

Лекція 4. **Неспецифічні фактори захисту організму.**

План.

1. Неспецифічні фактори захисту і резистентність до інфекції.
2. Роль гуморальних факторів в неспецифічному захисті організму від інфекції: лізоцим, комплемент, пропердин, бета-лізини, інтерферони, цитокіни.
3. Взаємодія клітин з мікроорганізмами: фагоцитоз, природні кілери, ЛАК-клітини.
4. Взаємодія неспецифічних та специфічних (імунологічних) факторів захисту.
5. Модуляція природної резистентності організму.

Вступ. В строгому розумінні слова поняття “неспецифічний імунітет” або “неспецифічна імунологічна реактивність” не існує, оскільки вже саме поняття “імунний” або “імунологічний” передбачає здійснення специфічної реакції організму на антиген, а сам термін “імунітет” означає високоспецифічну здатність організму реагувати на антигенний матеріал. Правильніше вживати термін неспецифічні фактори захисту або природня, вроджена або неспецифічна резистентність організму.

Відмінність між неспецифічною резистентністю і системою імунітету – останній високоспецифічний по відношенню до даного конкретного збудника і до нього розвивається імунологічна пам'ять. Вроджена резистентність організму до того чи іншого інфекційного збудника успадковується. Окрім цього, специфічний імунітет не дивлячись на анатомічну розділеність, реагує як єдине ціле завдяки рециркуляції лімфоцитів, а неспецифічні фактори захисту реагують незалежно один від одного.

2. Неспецифічні фактори захисту і резистентність до інфекції.

Природня несприйнятливість організму до інфекцій зумовлена дією великої кількості клітинних і гуморальних неспецифічних факторів захисту, до яких відносяться: фізіологічні бар'єри (шкіра, слизові), шлунковий сік, жирні та молочна кислоти у виділеннях сальних та потових залоз, гуморальні фактори біологічних рідин, фагоцити та природні кілери.

Природня резистентність може коливатись від повної несприйнятливості (кролячий насморк не передається людині) до настільки високої сприйнятливості, коли захворюють всі, хто заразився (кір, тиф). Неспецифічна резистентність може поширюватись на клас, родину, рід, бути видовою або внутрішньовидовою. Так щурі несприйнятливі до дифтерії, а риби та ящірки – до правцевого токсину в зв'язку з відсутністю рецепторів на клітинах до відповідних екзотоксинів. Однак, тварини, що резистентні до збудників одного виду можуть виявитись абсолютно беззахисними перед іншими видами. Наприклад, миші лінії PRI абсолютно стійкі до вірусу жовтої лихоманки, а миші Swiss абсолютно чутливі до нього. До сибірки стійка алжирська порода овець і сприйнятлива європейська.

3. Роль гуморальних факторів в неспецифічному захисті організму від інфекції: лізоцим, комплемент, пропердин, бета-лізини, інтерферони, цитокіни. Бактерицидні властивості цільної сироватки визначаються комплексом неспецифічних факторів захисту, дія яких взаємопов'язана, але разом з тим спрямована на певні види мікробів та їх дисоціації.

Лізоцим. Відкритий Флемінгом в 1922 році. Фермент мурамідаза, що присутній в усій біологічних рідинах і в усіх тканинах всіх тепло- та холоднокровних тварин та комах. Фізіологічні ефекти: антибактеріальна дія (головним чином на грамнегативні мікроорганізми), антивірусна дія, сприяння репаративним процесам, активація фагоцитів, посилення хемотаксису та опсонізації. Джерело лізоциму: гранулоцити та моноцити крові, макрофаги кісткового мозку та селезінки.

4. Взаємодія клітин з мікроорганізмами: фагоцитоз, природні кілери, ЛАК-клітини.

Фагоцитоз – найефективніший компонент захисту від патогенних мікроорганізмів після того, як вони проривають епітеліальні бар'єри. Філогенетично це найраніша форма захисту, зумовлена функціонуванням внутрішньоклітинних систем фагоцитів та дією гуморальних факторів. Мечніков (1905) описав фагоцитуючі клітини у різних видів тварин – від черв'яків і актиній до ссавців. Дехто вважає, що Мечніков зміг зробити таке відкриття тому, що не був медиком і був вільний від медичних догм того часу. “Идите от морской звезде к человеку, но не забудьте вернуться обратно”. Фагоцитарна теорія Мечнікова є і внаш час основою наших уявлень про природну резистентність. Іноді лише одна фагоцитарна реакція повністю забезпечує несприйнятливність організму до певного виду збудника. Так вроджена резистентність у курей до сибірки повністю опосередкована активним фагоцитозом палички сибірської виразки і варто лише знизити температуру тіла і, відповідно, активність фагоцитозу, і кури зразу ж захворіють.

Клітини-фагоцити: поліморфноядерні лейкоцити, моноцити і макрофаги. Термін ретикулоендотеліальна система замінений на термін система мононуклеарних фагоцитів.

Макрофагам належить ключова роль встійкості організму до патогенів. Патогенні мікроорганізми зтикаються з макрофагами з моменту їх проникнення в організм у вогнищі запалення, що розвивається в тканинах та в регіональних лімфатичних вузлах. При генералізації інфекції основну захисну функцію виконують селезінкові макрофаги та клітини Купфера, а також моноцити крові. У випадках повітряно-крапельної інфекції – альвеолярні макрофаги, шлунково-кишкового тракту – макрофаги пейєрових бляшок.

Травлення мікроорганізмів у фагоцитах забезпесують два механізми, які поділяють на кисневозалежні та кисневонезалежні.

В тканинних реакціях проти паразитів часто приймають участь еозинофіли, вони є важливим компонентом природної резистентності у

випадках паразитарних інвазій. В їх гранулах містяться унікальні лужні поліпептиди, що приймають участь в лізисі паразитів. Однак здатність до фагоцитозу у еозинофілів значно нижча, ніж у поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів.

Етапи фагоцитозу:

- Хемотаксис
- Прикріплення
- Поглинання і утворення фагосоми
- Злиття фагосом з лізосомами
- Травлення.

Всі ці 5 етапів фагоцитозу забезпечуються участю антитіл, комплементу та активацією внутрішньоклітинного травлення. Це було встановлено ще в 1895 році, коли помітили посилення травлення мікробів лейкоцитами після додавання імунної сироватки, а в 1903 році з'явився термін “опсоніни”, роль яких окрім антитіл виконують деякі компоненти комплементу. При недостатності опсонинів розвиваються рецидивуючі інфекції, що спричинені сильними безкапсульними патогенами, пневмококами, стрептококами.

В результаті контакту мікроорганізмів з макрофагами можливі такі наслідки: 1) захоплені мікроби гинуть і повністю травляться в макрофагах; 2) мікроби не гинуть і тривало персистують в макрофагах; 3) не гинуть і зберігають здатність до розмноження всередині клітини; 4) гинуть, але компоненти мікробних клітин тривало зберігаються без травлення – незавершений фагоцитоз.

Природні кіллери знищують клітини інфіковані вірусами, клітини трансплантату та онкоклетини неспецифічно за рахунок розпізнавання і перфорації мембран клітин-мішеней перфорином та іншими ферментами. Протимікробні пептиди. Ефекторні молекули вродженого імунітету з прямою антимікробною дією і функціями медіаторів. Запускають запуск механізмів

захисту слизових оболонки та зовнішніх епітеліальних поверхонь багатоклітинних організмів.

Поділяються на дефенсини, колективи та ністатини. Мають широкий спектр властивостей, скерованих проти бактерій, вірусів та грибів. Мінімальна інгібіторна концентрація цих пептидів – 0,1 – 100, 0 мкг/мл. Більшість з них є каніонні білки з поверхнею, що розділена на гідрофобні та катіонно заряджені ділянки. В грам негативних бактеріях пептиди зв'язуються з негативно зарядженими частинами зовнішньої мембрани, в грампозитивних – з внутрішніми компонентами мікробу, наприклад, тейхоевою кислотою.

Механізм дії антимікробних пептидів ненадійний і може пригнічуватись простим порушенням концентрації іонів. Поліморфно ядерні лейкоцити та епітеліальні клітини продукують також різні протимікробні субстанції.

Основні активності та джерела протимікробних пептидів

Протимікробний пептид	Активність	Джерело
Лізоцим	Ензиматична	Епітелій
Лактоферин	Зв'язування заліза, бактерицидна	Епітелій
Лейкопротейназний інгібітор	Еластазний інгібітор	Епітелій
Елафін	Еластазний інгібітор	Епітелій, нейтрофіли
ВРІ	Зв'язування ЛПС	Епітелій дихальних шляхів
PLUNC	Зв'язування ЛПС	Епітелій дихальних шляхів
Дефенсини	Деполаризація мембран	Нейтрофіли, епітелій
Кателіцидини	Зв'язування ЛПС	Епітелій
Гістатини	Протигрибкова	Слинні залози
Індоліцидин	Протимікробна	Нейтрофіли
Колектини	Підвищення проникливості	Альвеоли легень

Система комплементу.

Білки плазми крові, що діють в кооперації з іншими факторами захисту проти позаклітинних збудників. Комплемент може бути активований спонтанно мікроорганізмами (альтернативний шлях), антитілами, що з'язали патоген (класичний шлях), або фіксацією манозозв'язуючого лектину до мікроорганізмів. Останній структурно однаковий з компонентом C1 класичного шляху і слугує для активації C4.

Одна з найважливіших подій в активації C – утворення C5a і C5b з продукту розщеплення C5. Утворюється мембраноатакуючий комплекс, що призводить до загибелі патогенна. C3-конвертаза розщеплює C3 на C3a, C3b, C3c і C3d. C3b зв'язується з мембраною бактерії і опсонізує її, полегшує видалення патогену шляхом фагоцитозу.

Механізм дії системи комплементу – каскад реакцій, в результаті якого утворений фермент є субстратом для наступного компонента. Ключові ферменти – C3- і C5-конвертаза. Після розщеплення ними компонентів комплементу C3 і C5 утворюється низка біологічно активних фрагментів (медіаторів запалення, опсонінів, тригенів загибелі мікроорганізмів). C9 компонент комплементу здатний до перфорації мікробної стінки.

Інші функції системи комплементу.

Регуляція активності комплементу. Клітини людини експресують білки, які пригнічують активацію комплементу і цим запобігають комплемент залежне пошкодження власних клітин. Так білок DAF (decay accelerating factor) є мембранним білком, що порушує зборку комплементу за альтернативним і класичним шляхом. Інгібітор C1 зупиняє ранню активацію комплементу на стадії C1.

Якщо власні клітини організму не мають мембранних інгібіторів комплементу, то, будучи покритими імуноглобулінами, вони можуть стати мішенню для комплементу. Дефіцит C1 – спадкове захворювання, ангіоневротичний набряк.

