

УДК 616-002.5:612.017.1:616-056.3(091)

АЛЕРГІЯ І ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИЙ ІМУНІТЕТ В ПРАЦЯХ М. М. ЦЕХНОВІЦЕРА

Кучма І.Ю., Моїсеєнко Т.М.

ДУ «Інститут мікробіології і імунології
ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних
наук України»

Відомий харківський мікробіолог Цехновіцер Марк Мойсейович багато своїх наукових праць присвятив питанням інфекційної алергії при туберкульозній інфекції. Він вважав, що туберкульозна алергія виникає у інфікованому організмі як показник інфекції, супроводжує придбаний імунітет. Крім того він довів, що туберкульозна алергія стимулює фагоцитарну реакцію. У туберкульозному процесі важливим чинником одужання є не тільки специфічний і неспецифічний імунітет, а і алергія сама по собі, також відіграє роль у процесі боротьби організму проти туберкульозу.

Ключові слова: М.М. Цехновіцер, туберкульоз, алергія, сенсibiлізація, гіперчутливість сповільненого типу.

Механізм розвитку протитуберкульозного імунітету привертав увагу вчених з моменту встановлення інфекційної природи туберкульозу. П. Ерліх та прихильники гуморальної теорії імунітету пов'язували захист при туберкульозі з утворенням специфічних аглютининів, преципітинів, опсонинів, бактеріолізинів та комплементз'язучих антитіл. Але було з'ясовано, що сироватка імунізованих тварин, яка містить протитуберкульозні імуноглобуліни, не виявляє профілактичної чи лікувальної дії. І.І. Мечниковим та його послідовниками на перший план у протитуберкульозному захисті висувалася роль клітинних факторів імунітету (особливо фагоцитозу). Набутий імунітет при туберкульозі вперше був експериментально досліджений Р. Кохом ще у 1891 році. Коли Р. Кох вводив здоровому мурчаку підшкірно чисту культуру *M.tuberculosis*, через 2 тижня на місці введення виникав інфільтрат, потім – виразка, після чого тварина гинула. Спостерігалось також збільшення та казеозне переродження регіональних лімфовузлів. Якщо ж морській свинці за 1 місяць до підшкірного введення летальної дози *M.tuberculosis* вводилися мікобактерії інтраназально, то на шкірі в місці введення формувалась інфільтрат, потім виразка, яка швидко загоювалася. Регіональні лімфовузли тварини помітно не реагували. Таким чином Р. Кох довів, що у інфікованому організмі при повторному введенні мікобактерій спостерігається більш доброякісний перебіг туберкульозу. У подальших дослідженнях клітинного імунітету при введенні суспензії лейкоцитів від імуних тварин спостерігалось посилення резистентності до наступного зараження *M.tuberculosis*. Р. Кох також перший описав феномен гіперчутливості

сповільненого типу (ГСТ), який він спостерігав при введенні підшкірно туберкуліну хворим на туберкульоз. Кох вважав, що ГСТ є алергічним проявом реакції на антигени мікобактерій та має відношення до клітинних механізмів імунного захисту при туберкульозі [1].

Питання інфекційної алергії при туберкульозній інфекції детально вивчав відомий харківський мікробіолог, заступник директора Українського інституту епідеміології і мікробіології ім. І.І. Мечникова (нині – ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України») Марк Мойсейович Цехновіцер. У своїй статті «Взаємовідношення інфекційного процесу та інфекційної алергії», яка вийшла у 1938 році у журналі «Лікарська справа», він писав: «У деяких випадках (туберкульоз, бруцельоз, сифіліс) стан імунітету, який відповідає максимальній опірності організму інфекційному фактору, може супроводжуватися станом підвищеної чутливості; а при цілому ряді інших інфекційних процесів, при наявності опору, підвищена чутливість може бути відсутньою. Одночасна наявність опірності та підвищеної чутливості не є обов'язковим для наявності імунного стану. Це принципово важливо у тому відношенні, що немає закономірної залежності між наявністю захисного протинфекційного імунітету та підвищеною чутливістю. Отож, при цілому ряді інфекційних захворювань, в процесі яких формується міцний надбаний імунітет, основним фактором виникнення імунітету є сам інфекційний процес, без необхідної участі підвищеної чутливості» [2].

М.М. Цехновіцер вважав, що для прояснення ролі інфекційних та алергічних факторів необхідно уточнити та узагальнити деякі властивості антигенів-алергенів мікроорганізмів. Він писав: «У біологічних властивостях алергенів необхідно розрізнявати дві функції – сенсibiлізації та ефекторної реакції – «шокізації». Ці функції здійснюються різними алергенами по-різному в залежності від їх біохімічної структури». М.М. Цехновіцер відзначав, що найбільш сильні сенсibiлізуючі властивості виражені у більш складних в біохімічному відношенні алергенів, наприклад нативних протеїнів. А вже денатуровані білки, протеїнові деривати, ліпоїди сенсibiлізуючі властивості проявляють не в повній мірі чи зовсім не проявляють. Якщо це будуть деривати ліпоїдів чи вуглеводів, або продукти глибокого розпаду білкової молекули, то такі субстанції самі по собі не імуногенні та вираженої властивості до сенсibiлізації організму не мають. М.М. Цехновіцер вважав, що цілком інше спостерігається у алергенів у відношенні функції «шокізації». У цьому випадку алергени, не зважаючи на спрощення біохімічної структури, продовжують зберігати здібність до дозвільної реакції у сенсibiлізованому організмі, хоча інтенсивність дозвільної ефекторної реакції більш виражена у складних алергенів. М. М. Цехновіцер пише, що не будь-який алерген може мати властивості антигену, але неповноцінні алергени (гаптени), до яких належить і туберкулін, зберігають здатність до виникнення ефекторних реакцій у організмі [2,3].

Інфекційна алергія при туберкульозі є класичним прототипом усіх інфекційних алергій. Марк Мойсейович ставить питання: чи можливо в умовах експерименту відділити феномен інфекційної алергії від самого інфекційного процесу? Для роз'яснення цього питання М.М Цехновіцером було проведено серію експериментів. Перший експеримент проводився таким чином: мурчаків, заражених МБТ, Цехновіцер розподілив на 2 групи:

1. дослідні (яким багатократно терміном 1 місяця вводили туберкулін у невеликих оптимальних десенсибілізуючих дозах);

2. контрольна група, яким туберкулін не вводили.

Контрольні тварини при введенні 0,1 мг туберкуліну давали температурну реакцію, а при введенні ще 0,3 мг туберкуліну гинули від шоку. Дослідні мурчачки при введенні таких самих доз туберкуліну не давали підвищення температури та виживали при летальній дозі туберкуліну. Одночасно в них знижувалася шкірна реакція на туберкулін аж до повного зникнення. Через 3-6 місяців туберкуліночутливість поновлювалася. Таким чином, М. М. Цехновіцер робить висновок, що маючи специфічний алерген і проводячи десенсибілізацію, можливо виключити алергічну чутливість при наявності тривання інфекційного процесу. Але така десенсибілізація не буде дуже довгою. Туберкульозний інфекційний процес, не будучи повністю вилікуваний у десенсибілізованій тварини, викликає через деякий час знову алергічний стан. Міркуючи над питаннями інфекційної алергії при туберкульозі, М. М. Цехновіцер писав: «Характер та протікання інфекційного процесу, будучи результатом взаємодії інфекційного фактору та макроорганізму, значною мірою визначаються первинною вірулентністю та токсичністю інфекційного агенту. Якщо вірулентність та токсичність є значними, саме вони визначають характер токсико-інфекційного процесу, затушовуючи роль можливих алергічних запальних нашарувань. Якщо вірулентність та токсичність не дуже значні, та інфекційний процес має схильність до хронічного перебігу з появою хронічних осередків, то ці інфекційні осередки викликають слабку напругу основного інфекційного процесу і одночасно є джерелом сенсibiliзуючих та розрешуючих алергічних факторів, які іноді мають превалююче значення у загальному клінічному синдромі при туберкульозі» [2]. М.М. Цехновіцер вважав, що загальним джерелом інфекційної алергії є туберкульозна гранульома, яка навіть у стані спокою елімінує ослаблені частково зруйновані мікроби (L-форми) та їх продукти у лімфо-кров'яне русло організму. Він писав: «Мікроби, локалізовані у гранульомі, виділяють у кров токсини, які є найважливішим сенсibiliзуючими факторами у макроорганізмі. Проте ці ж самі інфекційні продукти,

всмоктуючись у достатній кількості, можуть у свою чергу алергічно впливати на інфекційну гранульому, переводячи її в стан гострого запалення. Тоді усі вказані взаємовідносини загострюються, активується інфекційний процес. Поряд з підвищенням алергізації спостерігаються і процеси автоімунізації організму. Таким чином, алергія ускладнює інфекційний процес» [2]. М. М. Цехновіцер вважав одним з важливих завдань імунології розробку методів стійкої десенсибілізації організму при туберкульозі та інших інфекційно-алергічних захворюваннях. Нажаль, активна десенсибілізація не є тривалою. М. М. Цехновіцер писав: «Необхідно розробити способи імунізації основного інфекційного процесу та стійкої десенсибілізації для вирішення проблеми взаємовідношення інфекційного процесу та інфекційної алергії» [2].

М. М. Цехновіцер проаналізував накопичені наукою дані щодо інфекційної алергії. Ще у 1902 році з'явилася робота Р. Портера, у якій експерименті в спостерігалось підвищення чутливості тваринного організму до повторного введення антигену. Цим авторам належить вперше введений термін «анафілаксія» - тобто відсутність захисних властивостей з боку організму, на протипагу «профілаксії» - підвищеній захисній здатності організму. Вчені показали, що якщо токсичний альбуміновий екстракт з активній первинно вводився собаці в певних дозах, вона легко переносила ін'єкції; якщо ж собаці через 3 тижні вводилася та ж - первинно нешкідлива доза альбуміну, у тварини спостерігалися патологічні прояви і навіть смертельний шок. Таким чином, Річард і Портер констатували появу у собаки підвищеної чутливості до нешкідливих доз альбуміну. Їх роботи послугували поштовхом до подальшої експериментальної розробки вчення про підвищену чутливість. У 1905 р. К. Пірке опублікував монографію про сироваткову хворобу, у якій вперше з'явився термін «алергія». Експериментальні роботи з вивчення анафілаксії та інфекційної алергії довели, що алергени являють собою складні речовини, що мають різноманітні функції [3,4]. До ефекту дії алергенів приєднується первинна токсичність похідних. Якщо алергеном є речовина ліпоїдної природи чи деривати протеїнів, ліпоїдів і вуглеводів, такі алергени мають слабку сенсibiliзуючу і сильну шокізууючу дію. Група речовин - неповноцінних антигенів, введених в організм, при з'єднанні з протеїнами, регенерує в них, виявляє шокізууючу дію, не маючи здатності сенсibiliзувати організм [3].

Зіставивши туберкульозну інфекційну алергію (ГСТ) і типову анафілаксію, М.М. Цехновіцер наголосив риси подібності та відмінності між ними [3]. Дані цього зіставлення відображені у таблиці 1.

Табл. - Властивості алергічної реакції при туберкульозі та при анафілаксії

Властивості	Туберкульозна алергія	Анафілаксія
Сенсibiliзуючий фактор	туберкульозне вогнище	алерген (анафілактоген)
Інкубаційний період	10-12 доби	14-21 доби

Тривалість сенсibilізації	поки існує інфекційне вогнище	до десенсibilізації
У крові	лейко-, моно-, лімфоцитоз, еозинофілія	лейкопенія, еозинофілія
У плазмі	підвищення ШОЕ	підвищення ШОЕ
Підвищення температури	виражене	іноді
Передача через плазму	відсутність	виражена
Пасивна сенсibilізація	іноді (вогнище)	виражена
Шокізуючий фактор	туберкулін	анафілактоген
Шок	за 6 – 24 годин	за 2 – 15 хвилин
Місцева реакція	за 24 – 48 г., некроз	швидка – набряк, гіперемія
Специфічність	виражена	виражена

М. М. Цехновіцер зробив висновок, що у розвитку ГСТ при туберкульозі антитіла не відіграють ролі, оскільки передача алергії через сироватку не спостерігається. Шок при анафілаксії, що викликається відповідним анафілактогеном, відбувається миттєво. протягом деяких хвилин після його введення. Місцеві реакції мають характер швидко виникаючих набряків. При туберкульозній алергії шокізуючим фактором є туберкульозний протеїн - туберкулін, який малоздатний викликати сенсibilізацію організму. Шок виникає через 6-24 годин та є не настільки тяжким, як при анафілаксії, а місцеві реакції мають характер некрозу.

М. М. Цехновіцер, проаналізувавши відомі теорії про виникнення та характер туберкульозної алергії, поставив за подальшу мету з'ясувати залежність між дозою зараження і проявом шкірної алергії у туберкульозних мурчаків. Експеримент полягав в наступному: перша група була представлена мурчакими, яких інфікували різними дозами одного туберкульозного штаму *M.tuberculosis* – «*M.humanus A*». Таким чином, вірулентність в групі дослідних тварин була одна і та сама, але варіювали її дози; вид тварин був один і той же, але варіювала їх індивідуальність. Через 7 днів тваринам ставили першу інтракутантну пробу на шкірну алергію. Шокізуючим антигеном був туберкулін, але варіювали його дози при внутрішньошкірному застосуванні. В умовах проведених дослідів шкірна алергія виникала доволі стрибкоподібно - на 7-му добу вона ще була відсутня, а на 10-ту добу вже була вираженою. Поява специфічних аденітів збігалася за часом зі шкірною алергією, яка виникала до введення максимальних доз туберкуліну. Чутливість до середніх, а тим більше до малих доз туберкуліну виникала у тварин значно пізніше, ніж з'являлися специфічні аденіти. Шкірна алергія посилювалася по мірі розвитку інфекції, і з 40-ї доби, незалежно від дози зараження, мурчаки реагували на дозу 0,01 мг туберкуліну. За тваринами проводилося спостереження до моменту загибелі. При цьому були відзначені наступні особливості: тварини, які довго виживали, як і полеглі від туберкульозу тварини, не завжди гинули з попереднім зниженням шкірної алергії. Смерть хворих мурчаків спостерігалася на піку шкірної алергічної кривої. Результати цих дослідів, що охоплювали велику кількість спостережених мурчаків, дали можливість М.М. Цехновіцеру зробити наступні висновки:

1. Термін інкубаційного періоду, що передуює алергічним проявам у досліджених свинок, тривав 12 - 40 діб.

2. Тварини, які отримали 4 млн. туберкульозних бацил, як і тварини, які отримали всього близько 4 туберкульозних паличок, мали інкубаційний термін для виникнення шкірної алергії у вищевказаних межах (12 - 40 діб). Таким чином, інкубаційний період для виникнення алергії майже не залежав від дози *M.tuberculosis*.

3. В першу чергу виникала шкірна алергія до великих доз (0,1 г туберкуліну); шкіра тих самих мурчаків не реагувала на середні та малі дози туберкуліну.

Якщо узагальнити результати цих експериментів, було з'ясовано наступне: 1) шкірна туберкульозна алергія виникає у процесі генералізації туберкульозної інфекції; 2) тяжкість інфекції, обумовлена первісною масивною дозою зараження, не вкорочує інкубаційного періоду виникнення шкірної алергії; 3) шкіра туберкульозного мурчака починає реагувати на великі дози (0,1 г) туберкуліну і лише при подальшій генералізації інфекції виникає реакція на середні і малі дози препарату; 4) туберкулінова шкірна алергія у туберкульозної свинки може бути відсутньою; 5) шкірна алергія не свідчить про загальний резистентний стан тварини, оскільки алергізована тварина часто гине від туберкульозу та побічних причин [3].

Наступні досліді, проведені Марком Мойсейовичем, стосувалися інших питань туберкульозної алергії. Група здорових і туберкульозних мурчаків випробовувалася на наявність шкірної та загальної алергії до різних бактеріальних алергенів. Бактеріальними алергенами були обрані туберкулін, емульсії вбитих культур *B. coli communis (E.coli)*, *B. proteus vulgaris (P. vulgaris)* і стафілокока. Алергени застосовувалися інтракутантно: туберкулін - 0,1 мг, емульсії убитих бактерій - 0,1 см³. Шкіра туберкульозних мурчаків позитивно реагувала тільки на туберкулін, але не на інші бактеріальні антигени; шкіра здорових морських свинок достатньо реагувала на бактеріальні антигени і слабо - на великі дози туберкуліну. М.М. Цехновіцер вважав, що ці результати вказують на те, що якщо бактеріальні алергени справляють первинну токсичність з проявами на шкірі здорових мурчаків, то на шкірі туберкульозних мурчаків ці ж бактеріальні антигени в тих самих дозах можуть не виявляти первинної токсичності. Туберкульозна алергія викликає пристосування організму таким чином, що шкірна чутливість його до гетерогенних алергенів, первинно токсичних для здорової шкіри, знижується. Іншими словами, туберкульозна алергія приводить до появи

резистентності до гетерогенних бактеріальних алергенів.

У наступній групі дослідних тварин шкірна і загальна алергія випробувалася туберкуліном на мурчаках, інфікованих туберкульозними бацилами різної вірулентності і убитими туберкульозними бацилами. Коли тварини інфікувалися *M.tuberculosis* (бацилами з високою вірулентністю), які викликали генералізований процес, шкірна алергія виникала з інкубацією до 10 діб і з чутливістю шкіри, яка давала позитивну реакцію на 0,01 мг туберкуліну. Якщо цим тваринам вводили туберкулін на 4 - 5 місяць інфекції - спостерігався смертельний шок. Отже, якщо виникала генералізація інфекції, туберкульозна алергія розвивалася з проявом шкірної позитивної проби і закінчувалася смертельним шоком. Коли ж свинки інфікували послабленими туберкульозними бацилами (БЦЖ), інкубація тривала 14-40 діб, і тварини здатні були давати тільки місцеву реакцію на туберкулін. У тварин, інфікованих мертвими туберкульозними бацилами або дериватами бацил, виникала дуже незначна і швидкоминуча алергія, яка за слабкої інтенсивності виявлялася лише великими дозами туберкуліну. Таким чином, вірулентність інфекції впливала на швидкість і ступінь інтенсивності туберкульозної алергії [3].

М.М. Цехновіцер викликав алергію при введенні мурчакам таких дериватів, як туберкулін, шляхом повторних введень по 0,1 г безпосередньо в шийні залози. В результаті він зробив висновок, що туберкулін, що містить розчинені речовини туберкульозних бацил і не відфільтровані мертві туберкульозні палички, при систематичному введенні в лімфоїдну тканину може бути сенсibiliзуючим фактором. При тих же умовах інший дериват *M.tuberculosis* - туберкулін Denys (більш очищений) введений в шийні залози, а також субдурально або безпосередньо у ЦНС, не викликав в організмі слідів шкірної алергії до туберкуліну.

Зіставляючи результати дослідів М. М. Цехновіцера, слід зазначити, що найбільш виражена шкірна алергія була у туберкульозних мурчаків, які отримали вірулентну інфекцію; з деяким запізненням виникала слабка і швидкоминуча шкірна алергія у свинки, які отримували ослаблені форми мікобактерій. При введенні мертвих туберкульозних паличок відзначалася слабка шкірна алергія до великих доз туберкуліну, яка могла бути продовжена, якщо туберкулін систематично вводився в лімфатичні залози здорових мурчаків [3,4].

На підставі отриманих в серії експериментів даних про виникнення туберкульозної алергії, М.М. Цехновіцер робить такі висновки:

1. Коли організм ще не вражений туберкульозною інфекцією та перебуває у стані природної чутливості, формула крові відображає нормальний стан, в організмі немає інфекційного збудника, реактивність до туберкульозу відображає природну нормергію неінфікованого туберкульозом організму.

2. Коли організм вступає в контакт з туберкульозними бацилами, який ще не

супроводжується помітною реакцією з боку крові, при формуванні туберкульозного вогнища з'являються «туберкулоцити», які здійснюють симбіоз з туберкульозними бацилами. У цьому стані організм проявляє як природну сприйнятливості, так і резистентність до інфекції, які залежать в основному від факторів місцевого імунітету. Інфекція, проникаючи в організм, зустрічає місцеву реакцію тканин і настає інкубаційний період сенсibiliзації. У цей період туберкульозний організм або ще є нормергічним або переживає початкову стадію алергії.

3. Між тим, інфекційний процес у чутливому організмі йде далі і настає третя фаза, коли туберкульозні бацили, що прижилися і розмножилися у вогнищі, виходять за межі його, даючи початок новим, сусіднім вогнищам. Організм реагує на це змінами у формулі крові: лейкоцитозом, моноцитозом, еозинофілією, прискоренням ШОЕ. Туберкульозний фокус вже являє собою сформований горбок. Йде процес симбіотичного метаболізму, здійснюваний клітинами вогнища і туберкульозними паличками. В цю фазу інфекції в туберкульозному організмі вже виникає специфічний інфекційний імунітет. Ця фаза туберкульозної інфекції, супроводжується вираженою алергією.

4. У подальшому можливі два напрями процесу. У першому випадку відбувається генералізація туберкульозної інфекції. Тоді кров реагує лейкопенією, моноцитозом, еозинофілією і лімфоцитозом, а в плазмі відзначається різко підвищена ШОЕ; численні туберкульозні вогнища внаслідок токсичних процесів в них піддаються розпаду і дисемінуються. Якщо імунітет знижений, алергія відзначається відразу або в самому останньому періоді, і змінюється агональною анергією. При другому напрямку процесу *M.tuberculosis*, які розмножуються у вогнищі, утримуються у ньому за участі імунітету, не дисемінуються і процес носить місцевий характер. Туберкульозне вогнище по периферії характеризується фіброзом, який відшнуровує його від здорової тканини. У цьому випадку при імунітет підвищений; спостерігається шкірна алергія і пізніше позитивна анергія.

5. Цілковим винятковим, унікальним явищем протягом туберкульозного процесу є зворотний розвиток вогнища з його стерилізацією. Цей тип туберкульозного процесу спостерігається при БЦЖ-інфекції. Поки існує туберкульозна тканина доброякісного вогнища БЦЖ – існує природний інфекційний імунітет і виникає алергія. За розсмоктуванням вогнища організм виявляється сприйнятливим до туберкульозної інфекції, алергія знову змінюється нормергією.

Таким чином, туберкульозна алергія виникає в організмі як показник інфекції, і не має в безпосередньої причинної залежності від туберкульозного імунітету. Зараження мурчаків вірулентними туберкульозними бацилами неухильно призводить до загибелі. В той же час у тварин виникає алергія, яка не залишає їх впродовж усього життя

[2,3,4].

Проте в подальшому М.М. Цехновіцер висказав, що у певних умовах туберкульозна алергія стимулює неспецифічний імунітет (фагоцитарну реакцію) та має позитивний вплив. Підводячи підсумок усім своїм дослідям з питань ГСТ при туберкульозі М. М. Цехновіцер узагальнив наступне:

1. Туберкульозна алергія являє собою частий випадок інфекційних алергій та має загальні явища з анафілаксією, сироватковими захворюваннями;
2. В генезі туберкульозної алергії основну роль відіграє інфекційне туберкульозне вогнище, в якому симбіотичний метаболізм клітин організму та інфекції забезпечує виникнення в осередку та вихід з нього туберкульозних алергенів;
3. Туберкульозні алергени не є ідентичними з туберкульозними токсинами; вони проникають в різні тканини і клітини, викликаючи в протоплазмі колоїдокластичну реконструкцію, обумовлюють виникнення рецептивних клітин;
4. Рецептивні клітини в новій якості в момент контакту з туберкульозними антигенами продукують токсичний комплекс (типу гістаміну), який викликає місцеву тканинну алергічну реакцію шляхом дії на стінки капілярів і нервові закінчення, а при рясному загальному всмоктуванні - загальну, алергічну реакцію організму;
5. Рецептивні клітини тканин і крові в момент контакту з туберкульозними алергенами проявляють різку фагоцитарну реакцію, що затримує поширення в організмі алергену;
6. Туберкульозна алергія виникає в інфікованому організмі як показник інфекції і може супроводжувати придбаний імунітет;
7. Туберкульозна алергія стимулює неспецифічний імунітет (фагоцитарна реакція). У туберкульозному процесі важливим чинником одужання є не тільки специфічний і неспецифічний імунітет. Алергія відіграє роль у процесі боротьби організму проти туберкульозу [3,4].

З точки зору сучасної імунології та алергології на сьогодні також не до кінця з'ясовано яку справжню роль відіграє алергія при туберкульозі. Сучасна імунологія розцінює формування адаптивної імунної відповіді та ГСТ при туберкульозі таким чином: макрофаги презентують антигени CD4+ клітинам, що приводить до перетворення наївних Т-хелперів у Тх1. Головним моментом, який приводить до активації саме Тх1 є продукція ІІ-12 макрофагами. Запуск виробки ІІ-12 здійснюється через систему TLR (TLR2 зв'язується з поверхневими антигенами мікобактерій) [5]. Важливою функцією Тх1 є їх допомога фагоцитам в підсиленні внутріклітинного кліренсу, що активує знищення патогенів, які персистують у фагосомах. При стимуляції фагоцитів продукується ряд факторів, таких як FNT-а, ІІ-1, ІІ-6, ІІ-8, хемокинів, що стимулює хомінг нейтрофілів та лімфоцитів до вогнища інфекції. Кооперація між макрофагами, Тх1 та клітинами ендотелію сприяє формуванню гранульоми [6]. Головну роль у набутому протитуберкульозному імунітеті мають CD4+ клітини. Роль CD8+ клітин у протитуберкульозному захисті

поки не з'ясована. Однією з ознак втягнення адаптивної імунної відповіді у протитуберкульозний захист є реакція ГСТ - в її основі лежить міграція антиген-специфічних CD4+ клітин у місто введення туберкуліну (на що потребується від 48 до 72 годин) [5,6,7]. У сучасних дослідженнях ГСТ трактується як один із проявів клітинного імунітету і, як всі імунні реакції, в різних ситуаціях може бути корисною або шкідливою для організму [7].

References

1. Zaporozhan V.M. TB / V.M. Zaporozhan – Problems of tuberculosis. Odessa medical University, 2002. - 275 p.
2. Tzekhnovitzer M.M. Allergies and immunity tuberculosis / M.M. Tzekhnovitzer, I.A. Goldenberg // Annals Machnikowski Institute, 1935, - So I. - №. 2. - P. 221-244.
3. Tzekhnovitzer M.M. About the relationship between infection and infectious Allergy // M.M. Tzekhnovitzer // Journal of Microbiology, epidemiology and immunology, 1938. - №. 11-12. - P. 845-854.
4. Calmett A. Immunity / A. Calmett // the Annals of the Pasteur Institute, 1932. - №. 3.
5. Chernushenko, E.F. Immunological methods of diagnosis of tuberculosis. / E.F. Chernushenko // Laboratory diagnostics, 2005. - №. 2. - P. 63-66.
6. Chernushenko E.F. TB immunity (part I) / E.F. Chernushenko, R.G. Protsyuk // Ukrainian pulmonology journal, 2010. - № 4. - P. 53-57.
7. Chernushenko E.F. TB immunity (part II) / E.F. Chernushenko, R.G. Protsyuk // Ukrainian pulmonology journal, 2011. - №. 1. - P. 29-30.

UDC 616-002 .5:612.017.1:616-056 .3(091)

THE QUESTIONS OF ALLERGY AND ANTI-TUBERCULOSIS IMMUNITY IN THE WORKS OF M.M. TSEHNOVITSER

Kuchma Y.U., Moiseenko T.M.

The mechanism of anti-tuberculosis immunity drew the attention of scientists since the established of the infectious nature of tuberculosis. The famous ukrainian microbiologist and immunologist M.M. Tsehnovitsier in period from 1921 to 1940 years spent a lot of original experiments for elucidation of the role of allergy in the anti-tuberculosis immunity. M.M. Tsehnovitsier believed that a common cause of infectious allergy is tuberculosis granuloma, which even at rest eliminated weakened microbes and their products in general lymphatic and blood stream of the body. In his experiments M.M. Tsehnovitsier discovered: 1 When the body comes in contact with *M.tuberculosis* formed tuberculosis centre. Infection meets local tissue reaction and in incubation period formed sensitization. In this state the body manifested as a natural susceptibility and resistance to infection. During this period organism going through the initial stage of allergy. 2. Meanwhile, the infectious process goes on and the *M.tuberculosis* giving rise. The body reacts to this change in the formula blood - leukocytosis, monocytosis, eosinophilia. Tuberculosis focus represents a formed granuloma. This phase of tuberculosis infection accompanied by severe allergy. 3. Then there are two versions of the process. In the first

case happened the generalization of tuberculosis infection. The blood reacts are leukopenia, monocytosis, eosinophilia and lymphocytosis due to toxic processes. In the second case *M.tuberculosis* multiplied only local in the granuloma and is not generalization of tuberculosis process. In this case, natural immunity is raised. There are allergy and positive anergy in later. 4. It is exclusively unique phenomenon for tuberculous process is the regression of the fire with his sterilization. This type of tuberculous process is in BCG-infection. In the source of infection observed complete resolution of pathological tissue, blood initially reacts slightly, but quickly comes back to normal. There is a natural infectious immunity and allergic states. M.M. Tsehnovitser made the following conclusions: 1. Tuberculosis allergy arise in infected organism as index and indicator of infection, accompanied by acquired immunity. 2. Receptive cells at the time of exposure to tuberculosis antigens produced toxic complex (such as histamine) that caused local tissue sensitization (by action on the walls of capillaries and nerve endings) and total allergic reactions. 3. Tuberculosis allergy stimulates innate immunity. 4. Receptive tissue and blood cells at the time of contact with tuberculosis allergens intensified sharp phagocytic reaction which retards the spread in the body of the allergen. 5. Tuberculosis allergy plays a role in the body's fight against tuberculosis.

Key words: M.M. Tsehnovitser, tuberculosis, allergy, sensitization.