

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра біологічної та біоорганічної хімії

Біохімічні закономірності реалізації імунних процесів.
Імунодефіцитні стани.

Доц. Білець М.В.

План лекції

- Загальна характеристика імунної системи; клітинні та біохімічні компоненти.
- Імуноглобуліни: структура, біологічні функції.
- Медіатори та гормони імунної системи.
- Біохімічні компоненти системи комплементу людини. Класичний та альтернативний (пропердиновий) механізми активації.
- Біохімічні механізми імунодефіцитних станів: первинні (спадкові) та вторинні імунодефіцити.

Загальна характеристика імунної системи. Клітинні та біохімічні компоненти.

- **Імунна система** - система органів і тканин, які захищають організм від чужорідних агентів: хвороботворних мікроорганізмів, чужорідних тіл, отруйних речовин і переродилися клітин самого організму.
- **Імунна система складається з:**
 - ✓ **центральных органів:** кістковий мозок і тимус;
 - ✓ **периферичних органів:** лімфоїдна тканина (лімфоцити різного ступеня зрілості): селезінка; лімфатичні вузли; Пейєрові бляшки кишечника; мигдалини; апендикс, а також,
 - ✓ **моноцитарно-макрофагальна система** (моноцити, тканинні макрофаги, дендритні клітини, мікрофаги або поліморноядерними гранулоцити: базофіли, еозинофіли, нейтрофіли).
- **Імунна система включає рівні:**
 - ✓ **Органний рівень**
 - ✓ **Клітинний рівень** (макрофаги і мікрофаги, Т і В лімфоцити, моноцити, тромбоцити і інші клітини)
 - ✓ **Гуморальний або молекулярний рівень**
 - ✓ (імуноглобуліни або антитіла, цитокіни, інтерферони тощо).

Органи імунної системи	Функції органів імунної системи
Червоний кістковий мозок	утворення всіх клітин крові; диференціація В-лімфоцитів
тимус	диференціація Т-лімфоцитів
лімфатична система	видалення з організму чужорідних речовин (загиблих клітин, клітин-мутантів і т. п.) шляхом фільтрації тканинної рідини через лімфатичні вузли
мигдалини	утворюють навкологлоткове лімфоїдне кільце - захист від інфекції з ротової і носової порожнини
апендикс	захищає нижні ворота інфекції (від інфекції, що проникає через товстий кишечник)
селезінка	розташована на шляху течії крові з артеріальної системи в венозну: розпізнавання і утилізація еритроцитів

Імунна система дозволяє формувати **імунітет** - захисні механізми, які спрямовані на розпізнавання, нейтралізацію і елімінацію з організму молекул, частин молекул, які несуть в собі ознаки чужорідність (антигени).

Антигени - речовини, які при введенні в організм активують розвиток імунної відповіді у вигляді продукції специфічних антитіл і / або Т-лімфоцитів.

Джерелами антигенів є **патогени** - цілісні об'єкти (бактерії, віруси, частки пилу і т.д.), які при попаданні в організм призводять до патологічних змін.

• **Властивості антигенів:**

- ✓ Молекулярна маса 1-10 кД
- ✓ Антигенами можуть бути: білки, полісахариди, складні ефіри,
- ✓ поліциклічні сполуки, нуклеїнові кислоти або комплекси цих молекул.
- ✓ Молекули з антигенними властивостями повинні мати чітко виражену просторову структуру. Антигени в повному обсязі розпізнаються лімфоцитами, а тільки специфічними ділянками:
- ✓ **епітоп** (впізнається В-лімфоцитами), **імуногенний пептид** (впізнається Т-лімфоцитами).
- ✓ Впізнавання лімфоцитами проходить за рахунок зв'язування зі специфічними **поверхневими рецепторами**:
 - **В-клітинний рецептор, BCR (B-cell antigen receptor, для В-лімфоцитів)** – являє собою мембранну форму антитіл (імуноглобулінів), синтезованих даними В-лімфоцитів, і має ту ж субстратну специфічність, що і антитіла.
 - **Т-клітинний рецептор TCR (B-cell antigen receptor для Т-лімфоцитів)** – поверхневий білковий комплекс Т-лімфоцитів, відповідальний за розпізнавання антигенів, пов'язаних з молекулами головного комплексу гістосумісності на поверхні антигенпрезентуючих клітин (макрофаги, В-лімфоцити і дендритні клітини)
- **Гаптени** - низькомолекулярні речовини, які викликають імунну відповідь тільки після зв'язування з білками.

Форми імунітету

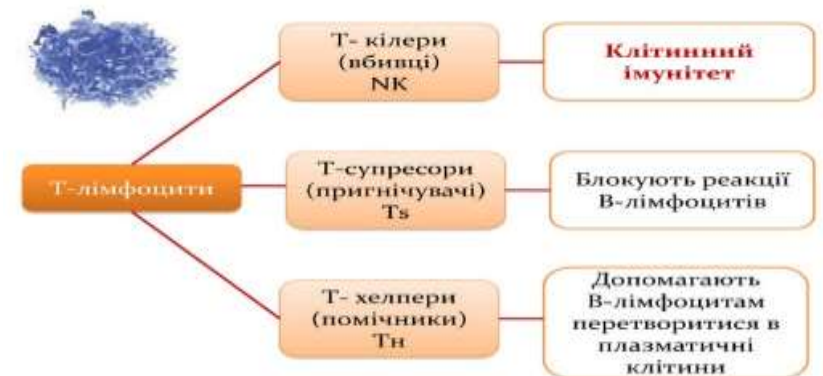
- Виділяють дві основні форми імунітету: **видовий** (вроджений) і **набутий**.
- ✓ **Видовий (вроджений)** - здатність організму знешкоджувати чужорідні і потенційно небезпечні мікроорганізми, трансплантати, токсини, пухлинні клітини, клітини, інфіковані вірусом, існуюча спочатку, до першого попадання цього біоматеріалу в організм. Вроджений імунітет пов'язаний з активацією запалення, хемотаксису, системи комплементу, виявлення і видалення сторонніх тіл з органів і тканин за допомогою лейкоцитів.
- ✓ Існує класифікація **набутого** імунітету в залежності від його походження, згідно з якою він поділяється на **природний** (не плутати з природним імунітетом, обумовленим факторами неспецифічної резистентності) і **штучний**.
- **Природний набутий** імунітет формується природним шляхом:
 - **Активний природний набутий імунітет** формується в результаті перенесеної інфекції і тому називається *постінфекційний*.
 - **Пасивний природний набутий імунітет** формується за рахунок материнських антитіл, що надходять в організм плоду через плаценту, а після народження - в організм дитини з материнським молоком.
- **Штучний:**
 - **Активний штучний набутий імунітет** формується в результаті вакцинації і тому називається *поствакцинальним*.
 - **Пасивний штучний набутий** імунітет формується в результаті введення лікувально-профілактичних сироваток і тому називається *постсировоточним*.
- Набутий імунітет може бути: *гуморальний і клітинний, системний і місцевий*, по спрямованості - *антибактеріальний, антивірусний, антитоксичний, протипухлинний, антітрансплантаційний*.

Види лімфоцитів

- Лімфоцити бувають двох класів: В- та Т-лімфоцити.
- В-лімфоцити виробляють антитіла.
- Т-лімфоцити вбивають клітини, інфіковані вірусом, і регулюють активність інших лейкоцитів, дозрівання клітин відбувається в тимусі.
- Т-лімфоцити поділяються на:
 - ✓ Т-хелпери, які сприятимуть розвитку імунної відповіді;
 - ✓ Т-супресори, які пригнічують розвиток імунної відповіді;
 - ✓ Т-кілери, що знищують клітини, що несуть на собі антигени.
 - ✓ *Нормальні (природні) кілери* знищують деякі види пухлинних і заражених вірусами клітин.

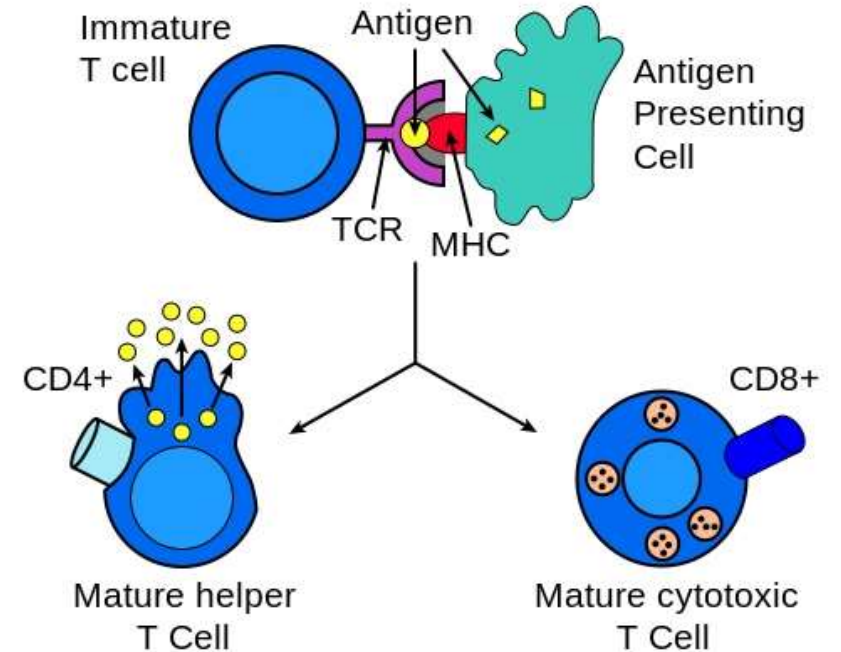


Лімфоцити (Т і В) має на поверхні клітинні рецептори, здатні розпізнавати «ворога», утворювати комплекси «антиген-антитіло» і знищувати антигени.



Білки головного комплексу гістосумісності

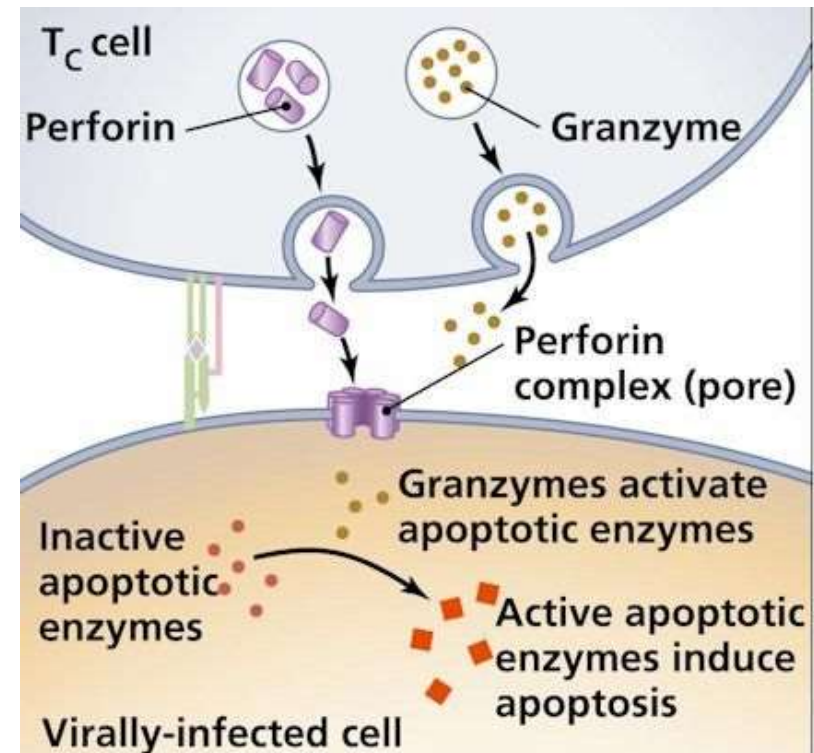
- Для нормального функціонування Т-лімфоцитів дуже важливу роль відіграють **білки головного комплексу гістосумісності**.
- **Білки ГКГС** (головного комплексу гістосумісності) відносяться до антигенів лейкоцитів - HLA (від англ. Human-leucocyte-associated antigens).
- Білки ГКГС утворюються всіма клітинами. Поліморфізм цих білків настільки великий, що представляється малоймовірним, щоб два індивідуума несли однаковий набір білків ГКГС, якщо вони не є однойцевими близнюками. Білки ГКГС зв'язують на своїй варіабельній частині невеликі пептиди, які презентуються Т-клітинами.
- **Білки ГКГС поділяються на два великі класи.**
- **Білки ГКГС класу I** знайдені на поверхні майже всіх **ядерних** клітин організму. Саме ці білки викликають відторгнення тканин при трансплантації від іншого індивідуума. Вони складаються тільки з α -ланцюга, пов'язаної з $\beta 2$ -мікроглобуліну невеликим інваріантним білком. Ці білки беруть участь в зв'язуванні з рецепторами **Т-кілерів**. Для цього Т-кілери містять поверхневі маркери **-CD8+**, що виступають в якості корецепторів.
- **Молекули білків ГКГС класу II** побудовані з двох гомологічних пептидних ланцюгів (α і β). Вони **знаходяться на поверхні клітин імунної системи** і відрізняють останні від інших клітин організму. Ці білки беруть участь в зв'язуванні з рецепторами **Т-хелперів**. Для цього Т-хелпери містять поверхневі маркери **-CD4+**, що виступають в якості корецепторів.



Т-кілери

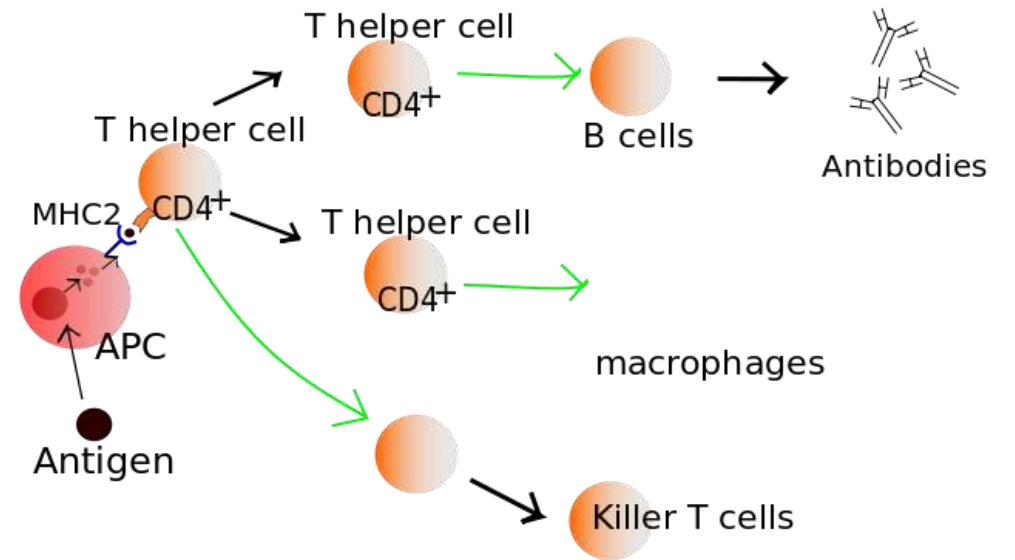
- Багато збудників захворювань знаходяться всередині уражених клітин, поза досяжністю для гуморальних факторів імунітету (таких, як антитіла). Для боротьби з ними виникла відособлена система клітинного набутого імунітету, заснована на функціонуванні **Т-кілерів**.
- **Т-кілери** безпосередньо контактують з пошкодженими клітинами і руйнують їх.
- Т-кілери специфічно розпізнають певний антиген і вбивають тільки клітини з цим антигеном. Існують десятки мільйонів клонів Т-кілерів, кожен з яких «налаштований» на певний антиген.
- Клітини клону починають розмножуватися при попаданні відповідного антигену у внутрішнє середовище організму після активації Т-кілерів Т-хелперами.
- Т-лімфоцити можуть розпізнати чужорідний антиген тільки в тому випадку, якщо він експресований на поверхні клітини і знаходиться в комплексі з клітинним маркером: молекулами ГКГС класу I. У процесі розпізнавання поверхневого антигену цитотоксичний Т-лімфоцит вступає в контакт з клітиною-мішенню і в разі виявлення чужорідного антигену знищує її до початку реплікації. Крім того, він продукує гамма-інтерферон, який обмежує проникнення вірусу в сусідні клітини.

Більшість цитотоксичних Т-клітин відноситься до субпопуляції CD8+ і розпізнає антиген, презентувати в асоціації з молекулами ГКГС класу I. Активовані Т-кілери вбивають клітини з чужорідним антигеном, до якого мають рецептор, вставляючи в їх мембрани перфोरини (білки, що утворюють широкий отвір в мембрані, що не закривається) і вводячи всередину токсини (гранзіми). У деяких випадках Т-кілери запускають апоптоз зараженої клітини через взаємодію з мембранними рецепторами.



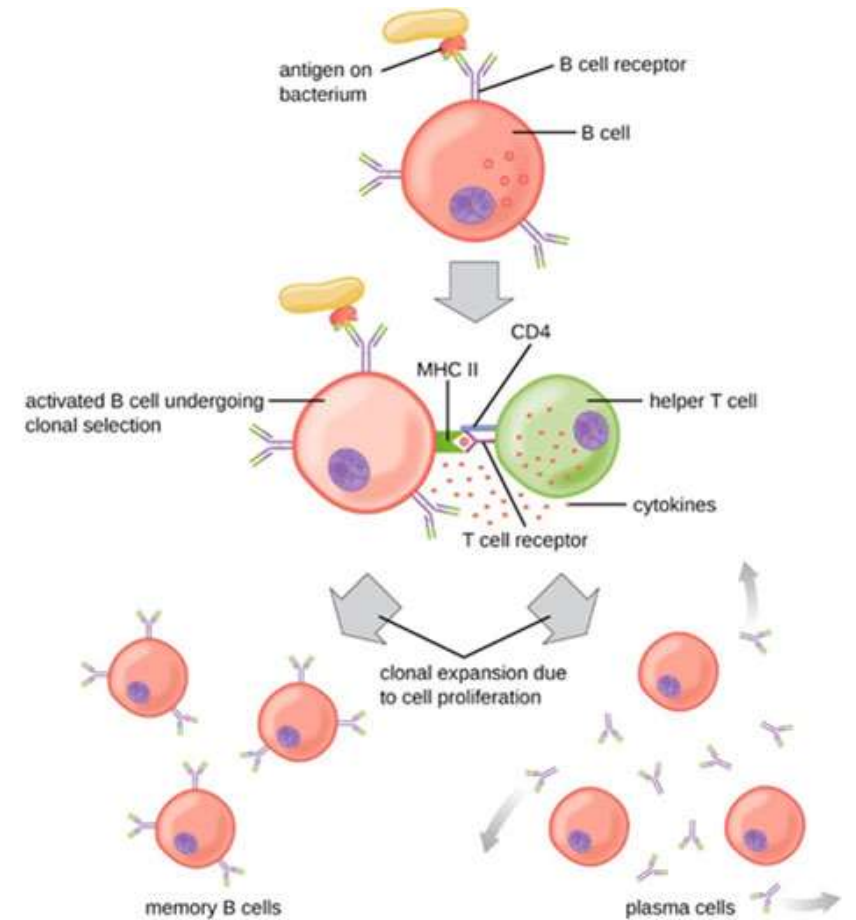
Т-хелпери

- **Т-хелпери.** Їх функція - посилення адаптивного імунної відповіді.
- Активують Т-кілери, В-лімфоцити, моноцити, НК-клітини, презентіручи їм фрагменти чужорідного антигену при прямому контакті, а також гуморально, виділяючи цитокіни.
- Основною фенотипічною ознакою Т-хелперів є наявність на поверхні клітини молекули CD4. Т-хелпери розпізнають антигени при взаємодії їх Т-клітинного рецептора з антигеном, пов'язаним з молекулами головного комплексу гістосумісності 2 класу (ГКГС-II).
- **Виділяють кілька підтипів Т-хелперів:**
 - ✓ **Т-хелпери 0 (Th0)** - «наївні», недиференційовані Т-хелпери;
 - ✓ Т-хелпери 1 (Th1) - переважно сприяють розвитку клітинної імунної відповіді, активуючи макрофаги; виділяють гамма-інтерферон;
 - ✓ **Т-хелпери 2 (Th2)** - активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гуморального імунної відповіді; продукують інтерлейкіни 4, 5 і 13;
 - ✓ **Т-хелпери 3 (T-reg, T-регулятори, T-супресори)** - експресують на поверхні молекули CD25 і експресують транскрипційні фактор Foxp3, секретують інтерлейкін-10 і трансформуючий фактор росту-beta (TGF-beta) і супресують імунну відповідь.
 - ✓ **Т-хелпери 17 (Th17)** - підтип Т-хелперів, який у великих кількостях продукує прозапальний цитокіни - ІЛ-17. Показана роль Th17-клітин у розвитку аутоімунної патології.
 - ✓ **Т-хелпери 22 (Th22)** - виявлені при запальних захворюваннях шкіри. Їх роль в захисті організму залишається неясною, оскільки ці клітини охарактеризовані недавно. Вони продукують прозапальний цитокіни - ІЛ-22.



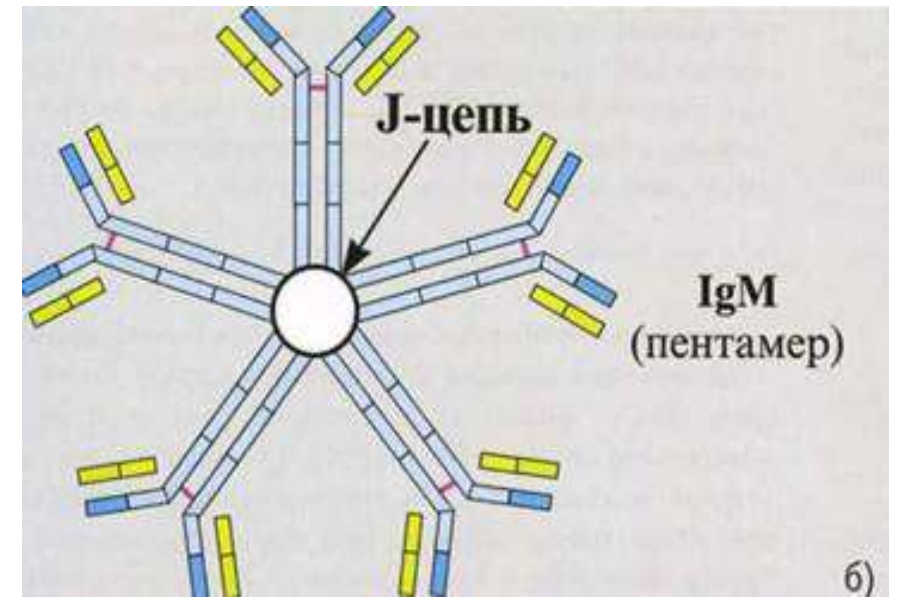
В-лімфоцити

- **В-лімфоцити** утворюються в червоному кістковому мозку, але проходять диференціювання в лімфоїдній тканини кишечника, червоподібного відростка, піднебінних і глоткових мигдалин. У крові на їх частку припадає 20-30% циркулюючих лімфоцитів.
- **Основна функція** В-лімфоцитів - створення гуморального імунітету шляхом вироблення антитіл.
- Після зустрічі з антигеном В-лімфоцити мігрують в кістковий мозок, селезінку і лімфатичні вузли, де розмножуються і трансформуються в плазматичні клітини, які є продуцентами антитіл – імунних у-глобулінів. В-лімфоцити дуже специфічні: кожна група (клон) реагує лише з одним антигеном і відповідає за вироблення антитіл лише проти нього.
- **Види В-лімфоцитів:**
 - ✓ **Власне В-клітини** (ще звані «наївними» В-лімфоцитами) - активований В-лімфоцити, які не контактували з антигеном. Поліспецифічні і мають низьку спорідненість до багатьох антигенів.
 - ✓ **В-клітини пам'яті** - активовані В-лімфоцити, знову перейшли в стадію малих лімфоцитів в результаті кооперації з Т-клітинами. Є довготривалим клоном В-клітини, забезпечують швидкий імунну відповідь і вироблення великої кількості імуноглобулінів при повторному введенні того ж антигену. Названо клітинами пам'яті, так як дозволяють імунній системі «пам'ятати» антиген протягом багатьох років після припинення його дії. В-клітини пам'яті забезпечують довготривалий імунітет.
 - ✓ **Плазматичні клітини** є останнім етапом диференціювання активованих антигеном В-клітин. На відміну від інших В-клітин, несуть мало мембранних антитіл і здатні секретувати розчинні антитіла. Живуть недовго (2-3 дні) і швидко елімінуються при відсутності антигену, що викликав імунну відповідь.



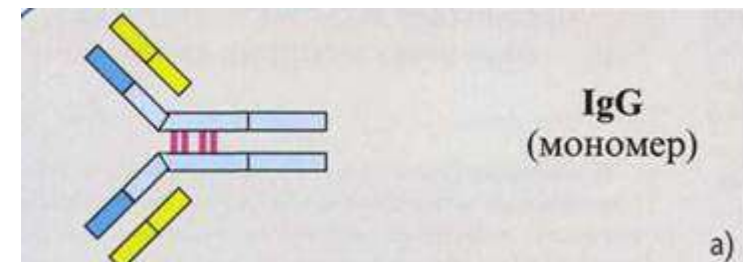
Імуноглобулін М

- Імуноглобуліни М (IgM) є найважчими і найбільш складно організованими імуноглобулінами.
- Молекула вільного IgM є пентамер, в якому мономери об'єднані за допомогою дисульфідних містків і J-ланцюга.
- При первинному попаданні в організм антигену імуноглобуліни IgM з усіх антитіл утворюються першими. Імуноглобуліни М можуть взаємодіяти з компонентом С1 системи комплементу і активізувати класичний шлях системи комплементу, в результаті чого відбувається опсонизація антигенів і цитоліз.
- IgM не проходять через плаценту (через неї проходять тільки імуноглобуліни G). Але, вони першими з'являються в онто- і філогенезі.
- Наявність в плазмі крові IgM проти певних збудників свідчить про ранні етапи інфекції, а в крові новонародженого - про внутрішньоматкової інфекції.



Імуноглобулін G

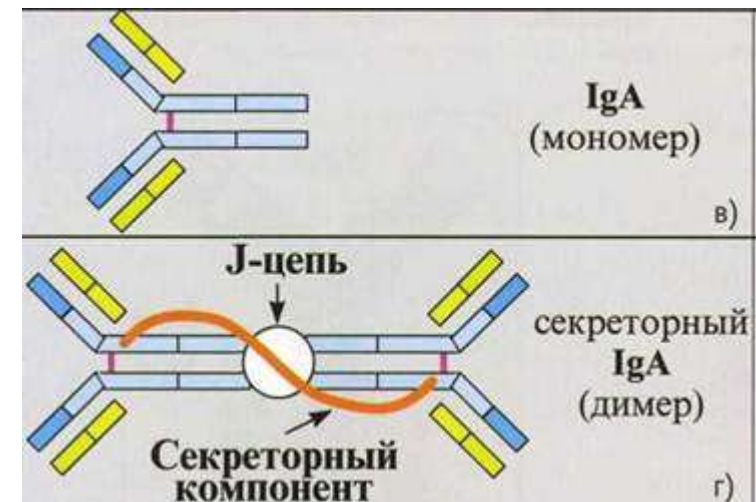
- Імуноглобуліни G (IgG) - IgG складають близько 75% антитіл плазми крові у людину.
- Антитіла складають головну частину гуморального імунітету.
- IgG секретується у вигляді мономерів, які легко проникають в тканини. IgG - єдиний вид антитіл, здатний до проникнення через плаценту забезпечуючи захист плода. Поряд з IgA, які входять до складу грудного молока, залишки IgG, що проникли в плід через плаценту, забезпечують гуморальний імунітет немовляти (приблизно, протягом 6 місяців), поки його власна імунна система не почала працювати.
- IgG - головний тип антитіл крові і міжклітинної рідини, тому бере участь в контролі інфекції по всьому тілу, зв'язуючись з різними патогенами: вірусами, бактеріями, грибами. Зв'язування IgG з патогенами викликає їх іммобілізацію і зв'язування один з одним (аглютинацію).
- Покривання поверхні патогена молекулами IgG (опсонизація) дозволяє розпізнати, поглинути і знищити його фагоцитам.
- IgG активує класичний шлях системи комплементу, який призводить до утворення білків, які нищать патоген.
- IgG також здатні до зв'язування і нейтралізації токсинів. Цей вид антитіл грає важливу роль в залежності від антитіл клітинної цитотоксичності і внутрішньоклітинному протеолізі.
- IgG також пов'язані з реакціями гіперчутливості II і III типів. IgG утворюються за рахунок перемикавання класів антитіл, тому вони беруть участь переважно у вторинному імунній відповіді.
- IgG беруть участь в розвитку алергічних реакцій і можуть запобігати анафілактичній реакції, що опосередковані IgE, взаємодіючи з антигенами раніше, ніж це зроблять IgE, пов'язані з небезпечними клітинами. Таким чином, IgG блокують системну анафілаксію, викликану проникненням в організм невеликої кількості антигену, разом з тим беручи участь в анафілактичних реакціях, спровокованих великою кількістю антигену



Імуноглобулін А

- Імуноглобуліни А (IgA) - домінують в секретах організму (слині, травному соку, виділеннях слизової носа і молочної залози), їх частка в плазмі крові становить 10-15% від загальної кількості всіх імуноглобулінів.
- Існує в двох формах: *мономерної і димерної* формі. Мономери IgA найбільш численні в плазмі крові, а димери – в секретах, називаються ще секреторними імуноглобулінами (sIgA).
- У молекулі секреторного IgA, крім важких і легких ланцюгів, є **J-ланцюг** і **секреторний компонент**. J-ланцюг необхідний для полімеризації молекули. J-ланцюг являє собою невеликий білок не гомологічний імуноглобулінам. Секреторний компонент являє собою кілька поліпептидів з близькими антигенними властивостями, які експресуються на поверхні епітеліальних клітин і здатні до специфічної взаємодії з димерами IgA. Комплекс димера IgA і секреторного компонента піддається ендоцитозу і переміщається по цитоплазмі в апікальну частину клітини. Там він піддається впливу протеолітичних ферментів, завдяки чому набуває здатності вивільнитися в секреті субепітеліального простору.

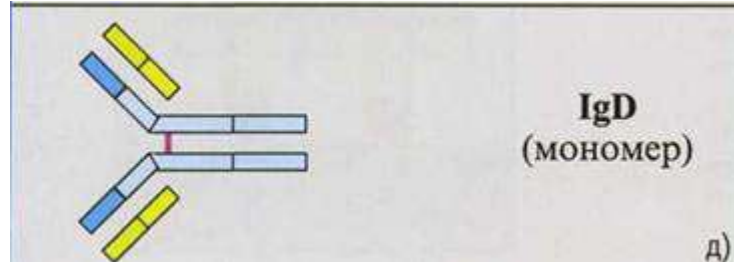
- Головна функція IgA - перша лінія захисту на слизових оболонках організму, що перешкоджає проникненню вірусів.
- IgA не взаємодіють з системою комплементу і не володіють бактерицидними властивостями, але приймає участь в нейтралізації бактеріальних токсинів. IgA містяться в молозиві в кількості, достатній для забезпечення специфічного імунітету новонароджених.
- У крові IgA взаємодіють з Fc-рецептором CD89, який експресують ефektorні імунні клітини, завдяки чому запускаються запальні процеси.
- Взаємодія IgA-містять комплексів з CD89 викликає залежну від антитіл цитотоксичність, дегрануляцію еозинофілів і базофілів, а також запускає фагоцитарну активність моноцитів, макрофагів і нейтрофілів.



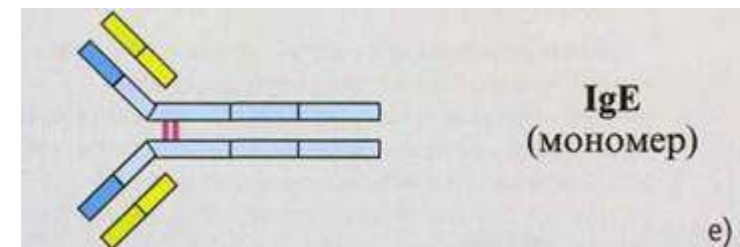
Імуноглобулини D и E

Імуноглобуліни D (IgD) -складають припадає 1% мембранних білків незрілих В-лімфоцитів, причому зазвичай IgD експресуються разом з іншими мембранними антитілами, званими імуноглобулінами M (IgM).

У плазмі крові IgD присутній в дуже невеликій кількості і становить 0,25% від всіх імуноглобулінів плазми крові.



- **Імуноглобуліни E (IgE)** містяться в плазмі крові в дуже малих концентраціях. Їх основна роль полягає в розвитку алергічних реакцій, крім того, вони беруть участь в імунній відповіді на потрапляння паразитів, таких як гельмінти.
- IgE грають ключову роль в розвитку реакцій гіперчутливості I типу і, отже, у різноманітних проявах алергії (алергічної астми, алергічного риніту, харчової алергії та ін.).
- Fc-ділянки молекул IgE взаємодіють зі спеціальними рецепторами на опасистих клітинах і базофілах і активують секрецію гістаміну, лейкотрієнів і деяких інтерлейкинов, що і призводить до розвитку алергічних реакцій. Дія IgE, пов'язаних з базофілами та опасистими клітинами, направлено також на гельмінти.



Цитокіни

- Цитокіни - група біологічно активних речовин, які мають гормоноподібну дію і забезпечують взаємодію імунної, нервової та ендокринної систем. Вони регулюють міжклітинні і міжсистемні взаємодії, визначають виживання клітин, стимуляцію або пригнічення їх росту, диференціацію, функціональну активність і апоптоз.
- Продуценти цитокінів - лімфоцити, макрофаги, гранулоцити, ретикулярні фібробласти, ендотеліальні клітини.
- **Основні властивості цитокінів:**
 - ✓ Мають пептидну природу, як правило, молекулярна маса, не перевищує 30 кД.
 - ✓ Мають мембранні рецептори;
 - ✓ Мають аутокрінну або паракрінну дію;
 - ✓ Синтезуються в процесі імунної відповіді і беруть участь в його регуляції;
 - ✓ Проявляють активність в дуже низьких концентраціях;
 - ✓ Мають плейотропний ефект - один цитокін виконує кілька принципово різних функцій;
 - ✓ Мають дублюючий ефект - різні цитокіни можуть мати один і той же ефект.

- **Види цитокінів:**

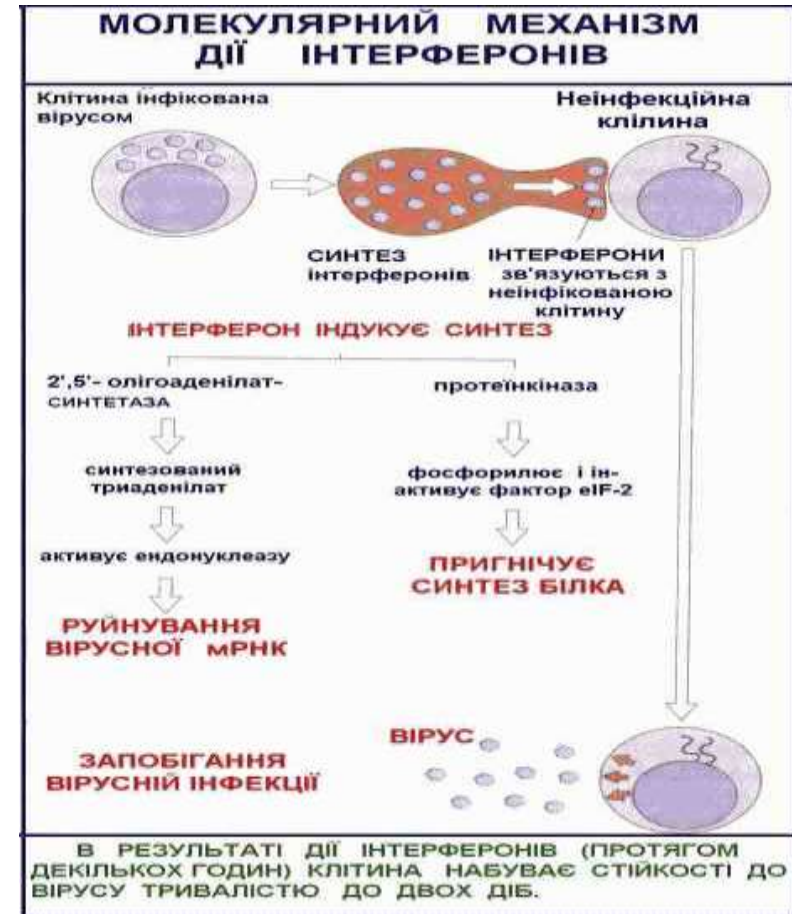
- ✓ Інтерлейкіни
- ✓ Інтерферони
- ✓ Фактори некрозу пухлин
- ✓ Колонієестимулюючі фактори
- ✓ Хемокіни
- ✓ Фактори росту

Інтерлейкіни

- Описано близько 20 інтерлейкінів. За функціональною активністю їх можливо розділити на **про запальні** (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) та **протизапальні** (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13).
- **Інтерлейкін 1 (ІЛ-1)**. Продукується моноцитами, макрофагами, фібробластами, ендотеліоцитами. Один з основних медіаторів запалення. Індукує продукцію ІЛ-2 і експресію рецепторів до нього, також індукує продукцію ІЛ-3 ІЛ-6 ІЛ-8, колонієстимулюючих факторів. Стимулює синтез білків гострої фази гепатоцитами. Діє на ЦНС - викликає лихоманку, сонливість, втрата апетиту. Активує експресію генів фосфоліпази А2.
- **Інтерлейкін 2 (ІЛ-2)**. Продукується Т-хелперами 1 типу Індукують проліферацію Т-клітин, дозрівання Т-кілерів, проліферацію і диференціювання В-лімфоцитів, індукує синтез інтерферону γ.
- **Інтерлейкін 3 (ІЛ-3)**. Продукується активованими Т-лімфоцитами, стимулює гемопоез.
- **Інтерлейкін 4 (ІЛ-4)**. Продукується Т-хелперами 2 типу, базофілами крові. Індукує проліферацію В-лімфоцитів і Th2, активує опасисті клітини. Підсилює експресію Fc-рецепторів до Fc-фрагменти IgE. Активує продукцію IgE. Антагоніст ІФН-γ.
- **Інтерлейкін 5 (ІЛ-5)**. Продукується Т-хелперами 2 типу, моноцитами, ендотеліоцитами. Активує еозинофіли. Підсилює секрецію IgA.
- **Інтерлейкін 6 (ІЛ-6)**. Продукується Т-хелперами 2 типу, моноцитами крові, макрофагами. Стимулює синтез білків гострої фази гепатоцитами, посилює диференціацію В-лімфоцитів, один з головних учасників індукції гострої фази запалення.
- **Інтерлейкін 10 (ІЛ-10)**. Продукується Т-хелперами 2 типу, моноцитами крові. Здійснює супресорну дію на продукцію прозапальних цитокінів (особливо, ІФН-γ і ІЛ-2).
- **Інтерлейкін 13 (ІЛ-13)**. Синтезується Th2. Стимулює ріст і диференціювання В-лімфоцитів, пригнічує функцію моноцитів / макрофагів, зокрема секрецію прозапальних цитокінів.

Інтерферони

- **Інтерферони (ІФН).**
- Виділяються клітинами організму у відповідь на вторгнення вірусу, на деякі бактеріальні речовини і на низькомолекулярні хімічні сполуки.
- Вони мають імунорегуляторну, протипухлинну, протівірусну, радіопротективну активність.
- За будовою - глікопептиди або глікопротеїни.
- Виділяють три основні групи інтерферонів: ІФН α , β , γ



Інтерферони

- **Інтерферон α (ИФН, IFN- α).** Включає сімейство з 20 пептидів, продукуються лейкоцитами.
- Має протівірусну та антипроліферативну дію на ракові клітини. Стимулюють синтез лейкотрієнів, і простагландинів, знижують синтез м-РНК і білків вірусу:
 - ✓ Клітина починає синтезувати фермент 2'-5'-олігоаденілатсинтетаза, який активує синтез 2'-5'-олігоаденілатів, які, в свою чергу, активують ендонуклеази, що руйнує молекулу вірусної м-РНК. Активують протеїнкіназу, фосфорилується фактор трансляції - eIF-2, що пригнічує синтез білку.
 - ✓ Пригнічує метилювання або гликозилювання вірусної РНК.
 - ✓ Активує експересію ГКГС I і II класів. Активація синтезу ГКГС I типу забезпечує ефективну презентацію вірусних пептидів цитотоксическим Т-лімфоцитам і натуральним кілерам, а імунопротеасома здійснює процесинг вірусних пептидів, що передує презентації. Високий рівень молекул головного комплексу гістосумісності II класу забезпечує презентацію вірусних антигенів Т-хелперів. Т-хелпери, в свою чергу, виділяють цитокіни, які координують активність інших клітин імунної системи.
 - ✓ Протипухлинна дія відбувається за схожими, вищевказаними механізмами. Крім цього, вони гальмують метастатичну активність клітин, активують відновлення цитоскелету, активують синтез колагену, фібронектину фібробластами.
- **Інтерферон β (ИФН β , IFN- β).** Синтезується фібробластами при впливі на них двухспірал'ной РНК. Білкова частина β -інтерферону людини складається з 166 амінокислотних залишків і містить ділянку гликозилювання (Asn-Glu-Thr). Приблизно 30% гомологічні альфа інтерферонам. Діє через аналогічні з ИФН рецептори і має схожий дією.
- **Інтерферон γ (ИФН- γ , IFN- γ).** Синтезується Т-лімфоцитами при впливі на них мітогенів (стафілококового ентеротоксину, деяких лектинів і ін.). Білкова частина γ -інтерферону складається з 143 амінокислотних залишків і має дві потенційні ділянки гликозилювання. Природний γ -інтерферон представлений трьома білками. Активує експересію ГКГС I і II класів.
 - ✓ В цілому бере участь у всіх стадіях імунної відповіді і запалення. Володіє дуже сильним потенціюючим ефектом на цитотоксичність. Активує диференціацію Th1, В-клітин, Т-кілерів, макрофагів, нейтрофілів.
 - ✓ γ -Інтерферон діє на інші клітинні рецептори, ніж α - і β - інтерферони і відрізняється від останніх менш вираженою антивірусною активністю і більш вираженими імунорегуляторною і антипухлинною активностями.

Фактори некрозу пухлин

- **Фактори некрозу пухлини (ФНП, Tumor necrosis factor, TNF)** - це позаклітинні білки, який практично відсутні в крові здорової людини, активно виробляються при запаленні, аутоімунізації, пухлинах. Сімейство цитокінів, що викликає апоптоз клітин. Першими відкритими членами сімейства були власне фактор некрозу пухлини- α і β . В даний час сімейство нараховує 18 білків.
- **TNF α (кахексін).** Виробляється моноцитами, макрофагами
 - ✓ Впливає на ліпідний метаболізм, коагуляцію, стійкість до інсуліну, стимулює продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферону-гамма.
 - ✓ Синергіст з епідермальним фактором росту та фактором росту фібробластів.
 - ✓ Стимулює проліферацію ендотеліоцитів, фібробластів, лімфоцитів.
 - ✓ Активує апоптоз пухлинних клітин. Має цитотоксичну дію на інфіковані вірусами і паразитами нейтрофіли.
 - ✓ Активує ядерний транскрипційні фактор NF- κ B.

- **TNF β .** Синтезується лімфоцитами. Володіє цитотоксичною дією.

Надлишкова продукція ФНП викликає розлади гемодинаміки (знижує скоротливість міокарда, хвилинний об'єм крові, дифузно збільшує проникність капілярів), має цитотоксичний ефект на клітини організму. Порушення регуляції ФНП у людини асоційовані з різними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, рак, клінічна депресія, псоріаз і запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт).

Колонієстимулюючі фактори. Хемокіни.

- **Колонієстимулюючі фактори** (англ. **CSF, colony-stimulating factor**) – це цитокіни, що регулюють розподіл і диференціювання кістково-мозкових стовбурових клітин і клітин кровотворення. Крім того, вони можуть стимулювати диференціювання і функціональну активність деяких клітин поза кістковим мозком.
- **Гранулоцитарний (G-CSF)** продукується в основному макрофагами, а також фібробластами. Стимулює розподіл і диференціювання стовбурових клітин, в деякій мірі посилює активність нейтрофілів і еозинофілів.
- **Макрофагальний (M-CSF)** виробляється моноцитами, макрофагами, ендотеліальними клітинами і фібробластами. Активує проліферацію попередників макрофагів в кістковому мозку є лейкопоетичним фактором для моноцитів.
- **Гранулоцитарно-макрофагальний (GM-CSF)** продукується макрофагами, Т-лімфоцитами, моноцитами, фібробластами і ендотеліоцитами. Стимулює розподіл і диференціювання попередників гранулоцитів і макрофагів, активує їх функцію, впливає на проліферацію Т-клітин.
- **Хемокіни** синтезуються епітеліальними клітинами, фібробластами, нейтрофілами, моноцитами.
- Описано близько 50 різних хемокінів.
- Існує два класи хемокинов:
 - ✓ **α -хемокіни** (наприклад, **IL-8**) - опосередковують переважно хемотаксис нейтрофілів;
 - ✓ **β -хемокіни** (наприклад, **RANTES**) - впливають на хемотаксис моноцитів і лімфоцитів.
- Хемокіни грають важливу роль в координації руху Т- і В-лімфоцитів, дендритних та інших клітин при їх диференціюванні, участі в імунній відповіді. Вони ініціюють локальне запалення в результаті залучення клітин в процес хемотаксису, а далі в процес активації їх функції.

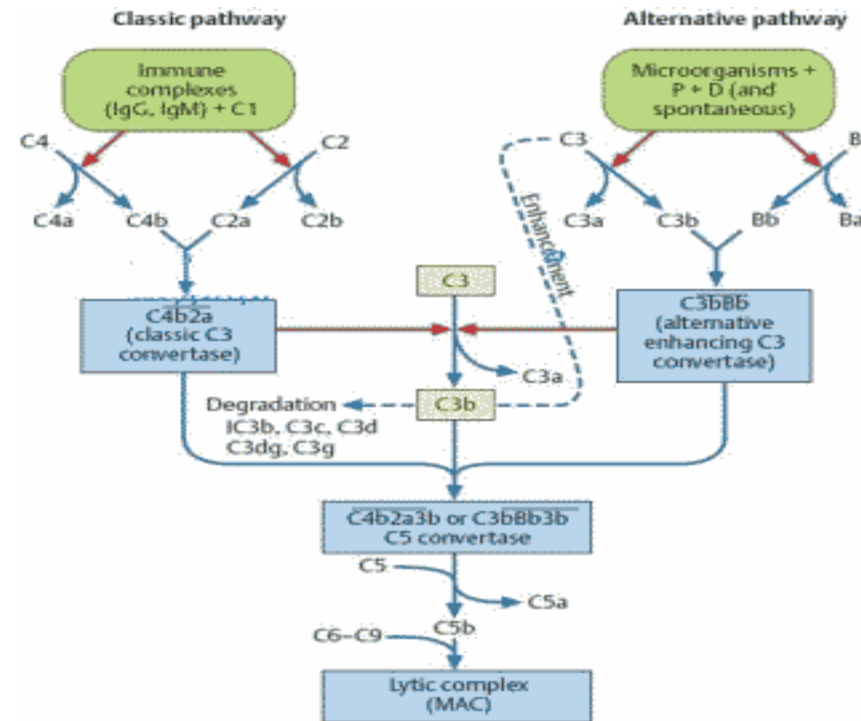
Фактори росту

- Сімейство **трансформуючих факторів росту (TGF (англ. Transforming growth factor))** включає більше 30 представників. Це поліпептиди з молекулярною масою 5-50 кДа, об'єднані в групу трофічних регуляторних субстанцій. Ці фактори мають широкий спектр біологічної дії на багато клітин: стимулюють або інгібують мітогенез, хемотаксис, диференціювання. На відміну від гормонів, фактори росту, як правило, продукуються неспеціалізованими клітинами, що знаходяться у всіх тканинах, і мають ендокринну, паракринну або аутокринну дію.
- До родини відносяться **фактори росту фібробластів, тромбоцитів і ендотелію, інсуліноподібний фактор росту, епідермальний ростовий фактор і ін.**
- **Трансформуючий фактор росту- β (TGF- β)** – найбільш вивчений поліфункціональний ростовий фактор. TGF- β продукується лімфоцитами, моноцитами, макрофагами. Він впливає на клітини імунної системи як ключовий інгібуючий фактор, пригнічує проліферацію Т- і В-клітин і функціонування моноцитів і гранулоцитів.
- **Фактор росту фібробластів (FGF)** Включає 19 різних білків. Вони є мітогенами для різних клітин нейроектодермального і мезенхімального походження, потенційними мітогенами і стимуляторами ангиогенезу, підтримують і стимулюють диференціювання клітин. Так, підвищення рівня цього фактору корелює зі ступенем агресивності процесу при багатьох солідних пухлинах, лейкозах, лімфомах у дітей і у дорослих і може служити
- прогностичним фактором агресивності пухлинного процесу.
- **Епідермальний фактор росту (EGF)** - діє як сильний мітоген на різні клітини ендодермального, ектодермального і мезодермального походження.
 - ✓ EGF знайдений в крові, цереброспінальної рідини, молоці, слині, шлунковому і панкреатическом соках. Основним місцем синтезу EGF є слинні залози.
 - ✓ EGF контролює і стимулює проліферацію епідермальних і епітеліальних клітин, включаючи фібробласти, нирковий епітелій, гліальні клітини, клітини гранулози яєчників і тиреоїдні клітини *in vitro*. EGF також стимулює проліферацію ембріональних клітин і збільшення вивільнення кальцію з кісткової тканини.
 - ✓ Він сприяє резорбції кістки і є сильним хемоатрактантом для фібробластів і епітеліальних клітин. EGF сам і в комбінації з іншими цитокінами є найважливішим фактором, що стимулює процеси загоєння ран і ангиогенезу.
 - ✓ Він також діє як інгібітором секреції кислоти шлункового соку.
- Також представниками сімейства TGF є група цитокінів **ВМР (bone morphogenetic protein, морфогенетические білки кісткової тканини)**, які відіграють ключову роль в клітинній проліферації, диференціювання, апоптозу і міграції.

Система комплементу

- Система комплементу - система, яка складається з власне, білків комплементу (9 основних), мембранних рецепторів до комплементу, а також регуляторів активності комплементу. Більшість білків системи може бути розщеплена на дві частини: а та b, кожна з яких має різні функції.
- **Принцип роботи комплементу** - каскадні реакції, в якому продукт однієї реакції є ферментом для наступної.
- **Ефекти системи комплементу:**
 - ✓ Цитоліз.
 - ✓ Утворення анафілотоксинів (C3a, C4a, C5a), які стимулюють виділення гістаміну і ін. речовин із стовбурових клітин і базофілів, які в свою чергу, викликають вазоділятацію, бронхоспазм та ін.
 - ✓ Утворення хемоатрактантів (Ba, C5a) для лейкоцитів.
 - ✓ Активація адгезії, фагоцитозу, опсонізації (C4b, C3b).
 - ✓ Активація калікреїн-кінінової системи і системи коагуляції (C2b).
 - ✓ Активація комплементу
- Є 3 шляхи активації комплементу:
 - ✓ Класичний
 - ✓ Альтернативний
 - ✓ Лектиновий
- Всі шляхи активації комплементу діють паралельно, посилюючи один одного.

- Ці три шляхи в результаті сходяться в один, де **C3-конвертаза** розщеплює **C3** на C3a і C3b. Розщеплення C3 може привести до утворення **мембраноатакуючого комплексу (MAC)**, цитотоксичному компоненту системи комплементу.
- MAC є причиною лізису чужорідних клітин.



Система комплементу

Класичний шлях активують комплекси антиген-антитіло. Антитіла належать до класу IgG або IgM. Або шлях активується С-реактивним білком.

- ✓ Спочатку активується фракція C1: вона складається з трьох субфракцій (C1q, C1r, C1s) і перетворюється в фермент **C1-естеразу (C1qrs)**.
- ✓ C1-естераза розщеплює фракцію C4.
- ✓ Активна фракція C4b ковалентно зв'язується з поверхнею мікробних клітин і з'єднується з білком C2. C2 в комплексі з фракцією C4b розщеплюється C1-естеразою з утворенням активної фракції C2a.
- ✓ Активні C4b і C2a з'єднуються в один комплекс - C4bC2a – що володіє ферментативною активністю. Це так звана **C3-конвертаза** класичного шляху.
- ✓ C3-конвертаза розщеплює фракцію C3, утворюючи великі кількості активної фракції C3b.
- ✓ Активна фракція C3b приєднується до комплексу C4bC2b і перетворює його в **C5-конвертазу (C4bC2aC3b)**.
- ✓ C5-конвертаза розщеплює фракцію C5 з утворенням C5b, яка далі зв'язується з білками C6-9, утворюючи **мембраноатакуючий комплекс**, який вбудовується в фосфоліпідний бішар мембрани мікробної клітини.
- ✓ Даний полімер формує в мембрані мікробної клітини пору діаметром близько 10 нм, Через пори в клітину заходять іони Na⁺, Cl⁻, вода, Ca²⁺, що призводить до лізису мікроба (так як на його поверхні утворюється безліч таких пор – «діяльність» однієї одиниці C3-конвертази призводить до появи близько 1000 пір

На відміну від класичного шляху, **альтернативний шлях** системи комплементу не потребує участі антитіл, тому його відносять до гуморальних механізмів вродженого імунітету (а класичний - до гуморальних механізмів набутого імунітету).

Крім цього, не потрібні білки C1, C4 і C2. Але потрібна участь білків **пропердиновий системи, представлені пропердином (P), і факторами D і В.**

За допомогою альтернативного шляху активація системи комплементу відбувається швидко.

Альтернативний шлях активації комплементу починається з ковалентного зв'язування активної фракції **C3b** (яка завжди присутня в сироватці крові в результаті постійного спонтанного розщеплення фракції C3) з поверхневими молекулами не всіх, але деяких мікроорганізмів.

C3b зв'язує **фактор В** (який структурно і функціонально гомологічний фактору C2), утворюючи комплекс C3bB.

У зв'язаному з C3b вигляді фактор В виступає в якості субстрату для **фактору D** (сироваткової серинової протеази), яка розщеплює його з утворенням активного комплексу C3bBb.

Цей комплекс має ферментативну активність, гомологічний C3-конвертазі класичного шляху (C4bC2b) і називається **C3-конвертазою альтернативного шляху.**

C3-конвертаза альтернативного шляху нестабільна, тому стабілізується фактором **P (пропердином).**

Утворюється комплекс є C5-конвертазою.

Подальші події утворення мембраноатакуючого комплексу такі ж, як і в класичному шляху.

Біохімічні механізми імунодефіцитних станів: первинні (спадкові) та вторинні імунодефіцити.

- **Імунодефіцитні стани** - порушення імунологічної реактивності, обумовлені пошкодженням певних ланок клітинного або гуморального імунітету
- Імунодефіцити ділять на **первинні і вторинні**.
- Первинні імунодефіцити - це вроджені (генетичні або ембріопатії) дефекти імунної системи. Залежно від рівня порушень і локалізації дефекту вони бувають:
 - ✓ **гуморальні або антитільні** - з переважним ураженням системи В-лімфоцитів
 - Х-зчеплення агаммаглобулінемії (хвороба Брутона)
 - делеція генів важких ланцюгів імуноглобулінів
 - дефіцит к-ланцюгів
 - селективний дефіцит субкласів IgG з або без дефіциту IgA
 - дефіцит антитіл з нормальним рівнем імуноглобулінів
 - дефіцит IgA
 - ✓ **клітинні**
 - синдром Ді Джоржи
 - первинний дефіцит CD4 клітин
 - множинна недостатність цитокінів
 - ✓ **комбіновані:**
 - синдром Віскотта-Олдріча
 - атаксія-телеангіоектазія (синдром Луї-Бар)
 - важка комбінована імунна недостатність
 - дефіцит аденозіндезамінази
- **Первинні імунодефіцитні стани мають ряд загальних проявів:**
 - ✓ Рецидивуючі та хронічні бактеріальні або грибкові інфекції верхніх дихальних шляхів, придаткових пазух, шкіри, слизових оболонок, шлунково-кишкового тракту.
 - ✓ Лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, анемії.
 - ✓ Аутоімунні розлади: артрити, системна склеродермія, хронічний активний гепатит, тиреоїдит.
 - ✓ Алергічними реакціями 1 типу у вигляді екземи, набряку Квінке, алергічними реакціями на введення лікарських препаратів, імуноглобуліну, крові.
 - ✓ Пухлини і лімфопроліферативні захворювання.
 - ✓ Діарейним синдромом і синдромом мальабсорбції.
 - ✓ Вадами розвитку, наприклад, гіпоплазія клітинних елементів хряща і волосся, кардіоваскулярні вади.
- **Вторинні імунодефіцити** порушення імунної системи, що розвиваються в пізньому постнатальному періоді у дітей або у дорослих, які не є результатом генетичних дефектів.
- Вторинний імунодефіцит може бути викликаний як факторами зовнішнього середовища, так і внутрішніми чинниками організму, наприклад, вплив, радіації, ксенобіотиків, хронічний стрес, вірусні (наприклад, синдром набутого імунодефіциту, викликаний ВІЛ) і бактеріальні інфекції та ін. Вторинні імунодефіцити є частим ускладненням багатьох захворювань і станів.

Первинні (спадкові) імунодефіцити.

Одним із прикладів даних патологій є **синдром Ді Джорджі**, який характеризується **вродженою відсутністю виличкової залози (тимуса)**, яка сприяє нормальному продукуванню Т-лімфоцитів.

- Синдром Ді Джорджі характеризується: розвитком вад серця (тетрада Фалло, дефект міжшлуночкової перегородки), розщепленням піднебення, прогнатія нижньої щелепи і незарощення верхньої губи. Діти мають типову зовнішність, яка характеризується невеликим ротом, маленьким носом, розширеної переніссям, деформованими або недорозвиненими хрящами вушних раковин. На тлі гіпоплазії паращитовидних залоз, розвивається гіпокальціємія, в результаті чого, виникають судоми і мимовільні хворобливі скорочення м'язів.
- Захворювання також характеризується вираженим первинним імунодефіцитом, який формується при недорозвиненні або аплазії тимуса. Пацієнти часто хворіють бактеріальним, вірусними і грибовими інфекціями. У деяких випадках клінічна картина доповнюється розумовою відсталістю та неврологічними судомами.



Синдром Незелофа - первинний імунодефіцит, обумовлений гіпо- або дисплазією тимуса. При цьому в результаті його функціональної недостатності відбувається порушення диференціювання Т-лімфоцитів.

Первинні (спадкові) імунодефіцити.

- **Синдром Брутона або агаммаглобулінемія брутоновського типу** - недостатність імуноглобулінів всіх класів.
 - ✓ У перші роки життя розвиваються інфекційні ускладнення, переважно бактеріальні. Часто розвивається артрит, схожий на ревматоїдний, зі стерильним випотом в порожнину одного з великих суглобів. У тому випадку, якщо замісна терапія (введення препаратів імуноглобулінів) розпочата раніше, ніж повторні інфекції викличуть серйозні морфологічні зміни (наприклад, бронхоектази, хронічну пневмонію і дихальну недостатність), найближчий прогноз дуже хороший.
 - ✓ У підлітковому і юнацькому віці нерідко розвивається поступово прогресуюче неврологічне захворювання, що нагадує повільну вірусну інфекцію і що виявляється дерматоміозітоподібним синдромом з вираженими набряками і периваскулярними лімфогістіоплазмоцитарними інфільтраціями.
 - ✓ Висока чутливість до ентеровірусів. Діти з синдромом Брутона частіше хворіють на поліомієліт, і він протікає у них важче.
- **Атаксія-телеангіектазія Луї-Бар** - спадкове захворювання, при якому, спостерігається низький рівень або відсутність IgA - зустрічається приблизно у 70% хворих.
 - Крім імунодефіциту розвиваються наступні синдроми:
 - ✓ Церебелярна гіпоплазія (недорозвинення тканини мозочка), проявляється порушенням координації рухів (атаксією); порушення ходи розвивається, як правило, з 4-річного віку і поступово прогресує.
 - ✓ Недостатність ферментів репарації ДНК в клітинах різних органів, внаслідок чого підвищується частота соматичних мутацій (нестабільність геному) і нерідко виникають злоякісні пухлини.
 - ✓ Телеангіектазії - множинні осередки розширених дрібних судин кон'юнктиви і шкіри (виявляються до кінця першого року життя).
 - ✓ Недорозвинення статевих органів внаслідок гіпогонадізму (дефіциту статевих гормонів).
 - ✓ Раннє посивіння волосся.

Первинні (спадкові) імунодефіцити.

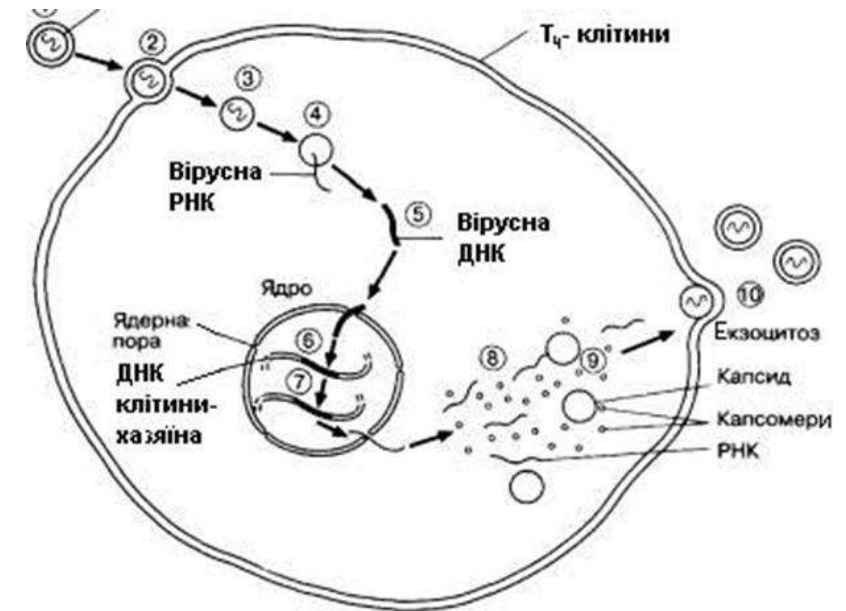
- **Синдром Віскотта-Олдріча** є первинним імунодефіцитним порушенням, який включає в себе комбіновані порушення гуморального і клітинного імунітетів. Є зчепленим з Х-хромосомою спадковим захворюванням. Причиною розвитку синдрому Віскотта - Олдріча є мутації гена, який кодує білок синдрому Віскотта - Олдріча (BCBO, WASP - Wiskott-Aldrich syndrome protein), цитоплазматический протеїн, необхідний для нормального обміну сигналами між Т- і В-лімфоцитами.
 - ✓ У зв'язку з порушенням функціонування Т- і В-лімфоцитів у пацієнтів розвиваються інфекції, викликані гнійними бактеріями і опортуністичними організмами, особливо вірусами і *Pneumocystis jirovecii*. Частими є інфекції, спричинені вірусом вітряної віспи і вірусом простого герпесу.
 - ✓ Характеризується зниженням кількості Т-клітин і функції, підвищенням рівня IgE і IgA, зниженням IgM і IgG, зниженням цитотоксичності природних кілерів, порушенням хемотаксису нейтрофілів
- **Недостатність аденозин-дезамінази.** Фермент аденозин-дезаміназа (АДА) у ссавців зустрічається у всіх тканинах, але найбільша його концентрація виявляється в тимусі (в 10-15 разів більше, ніж в інших тканинах). Тому дефіцит або дефект цього ензиму супроводжується, насамперед, порушеннями у функціонуванні тимуса.
 - **Синдром «ледачих лейкоцитів" Міллера** – сукупність спадкових дефектів функції нейтрофілів:
 - ✓ Недостатності міграційної активності (уповільнений хемотаксис)
 - ✓ Зниження інтенсивності фагоцитозу (уповільнений хемотаксис)
 - ✓ і млявий фагоцитоз є результатом порушення функції цитоскелету, що забезпечує локомоцію клітини і фагоцитоз).
 - ✓ Недостатність бактерицидної функції, перш за все, через дефект кисневого механізму.
 - Синдром «ледачих лейкоцитів" в поєднанні з вродженою недостатністю екзокринної функції підшлункової залози називається **хворобою Швахмана (Швекмана)**, з повним альбінізмом - **хворобою Чедьяка-Хигаси** (при цьому захворюванні в цитоплазмі нейтрофілів, макрофагів, моноцитів і лімфоцитів виявляються гігантські азурофільні гранули, а в меланоцитах відбувається патологічна агрегація меланосом, що лежить в основі альбінізму).

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і синдром набутого імунодефіциту (СНІД)

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) відомий як збудник захворювання, яке носить назву **синдром набутого імунодефіциту (СНІД)**.

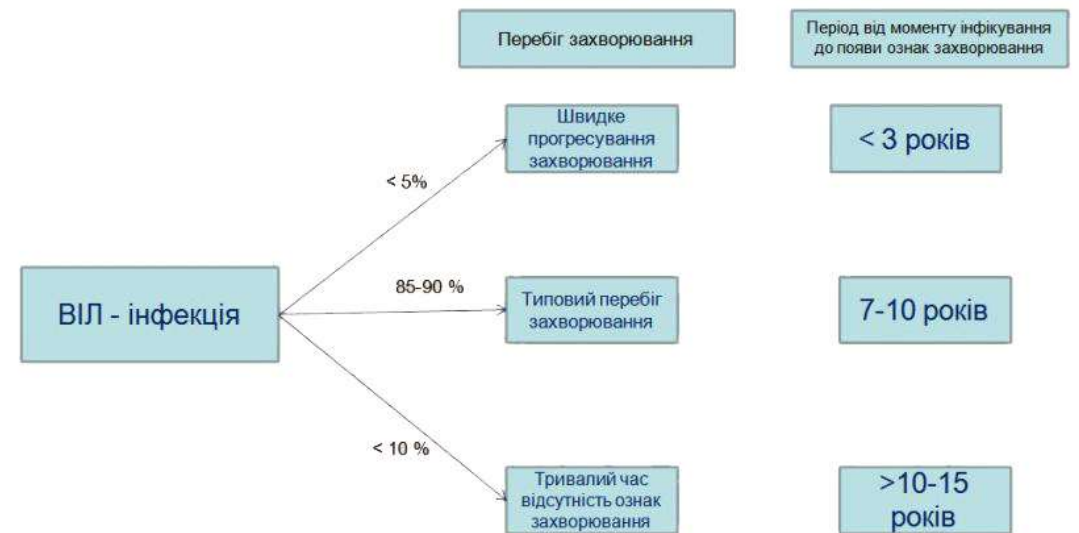
- ✓ У структурному відношенні ВІЛ подібний вірусу грипу (А). Група РНК-вірусів, до яких належить і ВІЛ, носить назву ретровіруси, оскільки їхній життєвий цикл починається з синтезу ДНК на РНК-матриці, тобто з процесу зворотного звичайної транскрипції, коли матрицею служить ДНК.
- ✓ ВІЛ безпосередньо заражає Т-хелпери, з'єднуючись з CD4.
- ✓ ВІЛ має дуже високу швидкість продукції (5000 вірусів за 5 хв).
- ✓ Високий ступінь мінливості (в 10-100 разів перевищує мінливість вірусу грипу).
- ✓ Генوم ВІЛ складається з двох молекул онониткових РНК [онРНК (ssRNA)], кожна молекула містить 9 200 Н.О.). Вірус має двошаровий капсид і оточений білоквмісною мембраною. ВІЛ інфікує головним чином Т-хелперні клітини, що в підсумку викликає розвиток вторинного імунодефіциту.
- ✓ При інфекції мембрана вірусу зливається з мембраною клітини-мішені і ядро нуклеокапсида потрапляє в цитоплазму. Там вірусна РНК спочатку утворює гібрид РНК / ДНК, а потім транскрибується з утворенням ДНК. Обидві реакції каталізуються зворотною транскриптазою вірусу. ДНК інтегрується в геном клітини, де може залишатися в неактивному стані.

- ✓ При її активації спочатку за допомогою ферментів клітини-господаря транскрибується фрагмент ДНК, відповідний вірусному геному. При цьому йде реплікація як вірусної РНК, так і мРНК (mRNA), що кодує попередники вірусних білків. Потім білки вбудовуються в плазматичну мембрану клітини і там піддаються протеолітичній модифікації. Цикл кінчується брунькуванням новостворених вірусних частинок.



Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і синдром набутого імунодефіциту (СНІД)

- Так як вірус імунодефіциту людини пошкоджує Т-хелпери, це послаблює клітинний імунітет, збільшуючи ризик опортуністичних інфекцій і ракових утворень. Початкова інфекція може викликати неспецифічне фебрильного захворювання.
- Ризик наступних проявів, - пов'язаних з імунною недостатністю, пропорційний зниженню рівня CD4 + лімфоцитів.
- ВІЛ може безпосередньо привести до пошкодження мозку, статевих залоз, нирок і серця, викликаючи когнітивні порушення, гіпогонадізм, ниркову недостатність і кардіомиопатію
- ВІЛ-інфекція може бути діагностована за допомогою тестів на антитіла, нуклеїнові кислоти (ВІЛ РНК) або антиген, характеризується зниженням кількості CD4 <200 / мкл. Скринінгове обстеження повинно регулярно проводитися серед всіх дорослих і підлітків.
- Лікування спрямоване на пригнічення реплікації ВІЛ за допомогою комбінації ≥ 3 -х препаратів, що пригнічують ферменти ВІЛ; лікування може відновити імунну функцію у більшості пацієнтів, якщо пригнічення реплікації зберігається.



Рекомендована література та інші джерела інформації

- Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. Кн. 2 Біологічна хімія / [Губський Ю.І., Ніженковська І.В., Корда М.М. та ін.]; за ред. Ю.І. Губського. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – 544 с.
- Біохімія: підручник / за загальною редакцією професора А.Л. Загайка, проф. К.В. Александрової – Х.: Вид-во «Форт», 2014. – 728 с.
- Губський Ю.І. Біологічна хімія / Губський Ю.І. - Київ-Тернопіль, Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
- Гонський Я.І. Біохімія людини / Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002.- 744 с.
- Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини: підручник. Тернопіль, 2013.- 744с.
- Клінічна біохімія: підручник/[Бойків Д.П., Бондарчук Т.І., Іванків О.Д. та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. – К.: Медицина, 2006. – 432 с.

- <https://naurok.com.ua/prezentaciya-na-temu-imunitet-111441.html>
- https://en.wikipedia.org/wiki/T_helper_cell
- <https://in.pinterest.com/pin/327355466658626788/>
- <http://propionix.ru/kak-rabotaet-immunitet-osnovnye-ponyatiya>
- <https://www.provrach.ru/article/11891-gumoralnyj-immunnyj-otvet-20-m07-30>
- <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8277>
- <http://imuno.net/imm91.php>
- <http://medbib.in.ua/factoryi-mehanizmyi-nespetsificheskoy-41208.html>
- <http://medbib.in.ua/interferon14183.html>
- <ristika-antixreferat.com/10/839-1-haraktet-l-ta-munoglobul-n-v.html>
- <https://www.provrach.ru/article/11891-gumoralnyj-immunnyj-otvet-20-m07-30>
- <https://studfile.net/preview/6048037/>
- <https://osindromah.ru/geneticheskie/sindrom-di-dzhordzhi.html>
- <https://en.ppt-online.org/435957>
- http://oplib.ru/sport/view/997679_v_rusi_yak_zbudniki_hvorob
- http://snid.cv.ua/read/what_is_hiv/
- <https://www.bestfacts.ru/zhiznennyj-cykl-virusa-immunodeficzita-cheloveka/>
- http://snid.cv.ua/read/what_is_hiv/