



ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра внутрішніх хвороб-3

On-Line курс:

СУЧАСНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ ТА АЛЕРГОЛОГІЇ

Змістовий модуль 1.

Структура та принципи функціонування імунної системи

Тема заняття №1:

**Структура і принципи
функціонування імунної системи.
Імунологічні методи досліджень.
Поняття про імунограму**

Иммунитет (от лат. *immunitis* – находящийся под хорошей защитой, неприкосновенный, чистый, не затронутый болезнью, невредимый, устойчивый к заразной болезни)

— комплекс защитных факторов организма, обеспечивающих химическое постоянство его внутренней среды (антигенный и генетический гомеостаз) при воздействии физических, химических или биологических факторов внешней среды

Иммунная система – совокупность специализированных органов, тканей и клеток, способных выполнять функцию иммунитета и другие жизненно важные функции, такие, как регуляция и координация межсистемных связей.

РАЗДЕЛЫ ИММУНОЛОГИИ

1. Иммунодефицитные состояния (первичные, вторичные)
2. Аллергические заболевания
3. Защита от инфекций (бактериальных, вирусных, протозойных, грибковых), в т.ч. септические состояния, вакцинация
4. Аутоиммунные заболевания
5. Онкоиммунология
6. Иммунопролиферативные заболевания
7. Трансплантационный иммунитет, синдром отторжения.
8. Иммунология репродукции
9. Иммунологические аспекты патологии внутренних органов

Основные функции иммунной системы

- защита организма от внедрения чужеродных клеток и собственных модифицированных клеток
- уничтожение старых, дефектных и поврежденных собственных клеток
- нейтрализация с последующей элиминацией всех генетически чужеродных веществ биологического происхождения (белков, полисахаридов, липополисахаридов и т. д.)

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1. Высокая специфичность
2. Высокая степень чувствительности
3. Иммунологическая индивидуальность
4. Клональный принцип организации
5. Иммунологическая память
6. Высокая способность иммунной системы к регенерации
7. Способность клеток иммунной системы к рециркуляции
8. Двойное распознавание антигена Т-лимфоцитами
9. Неразборчивость иммунной системы
10. Регуляторное действие на другие системы организма

НОБЕЛЕВСКИЕ ЛАУРЕАТЫ В ОБЛАСТИ ИММУНОЛОГИИ ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЫ XX ВЕКА

1901 **Эмиль А. фон Беринг (Германия)** -
иммунопрофилактика и иммунотерапия дифтерии.

1905 **Роберт Кох (Германия)** за исследования в
области туберкулёза.

1908 **И. Мечников (Россия) и Пауль Эрлих (Германия)** открытие фагоцитоза и разработка
гуморальной теории иммунитета

1913 **Шарль Р. Рише (Франция)** - открытие
анафилаксии

1919 **Жюль Борде (Бельгия)** - открытие
комплемента

1930 **Карл Ландштейнер (Австрия/США)** - открытие
групп крови человека

НОБЕЛЕВСКИЕ ЛАУРЕАТЫ В ОБЛАСТИ ИММУНОЛОГИИ ВТОРАЯ ПОЛОВИНА XX ВЕКА

1951 **Макс Тейлер (Южная Африка)** за разработку вакцинопрофилактики жёлтой лихорадки

1957 **Даниеле Бове (Италия/Швейцария)** – открытие по гистамину и антигистаминным веществам

1960 **Сэр Фрэнк М. Бёрнет (Австралия) и СерПитер Б. Медавар (Великобритания)** – открытие приобретённой иммунологической толерантности

1972 **Родни Р. Портер (Великобритания) Джералд М. Эдельман (США)** за их исследования химической структуры антител

1980 **Барух Бенасерраф (США), Жан Доссе Джордж (Франция), Д. Снелл (США)** за открытие главного комплекса гистосовместимости

НОБЕЛЕВСКИЕ ЛАУРЕАТЫ В ОБЛАСТИ ИММУНОЛОГИИ ВТОРАЯ ПОЛОВИНА XX ВЕКА

1984 *Нильс Эрне* (Дания/Швейцария) *Георг Кёлер* (Германия) *Сезар Мильштейн* (Англия/Израиль) за теории по специфичности развития и по контролю иммунной системы

1987 *Судзуми Тонегава* (Япония/США) за исследования по генетической природе разнообразия антител.

1990 *Джозеф Мюррей* и *Эдуард Донналл Томас* (США) за исследования в области трансплантации органов и клеток с целью лечения болезней человека.

1996 *Рольф М. Цинкернагель* (Швейцария), *Питер Догерти* (Австралия/США) - открытие в области регуляции специфического иммунного ответа ("двойное распознавание").

1997 *Стенли Прузинер* (США) - открытие прионов как нового биологического принципа инфекций.

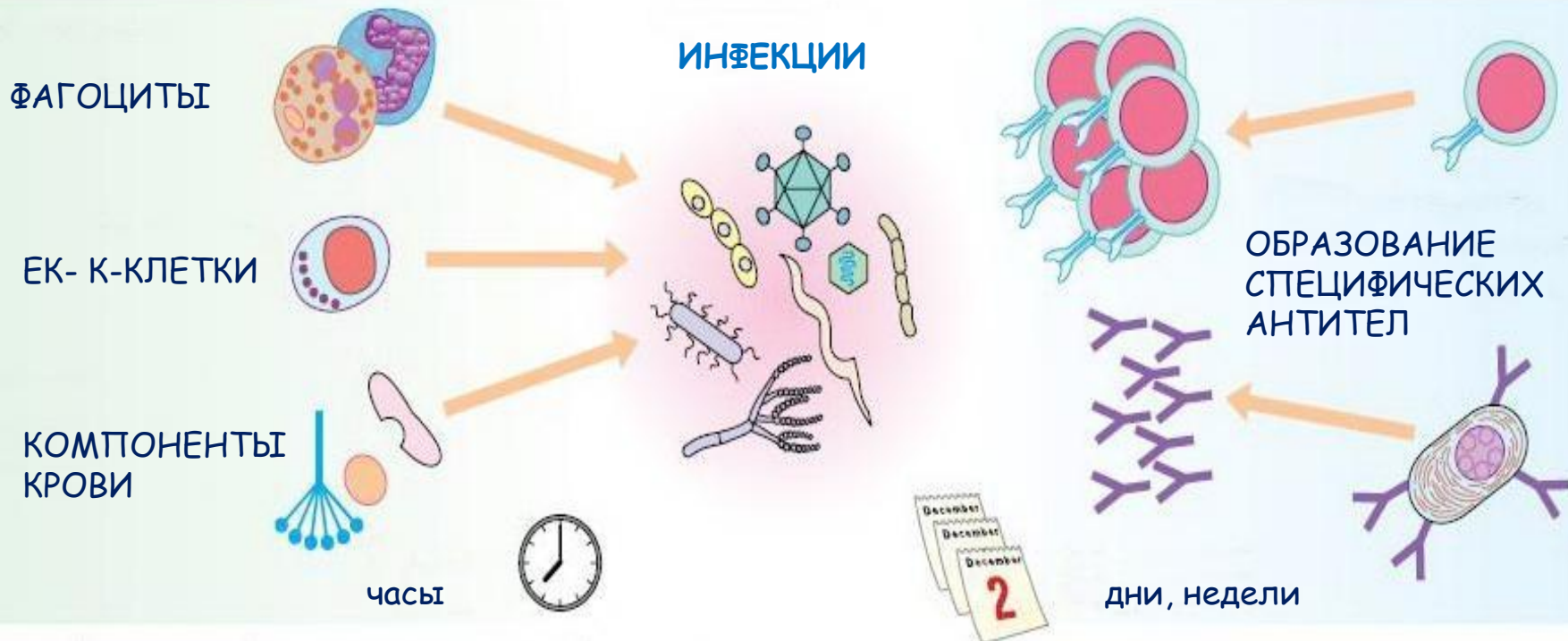
1999 *Гюнтер Blobel* (США) - открытие сигнальной трансдукции

2011 *Жюль А. Хоффман* (Франция), *Ральф Стейнман* (США/Канада), *Брюсом Бётлером* (США) - открытие роли дендритных клеток в активации адаптивного иммунитета

КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

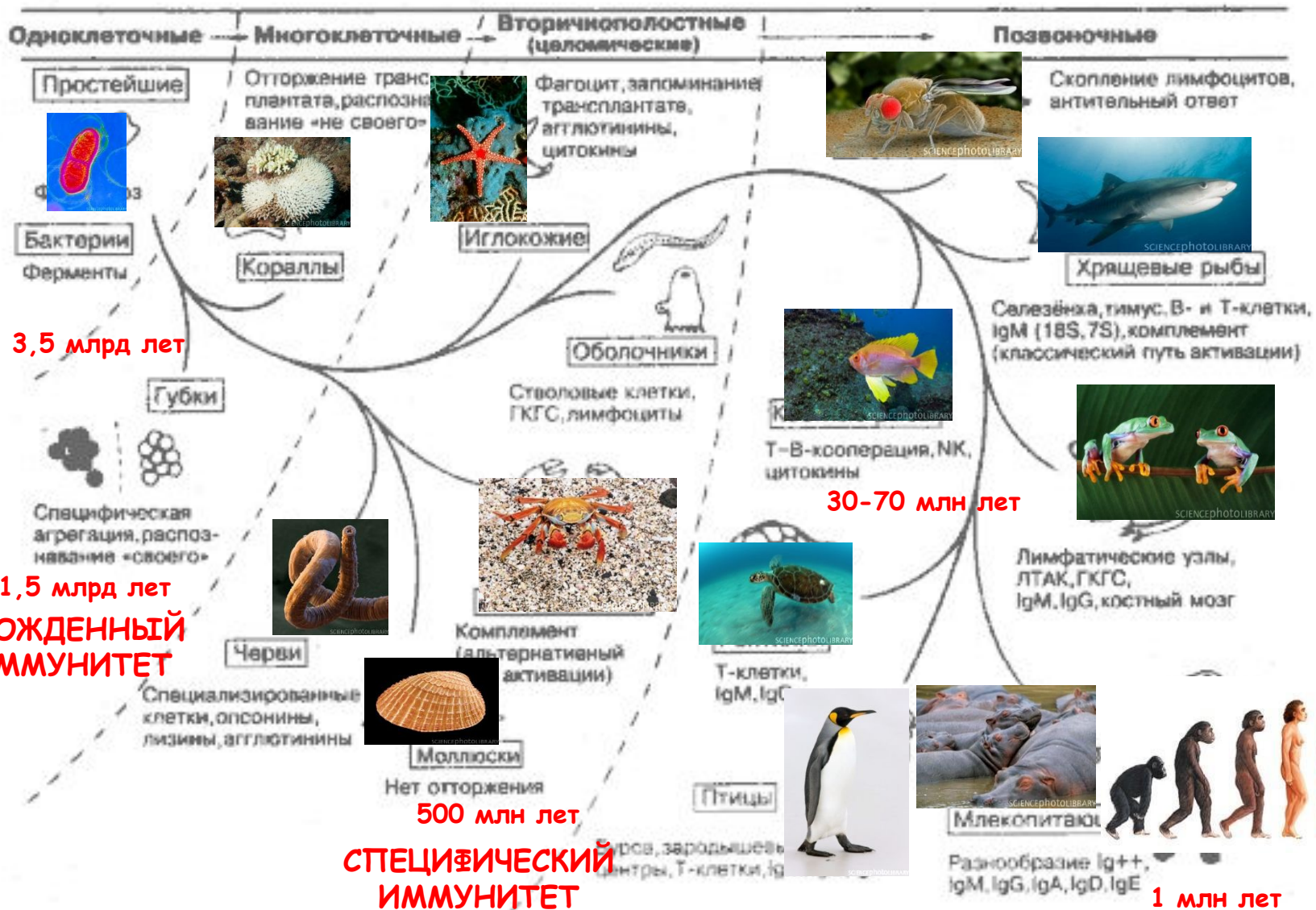
ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ИММУНИТЕТ



Иммунологическая реактивность — способности распознавать, обезвреживать и элиминировать генетически чужеродные вещества (микробы, гетерогенные клетки, растворимые тканевые антигены, изменившиеся в антигенном отношении клетки собственного организма)

ЭВОЛЮЦИЯ ИММУНИТЕТА



МНОГОУРОВНЕВАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА

1 Барьеры кожных покровов и слизистых

Механический

Химический

Биологический



2 Врожденный иммунитет

Воспаление

Система комплемента

Клеточный барьер



3 Специфический иммунитет

Tx клетки

НК-клетки

В-ЛЦ и антитела

СТРОЕНИЕ ИММУНОЙ СИСТЕМЫ

ИММУНИТЕТ

ВРОЖДЕННЫЙ
(неспецифический)
1-я линия защиты

Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы

ПРИБРЕТЕННЫЙ
(специфический)
2-я линия защиты

Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТОВ

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Уровень	Компоненты
Организменный	Нейро-иммуно-эндокринная система организма
Органый	Органы лимфоидной системы Кровь
Клеточный	Лимфоциты различных популяций и субпопуляций (10^{13} - каждая 10 клетка организма) , антигенпрезентирующие клетки
Молекулярный	Иммуноглобулины Антигенраспознающие рецепторы Т- и В-клеток Молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) Цитокины Адгезины

ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1. Центральные

- печень (фетальная)
- КОСТНЫЙ МОЗГ
- ТИМУС

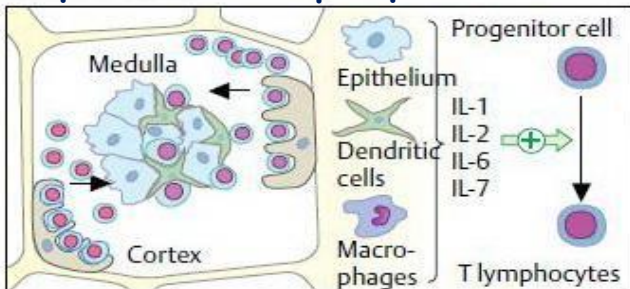
2. Периферические

- лимфоузлы
- лимфоузлы слизистых структур
- селезенка

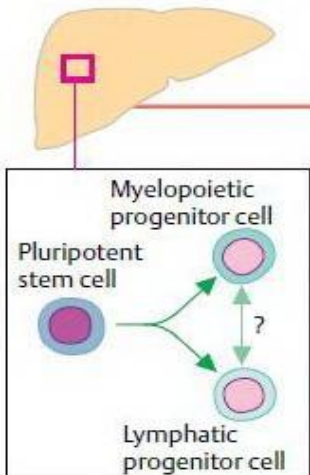
СТРУКТУРА ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Первичные лимф. органы

Онтогенез



Фетальная печень

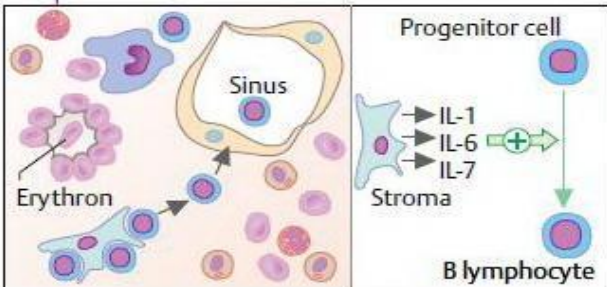


ТИМУС

Т-лимфоцит

КОСТНЫЙ МОЗГ

В-лимфоцит



СЕЛЕЗЕНКА



ЛИМФОУЗЛЫ

ЛИМФОУЗЛЫ СЛИЗИСТЫХ

- Центральные
 - печень (фетальная)
 - КОСТНЫЙ МОЗГ
 - ТИМУС
- Периферические
 - лимфоузлы
 - лимфоузлы слизистых структур
 - селезенка

СТРУКТУРА ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1 - Кроветворный костный мозг - центральный орган всего кроветворения, место обитания стволовых клеток

2 - Инкапсулированные лимфоидные органы:

- Тимус
- Селезенка
- Лимфатические узлы

3 - Неинкапсулированные лимфоидные органы:

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с ЖКТ (GALT - gut-associated lymphoid tissues). Это миндалины, аппендикс, пейеровы бляшки, **внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки**

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами и бронхиолами (BALT - bronchial-associated lymphoid tissue), - **слизистая оболочка дыхательной системы**

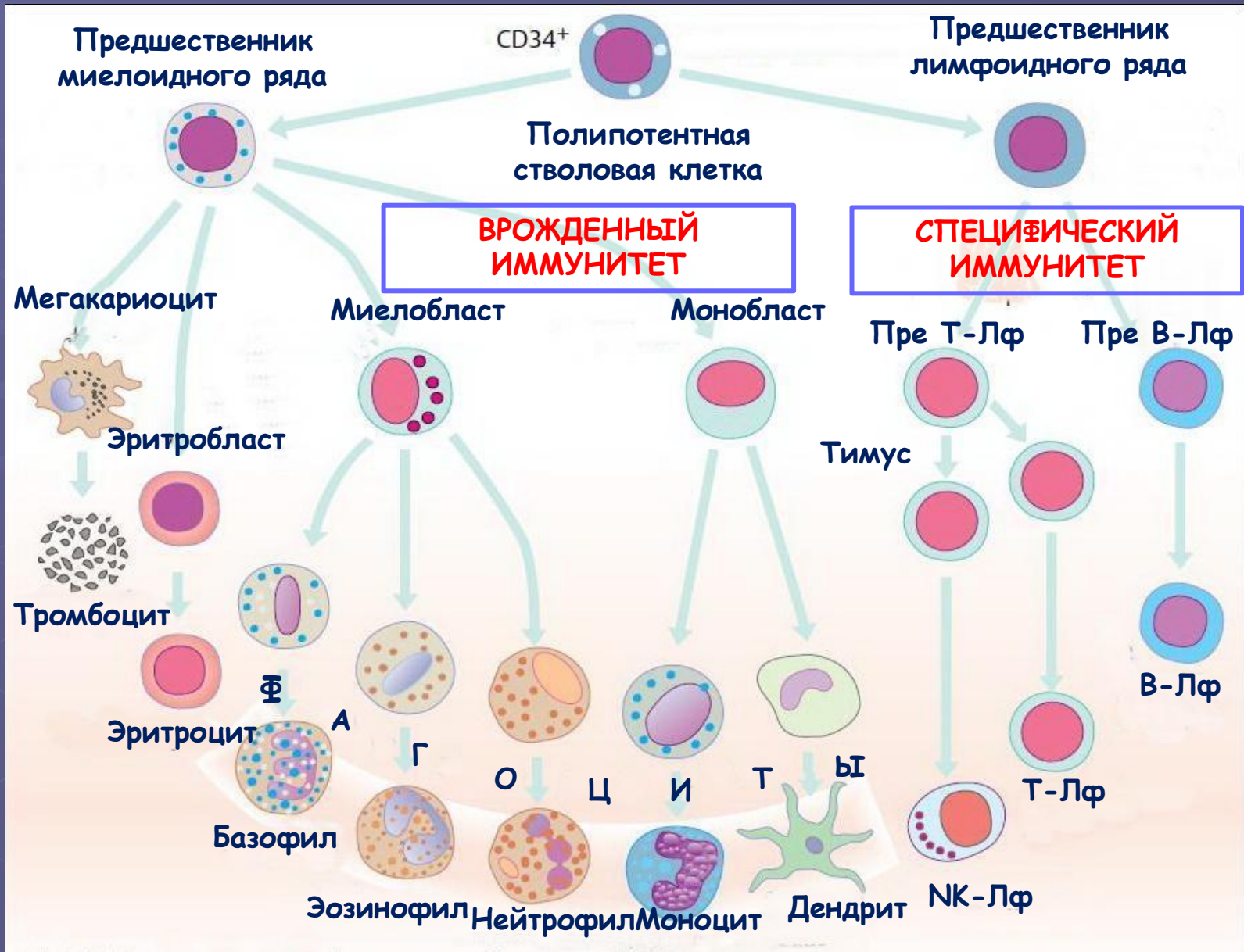
- Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT - mucosal-associated lymphoid tissue)

- Особые лимфоциты печени, которые в качестве лимфоидного барьера "обслуживают" кровь воротной вены, несущей все внешние, всосавшиеся в кишечнике вещества

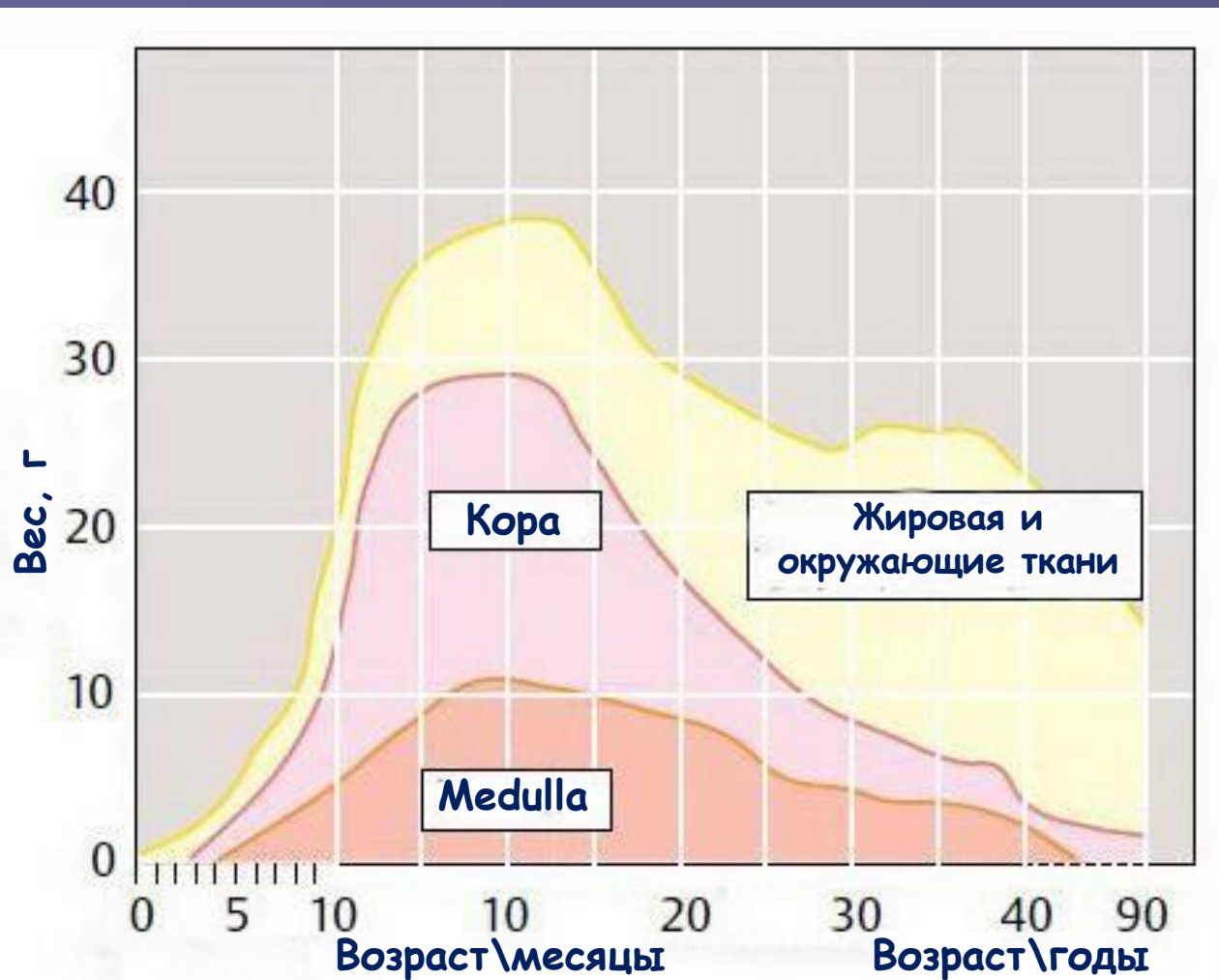
- Лимфоидная подсистема кожи, включает в себя субпопуляцию особых диссеминированных внутриэпителиальных лимфоцитов кожи, а также регионарные лимфатические узлы и сосуды дренажа

- Периферическая кровь

КРОВЕТВОРНЫЕ КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА

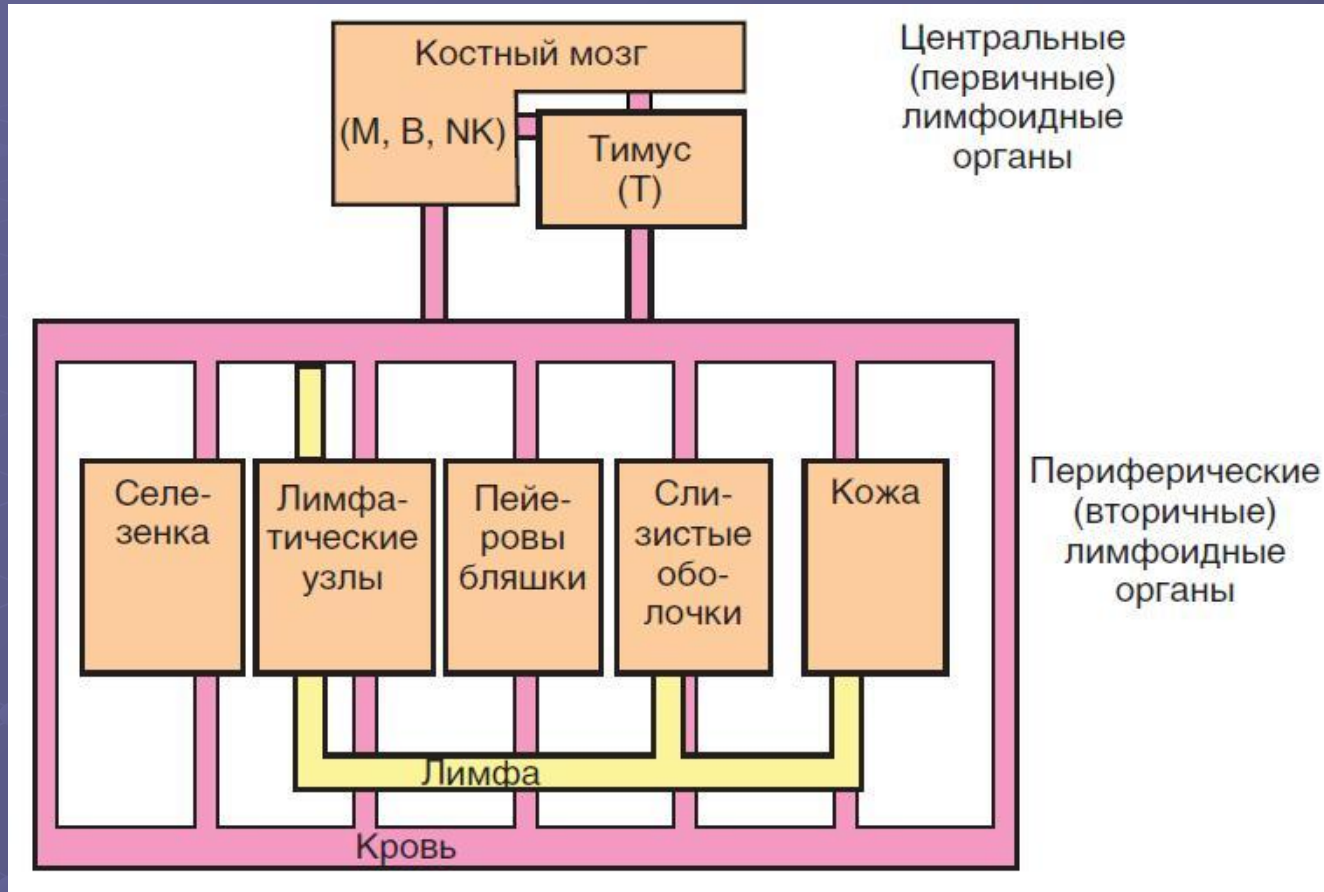


Гормоны тимуса

- Тимозин
- Тимопоэтин
- Тимозин а1, b1, b4
- Тимостимулин
- Тимический гуморальный фактор

Кривая роста тимуса

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ



Разновидности инкапсулированных лимфоидных органов

1. Лимфатические узлы
2. Селезенка
3. Пейеровы бляшки

СТРОЕНИЕ ИММУНОЙ СИСТЕМЫ

ИММУНИТЕТ

ВРОЖДЕННЫЙ
(неспецифический)
1-я линия защиты

Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы

ПРИБРЕТЕННЫЙ
(специфический)
2-я линия защиты

Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы

ВРОЖДЁННЫЙ ИММУНИТЕТ

Врождённый иммунитет — способность организма обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал (микроорганизмы, трансплантат, токсины, опухолевые клетки, клетки, инфицированные вирусом), существующая изначально, до первого попадания этого биоматериала в организм.

Активируется при первом распознавании определённых классов антигенов патогена (а не конкретных специфических антигенов) - полисахаридов клеточной стенки бактерий, двунитовой РНК некоторых вирусов и т.п.

ВРОЖДЁННЫЙ ИММУНИТЕТ

Основные функции:

1. Распознавание патогенов
2. Прямое противомикробное действие
3. Поддержание микробиоциноза
4. Развитие воспаления
5. Индукция адаптированного иммунитета

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВРОЖДЕННОГО И АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТОВ

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

ВРЕМЕННОЙ ПЕРИОД ИММУННОГО ОТВЕТА

- Зависит от природы м/о, места и реакции
- Временной период ответа
- Требуется контроль цитокинами, связь с рецепторами и т.п.



ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ ОТ ИНФЕКЦИЙ

1 Барьеры кожных покровов и слизистых

Механический

Химический

Биологический

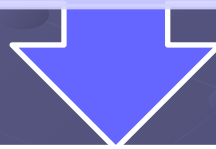


2 Гуморальные компоненты

Система
комплемента

Система коагуляции

Цитокины



3 Клеточные компоненты

Нейтрофилы

Моноциты,
макрофаги

НК-клетки

Эозинофилы

МЕХАНИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Система/орган	Тип клетки	Механизм
Кожа	Сквамозный эпителий	Физический барьер Десквамация
Слизистые оболочки	Нереснитчатый эпителий (напр. ЖКТ)	Перистальтика
	Реснитчатый эпителий (напр. респираторный тракт)	Мукоцилиарный транспорт
	Железистый эпителий (напр. носоглотки)	Смывающее действие слез, слюны, слизи, мочи

ХИМИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Система/орган	Тип клетки	Механизм
Кожа	Пот	Антимикробное действие жирных кислот
Слизистые оболочки	НСI (париетальные клетки), слезы и слюна	Низкая рН Лизоцим и фосфолипаза А
	Дефензины (респираторная система и ЖКТ)	Антимикробное действие
	Сурфактант (легкие)	Опсонизация

БИОЛОГИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Система/орган	Тип клетки	Механизм
Кожа и слизистые оболочки	Нормальная микрофлора	Антимикробные субстанции Среда для питания и колонизации

ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ

Миелоидные клетки

- Фагоцитоз и внутриклеточный киллинг (нейтрофилы, моноциты, макрофаги)
- Внеклеточный киллинг (эозинофилы, нейтрофилы)

Провоспалительные цитокины

Дефензины

Лимфоидные клетки

- Контактный киллинг (NK- и NKT-клетки)
- Активность γδТ-клеток

Естественные антитела (продукты В1:клеток)

Интерфероны I типа (плазмоцитоидные дендритные клетки)

Эпителиальные и другие клетки

- Под влиянием активации могут приобретать многие защитные функции миелоидных клеток, включая фагоцитарную

Система комплемента (опсонизация, внеклеточный цитолиз)

Белки острой фазы (опсонизация и т.д.)

ПЕРВИЧНАЯ РЕАКЦИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

ВЫБРОС ЦИТОКИНОВ

макрофагами при первом
контакте с патогенами

Активация клеточного
звена

«Организация» эмиграции
лейкоцитов в очаг
воспаления

ГУМОРАЛЬНОЕ ЗВЕНО ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Компонент	Тип клетки
Комплемент	Лизис бактерий и некоторых вирусов Опсонизация Повышение проницаемости сосудов Активация и хемотаксис фагоцитов
Коагуляционная система	Повышение проницаемости сосудов Хемотаксис фагоцитов В-лизин тромбоцитов - катионный детергент
Лактоферрин и трансферрин	Конкурируют с микроорганизмами за связь с железом
Лизоцим	Повреждает клеточную мембрану бактерий
Цитокины	Многочисленные эффекты

СВОЙСТВА ЦИТОКИНОВ

Цитокины — небольшие пептидные информационные молекулы, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, рост, выживаемость, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз клеток.

- **синтезируются в процессе иммунного ответа**
- активны при очень низких концентрациях (порядка 10^{-11} моль/л)
- **аутокринная, паракринная и эндокринная активность с иммунной и воспалительной реакциями**
- факторы роста и дифференцировки клеток (медленные клеточные реакции)
- **образуют регуляторную сеть с синергическим или антагонистическим действием**
- обладают **плейотропной (полифункциональной) активностью и перекрывающимися функциями.**

ОСНОВНЫЕ СЕМЕЙСТВА ЦИТОКИНОВ

Семейства	Цитокины	Биологическая функция
Интерлейкины (ИЛ-1 - ИЛ34)	Семейства: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17,	Провоспалительная, противовоспалительная, регуляция роста лимфоцитов, иммунного ответа, дифференцировки Т-х
Интерфероны (ИНФ-I и II типа)	Интерфероны I типа (α , β , δ , κ , ω , τ), II типа - γ и группа интерфероноподобных цитокинов: ИЛ-28А, ИЛ-28В и ИЛ-29	Противовирусная, антипролиферативная, иммунорегуляторная активность
Фактор некроза опухоли	ФНО- α и лимфотоксины	Провоспалительная активность, межклеточное взаимодействие, индукция апоптоза, участие в морфогенезе
Факторы роста клеток гемопоэза	Эритропоэтин, тромбопоэтин, ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, c -Kit-лиганд, ИЛ-3, ИЛ-7, ИЛ-11	Поддержка жизнеспособности и пролиферации кроветворных клеток
Хемокины	Группы: СС, СХС (ИЛ-8), СХЗС, С	Хемотаксис и активация клеток иммунной системы
Факторы роста	ФР фибробластов, ФР эндотелиальных клеток, тканевой ФР, трансформирующий ФР, ФР эпидермиса, тканевой ФР, трансформирующий ФР	Регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности различных клеток, воспаления, ангиогенеза, морфогенетических процессов

ИНТЕРЛЕЙКИНЫ

ИЛ-1 (эндогенный пироген)

- Повыш. ИЛ-2 и экспрессию его рецепторов, острофазовых белков. Индуцирует ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8

ИЛ-2

- Повыш. пролиферацию Т-ЛЦ, В-ЛЦ, функцию ЕК и МонЦ

ИЛ-3

- Повыш. пролиферацию СК для всех ростков

ИЛ-4

- Повыш. пролиферацию В-ЛЦ, экспрессию Fc-рецепторов IgE? переключает синтез Ig

ИЛ-5

- Индуц. дифференцировку и активность эозинофилов, их жизнеспособность

ИЛ-6

- Подобен ИЛ-1

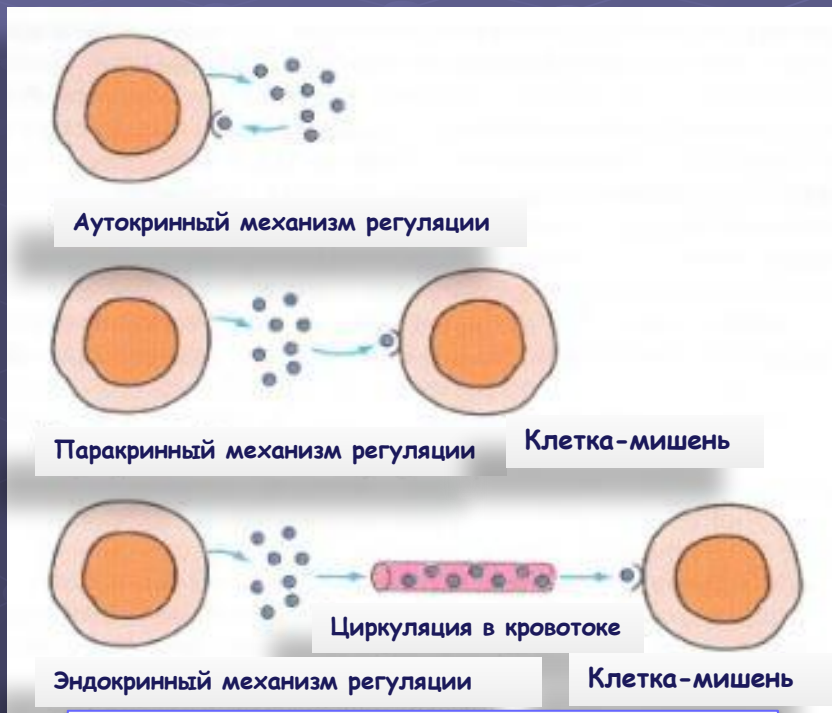
ИЛ-8

- **Нейтрофильный фактор**

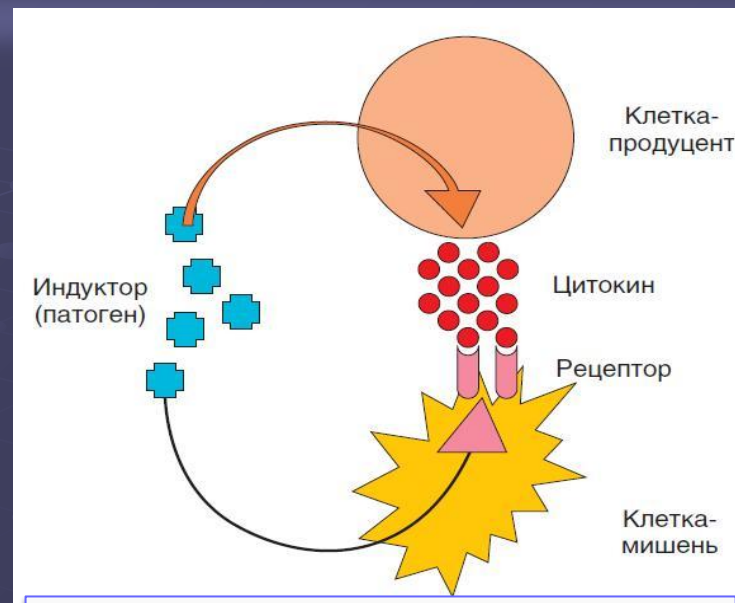
ИЛ-10

- Супрессорный фактор

ТИПЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИТОКИНОВОЙ СЕТИ

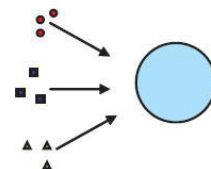


Механизмы цитокиновой регуляции

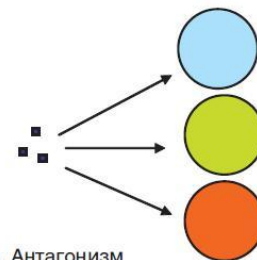


Локальный эффект регуляции цитокинов

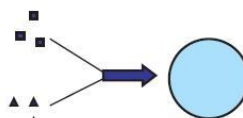
1. Избыточность



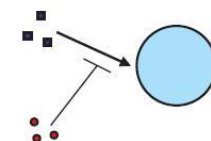
2. Плейотропность



3. Синергизм



4. Антагонизм



Типы взаимодействия цитокиновой сети

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Историческая справка:



Нобелевская премия 1919 г.

Жюль Борде (J. Bordet, Бельгия) – за открытие и изучение системы комплемента

ПРОТЕИНЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

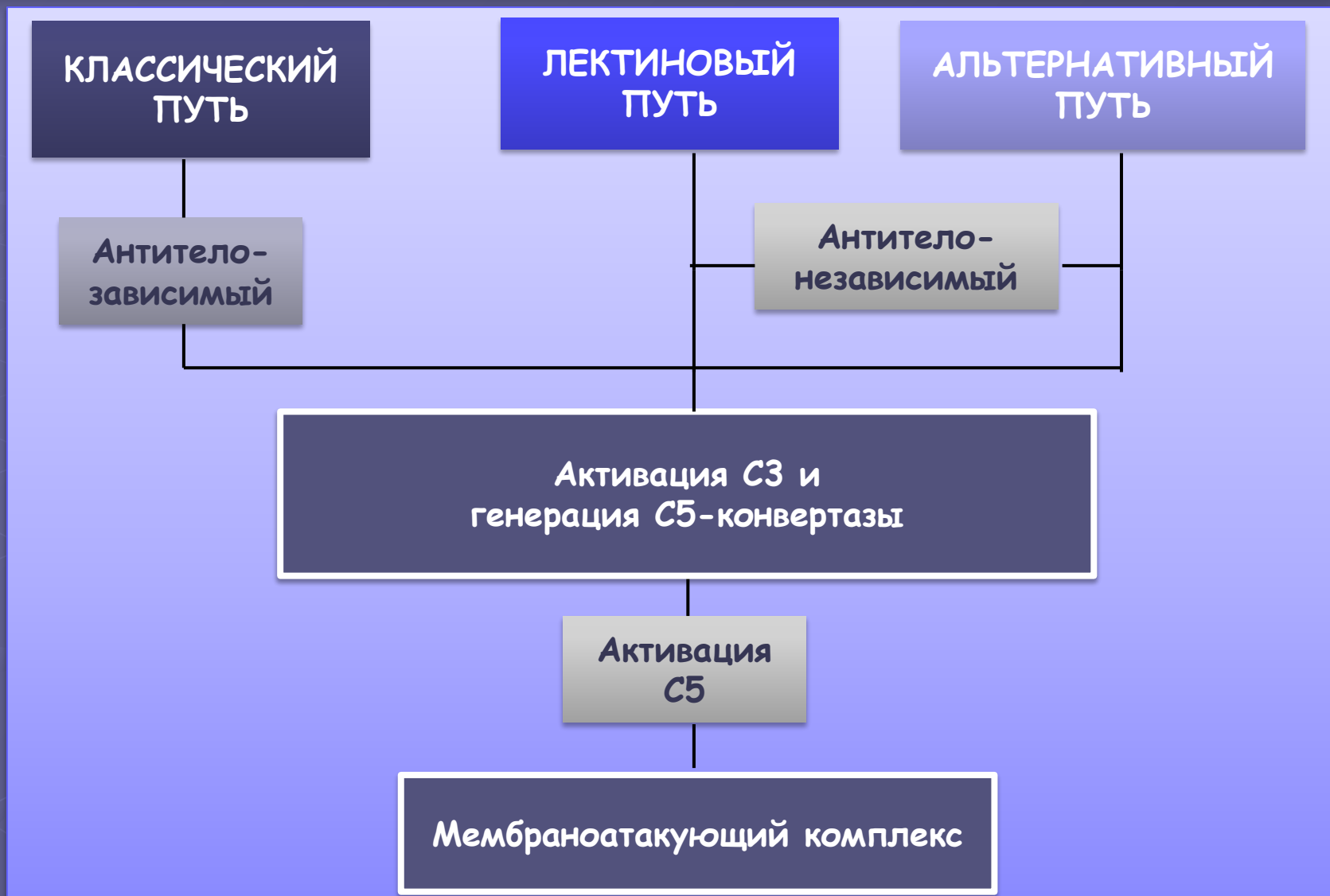
Система комплемента состоящей из собственно белков комплемента, мембранных рецепторов к комплементу, плазменных и мембранных регуляторов активности комплемента

- C1(qrs), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
- Факторы В, D, H и I, пропердин (P)
- Лектин, связывающий маннозу (MBL), MBL ассоциированный с протеином плазмы (MASP-1 MASP-2)
- C1-ингибитор (C1-INH, серпин), C4-связанный протеин (C4-BP), фактор ускорение распада (DAF), рецептор комплемента-1 (CR1), протеин-S (витронектин)

ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

1. Цитолиз (разрушение) модифицированных собственных клеток и патогенов.
2. Образование анафилотоксинов (C3a, C4a и C5a)
3. Хемотаксического влияния на гранулоциты
4. Обеспечение адгезии, опсонизации и фагоцитоза
5. Формирование резистентности к вирусам (лизис, опсонизация, блокада пенетрации в клетку)
6. Клиренс иммунных комплексов
7. Профилактика развития аутоиммунных процессов
8. Активация калликреин-кининовой системы и системы свёртывания крови

ПУТИ АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА



КАСКАД АКТИВАЦИИ КОМПЛЕМЕНТА

Классический
путь активации

Комплекс
антиген-антитело

C1

C1

C4 + C2

C4 $\bar{2}$ + C4a

C3

C3 \bar{b} + C3a

C5

C5 \bar{b} + C5a

C6 + C7

C5 $\bar{b}67$

C8 + C9

МАК
C5 $\bar{b}6789$

Лизис клеток

Опсонизация
бактерии

Активация
мастоцитов и
базофилов

Хемотаксис
лейкоцитов

Альтернативный
путь активации

Микроорганизм
+ белки В и D

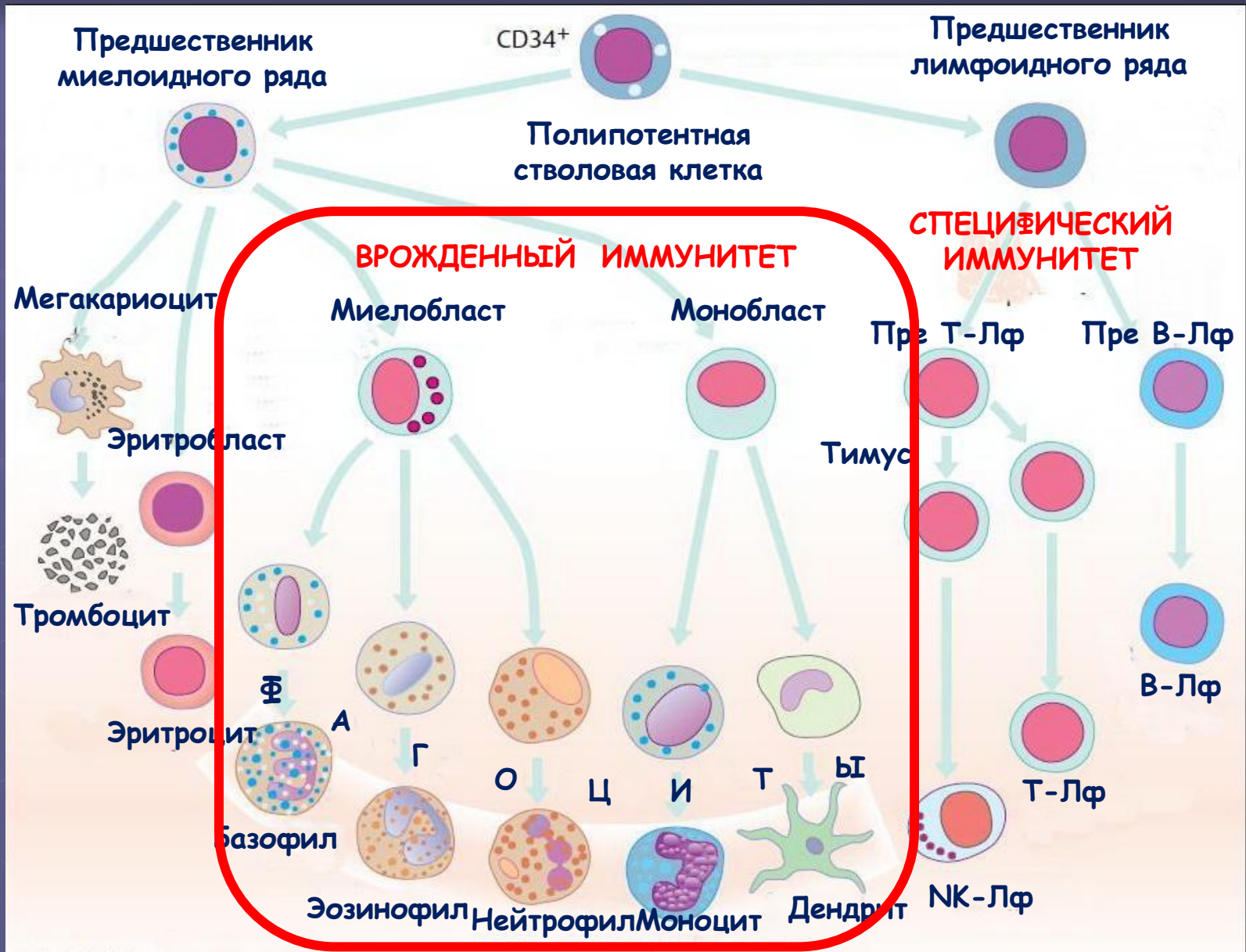
КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ

Тип клетки	Механизм действия
Нейтрофилы	Лизис бактерий и некоторых вирусов Опсонизация Повышение проницаемости сосудов Активация и хемотаксис фагоцитов
Макрофаги	Повышение проницаемости сосудов Хемотаксис фагоцитов Р-лизин тромбоцитов - катионный детергент
НК-клетки LAK-клетки	Киллинг вирус-инфицированных клеток и клеток распознанных как "non-self"
Эозинофилы	Киллинг паразитов

ФУНКЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА

1. Реакция отторжения органов и тканей (трансплантационный иммунитет)
2. Защита от вирусных и грибковых инфекций, протозойных инвазий
3. Противоопухолевая защита
4. Аутоиммунные реакции
5. Реакции "трансплантат против хозяина"

КРОВЕТВОРНЫЕ КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



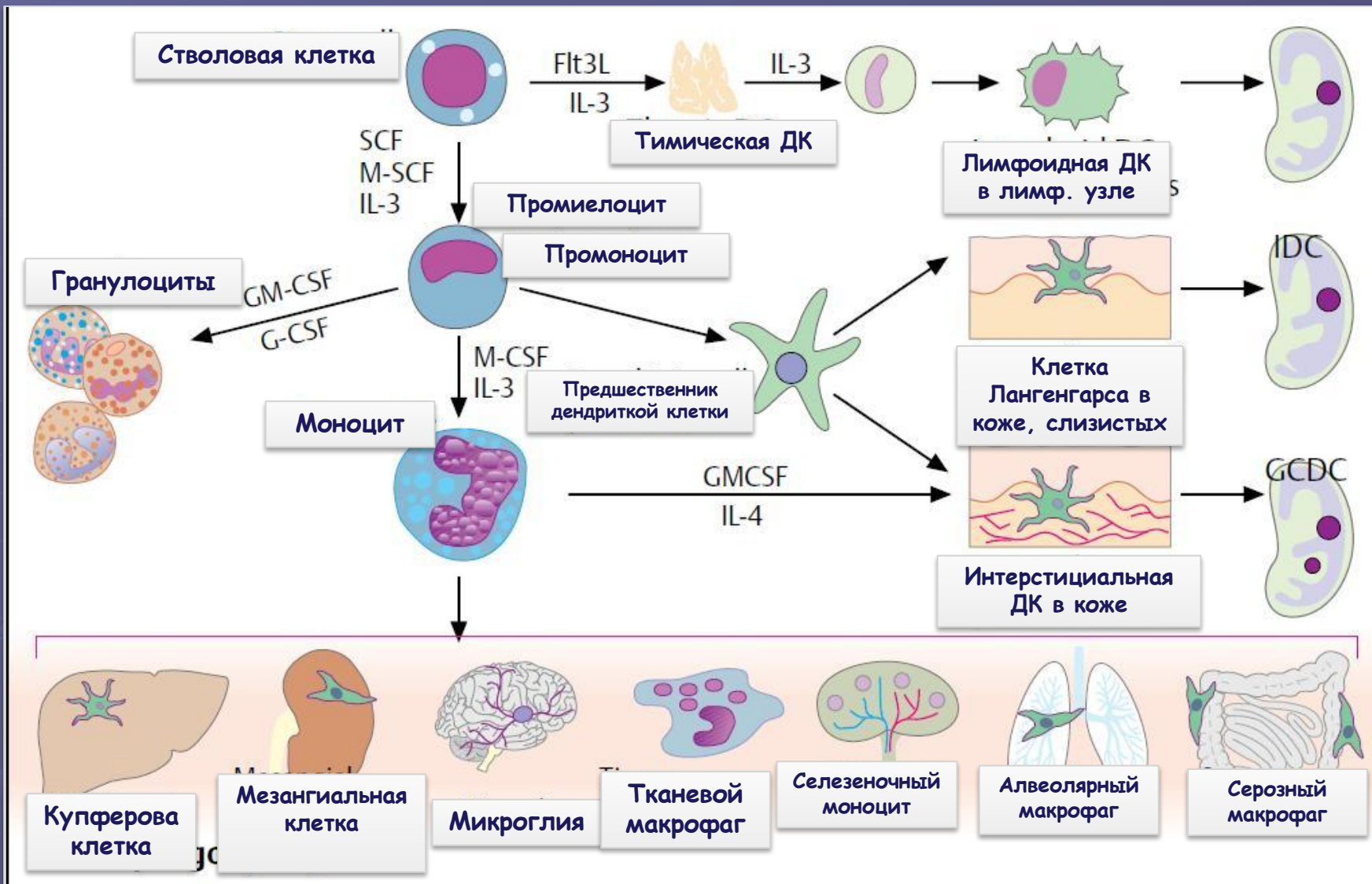
ФАГОЦИТОЗ

Историческая справка:

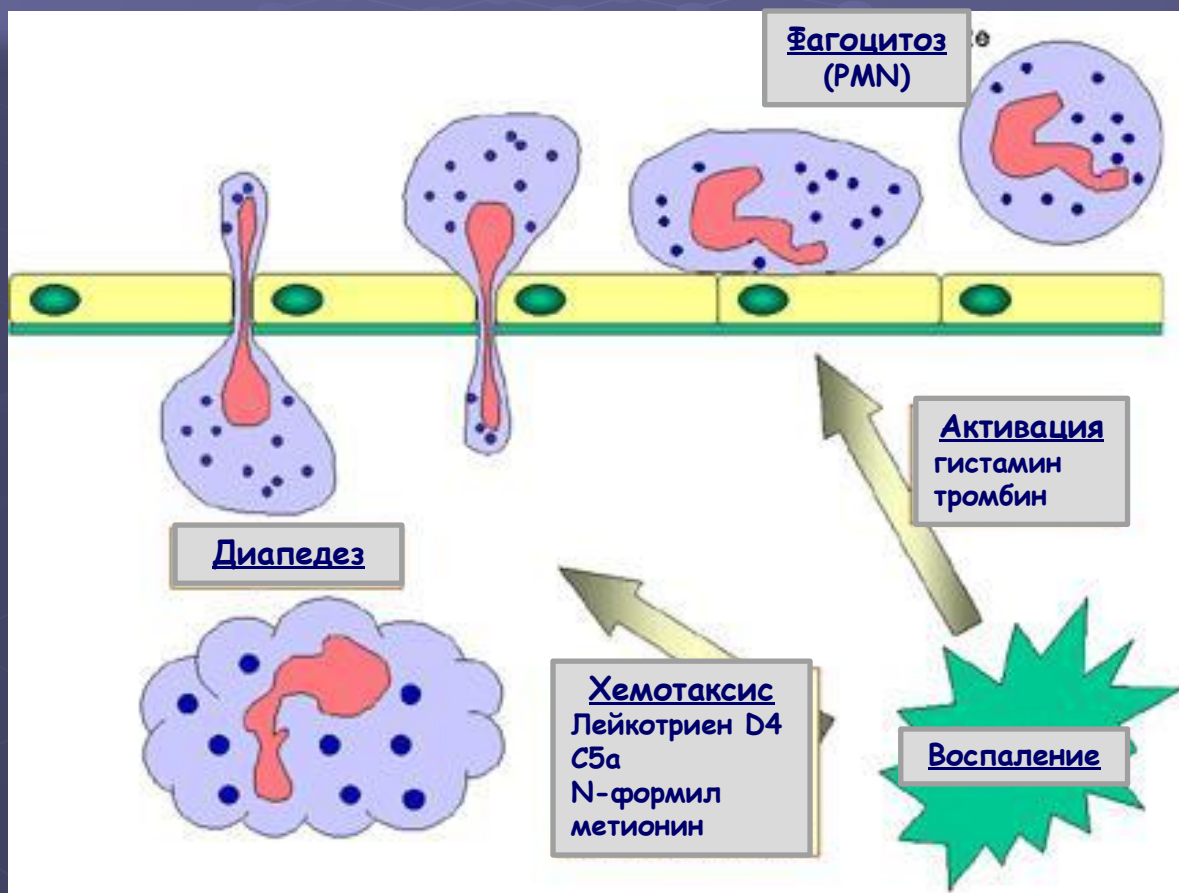


Нобелевская премия 1908 г.
И.Мечников (Россия) и Пауль Эрлик (P. Ehrlich,
Германия) за открытие фагоцитоза и разработку
гуморальной теории иммунитета

ФАГОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА



ФАГОЦИТОЗ - РЕАКЦИЯ НА ИНФЕКЦИЮ



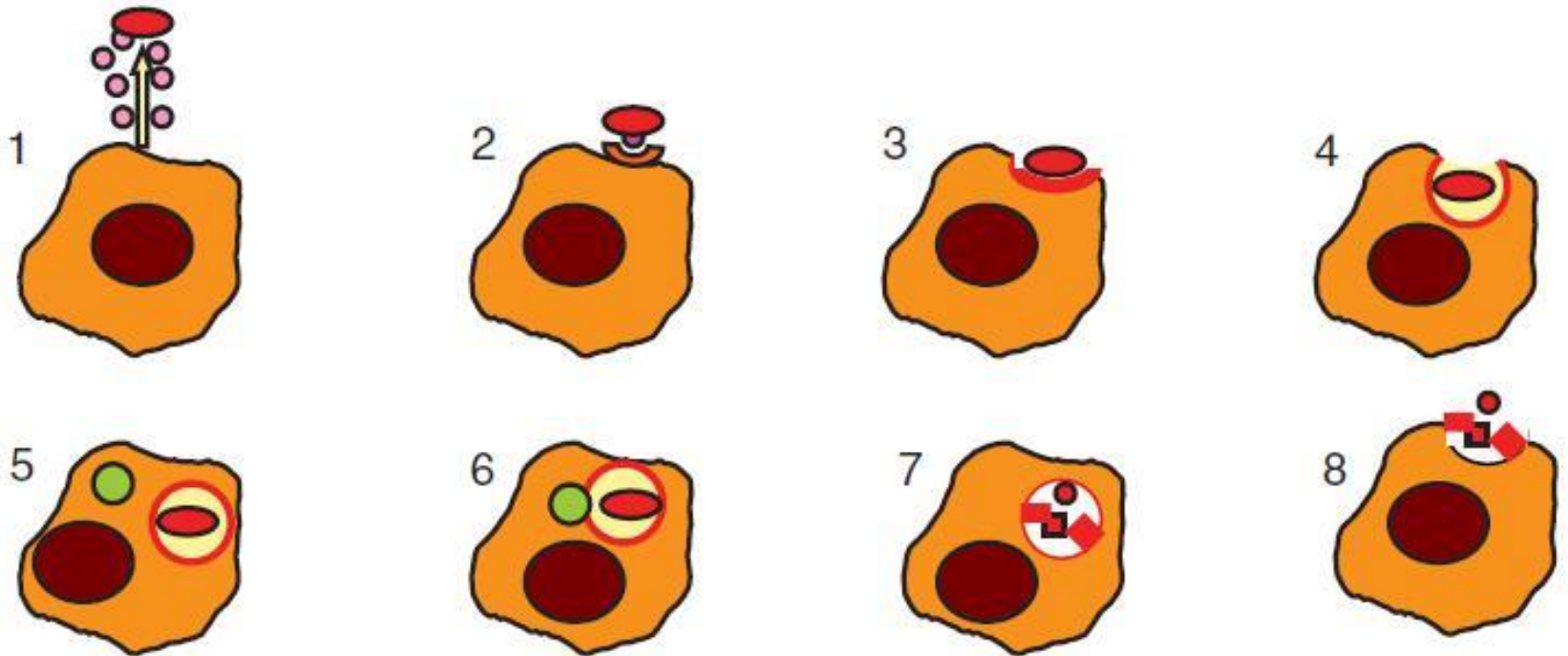
SOS-СИГНАЛЫ

- Пептиды содержащие N-формил метионин
- Пептиды системы свертывания
- Продукция комплементов
- Цитокины тканевых макрофагов

ФАГОЦИТАРНЫЙ ОТВЕТ

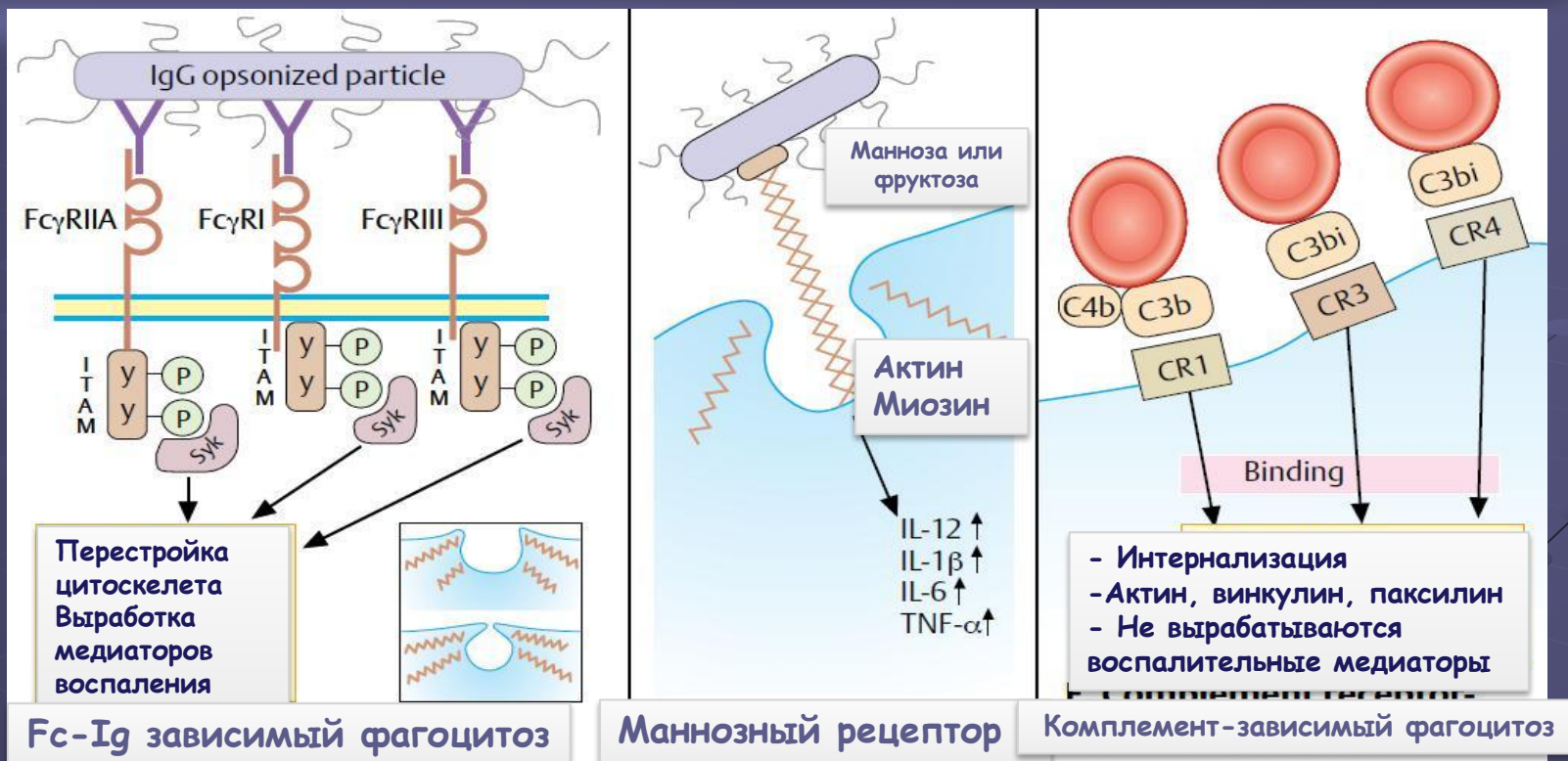
- Адгезивность сосудов
- Диapedез
- Хемотаксис
- Активация
- Фагоцитоз и киллинг

СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА



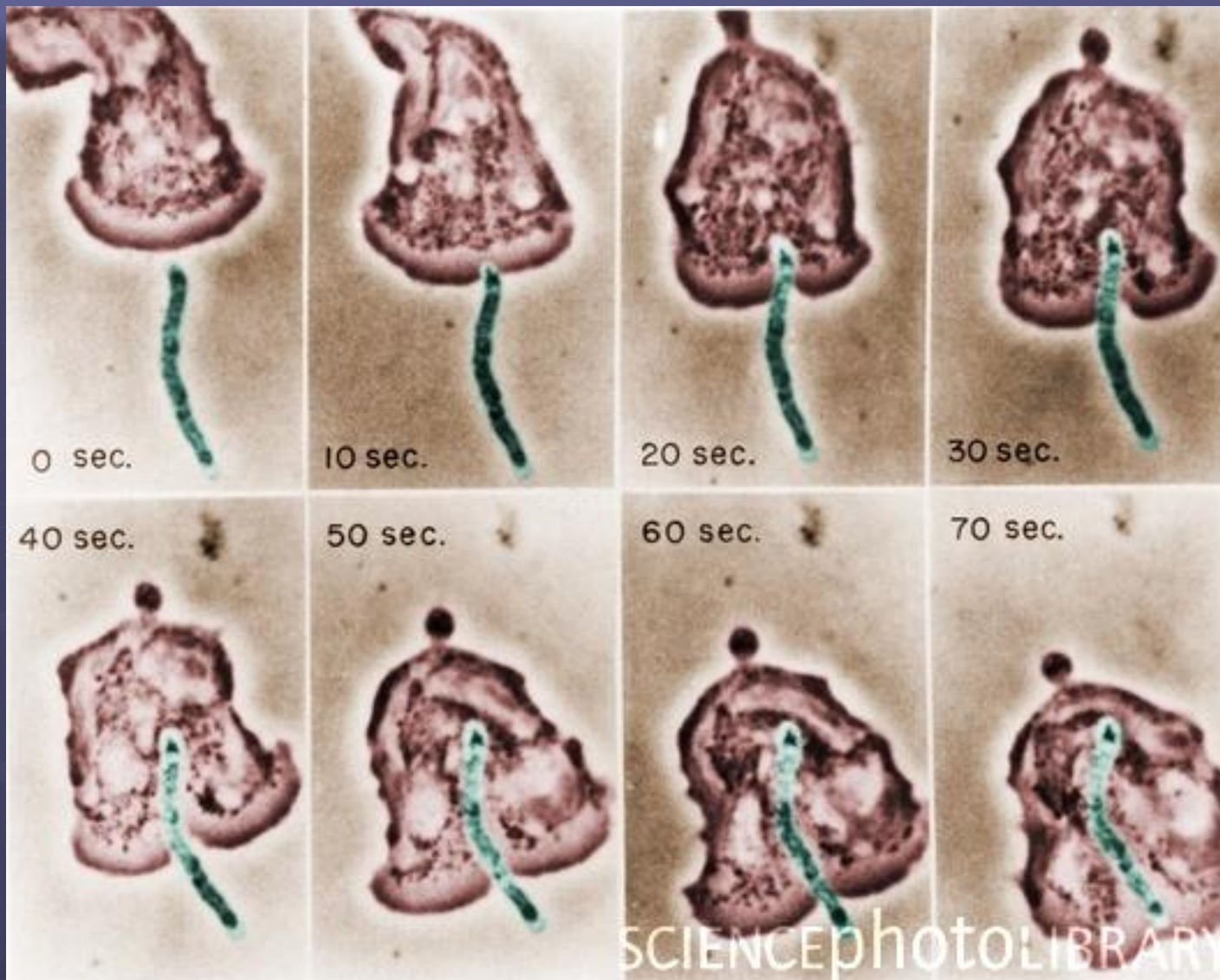
1. Хемотаксис
2. Адгезия
3. Активация мембраны
4. Погружение
5. Образование фагосомы
6. Слияние фагосомы и лизосомы
7. Киллинг и расщепление
8. Выброс продуктов деградации

РЕЦЕПЦИЯ ПРИ ФАГОЦИТОЗЕ



- Fc-γ зависимый рецептор
- Маннозный рецептор
- Комплемент рецептор-зависимый
- Toll-like рецептор

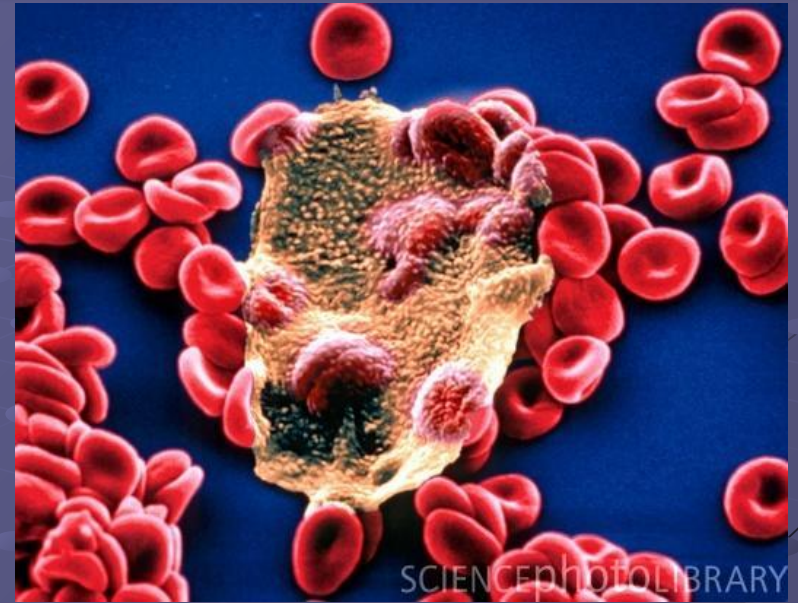
МАКРОФАГ ПОГЛОЩАЕТ БАКТЕРИЮ



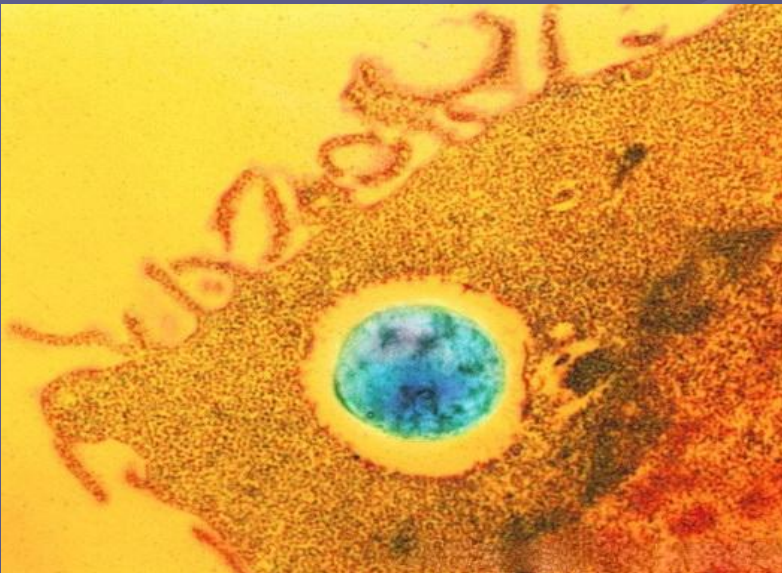
ΦΑΓΟЦИΤΟΣ



A B



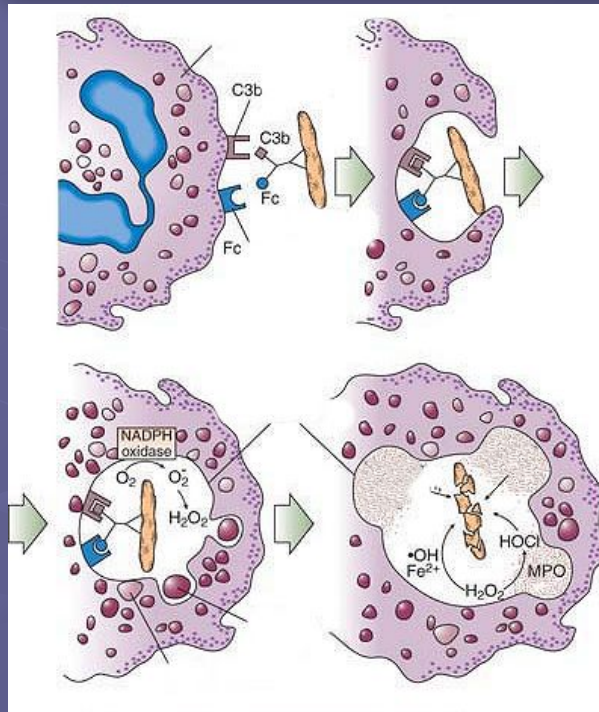
SCIENCEPHOTOLIBRARY



C D



ПУТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО КИЛЛИНГА



Внутриклеточный киллинг

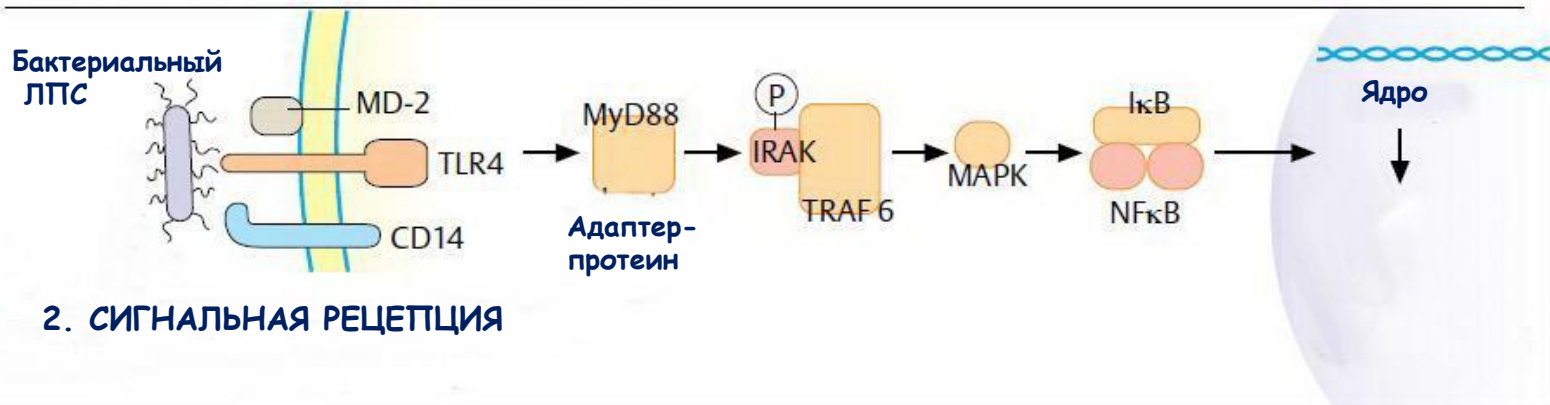
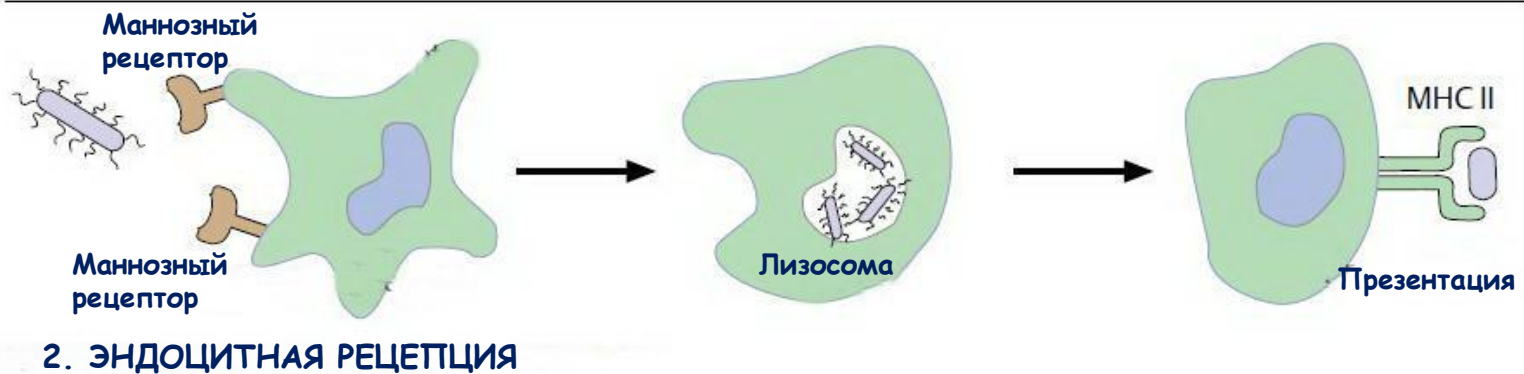
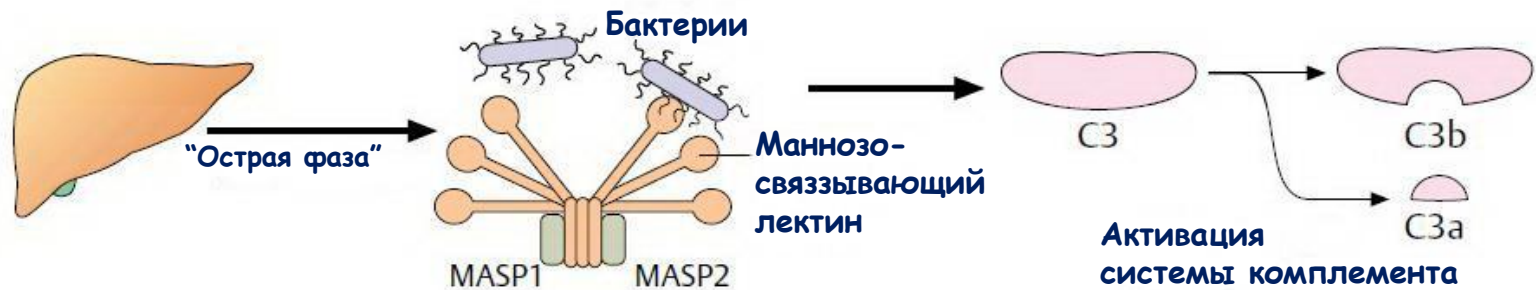
O_2 зависимый

O_2
независимый

MPO зависимый

MPO
независимый

ЭВОЛЮЦИЯ РАСТОЗНАВАНИЯ МОЛЕКУЛ



ДЕТЕРМИНАНТЫ РАСТПОЗНАВАНИЯ ВРОЖДЕННЫМ ИММУНИТЕТОМ

Опсонизация:
активация
комплемента

ПАМО= микробная
стенка
OPP= комплемент

ПАМО= манноза-
содержащие ПСХ
OPP= манноза-
связывающий
протеин

Продукция IFN
(противовирусная)

ПАМО= dsRNA
OPP= TLR3

ПАМО= U-насыщ.
ssRNA (вирусный)
OPP= TLR7

Активация
макрофагов;
секреция
цитокинов

ПАМО= ЛПС
OPP= TLR4

ПАМО=
флагелин
OPP= TLR5

ПАМО= CpG
содержащийся в
ДНК
OPP= TLR9

Фагоцитоз

ПАМО= полианионы
OPP= scavenger
рецептор

СТРОЕНИЕ ИММУНОЙ СИСТЕМЫ

ИММУНИТЕТ

ВРОЖДЕННЫЙ
(неспецифический)
1-я линия защиты

Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы

ПРИБРЕТЕННЫЙ
(специфический)
2-я линия защиты

Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Базисные функции:

1. Распознавание антигенов (как правило, чужеродных для организма) независимо от их связи с патогенностью, с помощью клонально распределенных рецепторов.
2. Элиминация распознанных чужеродных агентов.
3. Формирование иммунологической памяти о контакте с антигеном, позволяющей быстрее и эффективнее удалять его при повторном распознавании.
4. Способность защищать организм от агрессии изнутри (т.е. от злокачественных новообразований).

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТОВ

Характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	Формируется в онтогенезе вне зависимости от «запроса»	Формируется в ответ на «запрос» (поступление чужеродных агентов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул, связанных с патогенностью	Индивидуальные молекулы (антигены)
Эффекторные клетки	Миелоидные, частично лимфоидные клетки	Лимфоидные клетки
Тип реагирования популяции клеток	Популяция клеток реагирует как целое (не клонально)	Реакция на антиген клональная
Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	Антигены
Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	Минимальная	Реальная
Наличие памяти	Отсутствует	Формируется иммунологическая память

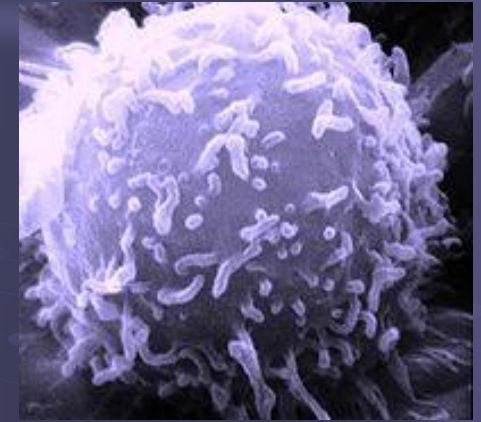
ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ ЛИМФОЦИТОВ

CD маркер	Определяемый тип клеток
CD 1	тимоциты; клетки Лангергарса
CD 2	Т-лимфоциты; ЕК-клетки
CD 3	зрелые Т-лимфоциты; рецептор для АГ на Т-ЛЦ
CD 4	Т-хелперы; моноциты
CD 5	Т- и В-лимфоциты
CD 6	зрелые Т-лимфоциты
CD 7	Т-лимфоциты; тимоциты; ЕК-клетки
CD 8	Т-супрессоры\киллеры; ЕК-клетки
CD 16	ЕК-клетки
CD 19	зрелые и незрелые В-лимфоциты
CD 20	зрелые В-лимфоциты
CD 22 23	В-лимфоциты миндалин и 70% В-ЛЦ крови
CD w40	В-клетки зародышевых центров
CD 38	В-клетки; активированные В-клетки

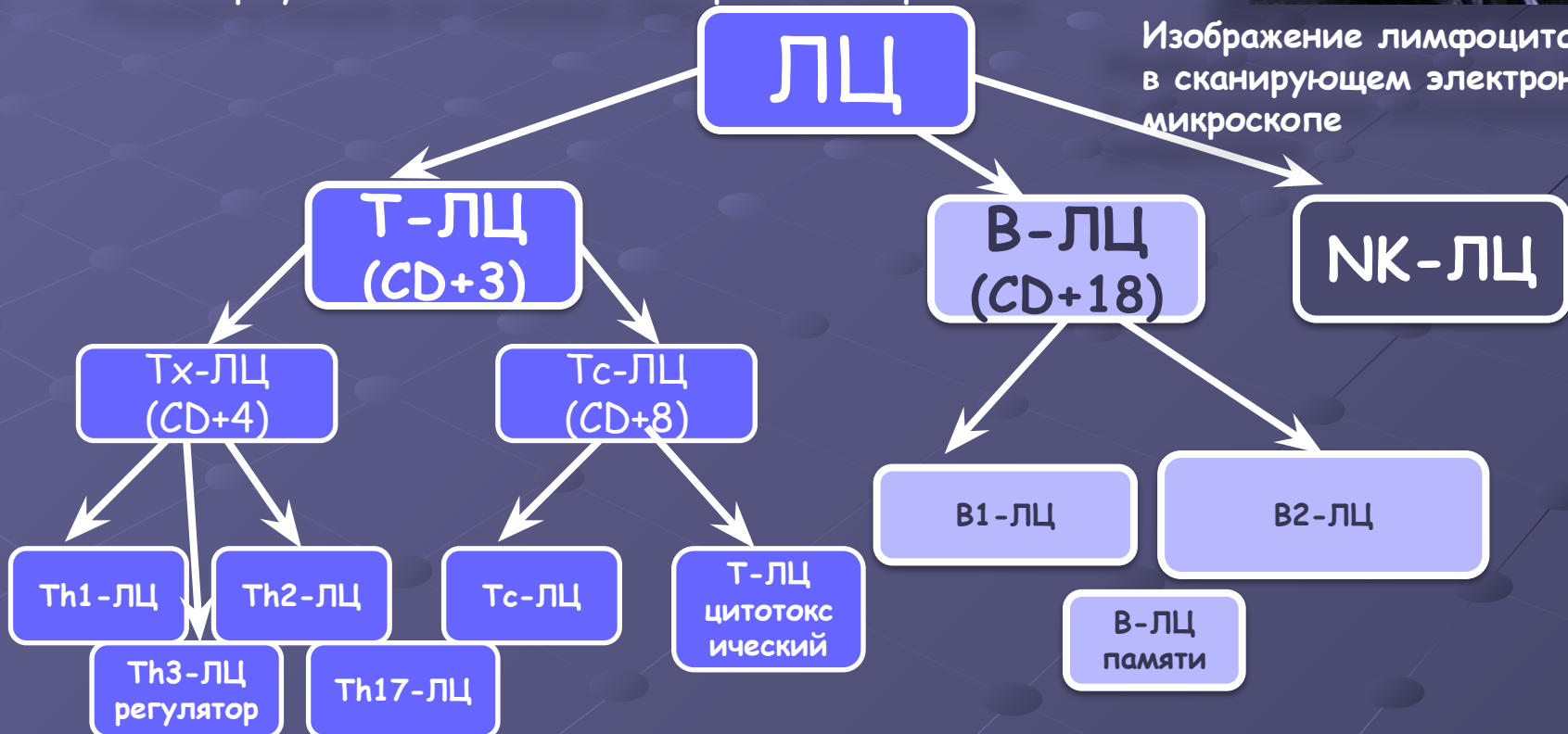
ЛИМФОЦИТЫ

Клетки специфического (адаптивного) иммунитета:

1. Специфичность иммунного ответа
2. Клональная пролиферация
3. Длительная продолжительность жизни (основа иммунной памяти)
4. Рециркуляция из тканей обратно в кровотоки



Изображение лимфоцита человека в сканирующем электронном микроскопе

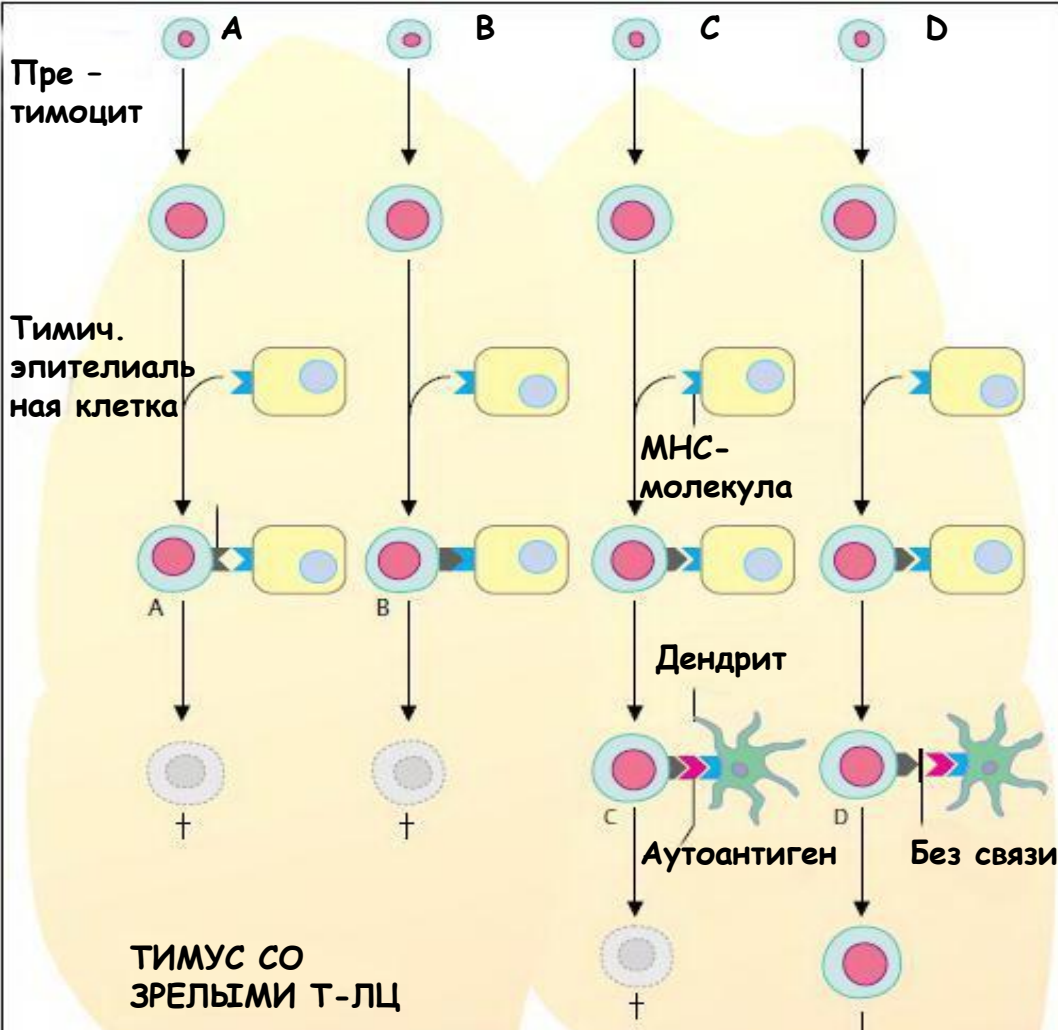


СЕЛЕКЦИЯ Т-ЛЦ В ТИМУСЕ

3-й этап созревания лимфоцитов

(A, B) Позитивная селекция - отбор «функционально пригодные» ЛЦ, TCR и его корцепторы, которые способны взаимодействовать с HLA

(C, D) Негативная селекция - разрушение (делеция) аутореактивных Т-ЛЦ с высокой активностью



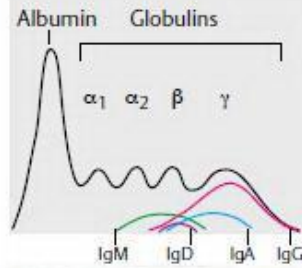
Тимоцит	Сцепление с МНС	Распознав. аутоАГ	Прогноз
A	Нет	-	Гибель +
B	Выражено	-	Гибель +
C	Умерен.	Нет	Гибель +
D	Умерен.	Да	Созревание

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

структура и свойства

Функции антител:

- нейтрализация м\о и токсинов
- опсонизация
- антител-опосредованная гибель клеток
- активация тучных клеток и эозинофилов
- активация комплемента



Электрофорез белков



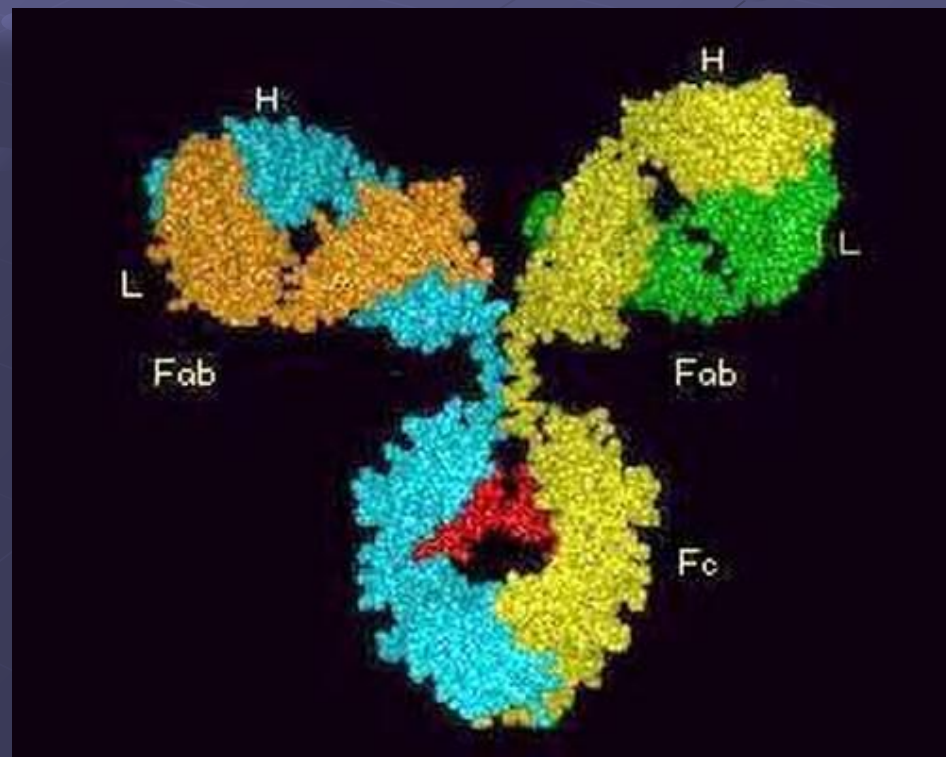
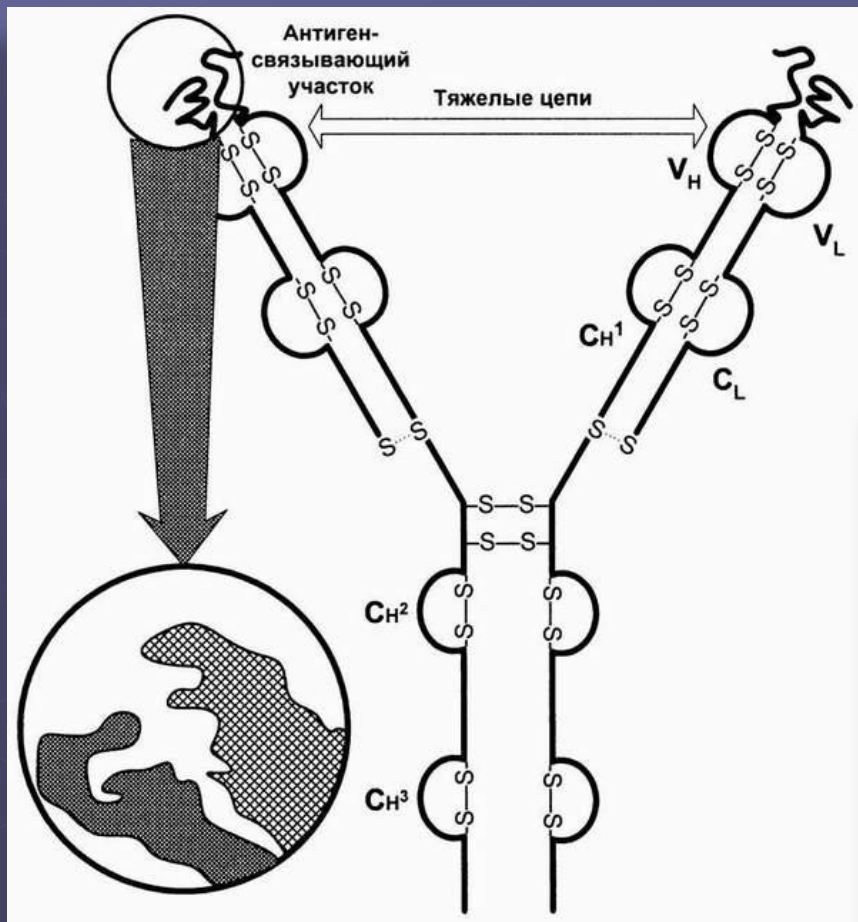
Типы иммуноглобулинов

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
	 65%	 23%	 8%	 4%	 0.1%
	Плазменный одномерный	Секреторный двумерный	Связанный с мембраной	Связанный с мембраной	Базофил гранулоцит
			Зрелый В-ЛЦ	Зрелый В-ЛЦ	
Плазма	80%	13%	6%	0.1%	0.002%
1/2 жизни	23	6	5	3	2.5 days

РОЛЬ АНТИТЕЛ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ

1. Антитоксический иммунитет.
2. Противовирусный иммунитет.
3. Комплекс антиген-антитело запускает классический путь активации комплемента с его эффекторными функциями (лизис бактерий, опсонизация, воспаление, стимуляция макрофагов).
4. Опсонизация бактерий с более эффективным фагоцитозом.
5. Выведение из организма (с мочой, желчью) растворимых антигенов в виде циркулирующих иммунных комплексов.

ИММУНОГЛОБУЛИНЫ КАК МАРКЕРЫ И РАСТПОЗНАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ



Гуморальный

Клеточный

Лизоцим

разруш. мембраны

Интерферон

ингиб. вирусн. пролиф.
актив. клеточного
иммунитета

Актив. комплемента

альтерн. C3 классич. C1q ЦИК
МО

C3b Опсониз.

МАК (C5-C9)

C3a
C4a
C5a

Активация

3
Na⁺
H₂O оксиданты
протеазы
перфорин
чужеродные
клетки
патогены
АЗЦТ
NK-клетки
Fc-рецептор

Цитолиз

Фс и C3b
рецепторы

нейтрофилы
моноциты
→ макрофаги

фрагоциты

лизис

оксиданты
протеазы
медиаторы
воспаления

повреж.
мембран

акт.
макрофагов

воспаление

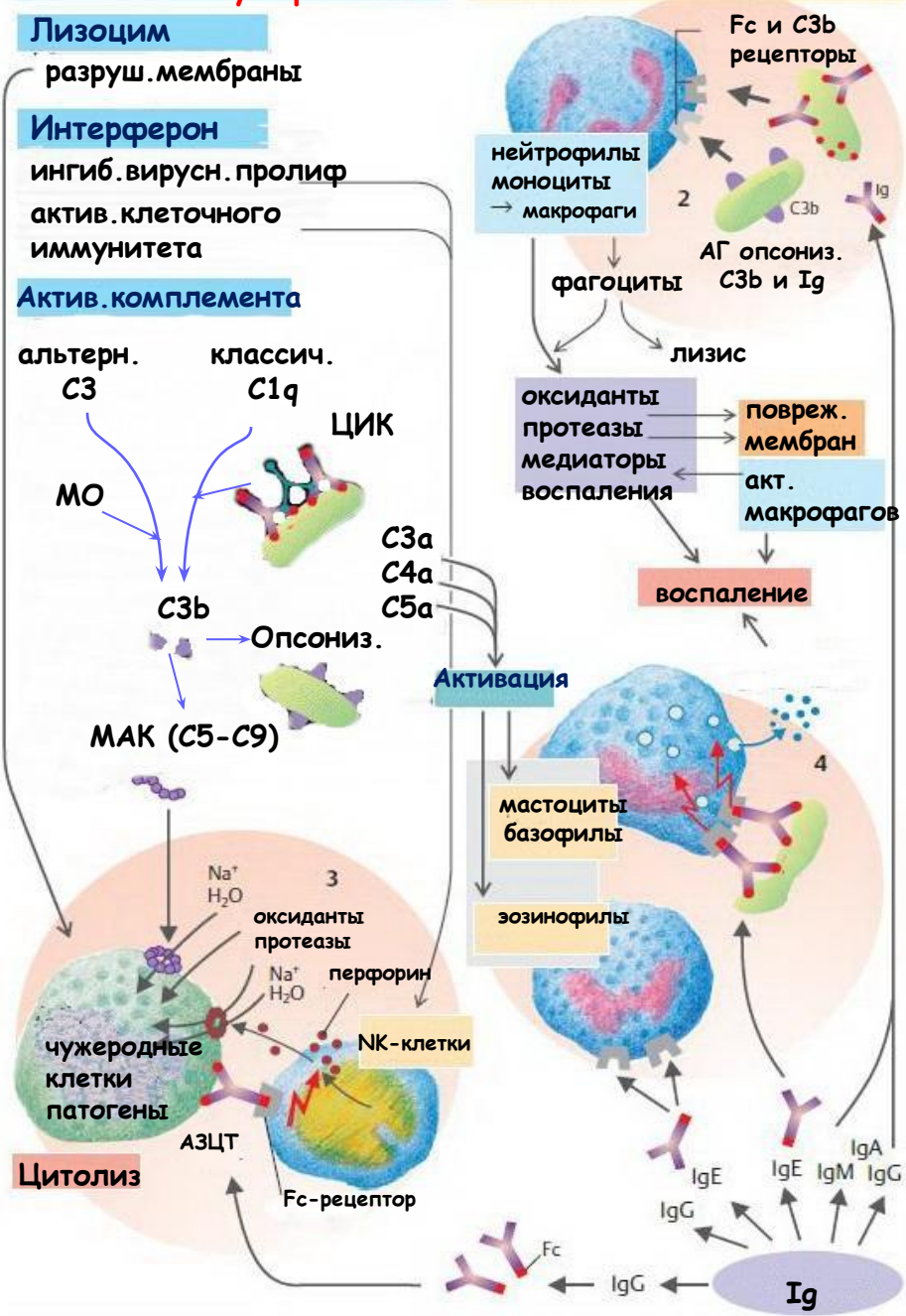
Активация

мастоциты
базофилы

эозинофилы

Иг
IgG
IgE
IgM
IgA
Fc

КООПЕРАЦИЯ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ



ИММУННЫЙ СТАТУС

это совокупность количественных и функциональных показателей, отражающих состояние иммунной системы человека в данный момент времени

ЦЕЛИ ОЦЕНКИ ИММУННОГО СТАТУСА

1. Полная оценка состояния здоровья.
2. Выявление дисфункций иммунной системы.
3. Выявление различных заболеваний, в патогенезе которых возможны иммунные нарушения.
4. Выявление генетически опосредованных дефектов иммунной системы.
5. Контроль действия "факторов вредности".
6. Изучение состояния до и после вакцинации в группах риска.
7. Контроль иммуномодулирующей, иммуносупрессивной и цитостатической терапии.
8. Изучение острых и хронических инфекций различной этиологии, в том числе СПИД.
9. Выявление аутоиммунных, иммунокомплексных, аллергических болезней.
10. Выявление лимфопролиферативных и других злокачественных новообразований.
11. Обследование реципиентов до и после трансплантации.

ЦЕЛИ ИММУНОДИАГНОСТИКИ

- **ОЦЕНКА НЕИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**
(использование методов иммунохимического анализа для определения гормонов и других физиологически значимых молекул в сыворотке крови и других биологических субстратах)
- **ОЦЕНКИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕЛЬЮ** (характеристика региональных особенностей иммунитета, его связей, HLA-генотипа, при выявлении эффектов экологических факторов среды)
- **ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ИММУННОГО СТАТУСА)** необходимо и оправдано лишь в тех случаях, когда ее результаты позволяют уточнить диагноз и повлиять на выбор тактики лечения

УРОВНИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА В ЛАБОРАТОРНОЙ ИММУНОЛОГИИ

УРОВЕНЬ 1

Скрининговое
обследование

Определение

- Общее количество ЛЦ, Т- и В-ЛЦ, НК-клеток;
- IG различных классов (IgA, IgM, IgG):
 - Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФЧ, ФИ);
 - Определение титра комплемента

УРОВЕНЬ 2

Расширенная
иммунограмма

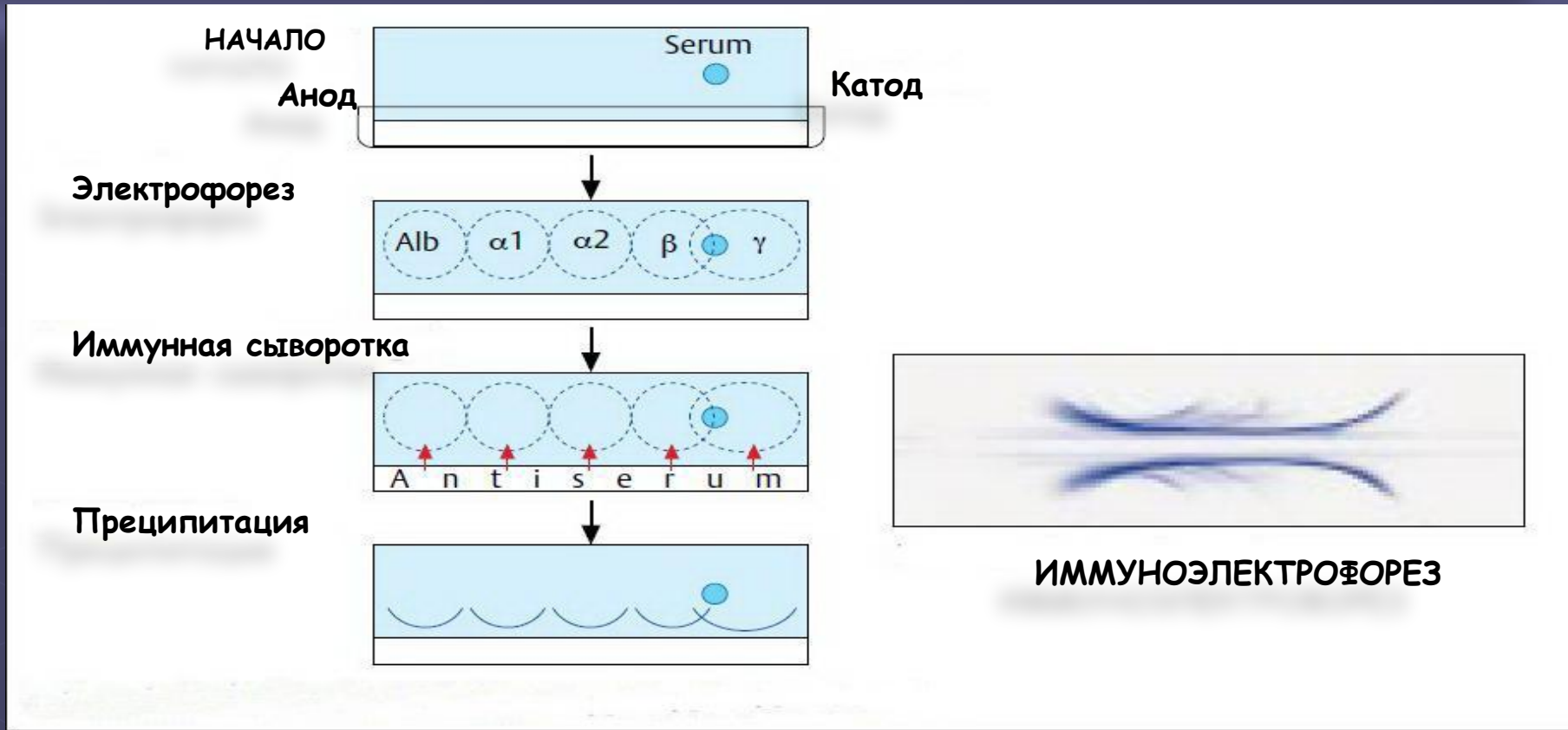
Исследование

- Субпопуляций Т-и В-ЛЦ
- Тест торможения миграции лейкоцитов;
- Оценка пролиферативной активности Т- и В-лимфоцитов на митогены, антигены, аллогенные клетки (РБТЛ)
- Оценка активности К— и ЕК-клеток
- Выявление ЦИК
- Определение компонентов комплемента
- Оценка различных этапов фагоцитоза и рецепторного аппарата фагоцитов.
- Тесты по определению цитокинов, в том числе продукции и рецепции интерлейкинов.
- Анализ генов, ответственных за экспрессию иммунологически значимых молекул.
- Определение специфических Ig Е.
- НСТ-тест.
- Другие исследования состояния иммунной системы

ТЯЖЕСТЬ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

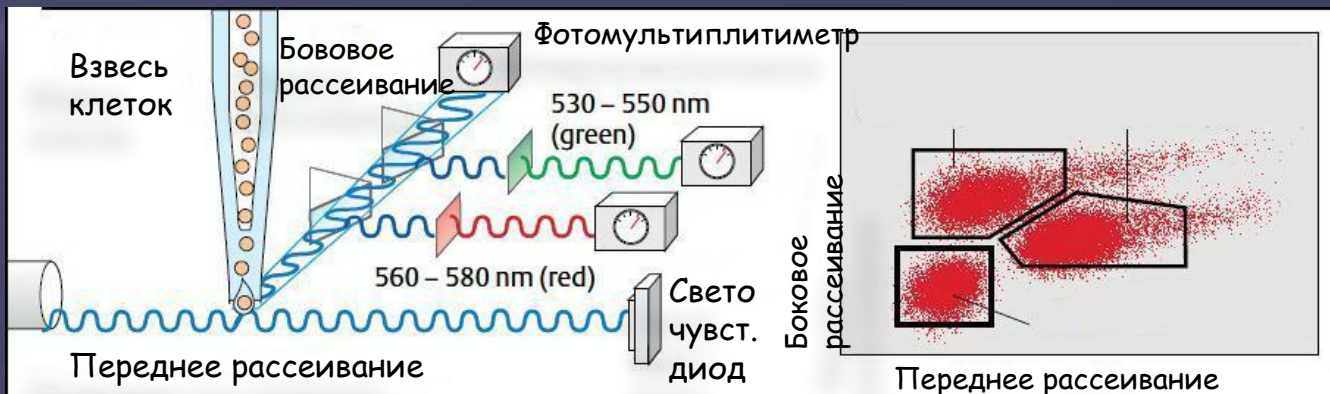
- **I степень** - может клинически проявляться, лабораторные показатели изменены 15-29%
- **II степень** - клинически подострый или хронический ход, лабораторные отклонения 30-59%
- **III степень** - острый, подострое течение, с инфекционным синдромом, или комбинацией синдромов, лабораторные отклонения 60%

1. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ IgA, IgG И IgM

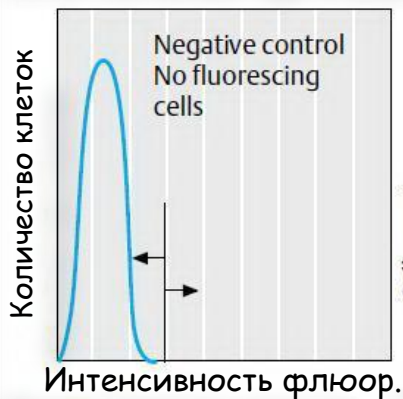


- Электрофорез (зональный, иммуноЭФ, ЭФ с иммунофиксацией)
- Простая и двойная радиальная иммунодиффузия
- Нефелометрия
- РИА
- Твердофазный ИФА
- Иммуноблоттинг
- Непрямая иммунофлюоресценция
- Реакции агглютинации

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ АНТИГЕНОВ ЛИМФОЦИТОВ – CD



ПРОТОЧНАЯ ЦИТОФЛОУМЕТРИЯ



Гистограмма

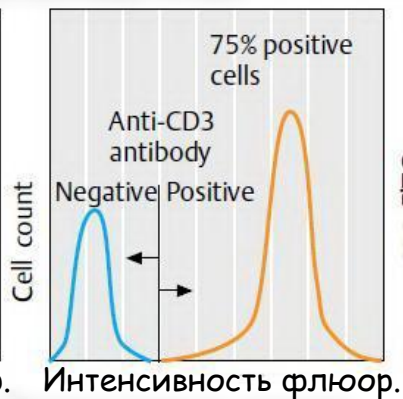


График 2х цветного анализа

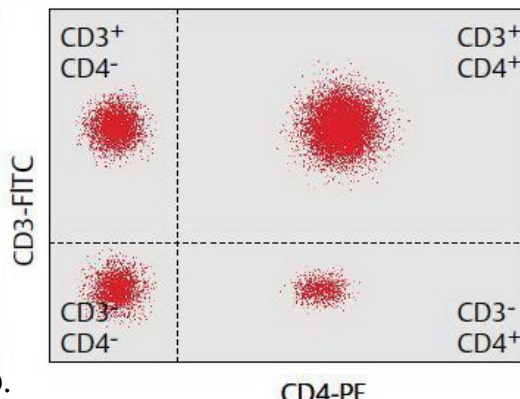


График 2х цветного анализа

- Моноклональные антитела
- Флюорохромы
- Проточная цитофлуометрия

3. ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ

Иссл. функций В-лимфоцитов *in vivo*, *in vitro*

определения уровня иммуноглобулинов в сыворотке

определение уровня подклассов IgG

определение антител к белковым и полисахаридным антигенам

Иссл. функций Т-лимфоцитов *in vitro*, *in vitro*

абсолютное число лимфоцитов

способность Т-лимфоцитов вызывать аллергическую реакцию замедленного типа

пролиферативную активность

оценка цитотоксичности

исследование цитокинов

Исследование функций NK-лимфоцитов

цитотоксическую активность

активация NK-лимфоцитов цитокинами

4. ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИЙ ФАГОЦИТОВ

• Исследование моноцитов и макрофагов

- ✓ представление антигена Т-ЛЦ
- ✓ АТ-зависимая цитотоксичность
- ✓ противоопухолевая цитотоксичность
- ✓ хемотаксис
- ✓ фагоцитоз
- ✓ оценка бактерицидной активности нейтрофилов
- ✓ Исследование функций нейтрофилов
- ✓ хемотаксис нейтрофилов
- ✓ продукция свободных радикалов кислорода
- ✓ оценка бактерицидной активности нейтрофилов
- ✓ исследование молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c и CD18)

5. ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕМЕНТА

- Определение гемолитической активности комплемента
- Определение компонентов комплемента
- ✓ количественное с помощью простой радиальной иммунодиффузии и нефелометрии
- ✓ функциональные исследования отдельных компонентов комплемента в сыворотке
- ✓ Выявление C3 и продуктов его расщепления
- ✓ Выявление с помощью C1q

6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИК

7. ОПРЕДЕЛЕНИЕ IgE

- Общий уровень IgE (РИА)
- Специфические IgE (клзные пробы)
- Реакции высвобождения гистамина тучными клетками

8. МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

- метод качественной ПЦР при типировании HLA, особенно II класса
 - ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (для оценки уровня экспрессии генов, в том числе кодирующих иммунологически значимые молекулы)
- ✓ количественное с помощью простой радиальной иммунодиффузии и нефелометрии
- ✓ функциональные исследования отдельных компонентов комплемента в сыворотке
- ✓ Выявление C3 и продуктов его расщепления
- ✓ Выявление с помощью C1q

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

1. Фагоцитарная активность клеток

- микроскопически, в окрашенных мазках, с использованием в качестве фагоцитируемых частиц как МО, так и инертных корпускул (расчитывают $\PhiЧ$ и $\PhiИ$)
- проточная цитометрия с применением объектов фагоциоза (бактерий, частиц), меченых флуорохромами

2. Оценка бактерицидности фагоцитов

- теста на завершенность фагоцитоза
- варианты метода, основанные на проточной цитометрии
- реакции восстановления нитросинего тетразолия
- хемоллюминесценция

3. Оценка секреции провоспалительные цитокины

- постановка теста *in vitro* со стимуляцией лейкоцитов крови или выделенных макрофагов бактериальными стимуляторами с последующим иммуноферментным определением цитокинов

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

4. Характеристики естественных киллеров

- проточная цитометрия с выявляют мембранные молекулы CD56 и CD16
- радиометрическая оценка функциональной активности естественных киллеров
- Цитофлуорометрическая оценка цитотоксических клеток по мембранной экспрессии молекулы CD107 (LAMP-1)

5. Оценка состояние системы комплемента

- теста на завершенность фагоцитоза
-

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

1. Определение реализующих клеток

- Суммарная популяция Т-лимфоцитов (CD3) и 2 их основные субпопуляции (CD4 и CD8) с помощью моноклональных антител
- Суммарная популяция В-лимфоцитов (CD19), их мембранные κ- и λ-цепи

2. Оценка функциональной активности лимфоцитов

- Методы измерения пролиферативного ответа лимфоцитов (в основном Т-клеток) на митогенную стимуляцию
- Оценка пролиферации по включению 3H-тимидина или тест на разбавление флуоресцентной метки CFSE с использованием проточной цитометрии

3. Подсчет клеток, вступающих в апоптоз

- цитофлуорометрический подход с окрашиванием клеток пропидия йодидом

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА

5. Оценка реактивности клеточных клонов

- Тест торможения миграции лейкоцитов

6. Оценка секрецию Th1-клетками IFN γ

- Методом ELISPOT

7. Оценка функции цитотоксических Т-лимфоцитов

- С помощью тех же подходов, которые используют для функциональной оценки NK-клеток

8. Оценка пролиферативного потенциала В-лимфоцитов

- оценивают их пролиферативный ответ на действие митогена лаконоса

ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

I СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

установление сенсibilизации к
аллергену

II ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

установление лабораторными
методами патогенетических
изменений, типичных для
аллергического заболевания

МЕТОДЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

1. Элиминационный тест

- оценке состояния пациента после прекращения контакта с аллергеном (чаще при пищевой и лекарственной аллергии)

2. Кожный, накожный, скарификационный, тест-уколом (prick-тест), внутрикожные тесты .

- для определения спектра сенсибилизации у пациентов с atopическими заболеваниями, а также выявления сенсибилизации к бактериальным аллергенам

3. Внутрикожные тесты

- для выявления сенсибилизации к аллергенам бактериального и грибкового происхождения

4. Аппликационные (patch-) тесты

- дифференциальной диагностики аллергического и неаллергического контактного дерматита, выявления профессиональных контактных аллергических заболеваний, аллергию к латексу

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИНТЕРПРЕТАЦИИ ИММУНОГРАММ

- С учетом клинических данных (клиническая картина ведущая в диагностике !!!)
- Комплексный анализ всех показателей
- Ориентироваться на устойчивые выраженные сдвиги иммунограммы
- Динамическая оценка
- Возможность атипичности иммунограммы
- Иммунограмма - ориентировочный д-з

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОГРАММЫ В ПОКОЕ

КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Т-лимфоциты (Т-РОК, Е-РОК)	CD3	50-70% (0,6-1,5 тыс.)
В-лимфоциты (В-РОК, ЕАК-РОК)	CD19	9 - 20% (0,3 - 0,5 тыс.)
Теофиллин резистентные, (ТФР-РОК)	CD4	50-65%
Теофиллин чувствительные (ТФЧ-РОК)	CD8	18-22%
Нулевые лимфоциты (В - клетки)	NK CD16	12 -26,0%

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

IgA		
IgM	0,7 -2,5	
IgG	7,0 -14	
IgE (иммуноферментный метод)		до 100МО/мл
ЦИК		до 20 - 100 усл. От

ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ

С лактексом	47,5-79%
Фагоцитарное число	3-6
Критический уровень общего количества лимфоцитов	1,5 г / л
Нейтрофилы / лимфоциты	2,5

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИСФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Параметры	Уровень
Лейкоциты периферической крови	<4,0 или >10x10 ⁹ /л
Абсолютное количество лимфоцитов	Ремиссия: <1,5 или >2,5x10 ⁹ /л Обострение: <2,0 или >3,4x10 ⁹ /л
Уровень нейтрофилов\ЛЦ(НИ)	<2,5 или >3
Активность фагоцитов: ФИ	<40 или >60%
ФЧ	<4 или >9
Лимфограмма: CD3	<45%
CD20	<10%
CD16	<10%
CD4	<30%
CD8	<12%
Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8)	<1,5 или >3
Иммуноглобулины (ИФА): IgG	<7,0 г/л
IgM	<0,7 г/л
IgA	<1,0 г/л
IgE	>150 МЕ/мл