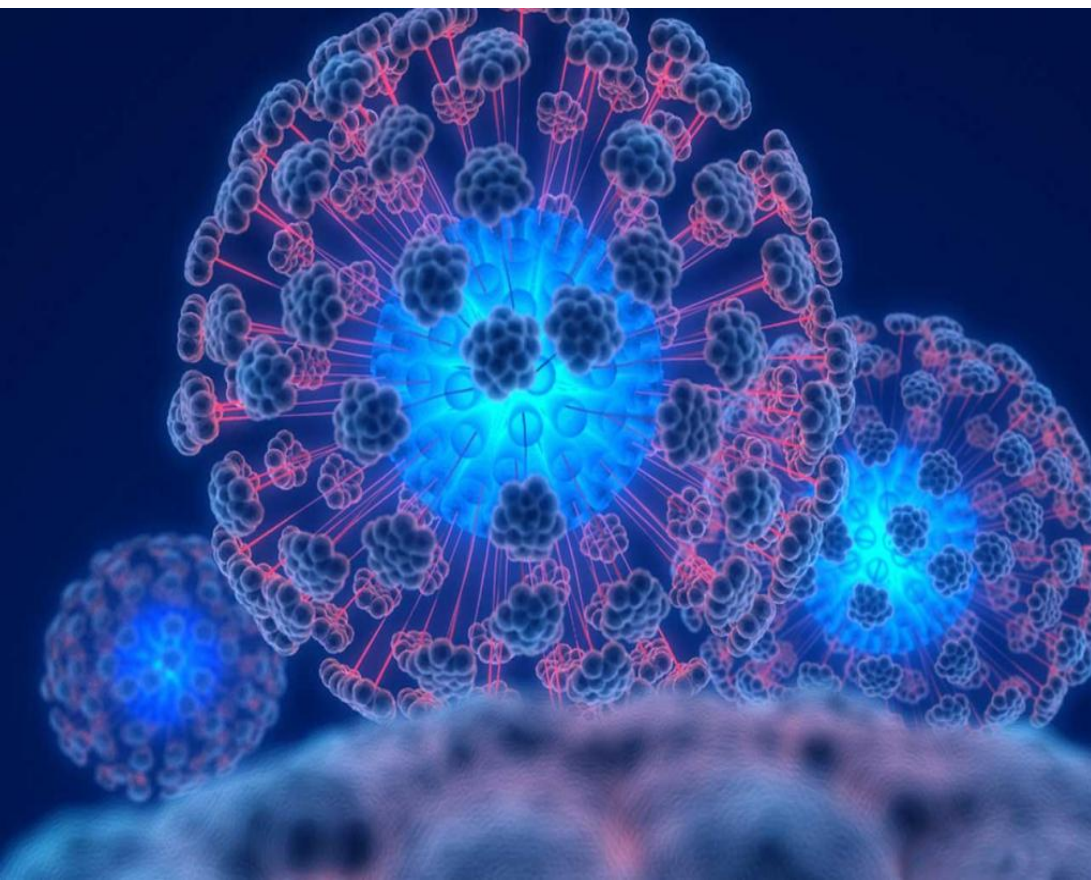


Кафедра паталогической физиологии СПбГПМУ

Презентация по теме:

Иммунная система, иммунитет, аллергия



**Доцент
Л.Д. Балашов
2021 год
Санкт-Петербург**

Иммунитет

Поминутно мертвых носят,

И стенания живых

Боязливо Бога просят

Успокоить души их!

Поминутно места надо,

И могилы меж собой,

Как испуганное стадо,

Жмутся тесной чередой.

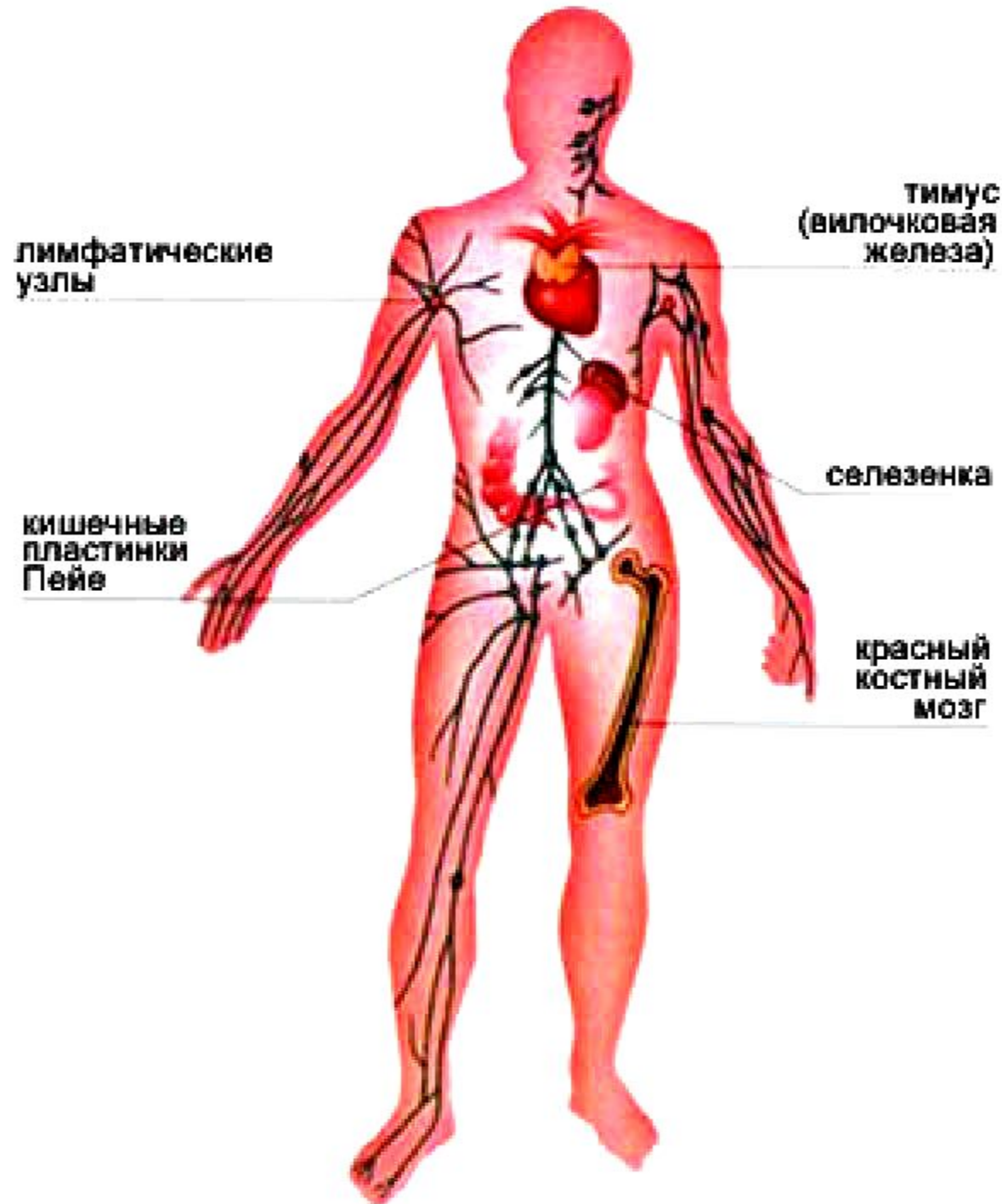
А.С. Пушкин

«Пир во время чумы»

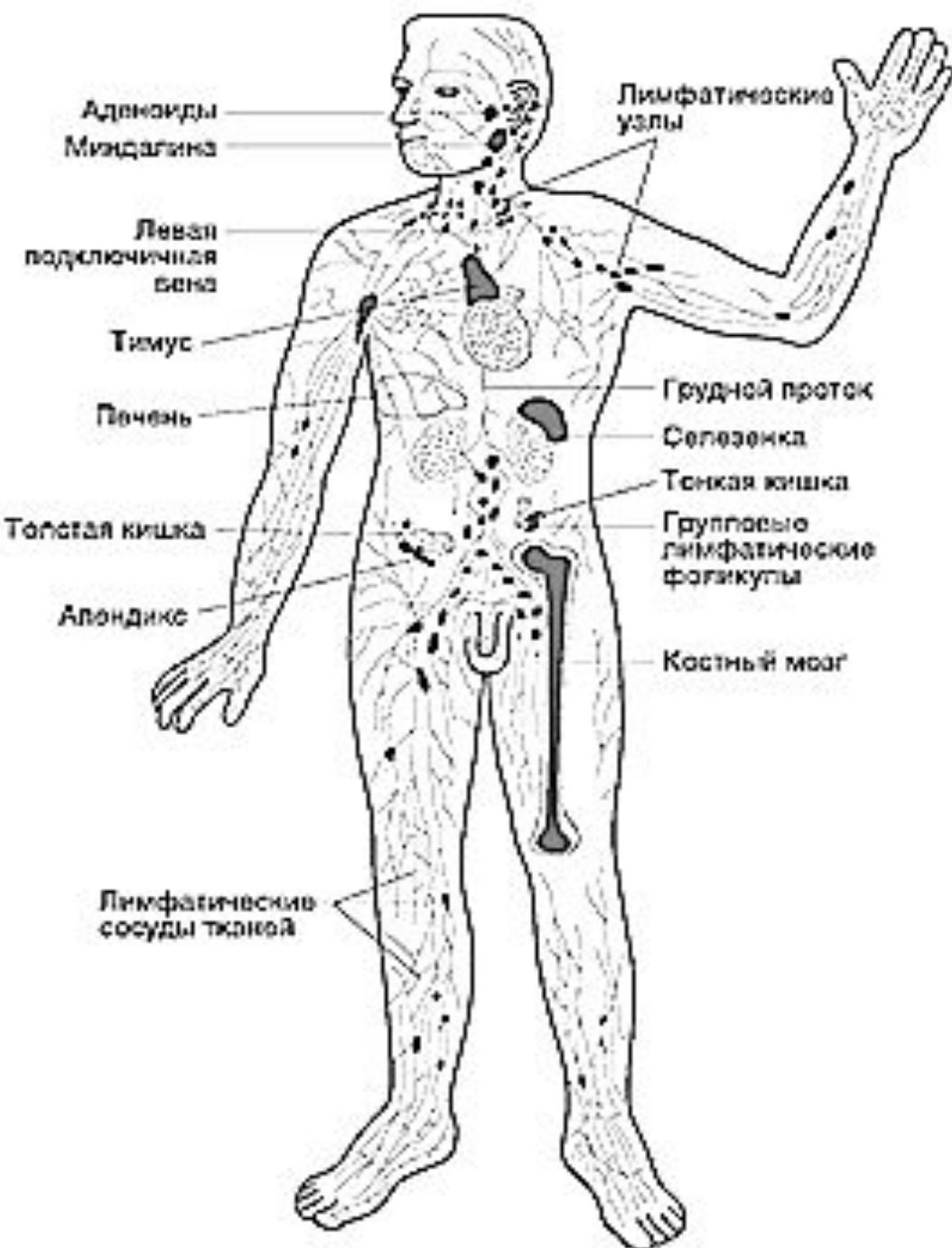
Оспа, чума, тиф, холера и многие другие заболевания лишили огромное число людей жизни.

Иммунитет - способность организма защищать собственную целостность и биологическую индивидуальность.

Иммунитет - это невосприимчивость организма к инфекционным заболеваниям.



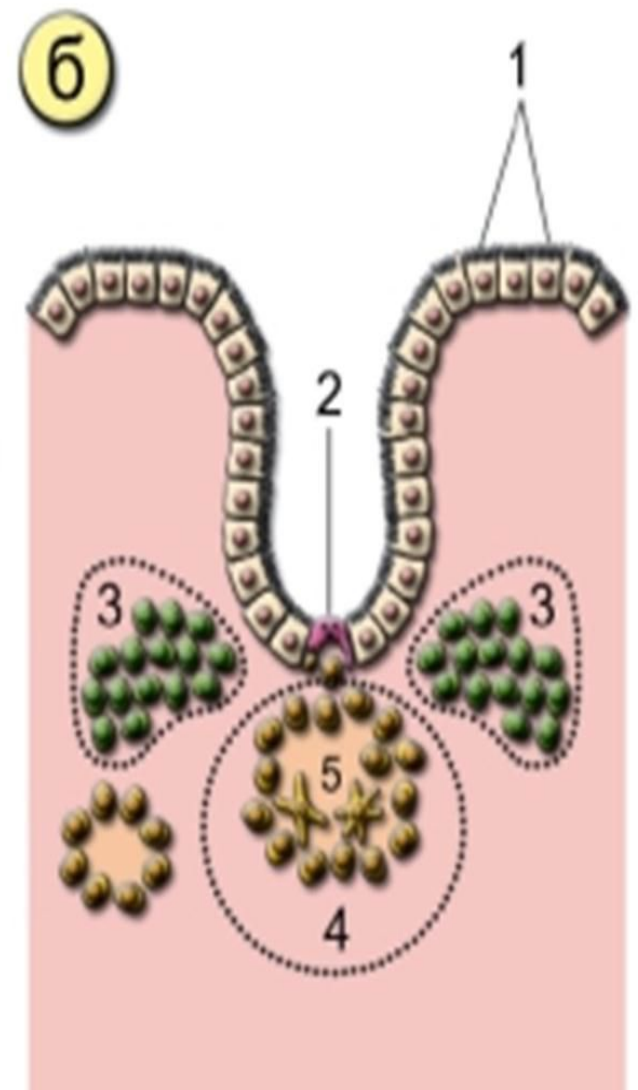
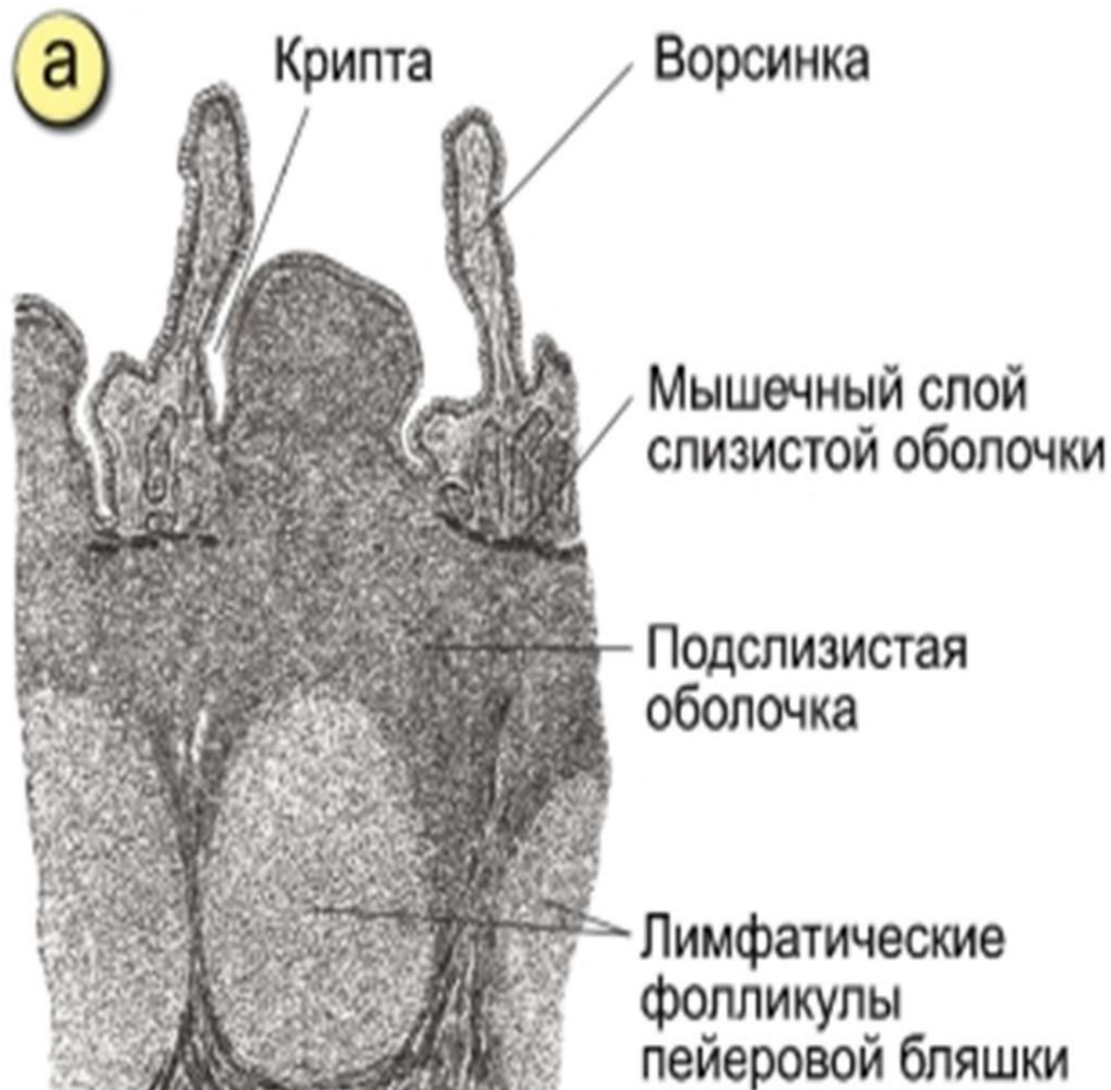
Строение иммунной системы это центральные органы (костный мозг, тимус) и периферические органы (миндалины, селезенка, лимфоузлы и лимфотические образования кишечника и других органов, в которых есть зоны созревания иммунных клеток). Иммунная система человека хранит знания, полученные по наследству (врожденные) или приобретенные при столкновении с агентами, и при повторном воздействии агента обнаруживается большая сопротивляемость инфекции.



Основные медиаторы аллергии

- Гистамин (тучные клетки, базофилы)
- Лейкотриены (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4)
- Простагландины
- Эйкозаноиды
- Брадикинин
- ФАТ (фактор активации тромбоцитов)

Неинкапсулированная лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми - MALT



Пейерова бляшка в стенке тонкой кишки (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*):
1 -энтероциты (эпителий кишки); 2 -М-клетки; 3 -Т-клеточная зона; 4 -В-клеточная зона; 5 -фолликул.

льную систему нашего организма, образованную иммунными органами, тканями и клетками, объединенными целью – обнаружить и уничтожить внешние и внутренние потенциальные угрозы в нашем организме – **обеспечение иммунитета.**

Участие в динамическом управлении физиологическими процессами и функциями организма.

Представлена иммунная система **высоко специфическими и неспецифическими механизмами.**

Около 10% всех наших клеток – это клетки иммунитета.

Две лекции по теме патология иммунной системы, прочитанные, вам заведующим кафедрой профессором А.Г. Васильевым, дают представления общего порядка структуры и функции иммунной системы здорового и больного организма и основные механизмы реализации их в органах и тканях.

Цель сегодняшнего занятия – ещё раз проговорить и чётко усвоить для себя основы иммунологии на уровне определений, понятий, механизмов реализации клинических проявлений, в дополнение уже известной вам информации.

Первое с чего мы начнём разговор – это дадим определения тому о чём мы говорим. Давайте определимся что такое иммунная система и чем она представлена и чем она занимается?

Что такое иммунитет? Чем он представлен? Иммуногенез, виды, механизмы реализации иммунных реакций. Значение для клиники (практического здравоохранения).

Сегодня иммунная система рассматривается как одна из трёх регуляторных систем, имея в виду первыми нервную и гормональную системы.

Это определение происходит **из функции иммунной системы.**
- На 1ом месте стоит регуляция клеточных функций, совместно с нейроэндокринной системой.

Второе, *механизм регуляции клеточных функций такой же как и гормональной регуляции, рецепторный – высоко специфический.*

Этот же механизм используется в основе регуляции всех других функций иммунной системы.

Третье, *поддержание иммунного гомеостаза, защита от антигенной агрессии – иммунитет*

Формы иммунного реагирования:

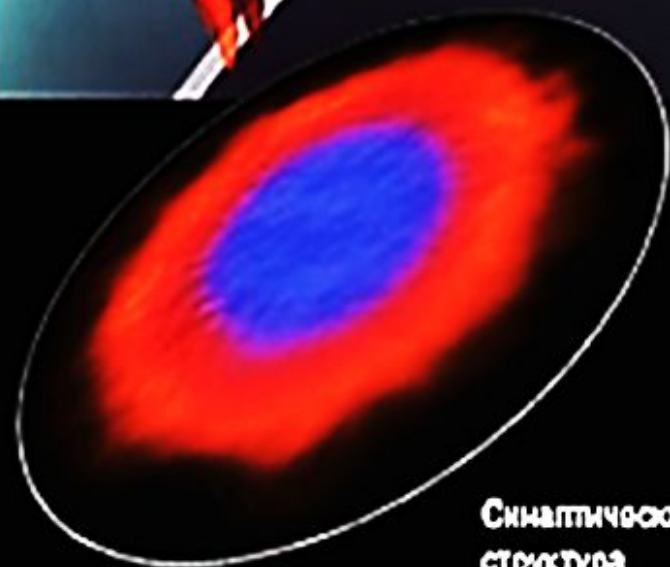
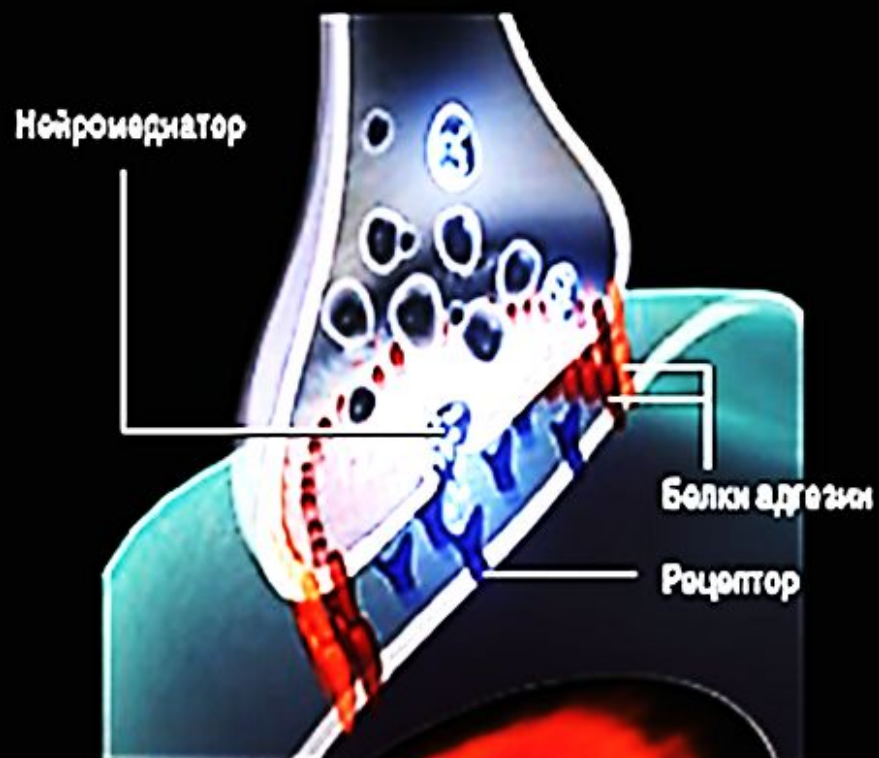
1. Иммунологическая регуляция клеточных функций прямая и опосредованная через метаболические реакции это пример.

- 1. Иммунитет:**
- Антителообразование (иммуногенез);
 - Иммунный фагоцитоз (клеточный иммунитет, санация и антигенная презентация));
 - Киллерная функция Т-лимфоцитов (клеточный иммунитет);;
 - Аллергические реакции (ГНТ, ГЗТ и (гиперэргия);
 - Иммунодефицит (ГНТ, ГЗТ и (гипоэргия).

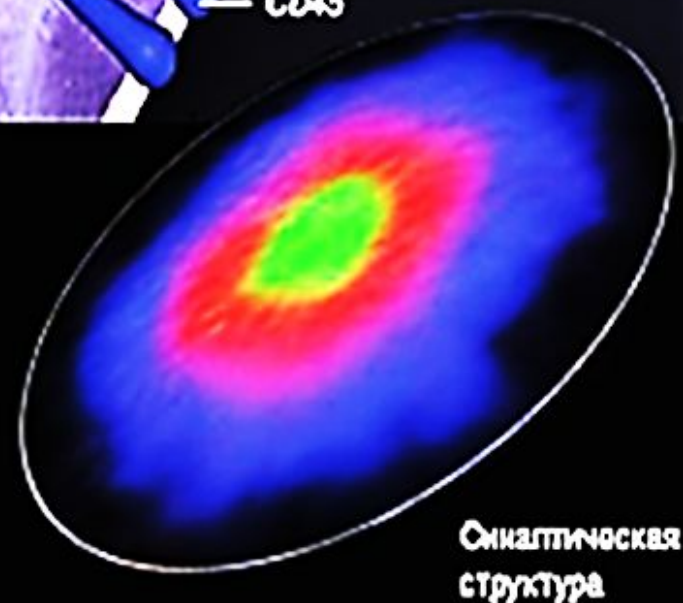
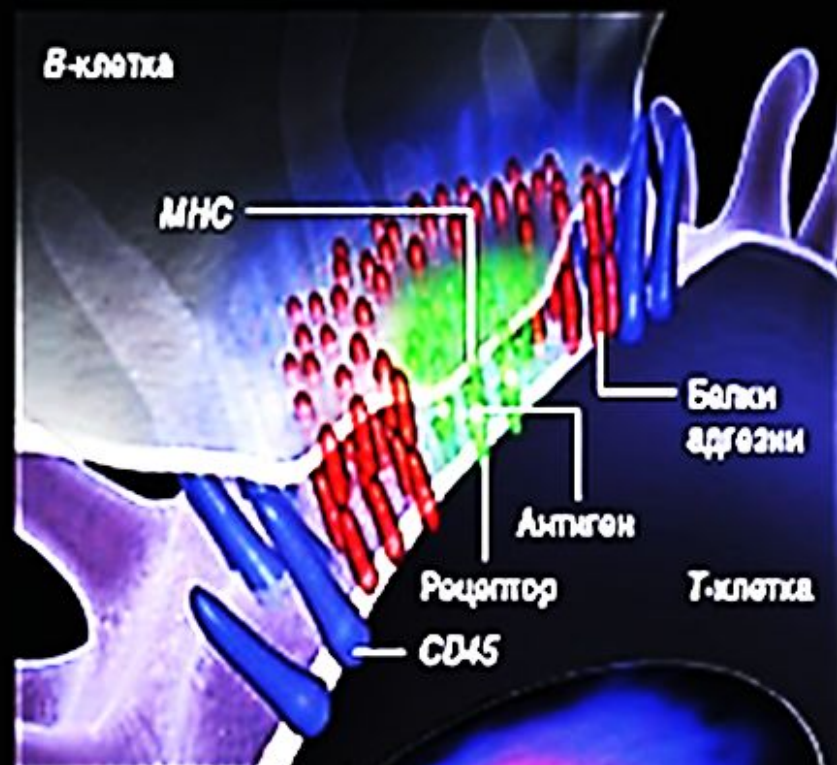
3. Иммунологическая память

4. Иммунологическая толерантность

НЕЙРОННЫЙ СИНАПС



ИММУННЫЙ СИНАПС



Три звена иммунитета: Т. В, Мф.

Т-звено представлено Т-лимфоцитами – киллеры, хелперы, супрессоры, долгоживущие клетки памяти, ПМЯ лейкоциты.

МФ-звено представлено фагоцитами, относится к клеточному иммунитету и кроме всех прочих специфических функций, выполняет антигенпрезентирующую функцию

В-звено, **Гуморальный иммунитет** — один из механизмов реализации защитных свойств организма в жидкостной среде.

В отличие от клеточного **иммунитета**, **гуморальный** защищает внеклеточные пространства.

Деление на клеточный и **гуморальный иммунитет** весьма условно, поскольку это взаимосвязанная система.



Клеточный иммунитет (англ. *Cell-mediated immunity*)

— такой тип иммунного ответа, в котором не участвуют антитела, система комплемента.

В процессе клеточного иммунитета активируются

- макрофаги и ПМЯ лейкоциты
- натуральные киллеры,
- антиген-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины.

Система клеточного иммунитета выполняет защитные функции следующими способами:

- путём активации антиген-специфических цитотоксичных Т-лимфоцитов, которые могут вызывать апоптоз соматических клеток - демонстрирующих на поверхности эпитопы чужеродных антигенов, например, клеток, заражённых вирусами, содержащими бактерии и клеток опухолей, демонстрирующих опухолевые антигены;
- путём активации макрофагов и натуральных киллеров, которые разрушают внутриклеточные патогены;
- путём стимулирования секреции цитокинов, которые оказывают влияние на другие клетки иммунной системы, принимающие участие в адаптивном иммунном ответе и врождённом иммунном ответе.[↓]

Иммунная система исторически описывается состоящей из двух частей:

-системы гуморального иммунитета и системы клеточного иммунитета.

В случае гуморального иммунитета защитные функции выполняют молекулы, находящиеся в плазме крови, а не клеточные элементы.

Иммуноглобулины (Ig) или антитела - это особый вид белков, которые вырабатываются под влиянием антигенов и обладают способностью специфически связываться с ними. Иммуноглобулины по своему строению и функции делятся на 4 вида: Ig A, Ig M, Ig G, Ig E. Атак же по видоспецифичности антигена, к которому они комплементарны.

Лимфоциты кластера дифференцировки CD4 или T-хелперы осуществляют защиту против различных патогенов.

Эта номенклатура была предложена на 1-й конференции по антигенам дифференцировки лейкоцитов человека (Париж, 1982).

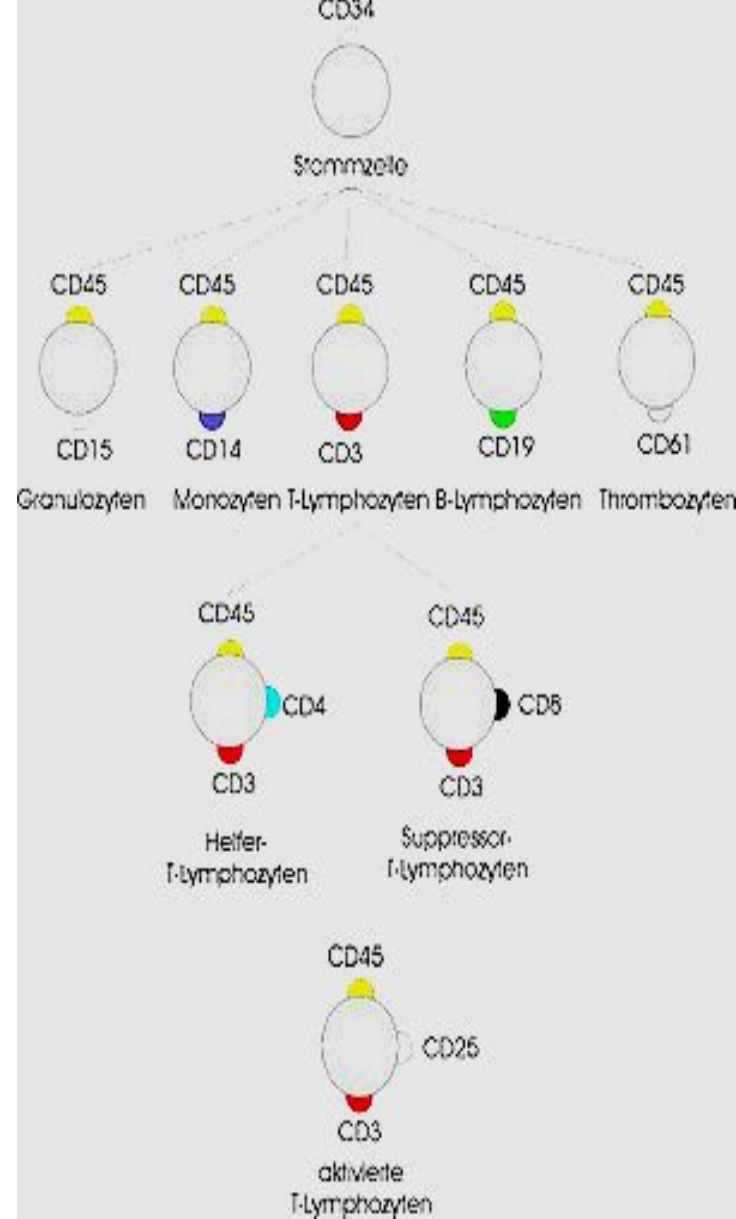
Система создана для упорядочивания большого количества моноклональных антител к эпитопам на поверхности лейкоцитов, полученных в лабораториях во всём мире.

Таким образом, определённый CD-антиген приписывается к группе моноклональных антител.

CD-антигеном также называют и непосредственно сам белок-маркер, с которым реагируют данные антитела.

Следует отметить, что данная номенклатура классифицирует кластеры безотносительно клеточной функции белка. Нумерация идёт в хронологическом порядке от ранее описанных антигенов к более поздним.

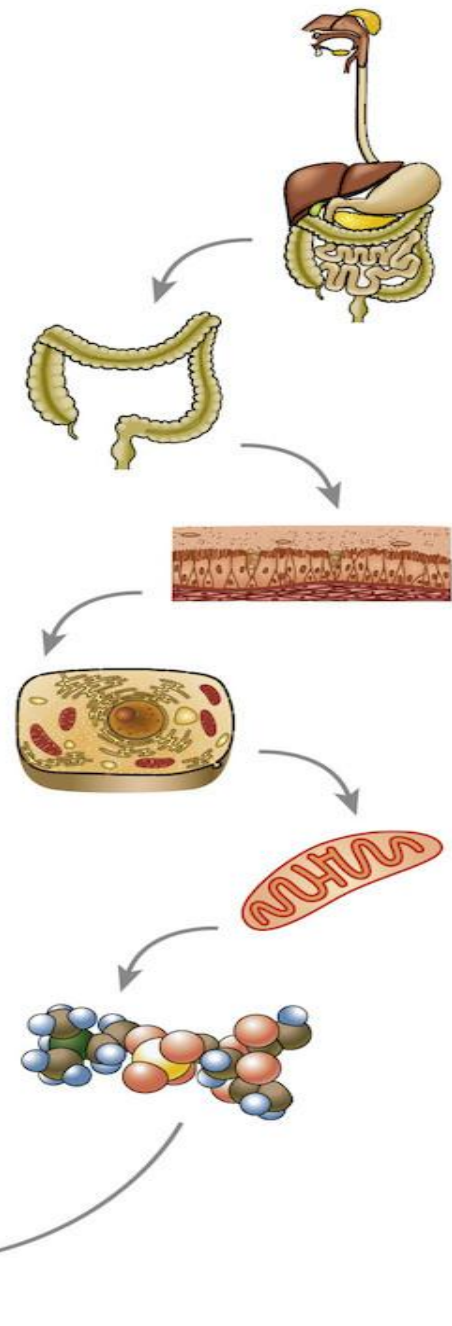
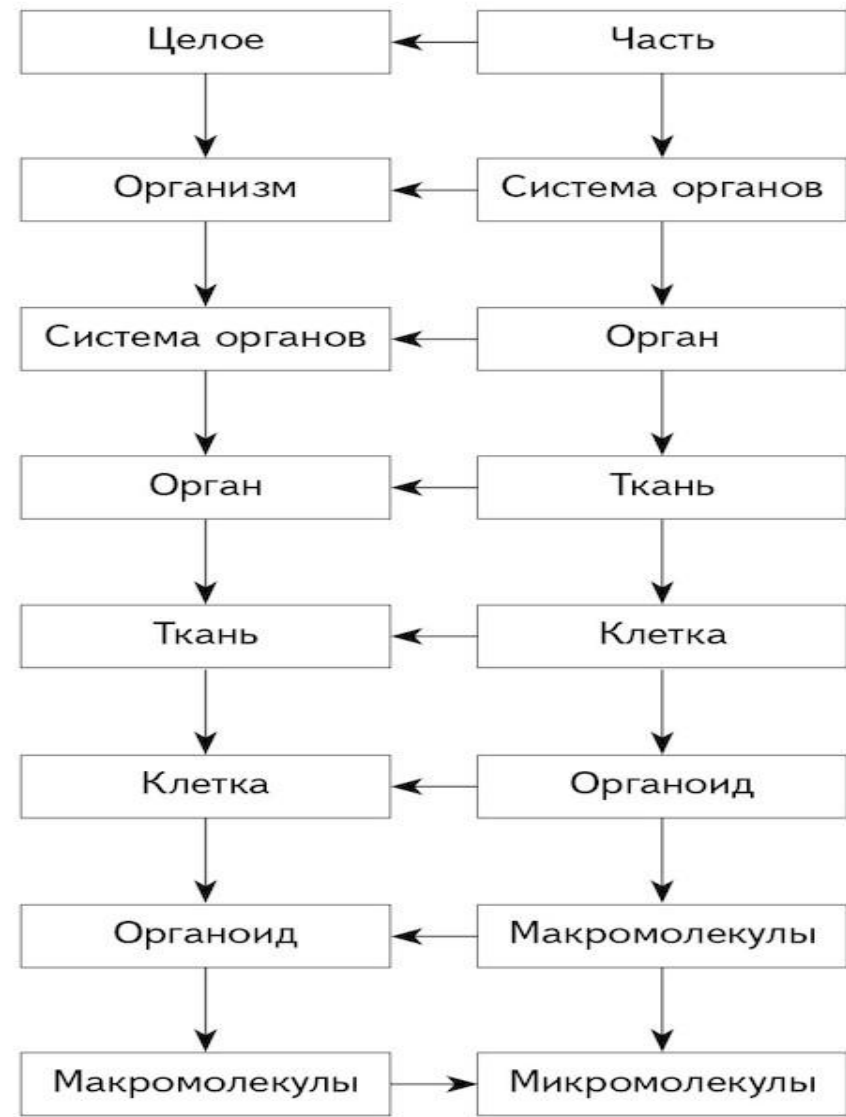
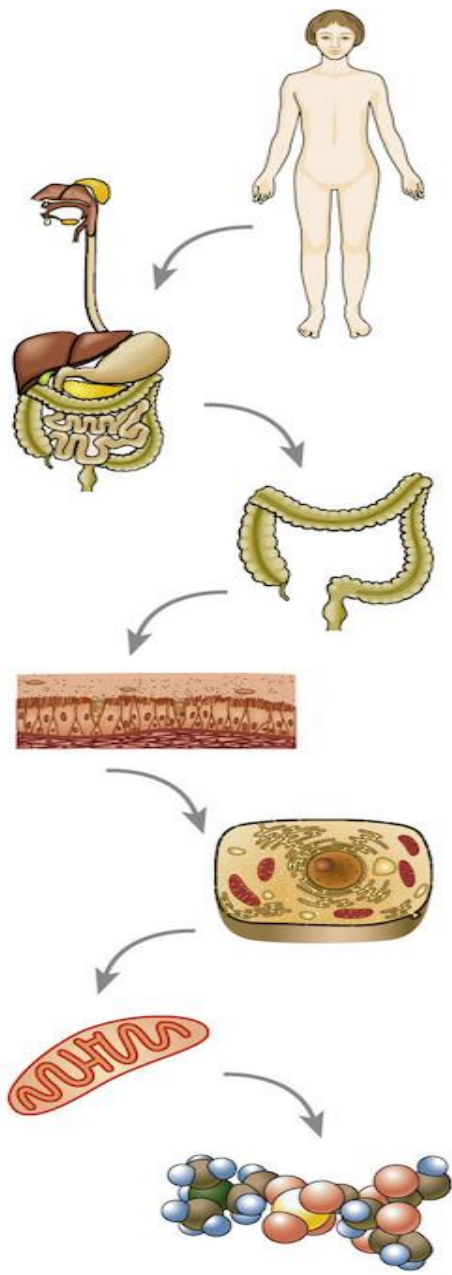
В настоящее время данная классификация значительно расширена и включает не только лейкоциты, но и другие типы клеток. Более того, многие CD-антигены являются не поверхностными, а внутриклеточными белками-маркерами. Некоторые из них являются не белками, а поверхностными углеводами (например, CD15). Насчитывается более 320 антигенов и их подтипов.

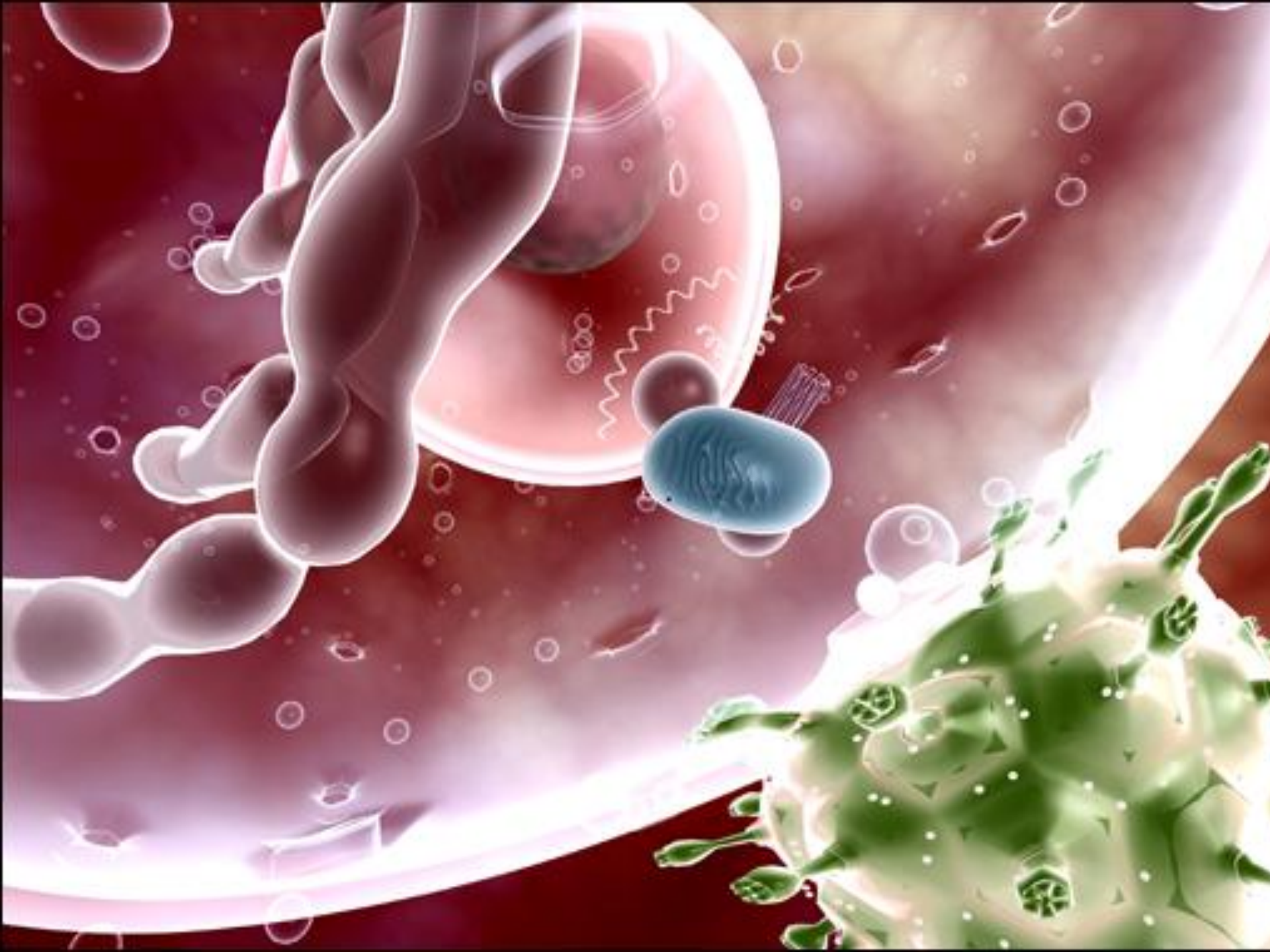


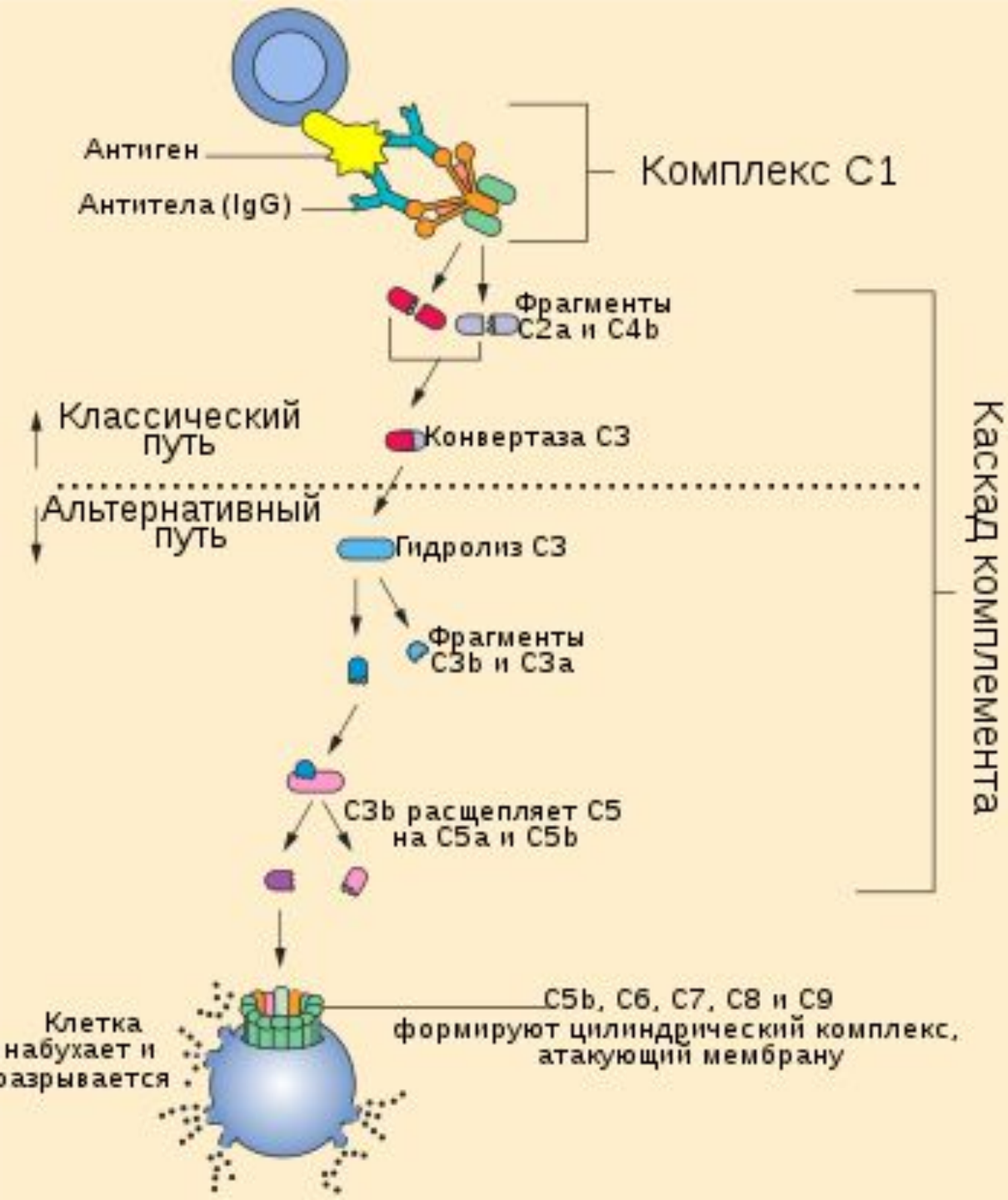
Пример описания дифференцировки лейкоцитов по наличию различных CD маркеров на их поверхности.

CD-молекулы, используемые для сортировки клеток в различных методах, таких как проточная цитометрия. Два наиболее широко используемых CD-маркера: CD4 и CD8, которые соответственно являются характерными для T-хелперов и цитотоксических T-лимфоцитов. Эти молекулы определяются в сочетании с CD3+

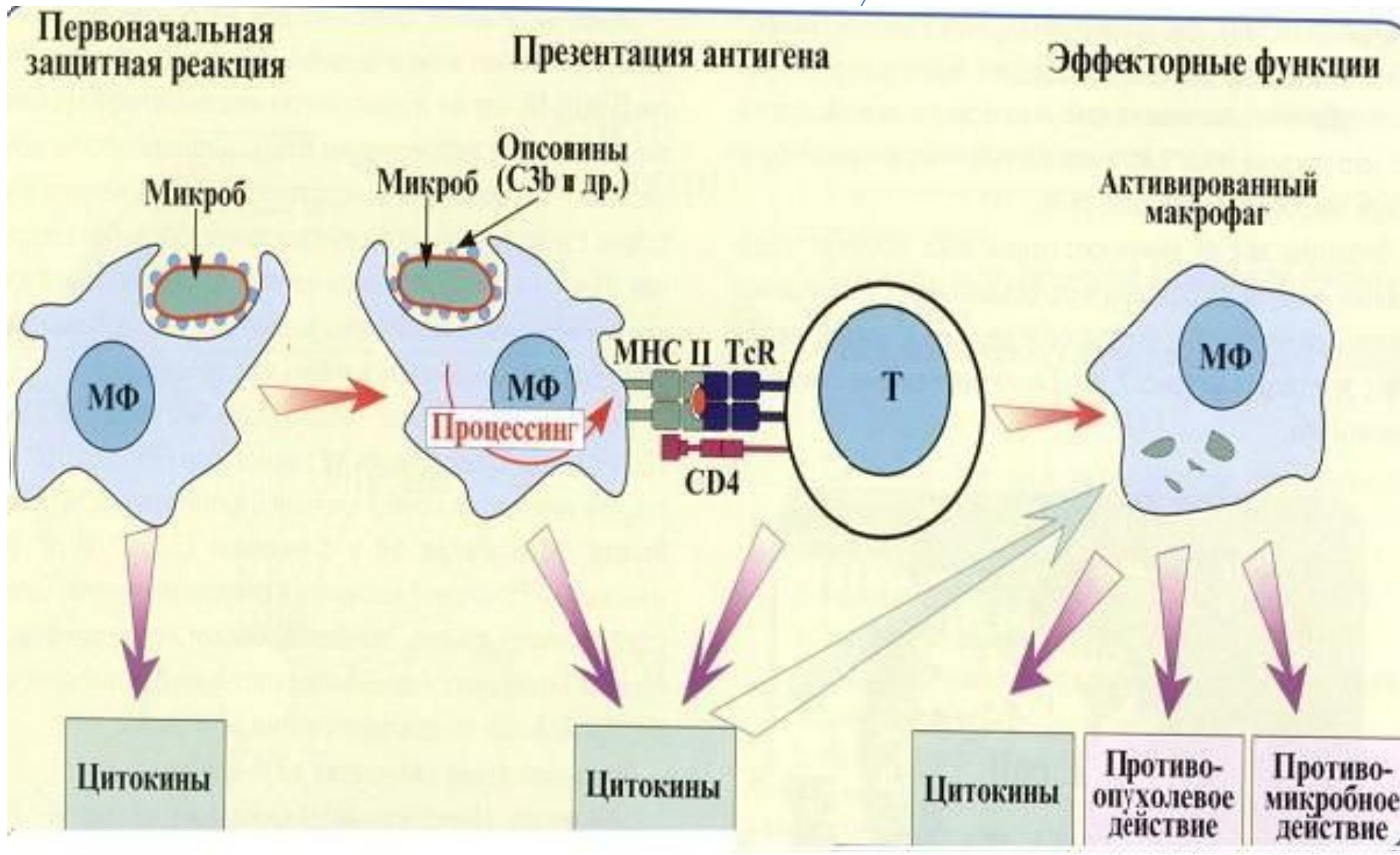
Тип (популяция) клеток	CD-маркеры
<u>Стволовые клетки</u>	<u>CD34</u> +, <u>CD31</u> -
Все <u>лейкоциты</u>	<u>CD45</u> +
<u>Гранулоциты</u>	CD45+, <u>CD15</u> +
<u>Моноциты</u>	CD45+, <u>CD14</u> +
<u>T-лимфоциты</u>	CD45+, <u>CD3</u> +
<u>T-хелперы</u>	CD45+, CD3+, <u>CD4</u> +
<u>Цитотоксические T-лимфоциты</u>	CD45+, CD3+, <u>CD8</u> +
<u>B-лимфоциты</u>	CD45+, <u>CD19</u> + или CD45+, <u>CD20</u> +
<u>Тромбоциты</u>	CD45+, <u>CD61</u> +
<u>Естественные киллеры</u>	<u>CD16</u> +, <u>CD56</u> +, CD3-



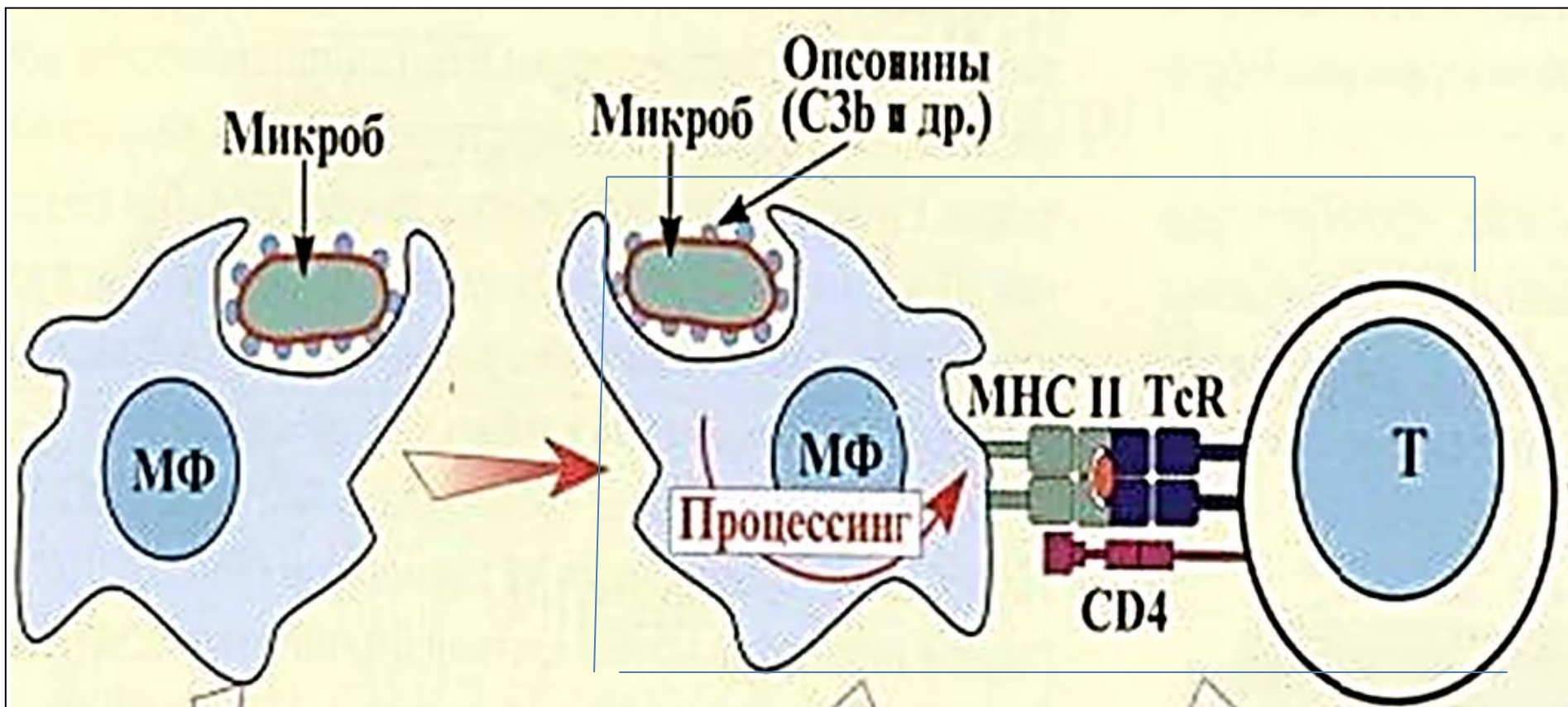


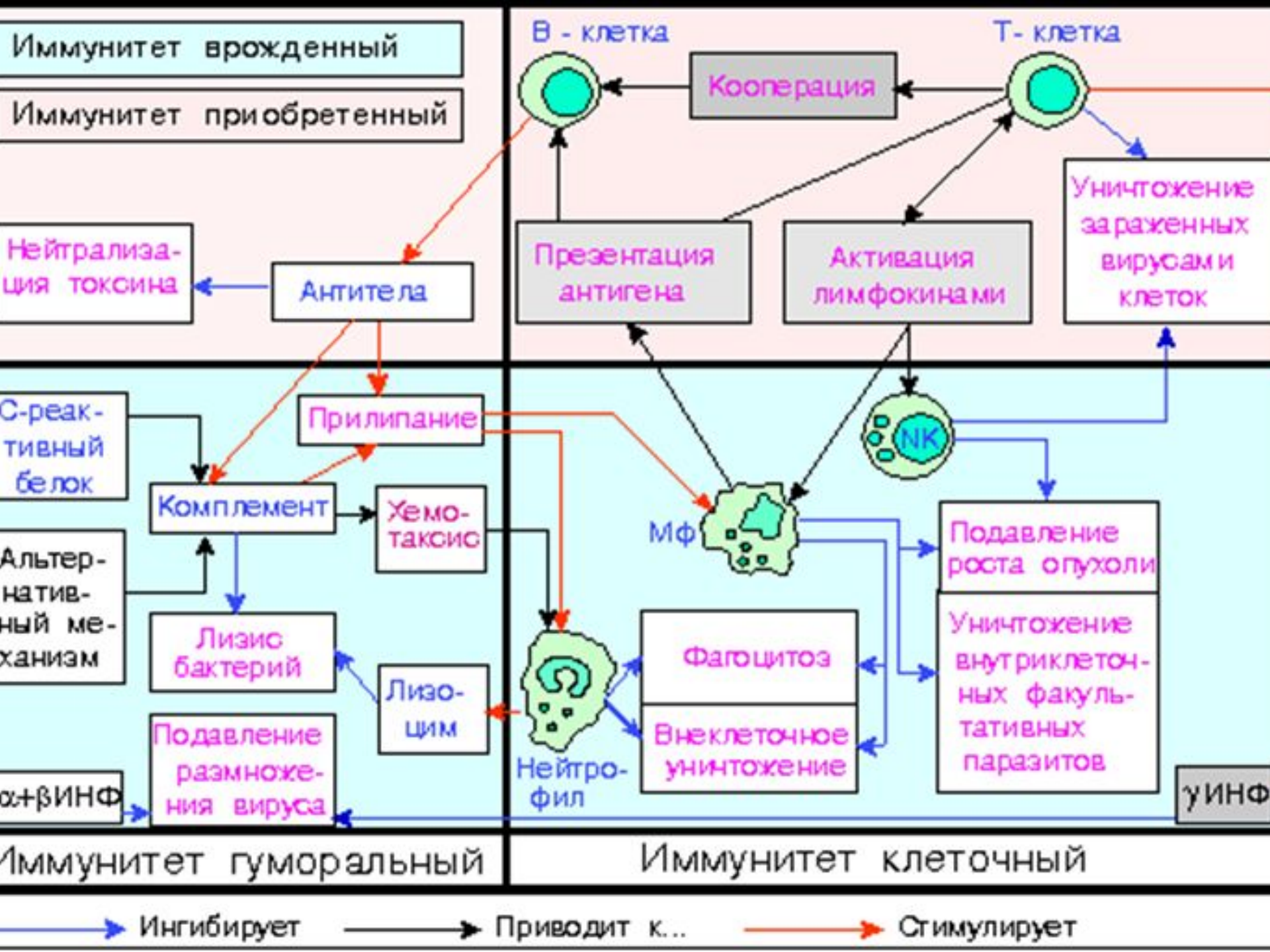


Антиген-презентирующая функция макрофагов на Т-лимфоциты осуществляется только в комплексе с белками (антигенами) ГКГ HLA



Антиген-презентирующая функция макрофагов





Наравне с регуляторной функцией рассматривается традиционная и жизненно важная функция поддержания иммунного гомеостаза.

Рассмотрим трёхзвенную иммунную систему, которая представлена макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Виды макрофагов в зависимости от локализации:

1. Альвеолярные макрофаги — находятся в стенках альвеол легких, очищают вдыхаемый воздух и контролируют активность «естественного» пневмококка.

2. Купферовские клетки — в печени. Их назначение в основном заключается в уничтожении старых клеток крови и других патогенов.. (см. лекцию патология печени)

3. Гистиоциты - распространенная разновидность макрофагов, которые встречаются во всех органах. Дело в том, что это — клетки соединительной ткани: волокон, образующих строму (каркас) большинства структур тела. Иногда гистиоциты превращаются в «настоящие» макрофаги.

4. Селезеночные — располагаются в синусоидных сосудах этого органа. Как и у макрофагов Купфера, их задача заключается в том, чтобы очищать кровь и уничтожать отжившие клетки крови. Недаром селезенка называется кладбищем погибших эритроцитов!

5. Дендритные клетки — макрофаги, находящиеся под слизистыми оболочками и в коже, то есть фактически на границе с внешней средой выполняют сторожевую функцию..

6. Перитонеальные макрофаги — фагоциты, «живущие» в брюшной полости, противостоят кишечной флоре..

7. Макрофаги лимфатических узлов. Лимфоузлы известны в качестве фильтров, очищающих лимфу, которая образуется из интерстициальной (межклеточной) жидкости.

8. Антиген-презентирующая функция макрофагов основной и классический путь активации Т- и В- звена иммунной системы

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРОВ (ВЫБОР ПУТИ ИММУННОГО ОТВЕТА)

Этот путь
дифференцировки
преобладает в
слизистой кишечника

Защита от
внутриклеточных
патогенов и
опухолей

Повреждение:
Аутоиммунные процессы
клеточного типа

Th1

IFN γ , IL-2,3,
TNF α,β ,GM-CSF

IL-4, 5, 6, 9, 13,
GM-CSF

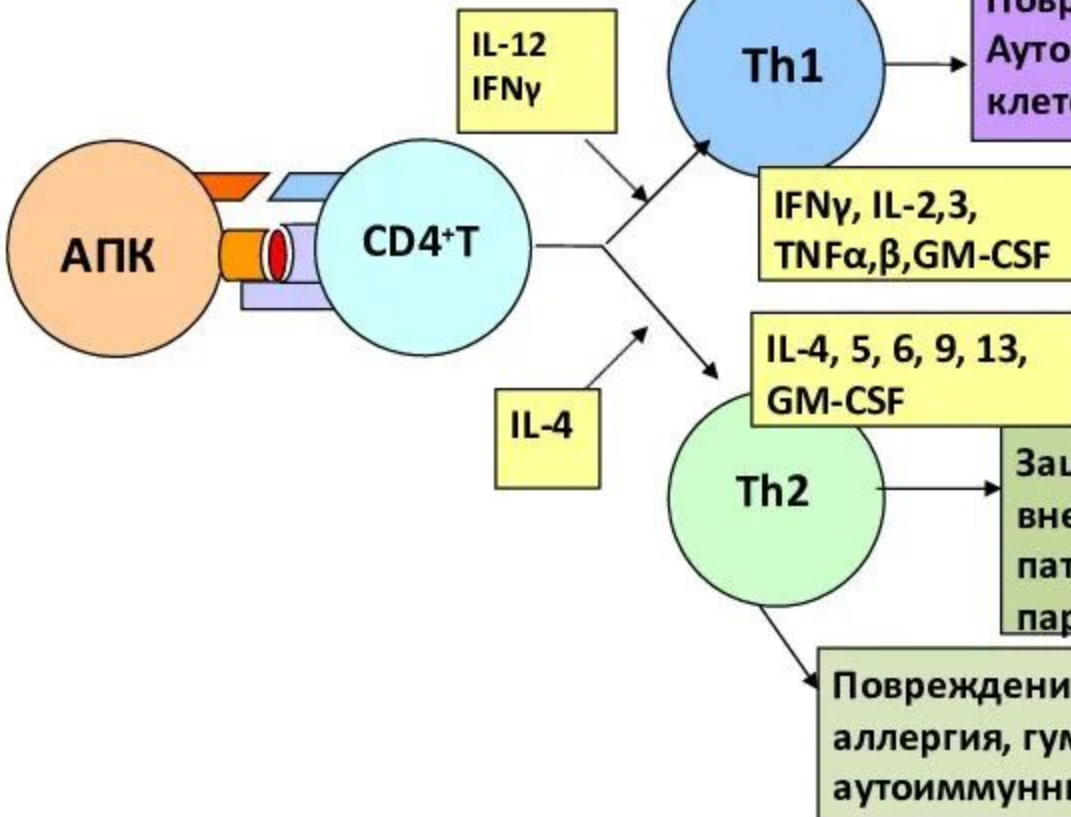
Th2

Защита от
внеклеточных
патогенов,
паразитов, токсинов

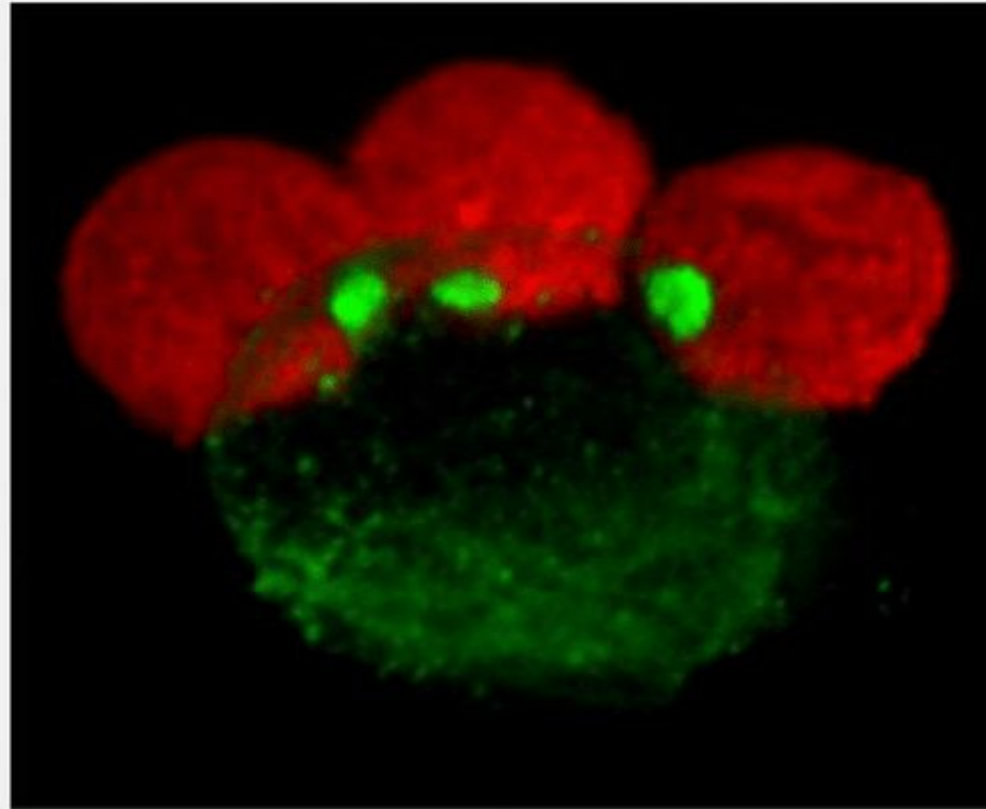
Повреждение:
аллергия, гуморальные
аутоиммунные процессы

Этот путь
дифференцировки
преобладает в
слизистой
дыхательных
путей

IL-5 > IL-4



Иммунофлюоресцентная микроскопия иммуноглобулиновых связей макрофага и Т-лимфоцитов



Т-клеточное звено иммунитета

Несмиянов П. П., доцент кафедры иммунологии и
аллергологии ВолгГМУ

Макрофаг АГ- презентация

Иммунитет

Клеточный
(Т-лимфоциты)

Гуморальный
(В-лимфоциты)

Т-киллеры
(убийцы)

Т-хелперы
(помошники)

Плазматические
В-клетки
(синтез антител)

Т-супрессоры
(угнетатели)

Клетки памяти
(иммунный ответ в
случае повторной
инфекции)

Основное назначение тимуса – формирование зрелых Т-клеток.

Включает:



Появление
антигенраспознающих
рецепторов



Дифференцировку Т-клеток
на субпопуляции



Отбор клонов Т-клеток,
способных распознавать чужие
АГ-пептиды в комплексе со
своими HLA

Гуморальный иммунитет

- К гуморальному иммунитету относятся факторы, имеющие неклеточную (молекулярную) структуру и содержащиеся в разнообразных биологических жидкостях организма человека (тканевой жидкости, сыворотке крови, слюне, слезе, моче и т.д.).
- **Гуморальный врождённый иммунитет** включает следующие факторы:
 - биобарьеры (это кожа, слизистые и др.);
 - комплемент;
 - пропердин;
 - лизоцим;
 - цитокины (интерфероны, интерлейкины, ФНО).
- **Гуморальный приобретённый иммунитет** включает:
 - Костный мозг;
 - В-лимфоциты;
 - плазматические клетки;
 - антитела (IgM, IgG).

Виды иммунитета

Естественный

врожденный (пассивный)

Наследуется ребенком от матери (люди с рождения имеют в крови антитела).
Предохраняет от собачьей чумы и чумы крупного рогатого скота

приобретенный (активный)

Появляется после попадания в кровь чужеродных белков, например, после перенесения инфекционного заболевания (оспа, корь и др.)

Искусственный

активный

Появляется после прививки (введение в организм ослабленных или убитых возбудителей инфекционного заболевания).
Прививка может вызвать заболевание в легкой форме

пассивный

Появляется при действии лечебной сыворотки, содержащей необходимые антитела.
Получают из плазмы крови болевших животных или людей

Антитела - специфические белки гамма-глобулиновой природы, образующиеся в организме в ответ на антигенную стимуляцию и способные специфически взаимодействовать с антигеном- патогеном (in vivo, in vitro). В соответствии с международной классификацией совокупность сывороточных белков, обладающих свойствами антител, называют иммуноглобулинами.

Уникальность антител заключается в том, что они способны специфически взаимодействовать только с тем антигеном, который вызвал их образование.

Иммуноглобулины (Ig) разделены в зависимости от локализации на три группы:

- сывороточные - (в крови);
- секреторные - в секретах т.е. содержимом желудочно- кишечного тракта, слезном секрете, слюне, особенно в грудном молоке и **обеспечивают местный иммунитет** (иммунитет слизистых);
- поверхностные - на поверхности иммунокомпетентных клеток, особенно В- лимфоцитов).
- Любая молекула антител имеет сходное строение (Y- образную форму) и состоит из двух тяжелых (H) и двух легких (L) цепей, связанных дисульфидными мостиками

Каждая молекула антител имеет два **одинаковых антигенсвязывающих фрагмента Fab (fragment antigen binding)**, определяющих антительную специфичность, и один **Fc (fragment constant) фрагмент**, который не связывает антиген, **но обладает эффекторными биологическими функциями**. Он взаимодействует со “своим” рецептором в мембране различных типов клеток (макрофаг, тучная клетка, нейтрофил).

Концевые участки легких и тяжелых цепей молекулы иммуноглобулина **вариабельны по составу (аминокислотным последовательностям)** и обозначаются как VL и VH области.

В их составе выделяют гипервариабельные участки, которые определяют структуру *активного центра антител (антигенсвязывающий центр или паратоп)*. Именно с ним взаимодействует антигенная детерминанта (эпитоп) антигена.

Антигенсвязывающий центр антител **комплементарен эпитопу** антигена по принципу “ключ - замок” и образован гипервариабельными областями L- и H- цепей. Антитело свяжется антигеном (ключ попадет в замок) только в том случае, если детерминантная группа антигена полностью встроится в щель активного центра антител.

Иммуноглобулины по структуре, антигенным и иммунобиологическим свойствам разделяются на пять классов: IgM, IgG, IgA, IgE, IgD.

Иммуноглобулин класса G.

Тип G составляет основную массу Ig сыворотки крови. На его долю приходится 70—80 % всех сывороточных Ig, при этом 50 % содержится в тканевой жидкости. Среднее содержание IgG в сыворотке крови здорового взрослого человека 12 г/л. Период полураспада IgG — 21 день.

IgG — мономер, имеет 2 антигенсвязывающих центра (может одновременно связать 2 молекулы антигена, следовательно, его валентность равна 2), молекулярную массу около 160 кДа и константу седиментации 7S. Различают подтипы G1, G2, G3 и G4. Синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Хорошо определяется в сыворотке крови на пике первичного и при вторичном иммунном ответе.

Обладает высокой аффинностью. IgG1 и IgG3 связывают комплемент, причем G3 активнее, чем G1. IgG4, подобно IgE, обладает цитотропностью (тропностью, или сродством, к тучным клеткам и базофилам) и участвует в развитии аллергической реакции I типа. В иммунодиагностических реакциях IgG может проявлять себя как неполное антитело.

Легко проходит через плацентарный барьер и обеспечивает гуморальный иммунитет новорожденного в первые 3—4 месяца жизни. Способен также выделяться в секрет слизистых, в том числе в молоко путем диффузии.

IgG обеспечивает нейтрализацию, опсонизацию и маркирование антигена, осуществляет запуск комплемент-опосредованного цитолиза и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Иммуноглобулин класса М.

Наиболее крупная молекула из всех Ig. Это пентамер, который имеет 10 антигенсвязывающих центров, т. е. его валентность равна 10. Молекулярная масса его около 900 кДа, константа седиментации 19S. Различают подтипы М1 и М2. Тяжелые цепи молекулы IgM в отличие от других изотипов построены из 5 доменов. Период полураспада IgM — 5 дней.

На его долю приходится около 5—10 % всех сывороточных Ig. Среднее содержание IgM в сыворотке крови здорового взрослого человека составляет около 1 г/л. Этот уровень у человека достигается уже к 2—4-летнему возрасту.

IgM филогенетически — наиболее древний иммуноглобулин. Синтезируется предшественниками и зрелыми В-лимфоцитами. Образуется в начале первичного иммунного ответа, также первым начинает синтезироваться в организме новорожденного — определяется уже на 20-й неделе внутриутробного развития.

Обладает высокой **авидностью (связью)**, наиболее эффективный активатор комплемента по классическому пути. Участвует в формировании сывороточного и секреторного гуморального иммунитета. Являясь полимерной молекулой, содержащей J-цепь, может образовывать секреторную форму и выделяться в секрет слизистых, в том числе в молоко. Большая часть нормальных антител и изоагглютининов относится к IgM.

Не проходит через плаценту. Обнаружение специфических антител изотипа М в сыворотке крови новорожденного указывает на бывшую внутриутробную инфекцию или дефект плаценты.

IgM обеспечивает нейтрализацию, **опсонизацию** (доп. специальные рецепторы к Fc-фрагменту Ig) и маркирование антигена, осуществляет запуск комплемент-опосредованного цитолиза и антителозависимой клеточно-опосредованной

Иммуноглобулин класса А.

Существует в сывороточной и секреторной формах. Около 60 % всех IgA содержится в секретах слизистых.

Сывороточный IgA: На его долю приходится около 10—15% всех сывороточных Ig. В сыворотке крови здорового взрослого человека содержится около 2,5 г/л IgA, максимум достигается к 10-летнему возрасту. Период полураспада IgA — 6 дней. IgA — мономер, имеет 2 антигенсвязывающих центра (т. е. 2-валентный), молекулярную массу около 170 кДа и константу седиментации 7S. Различают подтипы A1 и A2. Синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками. Хорошо определяется в сыворотке крови на пике первичного и при вторичном иммунном ответе.

Обладает высокой аффинностью. Может быть неполным антителом. Не связывает комплемент. Не проходит через плацентарный барьер.

IgA обеспечивает нейтрализацию, опсонизацию и маркирование антигена, осуществляет запуск антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Секреторный IgA: В отличие от сывороточного, секреторный sIgA существует в полимерной форме и содержит J- и S-пептиды. Молекулярная масса 350 кДа и выше. Синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и их потомками — плазматическими клетками соответствующей специализации только в пределах слизистых и выделяется в их секреты.

Объем продукции может достигать 5 г в сутки. Пул slgA считается самым многочисленным в организме — его количество превышает суммарное содержание IgM и IgG. В сыворотке крови не обнаруживается.

Секреторная форма IgA — основной фактор специфического гуморального местного иммунитета слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и респираторного тракта. Благодаря S-цепи он устойчив к действию протеаз.

SlgA не активирует комплемент, но эффективно связывается с антигенами и нейтрализует их. Он препятствует адгезии микробов на эпителиальных клетках и генерализации инфекции в пределах слизистых.

Иммуноглобулин класса Е.

Называют также реагином. Содержание в сыворотке крови крайне невысоко — примерно 0,00025 г/л. Обнаружение требует применения специальных высокочувствительных методов диагностики.

Молекулярная масса — около 190 кДа, константа седиментации — примерно 8S, мономер. На его долю приходится около 0,002 % всех циркулирующих Ig. Этот уровень достигается к 10—15 годам жизни.

Синтезируется зрелыми В-лимфоцитами и плазматическими клетками преимущественно в лимфоидной ткани бронхолегочного дерева и ЖКТ.

Иммуноглобулин класса D.

Сведений об Ig данного изотипа не так много. Практически полностью содержится в сыворотке крови в концентрации около 0,03 г/л (около 0,2 % от общего числа циркулирующих Ig). IgD имеет молекулярную массу 160 кДа и константу седиментации 7S, мономер.

Не связывает комплемент. Не проходит через плацентарный барьер. Является рецептором предшественников В-лимфоцитов.

ЦИТОКИНЫ В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНИТЕТА

Уровни регуляции

• ФУНКЦИИ

ЦИТОКИНЫ - эффекторы

1. Гемopoэтическая : стимулируют: Г-КСФ, GM-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО α
ингибирует: МВБ-1 α (макрофагальный белок воспаления)
2. Иммуностимулирующая: а) ПРОЛИФЕРАЦИЯ стволовых клеток, предшественников Т- и В-лимфоцитов,
б) ИНДУКЦИЯ иммунного ответа : ИЛ-1, 3, 6
в) ДИФФЕРЕНЦИРОВКА в ЦТЛ и в Th1 : ИЛ-12, ИЛ-15
г) АКТИВАЦИЯ СИНТЕЗА АНТИТЕЛ : ИЛ-1, ИЛ-6
3. Иммуносупрессивная : а) БЛОКАДА синтеза ростовых факторов (ИЛ-2) , продукции "ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ" цитокинов,
б) СВЯЗЫВАНИЕ рецепторов ростовых факторов ,
в) УСИЛЕНИЕ продукции РАСТВОРИМЫХ рецепторов для факторов роста (эффект блокады) : ИЛ-10, РАИЛ (рецепторный антагонист ИЛ-1), ТФР
4. Провоспалительная: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-16, 18
хемоаттрактирующие факторы макрофагов [МХАФ] , лимфоцитов [ЛХФ] , МВБ-1 α , β
5. Противовоспалительная : ИЛ-6, ИЛ-10, РАИЛ, ТФР β (через ингибицию провоспалительных цитокинов и усиление продукции растворимых рецепторов этих цитокинов)

Формы иммунного реагирования:

- 1. Регуляция клеточных функций. Наравне с нервной и гормональной системой иммунная оптимизирует поддержание гомеостаза организма в норме и патологии. Речь идёт не только об иммунном гомеостазе...**
- 2. Поддержание клеточной популяции здоровой и в активном физиологическом состоянии, удаляя из её состава старые, повреждённые и аномальные клетки.**
- 3. Поддержание в организме иммунного гомеостаза. Это противобактериальный противовирусный , противогрибковый и т.д. противо-.... иммунитет.**
- 4. Когда мы говорим об иммунитете, как физиологической функции, надо помнить об аллергической реакции и иммунодефиците, что является патологической формой иммунной реакции.**
- 5. Обеспечение репродукции на всех этапах гаметогенез, плацентация,**
- 6. Формирование иммунной толерантности...**

Иммунологическая толерантность — состояние организма, при котором иммунная система устойчиво воспринимает чужеродный антиген как собственный и не отвечает на него. Ауто толерантность — это естественная иммунологическая толерантность организма к собственным тканям...

Возможны несколько путей её развития.

Во-первых, в процессе эмбриогенеза при контакте иммунной системы с чужеродными клетками могут изменяться иммуноглобулиновой рецепторы В-лимфоцитов.

Во-вторых, комплексы «антиген-антитело» могут вызывать состояние толерантности, блокируя рецепторы В-лимфоцитов.

В-третьих, Т-киллеры, находясь в состоянии толерантности, теряют свою агрессивность и не участвуют в процессе отторжения трансплантата. По-видимому, переход Т-киллеров в такое состояние связан с тем, что антиген, введенный в течение эмбрионального периода, блокирует специфические рецепторы на поверхности Т-лимфоцитов, которые вследствие этого теряют свою агрессивность.

- В четвёртых в толерантность вносят свою лепту тканевые барьеры. Наглядный пример тому плацента.
- Идиотипические – анти-идиотипические механизмы. Используются в серологической терапии.

Состояние иммунологической толерантности - это не пассивный процесс, связанный с отсутствием каких-либо клеток, реагирующих на данный антиген. Это – многогранное, активное состояние, обеспеченное, прежде всего всем организмом, его лимфоидной, гормональной системами, тканевыми барьерами.

Патология представляет собой последовательные стадии процесса, называемого отменой толерантности или извращения её, или нарушения регуляции активной ареактивности .

Толерантность не является пожизненным состоянием. Она исчезает при: - удалении внеклеточного антигена;

- деградции внутриклеточного антигена;

- возрастании в организме в результате размножения количества иммунокомпетентных клеток организма

Иммунологическая толерантность сложный и многогранный процесс, который постоянно пополняется новой информацией в теоретическом и практическом планах.

Важно понимать, что толерантность активно работает в норме и патологии, при патологических и физиологических процессах. Поэтому существуют проявления аутоиммунитета и аутоаллергии.

7. Большое значение иммунологии и аллергологии имеет такое свойство организма как иммунологическая память.

Сложность изучения иммунологической памяти также сложна как и толерантности.

Важность этого физиологического по своей природе свойства организма как никогда значима в наше время. Речь идёт о кароновиральной инфекции, и прежде всего прививочной компании. Иммунологическая память спасает людей от смертельной угрозы, сокращая иммуногенез, т.е. позволяет быстро и эффективно защитить организм от антигенной агрессии.

Иммунологическая память имеет высокую специфичность к конкретному антигену, распространяется как на гуморальное, так и клеточное звено иммунитета и обусловлена В- и Т-лимфоцитами. Она образуется практически всегда и сохраняется годами и даже десятилетиями. Благодаря ней наш организм надежно защищен от повторных антигенных интервенций. На сегодняшний день рассматривают два наиболее вероятных механизма формирования иммунологической памяти. Один из них предполагает длительное сохранение антигена в организме

Этому имеется множество примеров: инкапсулированный возбудитель туберкулеза, персистирующие вирусы кори, полиомиелита, ветряной оспы и некоторые другие патогены длительное время, иногда всю жизнь, сохраняются в организме, поддерживая в напряжении иммунную систему. Наличие долгоживущих дендритных АПК, способных длительно сохранять и презентовать антиген признаётся доказанным фактом. (Персистенция вирусов (лат. *persistere* оставаться, упорствовать) — Способность вируса длительное время сохраняться в организме хозяина или в клеточной культуре. Своеобразная адаптация вируса).

Другой механизм предусматривает, что в процессе развития в организме продуктивного иммунного ответа часть антигенореактивных Т- или В-лимфоцитов дифференцируется в малые покоящиеся клетки, или *клетки иммунологической памяти*. Эти клетки отличаются высокой специфичностью к конкретной антигенной детерминанте и большой продолжительностью жизни (до 10 лет и более). Они активно рециркулируют в организме, распределяясь в тканях и органах, но постоянно возвращаются в места своего происхождения за счет хоминговых рецепторов.

Хоминговые рецепторы (homing receptors) [англ. homing — возвращающийся домой; лат. receptor — принимающий] — поверхностные молекулы, обеспечивающие попадание определенных клеток в ткани-мишени, в частности, перемещение лимфоцитов в лимфоидную ткань. Напр., при атопической экземе возрастает число Т-клеток, инфильтрующих кожу в период обострения.

Это обеспечивает постоянную готовность иммунной системы реагировать на повторный контакт с антигеном по вторичному типу, т.е. активировать иммунный ответ иммунизированного организма.

Иммунологическая память имеет срок действия. Разные возбудители создают иммунитет разной длительности...

Иммунологическая память

Способность иммунной системы организма быстрее и интенсивнее реагировать на повторное введение антигена называется *иммунологической памятью*. После первичного ответа на антиген в организме образуется определенное количество долгоживущих клеток памяти, сохраняющих информацию об антигене.

Иммунологическая память обусловлена образованием долгоживущих рециркулирующих популяций Т- и В-клеток памяти. Их характерная особенность заключается в быстрой пролиферации под влиянием специфического антигена с образованием большой популяции клеток-эффекторов и синтезом соответственно большого количества антител и цитокинов. Она лежит в основе поствакцинального иммунитета и представляет собой высокоэффективную защиту организма от **реинфекции**. Таким образом, иммунологическая память приобретается и не передается по наследству, т. е. присуща только данному индивиду.

Здоровье человека зависит от состояния внешней и внутренней среды организма. Это бесспорно!

«Внешней» поверхностью тела организм общается (обменивается) с **внешним миром (внешняя среда организма)**, и это одна сторона жизнеобеспечения человека.

Другая сторона качества жизни человека - это нормальное состояние **внутренней среды организма**, что является результатом правильного функционирования клеток, не общающихся напрямую с внешним миром. **А такие клетки образуют большинство наших внутренних органов.** Внутреннюю среду составляют межклеточная (тканевая) жидкость, кровь и лимфа, а их состав и свойства во многом контролирует *иммунная система*

Иммунная система представляет собой совокупность лимфоидных органов общей массой 1-2,5 кг.

Иммунная система работающая весьма согласованно за счет подвижных клеток, медиаторов, а также других факторов. Система складывается из центральных и периферических органов.

Строение и состав иммунной системы

1. Центральные лимфоидные органы:

- тимус (вилочковая железа);
- костный мозг;

2. Периферические лимфоидные органы:

- лимфатические узлы
- селезенка
- миндалины
- лимфоидные образования толстой кишки, червеобразного отростка, легких,

3. Иммунокомпетентные клетки:

- лимфоциты;
- моноциты;
- полинуклеарные лейкоциты;
- белые отростчатые эпидермоциты кожи

(клетки Лангерганса);



К центральным относят тимус (вилочковую железу) и костный мозг. В этих органах начинается антиген-независимый лимфопозз, т.е. созревание зрелых лимфоцитов из стволовой кроветворной клетки.

Периферические органы включают селезенку, лимфатические узлы и различную не инкапсулированную лимфоидную ткань, расположенную в многочисленных органах и тканях организма. В них происходит антиген-зависимая пролиферация иммунокомпетентных клеток.

Наиболее известными структурами являются миндалины и пейеровы бляшки.

Вспомним строение и функцию органов иммунной системы. Их роль в иммунном реагировании и влиянии на все клетки и ткани организма, о чём мы уже говорили.

Иммунная система

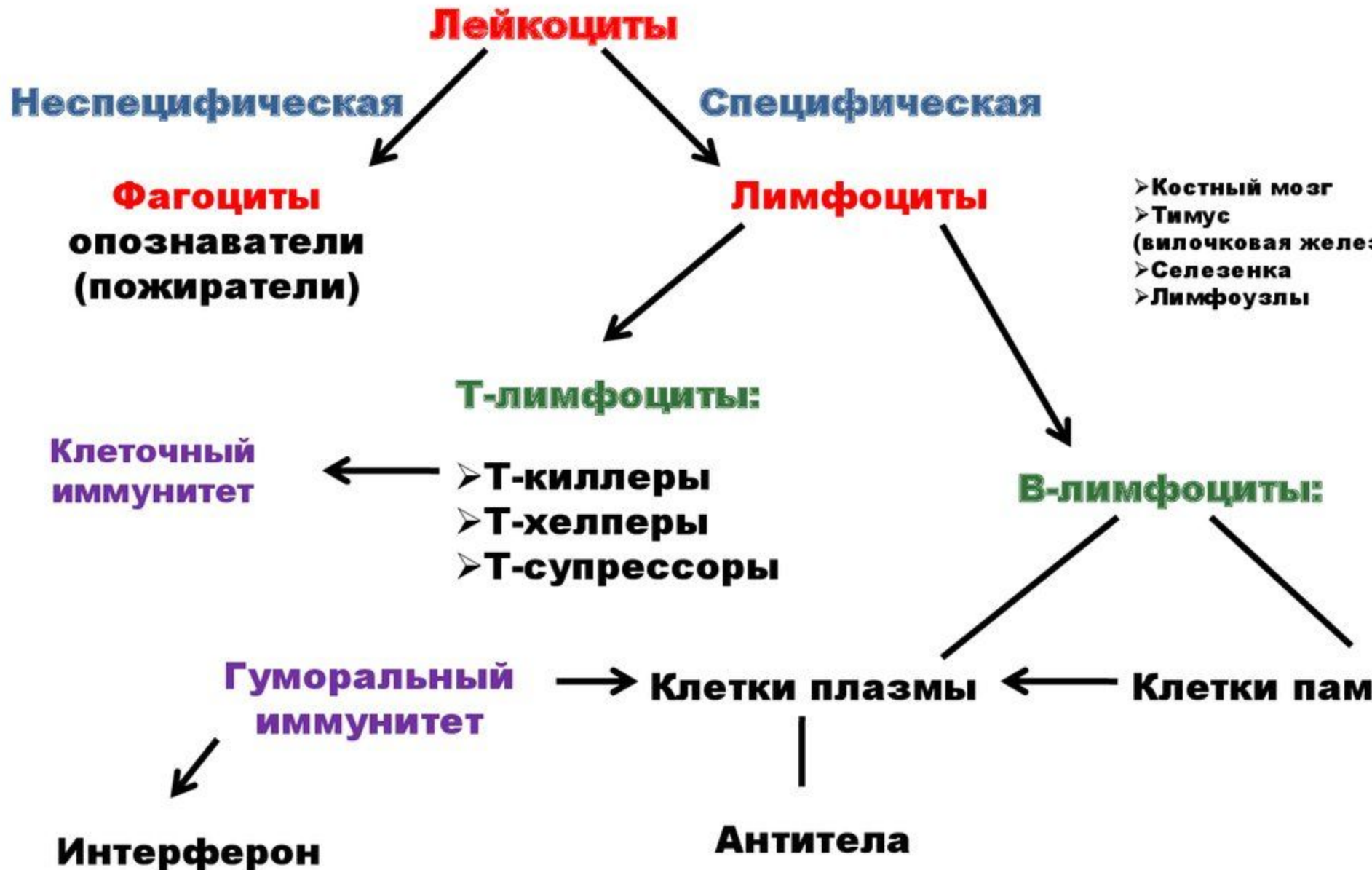
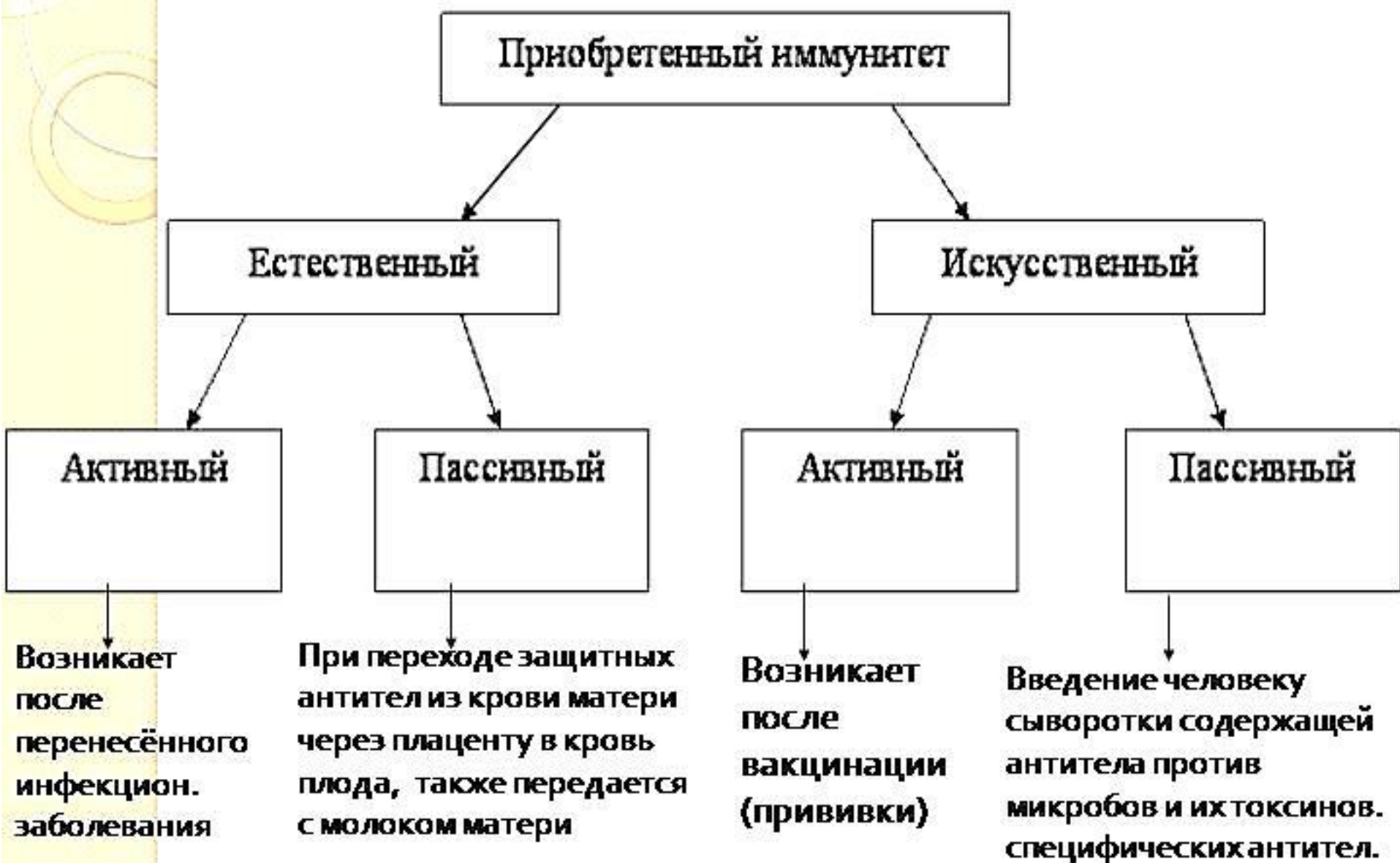


Схема 1. ПРИОБРЕТЁННЫЙ ИММУНИТЕТ.



Виды иммунитета



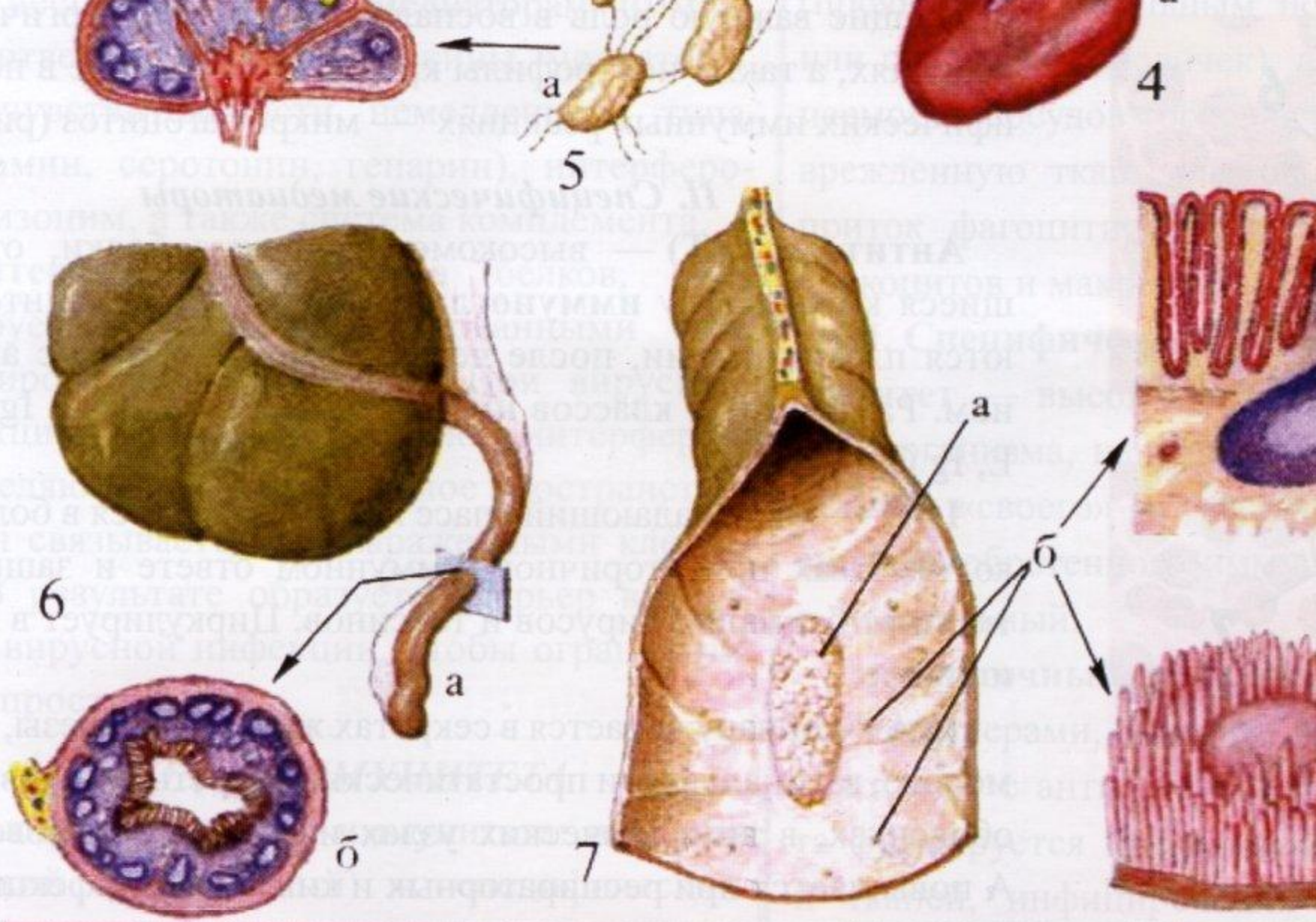


Рис. 1. Органы кроветворной и иммунной систем (по Р.Д. Синельникову)

1 — продольный распил бедренной кости, содержащей костный мозг; 2 — сагиттальный распил

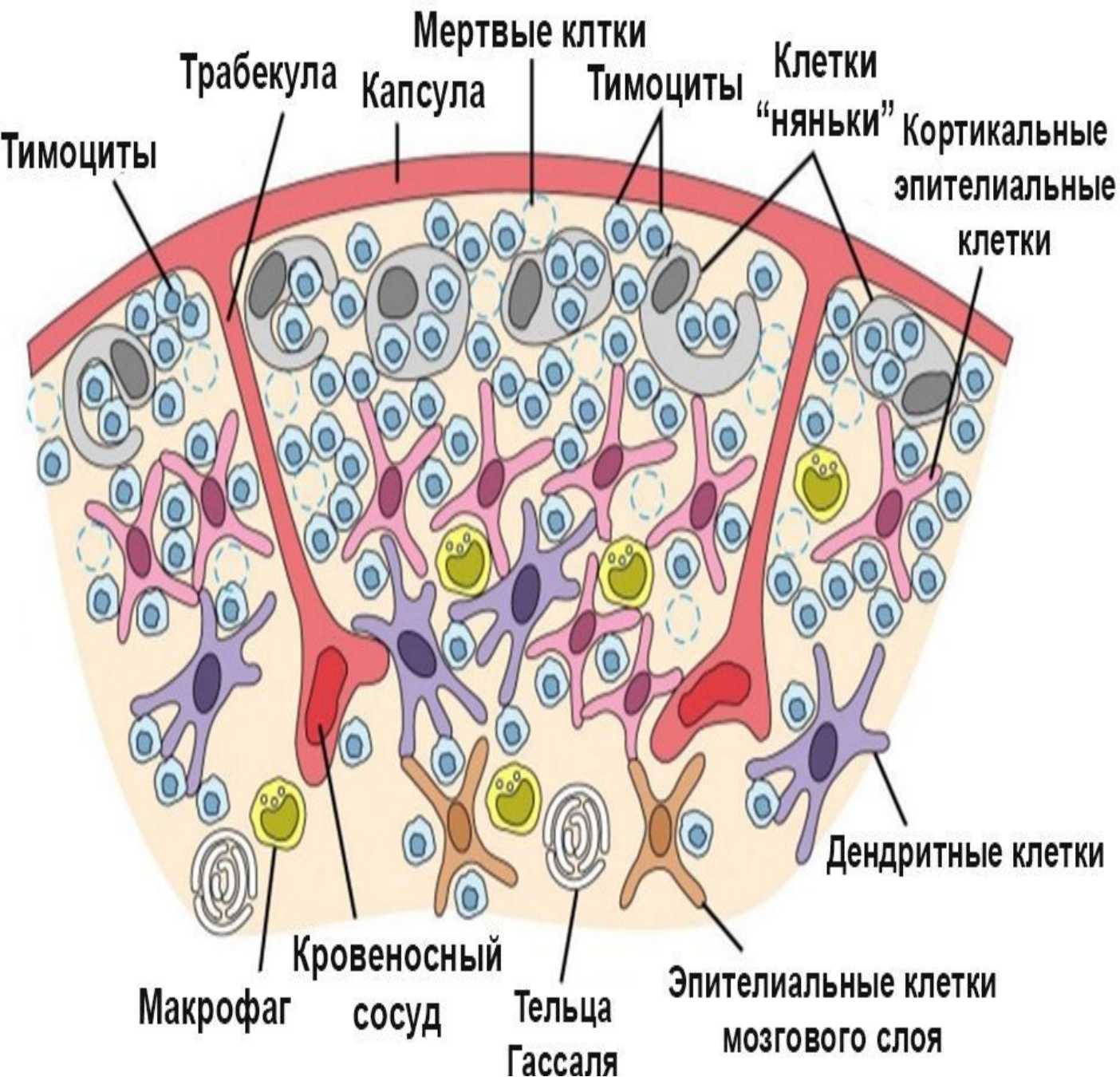
Кровь также относится к периферическим лимфоидным органам.

В ней циркулируют различные популяции и субпопуляции лимфоцитов, а также моноциты, нейтрофилы и другие клетки. Общее количество циркулирующих лимфоцитов составляет 10^{10} .

Не инкапсулированные лимфоидные органы – скопления в подслизистых тканях реагирующие специфической пролиферацией на антигенную стимуляцию...

Небные миндалины представляют парный лимфоидный орган, расположенный в преддверии глотки, позади глоточно-щечного сужения и впереди глоточно-носового сужения. Положение этого органа, вынесенного на периферию и располагающегося на границе дыхательного и пищеварительного трактов, придает ему особую роль информационного центра об антигенах, поступающих во внутреннюю среду организма с пищей, водой, воздухом. Этому способствует огромная суммарная площадь всех крипт, равная 300 см^2 , и возможность ткани миндалин обуславливать рецепцию антигенов. Диффузная (межузелковая) ткань небных миндалин является тимусзависимой зоной, а центры размножения лимфоидных узелков, по-видимому, составляют В-зону. Миндалины находятся в функциональной связи с тимусом, их удаление способствует более ранней инволюции вилочковой железы. В

Тимус - лимфоэпителиальный орган, размер которого меняется с возрастом человека **достигает максимума развития к 10-12 годам, а затем подвергается регрессивным изменениям до старости.** В нем происходит развитие Т-лимфоцитов, которые поступают из костного мозга в виде пре-Т-лимфоцитов, происходит их дальнейшее созревание до тимоцитов и уничтожение тех вариантов, которые **высокоавидны** к антигенам собственных клеток. Эпителиальные клетки тимуса вырабатывают **цитокины**, способствующие развитию Т-клеток. Тимус тонко реагирует на различные физиологические и патологические состояния. **При беременности он временно уменьшается в 2-3 раза.** Благодаря продукции многих цитокинов, участвует в регуляции и дифференцировке соматических клеток у плода. Отношение Т-лимфоцитов к остальным клеткам **у эмбриона** составляет 1:30, а **у взрослых 1:1000.** Важной особенностью тимуса является постоянно **высокий уровень митозов, не зависящий от антигенного раздражения.**



Авидность антител
 — характеристика
 общей
 стабильности
 комплекса
 антигена и
 антитела и
 Авидность
 определяется
 аффинностью
 антитела к
 антигену,
 количеством
 антигенсвязывающ
 их центров в
 молекуле антитела
 и особен- ностями
 пространственной
 структуры
 антигена...

Основное назначение тимуса – формирование зрелых Т-клеток.

Включает:



Появление
антигенраспознающих
рецепторов



Дифференцировку Т-клеток
на субпопуляции



Отбор клонов Т-клеток,
способных распознавать чужие
АГ-пептиды в комплексе со
своими HLA

В тимусе образуются
иммунокомпетентные
клетки

Т- киллеры
Т- хелперы
Т- супрессоры
Т- долгоживущие
клетки памяти.

Или цифровая
индексация:
Т- 2, 4 , 8 и т.д.

Тимус

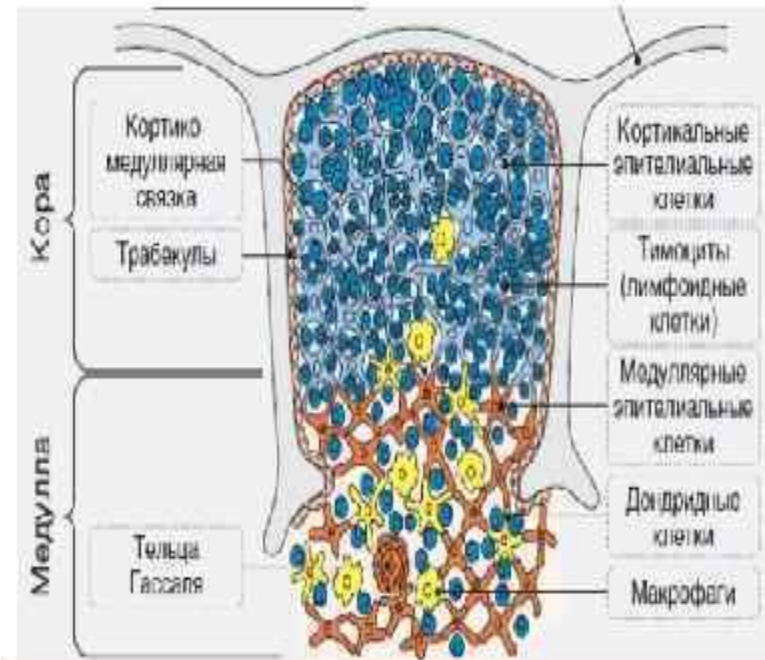
Состоит из долек, в каждой корковый и мозговой слой.

Паренхима состоит из эпителиальных клеток, содержащих секреторные гранулы, выделяющие **“тимические факторы”** - **тимозин, тимулин, тимопозтин, ИЛ-7**

В мозговом слое зрелые тимоциты, которые включаются в рециркуляцию и заселяют периферические органы ИС.

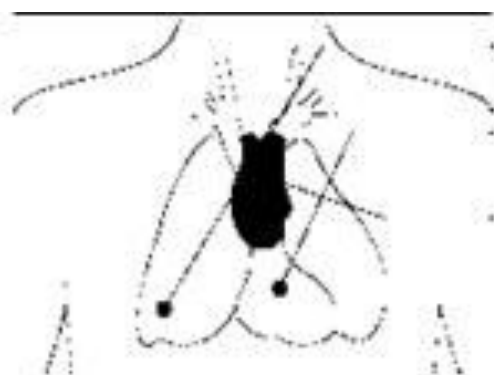
Функции тимуса

- **созревание тимоцитов в зрелые Т-клетки;**
- **позитивная и негативная селекция и дифференцировка Т-клеток**
- **секреция гормонов тимуса;**
- **регуляция функции Т-клеток в других лимфоидных органах посредством тимических гормонов.**



- наибольшая активность и величина и в возрасте 1 года.
- **возрастная инволюция тимуса определяет старение ИС, а через нее – и в старение всего организма.**

Несмотря на физиологическую инволюцию тимуса уровень Т-лф длительное время остается на достаточно высоком уровне → т.к. значительную часть популяции Т-л составляют **долгоживущие клетки**



Легкое

Сердце

Тимус

Капсула

Кора

Кортико-медуллярная связка

Трабекулы

Кортикальные эпителиальные клетки

Тимоциты (лимфоидные клетки)

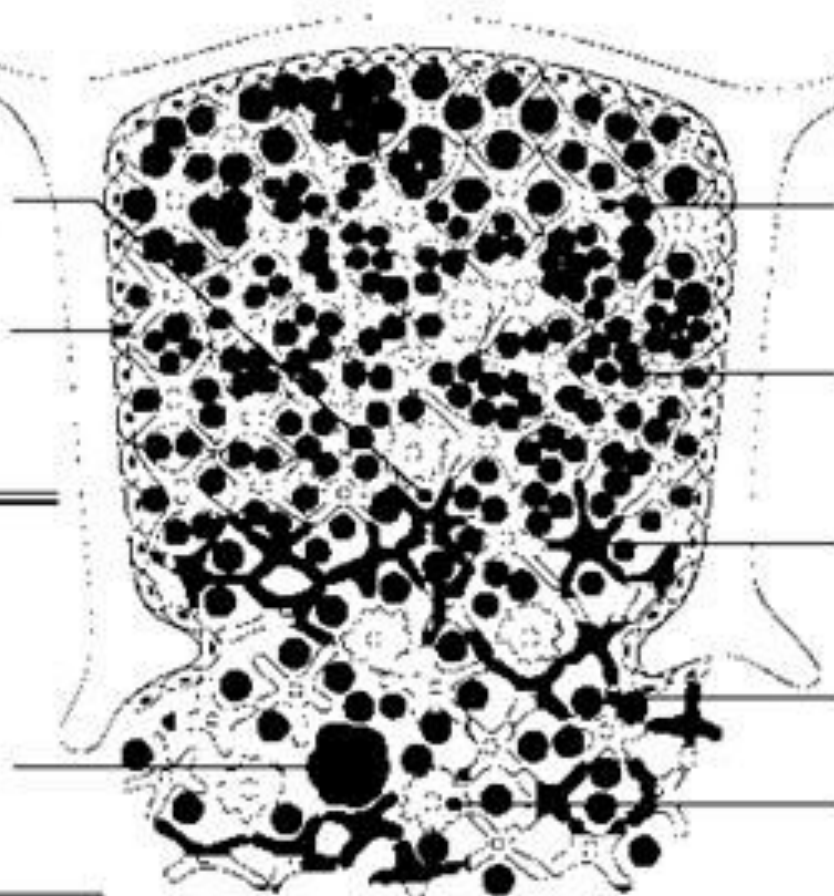
Медуллярные эпителиальные клетки

Дендридные клетки

Макрофаги

Медулла

Тельца Гассала



Кроветворный костный мозг - место рождения всех клеток иммунной системы и созревания В-лимфоцитов, поэтому у человека рассматривается также как центральный орган гуморального иммунитета. **Красный костный мозг к 18-20 годам локализуется только в плоских костях и эпифизах длинных трубчатых костей.**

Лимфатические узлы располагаются по ходу лимфатических сосудов. **Содержат тимусзависимые и тимуснезависимые** центры антиген зависимой пролиферации.

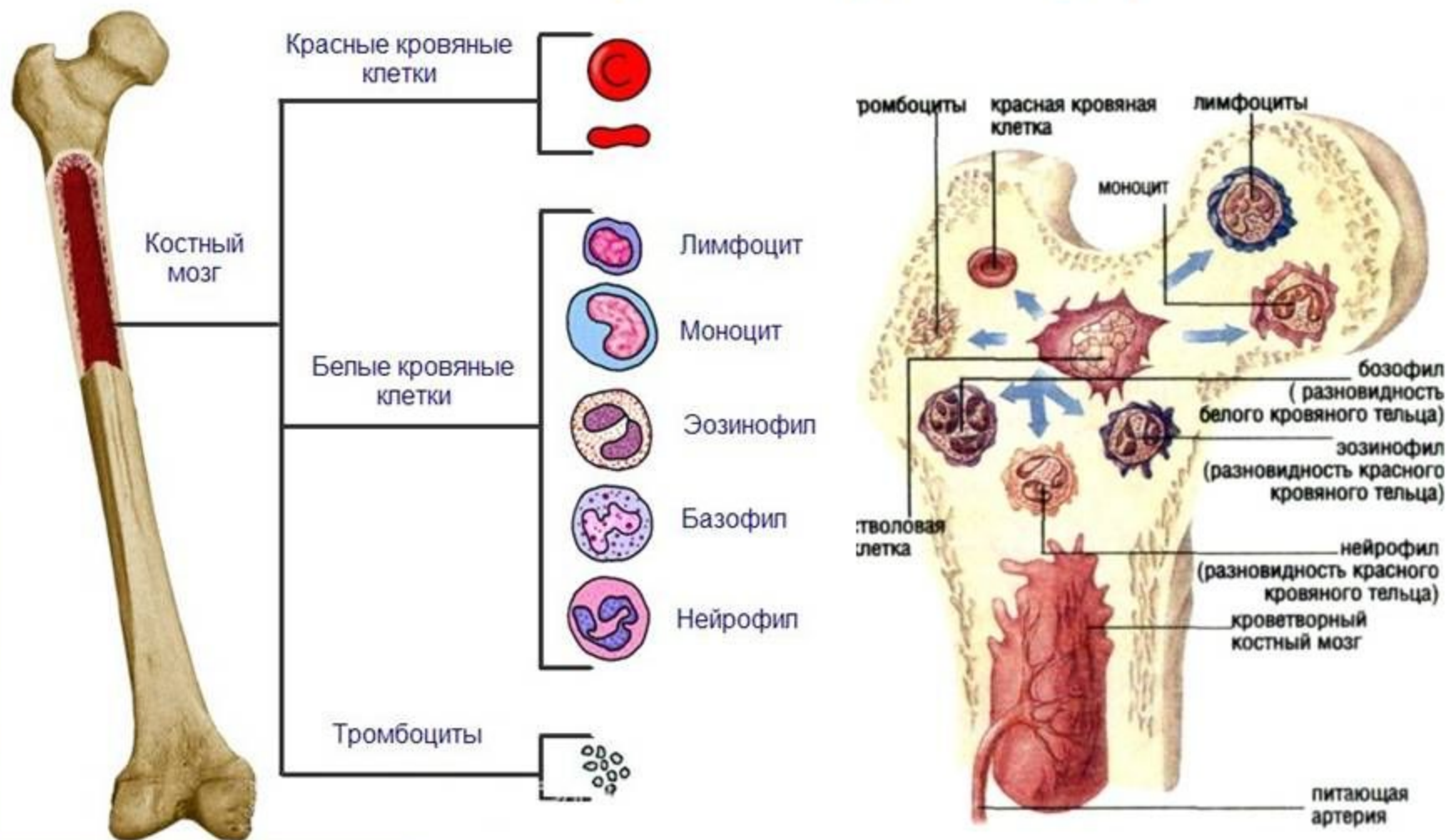
При воздействии антигенов **В-клетки в корковом слое образуют вторичные фолликулы.** Строма фолликулов содержит фолликулярные дендритные клетки, создающие условия для синтеза антител. Здесь происходят процессы взаимодействия лимфоцитов с антиген презентующими клетками, их пролиферация и иммуногенез лимфоцитов.

Селезенка является самым крупным лимфоидным органом, состоящим из **белой пульпы,** содержащей лимфоциты, и **красной пульпы,** содержащей капиллярные петли, эритроциты и макрофаги.

Помимо функций иммуногенеза, она очищает кровь от патогенов и поврежденных клеток организма.

Способна депонировать кровь, включая тромбоциты.

А что происходит внутри кости?



- Внутри кости есть целый завод по производству клеток крови – **красный костный мозг**. В нём изготавливаются тромбоциты, лейкоциты и эритроциты крови.

губчатое вещество

центральная костно-
мозговая полость

кровеносные
сосуды

костный
мозг

губчатое
вещество

компактное
вещество

остеон

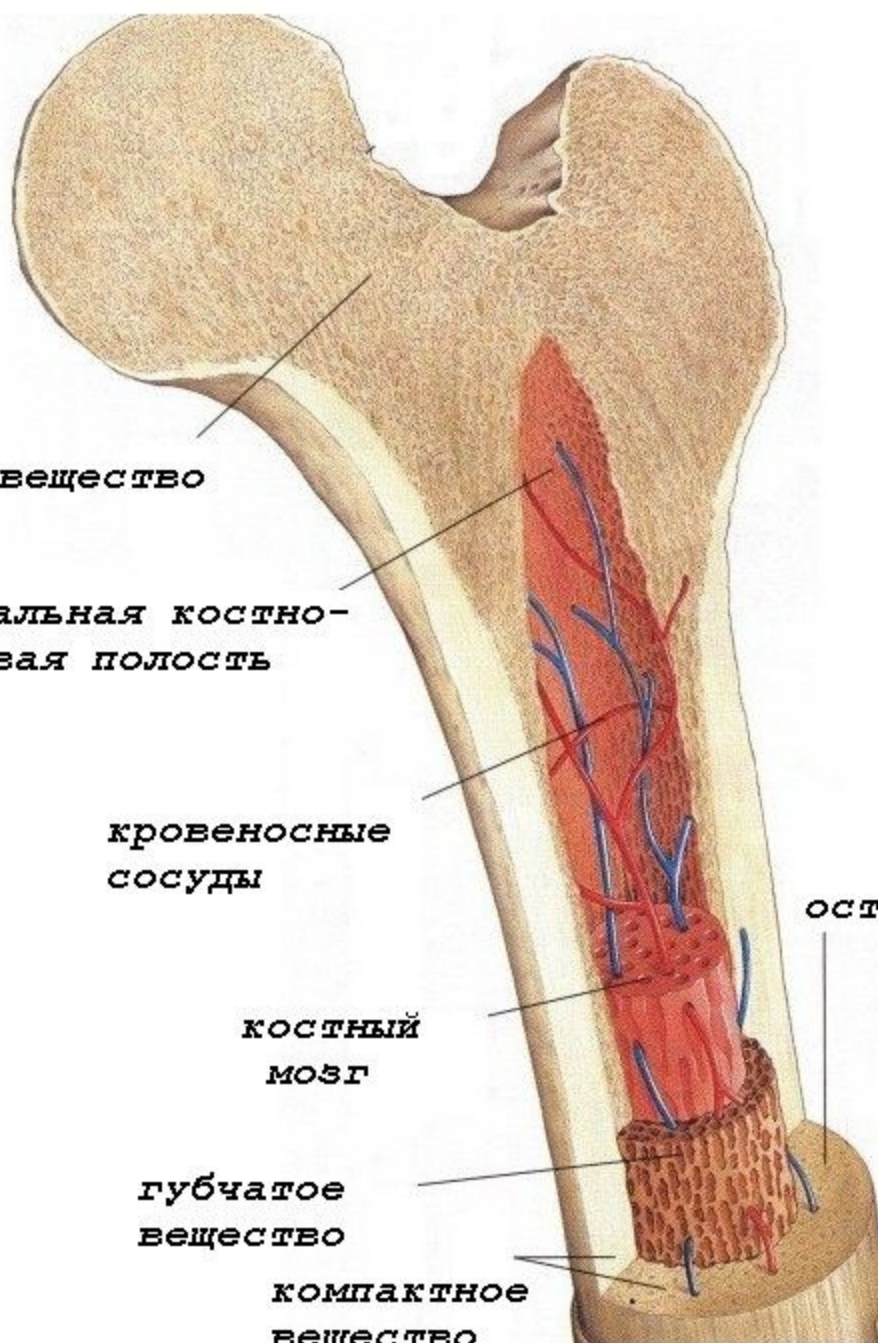
базофил

эозинофил

нейтрофил

костный
мозг

артерия



СЕЛЕЗЕНКА

содержит до 25% от общего числа ЛФ.

Паренхима представлена белой и красной пульпой

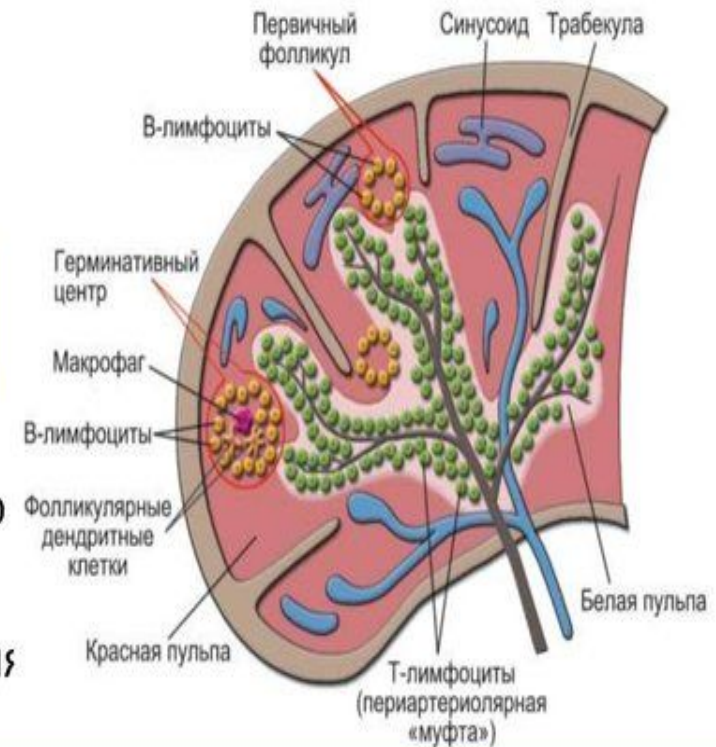
Белая пульпа – место реализации ИО на АГ, попадающие из крови.

В белой пульпе- различают тимусзависимую область расположена вокруг артериол(из Т-л), и В-зависимую область(в лимфоидных фолликулах) .

В селезенке - оптимальные условия для формирования ИО по гуморальному типу.

Красная пульпа – депо ЭР, содержит большое количество ПК, МФ.

Четкой границы между областями нет, что обеспечивает возможность активной миграции клеточных элементов.



Функция

- ✓ распознавание АГ
- ✓ АГ-зависимая пролиферация
- ✓ дифференцировка Т- и В-л
- ✓ продукция и секреция специфических АТ

Селезенка (splen)

Является наиболее крупным органом иммунной системы, длина которого достигает 12 см, а вес — 150—200 г.

Нахождение:

В левом подреберье, имеет характерный буровато-красный оттенок, уплощенную вытянутую форму и мягкую консистенцию. Сверху ее покрывает фиброзная оболочка, срастающаяся с серозной оболочкой (брюшиной), расположение интраперитонеально.

Строение:

1. Поверхности - диафрагмальная и висцеральная.

2. Ворота селезенки — находится в центре висцеральной поверхности — место проникновения сосудов (селезеночные артерия и вена) и нервов, питающих и иннервирующих орган.

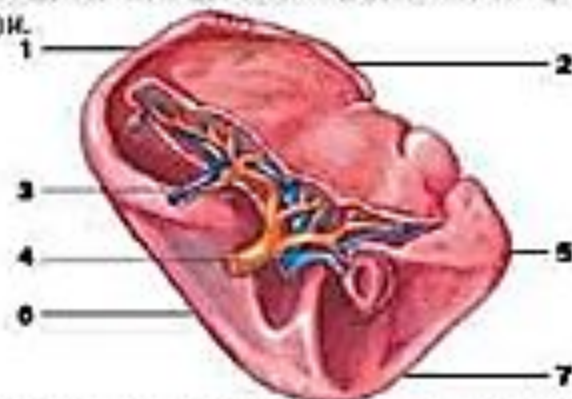
3. Паренхима селезенки - белая пульпа (мякоть), состоящая из лимфоидных фолликулов селезенки и красная пульпа, составляющая 75—85% от общей массы органа, образована венозными синусами, эритроцитами, лимфоцитами и другими клеточными элементами.

Функции селезенки:

1. Разрушение эритроцитов, закончивших жизненный цикл.

2. Иммунологическая (дифференцирование В- и Т-лимфоцитов).

3. Депо крови.

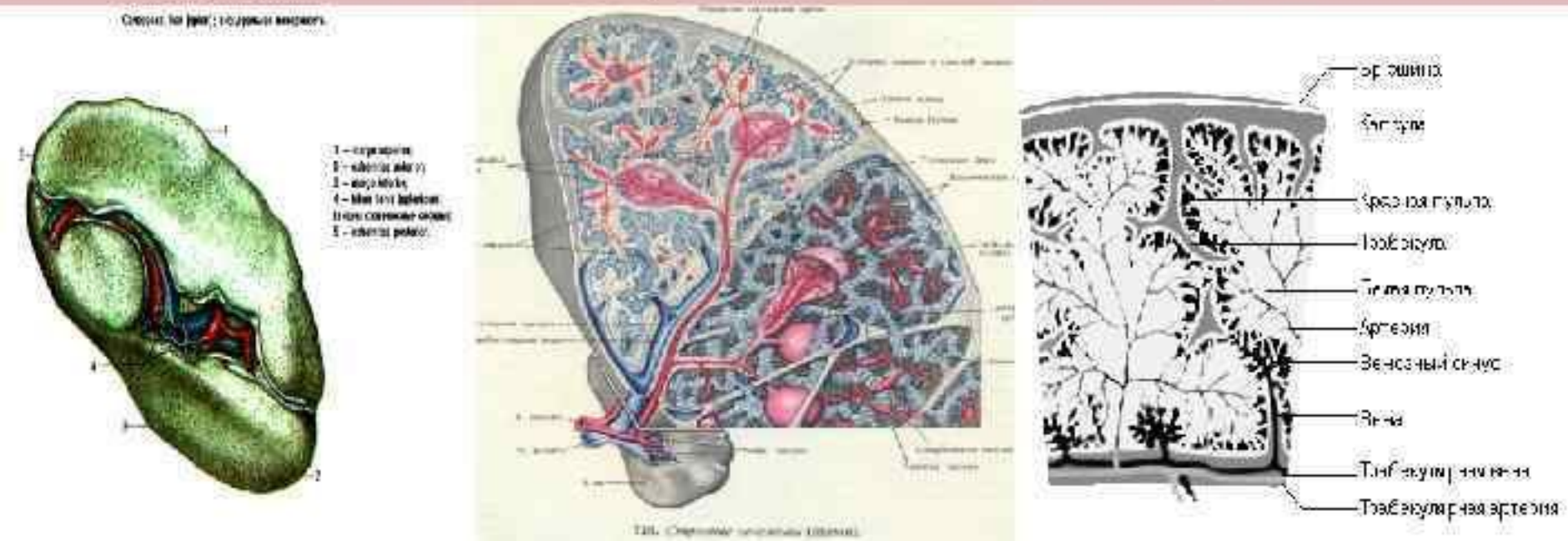


- 1 — диафрагмальная поверхность; 2 — верхний край;
3 — ворота селезенки;
4 — селезеночная артерия; 5 — селезеночная вена;
6 — нижний край; 7 — висцеральная поверхность

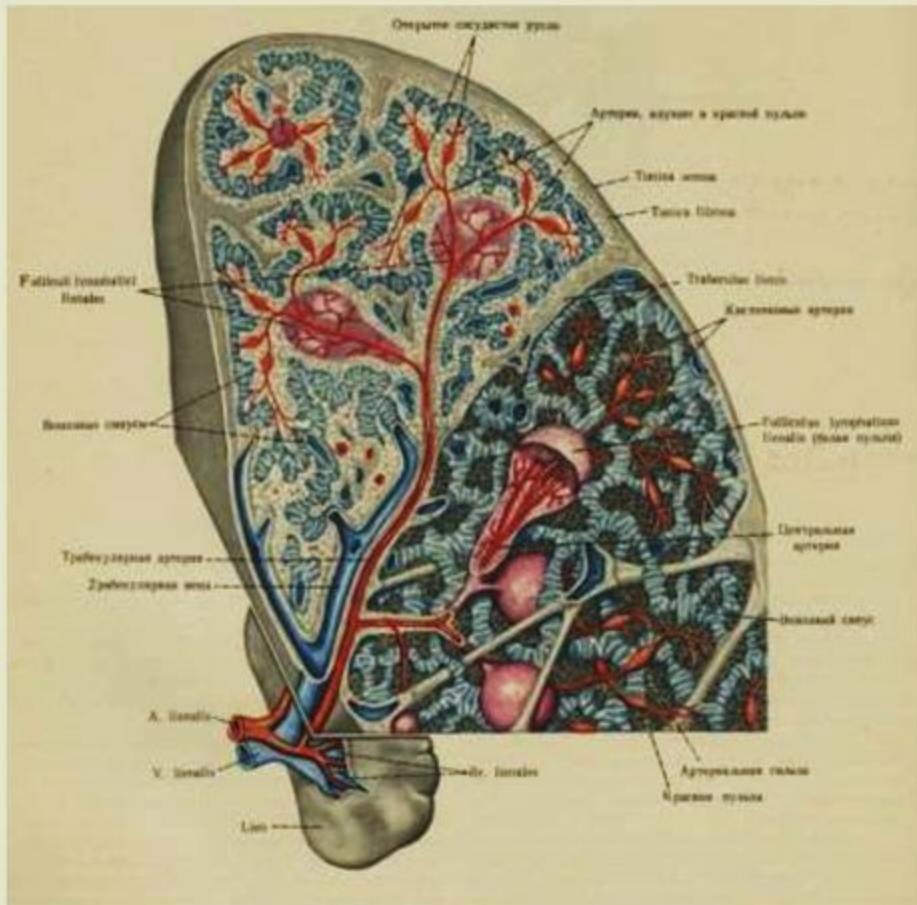


- 1 — фиброзная оболочка;
2 — трабекула селезенки;
3 — лимфоидные фолликулы селезенки;
4 — венозные синусы;
5 — белая пульпа; 6 — красная пульпа

Селезенка - орган иммунной системы. Через селезенку человека ежеминутно протекает 700-800 мл крови. Селезенку можно назвать фильтром кровеносной системы. Это единственный орган, лимфоидные образования которого (лимфоидные узелки, муфты, эллипсоиды) окружают конечные разветвления кровеносных сосудов и осуществляют иммунный контроль крови, протекающей по селезеночным сосудам из аорты в воротную вену. Селезенка является главным источником антител при внутривенном введении антигена. Частичная или полная утрата селезенки отнюдь не безразлична для организма, как это считалось ранее, а ведет к значительному повреждению иммунной системы. В организме человека за сутки образуются 10.000 бластных клеток. Это потенциально раковые клетки. Они проходят через селезенку, где уничтожаются. Следовательно, селезенку правомочно считать **третьей линией иммунной защиты**.

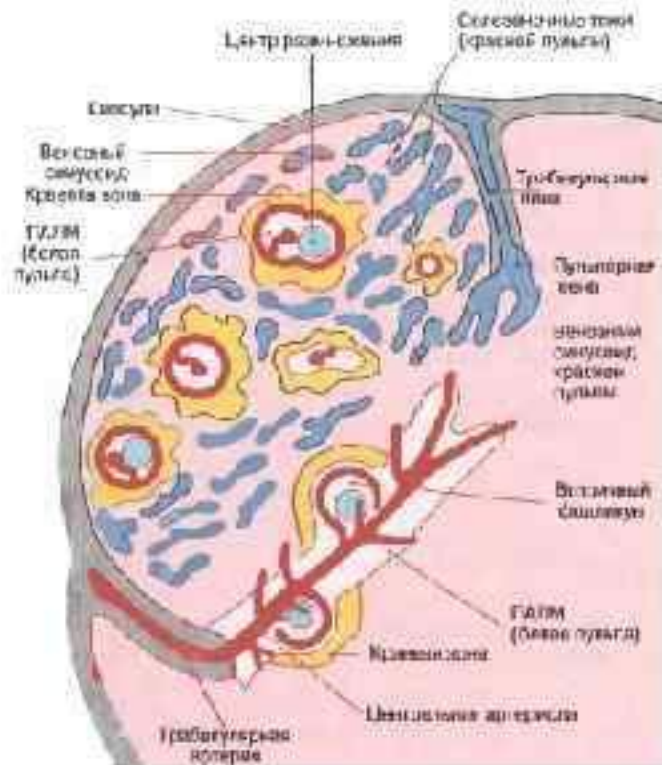


Внутреннее строение селезенки



- Серозная оболочка - *tunica serosa*
- Капсула (фиброзная оболочка) - *capsula (tunica fibrosa)*
- Трабекулы селезенки - *trabeculae splenicae*
- Пульпа селезенки - *pulpa splenica (pulpa lienalis)*
- Красная пульпа - *pulpa rubra*
 - Белая пульпа - *pulpa alba*
 - Кисточки - *penicilli*
- Селезеночные лимфоидные узелки - *noduli lymphoidei splenici (lienales)*

Строение и функции селезенки



Белая пульпа состоит из лимфоидной ткани, в которой Т-клетки непосредственно окружают центральную артериолу, а В-клетки образуют первичные (нестимулированные) или вторичные (стимулированные) фолликулы. Вторичные фолликулы содержат центры размножения и клетки иммунологической памяти.

В краевой зоне локализованы специализированные макрофаги и В-лимфоциты отвечающие на Т-независимые антигены.

СЕЛЕЗЕНКА

Лимфоидный фильтр в системе кровообращения.

Место продукции антител на циркулирующие клеточные и растворимые антигены, поступающие в селезенку с током крови.

Возникает из капсулы и отходящих от нее трабекул – опоры для красной и белой пульпы.

Красная пульпа – совокупность элементов кровотока (эритроциты, лейкоциты, отдельные АОК).

Белая пульпа – лимфоидная ткань, в которой лимфоидные узелки, вокруг артериол.

Место уничтожения инфицированных АГ (в красной пульпе).

Место кладбище эритроцитов.

Занимает почти четверть лимфоидной

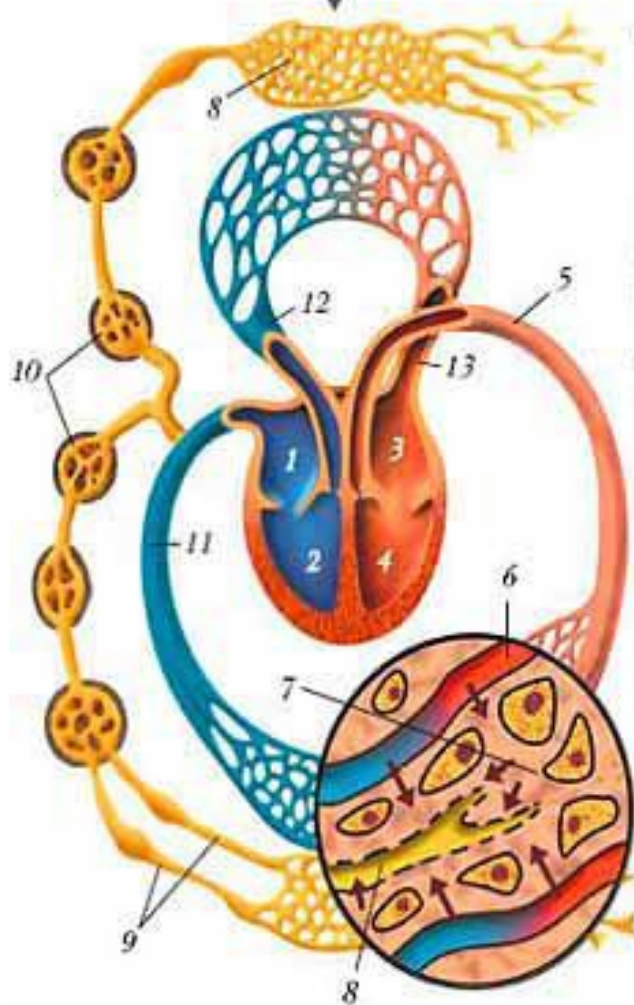


Лимфоидные образования селезенки и взаимоотношение с кровеносными сосудами (схема): 1 - фиброзная оболочка; 2 - трабекула селезенки; 3 - венозные синусы селезенки; 4 - эллипсоидная макрофагальная муфта; 5 - кисточковидная артериола; 6 - центральная артерия; 7 - лимфоидный узелок; 8 - лимфоидная периартериальная муфта; 9 - красная пульпа; 10 - пульпарная артерия; 11 - селезеночная вена; 12 - селезеночная артерия.

Лимфатическая система – это глобальная очистительная структура, которая забирает яды и патогены из всех тканей и органов тела.

Лимфатическая система ►

Движение крови, межтканевой жидкости и лимфы в организме



сердце:

- 1— правое предсердие;
- 2— правый желудочек;
- 3— левое предсердие;
- 4— левый желудочек;

поступление жидкости к тканям: 5— аорта и артерии

образование тканевой жидкости и лимфы в тканях (показано стрелками):

- 6— кровеносный капилляр;
- 7— тканевая жидкость;
- 8— лимфатический капилляр;

отток лимфы в кровь:

- 9— лимфатические сосуды;
- 10— лимфатические узлы;
- 11— вены большого круга кровообращения, куда впадает лимфа;

движение крови по малому кругу:

- 12— легочная артерия;
- 13— легочная вена.

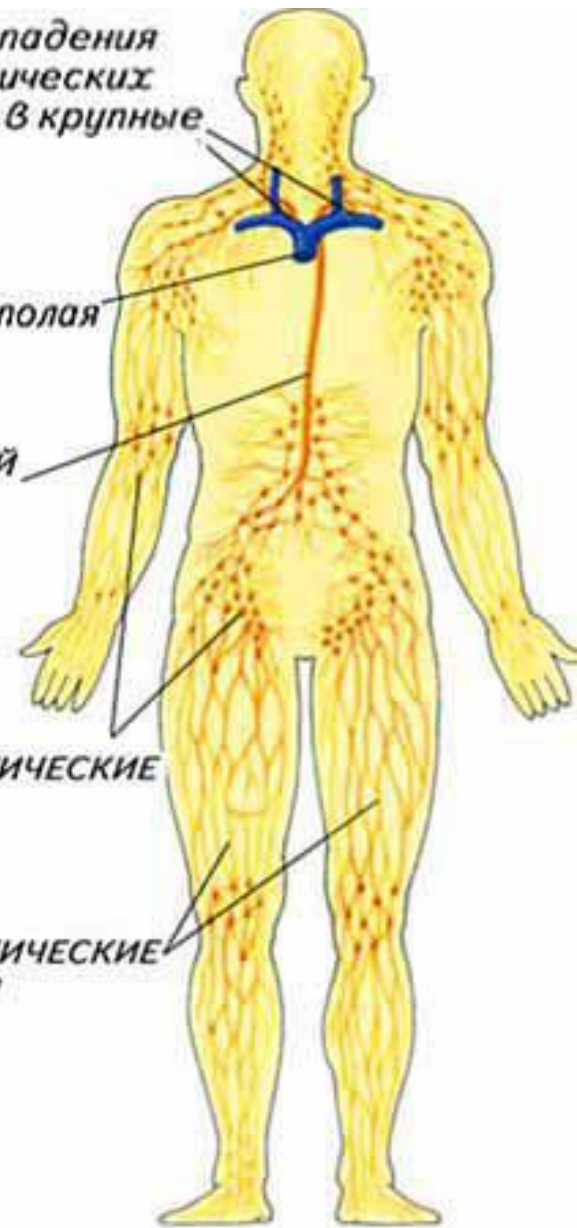
Места впадения лимфатических сосудов в крупные вены

Верхняя полая вена

ГРУДНОЙ ПРОТОК

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ

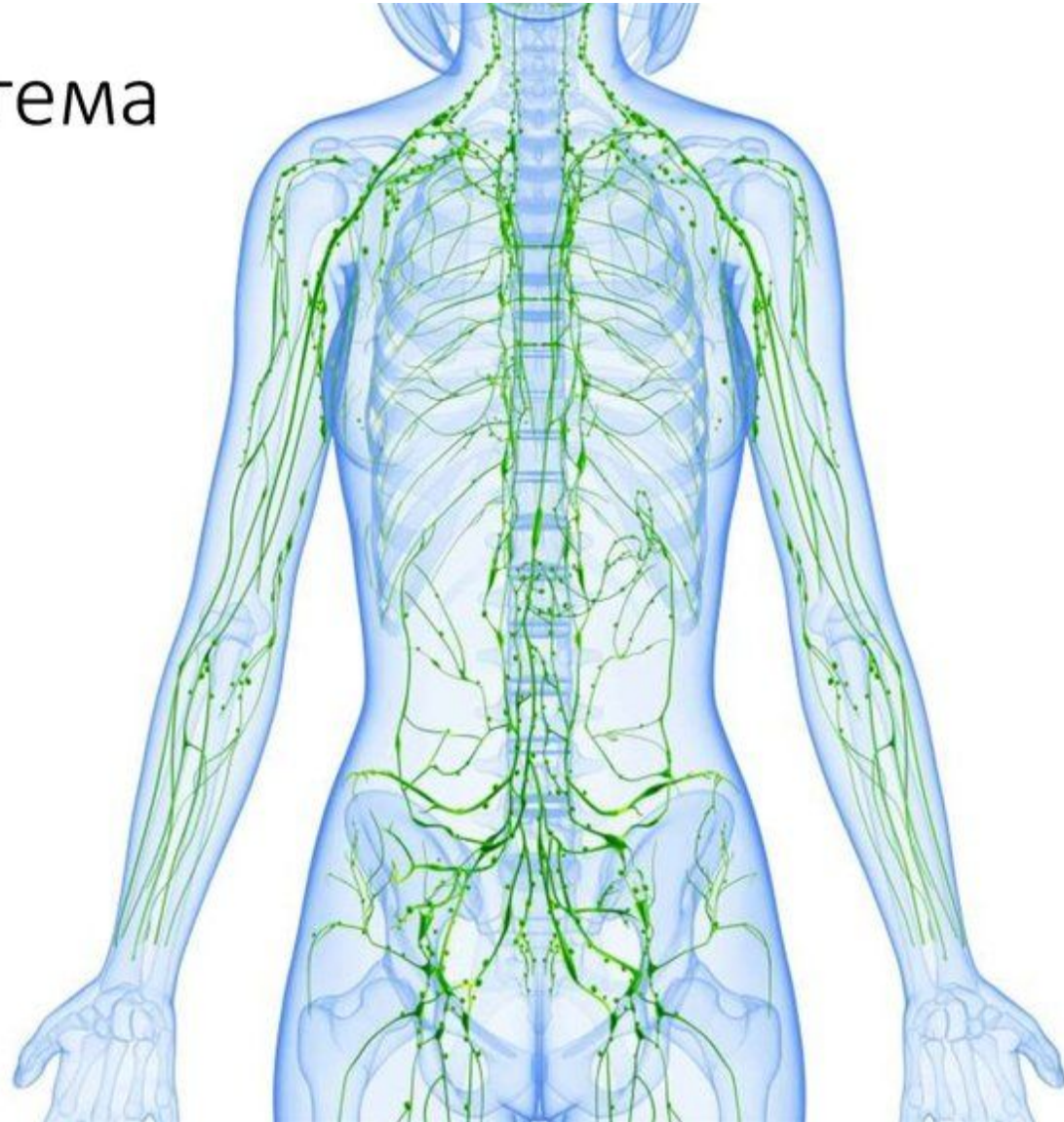


Лимфатическая система

Лимфатическая система — часть сосудистой системы у позвоночных животных и человека, дополняющая сердечно-сосудистую систему

Лимфатическая система транспортирует тканевую жидкость и белки.

Жидкость, циркулирующая в лимфатических сосудах, называется лимфой.

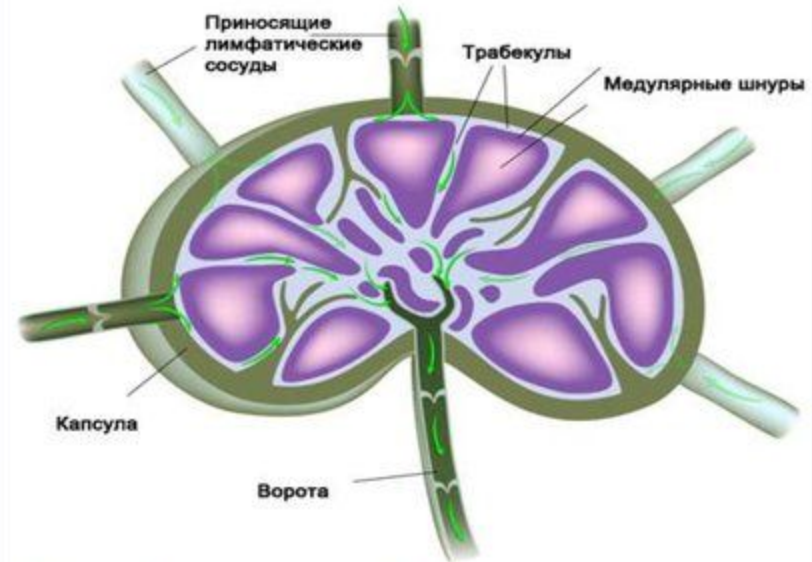


Лимфатические узлы

- Лимфатические узлы – органы периферической иммунной системы.
- Располагаются группами вокруг кровеносных сосудов.
- Выполняют роль механических и биологических фильтров организма.



Лимфатический узел в разрезе



Лимфатический узел снаружи покрыт соединительнотканной капсулой. Внутри узла отходят тонкие перегородки – трабекулы, соединяющиеся между собой в глубине узла и формирующие отдельные синусы узла. На разрезе видны периферическое корковое вещество и центральное – мозговое.

Функции лимфоузлов:

Барьерная. Первыми реагируют на контакт с повреждающим агентом.

Фильтрационная. В них происходит задержка поступающих током лимфы микробов, опухолевых клеток, инородных частиц.

Иммунная. Связана с выработкой в лимфатических узлах иммуноглобулинов и лимфоцитов.

Синтетическая. (синтез специального лейкоцитарного фактора, стимулирующего размножение клеток крови).

Обменная. Лимфатические узлы принимают участие в процессе пищеварения, в обмене жиров, белков, углеводов и витаминов.

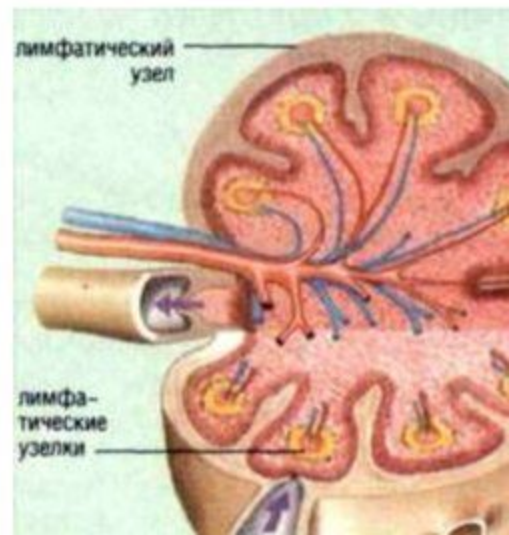
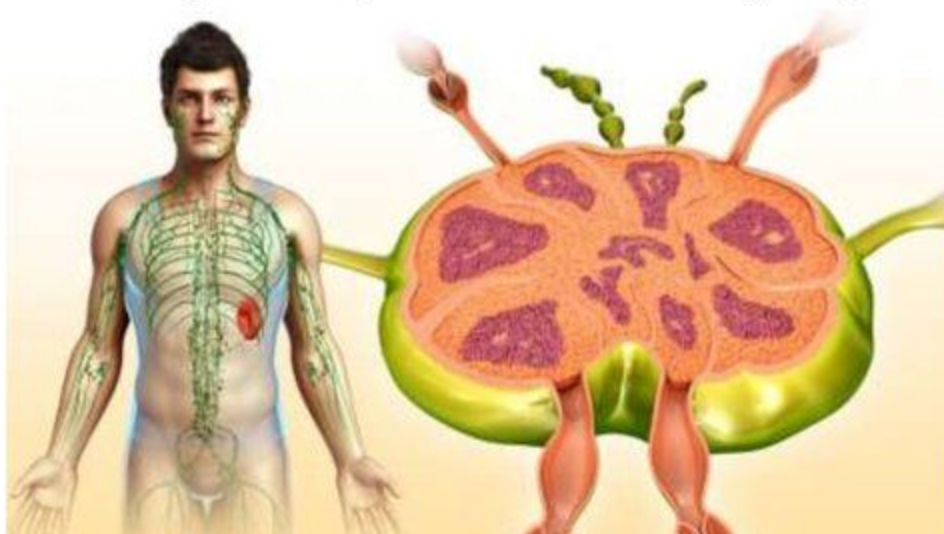
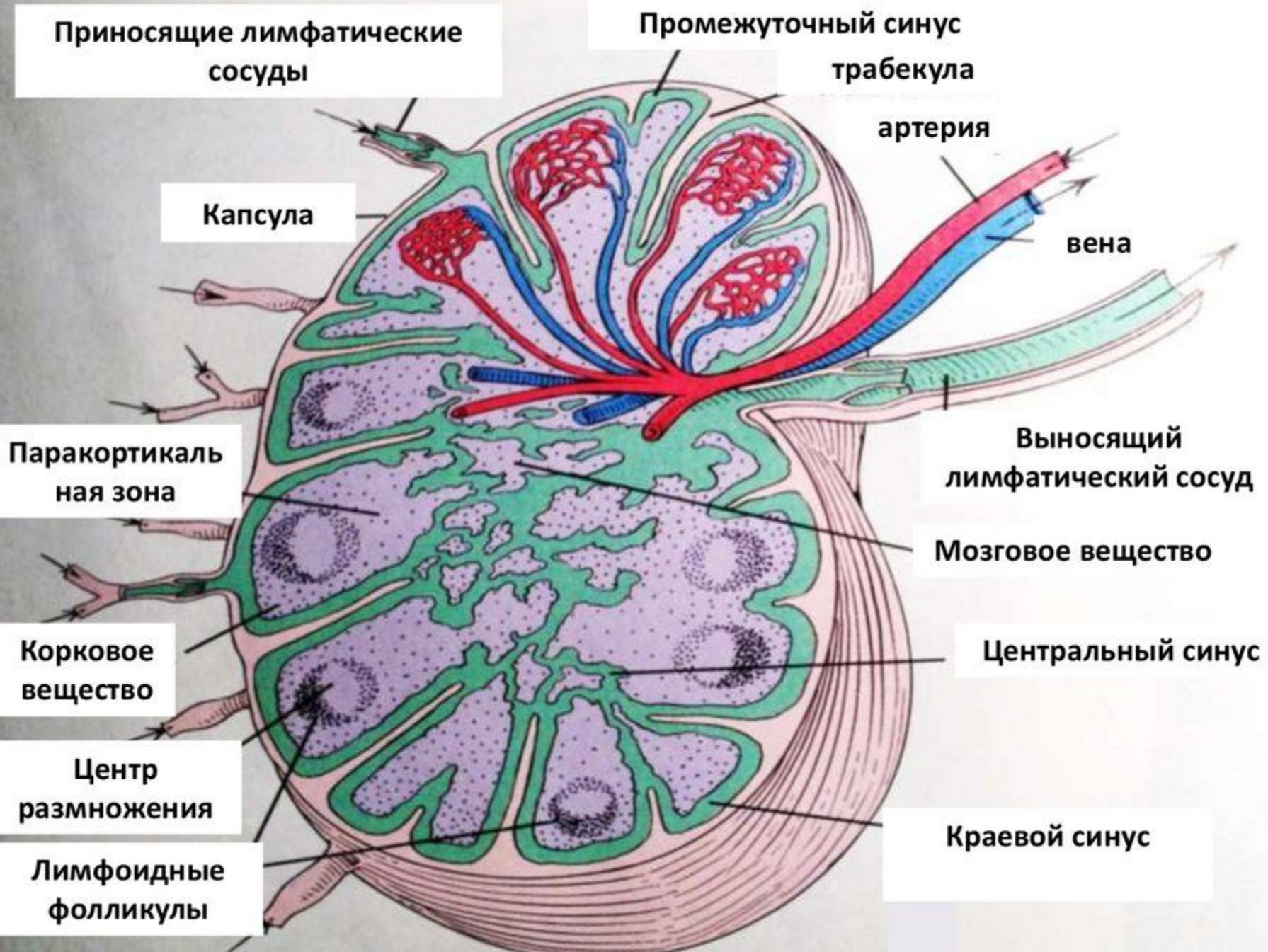
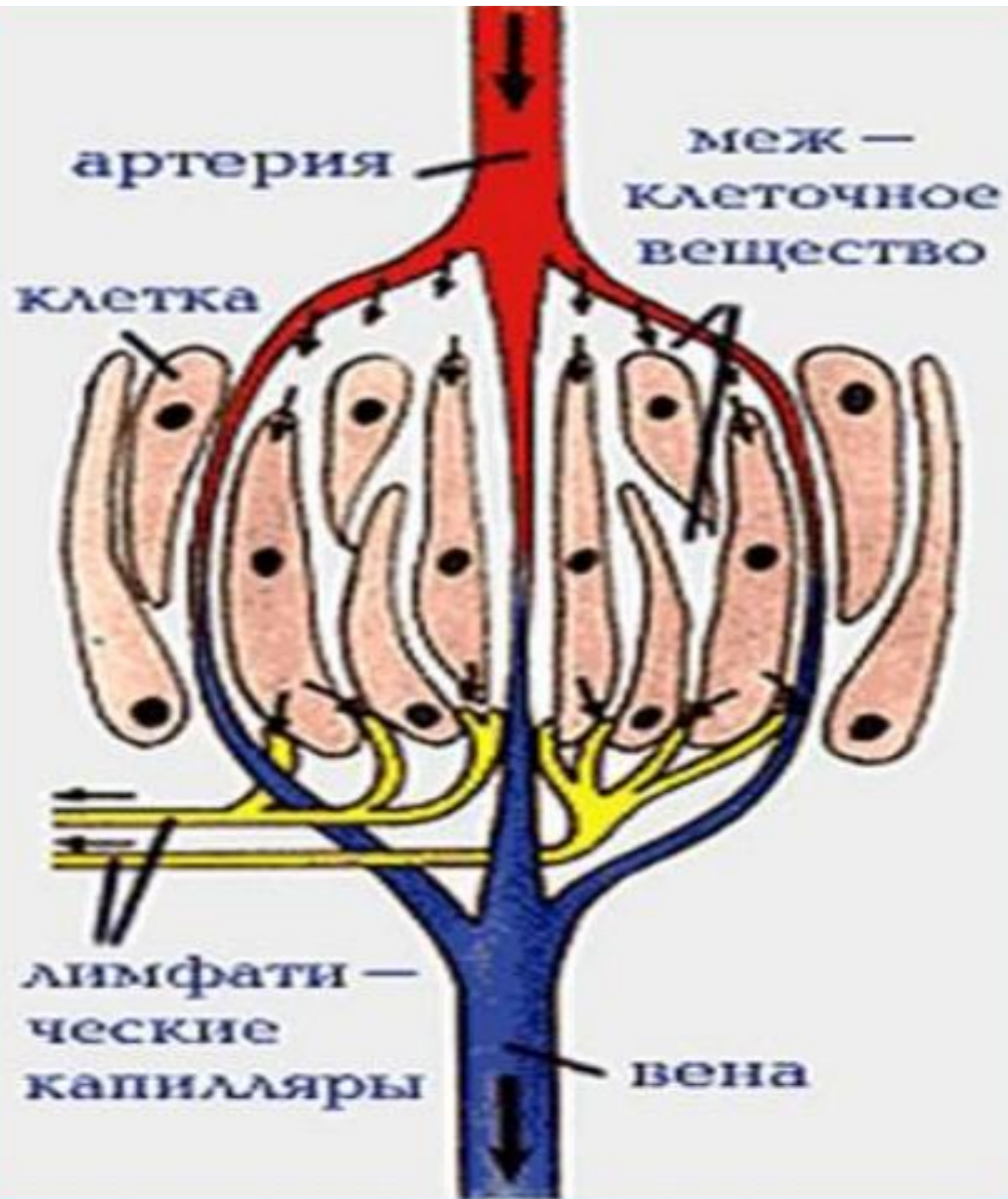


СХЕМА СТРОЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА

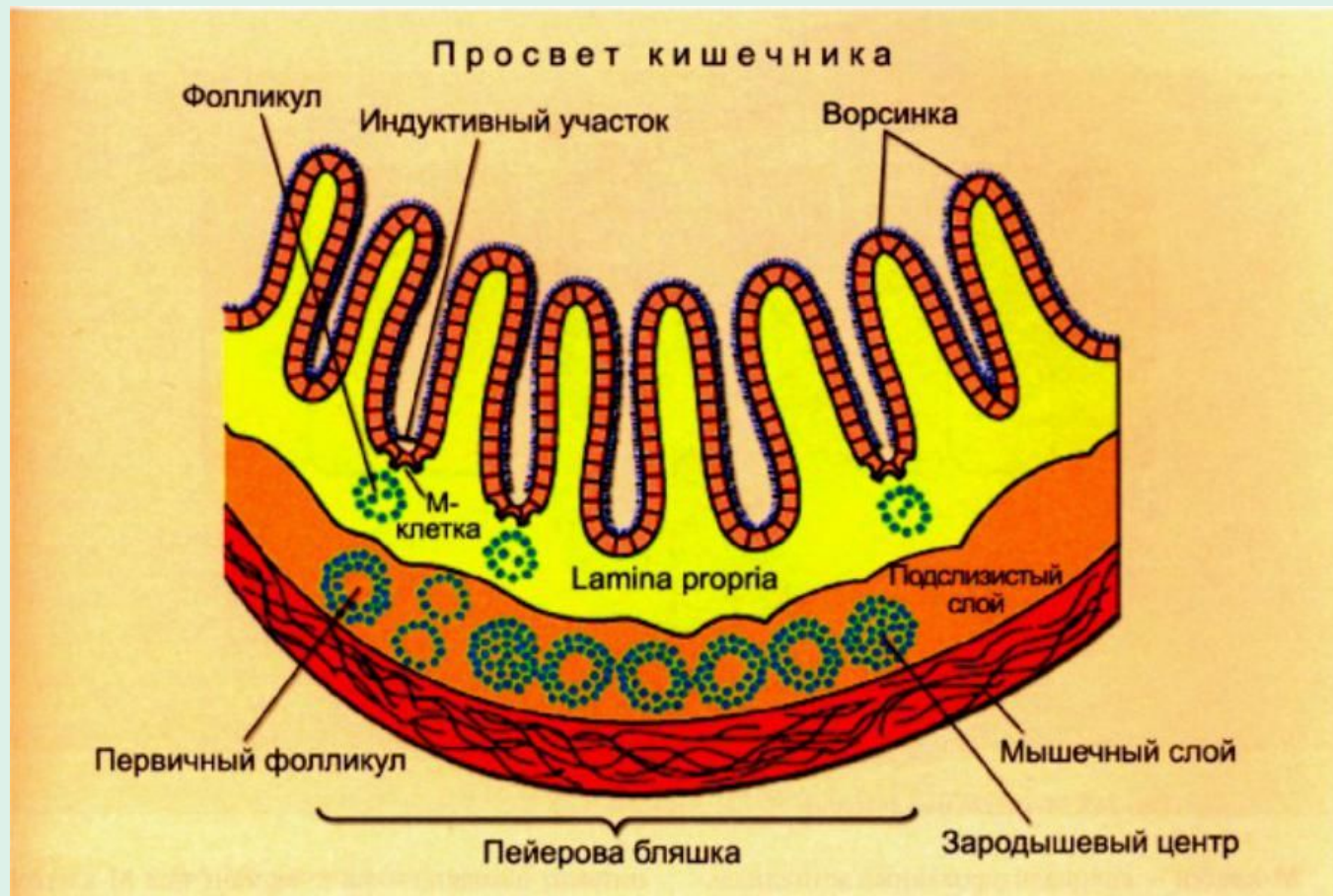




Пейеровы бляшки — иммунокомпетентные органы тонкой кишки человека, активно участвующие в распознавании антигенной структуры пищевого комка и формировании местного, преимущественно IgA-зависимого иммунного ответа. Пейеровы бляшки представляют собой совокупность отдельных зародышевых центров, окруженных плотными скоплениями лимфоцитов. Оттекающая из пейеровых бляшек по лимфатическим сосудам лимфа попадает в грудной лимфатический проток. Над пейеровыми бляшками расположены так называемые М-клетки, которые имеют неровную поверхность, цитоплазматические отростки, окружающие межэпителиальные лимфоциты, и обладают выраженной эндоцитарной активностью. Пероксидаза, введенная в кишечник, через 5 мин обнаруживается в М-клетках, а через 1 ч — между ними и лимфоцитами

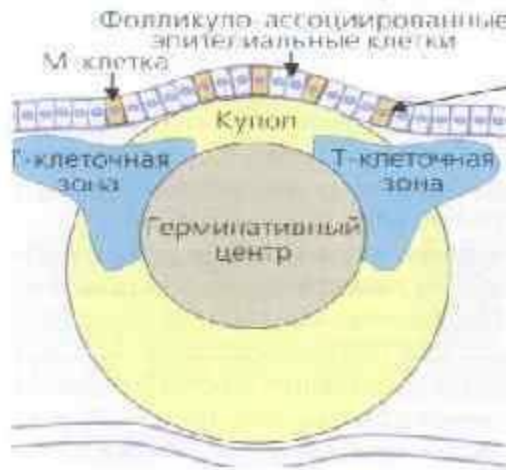
Пейеровы бляшки гистоморфологически состоят из купола с короной, фолликулов, расположенных под куполом, тимусзависимой зоной и связанной с ней слизистой оболочкой в форме грибовидных выступов.

Эпителий купола отличается наличием М-клеток, имеющих многочисленные микроскладки и специализирующихся на транспортировке антигенов. К ним примыкают Т-клетки фолликулов, которые также определяются в межфолликулярной зоне. Большая часть лимфоцитов представлена В-клетками фолликулов, основная функция которых заключается в продукции секреторных иммуноглобулинов классов А и Е.

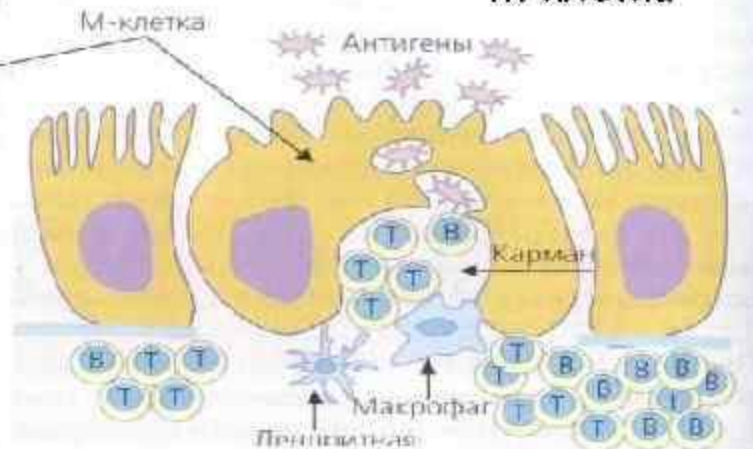


Пейеровы бляшки

Пейерова бляшка



М-клетка



происходит:

- дифференцировка В-л в ПК, продуцирующие АТ- IgA и IgE.
- При переносе IgA на поверхность слизистой оболочки в ЭК к ним присоединяются секреторные компоненты, защищающие молекулы секреторного АТ (sIgA) от переваривания.

АГ проникают из просвета кишки через М-клетки. Они захватывают АГ в просвете органа и путем **трансцитоза** переносят его к АПК.

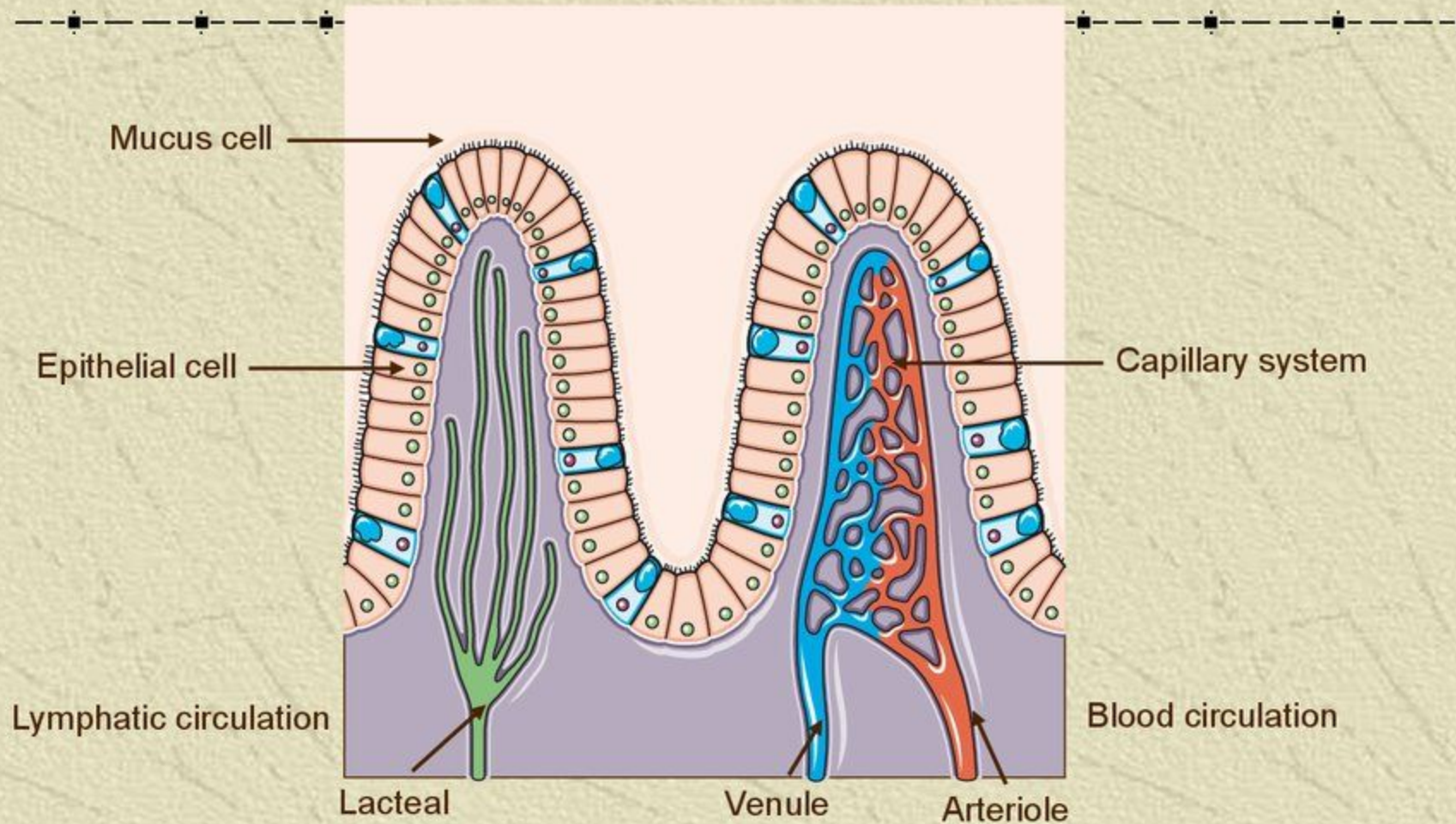
М-клетки имеют карман, заполненный, **МФ и ДК, Т-л, В-л**

МФ и ДК перерабатывают АГ и передают его Т- и В-л, реализующим, клеточный и гуморальный ИО.

Между ЭК слизистой оболочки находятся отдельно расположенные внутриэпителиальные Т-л ($\gamma\delta$ Т-л), распознающие АГ без предварительной их обработки и презентации АПК.

Остальной клеточный состав представлен CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитами и NK-клетками.

Строение ворсинки

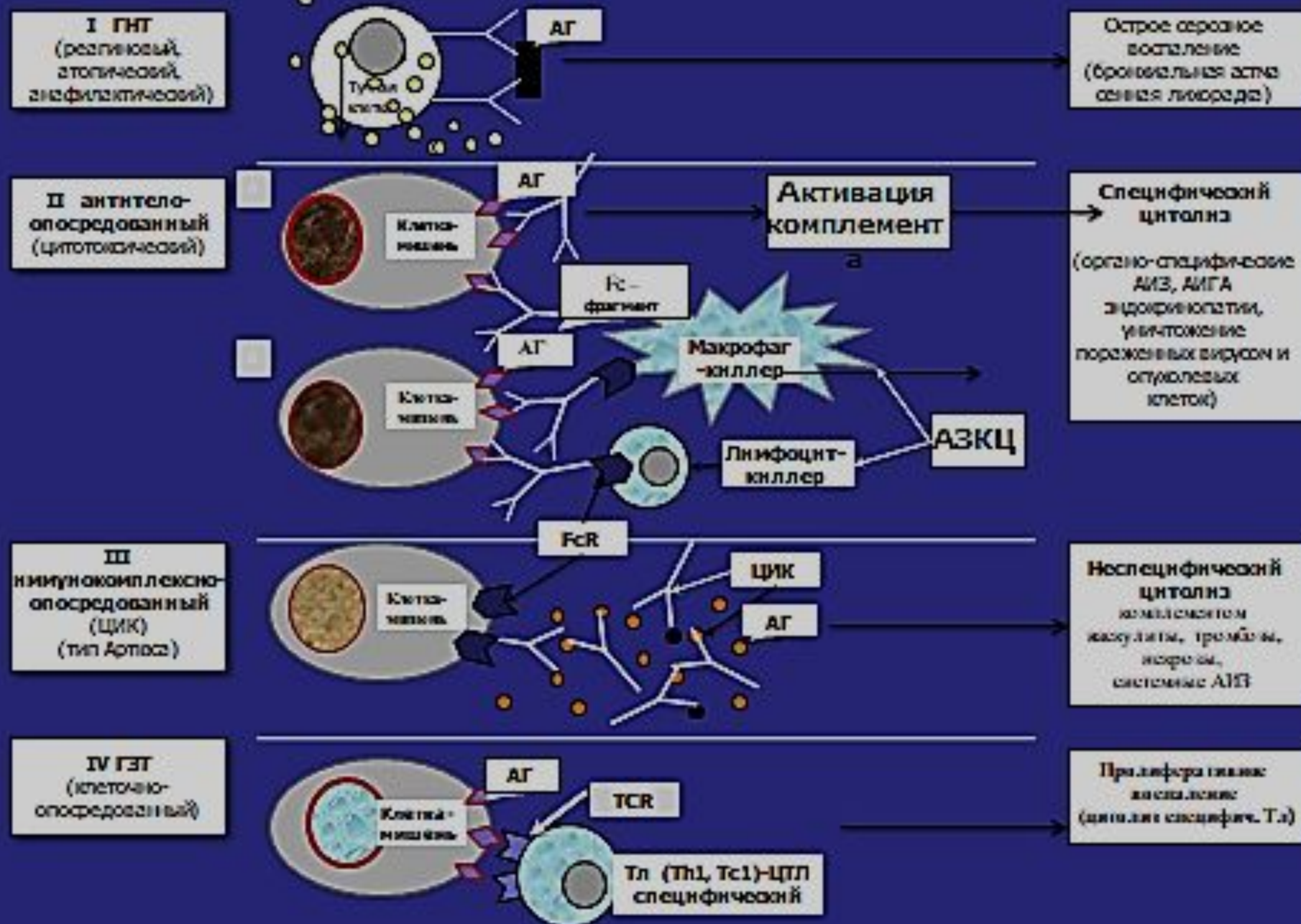


Нарушения иммунной системы

- **Иммунодефициты**
 - Первичные
 - Вторичные

Частые инфекции, Опухоли, полипы, кисты
- **Аутоиммунные заболевания**
 - 1. СКВ
 - 2. Ревм. артрит
 - 3. СД
 - 4. Заболевания щит. железы
 - 5. Заболевания почек
- **Аллергические заболевания**
 - 1. Бронхиальная астма
 - 2. Отек Квинке
 - 3. Атопический дерматит
 - 4. Крапивница,

ТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ



Первичный иммунный ответ

этапы

Неспецифическая фаза – 1-й эшелон защиты

1. Патоген попадает через поврежденные барьеры (кожа, слизистые) 
2. Формирование воспаления (с участием клеток соединительной ткани и крови)
3.  Освобождение и синтез клеточных и гуморальных медиаторов воспаления : эйкозаноидов, активных форм кислорода, каскадных систем плазмы, **ЦИТОКИНОВ**). Фагоцитоз. Естественные АТ 

Специфическая фаза первичного иммунного ответа:

- Поглощение и процессирование чужеродного белка дендритными клетками (фрагментация белка– вырезание эпитопов) и комплексирование их с HLA- II молекулой)
- Экспрессия эпитопа в комплексе с HLA- II на мембрану с целью выбора (селекции) случайно генетически оптимального клона Т-хелпера.
- Накопление избранного клона с помощью ИЛ2, выделяемого хелпером

ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

I ФАЗА – ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ФАЗА
формируется взаимодействие АГ-АТ,
специфических АТ

II ФАЗА – ПАТОХИМИЧЕСКАЯ ФАЗА
дегрануляция, выброс медиаторов
аллергического воспаления
в клетках-мишенях

III ФАЗА – ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
действие медиаторов воспаления
на организм

Аллергические реакции I типа

Стадия клинических проявлений.

Основные эффекты медиаторов:

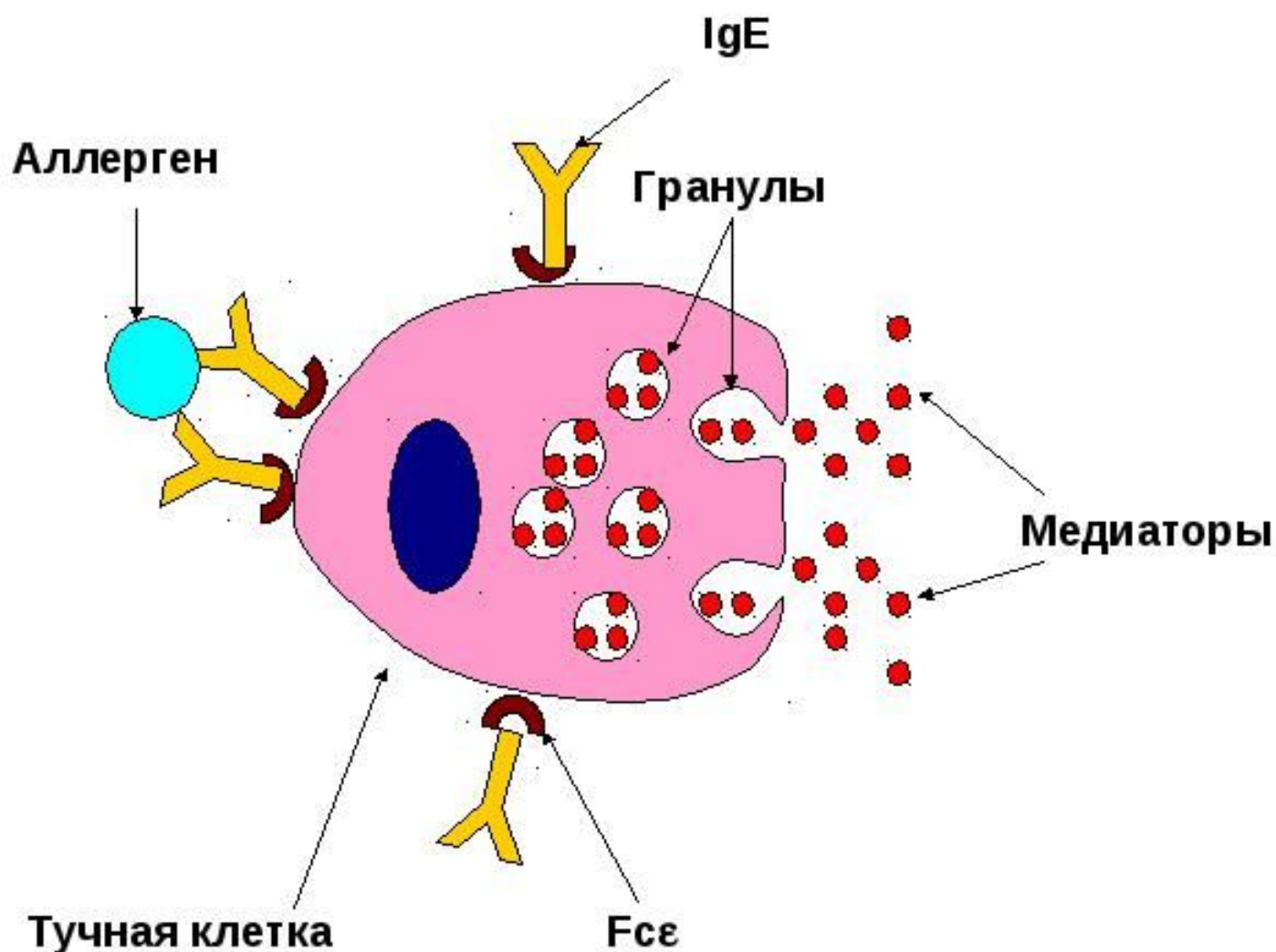
- повышение проницаемости микроциркуляторного русла, что сопровождается выходом жидкости из сосудов с развитием отека и серозного воспаления
- расширение артериол (покраснение)
- гиперсекреция слизи
- спазм гладкой мускулатуры
- зуд и боль

Примеры: отек Квинке, крапивница, бронхиальная астма, лекарственная аллергия, анафилактический шок.

Значение способа проникновения аллергена и его дозы в развитии различных форм аллергических реакций, обусловленных антителами IgE

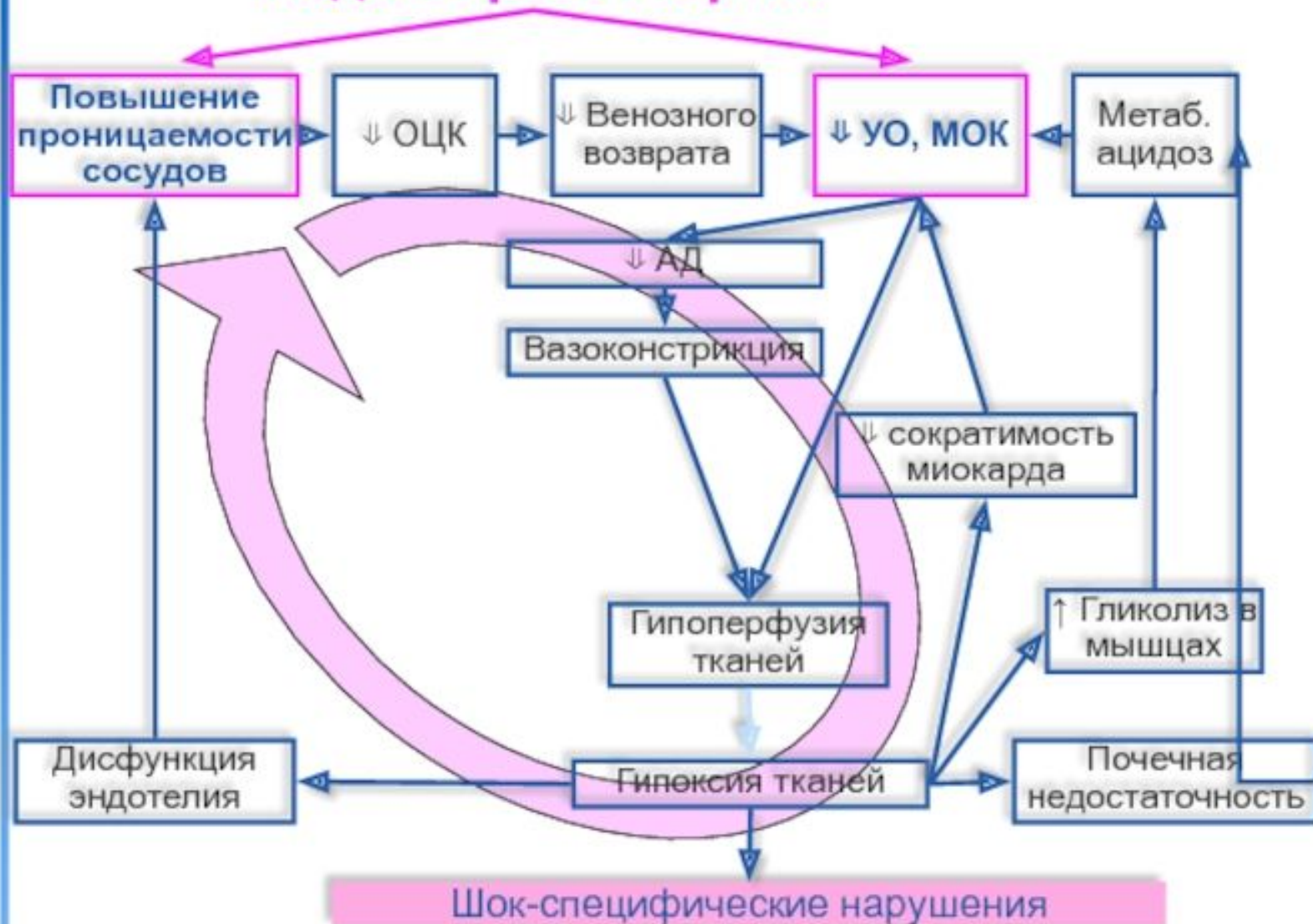
Локализация тучных клеток	Способ проникновения аллергена, доза	Характер реакции
Тучные клетки соединительной ткани	внутривенный, высокая доза	анафилактический шок; генерализованное выделение гистамина, расширение сосудов, падение кровяного давления; в крайних случаях - коллапс, смерть
	подкожный или внутрикожный, низкая доза	кожная аллергическая реакция; локальное выделение гистамина, вздутие, покраснение
Тучные клетки слизистой	через дыхательные пути, низкая доза	аллергический ринит при поражении верхних дыхательных путей; бронхиальная астма при поражении нижних дыхательных путей; спазм гладкой мускулатуры бронхов локальное расширение сосудов.
	через рот	Пищевая аллергия; сыпь, крапивница, спазм гладкой мускулатуры кишечника, рвота, понос.

I тип (анафилактический, реагиновый)

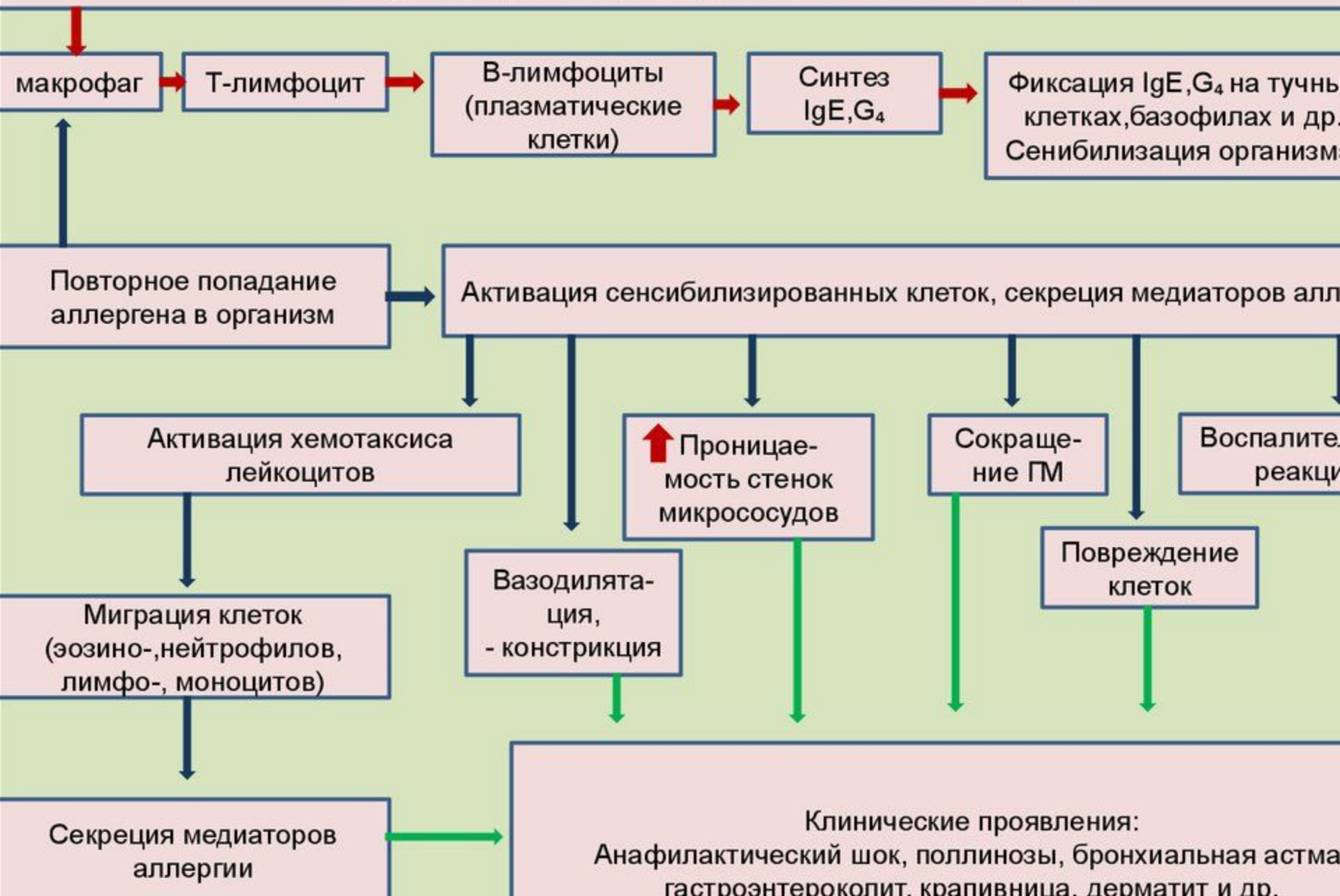


Анафилактический шок

Медиаторы аллергии



АГ (пыльца растений, трав, цветов, животные белки, ЛП)



Аллергическая реакция 1 типа

- IgE связываются мембраной тучных клеток и базофилов через высокоаффинные рецепторы. Перекрестное связывание IgE антигеном ведет к клеточной активации с последующим высвобождением накопленных и вновь синтезированных медиаторов. Последние включают гистамин, простагландины, лейкотриены (C4, D4 и E4, известные как медленно действующая субстанция анафилаксии, SRSA), кислые гидролазы, нейтральные протеазы, протеогликаны и цитокины (см. рис. 2822, р. 1632, НРЩ13). Медиаторы вовлечены во многие патофизиологические процессы, связанные с реакциями гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ), такие как вазодилатация, повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, хемотаксис нейтрофилов и других клеток воспаления.

- Клинические проявления каждой аллергической реакции в большой степени зависят от локализации и времени высвобождения выделенного медиатора.

Аллергические реакции II типа

В результате всех этих реакций во II патохимическую стадию появляются медиаторы аллергии:

- активированные по классическому пути (через комплекс АГ-АТ) компоненты комплемента: C4b2a3b; 3a, C5a; C567; C5678; C56789 – комплекс «мембранной атаки» В результате в мембране клетки образуется гидрофильный канал, через который начинают проходить вода и соли - комплемент-опосредованная цитотоксичность

- лизосомальные ферменты (из фагоцитов)
- антителозависимая клеточная цитотоксичность
- супероксидный анион-радикал

ПАТОГЕНЕЗ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ III ТИПА

(син.: иммунокомплексных, преципитиновых)

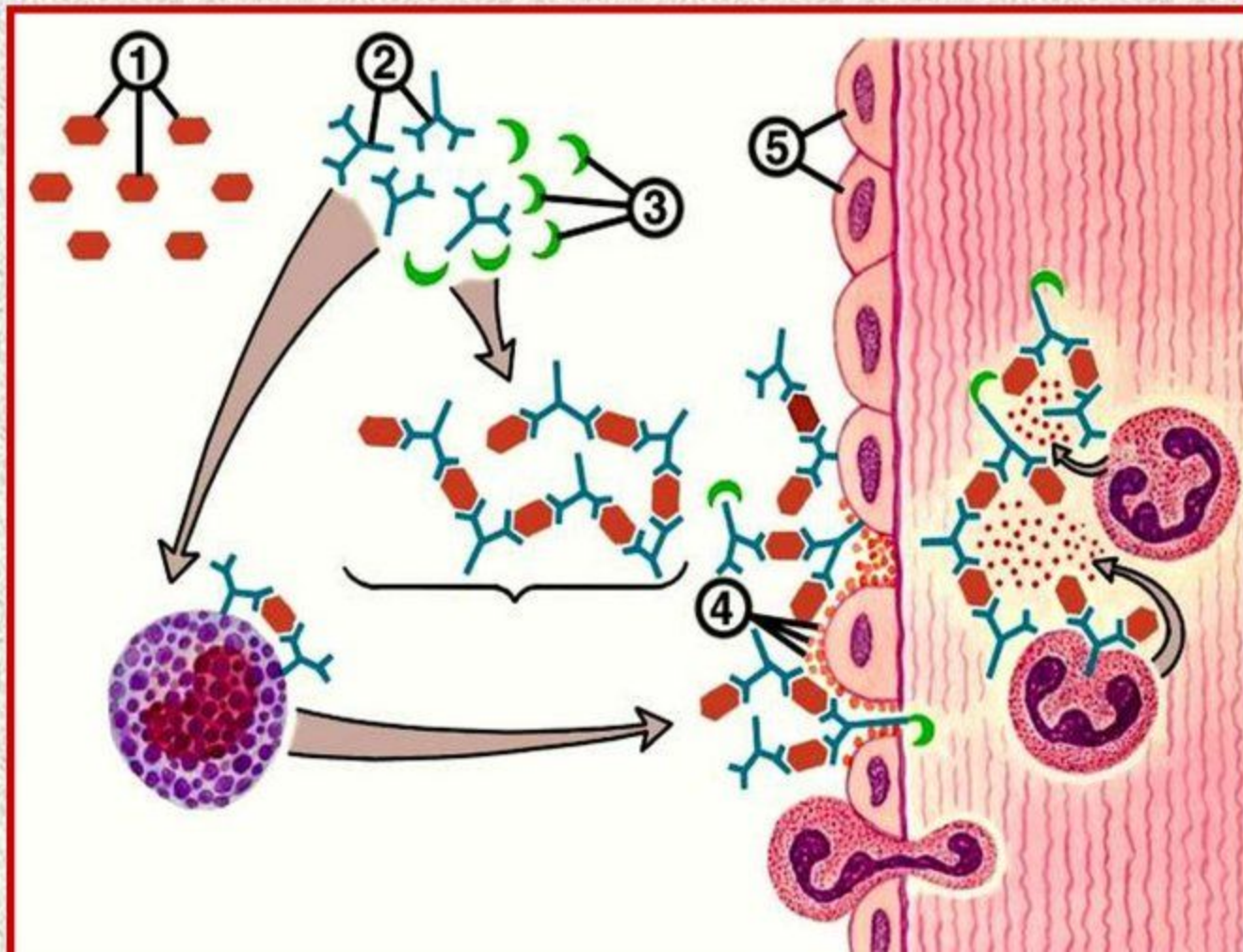


КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

системные болезни : аллергические формы : панкулитоподобный васкулит, узелкового периартериита

Третий тип аллергических реакции (иммунокомплексный)

Механизм развития аллергической реакции иммунокомплексного типа



- 1 – Антиген.
- 2 – Антитело.
- 3 – Комплемент.
- 4 – Тромбоциты.
- 5 – Эндотелиальные клетки.

Аллергические реакции III типа

Патофизиологическая стадия.

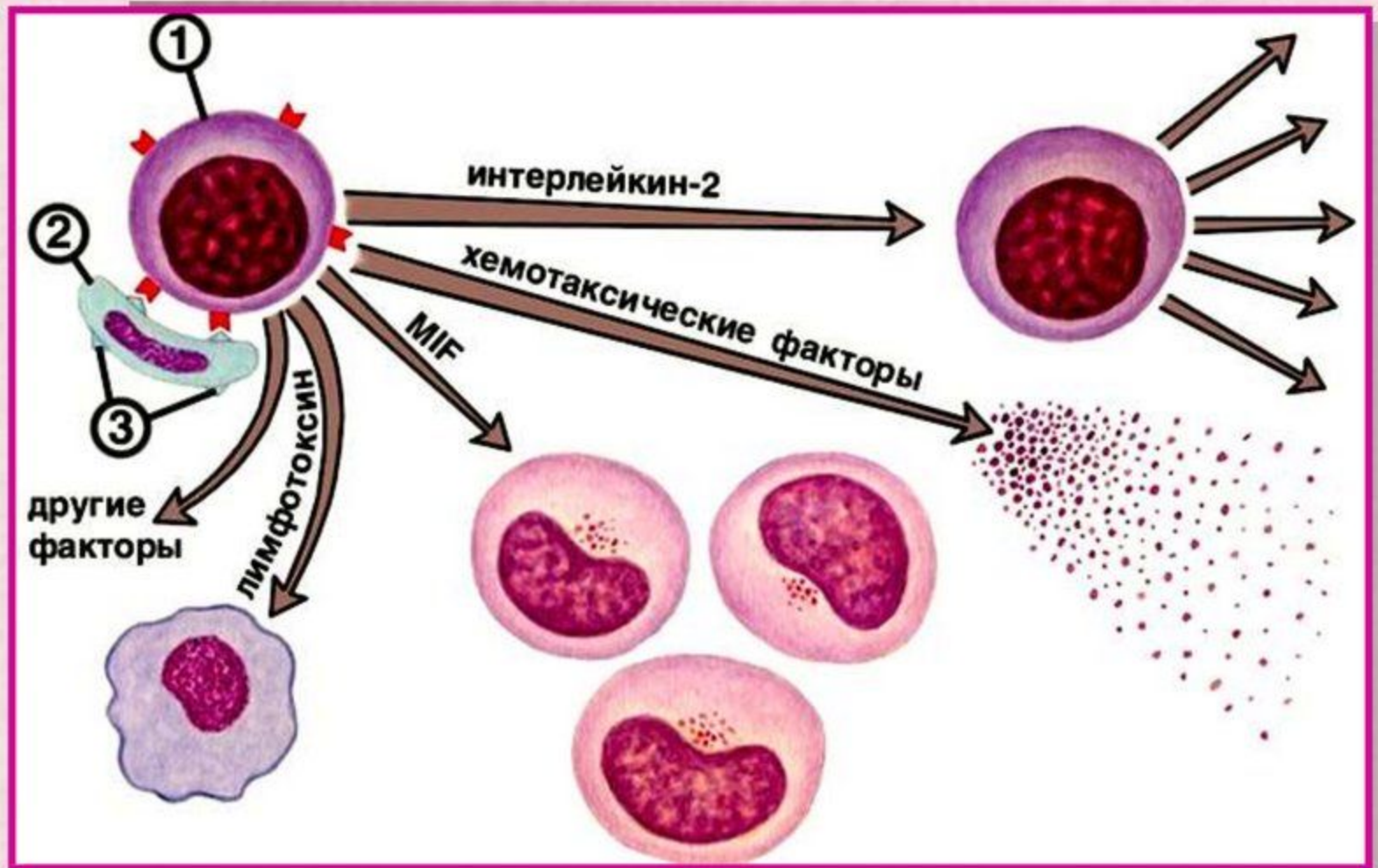
- В результате появления медиаторов развивается воспаление с альтерацией, экссудацией и пролиферацией;
- васкулиты, приводящие к появлению узловой эритемы, узелкового периартериита, гломерулонефрита;
- цитопении (например, гранулоцитопении);
- вследствие активации фактора Хагемана или/и тромбоцитов иногда происходит внутрисосудистое свертывание крови.

Основные медиаторы III типа аллергических реакций

Медиаторы	Эффекты
Система комплемента C3, C4, C5 C3b, C3a, C4a, C5a	усиливает иммунную адгезию ИК к фагоцитам; играет роль анафилотоксинов; повышает проницаемость сосудов, повышает фагоцитоз, активирует свёртывающую систему (агрегация тромбоцитов и активация фактора Хагемана)
Лизосомальные ферменты (в том числе протеазы)	Разрушение соединительной ткани, усиливает повреждение базальных мембран
Кинины (брадикинин)	↑ проницаемость мембран, ↑ адгезия, ↑ хемотаксис фагоцитов, боль
Гистамин, серотонин (из тучных клеток, тромбоцитов и базофилов крови)	повышает проницаемость сосудов, активируют C3a, C5a
Активные формы O ₂	ПОЛ

Четвёртый тип аллергических реакций (замедленного типа)

Механизм развития аллергической реакции замедленного типа



1. Лимфоцит

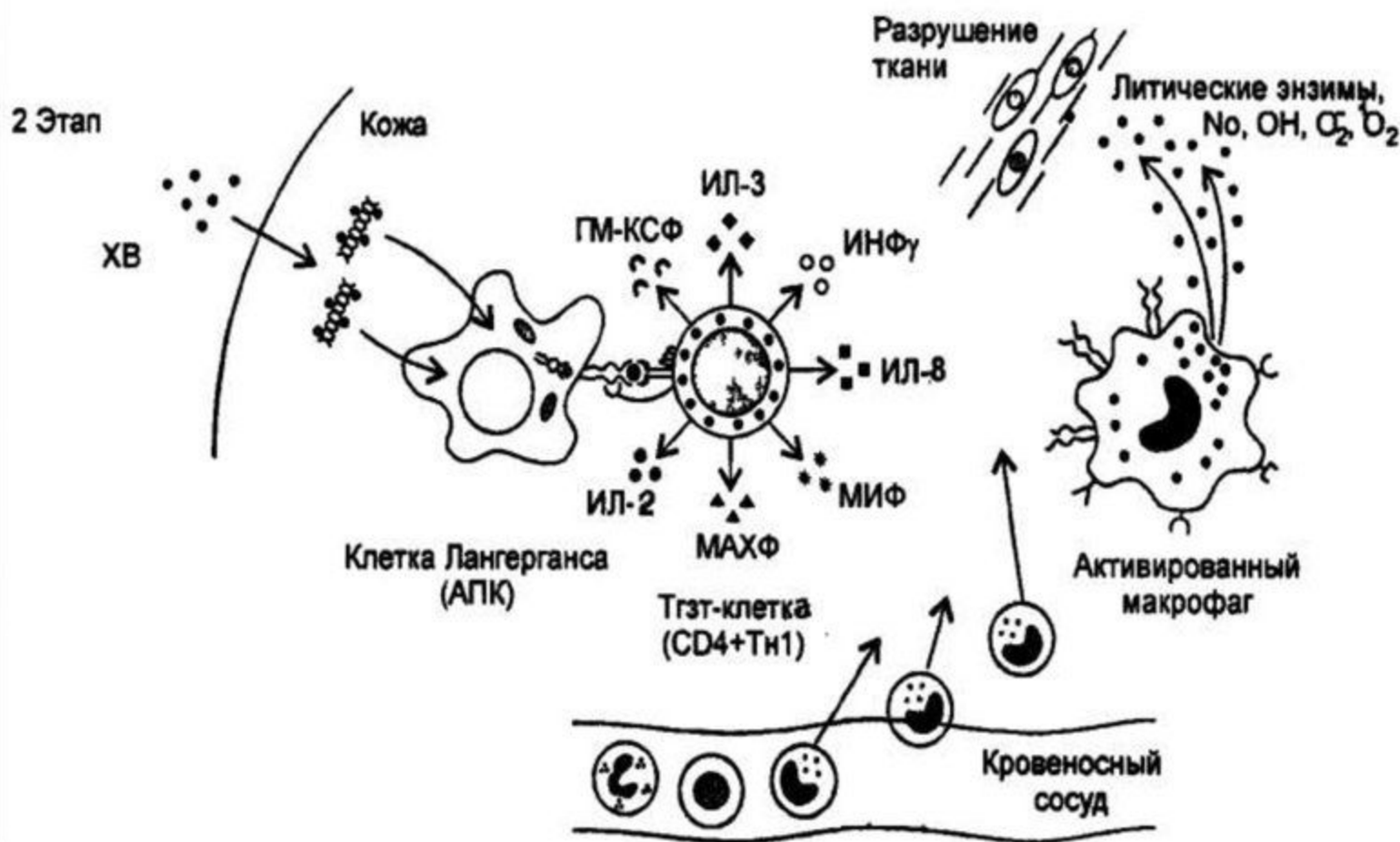
2. Клетка мишеня

3. Аллерген

Аллергия.

Механизмы развития аллергических реакций. Принципы диагностики и лечения аллергических заболеваний.

Механизмы развития реакции ГЗТ



При повторно контакте организма с аллергеном сенсибилизированные Т-лимфоциты Г индуцируют макрофагальную реакцию, приводящую к развитию локального воспаления и деструкции ткани.

Форма иммунного реагирования зависит от: наследственного предрасположения, вида АГ, пути поступления, дозы АГ, класса АТ, преморбидного фона. **Преморбидное** состояние, предболезнь — предшествующее и способствующее развитию болезни. Состояние на грани здоровья и болезни, когда защитные и приспособительные силы организма перенапряжены или резко

Характеристика преморбидного фона у детей с непродолжительной ремиссией и "не ответивших" на лечение рофероном-А (5 человек)

	Число больных	
	абсолютное	%
Отягощенный акушерский анамнез	5	100
Диспансерное наблюдение у невролога	2	40
Персистирующая герпесвирусная инфекция	5	100
Ожирение	3	60
Длительность заболевания более 10 лет	5	100
Генотип вируса 1в или 1в+1а	5	100

Антиген - макромолекула (белки, гликопротеины, полисахариды), состоит из эпитопов. **Эпитоп** – это участок антигена, который распознается иммунной системой (антителами, Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами). Каждое антитело специфично в отношении одного эпитопа. Антигены и эпитопы – как правило, чужеродные, но бывают антитела к собственным антигенам (аутоиммунные заболевания). **Паратоп** - часть молекулы антитела, распознающая эпитоп.

Большинство эпитопов, распознаваемых антителами или В-клетками – **конформационные**, трёхмерные структуры на поверхности молекул антигенов, которые точно совпадают по форме с соответствующими паратопами антител. Существуют также **линейные эпитопы**, которые определяются характерной последовательностью аминокислот (первичной структурой), а не пространственной организацией. Протяжённость эпитопа, который способен распознать В-лимфоцит - до 22 аминокислотных остатков. Т-клетки «узнают» эпитопы только в «связанном» состоянии - на поверхности антиген-представляющих клеток, где они «выставлены» в комплексе с молекулами МНС. Эпитопы, связанные с МНС I - пептиды, состоящие из 8—11 аминокислот, МНС II представляют более длинные пептиды.

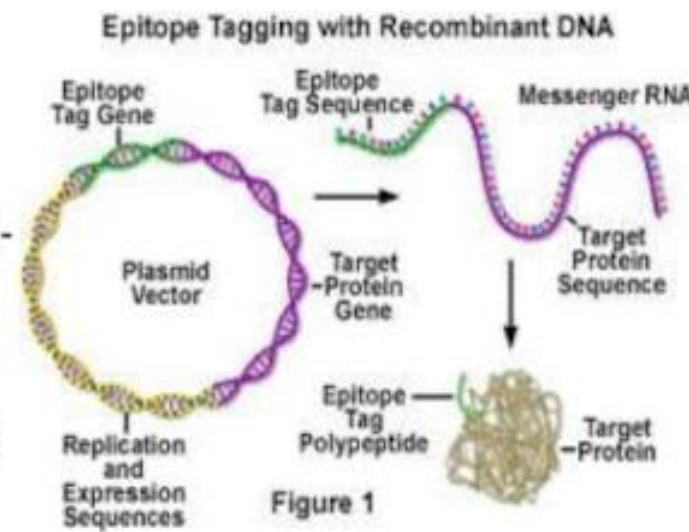
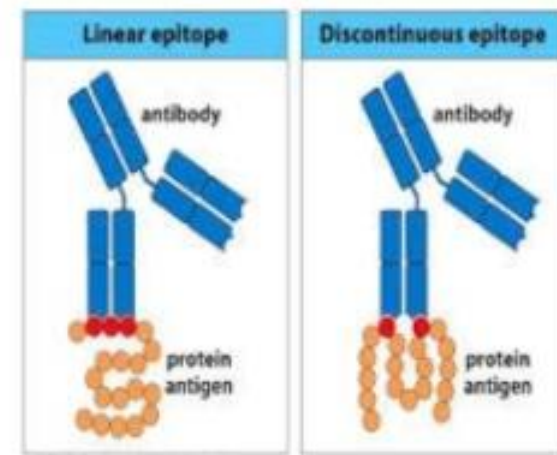


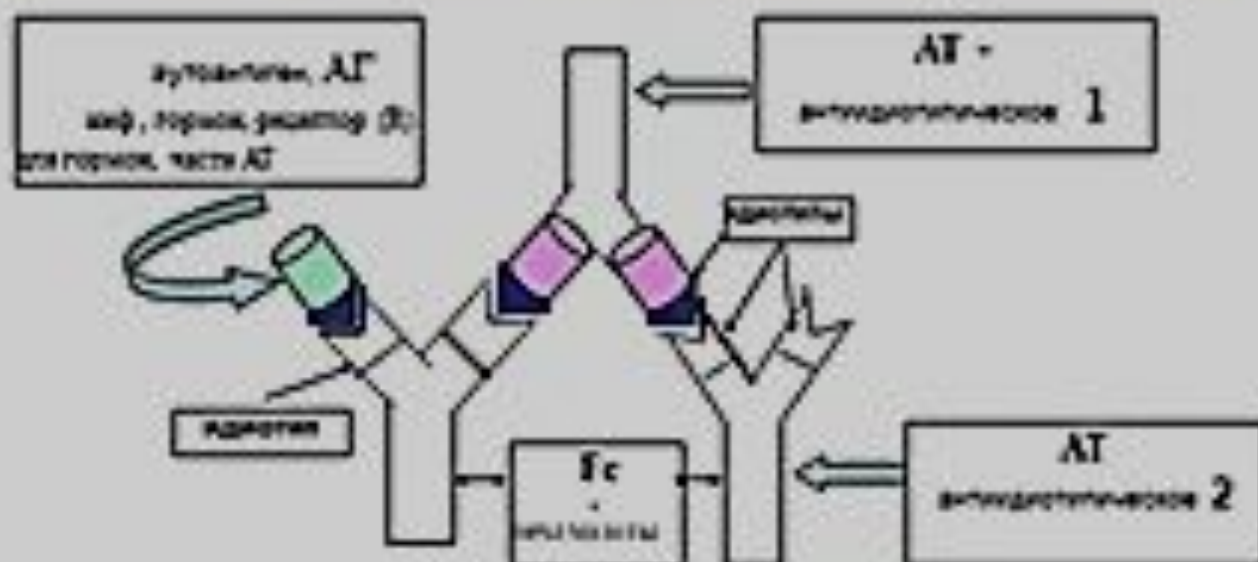
Figure 1

Эпитопы, такие как FLAG – для маркирования и

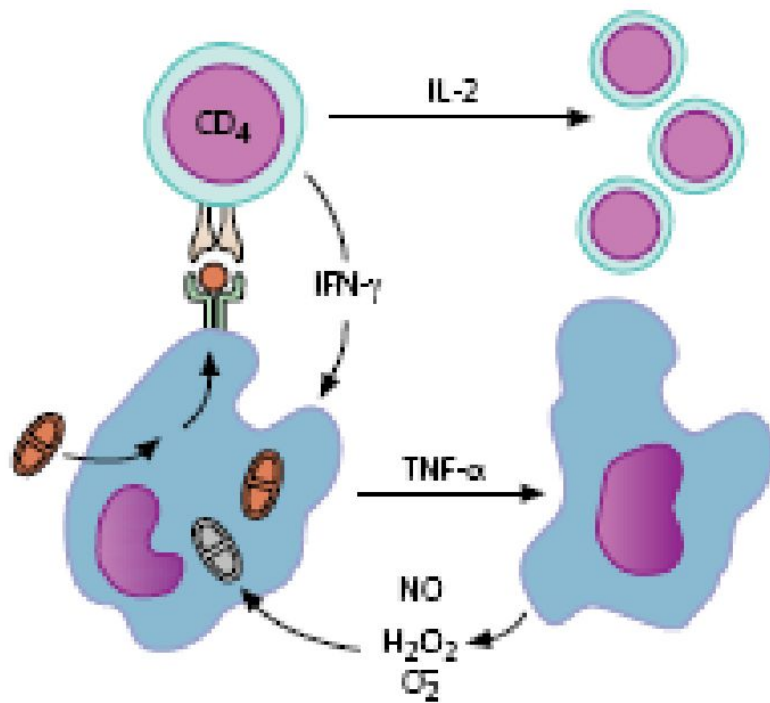
Клеточные и гуморальные факторы иммунных реакций

Главными клетками иммунной системы являются лимфоциты. В костном мозгу образуются их родоначальники - стволовые клетки. В эмбриональной печени и костном мозге развиваются предшественники Т-лимфоцитов, которые проходят обязательную стадию созревания в тимусе, после чего попадают в кровоток в виде зрелых Т-лимфоцитов. В циркуляцию из тимуса выходит лишь 0,9-8% клеток, остальные гибнут в вилочковой железе или сразу после выхода из нее. Т-клетки составляют большинство всех лимфоидных клеток - до 70%, являются долгоживущими, постоянно циркулируют, проходя десятки раз через периферические органы иммунной системы. **В кровотоке и лимфатической системе они подвергаются дальнейшей дифференцировке. Т-лимфоциты памяти - долгоживущие потомки Т-клеток являются носителями рецепторов к антигенам, полученным от Т-лимфоцитов, ранее ими сенсibilизированных.**

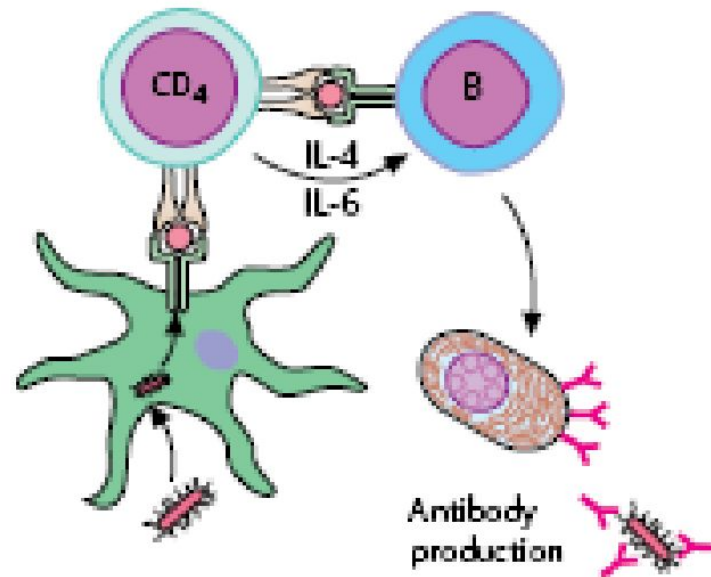
Идиотип-антиидиотипическое взаимодействие



Активация В-л



D. T-cell activation via MHC II



- Тл -распознает только процессированный АГ (эпитоп в комплексе с HLA)

Итог первичного иммунного ответа

- **Итог** первичного иммунного ответа (**иммунизация, сенсibilизация, толерантность**) зависит от первичного (**генетического**: атопического, аутоиммунного, иммунодефицитного иммунологического статуса)
- **и негенетических факторов:**
- вида и свойств АГ,
- дозы АГ,
- пути попадания АГ,
- полидетерминантности АГ)
- иммунного отклонения в сторону Th1\ Th2 хелперов
- преморбидного фона и других

Т-лимфоциты ответственны за клеточный иммунитет, а также за противоопухолевую цитотоксичность, являются помощниками в продукции В-клетками иммуноглобулинов. Т-клетки по экспрессии маркерных антигенов CD подразделяются на ряд субпопуляций, выполняющих строго специфические функции.

CD4 или Т-хелперы (помощники), относятся к регуляторным клеткам и подразделяются на Тх1, Тх2 и Тх3.

Клетки Тх1 - при взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками распознают антиген, после взаимодействия с цитотоксическими Т-лимфоцитами обуславливают клеточный иммунный ответ. Тх1 клетки секретируют ИЛ-2, γ -интерферон, фактор некроза опухоли и ГМ-КСМ. Они усиливают воспалительный процесс по типу ГЗТ через активацию макрофагов, что обеспечивает уничтожение внутриклеточных патогенов.

Клетки Тх2 - после взаимодействия с В-клетками индуцируют синтез антител, поэтому ответственны за развитие гуморального иммунитета. Они образуют ИЛ-4 и ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13. Клетки Тх2 играют основную роль в регуляции синтеза IgE. ИЛ-4 способствует дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, синтезирующие IgG1 и IgE, а ИЛ-13 индуцирует образование IgG4 и IgE. Тх2 субпопуляция играет также ведущую роль в защите против паразитарных инфекций.

Клетки Тх3 - лимфоциты, регулирующие иммунный ответ посредством цитокина - трансформирующего фактора роста - ТФР- β . ТФР- β - противовоспалительный цитокин, опосредующий иммуносупрессорную активность регуляторных лимфоцитов, играет существенную роль в подавлении противоопухолевого иммунитета и ограничении иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях. Вместе с тем эти клетки не имеют четких специфических маркеров и могут быть выявлены только по функциональной активности.

Фенотипические особенности другой субпопуляции регуляторных клеток - Т-клеток с фенотипом Foxp3CD4CD25 изучены достаточно подробно.

Являются естественными регуляторными клетками, выделяют цитокины ИЛ-10, ТФР-β, которые оказывают ингибирующее действие на эффекторные Т-клетки.

Другая важная субпопуляция Т-клеток - Тх17-клетки, характеризующиеся способностью выделять ИЛ-17 - нейтрофил-мобилизующий цитокин в ответ на стимуляцию ИЛ-23, синтезируемым антиген презентирующими клетками. Ранняя фаза дифференцировки Тх17-клеток связана с воздействием на наивные CD4 лимфоциты ТФР-β и ИЛ-6. Тх-17 - субпопуляция лимфоцитов играет уникальную роль в интеграции врожденного и адаптивного иммунитета.

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) имеют антигенраспознающий рецептор и корецептор CD8 и способны после распознавания антиген-пептида дифференцироваться в клоны цитотоксических Т- лимфоцитов, способных к уничтожению клеток-мишеней.

Предшественники В-лимфоцитов дифференцируются в красном костном мозге и после негативной и позитивной селекции покидают костный мозг, рециркулируют по периферическим лимфоидным органам, заселяя В-зависимые зоны в периферических лимфоидных органах. Количество и продолжительность жизни у них существенно меньше, чем у Т-клеток, кроме В-лимфоцитовпамяти. CD27-В-лим-фоциты памяти - это долгоживущие клетки, которые несут на своей мембране IgG и IgA и после стимуляции антигеном мигрируют в костный мозг, где превращаются в плазматические клетки.

В-лимфоциты являются прямыми предшественниками антителообразующих клеток. В норме они продуцируют антитела в небольших количествах. Специфичность их настолько многообразна, что они могут связываться практически с любым чужеродным белком, даже синтетическим, не встречающимся в природе.

Под влиянием специфического антигена В-лимфоциты дифференцируются в плазмобласты, юные и зрелые плазмоциты. Антитела выходят на поверхность лимфоидной клетки и постепенно сползают с нее в кровь. В процессе синтеза может произойти смена классов продуцируемых антител, однако с сохранением их специфичности. Плазмоциты продуцируют специфические АТ со скоростью 50 000 молекул в час.

Известны пять основных классов иммунных глобулинов: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE, имеющих следующие характеристики.

IgM являются тяжелыми иммуноглобулинами. Различают 2 субкласса этих белков IgM1 и IgM2 - низкоактивные, которые появляются первыми после антигенного раздражения. Период их полураспада у человека составляет 5 дней. Имеют 10 валентностей, составляя 10% всех классов иммунных глобулинов.

IgG - высокоактивные, синтезируются позднее IgM. В основном образуются при повторной иммунизации. Имеют 4 субкласса - IgG1, G2, G3, G4, дивалентны. Период полураспада достигает 23 дней. Составляют примерно 75% всех иммунных глобулинов.

- также высокоактивны. Известны 2 субкласса - IgA1 и IgA2. Образуются при антигенном раздражении. Составляют от 15 до 30% всех иммуноглобулинов. Имеют период полураспада около 6 суток.

Различают 3 типа IgA: 1 - сывороточный мономерный IgA, составляющий до 80% всех IgA сыворотки, 2 - сывороточный димерный IgA, 3 - секреторный SIgA.

SlgA - высокоактивны. Представляют собой димер из двух мономеров, соединенных секреторным компонентом, образуемым эпителиальными клетками, с помощью которого он может прикрепляться к слизистой оболочке. Эти иммуноглобулины находятся в слюне, пищеварительных соках, секретах бронхов, женском молоке. Они относительно независимы от сывороточной системы, подавляют прикрепление микробов к слизистым оболочкам, обладают мощной противовирусной активностью.

IgD - функция их изучена недостаточно. Встречаются у больных с множественной миеломой и хроническим воспалением. Имеют период полураспада 3 дня. Общее их содержание не превышает 1%. Повидимому, играют важную роль как Ig-рецептор в дифференцировке В-лимфоцитов.

IgE выполняют функцию реагинов. Обуславливают аллергические реакции немедленного типа. Период полураспада 2,5 дня.

Принято считать, что наиболее активно связываются антигенами иммуноглобулины класса G. Однако авидность белков зависит не только от класса, но и характера антигена. Так, IgM более авидны при связывании с крупными антигенами (эритроцитами, фагами, вирусами), а IgG успешнее связываются с более простыми белковыми антигенами.

В 1973 г. были открыты так называемые нулевые клетки, не имеющие маркеров, Т-, В-лимфоцитов. Их популяция является весьма разнородной, она включает естественные киллеры (NK-клетки), составляющие до 10% всех лимфоцитов крови. Типичным маркером клеток-киллеров является низкоаффинный рецептор Fc-фрагмента IgG (CD16) и молекула адгезии CD56. Эти клетки играют важную роль в механизмах врожденного иммунитета, уничтожая злокачественные клетки, инфицированные вирусами, и чужеродные клетки.

Часть нулевых клеток является антителозависимой популяцией с киллерными функциями и свойствами естественных или нормальных (натуральных) киллеров. Антителозависимые киллеры (К- клетки) встречаются в периферической крови человека в количестве 1,5-2,5%. Предназначены для уничтожения злокачественных клеток, трансплантатов с помощью антител класса G, выполняющих роль связующего элемента между мишенью и киллером, а также имеют некоторые другие качества.

1.3. Иммунологические феномены

Основной функцией системы является индукция иммунитета - способа защиты организма от живых тел и веществ, несущих на себе признаки чужеродной информации (Р. В. Петров). Эта функция реализуется в два этапа: на первом происходит распознавание, на втором - деструкция чужеродных тканей и их выведение.

Помимо указанных субпопуляций, цитотоксической способностью наделены и другие клетки - НК-Т-клетки, несущие на своей поверхности маркеры двух субпопуляций. Они находятся в печени, барьерных органах и элиминируют возбудителей туберкулеза и оппортунистических инфекций. Описаны цитотоксические эффекты и для нелимфоидных элементов: моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, имеющих на своей поверхности рецепторы к Fc-фрагменту. Блокада этих рецепторов иммунными комплексами приводит к утрате цитотоксичности.

Фактически иммунная система обуславливает защиту от инфекционных агентов, элиминирует чужеродные, злокачественные ауто-, модифицированные, стареющие клетки, обеспечивает процесс оплодотворения, освобождение от рудиментарных органов, способствует началу родового акта, реализует программу старения.

Для этого разворачивается ряд иммунных феноменов и реакций.

Сущность видового (наследственного) иммунитета обусловлена биологическими особенностями данного вида животных и человека. Он неспецифичен, устойчив, передается по наследству. Зависит от температурного режима, наличия или отсутствия рецепторов для микроорганизмов и их токсинов, метаболитов, необходимых для роста и жизнедеятельности.

Местный иммунитет обеспечивает защиту покровов организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой: мочеполовых органов, бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта. Местный иммунитет является элементом общего. Он обусловлен нормальной микрофлорой, лизоцимом, комплементом, макрофагами, секреторными иммунными глобулинами и другими факторами врожденного иммунитета.

Иммунитет слизистых оболочек представляет один из наиболее изученных компонентов местного иммунитета. Он обусловлен антибактериальными неспецифическими защитными факторами, входящими в слизь (лизоцим, лактоферрин, дефенсины, миелопероксидаза, низкомолекулярные катионные белки, компоненты комплемента и др.); иммуноглобулинами классов А, М, G, продуцируемыми местными мелкими железами, расположенными в подслизистой оболочке; мукоцилиарным клиренсом, связанным с работой ресничек эпителиоцитов; нейтрофилами и макрофагами, мигрирующими из кровеносного русла, продуцирующими активные формы кислорода и оксида азота; цитотоксическими CD8⁺ и хелперными CD4⁺ Т-лимфоцитами, естественными киллерами, расположенными в подслизистой.

Врожденный иммунитет представлен генетически закрепленными механизмами резистентности. Он обуславливает первичную воспалительную реакцию организма на антиген, к его компонентам относят как механические и физиологические факторы, так и клеточные и гуморальные факторы защиты. Он является основой для развития специфических иммунных механизмов.

Приобретенный иммунитет является ненаследственным, специфичным, образуется в процессе жизни индивида. Известны следующие формы приобретенного иммунитета: естественный активный появляется после перенесенной инфекции, продолжается месяцы, годы или всю жизнь; естественный пассивный возникает вслед за получением материнских антител через плаценту, с молозивом, исчезает после периода лактации, беременности; искусственный активный формируется под влиянием вакцин на многие месяцы или несколько лет; искусственный пассивный обуславливается инъекцией готовых антител. Его продолжительность определяется периодом полураспада введенных γ -глобулинов. Противовирусный иммунитет обусловлен неспецифическими и специфическими механизмами.

Неспецифические:

мукозальный иммунитет (защитная функция кожи и слизистых оболочек), включая цитокины; система интерферона (α -, β -, γ -); система естественных киллеров, обуславливающих элиминацию патогена без участия антител; базовая воспалительная реакция, обеспечивающая локализацию проникшего в организм патогенна; макрофаги; цитокины.

Специфические:

Т-зависимые эффекторные механизмы защиты, носители маркера CD8+; антителозависимые киллерные клетки; цитотоксические антитела классов IgG и A (секретины).

Механизмы иммунитета, обусловленные антителами

Гуморальные антитела при участии компонентов комплемента реализуют бактерицидный эффект, способствуют фагоцитозу (опсонизации). Активны против внеклеточных патогенов, реагируют с активными группировками экзотоксинов, обезвреживая их. Образование антител может продолжаться до нескольких лет.

Механизмы иммунитета, обусловленные клетками

Представлены двумя типами: продукцией лимфокинов и активацией Т-лимфоцитов и макрофагов. Элиминируют внеклеточно паразитирующие бактерии, вирусы, простейшие.

Антителообразование

Обусловливается В-системой иммунитета. В-лимфоциты распознают тимусзависимые антигены с помощью макрофагов, представляющих фагоцитированные и переработанные антигены. Далее Т-хелперы получают от фагоцитов два сигнала - специфический и неспецифический (инструкцию для синтеза определенных антител), взаимодействуют с В-клеткой, которая вступает в дифференцировку с конечным образованием плазматических клеток, продуцирующих специфические антитела.

Первичный иммунный ответ

Возникает при первичном контакте Т-, В-клеток с антигеном, сопровождается пролиферацией иммунокомпетентных лимфоцитов, вызывает образование иммунных глобулинов М, формирует иммунную память и другие феномены. Реакция развивается в течение 5-10 дней и более после стимула.

Вторичный иммунный ответ

Формируется при повторном контакте с антигеном, обусловлен дерепрессией клеток иммунной памяти, не требует кооперации с макрофагами, характеризуется

Иммунная толерантность

Специфическая иммунная реакция, обратная иммунному ответу. Выражается в неспособности развивать специфические иммунные механизмы на повторно введенный чужеродный стимул. Иммунная толерантность характеризуется полным отсутствием формирования иммунных реакций и долговременна.

Иммунный паралич

Состояние, индуцируемое в организме при введении больших доз антигенов. Характеризуется снижением силы иммунного ответа, устраняется после элиминации факторов из организма. Обусловлен блокированием распознающих рецепторов лимфоцитов избытком антигена.

Трансплантационный иммунитет

Его сущность проявляется в отторжении пересаженных чужеродных органов (тканей), клеток при несовместимости антигенов системы HLA донора и реципиента. Обуславливается Т-киллерами, цитотоксическими иммунными глобулинами класса М и G, другими механизмами.

Реакция трансплантат против хозяина

Феномен, обратный трансплантационному иммунитету. В его основе лежат агрессивные иммунные реакции трансплантата против хозяина. РТПХ формируется при следующих условиях:

- когда наборы антигенов HLA донора и реципиента отличаются друг от друга;
- когда в пересаженном объекте находятся зрелые лимфоидные элементы;
- когда иммунная система реципиента ослаблена.

Иммунное усиление

Суть эффекта заключается в том, что если перед трансплантацией организм реципиента активно проиммунизировать или пассивно ввести ему аллотипические антитела, то в большинстве случаев происходит не замедление, а ускорение роста пересаженного органа. Иммунное усиление может быть активным и пассивным. Механизмами феномена являются афферентная блокада рецепторов трансплантата нетоксическими антителами, центральная блокада пролиферативных процессов в организме реципиента, эфферентная блокада - маскировка специфическими антителами трансплантационных антигенов, что приводит к недоступности их для цитотоксических клеток. Противоопухолевый иммунитет (иммунный надзор) направлен против опухолевых клеток. Реализуется в основном клеточными механизмами.

МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ И РЕГУЛЯЦИИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Теория Бернета постулирует непрерывную высокочастотную мутацию лимфоидных клеток, продуцирующих практически любые виды антител. Роль антигена сводится к селекции и клонированию соот-

ветствующих лимфоцитов, синтезирующих специфические иммунные глобулины. С этого момента организм становится готовым запустить антителогенез против любого антигена.

Кроме указанного, существует ряд других возможных механизмов индукции специфических иммунных реакций.

1. Синтез антител после перенесенных инфекций и бактериносительство.
2. Продукция антител, индуцированная перекрестно-регулирующими антигенами представителей нормальной микрофлоры кишечника, других полостей и поверхностей с патогенной флорой.

3. **Образование сети антиидиотипических антител, несущих «внутренний образ» антигена.** Исходя из этой теории, антитела против какой-либо антигенной детерминанты способны индуцировать образование антиидиотипических антител, взаимодействующих как с антителом-индуктором, так и с антиген-связывающими рецепторами. При определенной концентрации такие антиидиотипические антитела без введения извне причинного антигена, могут обеспечить специфический антительный иммунный ответ.

4. Высвобождение депонированных в организме антигенов при повышении проницаемости мембран клеток, их содержащих, в результате действия эндо- и экзотоксинов, кортикостероидов, низкомолекулярных нуклеиновых кислот, облучения и других факторов. Редепонированные таким образом антигены способны при определенных условиях запустить специфический иммунный ответ.

Существует ряд неспецифических механизмов регуляции иммунных реакций.

1. Диета. Установлено, что пищевой рацион без животных белков снижает образование иммунных глобулинов. Исключение из питания нуклеиновых кислот даже при сохранении достаточной калорийности вызывает торможение клеточного иммунитета. Такой же эффект обуславливается дефицитом витаминов. Недостаток цинка вызывает вторичную иммунологическую недостаточность по главным звеньям иммунитета. Продолжительное голодание способствует резкому понижению иммунологической реактивности и общей сопротивляемости к инфекциям.

2. Кровопускания. Этот способ лечения имеет многовековую историю, однако иммунологические эффекты воздействия установлены недавно, физиологические по дозе кровопускания обуславливают стимуляцию антителогенеза к широкому спектру антигенов.

Более значительные кровопускания вызывают образование фактора, тормозящего активность макромолекулярных антител, т.е. реализуют регуляцию этого механизма защиты. Таким образом, реализуется способ временного снижения активности циркулирующих антител без блокирования процесса их образования.

Кроме перечисленных механизмов, существуют также внутренние регуляторы иммуногенеза.

3. Иммуноглобулины и продукты их деградации. Накопление в организме или IgM с одновременным поступлением антигена неспецифически стимулируют иммунный ответ на него, IgG, напротив, наделены способностью тормозить образование специфических антител в таких условиях. Однако при образовании комплекса антигенантитело в избытке иммунного глобулина наблюдается эффект стимуляции иммунного ответа, особенно вторичного, в тот период, когда содержание антител после первичной иммунизации резко снижено, но следовая их концентрация еще определяется. Следует отметить, что продукты катаболического разрушения этих белков также обладают высокой биологической активностью. F(ab)₂ фрагменты гомологического IgG способны неспецифически усиливать иммуногенез. Продукты расщепления Fc-фрагмента иммуноглобулинов различных классов усиливают миграцию и жизнеспособность полиморфноядерных лейкоцитов, презентацию антигена А-клетками, благоприятствуют активации Т-хелперов, повышают иммунную реакцию на тимусзависимые антигены

4. Интерлейкины. К интерлейкинам (ИЛ) относятся факторы полипептидной природы, не относящиеся к иммуноглобулинам, синтезируемые лимфоидными и нелимфоидными клетками, обуславливающими прямое действие на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. ИЛ не способны самостоятельно индуцировать специфический иммунный ответ.

В-лимфоцитов, регулирует передачу хелперного сигнала с Т- на В-лимфоциты, способствует созреванию антителообразующих клеток, вызывает активацию эозинофилов. ИЛ-6 стимулирует пролиферацию тимоцитов, В-лимфоцитов, селезеночных клеток и дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические, активирует пролиферацию предшественников гранулоцитов и макрофагов. ИЛ-7 является ростовым фактором пре-В- и пре-Т-лимфоцитов, ИЛ-8 выполняет роль индуктора острой воспалительной реакции, стимулирует адгезивные свойства нейтрофилов. ИЛ-9 стимулирует пролиферацию и рост Т-лимфоцитов, модулирует синтез IgE, IgD В-лимфоцитами, активированными ИЛ-4. ИЛ-10 подавляет секрецию гамма-интерферона, синтез макрофагами фактора некроза опухоли, ИЛ-1, -3, -12; хемокинов. ИЛ-11 практически идентичен по биологическим потенциям с ИЛ-6, регулирует предшественников гемопоэза, стимулирует эритропоэз, колониобразование мегакариоцитов, индуцирует острофазовые белки. ИЛ-12 активизирует нормальные киллеры, дифференцировку Т-хелперов (Тх0 и Тх1) и Т-супрессоров в зрелые цитотоксические Т-лимфоциты. ИЛ-13 подавляет функцию мононуклеарных фагоцитов. ИЛ-15 сходен по действию на Т-лимфоциты с ИЛ-12, активизирует нормальные киллерные клетки. Недавно выделен ИЛ-18, образуемый активированными макрофагами и стимулирующий синтез Т-лимфоцитами интерферонов (Инф), а макрофагами - ИЛ-1, -8 и ТНФ.

Таким образом, Ил способны влиять на основные компоненты иммунологических реакций на всех этапах их развертывания. Следует, однако, заметить, что группа интерлейкинов входит в состав более широкой группы цитокинов - белковых молекул, образуемых и секретируемых клетками иммунной системы.

В настоящее время они подразделяются на интерлейкины, колониестимулирующие факторы (КСФ), факторы некроза опухоли (ФНО), интерфероны (Инф), трансформирующие факторы роста (ТФР). Функции их чрезвычайно разнообразны. Например, воспалительные процессы регулируются противовоспалительными (ИЛ-1, -6, -12, ТНФ, Инф) и противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4, -10, ТФР), специфические иммунологические реакции - ИЛ-1, -2, -4, -5, -6, -7, -9, -10, -12, -13, -14, -15, ТФР, Инф; миеломоноцитопоз и лимфопоз - Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-3, -5, -6, -7, -9, ТФР.

5. Интерферон. Как уже говорилось, к числу регуляторов иммуногенеза относятся интерфероны. Это белки с молекулярной массой от 16000 до 25000 дальтон, они продуцируются различными клетками, реализуют не только противовирусный эффект, но и регулируют иммунологические реакции.

Известны три типа интерферонов: α -лейкоцитарный интерферон образуется нулевыми клетками, фагоцитами, его индукторами являются клетки злокачественных опухолей, ксеногенные клетки, вирусы, митогены В-лимфоцитов; β -фибробластный интерферон вырабатывается фибробластами и эпителиальными клетками, индуцируется двуспиральной вирусной РНК и другими, в том числе естественными, нуклеиновыми кислотами, многими патогенными и сапрофитными микроорганизмами; γ -иммунный интерферон, его производителями служат Т-и В-лимфоциты, макрофаги, а индукторами - антигены и митогены Т-клеток; γ -интерферон высокоактивен, наделен специфичностью эффектов против определенных агентов.

Интерферон, индуцируемый иммунокомпетентными клетками, при определенных условиях проявляет иммуностимулирующие свойства.

В частности, α -интерферон увеличивает продукцию иммуноглобулинов, усиливает ответ В-лимфоцитов на специфический хелперный фактор. Однако при увеличении концентрации интерферона или его синтезе до иммунизации отмечается подавление антителогенеза на тимусзависимые и тимуснезависимые антигены.

Действие интерферона на реакции клеточного иммунитета также носит модулирующий характер. В периоде до разворачивания ГЗТ интерферон ее подавляет, в момент ее индукции - стимулирует.

По-видимому, непосредственная регуляция иммунного ответа реализуется через усиление экспрессии мембранных белков лимфоцитами. Особенно это качество выражено у α -интерферона.

6. Система комплемента состоит примерно из 20 сывороточных белков крови, некоторые из них представлены в плазме в форме проферментов, которые могут активизироваться другими ранее активизированными компонентами системы или иными ферментами, например, плазмином. Имеются также и специфические ингибиторы ферментативной и неферментативной природы. Тот факт, что активаторами системы комплемента могут быть иммуноглобулины, иммунные комплексы и другие участники иммунных реакций, а также то, что клетки иммунной системы (лимфоциты, макрофаги) имеют рецепторы для компонентов системы, обосновывает ее регулируемую роль в иммуногенезе.

Существуют два пути активации системы комплемента - классический и альтернативный. Индукторами классического пути являются IgG1, G2, G3, IgM, входящие в состав иммунных комплексов, а также некоторые другие вещества. Альтернативный путь индуцируется различными агентами (агрегированными теплом IgA, M, G) и некоторыми другими соединениями. Этот процесс сливается с классическим в один общий каскад на стадии фиксации компонента C3. Данная разновидность активации требует присутствия Mg^{2+} .

Видимо, функция комплемента *in vivo* состоит в предотвращении формирования больших иммунных комплексов. Поэтому в здоровом организме их возникновение достаточно затруднено. Запуск каскада активации комплемента формирующимися иммунными комплексами приводит к образованию его различных фрагментов, обуславливающих в организме процессы, нормальный ход которых нередко изменяется при нарушениях в системе комплемента. Так, у людей, дефицитных по каким-либо компонентам комплемента, часто возникает волчаночноподобный синдром или болезни иммунных комплексов.

В процессе активации комплемента образуются ряд факторов с иммунотропным действием. Так, фрагменты C3a, C5a, C5b67 обладают хемотактическим эффектом, способствуя направленной аккумуляции клеток. Взаимодействие фрагмента с C3-рецепторами на В-лимфоцитах индуцирует активацию этих клеток митогенами и антигенами. С другой стороны, некоторые В-митогены и Т-независимые антигены индуцируют альтернативный путь активации комплемента.

7. Миелопептиды. Миелопептиды в процессе нормального метаболизма синтезируются клетками костного мозга различного вида животных и человека, не имеют аллогенного и ксеногенного ограничения. Представляют собой комплекс пептидов, не способных индуцировать иммунный ответ, но обладающих иммунорегуляторными свойствами. Они способны стимулировать антителообразование на пике иммунного ответа, в том числе при дефиците количества антителообразующих клеток или использовании слабо иммуногенных антигенов. Мишенями для модуляторов являются Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги. Они переводят клетки иммунологической памяти в антителообразующие без деления, инактивируют Т-супрессоры, положительно влияют на дифференцировку предшественников цитолитических лимфоцитов и пролиферацию и дифференцировку стромальных клеток, увеличивают содержание общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов, интенсифицируют РБТЛ Т-клеток на ФГА и В-клеток на PWM.

Кроме иммунорегуляторных потенций, миелопептиды обладают опиатноподобной активностью, вызывают налоксонзависимый анальгетический эффект, связываются с опиатными рецепторами мембраны лимфоцитов и нейронов, участвуя, таким образом, в нейроиммунном взаимодействии. МП-2 обладает противоопухолевой активностью, отменяя ингибиторное действие лейкозных клеток на функциональную активность Т- лимфоцитов; он модифицирует экспрессию на них CD3- и CD4-анти- генов, нарушенную растворимыми продуктами опухолевых клеток.

8. Пептиды тимуса. Особенностью модуляторов тимического происхождения является то, что они синтезируются вилочковой железой постоянно, а не в ответ на антигенный стимул. К настоящему времени из тимуса получен ряд иммунологически активных факторов: Т-активин, тималин, тимопоэтины, тимоптин и др. Молекулярная масса модуляторов составляет в среднем от 1200 до 6000 дальтон. Некоторые исследователи называют их тимусными гормонами. Все эти препараты близки по своему действию на иммунную систему. При сниженных показателях иммунного статуса тимусные модуляторы способны повышать качество Т-лимфоцитов и их функциональную активность, способствуют трансформации незрелых Т-клеток в зрелые, стимулируют распознавание тимусзависимых антигенов, хелперную и киллерную активность. Одновременно они активизируют продукцию антител и могут способствовать отмене иммунологической толерантности к некоторым антигенам, повышают выработку α - и γ -интерферонов, интенсифицируют фагоцитоз нейтрофилов, и макрофагов, активизируют факторы неспецифической антиинфекционной резистентности и процессы регенерации тканей.

9. Эндокринная система. Уже давно установлено, что важнейшими регуляторами иммунологического гомеостаза являются эндогенные гормоны. В спектре действия этих соединений находятся неспецифическая стимуляция и ингибция специфических иммунных реакций, запущенных конкретными антигенами. Сами гормоны индукторами иммунного ответа быть не могут. Следует сразу отметить, что гормоны действуют в тесной связи друг с другом, когда одни вещества инициируют секрецию других. Существует также четкая зависимость дозы-эффекта. Низкие концентрации, как правило, активируют, а высокие супрессируют иммунологические механизмы.

Кортизол относится к глюкокортикоидам, регулирует углеводный обмен и одновременно супрессирует клеточные и гуморальные иммунные реакции. Отмечается подавление антителообразования при первичном и вторичном иммунном ответах. В принципе за счет лизиса лимфоидных клеток обусловленных кортизолом, возможен выход антител и развитие таким образом анамнестической антительной реакции.

Минералокортикоиды (дезоксикортикостерон и альдостерон) играют важную роль в электролитном обмене. Они задерживают в организме натрий и увеличивают выход калия. Оба гормона усиливают воспалительную реакцию, продукцию иммунных глобулинов.

Установлено, что почти все гормоны аденогипофиза (СТГ, АКТГ, гонадотропные) влияют на иммунокомпетентные клетки. Например, АКТГ стимулирует секрецию коры надпочечников и таким образом воспроизводит эффекты кортизона, т.е. подавляет иммунологические реакции.

Соматотропный гормон, напротив, стимулирует воспаление, пролиферацию плазматических клеток, интенсифицирует клеточные механизмы.

Тиреотропный гормон восстанавливает подавленную различными факторами пролиферацию клеток. Околощитовидные железы, регулирующие содержание Ca^{2+} в плазме, изменяют митотическую активность клеток костного мозга и тимуса. Гормон нейрогипофиза - вазопрессин, стимулирует дифференцировку Т-лимфоцитов. Пролактин ингибирует РБТЛ на ФГА и увеличивает дифференцировку Т-лимфоцитов. Эстрогены (эстрадиол и эстрон) усиливают функцию фагоцитов, образование γ -глобулинов.

Эстрогены, способны отменить иммуносупрессорный эффект кортикостероидов. Подобные эффекты установлены у фоллитропина, пролактина, лютропина. Однако в больших концентрациях указанные гормоны подавляли иммунологические реакции. Наконец, андрогены оказались наделенными в основном иммуносупрессорными свойствами, ориентированными главным образом против гуморального звена иммунитета.

10. Метаболические процессы в организме активно влияют на состояние иммунной системы. Накопление в организме продуктов перекисного окисления липидов, бета-липопротеидов, холестерина, биогенных аминов, снижение пула циркулирующих низкомолекулярных нуклеиновых кислот, супрессия антиоксидантной системы обуславливают также угнетение иммунологической реактивности.

При этом продукты ПОЛ отрицательно зависят от АОС, содержания Т-клеток (CD3+), их регуляторных субпопуляций (CD4+, CD8+), положительно - от концентрации ЦИК, биогенных аминов, острофазовых белков и т.д. Антиоксидантная система находится с биогенными аминами в обратной зависимости.

В целом, развитие патологии сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, что приводит к увеличению уровня холестерина, β -лидиснуклеотидоза, нарушения белково-синтетических процессов, реализуемых по схеме ДНК-РНК-белок. Это приводит, с одной стороны, к угнетению выраженности иммунных, особенно клеточных реакций, дисбалансу регуляторных субпопуляций, с другой - к провокации развития аллергии, с третьей - к функциональным и деструктивным изменениям клеток различных систем организма, с четвертой - к расстройствам, тесно связанным с иммунной нейроэндокринной регуляцией гомеостаза. попротеидов, сопровождаясь снижением активности антиоксидантной

Таким образом, если специфичность иммунных реакций определяется характеристикой причинного антигена, то их выраженность зависит от множества причин. Она может быть недостаточной или слишком сильной, кратковременной или избыточно пролонгированной. Эти обстоятельства диктуют необходимость коррекции выраженности иммунологических реакций. В естественных условиях функционирование лимфоидных клеток с одной стороны подвержено стимулирующему действию тимусных факторов, а с другой - тормозному влиянию эндогенных кортикостероидов. Нерациональное вмешательство в деятельность иммунной системы с целью стимуляции или супрессии ее звеньев может расстроить этот баланс и привести к иммунопатологии.

Клиническая иммунология : учебник / под ред. А.М. Земскова. - 2008. - 432 с.

Благодарю за внимание!