

- Особенностью гистогематического барьера является его избирательная (селективная) проницаемость, т.е. способность пропускать одни вещества и задерживать другие.

Специализированные барьеры:

- гематоэнцефалический барьер (между кровью и центральной нервной системой),
- гематоофтальмический барьер (между кровью и внутриглазной жидкостью),
- гематолабиринтный барьер (между кровью и эндолимфой лабиринта),
- барьер между кровью и половыми железами.

К гистогематическим барьерам относят также барьеры между кровью и жидкими средами организма (цереброспинальной жидкостью, лимфой, плевральной и синовиальной жидкостями) — гематоликворный, гематолимфатический, гематоплевральный, гематосиновиальный барьеры

Вещества, проникающие через ГЭБ

- Аминокислоты и органические кислоты
- Глюкоза
- Биогенные амины
- Предшественники нуклеотидов
- Пептиды, протеины и липопротеины
- Стероидные и тиреоидные гормоны
- Витамины, микроэлементы
- Препараты для химиотерапии,
антибиотики

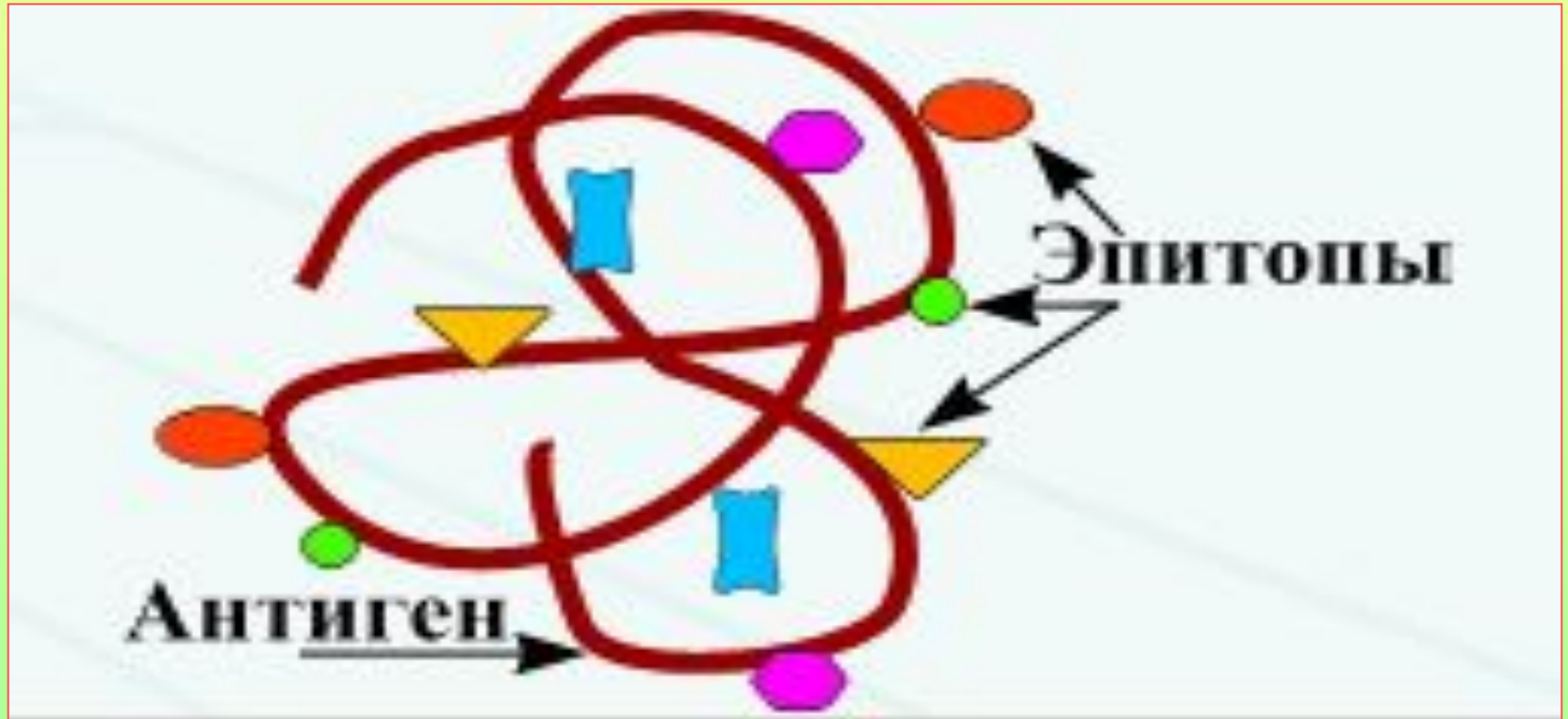
Вещества, в норме не проникающие через ГЭБ

- **Высокомолекулярные белки**
- **Токсины**
- **Антитела**
- **Моноамины (нейротрансмиттеры)**

Антигены

- *Антиген* - генетически чужеродное вещество (белок, полисахарид, липополисахарид, липопротеин, нуклеопротеин), способное, при введении в организм или при образовании в организме, вызывать специфический иммунный ответ и взаимодействовать с антителами и антигенраспознающими клетками.
- Антиген содержит несколько различных или повторяющихся *эпитопов*. *Эпитоп* (антигенная детерминанта) - отличительная часть молекулы антигена, обуславливающая специфичность антител и эффекторных Т-лимфоцитов при иммунном ответе. Эпитоп комплементарен активному центру антител или Т-клеточному рецептору.

Антигены



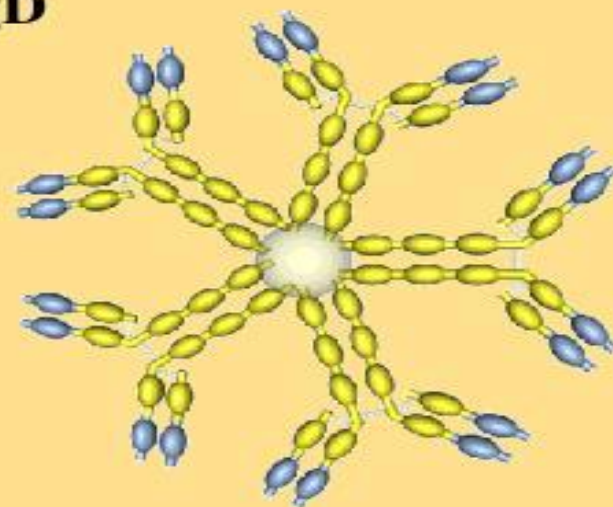
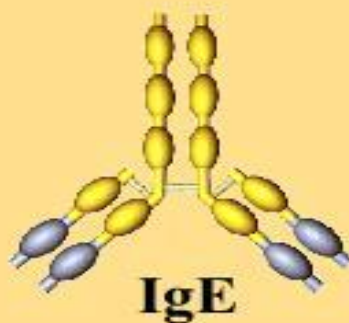
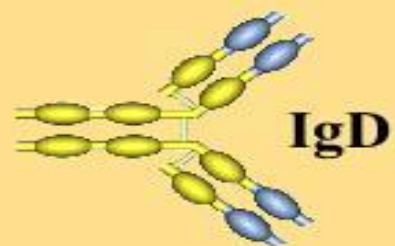
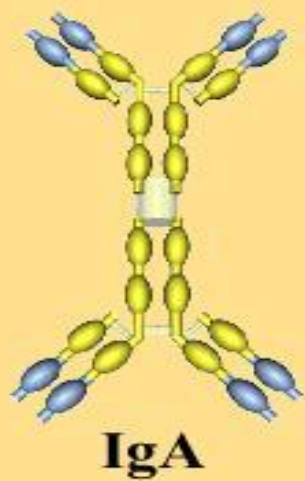
Антигены

- **Гаптен** - неполноценный антиген в виде небольшой химической группы; обуславливает специфичность антител при иммунизации комплексом «белок-гаптен». Самостоятельно гаптен не вызывает образования антител, но может взаимодействовать с антителами.
- **Суперантигены** - антигены микробов, взаимодействующие с МНС II класса антигенпрезентирующих клеток (АПК) и Т-клеточным рецептором (ТсR) Т-лимфоцитов, вне антигенсвязывающей щели, т.е. не в активных центрах. Суперантигены присоединяются как бы сбоку молекул МНС II и ТсR. Они блокируют возможный специфичный иммунный ответ и вызывают поликлональную активацию, выброс цитокинов и, затем, гибель Т-лимфоцитов с явлениями иммунодефицита.

Антигены МНС

- **Антигены главного комплекса гистосовместимости** (МНС - Major histocompatibility complex). МНС у человека называются HLA (англ. Human leucocyte antigene).
- Антигены МНС I класса имеют все ядродержащие клетки,
- МНС II класса - только антигенпрезентирующие клетки.
- Антигены МНС I и II классов участвуют в презентации (представлении) клетками антигенного пептида Т-лимфоцитам:
- продукты МНС I класса презентируют (представляют) антигенный пептид Т-хелперов $CD8^+$ Т-лимфоцитам, а МНС II класса Т-хелперов $CD4^+$ Т-лимфоцитам.

Иммуноглобулины



ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

- дефицит клеток иммунной системы и/или нарушение их функций, сопровождающиеся снижением эффективности инактивации, деструкции и элиминации антигенов

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Возрастные

Вторичные
Приобретенные

Первичные
Врожденные

Специфическое

- В-клеточные (дефицит антител)
- Т-клеточные
- Тяжелые комбинированные

Неспецифическое

- Недостаточность фагоцитоза
- Недостаточность системы комплемента

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Количественные дефекты

Причина: нарушение пролиферации и дифференцировки фагоцитов

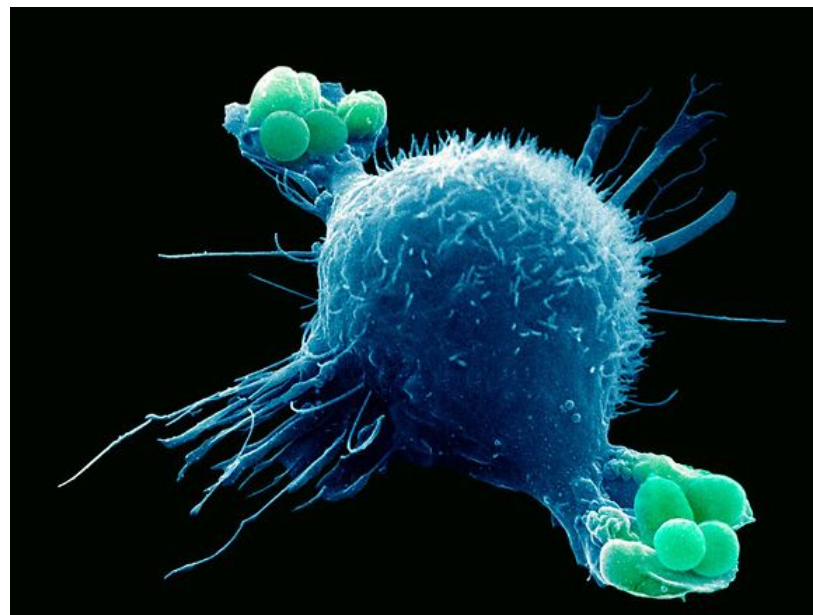
- Врожденный агранулоцитоз
- Циклическая нейтропения

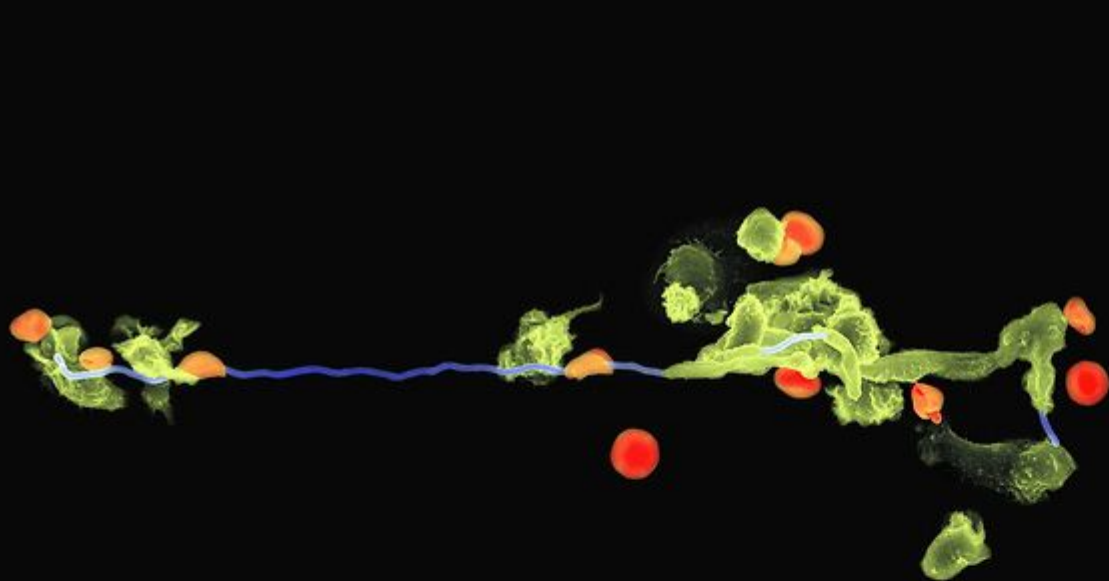
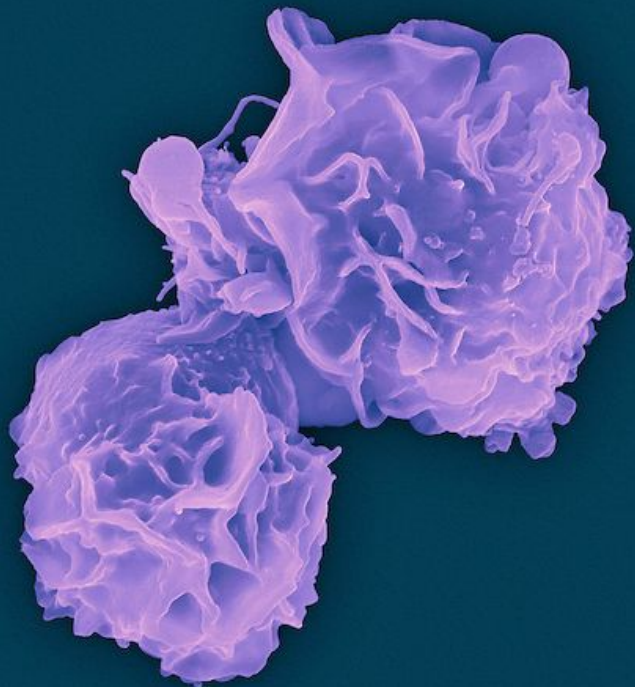
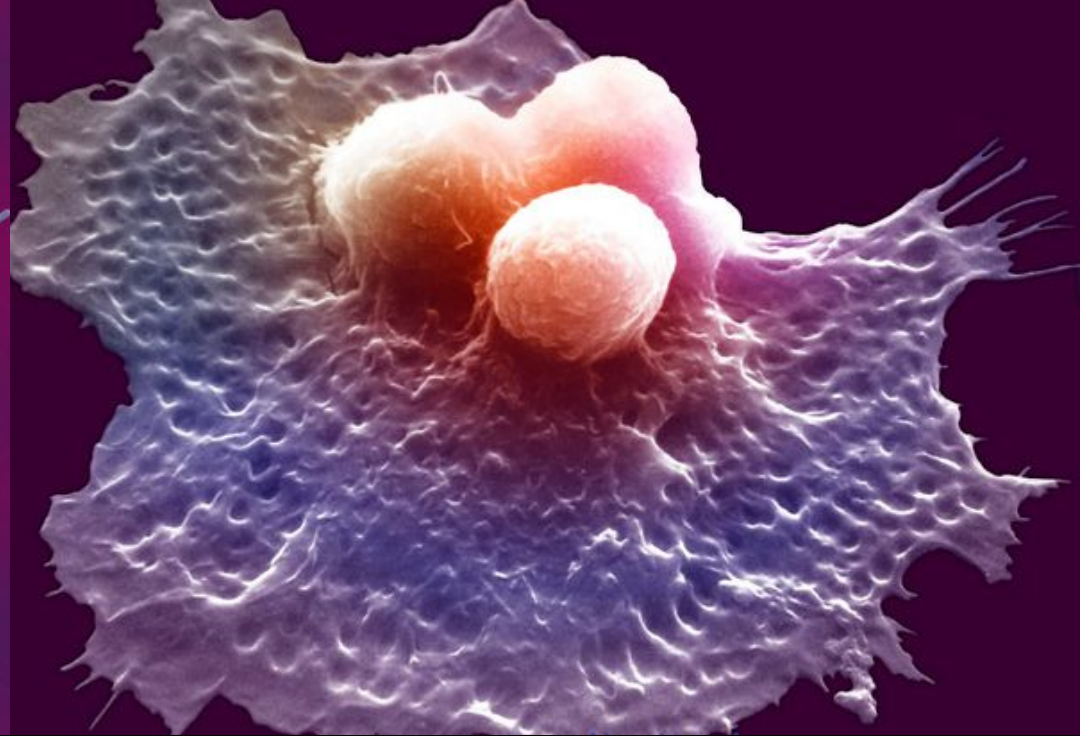
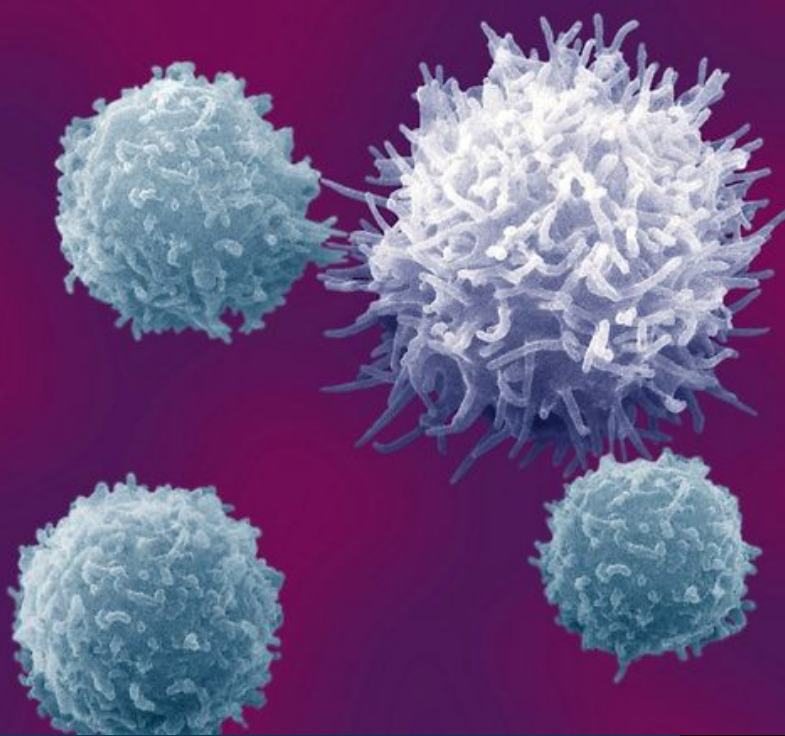
Качественные дефекты

Нарушения

стадий фагоцитоза:

- Хемотаксиса
- Адгезии
- Киллинга
- Переваривания



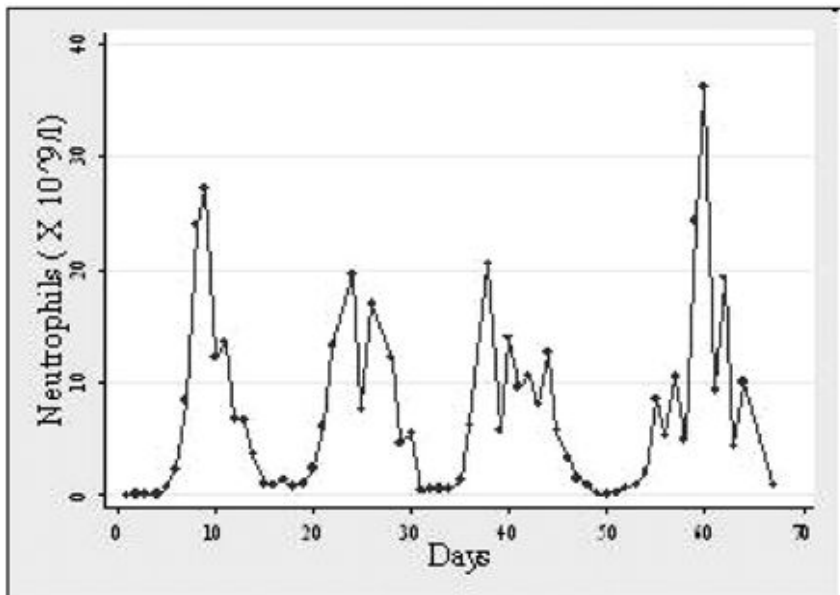


НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Циклическая нейтропения

Чередование периодов нейтропении и периодов с нормальным количеством нейтрофилов.

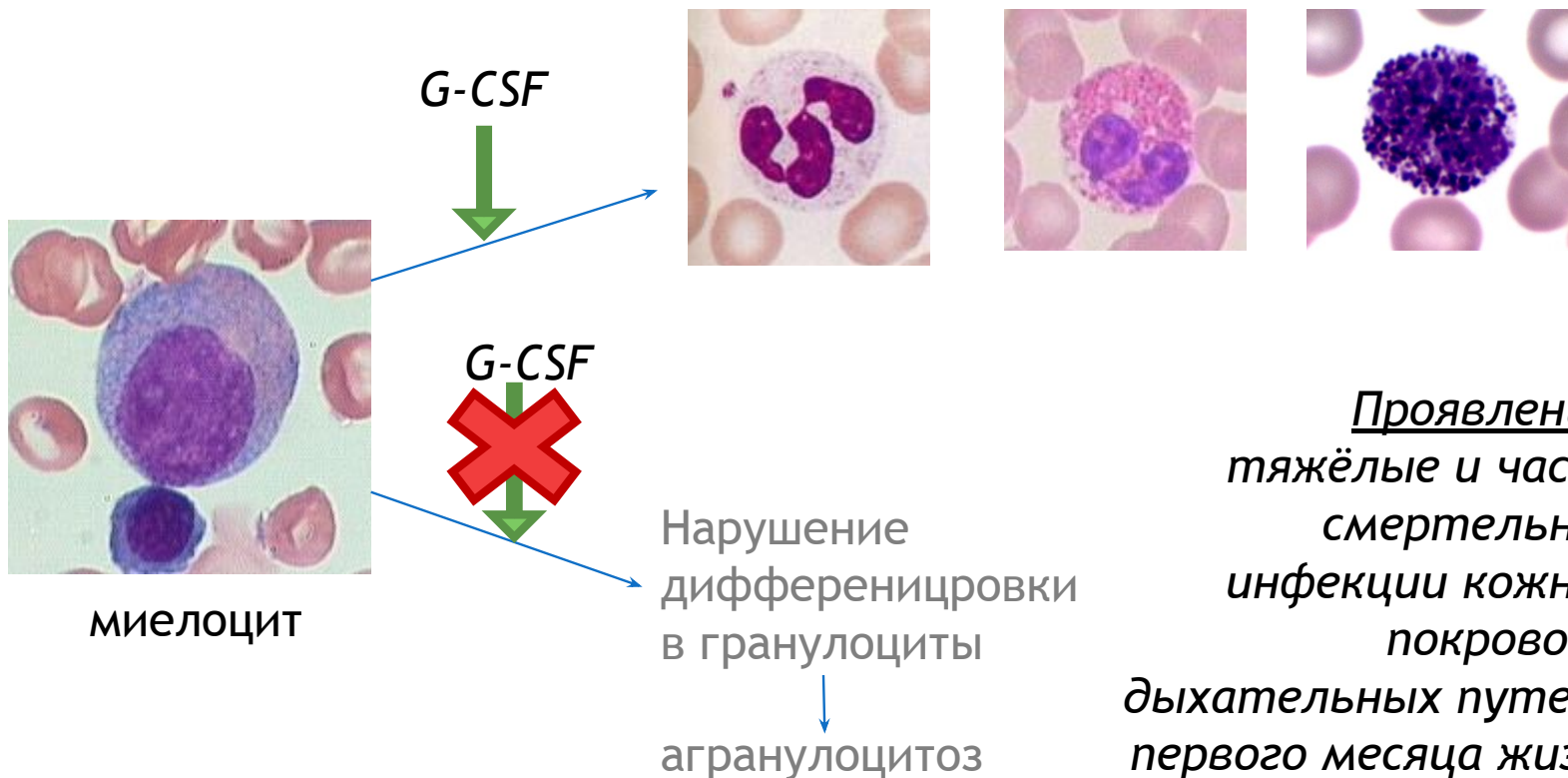
Причина: гетерозиготная мутация гена *ELA-2*, кодирующего эластазу нейтрофилов



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Врожденный агранулоцитоз - синдром Костманна

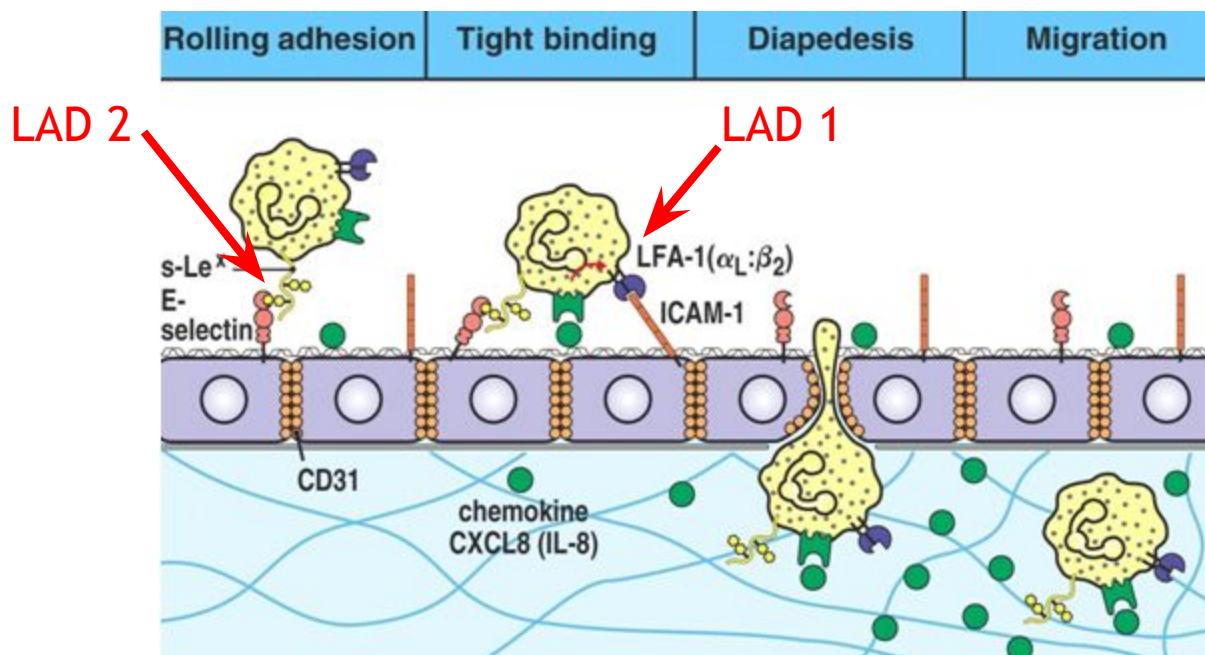
Причины: отсутствие на миелоидных клетках рецептора к G-CSF; нарушение сигнальных путей G-CSF.



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Нарушение адгезии лейкоцитов (LAD)

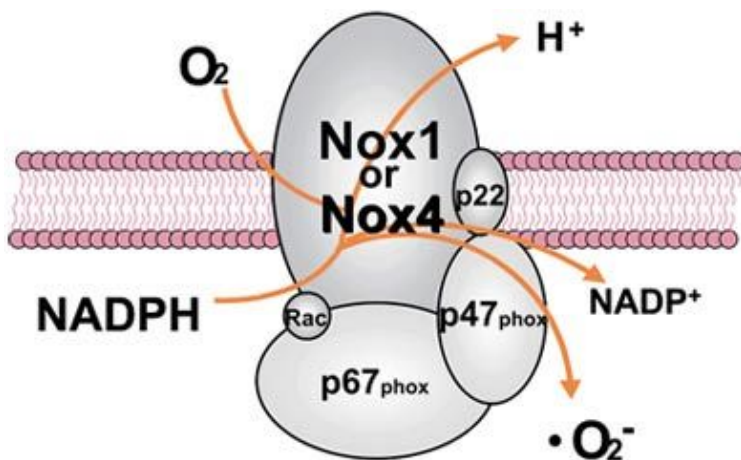
- ТИП 1: мутация в гене, кодирующем β_2 -интегрин (СВ18), приводящая к ослаблению плотной адгезии к эндотелию.
- ТИП 2: нарушение образования *sialyl-Lewis-X* - лиганда к Е-селектину - ослабление обратимой адгезии.



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Нарушение кислород-зависимого киллинга:

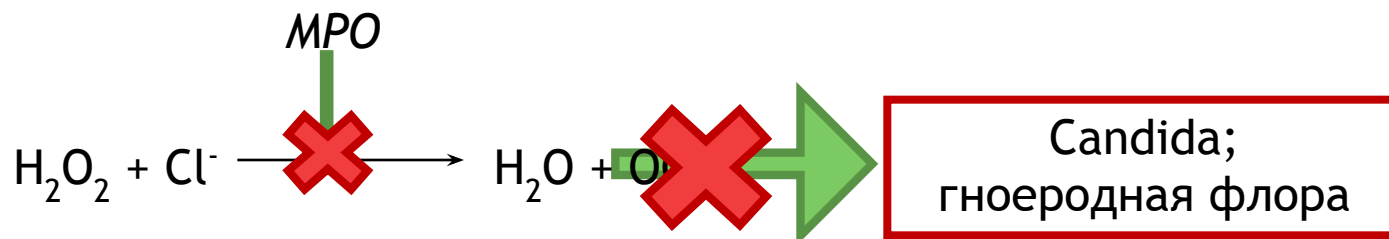
- Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)



Причина: мутации различных элементов НАДФН-оксидазного комплекса и, как следствие, нарушение продукции АФК.

Фагоцитоз незавершенный. Характерно хроническое гранулематозное воспаление.

- Дефицит миелопероксидазы

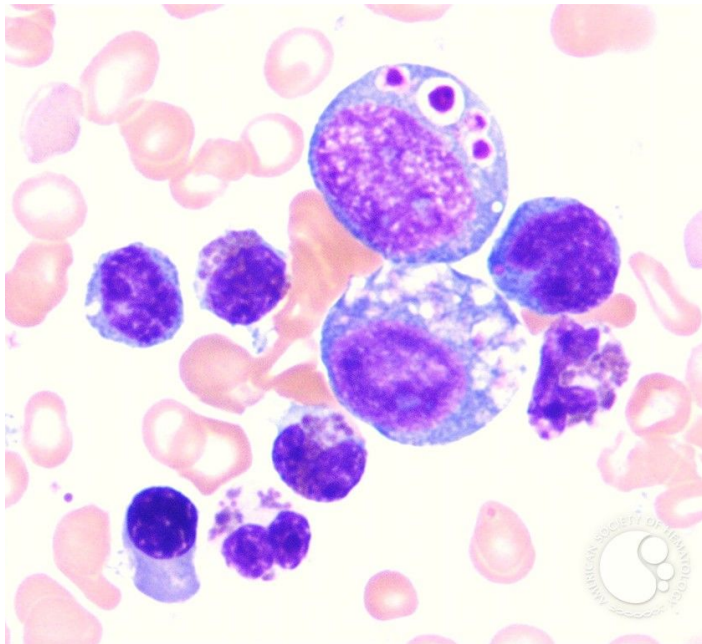


НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА

Синдром Чедиака-Хагаси

Причины:

- мутация гена *LYST*, кодирующего белок, который отвечает за слияние фагосомы и лизосомы
- дисфункция микротрубочек - нарушение подвижности



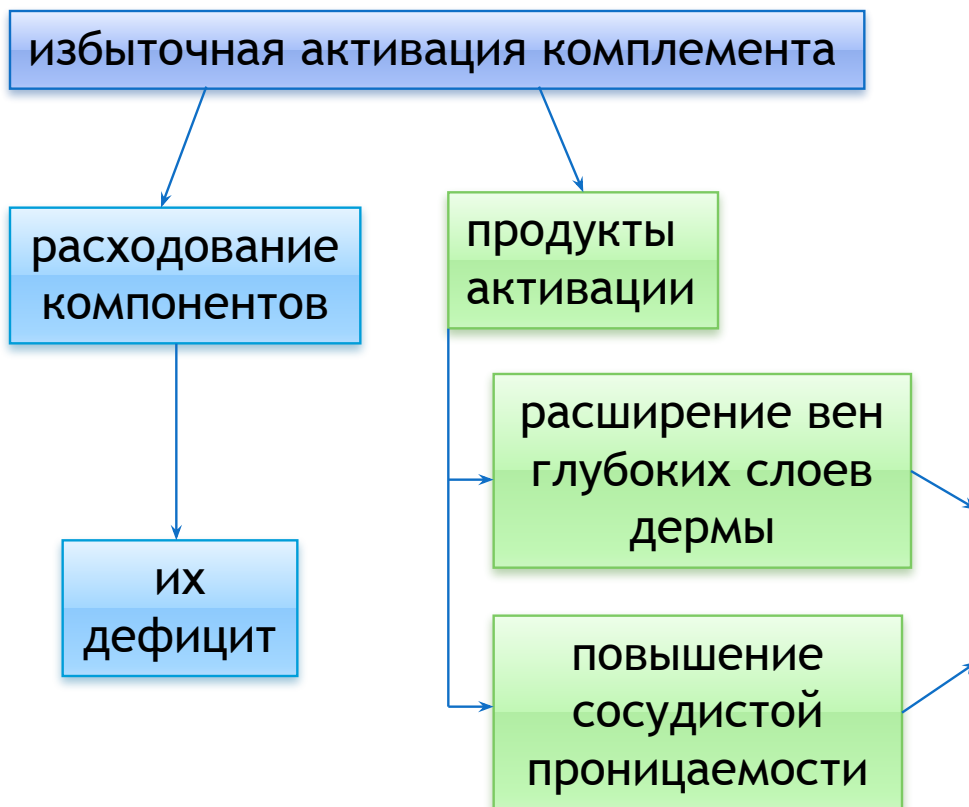
В клетках лейкоцитарного ряда и многих других накапливаются крупные гранулы.

Проявления:

- тяжелые рекуррентные гнойные инфекции,
- парциальный альбинизм,
- прогрессирующая нейропатия,
- склонность к кровотечениям,
- лимфопролиферативный синдром

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОМПЛЕМЕНТА

- Дефициты отдельных компонентов, нарушающие каскад.
- Дефицит ингибитора C1 - наследственная патология, клинически проявляющаяся идиопатическим ангионевротическим отеком.



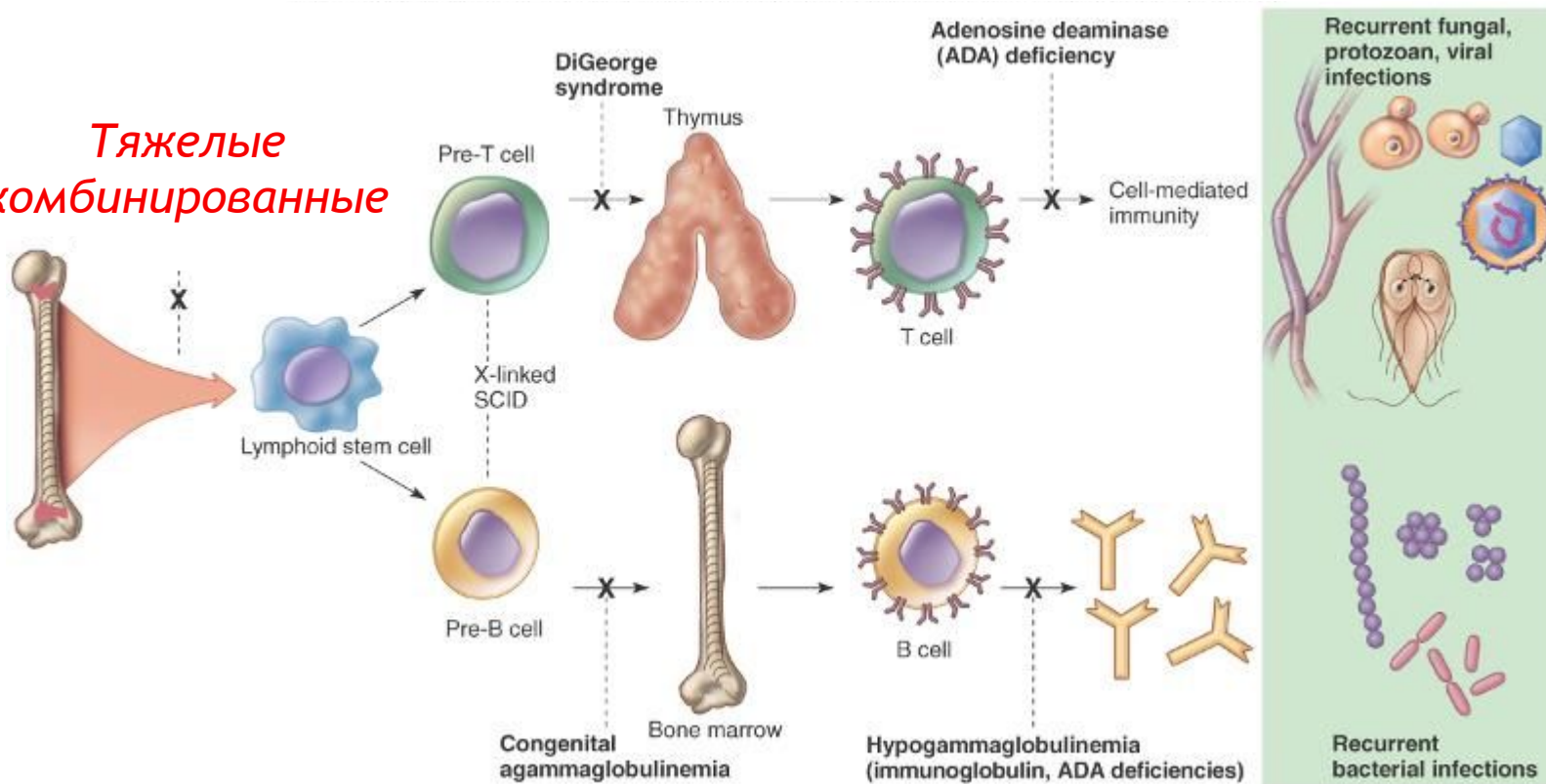
Ангионевротический отек



СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

T-клеточные

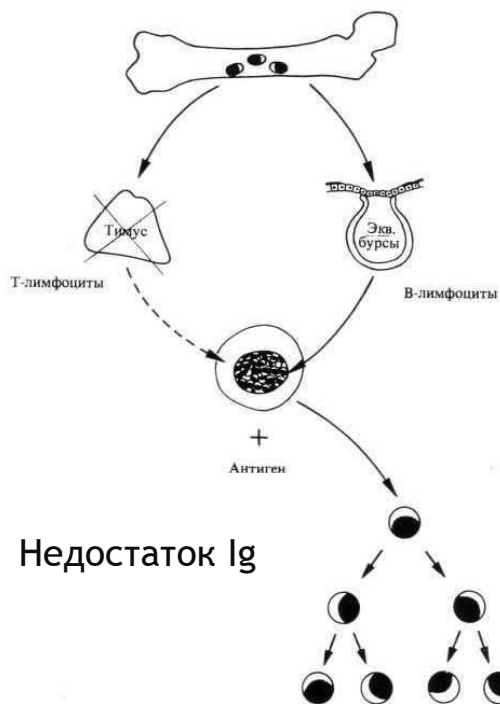
**Тяжелые
комбинированные**



B-клеточные

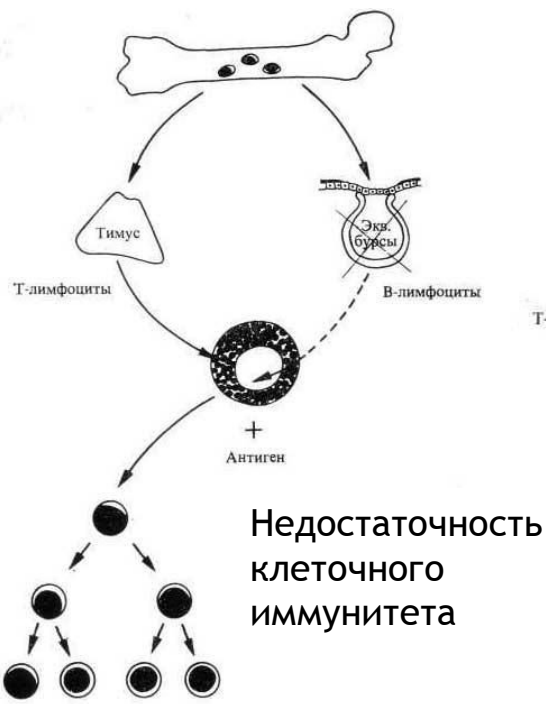
СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВРОЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

В-клеточные



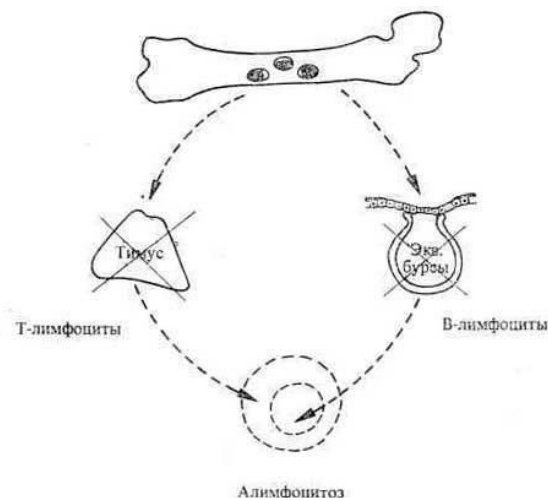
↑ *восприимчивость к вирусным и грибковым инфекциям*

T-клеточные



↑ *восприимчивость к бактериальным инфекциям*

Тяжелые комбинированные

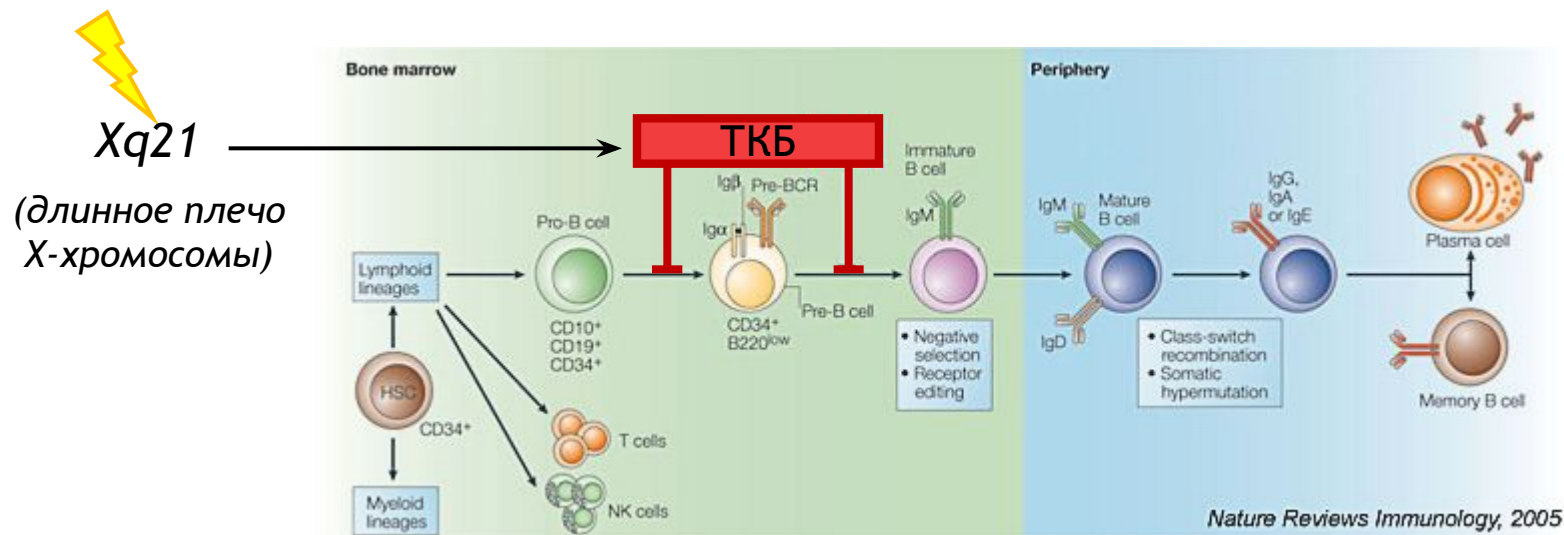


↑ *восприимчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям*

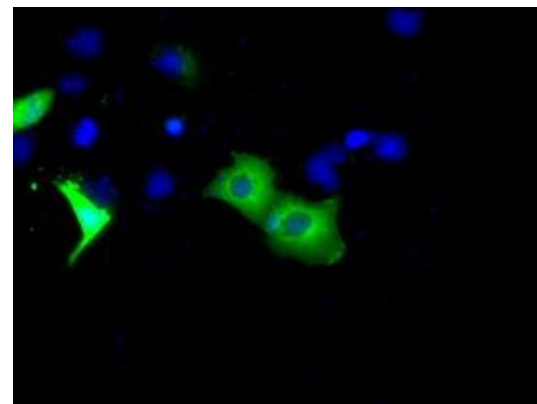
ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛ

(В-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

Х-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)



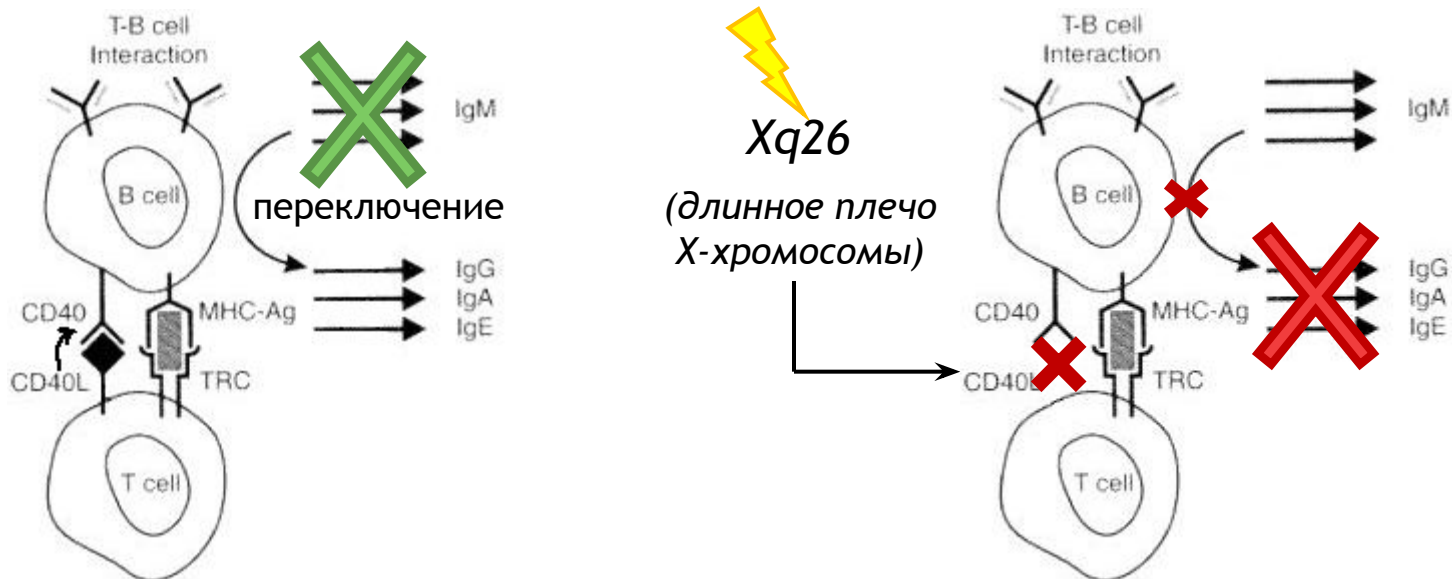
Причина: дефицит тирозинкиназы Брутона, необходимой для формирования АГ-распознающих рецепторов В-лимфоцитов (mIg). Симптомы возникают у мальчиков на 9-12 месяцах жизни, когда в организме ребенка исчезает материнский IgG. Тяжелые гнойные инфекции: пиодермия, артрит, менингит и др.



ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛ

(В-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

Гипер-IgM-синдром



Причина: мутация *CD40-L*, находящегося на поверхности Т-хелперов, необходимого для переключения В-клеток с синтеза IgM на другие классы. В результате в сыворотке нарастает концентрация IgM и падают концентрации IgG, IgA, IgE.

Проявления: тяжелые рекуррентные инфекции (например, пневмонии)

ДЕФИЦИТ АНТИТЕЛ (В-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ)

Селективный дефицит IgA

Наиболее частый первичный иммунодефицит (частота 1:500)

Возможные причины:

- ⦿ мутация в участке ДНК, кодирующей тяжелую цепь α-типа или в участке, регулирующей синтез тяжелых цепей.*
- ⦿ недостаток костимуляции или цитокинов.*

Проявления: отиты, синуситы, бронхиты, пневмония.

Прогноз благоприятный. Экспрессия фенотипа вариабельна, заболевание может протекать практически бессимптомно.

! Повышается риск аутоиммунного процесса.

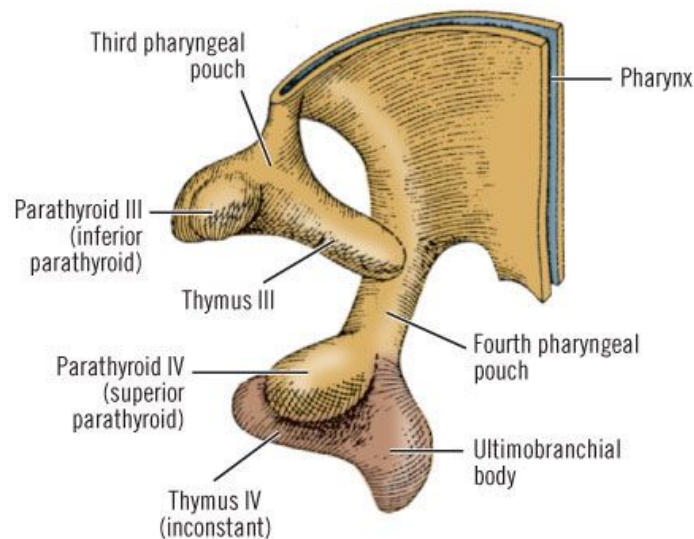
Т-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Синдром Ди Джорджи

- Эмбриопатия, обусловленная несбалансированной транслокацией или делецией участка 22 хромосомы (22q11.2)
- нарушение эмбриогенеза 3-4 жаберных карманов:
 - аплазия тимуса;
 - отсутствие паращитовидных желез;
 - нарушение формирования лицевого скелета;
 - пороки аорты.



изображение, полученное методом гибридизации in situ и флуоресценции. locus 22q11.2 имеет красное свечение.



Т-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Синдром Ди Джорджи

- *Проявления со стороны иммунной системы:*

эпителий тимуса не может обеспечить нормальное развитие Т-клеток



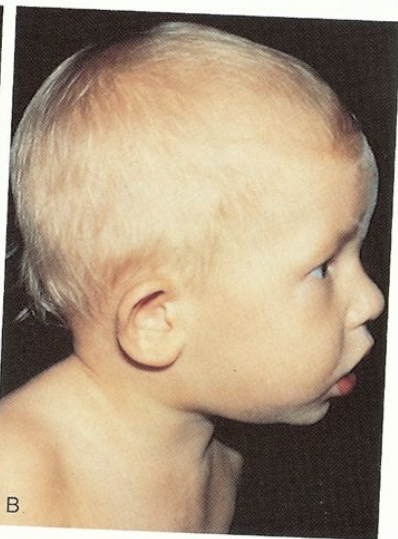
снижение популяции Т-лимфоцитов



страдает как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ



↑ чувствительность к вирусным, грибковым инфекциям и некоторым бактериальным инфекциям



Обычно больные умирают в раннем возрасте от инфекционных заболеваний, сердечной недостаточности

Т-КЛЕТОЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Синдром Незелофа

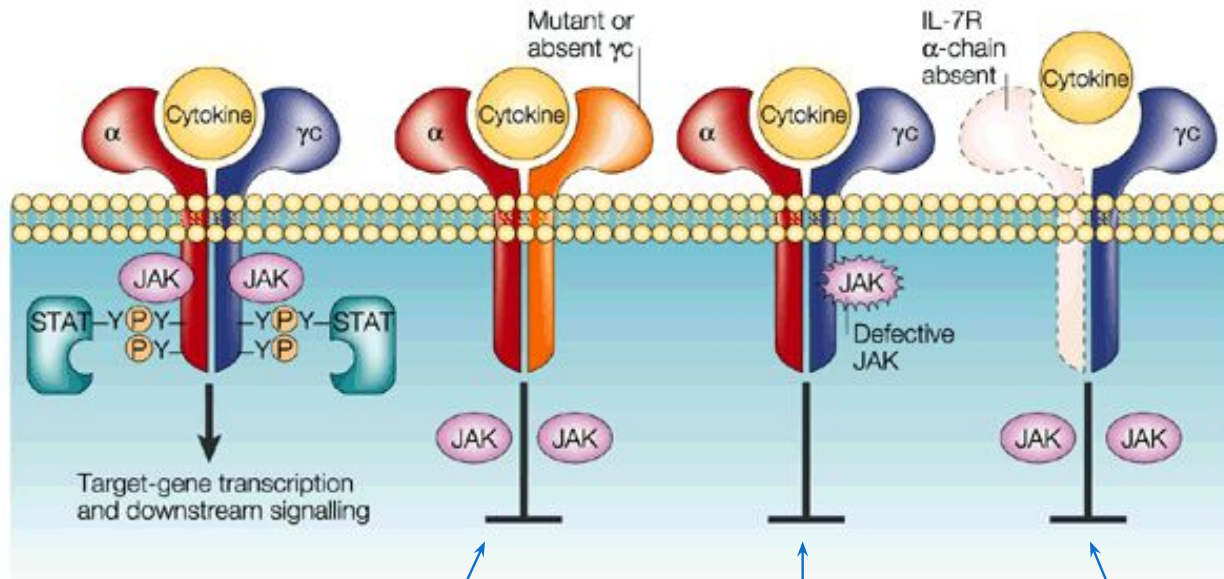
- ⦿ *изолированная аплазия тимуса*
- ⦿ *тип наследования: аутосомно-рецессивный*
- ⦿ *страдает и функция В-клеток, т.к. они не получают стимуляции от T_H2 , вследствие чего данный синдром может быть отнесен к тяжелым комбинированным иммунодефицитам*
- ⦿ *высокий риск развития бактериального сепсиса, опухолей*
- ⦿ *повышена чувствительность к вирусным, грибковым инфекциям.*

ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

- ⦿ *прогноз плохой. без лечения больные погибают на первом году жизни от инфекций.*
- ⦿ *для их предотвращения необходима полная изоляция больного, помещение его в стерильный бокс.*
- ⦿ *лечение: заместительная терапия (Ig, Т-клетки и т.п.)
трансплантация костного мозга.*



ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ



19 p13

дефект общей γ -цепи
Т-клеточного рецептора к
цитокинам

дефицит JAK-3
(Янус-киназы)

Xq13

отсутствие α -цепи
рецептора к IL-7 (основной
лимфопоэтический фактор)

ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Синдром Оменна



дефектные
RAG-1
RAG-2

нарушение реаранжировки
генов, кодирующих TCR и Ig

формирование Т- и В-лимфоцитов с
дефектными антигенраспознающими
рецепторами

неспособность к
развитию полноценной
иммунной реакции

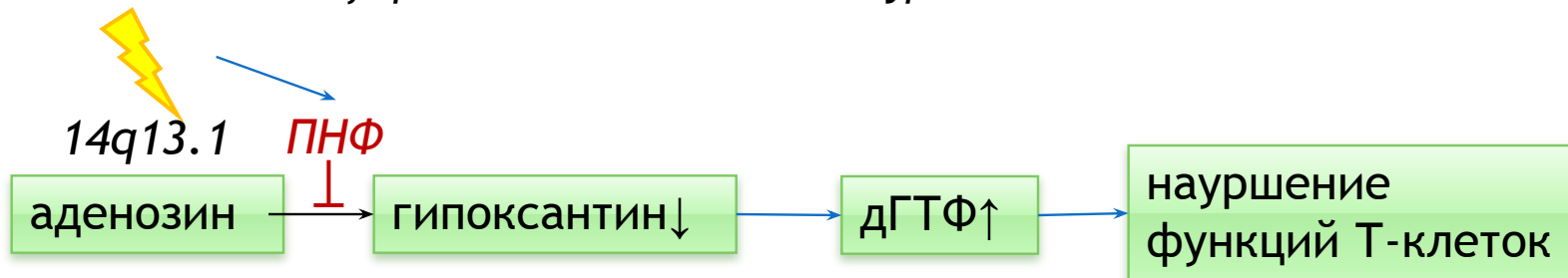
реакции по типу
трансплантат против хозяина

Проявляется вскоре после рождения и характеризуется развитием генерализованной эритродермии и десквамации кожных покровов; диареей, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, лихорадкой. Фатален.

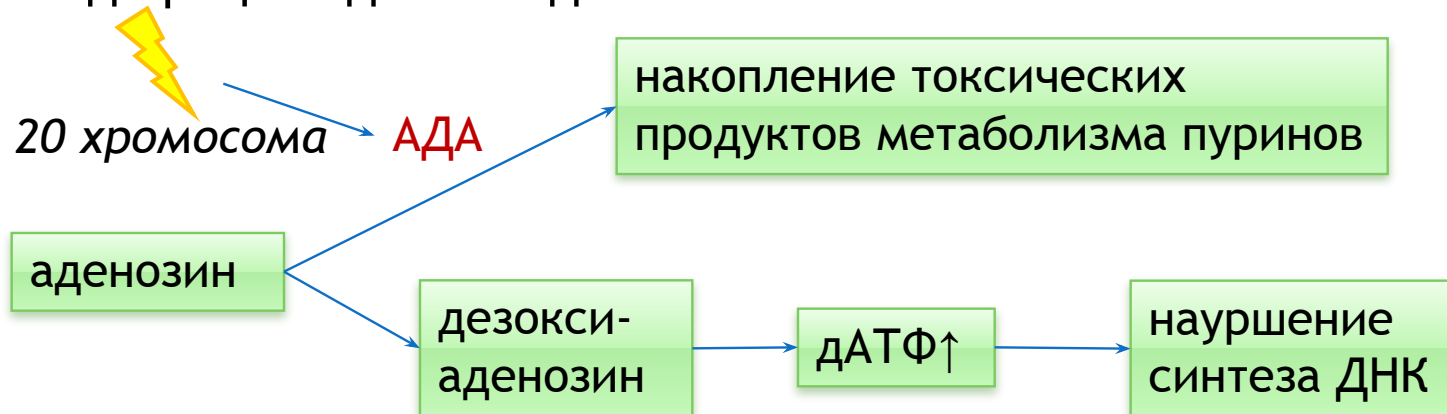
ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Нарушение метаболизма пуринов

- дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы
- *ключевого фермента метаболизма пуринов.*



- дефицит аденозиндезаминазы



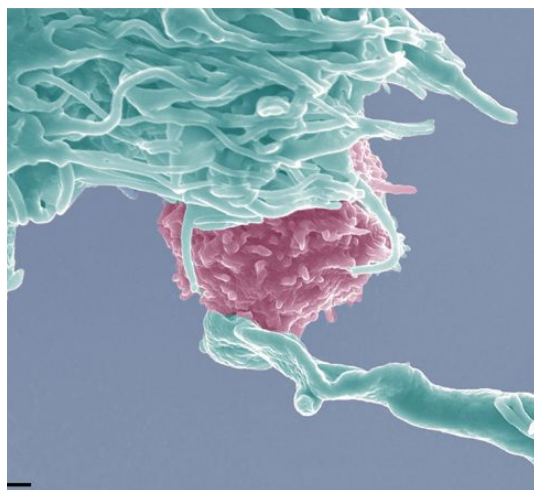
ТЯЖЕЛЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ

Синдром «голых» лимфоцитов

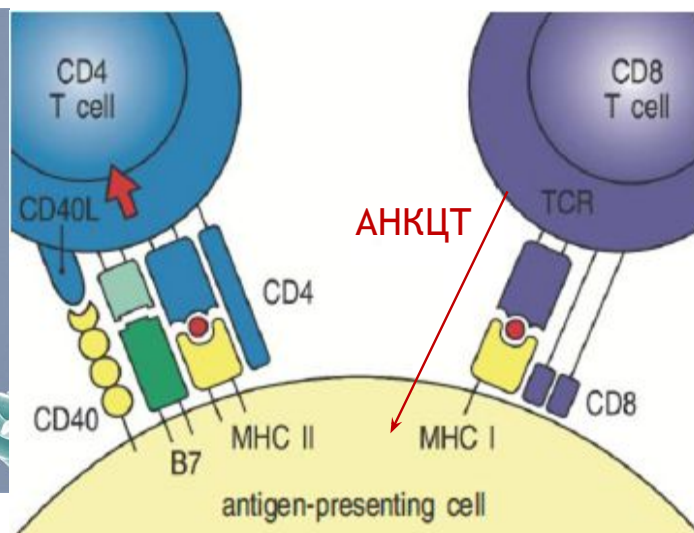
*отсутствие экспрессии молекул МНС II или (реже) I класса.
страдает межклеточная кооперация: АГ не распознается Т-
лимфоцитами.*

II : Тх не распознают АГ и не активируют В-лимфоциты.

I : Тк не распознают АГ и не осуществляют АНКЦТ.



презентация антигена



АНКЦТ