

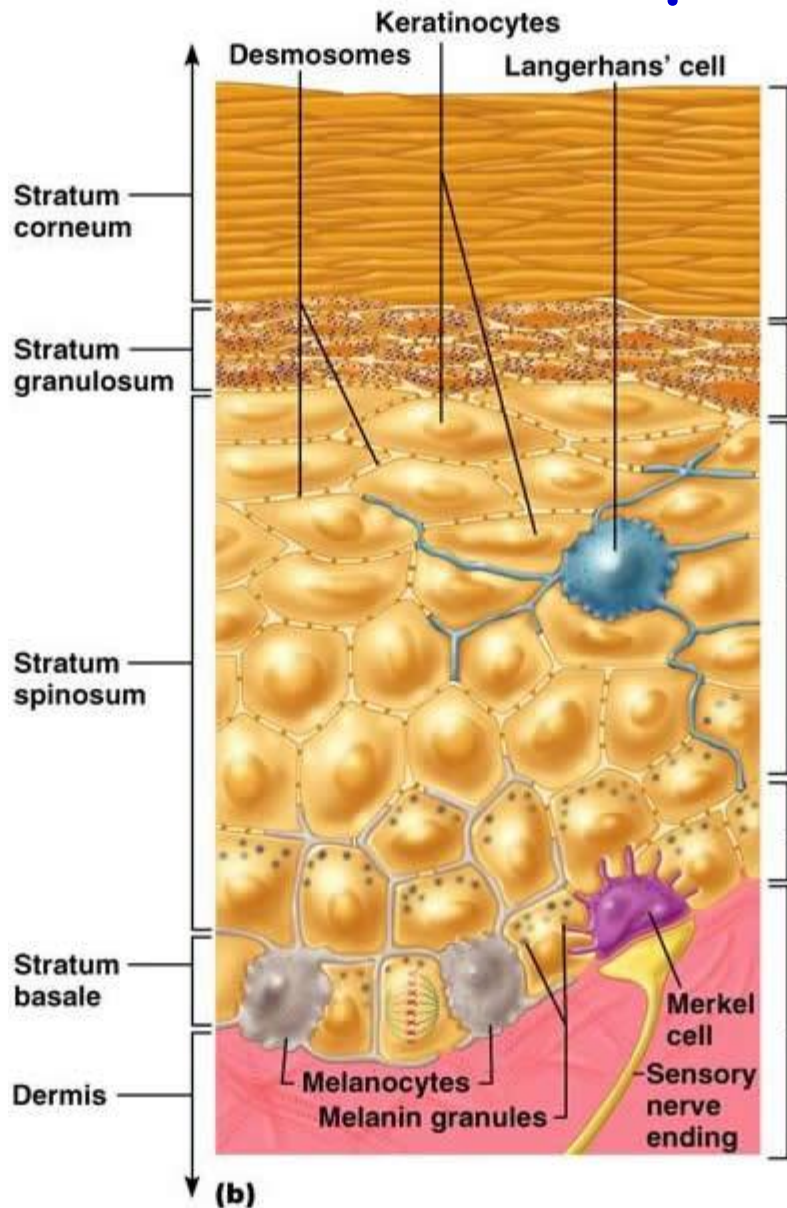
# **Тема: *Неспецифічні чинники вродженого імунітету*** ***частина I***

- 1. Анатомічні чинники природної резистентності (бар'єрні функції шкіри, гемато-тканинні бар'єри).**
- 2. Біохімічні чинники природної резистентності (антибактеріальні властивості секретів екзокринних залоз).**

Загальна площа поверхні тіла людини, що контактує із зовнішнім середовищем, складає **400 м<sup>2</sup>**. З них шкірні покриви складають **2 м<sup>2</sup>**.

Решта - це площа слизових поверхонь респіраторного, урогенітального і травного трактів.

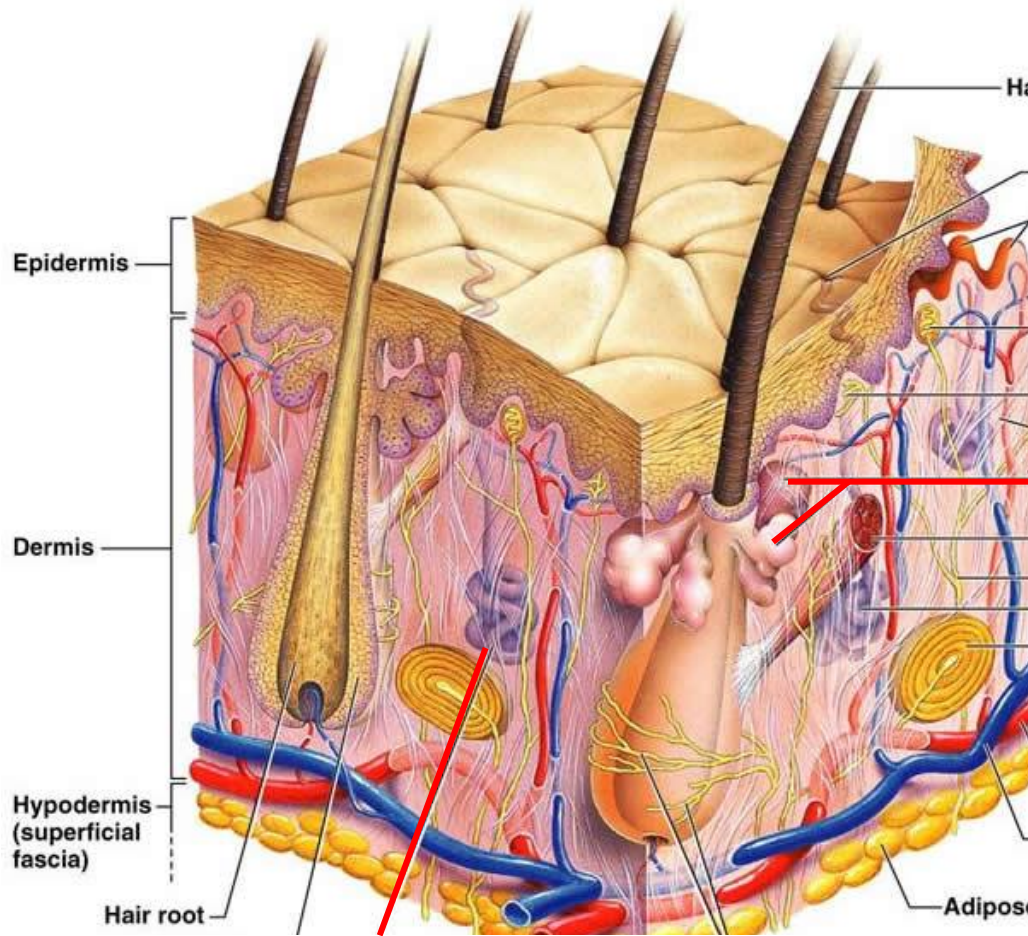
# Конститутивні чинники природної резистентності



Клітини епідермісу синтезують рогову речовину, основу якої складає кератин, котрий дуже повільно руйнується ферментами мікроорганізмів, створюючи механічний бар'єр на шляху їх інвазії;

Відмерлі клітини епідермісу постійно злущуються, забезпечуючи механічне видалення мікроорганізмів та продуктів їх життєдіяльності.

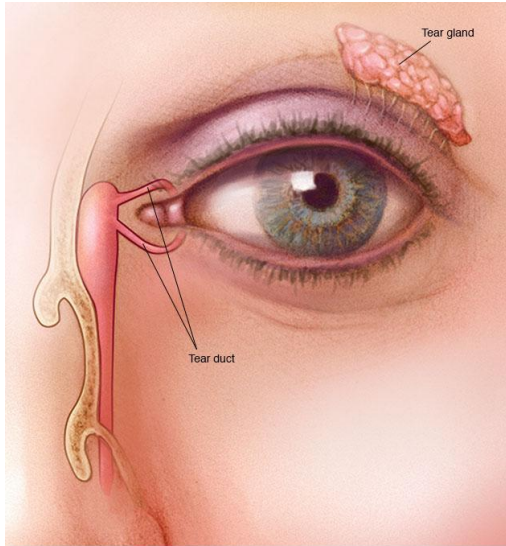
# Конститутивні чинники природної резистентності



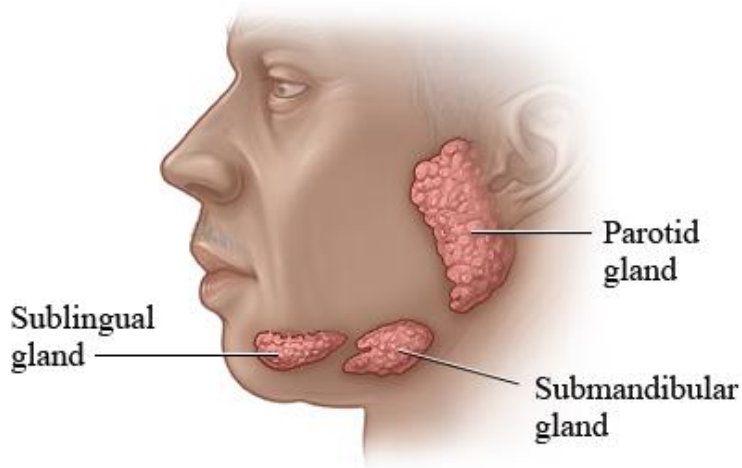
сальні залози у складі секретів містять тригліцериди, інші багатоатомні спирти та вільні жирні кислоти, котрі мають бактерицидні властивості

потові залози у складі секретів містять молочну та сечову кислоти, амінокислоти і сечовину, рН яких 5,5.

# Конститутивні чинники природної резистентності

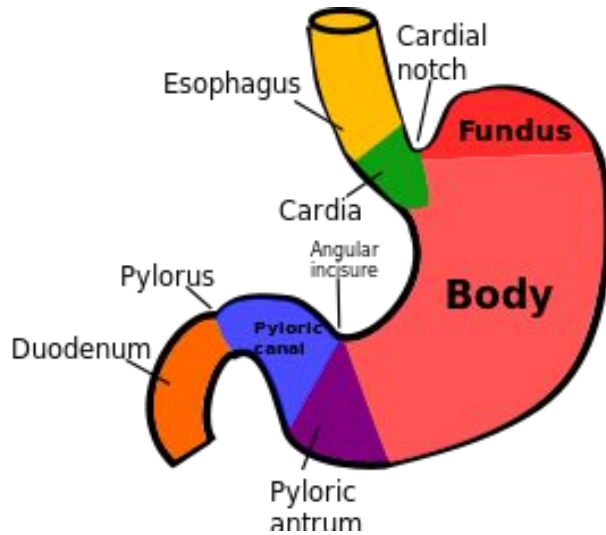


**Секрети сльозових залоз містять лізоцим, кателіцидини**

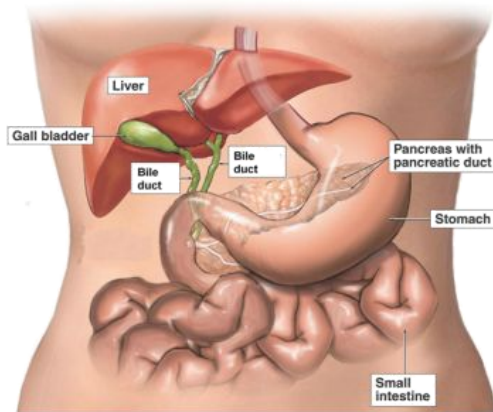


**Секрети слинних залоз містять лізоцим - ацетилмурамідазу (гуморальний чинник природної резистентності)**

# Конститутивні чинники природної резистентності



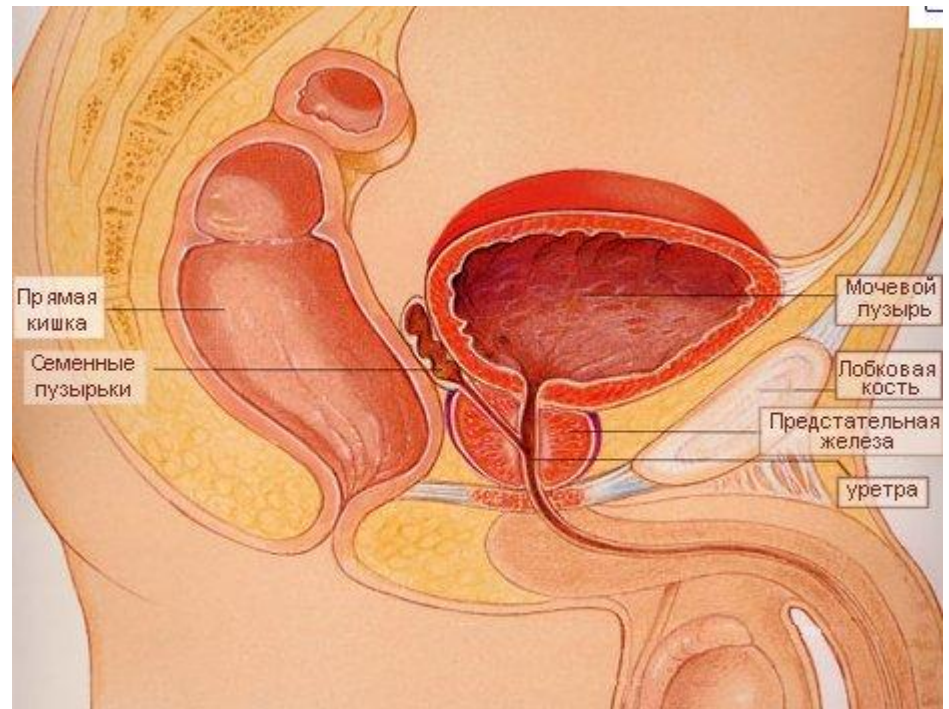
Шлунковий сік містить харчові ферменти і соляну кислоту, котрі мають бактерицидні властивості



Жовч містить жовчні кислоти і холати, котрі мають мікробіцидні властивості

# Конститутивні чинники природної резистентності

секрет передміхурової залози містить **спермін** – поліамін з бактерицидною та антиоксидантною активністю



# **Тема: *Гуморальні чинники вродженого імунітету частина II***

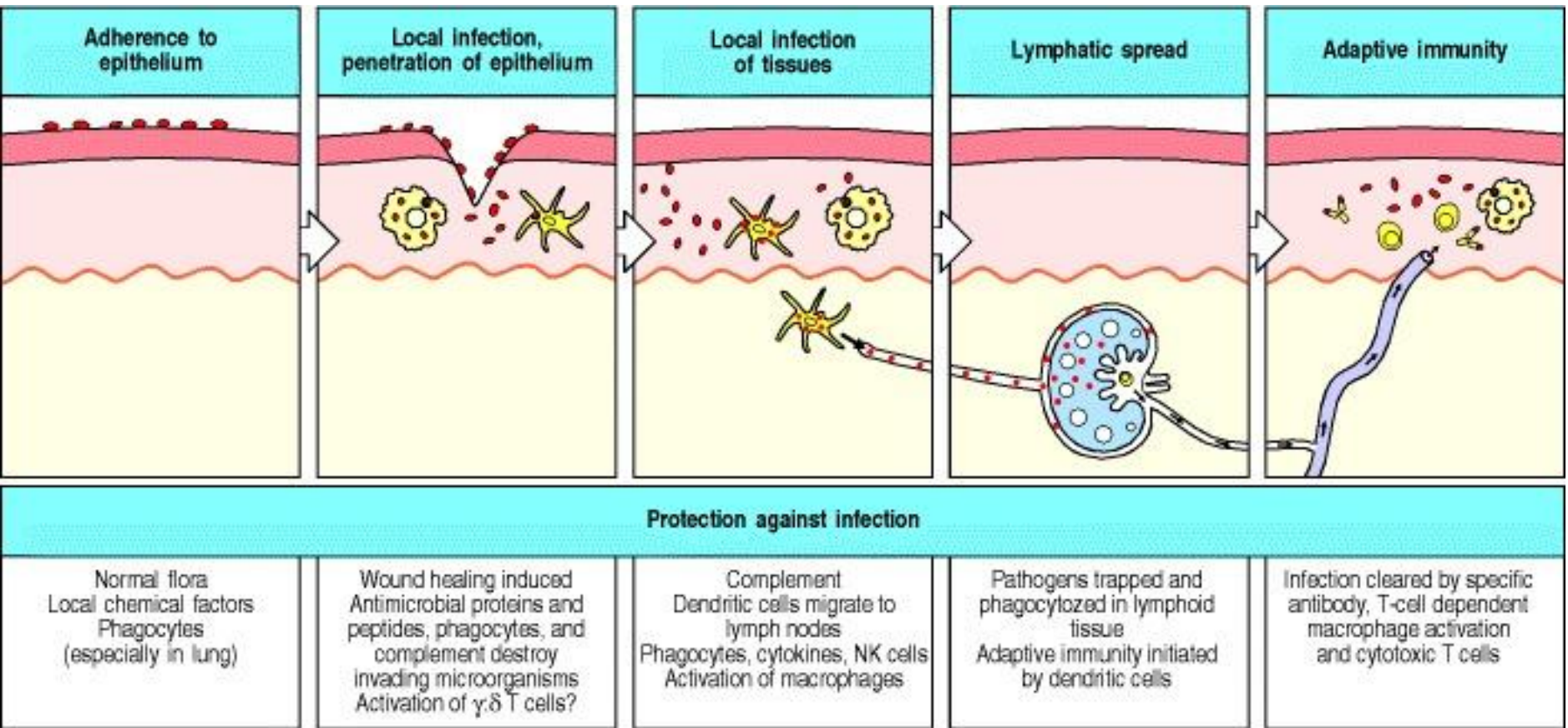
- 1. Конститутивні гуморальні чинники вродженого імунітету (антимікробні білки та пептиди).**
- 2. Система комплементу.**



# Шляхи інфікування патогенами

Шлях проникнення	Спосіб передачі	Патоген	Захворювання
<b>Слизові поверхні</b>			
Дихальний тракт	Повітряно-крапельний	<i>Influenza virus</i>	Грип
Травний тракт	Інфікована їжа, вода	<i>Salmonella typhi</i>	Черевний тиф
Репродуктивний тракт	Статевий контакт	<i>Treponema pallidum</i>	Сифіліс
<b>Поверхневий епітелій та субепітеліальний простір</b>			
Поверх. тіла	Фіз. контакт	<i>Tinea pedis</i>	Стопа атлета
Тканини	Травма	<i>C. tetani</i>	Травець
Кров	Укуси комах	<i>Plasmodium spp.</i>	Малярія

# Стадії інфекції та антиінфекційної відповіді



# Відповідь на інфекцію відбувається у три фази

**Фаза I -** розпізнавання  
(негайна) конститутивними  
0-4 год) чинниками вродженого  
імунітету → Видалення  
інфекційного  
чинника

---

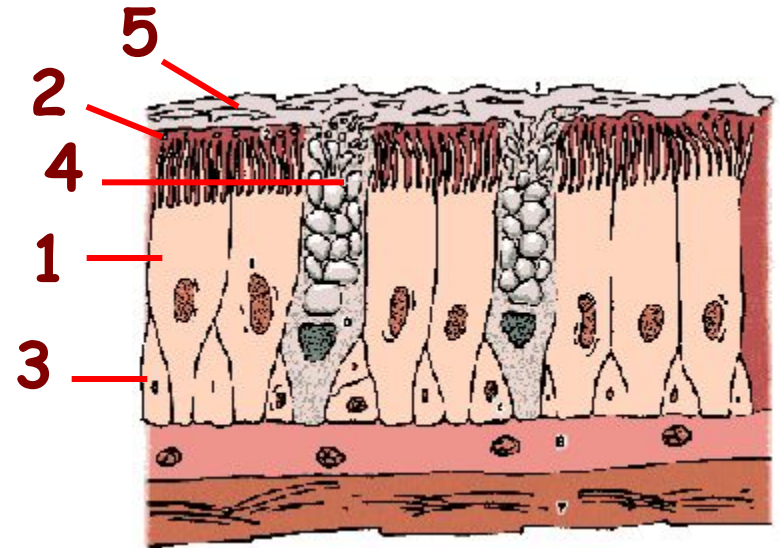
**Фаза II -** рекрутинг  
(індукований) (індукований)  
4-96 год) ефektorних  
клітин → Розпізна-  
вання, → Видалення  
активація ефektorних  
клітин → інфекційного  
чинника

---

**Фаза III -** Транс-  
(пізня) порт  
>96 год) антигену → Розпізна-  
вання → Утворення  
лімфоїдні клітинами → диферен-  
ціальних → Вида-  
лення  
органів ефektor-  
них клітин → інфек-  
ційного  
чинника

# Конститутивні чинники природної резистентності

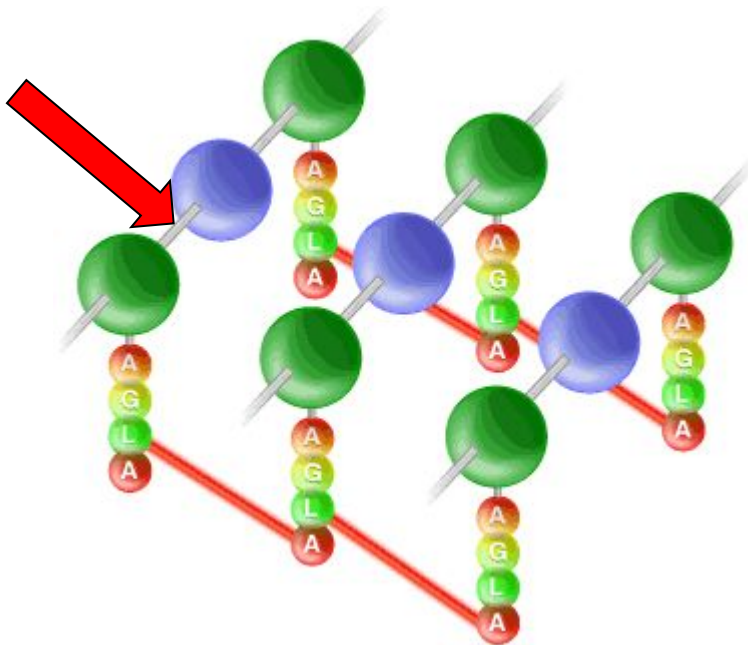
**Муцини** - створюють фізичний бар'єр для трансепітеліального проникнення інфекційних агентів, забезпечують механічне видалення інфекційних чинників



- 1 – клітина війчастого епітелію
- 2 – війки
- 3 – клітина базального епітелію
- 4 – бокалоподібна клітина
- 5 – слиз (мукус)

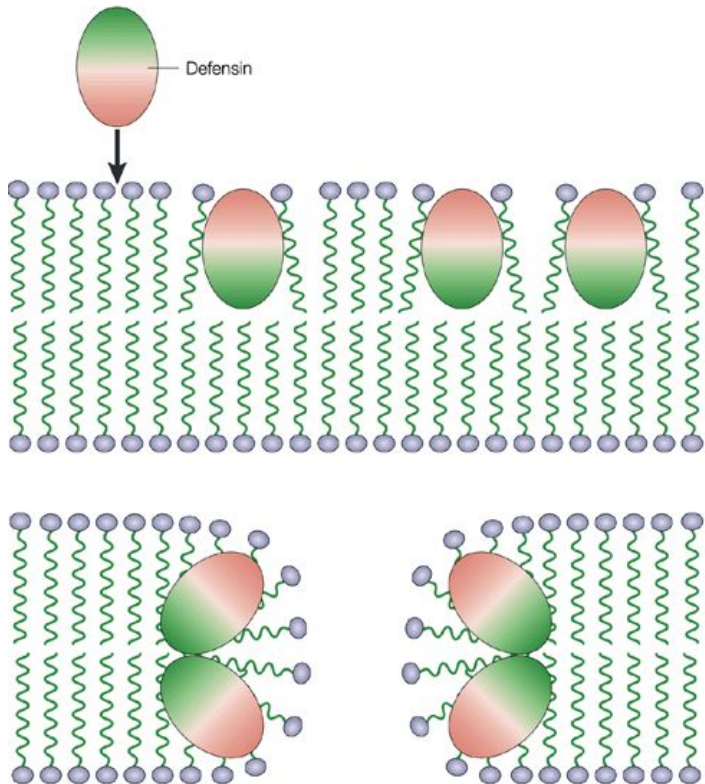
# Конститутивні гуморальні чинники вродженого (природного) імунітету

**Лізоцим** – пошкоджує цілісність клітинної стінки бактерій, руйнуючи глікозидні зв'язки між N-ацетилмурамовою кислотою і N-ацетилглюкозаміном



# Конститутивні гуморальні чинники вродженого (природного) імунітету

**Дефензини  $\alpha$**  – синтезуються нейтрофілами, природними кілерами, клітинами Панета у тонкому кишечнику.

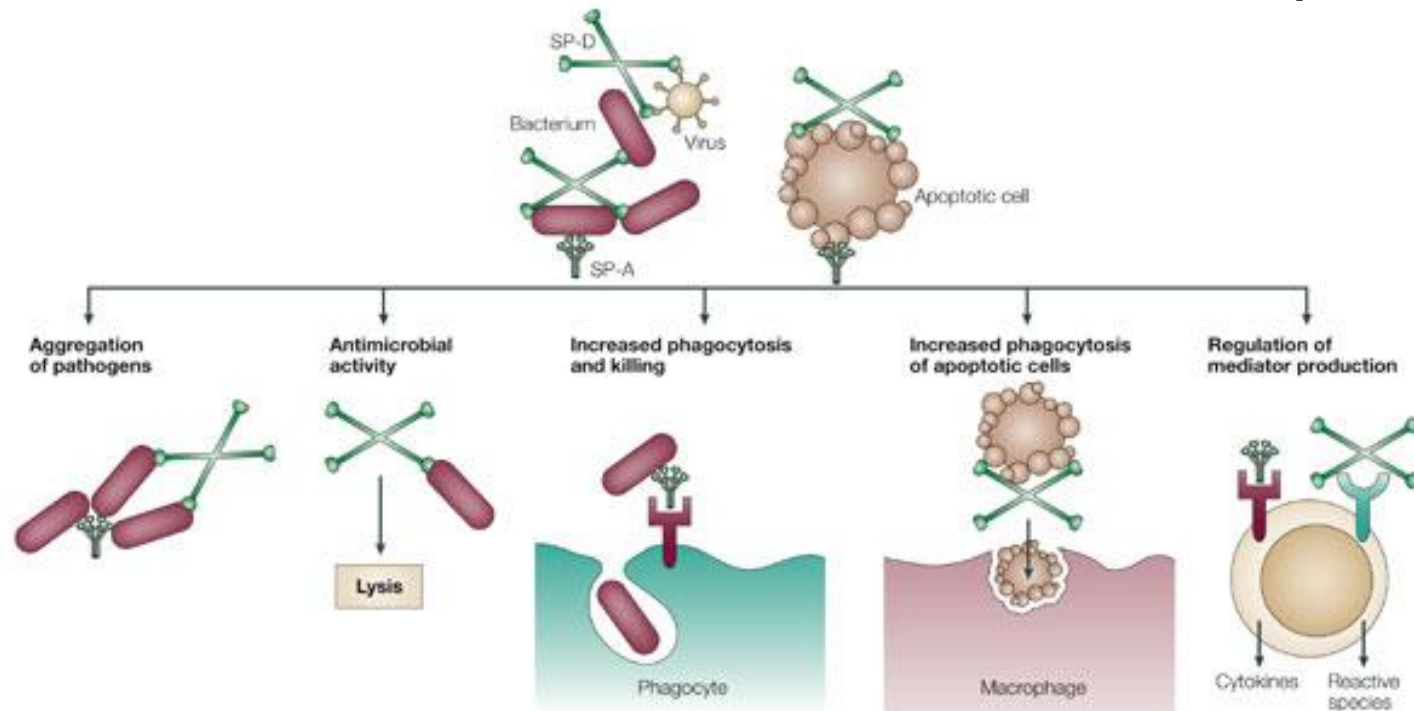


**Дефензини  $\beta$**  – синтезуються лейкоцитами і епітеліальними клітинами багатьох типів.

**Дефензини** – катіонні пептиди, котрі викликають дезінтеграцію мембран патогенів, створюючи пороподібні дефекти.

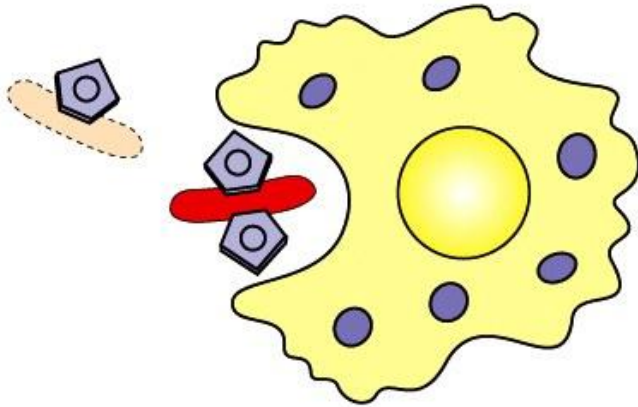
# Конститутивні гуморальні чинники вродженого (природного) імунітету

**Колектини:** С1-компонент комплементу, манозозв'язувальний лектин, сурфактанти А і D та ін. (опсонізують поверхню чужорідної субстанції, активують систему комплементу, формують імунні комплекси з інфекційними чинниками тощо )

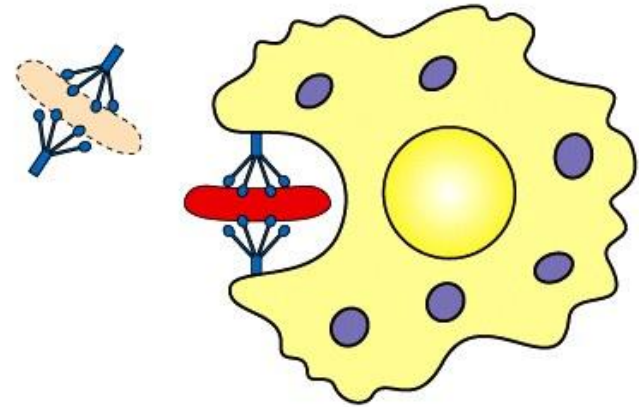


# Опсонізувальна дія колектинів

**C-reactive protein binds phosphocholine on bacterial surfaces, acting as an opsonin and as a complement activator**

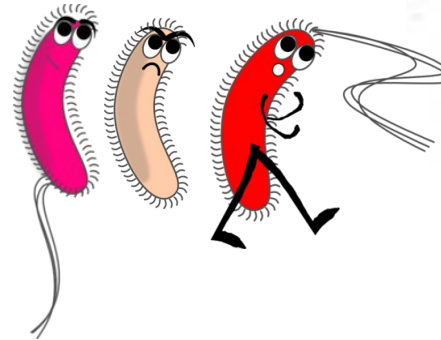


**Mannose-binding lectin binds to carbohydrates on bacterial surfaces, acting as an opsonin and as a complement activator**





**160 млн років** ссавці еволюціонували разом з численними мікроорганізмами довкілля, котрі поступово колонізували поверхню тіла і порожнини, що контактують з оточуючим середовищем

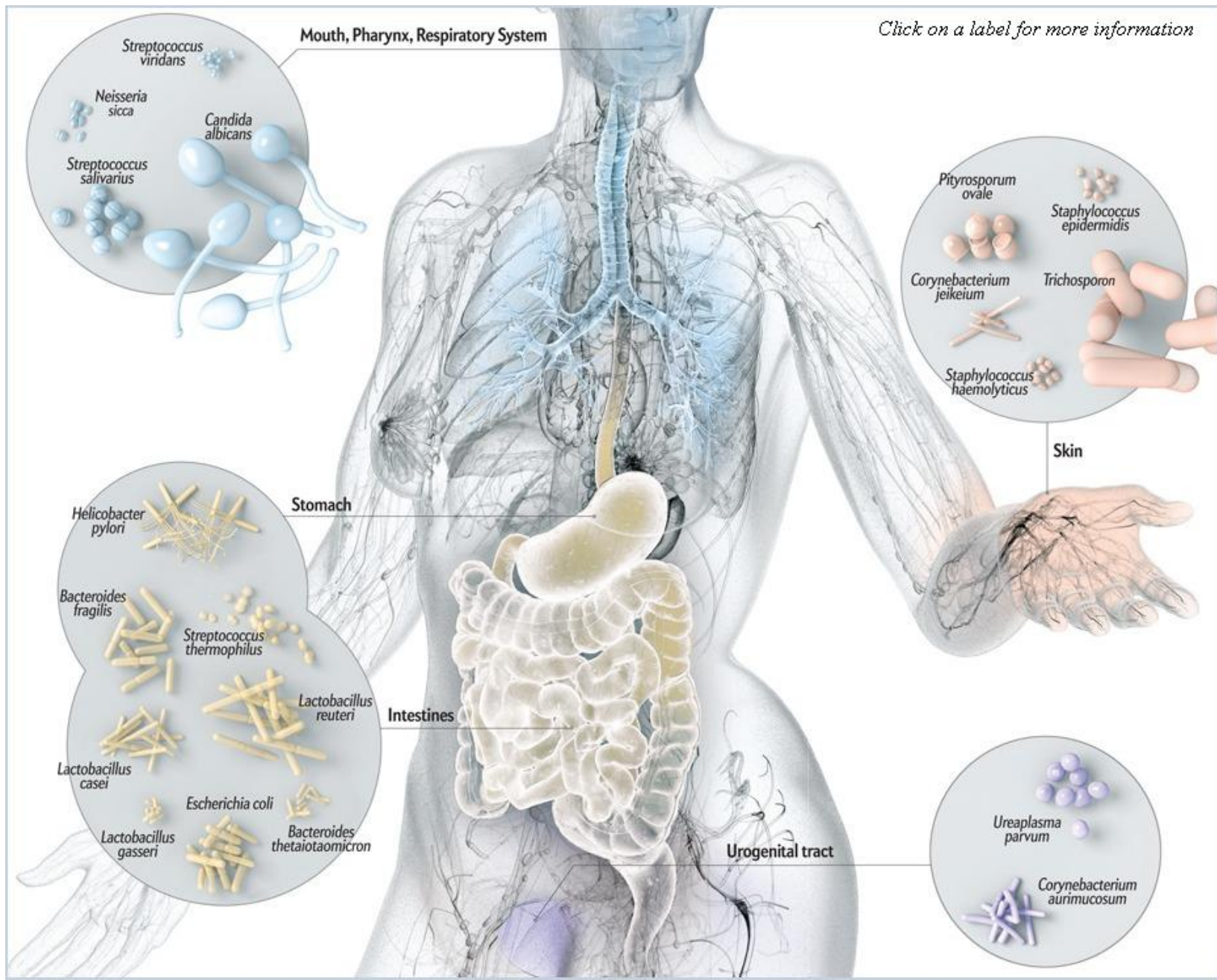


- Мікробні клітини кишечника складають 90% усіх клітин організму людини
- Кількість генів мікроорганізмів, що містяться у кишечнику людини (біля 540 000 генів), у 300 разів перевищує кількість генів у геномі людини

**З 2006 року мікробіота розглядається як окремий метаболічно активний орган**

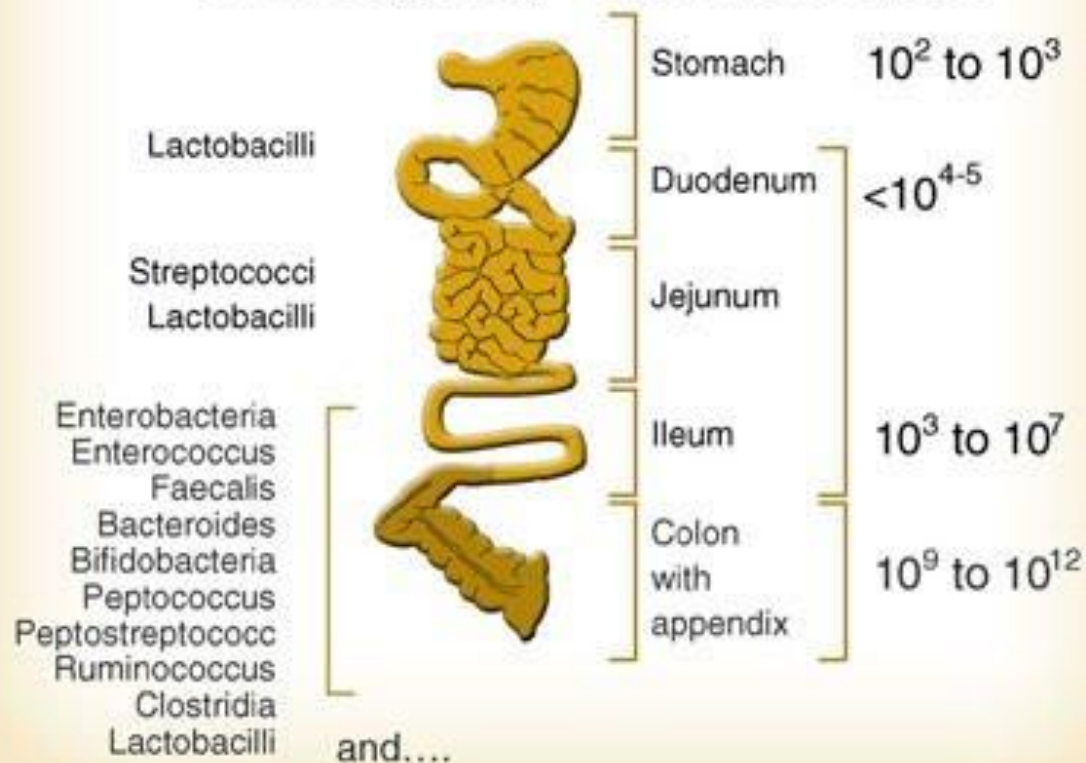


# КОМПАРТМЕНТИ, КОЛОНІЗОВАНІ МІКРОФЛОРОЮ



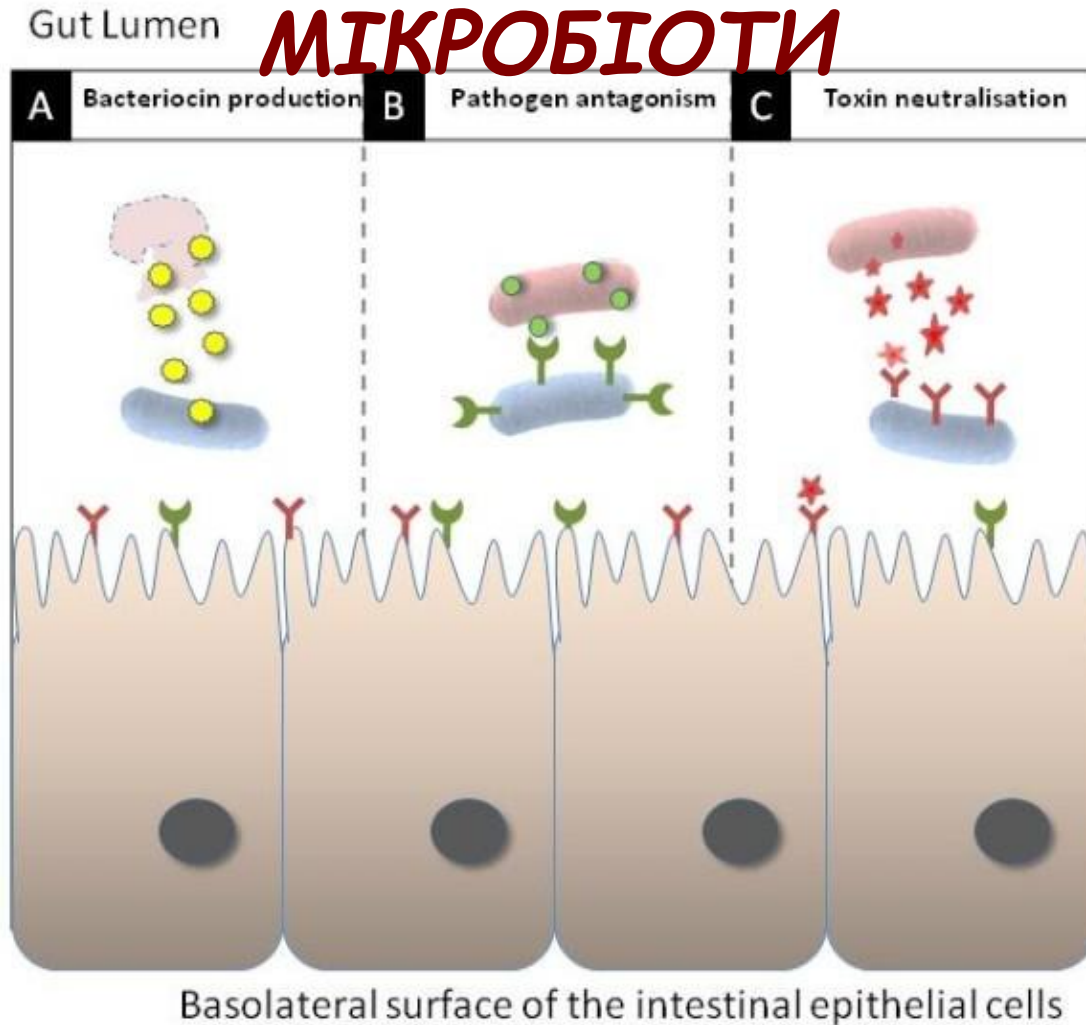
# INTESTINAL MICROFLORA

$10^{14}$  micro-organisms, >500 differentes species



*У травному тракті людини міститься 1,5-2 кг бактерій*

# ЗАХИСНІ ФУНКЦІЇ МІКРОБІОТИ



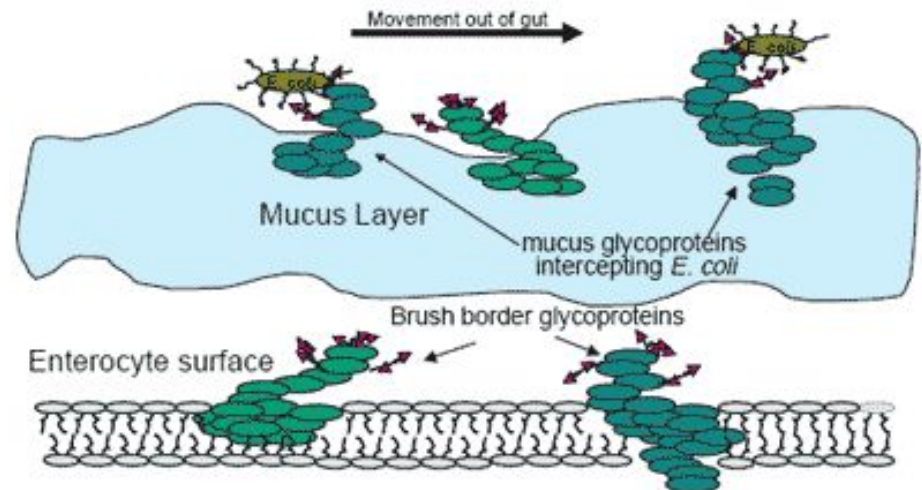
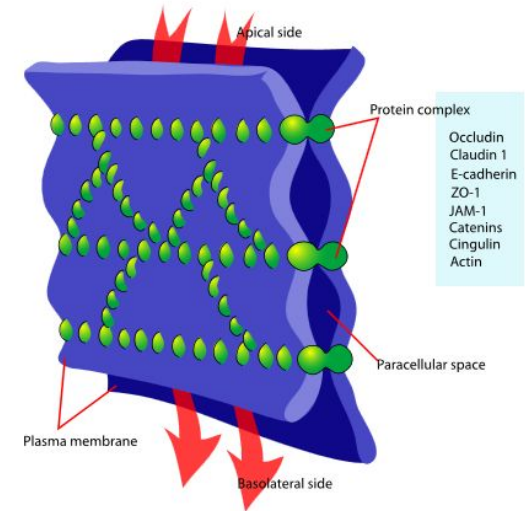
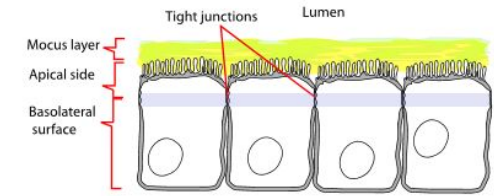
Опосередковані

**Опосередковані, шляхом впливу на епітеліоцити та інші клітини кишкової стінки**

# УЧАСТЬ МІКРОБІОТИ У ПІДТРИМАННІ БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ КИШКОВОЇ СТІНКИ

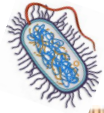
Стимулювання синтезу молекул, що забезпечують щільні контакти та цитопротективного антиапоптичного фактора TFF3

Оновлення муцинового шару: деградація секреторних муцинів і стимуляція їх синтезу



# Захисні функції мікробіоти (опосередковані)

## Регуляція розвитку GALT та імунної системи в цілому

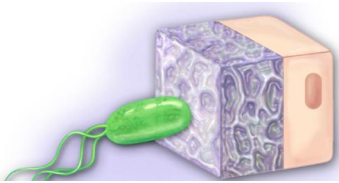


цитокіни і  
хемокіни



1. Рекрутинг клітинних елементів імунної системи у кишечник і формування MALT.

2. Стимуляція розвитку вторинних лімфоїдних органів



3. Стимуляція синтезу муцинів та антимікробних пептидів епітеліоцитами

4. Функціональна поляризація антиген-презентувальних клітин

5. Диференціювання наївних Т-клітин

6. Стимуляція антитілоутворення В-клітин.

## КЛАСИЧНИЙ ШЛЯХ

КОМПЛЕКС АГ:АТ

C1q, C1r, C1s  
C4  
C2

## ЛЕКТИНОВИЙ ШЛЯХ

ЗАЛИШКИ МАНОЗИ

MBL, MASP1, MASP2  
C4  
C2

## АЛЬТЕРНАТИВНИЙ ШЛЯХ

СИРОВАТКА (ПОВЕРХНЯ ПАТОГЕНУ)

C3  
B  
D

C3-конвертаза

C4a, C3a,  
C5a

Вазоактивна  
прозапальна  
хемоатрактивна  
дія

C3b

Зв'язування з  
рецепторами  
комплемента  
фагоцитів

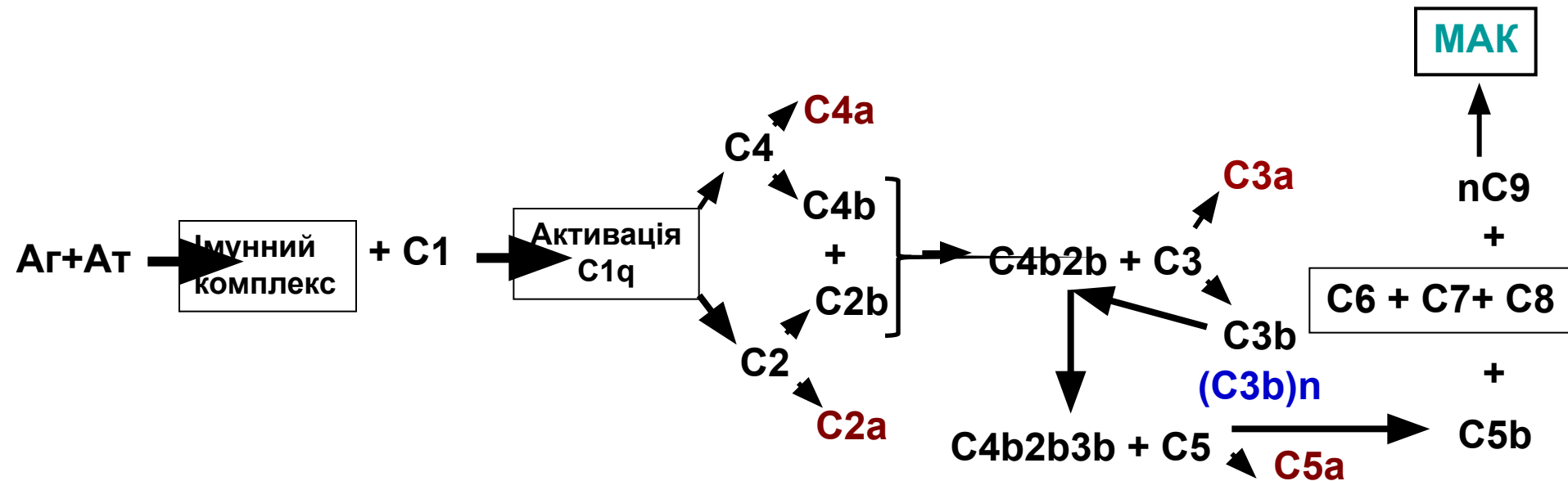
Опсонізація, видалення  
циркулюючих імунних  
комплексів

Кінцеві компоненти  
комплемента

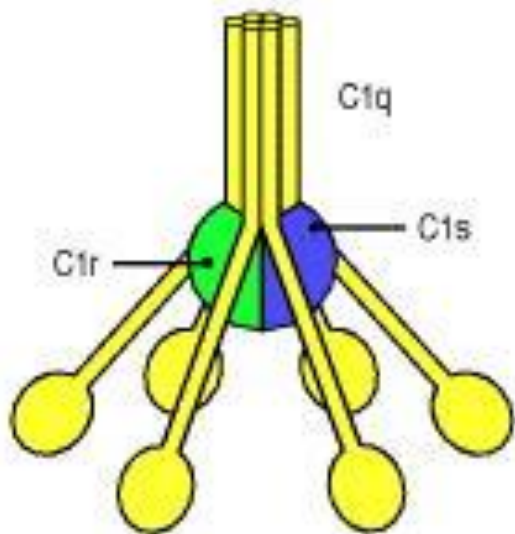
C5b  
C6  
C7  
C8  
C9

Утворення МАК,  
лізис деяких  
інфекційних чинників  
і клітин

# Послідовність реакцій класичного шляху активації компонента



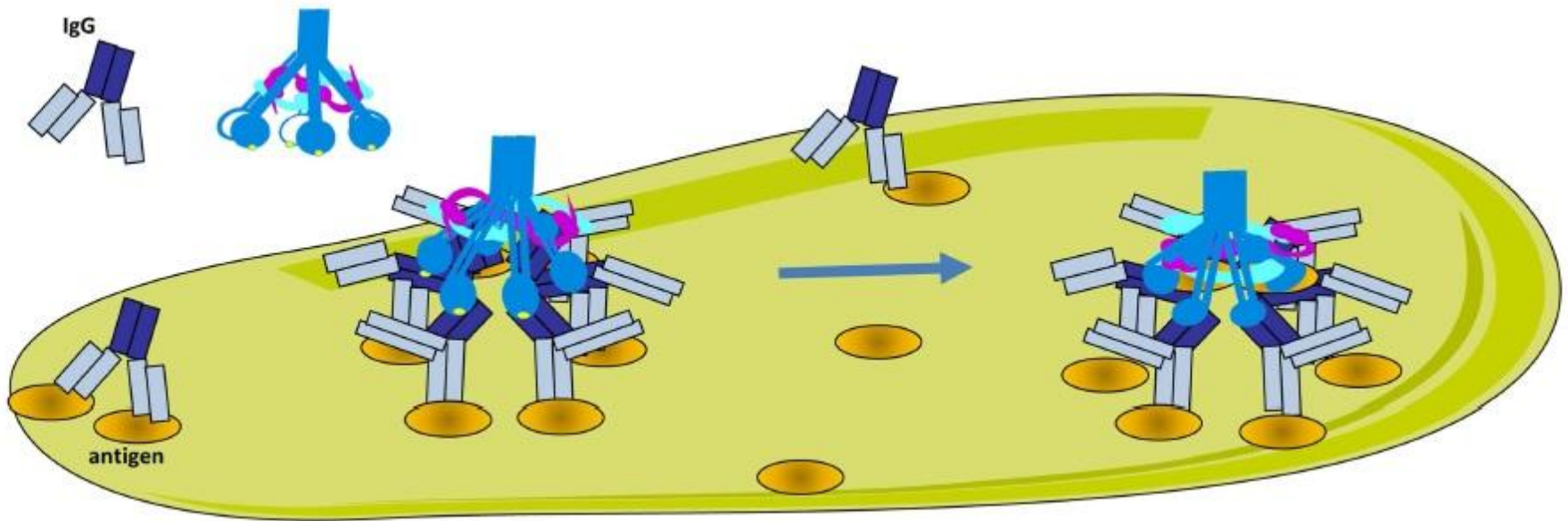




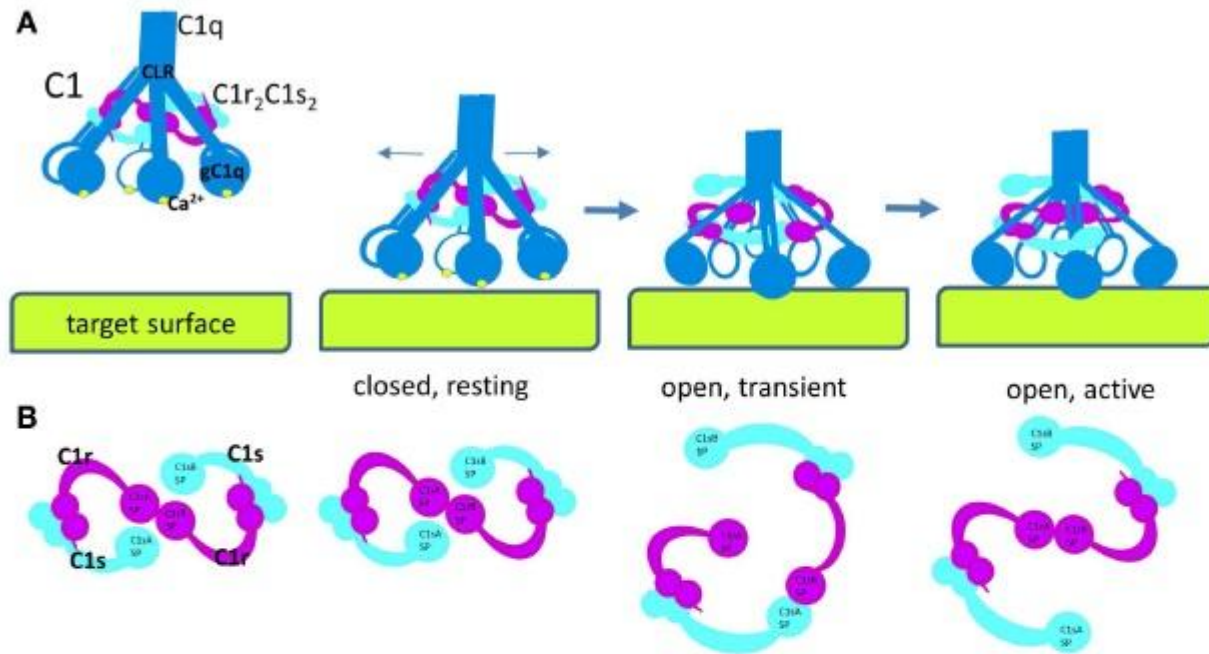
## Структурна організація C1-компонента комплемента



**Активация C1 компонента відбувається за умови зв'язування з імунним комплексом не менше, ніж двох лектинових голівок C1q**



# Взаємодія C1 компонента (C1qC1rC1s) з імунним комплексом спричиняє активацію ферментативної дії C1s

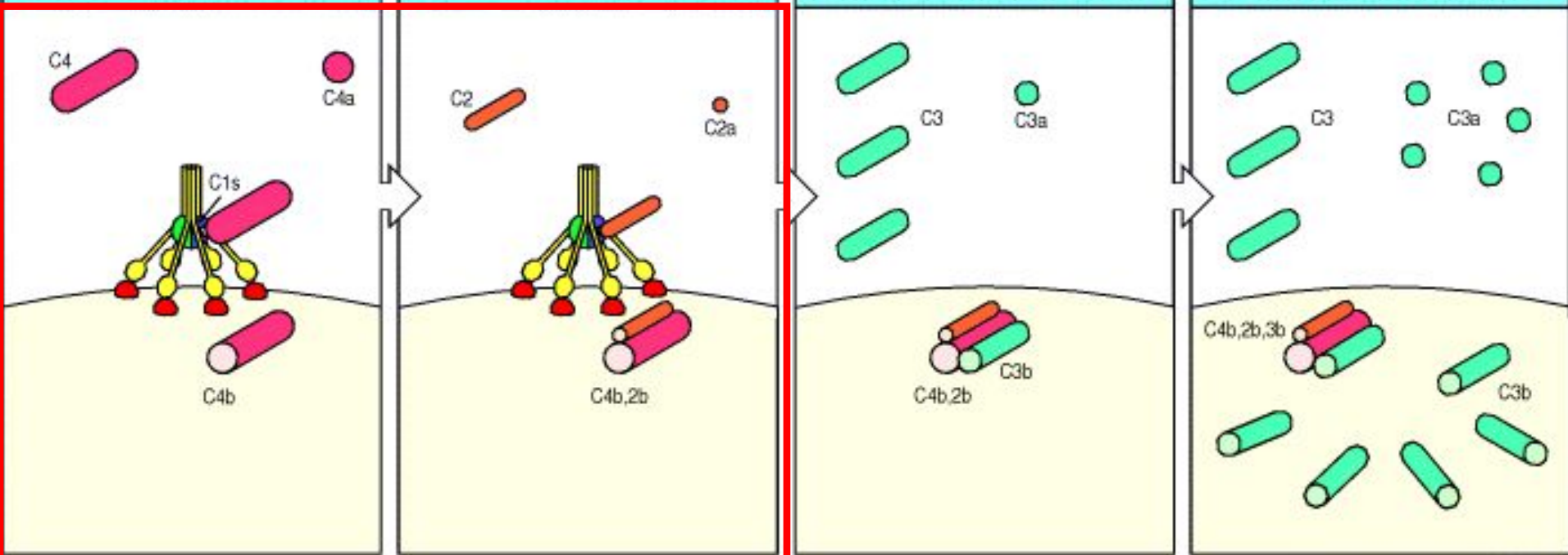


Activated C1s cleaves C4 to C4a and C4b, which binds to the microbial surface

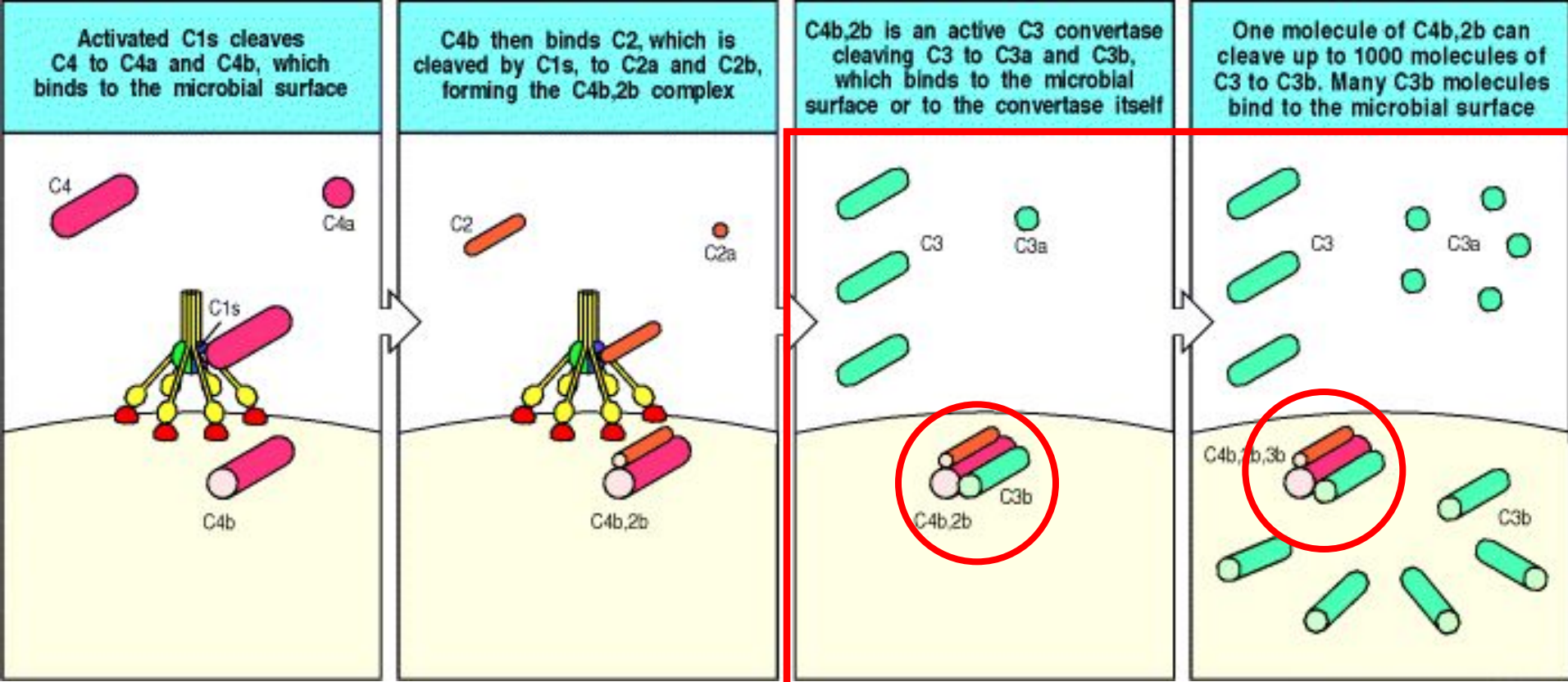
C4b then binds C2, which is cleaved by C1s, to C2a and C2b, forming the C4b,2b complex

C4b,2b is an active C3 convertase cleaving C3 to C3a and C3b, which binds to the microbial surface or to the convertase itself

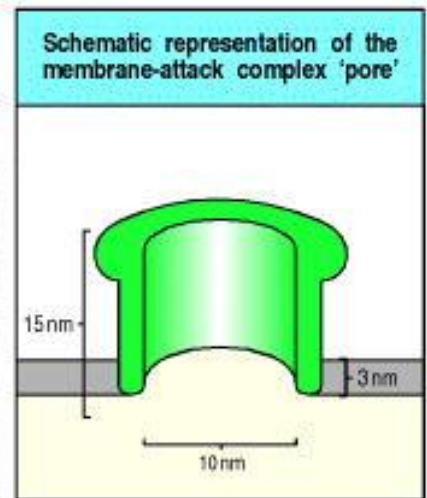
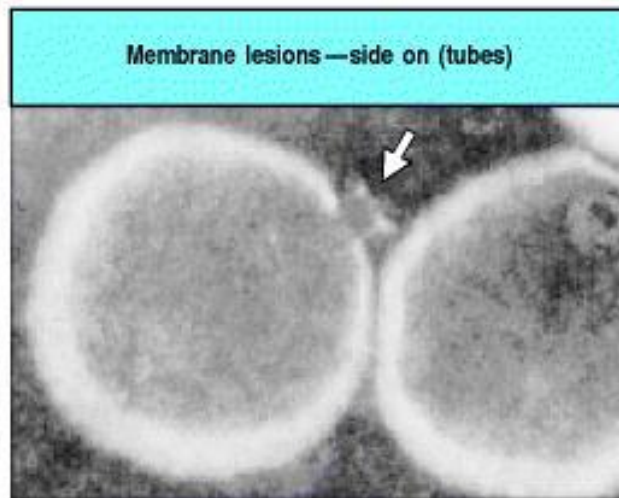
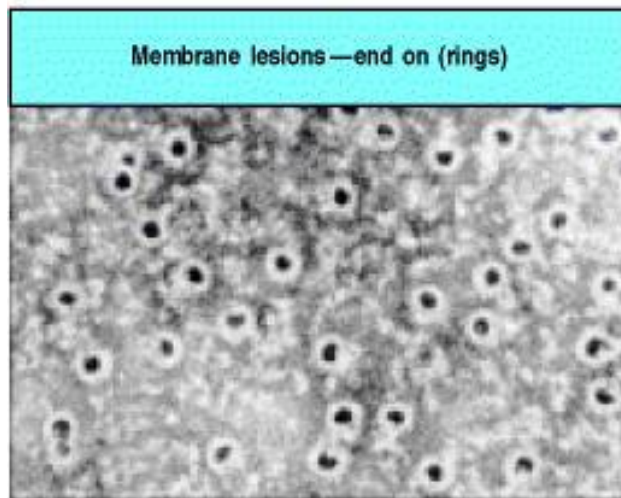
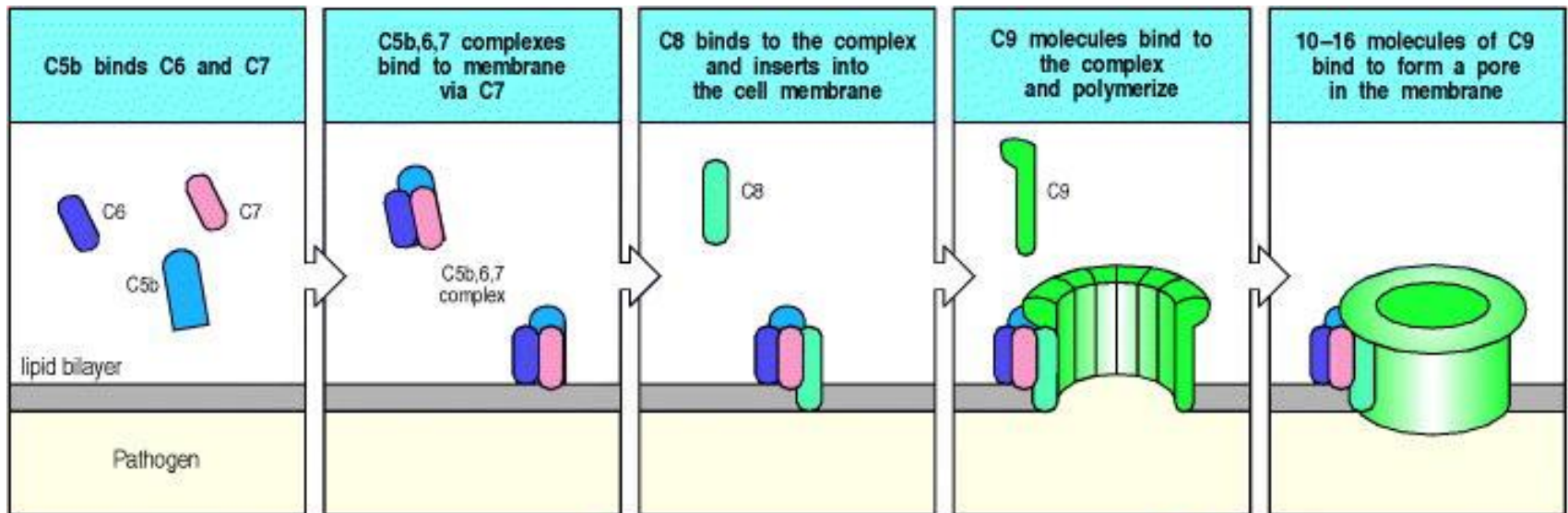
One molecule of C4b,2b can cleave up to 1000 molecules of C3 to C3b. Many C3b molecules bind to the microbial surface



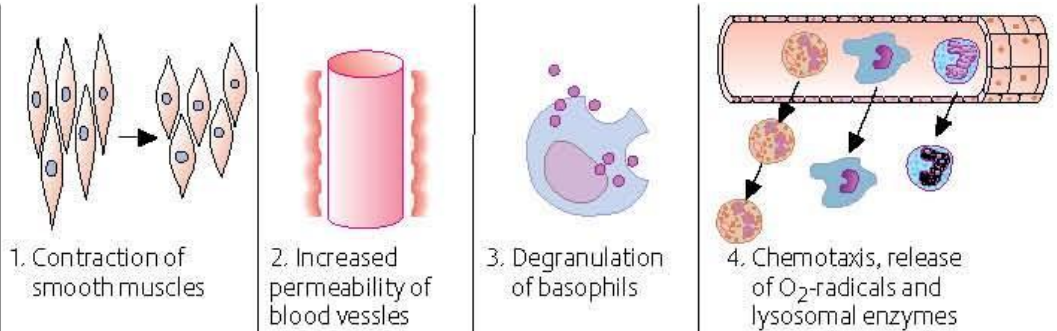
**Утворення C3-конвертази класичного шляху активації каскаду комплемента**



**Утворення C5-конвертази класичного шляху активації каскаду комплемента**

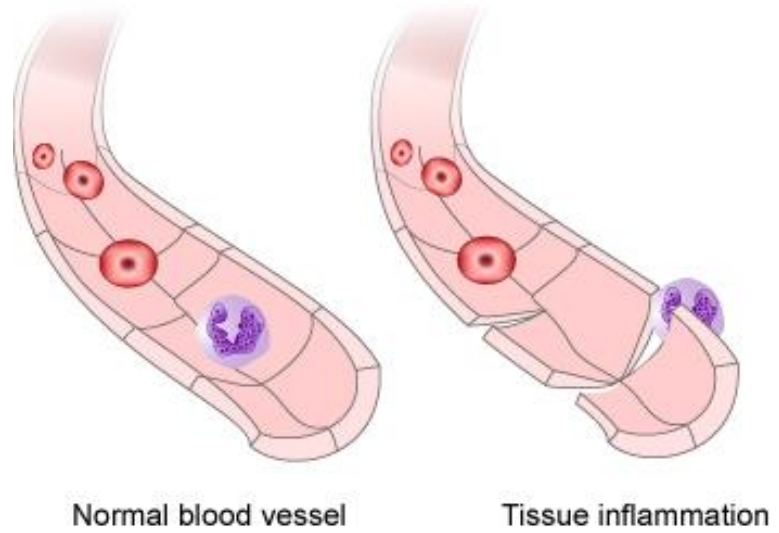
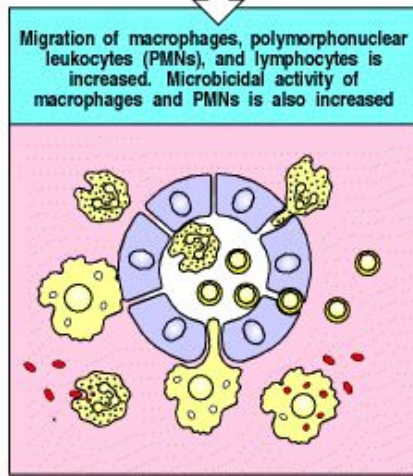
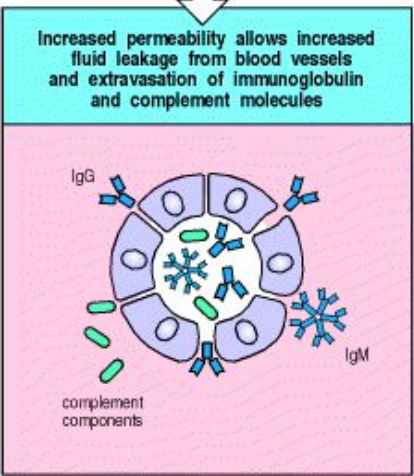
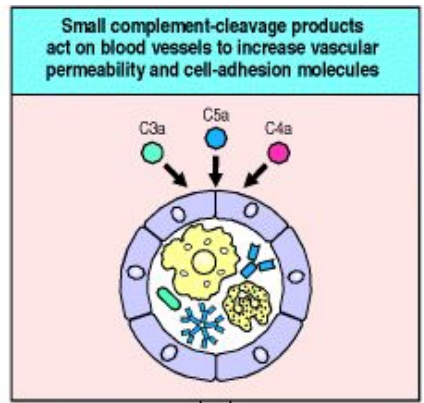


**Утворення мембрано-атакуючого комплексу  
- пізні події активації каскаду компонента**



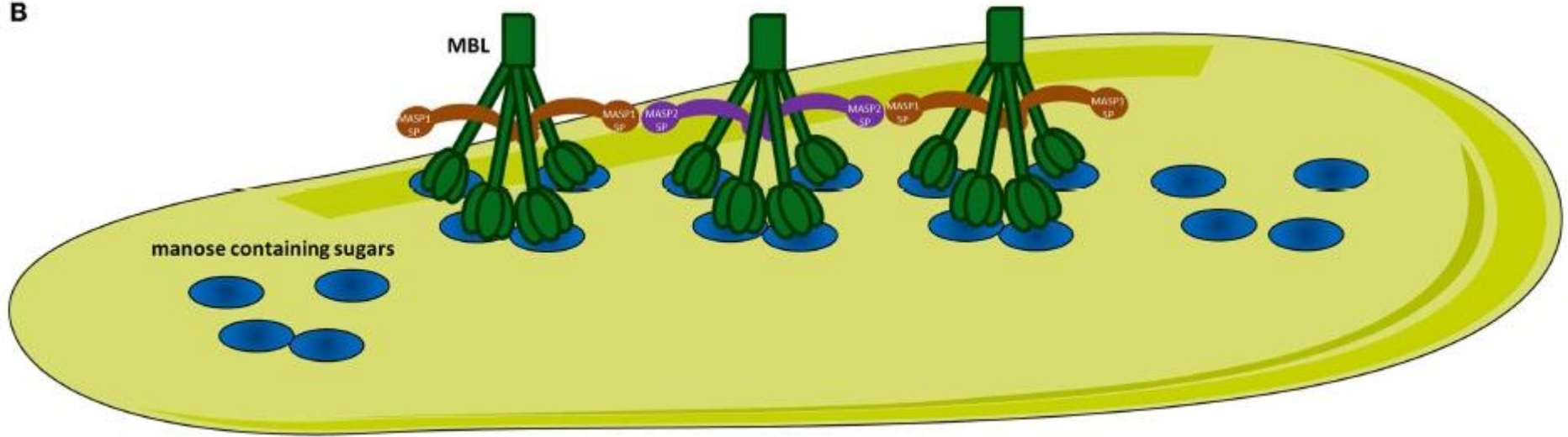
C3a	+	+	+	-
C4a	(+)	(+)	(+)	-
C5a	++++	++++	+	++++

**Малі фрагменти  
КОМПОНЕНТІВ  
КОМПЛЕМЕНТА  
(анафілотоксини)  
ініціюють локальне  
запалення**



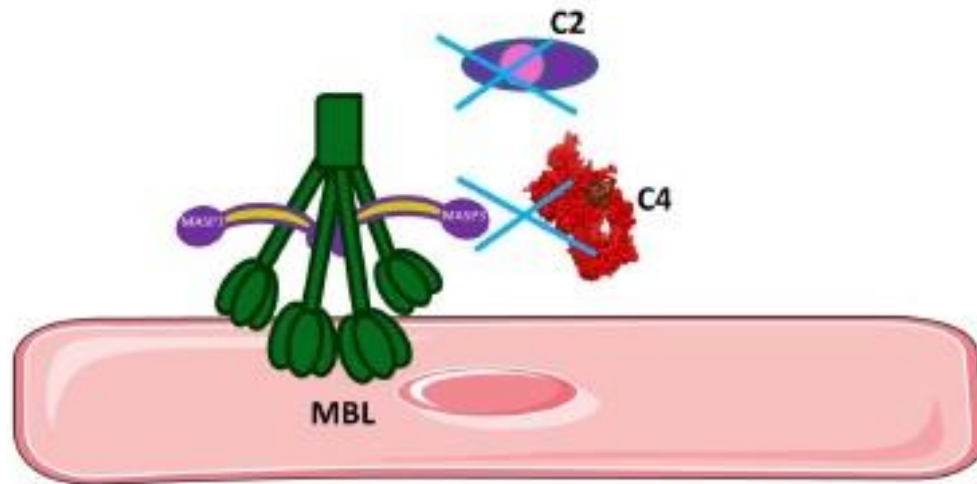
Ініціювання лектинового шляху активації каскаду комплементу відбувається за умов взаємодії манозозв'язувального лектину (MBL) із залишками манози на поверхні патогену.

B





Серинові протеази MASP1 MASP2 послідовно розщеплюють C4 і C2 компоненти комплекта з утворенням малих розчинних (C2a C2b) і великих мембранозв'язаних (C4b, C2a) фрагментів. Великі мембранозв'язані фрагменти асоціюють з утворенням C3-конвертази лектинового шляху (C4bC2a).



# Великі мембранозв'язані фрагменти асоціюють з утворенням C3-конвертази лектинового шляху (C4bC2a).

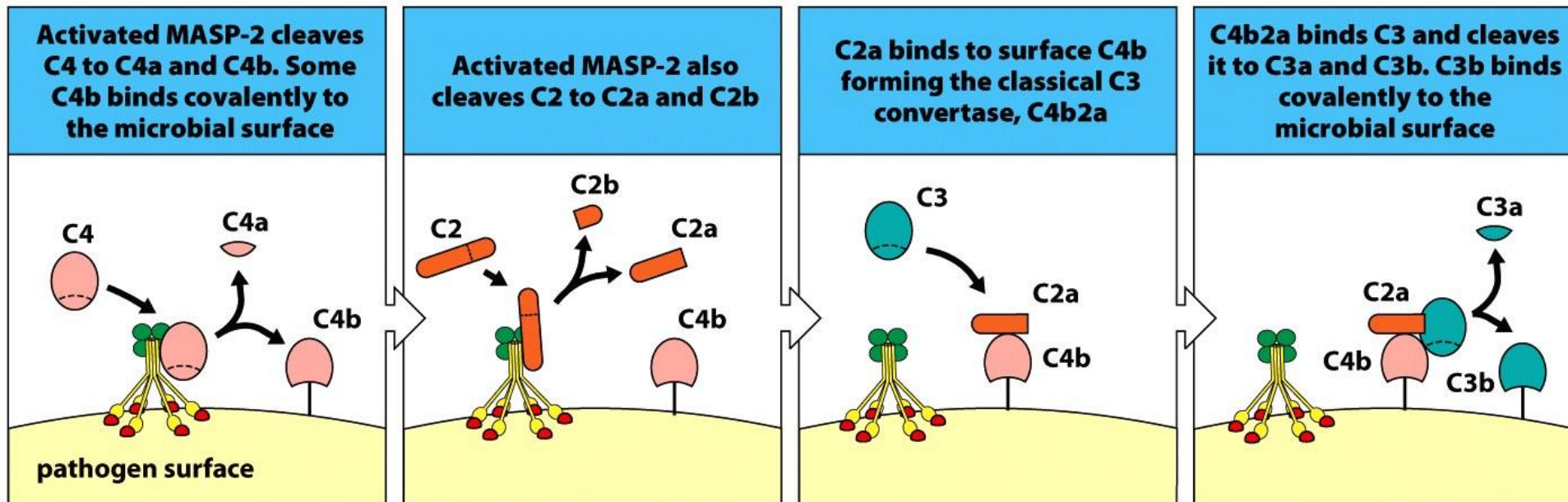
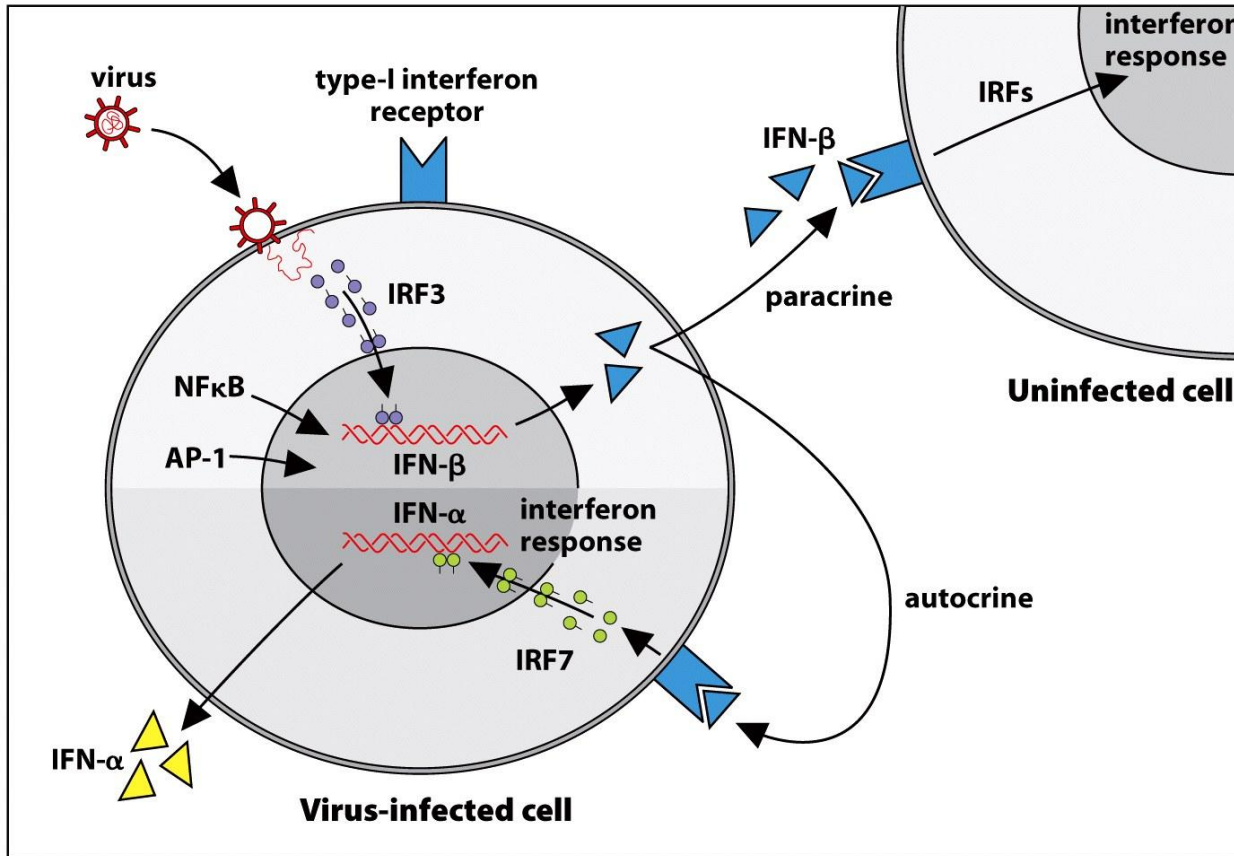
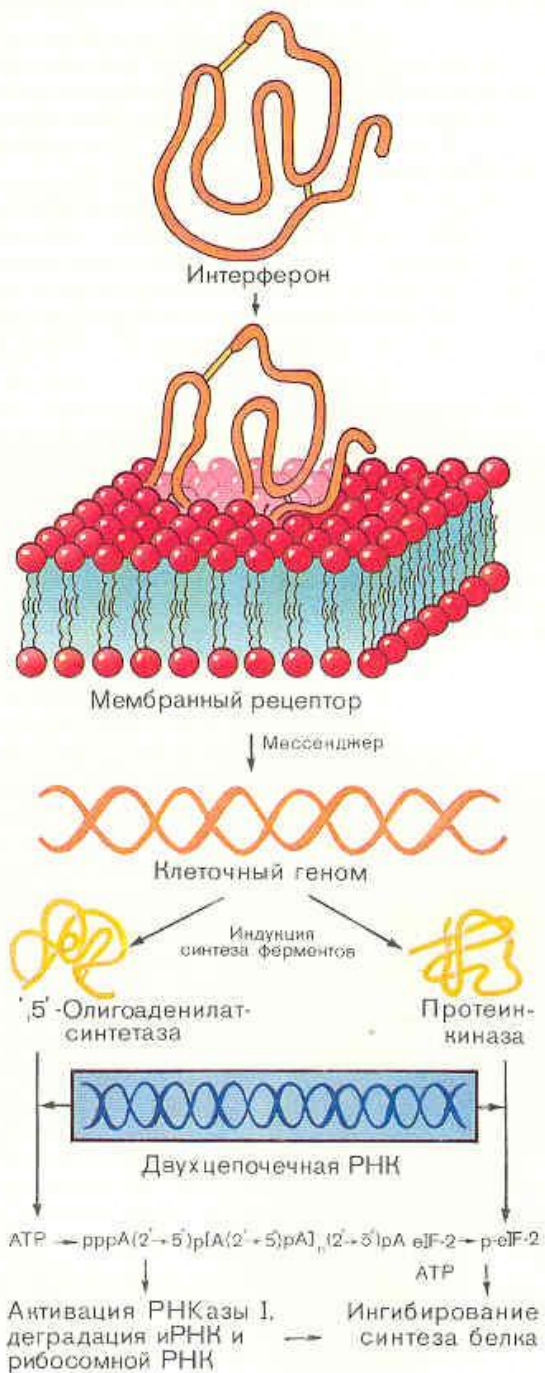


Figure 2.40 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

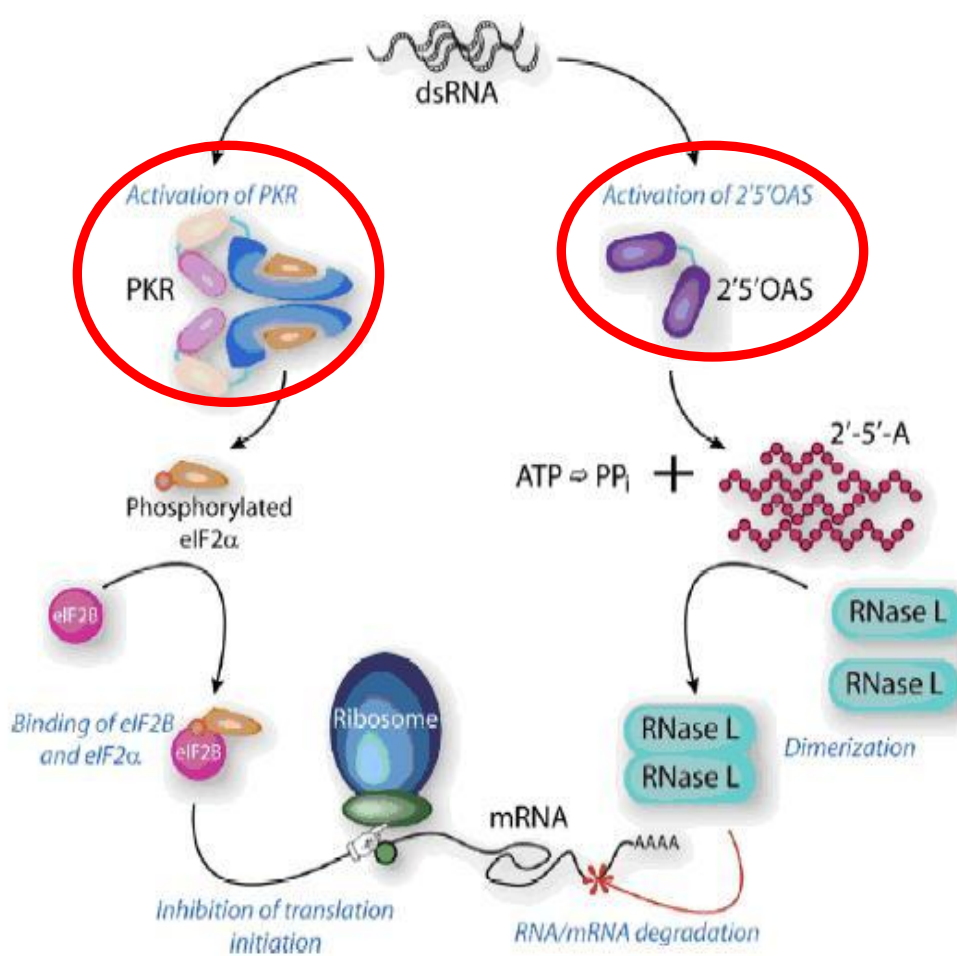
# Індуктивні гуморальні чинники вродженого імунітету: інтерферони альфа ( $\alpha$ ) і бета ( $\beta$ )



IFN- $\alpha$  (і  $\beta$ )  
синтезуються і  
секретуються  
практично усіма  
клітинами  
організму у  
відповідь на  
поjavу всередині  
клітини  
двониткової  
РНК (dsRNA)



Секретовані у позаклітинний простір інтерферони зв'язуються з інтерфероновими рецепторами сусідніх клітин і активують нисхідні сигнальні каскади за участю Янус-кіназ і факторів транскрипції STAT. Це викликає індукцію транскрипції інтерферон-залежних генів, продукти яких владіють противірусною активністю: 2',5'-олігоаденілатсинтетаза, протеїнкіназа R та Mx-білки.



1) 2',5'-  
олігоаденілатсинтетаза  
полімеризує АТФ з  
утворенням 2',5'-  
олігоаденілатів, котрі  
активують  
рибонуклеазу L, яка  
руйнує вірусну РНК;

2) протеїнкіназа R блокує  
фосфорилування  
фактор ініціації  
трансляції eIF2. Це  
гальмує синтез білка у  
зараженій клітині;

3) Мх-білки блокують  
“зборку” віріонів.

# Інтерферони першого типу підвищують чутливість інфікованої клітини до цитолітичної дії природних кілерних клітин

