühma. 1) kaitsva funktsiooniga antikehad, 2) antikehad, mis ei mõjuta patoloogilist protsessi, 3) agressiivse toimega antikehad. Koe lagunemise ja nekrooside puhul tekkivad antikehad ühinevad arvatavasti patoloogilise koega ja aitavad nii organismil sellest vabaneda. Võimalik, et kaitsva funktsiooniga antikehad ühinevad ainult muutunud koega ja mitte normaalsega, nii selektuks nende apatogeenne iseloom. Reaaljuhtudel kulgeb autoantikehade reaktsioon antigeeniga sümptomiteta. Sel juhul viitavad nad vaid patoloogilisele protsessile ja võivad olla teatud diagnostilise väärtusega.

Autoantikehade kahjustav toime avaldub mitmel viisil.

1. Tsütotoksilise toime puhul on autoantikeha spetsiifilised antideterminandid suunatud koerakkude või mitterakkuliste elementide (kollageen, elastiin) pinnastruktuuris olevate determinantide vastu ja seetõttu põhjustab reaktsioon antigeen - antikeha koekahjustuse. Tsütotoksilise toime mehhanismis on oluline kas komplemendi aktiveerimine, aglutinatsioon või autoantikehade adsorbeerumine rakkudele in vivo. Nii aktiveerivad kilpnäärme mikrosomaalse fraktsiooni vastu suunatud antikehad komplemendi ja annavad tsütotoksilise efekti Hášimoto türeoidiidi puhul. Külmaglutiniinide ja spermaaglutiniinide kahjustav toime seisneb aglutinatsiooni põhjustamises. Inkompleetsed antikehad leukotsüütide ja trombotsüütide vastu adsorbeeruvad vastavatele vere vormelementidele ja on nii immuungranulotsütopeenia ja immuuntrombotsütopeenia põhjuseks. Kaasasündinud hemolüütilise aneemia puhul adsorbeeruvad soojaautoantikehad erütrotsüütidele.

2. Arthuse-tüüpi reaktsioonide põhjustamine, mis viivad veresoonte kahjustusele. Sellist mehhanismi oletatakse

nodoosse periarteriidi, glomerulonefriidi ja reumatismi patogeneesis.

3. Neutraliseeriv ja pidurdav toime. Näiteks vähendavad mao intrinsic factor'i vastu suunatud antikehad B₁₂-vitamiini sidumise võimet normaalses maomahlas.

4. Autoimmuunne stimulatsioon. Oletatakse, et teatud autoantikehad võivad stimuleerida kudede kasvu analoogiliselt enhancement-fenomenile. Võimalik, et see mehhanism on oluline difuusse (sõlmelise) struuma retsidiivide puhul.

Autoantikehade praktilisel määramisel ei ole paljudel juhtudel selge, millise koekomponendi vastu on antikeha suunatud ja milline on tema patogeneetiline osatähtsus. Kudede vastaseid antikehi määratakse enamasti organi suspensiooni või ekstrakti abil. Seetõttu sõltub määratud antikehade organspetsiifilisus vastavate koekomponentide iseloomust. Nii on kilpnäärme, läätse- ja spermatoosididevastased antikehad organspetsiifilised, aga neerur-, südame-, maksa- ja liigestevastased antikehad annavad ristreaktsioone teiste organitega. Viimasel juhul oleks vajalik eraldada kudedest organspetsiifiline antigeen või spetsiifiline koefraktsioon antikehade määramiseks.

Kudede vastaste antikehade patogeneetiline osatähtsus on paljudel juhtudel vaieldav. Autoantikehade tsütotoksiline toime on ilmne immuunhematoloogiliste haiguste ja Hašimoto türeoidiidi puhul. Reumatismi, glomerulonefriidi ja hepatiidide osas lähevad aga arvamused lahku: V. I. Ioffe, A. I. Nikolajev, I. Gear omistavad sel puhul antikehadele kahjustavat osa, kuid A. I. Nesterovi, I. R. MacKay jt. järgi näitavad autoantikehad nende haiguste puhul vaid põletikulis-destruktiivse protsessi intensiivsust. L. Lemaire, J. Debray jt. arvavad, et tekkinud autoantikehadel on patogeneetilist tähtsust protsessi progresseerumisel ja üleminekul krooniliseks. Nii saaks seletada retsidiiveeruvate hepatiidide ja pankreatiidide teket, müokardi infarkti komplikatsioonide postinfarktilise Dressleri sündroomiga jne.

Oluliseks autoantikehade kahjustava toime tunnuseks peetakse antikehade fikseerumist kudedega. Real juhtudel on leitud paralleelsus antikehade fikatsioonil kudedega ja kahjustusel. Fikseerunud antikehad mõjutavad peamiselt pindmisi rakkude antigeene. Arvatakse, et sügavamal asetsevate antigeenide vastased antikehad ei saa fikseeruda vastava antigeeniga ja seetõttu puudub neil agressiivne toime.

Komplekside antigeen-antikeha kahjustav osa ilmneb eriti selgelt nefriitide puhul nii kliinikus kui ka eksperimentis. Immuunfluorestsentsmeetodi abil on leitud neerupäsmakestes nii antikehade, antigeeni (peamiselt streptokoki) kui ka komplemendi fiksaatsioon. Neerupäsmakesest on elueeritud antikehad kõrges tiitris. Neerupäsmakestes võivad ladestuda erinevad kompleksid antigeen - antikeha ja see on mitmesuguste haigustega kaasneva nefriidi põhjuseks. Nii on malaariahaigetel tekkiva nefrootilise sündroomi puhul leitud neerupäsmakestes malaaria antigeeni ja vastavate antikehade kompleksid, lupus-nefriidi puhul - DNA ja vastavad antikehad. Selliste komplekside fikseerumine neerupäsmakestes, eeskätt basaalmembraanil põhjustab selle kahjustust ja basaalmembraanivastaste antikehade moodustumist, mis soodustab progresseeruva protsessi teket.

Immuunkompleksid võivad põhjustada patoloogilise protsessi ka liigestes - synovitis villosa.

Immuunkomplekside kahjustav toime ilmneb vaid teatud kindlate tingimuste puhul: kompleksis peab olema antikehade liig, oluline on kompleksi fikseerumine, komplemendi osavõtt reaktsioonist, aktiivsete ainete vabanemine.

Viimasel ajal on hakatud eriti uurima immuunlümfootsüütide osa autoimmuunsete fenomenide tekkimisel. Paljudel juhtudel pole leitud paralleelsust organi kahjustusel ja autoantikehade esinemisel, aga morfoloogilised muutused on korrelatsioonis hilistüüpi ülitundlikkuse reaktsioonidega. Eksperimentaalselt esilekutsutud

türeoidiiti, allergilist entsefalomüeliiti ja aspermatogeneesi on õnnestunud ka üle kanda immuunlümfotsüütide abil. Inimesel esinevate arvatavate autoimmuunsete haiguste puhul on leitud sageli positiivsed hilistüüpi allergilised reaktsioonid (nahatestid, lümfotsüütide blasttransformatsioon, leukotsüütide migratsiooni pidurdus). Nii saadi leukotsüütide migratsiooni pidurdus vastavate antigeenidega 81 - 100 %-l Hasimoto türeoidiidi, pernitsioosse aneemia, Addisoni tõve, lupus erythemotodes'e ja Dressleri sündroomiga haigetel.

Morfoloogilised muutused mõnede eksperimentaalsete autoimmuunsete protsesside ja autoimmuunhaiguste puhul viitavad immuunlümfotsüütide osavõtule protsessist. Histoloogiliselt iseloomustub reaktsioon lümfotsüütide ja histiootsüütide kogunemisega väikeste veresoonte, peamiselt veenide ümber. Tekivad infiltraadid. Immuunlümfotsüüdid võivad põhjustada spetsiifilise antigeeni - raku liikuvuse pidurduse või avaldada tsütolüütilist toimet. Tavaliselt hävib lõpuks ka immuunlümfotsüüt ise.

Samal ajal kui immuunlümfotsüüdid on prevaleerivaks kahjustavaks faktoriks, avaldavad sageli autoantikehad sünergistlikku mõju. Nii ei põhjusta antikehad eksperimentaalse allergilise orhiidi puhul aspermatogeneesi, kuid fikseeruvad koega ja soodustavad põletikulise protsessi teket.

2. Autoimmuunsed haigused ja nende eksperimentaalsed mudelid

Eeltoodust järeldub, et autoantikehade ja immuunlümfotsüütide spetsiifilisust ja patogeneetilist osatähtsust on sageli raske kindlaks määrata. Veelgi keerukam on küsimus, millal võib rääkida autoimmuunsest haigusest, mille puhul autoimmuunsed reaktsioonid etendavad peamist patoge-

neetilist osa, ja millal on autoimmuunne reaktsioon ainult patoloogilise protsessi tagajärg.

E. Witebsky järgi on kriteeriumid autoimmuunsete haiguste eristamiseks järgmised:

1) vabade tsirkuleerivate ja rakuliste antikehade esinemine vastava koe antigeeni suhtes;

2) spetsiifilise antigeeni kindlakstegemine, mille vastu on suunatud immuunreaktsioon;

3) sama antigeeni vastu tekivad antikehad ka eksperimentis loomal;

4) immuniseerimisel antud antigeeniga kahjustub katseloomal vastav organ sarnaselt inimese haigusele;

5) haigusprotsessi saab üle kanda seerumi või immuunkompetentsete rakkude abil.

E. Witebsky järgi vastab nendele nõuetele krooniline türeoidiit, orhiit ja allergiline entsefalomüeliit.

Paljud autorid on kritiseerinud E. Witebsky loetletud autoimmuunse haiguse tunnuseid, eriti just haiguse eksperimentaalse mudeli osas. Arvestades liigilisi erinevusi ja geneetilise dispositsiooni osatähtsust haiguste patogeneesis, pole paljudel juhtudel võimalik luua selliseid inimese patoloogiale sarnaseid haigusmudeleid. I.R. MacKay ja F. Burneti järgi on autoimmuunse haiguse olulised tunnused järgmised:

1) spetsiifilised autoantikehad veres, immunoglobuliinide fikseerumine koes, lümfotsüütide ja plasmarakkude infiltraadid kahjustatud organis;

2) mitmesuguste autoimmuunfenomenide koosinemine;

3) vähem määravad tunnused: γ -globuliini tõus vereseerumis, komplemendi tiitri langus, haigussümptomite osaline kadumine kortikoidravi puhul.

Seega pole autoimmuunse haiguse määratlus kindlapiiri-

line. See on seletatav praeguse uurimisetapiga, kui enamusel juhtudest pole toimivat autoantigeeni puhtal kujul eraldatud ja ka patogeneetilised mehhanismid on tihti hüpoteetilised. Seetõttu on sageli vaieldav, kas autoimmuunsed mehhanismid on peamised haiguse patogeneesis või on avastatavad autoantikehad ainult protsessi sekundaarseks tagajärjeks.

Paljude autoimmuunsete haiguste klassifikatsioonide hulgas tuleb lugeda õnnestunumaks F. Burneti (1962) ja V. I. Ioffe (1963) toodud jaotust. Nende klassifikatsioonide aluseks on autoimmunisatsiooni põhjustavad faktorid, autoantigeeni tüüp ja immuunreaktsioonide iseloom (tabel 5).

Esimesse autoimmuunsete haiguste gruppi viib F. Burnet Hašimoto türeoidiidi, idiopaatilise Addisoni tõve, ägeda entsefalopaatia, polüneuriidi, sclerosis multiplex'i. V. I. Ioffe järgi kuuluvad siia gruppi n.-ö. tõelised autoimmuunsed haigused, mille puhul on immuunreaktsioon suunatud organspetsiifiliste antigeenide vastu.

Teise grupi moodustavad haigused, mida iseloomustavad autoantikehad paljude mitteorganspetsiifiliste antigeenide vastu. Tegemist on nähtavasti immunogeneesi häiretega, "keelatud" kloonide proliferatsiooniga. Sellise mehhanismiga tekivad V. I. Ioffe järgi autoimmuunsed tsütopeeniad ja kollagenoosid.

Kolmandasse gruppi viivad F. Burnet ja V. I. Ioffe haigused, mille tekkimisel on peamiseks organite ja kudede kahjustus infektsioossete, keemiliste ja füüsikaliste faktorite mõjul või komplekssete antigeenide moodustumine eksogeensete ainete mõjul. Burneti järgi kuuluvad siia gruppi reumatism, glomerulonefriit, sekundaarne hemolüütiline aneemia; V. I. Ioffe järgi glomerulonefriit, hepatiidid, allergilised tsütopeeniad. V. I. Ioffe viib reumatismi kollagenooside rühma.

Iseseisva neljanda grupi moodustavad Burneti järgi hüpergamma globulineemiad ja makroglobulineemiad, mille immunogenees pole selge.

Autoimmuunsete haiguste klassifikatsioon

Haiguste grupp	F. Burneti klassifikatsioon (1962)	V. I. Ioffe klassifikatsioon (1963)					Autoallergilise mehhanismi osa
		Haigused	Antigeenid	Immunoloogilise protsessi mehhanism	Seroloogilised nihked		
1	2	3	4	5	6	7	
I	Hašimoto tõbi, idiopaatiline Addisoni tõbi, äge entsefalopaatia, polüneuriit, sclerosis multiplex	Tõelised autoimmuunsed haigused	Organspetsiifilised auto- loogsed; eksperimendis ka homo- ja heteroloogsed	Tavaline (immuni- satsioon aktiivse antigeeni- niga)	Tõisanti- kehade moodus- tumine	++	
II	Kaasasündinud hemolüütiline aneemia, lupus erythematodes, reumatoidart- riit, dermatomüosiit	Verehaigu- sed (kaasasündinud hemolüüti- line anee- mia, trombopeenili- ne purpu- ra), kollageenoosid	Ei ole organ- spetsiifili- sed	Homeostaa- tilise kontrol- li häire	Inkomp- leetsed autoan- tikehad	+	

	1	2	3	4	5	6	7
III		Reumatism, glomerulo- nefriit, se- kundaarne hemolüütili- ne aneemia	Glomerulonef- riit, hepa- tiidid, "allergili- sed" anee- miad, agra- nulotsütoos	Denatureeritud koeantigee- nid, kompleks kehjastava agensiga	Tavaline	Autoanti- kehad	+
IV		Hüpergamma- globulinee- mia, makro- globulinee- mia	Puudub				

I. M. Ljempert toob peale nn. autoimmuunsete haiguste klassifikatsiooni veel autoimmuunsete reaktsioonide loetelu, mis kaasnevad mingi haigusega või mõjutavad seda osaliselt:

- 1) konissurotoomiajärgne sündroom;
- 2) müokardi infarkt;
- 3) lümfoproliferatiivsed haigused;
- 4) ägedad infektsioonid (näit. sarlakid);
- 5) kroonilised infektsioonid (näit. süüfilis);
- 6) põletused;
- 7) keemilised ja mehhaanilised traumad, γ -kiirritus;
- 8) vananemine.

Autoimmuunse protsessi tekemehhanismi on aidanud selgitada autoimmuunsete protsesside eksperimentaalsed mudelid. Kõige lihtsam immunoloogiline meetod organi kahjustuse esilekutsumiseks on homologse või autoloogse koe süstimine katseloomale. Efekttiivsem on kasutada mitte kogu koehomogenaati, vaid autoantigeenina toimivat komponenti. Nii on eraldatud ajast entsefalitogeenne fraktsioon, neerukoest refritogeenne komponent. Immuunvastuse saamiseks tuleb kudet süstida koos Freundi adjuvansiga. Pole selge, kas adjuvans intensiivistab ainult immuunvastuse ja hilistüüpi allergia kujunemist või modifitseerib ka teatud määral süstitavat antigeeni, tõstes selle immunogeensust. Homoloogse või autoloogse koe süstimisel Freundi adjuvansiga on saadud paljude organite kahjustusi: türeoidiit, orhiit, allergiline entsefalomüeliit, hepatiit jne. Katseloomadel täheldatakse autoantikehade teket ja hilistüüpi allergiliste reaktsioonide esinemist. Olgugi et tekivad autoantikehad, ei õnnestu seerumi abil protsessi üle kanda. Paterson viitab isegi eksperimentaalse allergilise entsefalomüeliidi puhul

tekkivate autoantikehade kaitsvale osale, sest kergelt entsefalomeeliiti põdenud loomad elines hiljem resistentsus haiguse suhtes.

Organite kahjustusi on saadud ka tsütotoksiliste seerumite süstimisega. Klassikaliseks näiteks on küülikute haigestumine Masugi nefriiti pardi nefrotoksilise seerumi toimele. Alguses arvati, et neerude kahjustuse põhjustab tsütotoksilise seerumi otsene mõju rakkudele, kuid tegelikult on protsess tunduvalt keerukam. Pärast tsütotoksiliste antikehade fiksaatsiooni neerupäsmakestes ei teki kahjustus kohe. Arvatavasti moodustuvad enne antikehad võõrvalgu vastu, mis reageerivad rakkudele fikseerunud tsütotoksiliste antikehadega. Tekkinud kompleks antigeen - antikeha põhjustab koekahjustuse komplemendi osavõtul.

Veelgi komplitseeritum on koekahjustuse tekkimine juhul, kui samaaegselt tsütotoksilise seerumi või homologse koega süstitakse mikroobide antigeene. Võimalik, et mikroob moodustab kahjustatud rakkudega komplekse, mis soodustavad patoloogilise protsessi väljakujunemist. Ühiste antigeenide puhul mikroobil ja koel võivad mikroobidevastased antikehad kudet kahjustada.

Immuunkomplekside abil saab esile kutsuda peamiselt neerude ja veresoonte kahjustusi.

Viimasel ajal kasutatakse autoimmuunse protsessi esilekutsumiseks ka nn. modifitseeritud autoantigeene (näit. arsanil- või sulfaniilütreoglobuliin), mis on immunogeensed organismile ilma Freundi adjuvansi lisamata. Modifitseeritud autoantigeenide vastu tekkinud antikehad annavad ristreaktsiooni normaalsete, muutmata antigeenidega ja kutsuvad seetõttu esile patoloogilise protsessi.

Paljudel juhtudel pole aga õnnestunud ülaltoodud meetodite abil saada autoimmuunsele haigusele sarnast protsessi. Arvatavasti puuduvad sel juhul lisafaktorid, mis on määravad autoimmuunse protsessi väljakujunemisel. Osal au-

toimmuunsetest haigustest (lupus erythematoses, reumatoid-artriit) on seos soo ja vanusega. Vanuse tõusuga sagenevad autoimmuunsed protsessid. Veelgi olulisemaks on konstitutsionaalsed ja geneetilised iseärasused. Tõendiks geneetiliste faktorite osatähtsuse kohta on spontaansed autoimmuunsed haigused teatud loomaliikidel. F. Burnet kirjeldas NZB hiirtel esinevat autoimmuunset hemolüütilist aneemiat. 90 %-l neist hiirtest tekivad üheksandal elukuul autoantikehad ja siseorganite muutused, mis meenutavad lupus erythematoses't. Tuumuses täheldatakse lümfotsüütide ja plasmarakkude kogumikke, tekivad idutsentrid. Analoogilised muutused tuumuses esinevad ka inimesel myasthenia gravis'e ja lupus erythematoses'e puhul. Viimase aja uurimuste alusel esineb NZB hiirtel viirus, mis on arvatavasti seotud autoimmuunse protsessi tekkega.

Kanade ühel liinil on leitud pärilik hüpötüreoidism. Alguses tekib raske türeoidiit koos antikehadega ja hiljem kujuneb välja kilpnäärme hüpofunktsioon. Kanade spontaanse türeoidiidi ja eksperimentaalse allergilise kilpnäärme kahjustuse võrdlemisel leiti rida erinevusi. Spontaanse türeoidiidi puhul fikseeruvad kilpnäärmevastased antikehad näärmekees kolloidiga, eksperimentaalse korral aga mitte. Ka histoloogiliselt erinevad need protsessid: spontaanselt tekkinud haiguse puhul prevaleerivad suured püroninofiilsed rakud, enamasti plasmarakud, eksperimentaalset protsessi iseloomustab aga lümfoidsete rakkude infiltratsioon. See fakt tõendab veel kord, et eksperimentaalsel haigusmuudelil esinevaid tunnuseid ja seaduspärasusi ei saa vahe- tult üle kanda inimese autoimmuunsetele haigustele.

K l i i n i k u s valmistab autoimmuunsete haiguste diagnostika suuri raskusi. Seni kasutati oletatavate autoimmuunsete haiguste puhul peamiselt autoantikehade määramist. Viimasel ajal uuritakse ka hilistüüpi allergilisi reaktsioone ja, kui võimalik, kahjustatud koe histoloogiat. Autoantikehade või ka immuunrakkude avastamine ei viita veel autoimmuunsele protsessile, sest kudede lagunemisega

kulgevate protsesside puhul (põletikud, degeneratiivsed haigused, toksilis-allergilised haigused) vabaneb alati antigeen ja optimaalsetes tingimustes tekivad antikehad ja immuunlümfootsüüdid. Õige diagnoosi püstitamiseks tuleb uurida avastatud autoantikehade ja immuunlümfootsüütide spetsiifilisust, agressiivset toimet kudedele ja patogeneetilist osatähtsust. Ka morfoloogilised muutused ei võimalda allergilisi kahjustusi diferentsiaaldiagnostiliselt teistest põletikulistest protsessidest eristada. Autoimmuunsete haiguste diagnostika nõuab edasist täiustamist, et oleks võimalik immuunvastust pidurdada otstarbekalt.

VII. I m m u u n v a s t u s e p i d u r d a m i n e

Seoses patogeensete immuunsusfenomenide (allergia, autoimmunitet) ja transplantatsiooniimmuniteedi avastamise ja uurimisega on kerkinud esile küsimus immuunvastuse pidurdamisest, immuunsupressioonist.

Normaalselt reguleerib immuunvastuse kujunemist rida faktoreid, mis tagavad nn. i m m u n o l o o g i l i s e h o m e o s t a a s i . Eeskätt tuleb nimetada mehhanisme, mis hoiavad ära immuunvastuse autoantigeenidele - oma ja võõra eristamist. Enamuse autoantigeenide suhtes on organismil kujunenud immunoloogiline tolerantsus, kuna organismi immuunkompetentne süsteem puutub nende kudedega kokku juba alates embrüonaalperioodist. Osa autoantigeenide puhul tagab immuunvastuse puudumise nende eraldatus lümfoidsest süsteemist füsioloogiliste barjääridega. Mõnel juhul võib immuunvastust pidurdada kõrvuti füsioloogiliste barjääridega lokaalne steroidide süntees, näiteks platsentas.

Immuunvastuse ajal mõjub rida vastavale antigeenile spetsiifilisi reguleerivaid faktoreid. Teatud antikehade tüübid pidurdavad

IgM-antikehade sünteesi ja blokeerivad immuunvastust. Ka antigeen ise mõjutab immuunreaktsiooni kujunemist ja intensiivsust: suured doosid võivad põhjustada paralüüsi jne.

Immunogeneesi reguleeriva tähtsusega on ka mit-
te spetsiifilised, üldiselt organismi aine-
vahetust mõjutavad tegurid, nagu toidu ja vitamiinide de-
fitsiit, hüpotermia, mürgiste ainete toime jne. Kesket
kohta omab hormonaalne ja hüpotaalamuse regulatsioon (joon.
4).

Kuivõrd immunogeneesi reguleerivad spetsiifilised ja
mittespetsiifilised tegurid, siis jagunevad ka immuunvas-
tust pidurdavad vahendid spetsiifilisteks, antigeenist ja
antikehadest sõltuvateks, ja mittespetsiifilisteks, mis
põhjustavad üldise organismi reaktiivsuse languse.

1. Spetsiifiline immuun- supressioon

Spetsiifilise immuunsupressiooni puhul on immuunvas-
tus pidurdatud või puudub ainult antud spetsiifilise anti-
geeni suhtes. Organismi immunoloogiline reaktiivsus teis-
tele antigeenidele on säilinud muutumatult. Sellist spet-
siifilist immuunsupressiooni saab esile kutsuda kas anti-
geeni või vastavate antikehade süstimisega. Tuntumaks spet-
siifilise immuunsupressiooni vormiks on immu-
nooloogiline tolerantsus, mille avas-
tasid 1953.a. M.Hasek ja P.B. Medavar. Leiti, et antigeeni
süstimisega lootele või vastsündinule kaotab organism või-
me reageerida hiljem sellele antigeenile antikehademoodus-
tamisega või hilistüüpi allergiliste reaktsioonidega. See-
ga on immunoloogiline tolerantsus negatiivne nähtus, võr-
reldes immuunvastusega, viimase puudumine.

Immunoloogilist tolerantsust iseloomustavad järgmised
tunnused:

- 1) fenomeni põhjustab antigeen;
- 2) immunoloogiline spetsiifilisus;
- 3) immuunvastus puudub nii tsentraalsetes mehhanismides kui ka perifeerias;
- 4) tolerantsus võib olla täielik või osaline.

Immunoloogilise tolerantsuse esilekutsumisel on olulised järgmised faktorid:

1. Organismi küpsuse aste antigeeni manustamisel. Immunoloogilist tolerantsust saab indutseerida vaid adaptiivperioodis - looteas või mõnel liigil ka esimestel elupäevadel. Inimeste juures kujuneb tolerantsus paremini vältimata ja enneaegsetel vastsündinutel.

2. Antigeeni iseloom. Täielikku immunoloogilist tolerantsust saab indutseerida ainult elusate, aktiivselt proliferatsioonivõimeliste rakkude abil (luuüdi ja põrna rakud). Kui kasutada tolerantsuse induktorina isoleeritud valke, surnud või mitteprolifereerivaid rakke, tekib tavaliselt osaline immunogeneesi pidurdus.

Tolerantsuse esilekutsumisel teatud transplantaadi suhtes on oluline ka geneetiline erinevus transplantaadi ja retsiipiendi vahel: mida suurem see on, seda raskem on indutseerida tolerantsust.

3. Antigeeni doos. Olenevalt antigeeni doosist võib tekkida kas tolerantsus või sensibilisatsioon. Arvatakse, et oluline on suhe süstitava antigeeni ja retsiipiendi immuunkompetentsete rakkude arvu vahel. Väike antigeeni doos immuniseerib, suur aga (näit. 20 milj. hiire põrna rakku süstitult teise liini vastsündinud hiirele) kutsub esile tolerantsuse.

4. Antigeeni säilimine organismis ja tsirkulatsioonis. Püsiva tolerantsuse saab põrna ja luuüdi rakkude ülekandega, sest viimased proliferatsioonivõimelised ja nii koosneb tolerantsuse looma vereloome kude geneetiliselt võõrastest rakkudest.

Selline pidev antigeenne stimulatsioon on tolerantsuse säilimise aluseks. Tolerantsus mitteprolifereerivate rakkude, valkantigeenide jm. suhtes püsib seni, kuni antigeeni on veel retsiipiendi organismis. Antigeeni tuleb korduvalt süstida, et tolerantsus ei katkeks antigeeni elimineerimisel organismist.

Immunoloogilisele tolerantsusele sarnaseb p s e u d o t o l e r a n t s u s . Sel puhul võivad immuunvastuse puudumist tingida järgmised põhjused.

1. Sünteesitud antikehad seovad antigeeni ja maskeerivad organismi immuunvastuse. Selline mehhanism esineb arvatavasti immunoloogilise paralüüsi puhul, mille näiteks on hiirtel tekkiv immuunvastuse pidurdus pneumokoki polüsahhariidide süstimisel.

2. Antigeen põhjustab blokeerivate või enhancing-antikehade moodustumise, mis kaitsevad rakke immuunlühotsüütide eest või blokeerivad teistkordselt süstitud antigeeni toimet. Sel juhul esinevad põrnas immuunkompetentsed rakud.

Immunoloogilist tolerantsust oleks oluline esile kutsuda täiseas, see võimaldaks pidurdada ebasoovitavat reaktsiooni teatud spetsiifilise antigeeni vastu. Tuntakse kaht põhilist meetodit.

1. Antigeeni manustamine suurtes doosides (high-zone tolerance). Meetod on rakendatav aeglaselt lamutatavate antigeenide puhul (näit. pneumokoki polüsahhariid) või juhul, kui organismi immuunvastus on pidurdatud.

2. Manustamine väikestes doosides (low-zone tolerance). Kasutatakse antigeeni nn. tolerogeenset fraktsiooni, mis on madalmolekulaarne, halvasti lahustuv valk. Selline fraktsioon on eraldatud paljudest valkudest ultratsentrifuugi või bioloogilise filtratsiooni abil.

T ä i s e a l i s t e l l o o m a d e l on tolerantsust seni kõige efektiivsemalt esile kutsutud immuun-supressantide kaasabil. L. N. Fontalini järgi on sobivai-

maks immuunsupressandiks tsüklofosfamiid. Immuunsupressandi mõju võib avalduda mitme mehhanismi kaudu:

1) immuunkompetentsete rakkude hulga vähendamine, mistõttu suureneb antigeeni hulk lümfoidse süsteemi iga raku kohta;

2) immuunkompetentsete rakkude elimineerimine: moodustuvad uued lümfoidsed rakud, mis muutuvad kergemini "tolerantseks";

3) antigeeni omastamise või rakkude koöperatsiooni halvendamine;

4) nende rakkude selektiivne elimineerimine, mis prolifererivad antigeense stiimuli tagajärjel.

Immunoloogilise tolerantsuse indutseerimist täiseaseni ainult katsetatakse. Selle rakendamine praktikas oleks suur samm edasi transplantatsioonireaktsiooni pidurdamisel ja autoimmuunsete haiguste ravis.

Spetsiifilise immuunsupressiooni hulka kuulub ka allergia puhul rakendatav hüpohüpsensibilisatsioon. Antikehade poolt esilekutsutud immuunvastuse pidurdamise näiteks on resusnegatiivsetel emadel kasutatav profülaktika sensibiliseerumise vastu resuspositiivsete erütrotsüütidega. Kui resusnegatiivne naine sünnitab resuspositiivse lapse, süstitakse emale kohe anti-D-seerumit, milles sisalduvad antikehad katavad resuspositiivsed erütrotsüüdid ja blokeerivad nende sensibiliseeriva toime. Nii pole järgmiste raseduste puhul karta resuskonflikti.

2. Mittespetsiifiline immuunsupressioon

Mittespetsiifilist immuunvastust pidurdavad vahendid jaotatakse järgmiselt.

1. Keemilised:

- 1) kortikosteroidid;
- 2) tsütostaatikumid:
 - a) nukleinhapete ainevahetuse antimetaboliidid (puriin- ja pürimidiinanaloogid, foolhappe antagonistid);
 - b) alküleerivad ained;
 - c) antiblootikumid;
 - d) taimsed alkaloidid.

2. Füüsikalised:

röntgenkiiritus.

3. Mehhaanilised:

- 1) tümektoomia;
- 2) splenektomia;
- 3) ductus thoracicus'e drenaaž;
- 4) retikuloendoteliaalse süsteemi blokaad.

4. Bioloogilised:

- 1) antilümfotsütaarne seerum;
- 2) ribonukleasid.

Keemilistest vahenditest põhineb kortikosteroidide immuunvastust mõjutav efekt lümfotsüütide paljunemise pidurdamisel; kiireneb ka lümfotsütolüüs, langeb globuliinide ja antikehade süntees, väheneb retikuloendoteliaalse süsteemi fagotsütaarne aktiivsus. Täielikku immuunsupressiivset toimet pole võimalik kortikosteroidide abil saada - selleks on vajalikud liiga suured doosid.

Tsütostaatikume kasutatakse tavaliselt vähivastaste preparaatidena. Neil prevaleerub tsütotoksili-

ne toime, on aga ka immuunsupressiivne efekt. Mõnedel ravimitel, nagu tsüklofosfamiid, on viimane tugevam. Tsütostaatikumide immuunsupressiivne toime seisneb peamiselt rakkude pooldumise ja diferentseerumise pidurdamises, mõjus DNA-le ja selle replikatsioonile. Antimetaboliidid pidurdavad nukleinhappe sünteesi ja nii on DNA moodustumine takistatud. Alküleerivad ühendid põhjustavad DNA fosfaatgruppide ja mõnede aluste alküleerimise, mistõttu DNA molekul laguneb üksikuteks osadeks. Antibiootikumidest on põhiliseks immuunsupressandiks aktinomütsiin, mis pidurdab m-RNA-d. Immuunsupressiivsed taimsed alkaloidid on mitooside mürgid: kolhitsiin mõjub anafaasile, vinkristiinsulfaat metafaasile.

Röntgenkiiritus pidurdab tugevasti antikehade sünteesi. Kiiritatakse kas kogu keha või verd või selektiivselt lümfaatilist kudet.

M e h h a a n i l i s t e i m m u u n s u p r e s s i i v s e t e m e e t o d i t e a b i l v ä h e n d a t a k s e i m m u u n k o m p e t e n t s e t e r a k k u d e h u l k a (tümektoomia, splenektoomia, ductus thoracicus'e drenaaz) või takistatakse antigeeni omastamist ajutise RES-blokaadi teel kolloidvärvide, tuši vm. abil. Tümektoomia teatud raviefekti on täheldatud myasthenia gravis'e ja lupus erythematodes'e puhul.

B i o l o o g i l i s t e s t i m m u u n s u p r e s s i i v s e t e s t v a h e n d i t e s t p ö ö r a t a k s e v i i m a s e l a j a l e r i l i s t t ä h e l e p a n u a n t i l ü m f o t s ü t a a r s e l e s e e r u m i l e (AIS) ja anti-lümfotsütaarsele globuliinile (AIG). AIS-i saamiseks kasutatakse mitmeid loomi (küülik, hobune, eesel jt.). Peale anti-lümfotsütaarseste antikehade sisaldab seerum ka antikehi erütrotsüütide, trombotsüütide ja verevalkude vastu. Enne kasutamist adsorbeeritakse seerumist erütrotsüütidevastased antikehad ja kontrollitakse preparaadi aktiivsust. AIS-i intravenoossel manustamisel tekib 1 - 3 tunni pärast granulotsütopeenia, hakkab arenema lümfaatilise koe proliferatsiooni pidurdus ja atroofia. AIS mõjutab eriti hilistüüpi allergilisi reaktsioone. Tema toimemehhanism ei ole täiesti selge. Põhiliselt oletatakse kolme võimalust.

1. Antilümfotsütaarsed antikehad kata /ad lümfotsüüti-
de reaktiivsed tsentrid ja lümfotsüüt ei vasta enam anti-
geensele stiimulile.

2. Antikehad avaldavad tsütotoksilist toimet lümfo-
tsüütidele, lülitades välja just tuumusest sõltuva popu-
latsiooni.

3. AIS toimib kui konkureeriv antigeen: lümfoidne ku-
de haarab kiiresti antikehad ega ei ole seetõttu enam või-
meline vastama teistele antigeenidele.

Võõrvalguna võib AIS aga põhjustada tugeva sensibi-
lisatsiooni, mis takistab real juhtudel tema pikaagset
kasutamist. 3

Kasutades immuunsupressiivseid vahendeid, tuleb ar-
vestada, et osa neist on efektiivsed ainult manustamisel
enne antigeenset stiimulit, osa aga mõjutavad juba alanud
immunoloogilist protsessi. Esimesse rühma kuuluvad üldine
ioniseeriv kiiritus, mõned alküleerivad ained (mileraan,
dipiin), kortikosteroidid (kortisoon, prednisoloon), AIS,
kolloidosakesed (tušš, kolloidvärvid). Sealjuures mõjutab
osa selle rühma immuunsupressante enam primaarset immuun-
vastust (AIS), teised aga enam sekundaarset vastust ja im-
munoloogilist mälu (kiiritus).

Juba alanud immunoloogilist protsessi mõjutavad DNA
ja RNA sünteesi blokeerivad ravimid: foolhappe antagonis-
tid (metotreksaat, aminopteriin), puriini, pürimidiini ja
nukleosiidide analoogid (6-merkaptopuriin, 5-fluoruratsiil,
asatiopriin jt.), mõned antibiootikumid (aktinomütsiin D)
ja ka mitoosi blokeerivad ained. Loetletud ravimid pidur-
davad antikehi moodustavate rakkude proliferatsiooni ja
diferentseerumist.

Teise ja esimese rühma vahepealse grupi moodustavad
alküleerivad ained: tsüklofosfamiid ja mõned metüülhüdra-
siini derivaadid. Nad mõjutavad juba alanud immunoolgi-
list reaktsiooni, kuid samal ajal on efektiivsed ka süsti-
misel enne antigeeni manustamist.

K l i i n i l i s e s p r a k t i k a s kasutatakse autoimmuunsete haiguste ravimisel ja transplantatsioonireaktsiooni pidurdamisel asatiopriini, 6-merkaptopuriini, tsüklofosfamiidi, metotreksaati, AIS-i, kortikosteroidide jt. tavaliselt kombineerituna. Tsütostaatikumide puhul tuleb arvestada kõrvalmõjudega, millest ohtlikumad on teratogeensus ja kasvajate teket soodustav toime. Viimane pole humaanpatoloogias veel kindlalt tõestatud. Peale selle avaldavad tsütostaatikumid ka toksilist toimet luuüdile, maksale, neerule ja põhjustavad üldise immunoloogilise reaktiivsuse pidurduse, mis tingib suure infektsiooniohu.

Hoolimata võimalikest ohtudest ja kõrvalmõjudest tuleb immuunsupressiivravi kasutada alati peale organite ja kudede siirdamist transplantatsioonireaktsiooni vältimiseks. Autoimmuunsete haiguste puhul on immuunsupressiivravi indikatsioonid lõplikult selgitamata. Immuunsupressiivravi on kasutatud järgmistel juhtudel:

1) kindel autoimmuunne haigus halva kulu ja prognoosiga (näit. lupus erythematoses, panarteritis, progresseeruv krooniline polüartriit jm);

2) positiivsed immuunpatoloogilised näitajad;

3) haigus ei allu kortikoidravile;

4) kortikosteroidide ei saa kasutada ravimisel tekkinud komplikatsioonide või kaasnevate haiguste tõttu.

Immuunsupressiivravi on vastunäidustatud raseduse, infektsioonide, luuüdi või neeru funktsiooni häirete korral ja enne operatsiooni.

Immuunsupressiivravi viiakse läbi pikaajsete kuuridena. Ainult sel juhul on oodata raviefekti. Enamiku autorite järgi annab immuunsupressiivravi 40 - 80 %-l haigetest erinevate autoimmuunsete haigustega täieliku või osalise remissiooni. Sellised tulemused on saadud immuunhematoloogiliste haiguste, kollagenooside, kroonilise hepatiidi, haavandilise koliidi, nefriidi jt. puhul. Mõnel juhul tuleb ravi katkestada ohtlike komplikatsioonide tõttu.

Kirjandus

- Alzer, G., Schumacher, K., Hirschmann, W.D., Oerkermann, H.,
The problem of reproducibility of migration inhibition of peripheral leucocytes in cases of tuberculin-allergy. - Z. Immun.-Forsch., 1971, 141, 181 - 189.
- Benkö, H. Die Bedeutung des immunologischen Enhancements für die Überlebenszeit des homologen Transplantates. - Z. ges. inn. Med., 1971, 26, 345 - 352.
- Berrens, L. Structural relationship of allergens. - Acta allerg., 1965, 20, 423 - 437.
- Chaparas, S.D., Sheagren, J.N., deMeo, A., Hedrick, S. Correlation of human skin reactivity with lymphocyte transformation induced by mycobacterial antigens and histoplasmin. - Amer. Rev. Resp. Diseases, 1970, 101, 67 - 73.
- Clinical immunology. Report of a WHO scientific group. - Intern. Arch. Allergy, 1972, 42, 5, Suppl. 1 - 50.
- Cottier, H. Zur Frage der Spezifität histologischer Befunde bei allergischen Krankheiten. - Schweiz. Med. Wschr., 1966, 96, 1144 - 1146.
- Dameshek, W. The use of immunosuppressive drugs. - Ann. N. Y. Acad. Sci. 1966, 135, 555 - 556.
- Dausset, J. The HL-A system. Genetic and biological implications. - Acta pathol. et microbiol. scand., 1970, B78, 529 - 546.
- Dikeakou, T., Gervais, P. Cellular evolution in the skin-window test with specific antigen. - Acta allergol. (Kbh.), 1970, 25, 347 - 359.
- Eyquem, A. Classification and properties of antibody molecules. - Immunology and reproduction, 1969, 3 - 12.

- Ferstl, A. Der Magen-Darm-Kanal als Resorptions- und Manifestationsorgan bei Allergie. - Wien. Z. inn. Med., 1970, 51, 30 - 36.
- Fontalin, L.N. Immunological unresponsiveness in adult life induced by specific and nonspecific agents. Moscow, 1971.
- Gerber, M.A., Paronetto, F., Kochwa, S. Immunohistochemical localization of IgE in asthmatic lungs. - Amer. J. Pathol., 1971, 60, 437 - 451.
- Gerhartz, H. Die Immunreaktion. - Med. Klinik, 1971, 66, 93 - 98.
- Haferkamp, O. Morphologie und Pathogenese der Autoaggressionskrankheiten. - Med. Welt, 1970, 21, 999 - 1003.
- Halpern, B.N., Lagrue, C., Langlois, C. La transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguins. - Presse med., 1966, 74, 1119 - 1122.
- Hilshmann, V. Die molekularen Grundlagen der Antikörperbildung. - Naturwissenschaften, 1969, 56, 195 - 205.
- Holborow, E.J. An ABC of modern immunology I. Links between the old and the new. - Lancet, 1967, 1, 833 - 835.
- Holborow, E.J. An ABC of modern immunology III. Immunoglobulin physiology. - Lancet, 1967, 1, 942 - 944.
- Knolle, J. Autoimmunerkrankungen. - Wien. Med. Wschr., 1969, 119, 859 - 862.
- Kunkel, H.G. General introduction to symposium "Immune complexes and disease". - J. exp. Med., 1971, 134, 2, 1s - 3s.
- Kõrge, K. Organismi reaktiivsuse ja desensibiliseeriva ravi probleemid. Tallinn, 1963.
- Kühn, R.A. Immunelektrophorese - Fibel. Jena, 1969.

- Lachmann, P.J. Lymphocyte cooperation. - Proc. Roy. Soc., Lond., 1971, 176, 425 - 426.
- Masshoff, W. Die Morphologie der Immunitätsreaktionen. - Deutsche Med. Wschr., 1969, 94, 554 - 559.
- Moulias, R., Goust, J.M. et al. Le test de migration des leucocytes du sang périphérique. Un nouveau test d'hypersensibilité retardée "in vitro" chez l'homme. - Presse med., 1970, 78, 2315 - 2318.
- Roitt, I.M., Greaves, M.F., Torrigiani, G., Brostoff, J., Playfair, J.H.L. The cellular basis of immunological responses. - Lancet, 1969, 2, 367 - 371.
- Scheiffarth, F. Die Theorie mit immunosuppressiven Substanzen. - Med. Welt, 1970, 21, 1036 - 1039.
- Schwenke, H. Die Lymphozytenkultur und ihre Anwendungsmöglichkeiten. - Z. ges. inn. Med., 1970, 25, 1-10.
- Schwenke, H., Helbig, W., Mildner, J. Immunosuppressive Therapie bei Autoimmunkrankheiten. - Deutsch. Gesundheitswesen, 1971, 26, 573 - 579.
- Sönnichsen, N. Theoretische Aspekte bei Autoimmunkrankheiten. - Theoretische und klin. Immunologie, Berlin, 1970, 103 - 123.
- Steffen, C. Allgemeine und experimentelle Immunologie. Stuttgart, 1968.
- Tung, K.S.K., Unanue, E.R., Dixon, F.J. Pathogenesis of experimental allergic orchitis. - J. Immunol., 1971, 106, 1453 - 1472.
- Wick, G., Burger, H. Comparison of experimental allergic thyroiditis and spontaneous hereditary autoimmune thyroiditis in chickens. - Z. Immun.-Forsch., 1971, 142, 54 - 70.
- Witebsky, E. The clinical pathology of autoimmunization. - Amer. J. Clin. Pathol., 1968, 49, 300 - 311.

- Адо В.А., Лекарственная аллергия. - Акушерство и гинекология, 1971, 3, 20 - 25.
- Адо А.Д., В кн: Вопросы аллергии, М., 1961, 5 - 17.
- Адо А.Д., Общая аллергология, М., 1970.
- Адо А.Д., Польшнер А.А. (ред.), Современная практическая аллергология, М., 1963.
- Бойд У., Основы иммунологии, М., 1969.
- Витебский Э. Аутоенсибилизация и болезнь. Сб.: Современные проблемы иммунопатологии, Л., 1970, 129 - 137.
- Войлокова Р.Я. Биологические методы исследования иммунодепрессивных веществ в эксперименте. Иммунол. аспекты трансплантации, М., 1971. 82 - 87.
- Вершигора А.Е. Микробная аллергия, Киев, 1971.
- Гаурович Ф., Иммунохимия и биосинтез антител, М., 1969.
- Гудман Х., Перспективы иммунопатологии. Сб. Современные проблемы иммунол. и иммунопатологии, Л., 1970, 137 - 140.
- Дыгин В.П., Аутоиммунные заболевания в клинике внутренних болезней, Л., 1970.
- Зильбер Л.А., Вершилова П.А., Актуальные вопросы иммунологии, М., 1964.
- Зарецкая Ю.М., Трансплатационные антигены и их роль при пересадке органов и тканей. Вестник АМН СССР, 1971, 9, 72 - 78.
- Лопухин Ю.М., (ред.) Актуальные проблемы пересадки органов, М., 1969.
- Литвинов В.И., Гергерт В.Я., Лебедь Н.С., Мороз А.М., Экспериментальное изучение гиперчувствительности замедленного типа и противотуберкулезного иммунитета. Булл. эксперим. биол. и мед., 1971, 66-69.

- Минович А.И., Иммунологические показатели у больных с диффузным гломерулонефритом при иммунодепрессивной терапии. Сов. мед., 1970, 7, 35 - 39.
- Насонова В.А., Астапенко М.Г., Сперанский А.И., Сигидин Я.А. Иммунодепрессанты в ревматологии. Вопросы ревматизма, 1971, 2, 3 - II.
- Незлин Р.С., Современные представления о структуре антигенов. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунол., 1971, 4, 44 - 49.
- Петров Р.В., Введение в неинфекционную иммунологию, Новосибирск, 1968.
- Петров Р.В., Манько В.М., Сидорович И.Г., Взаимодействие (кооперация) клеток лимфоидных тканей в иммуногенезе. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунол., 1971, 4, 54 - 60.
- Семенов В.Ф., Реакция трансплантата против хозяина и трансплантационный иммунитет. Успехи совр. биол., 1970, 70, 239 - 254.
- Йоффе В.И., Клиническая и эпидемиологическая иммунология, Ленинград, 1968.
- Фонталини Л.Н., Иммунологическая реактивность лимфоидных органов и клеток, Ленинград, 1967.
- Фрейдлин И.С., Макрофаги в иммуногенезе. Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунол., 1971, 4, 54 - 60.

Sisukord

Sissejuhatus	3
I. Antigeenid	5
X II. Immuunvastus	9
1. Immuunüsteem	10
2. X Antikehade ja immuunlümfotsüütide moodus- tumine	14
3. Immuniteediteooriad	18
X 4. Antikehad	21
5. Hilistüüpi ülitundlikkus	30
III. Põhilised immunoloogilised meetodid	33
1. Bivalentsete antikehade määramine	34
2. Monovalentsete antikehade määramine	42
3. Meetodid reagiinide määramiseks	44
4. Kudedega fikseerunud antikehade määramine	45
5. Meetodid hilistüüpi allergia kindlakste- gemiseks	46
IV. Allergia eksogeensete antigeenide vastu	50
1. Varajast tüüpi allergilised reaktsioonid.	53
2. Kontaktallergia	56
V. Transplantatsioonimmunitet	57
1. Transplantatsiooniantigeenid	60
2. Transplantatsioonimmunitedi mehhanism	63
3. Transplantaadi reaktsioon retsiipiendi vastu	66
VI. Autoimmuunsed haigused	68
1. Etioloogia ja patogenees	68
2. Autoimmuunsed haigused ja nende eksperimen- taalsed mudelid	75
VII. Immuunvastuse pidurdamine	83
1. Spetsiifiline immuunsupressioon	84
2. Mittespetsiifiline immuunsupressioon	88
Kirjandus	92

С.Велбри
ОСНОВНЫЕ ЧЕРТЫ ИММУНОЛОГИИ
На эстонском языке
Тартуский государственный университет
ЭССР, г. Тарту, ул.Юликооли, 18.
Vastutav toimetaja L. Praks
Keeletoimetaja H. Niinemägi
Korrektor V. Lang

Paljundamiseks antud 15.V 74. Trükipaber nr.2,
30x42.1/4. Trükipoognaid 6,25. Tingtrükipoog-
naid 5,81. Arvestuspoognaid 5,12. Trükiarv 750.
MB 03980. Tell. nr. 622.
TRÜ rotaprint, ENSV, Tartu, Pälsoni tn. 14.

Hind 18 kop.