



*Запорізький державний медичний університет*  
*Кафедра дитячих хвороб ФПО*

# Оцінка імунного статусу у дітей

Цикл ТУ «Актуальні питання педіатрії»

Запоріжжя, 2016

# Загальна мета:

- удосконалити знання і вміння лікарів-курсантів з питань оцінки імунного статусу дитини, діагностики, контролю перебігу імунодефіцитних станів у дітей.

# Конкретні цілі. Уміти:

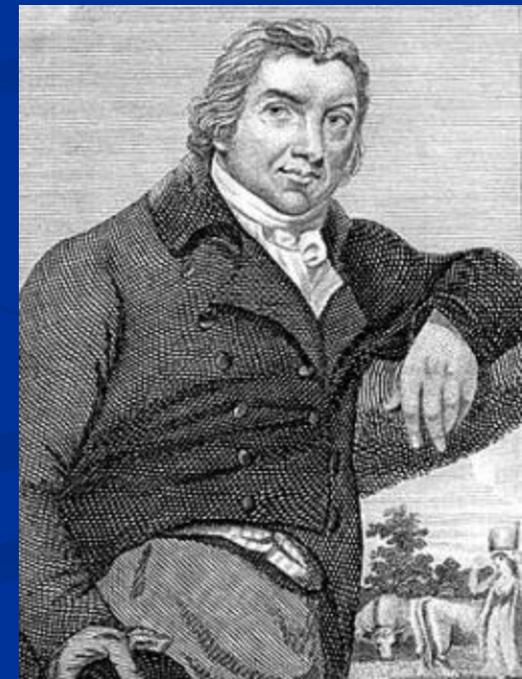
- Оволодіти методикою діагностики ІДС в дітей різного віку; вмінням проводити диференціальну діагностику з іншими захворюваннями; призначати лікування з урахуванням особливостей перебігу ІДС в конкретної дитини.

# АКТУАЛЬНОСТЬ

- **Овладение достижениями теоретической иммунологии – единственный путь для обеспечения результативности иммунологических исследований**
  - Н.М. Бережная, д.м.н., профессор, лаборатория иммунологии и аллергологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев

**Иммунология как определенное направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями.**

- Первые прививки оспы проводили в Китае за тысячу лет до Рождества Христова (инокуляция содержимого оспенных пустул).
- Метод вакцинации (от лат. *vaccina* - корова), разработанный в конце XVIII в. английским врачом Э.Дженнером (E.Jenner).



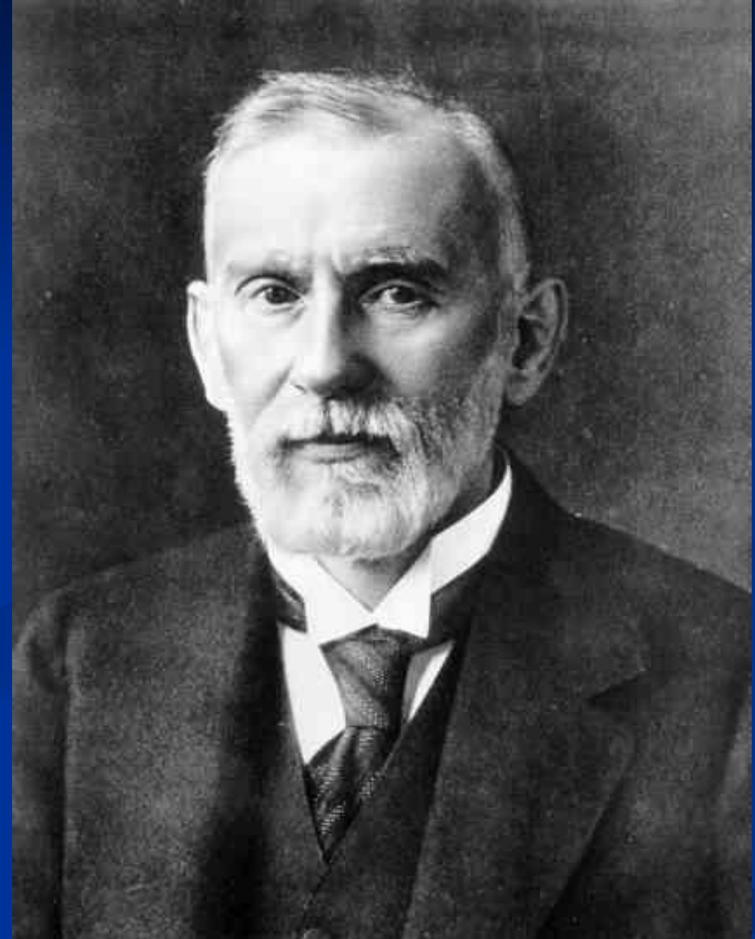
- Рождение инфекционной иммунологии связывают с именем выдающегося французского ученого Луи Пастера (Louis Pasteur).
- Первыми положили начало изучению механизмов гуморального иммунитета были Беринг (Behring) и Китазато (Kitasato).



■ У истоков познания вопросов клеточного иммунитета стоял русский биолог-эволюционист Илья Мечников. В 1883 году он сделал первое сообщение по фагоцитарной (клеточной) теории иммунитета.



■ Параллельно с Мечниковым разрабатывал свою теорию иммунной защиты от инфекции немецкий фармаколог **Пауль Эрлих**. В сыворотке крови животных, зараженных бактериями, появляются белковые вещества "антитела", способные убивать патогенные микроорганизмы. Характерное свойство антител - это их ярко выраженная **специфичность**. Образовавшись как защитное средство против одного микроорганизма, они нейтрализуют и разрушают только его, оставаясь безразличными к другим. Вступив в контакт со специфическим рецептором, он обеспечивает усиленную продукцию и выход в циркуляцию только этого конкретного рецептора (антитела) . Прозорливость Эрлиха поражает, поскольку с некоторыми изменениями эта в целом **умозрительная теория подтвердилась в настоящее время**.



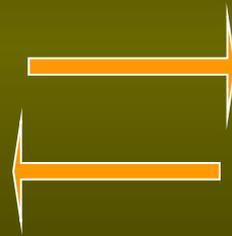
- **Две теории - клеточная (фагоцитарная) и гуморальная - в период своего возникновения стояли на антагонистических позициях. Школы Мечникова и Эрлиха боролись за научную истину, не подозревая, что каждый удар и каждое его париирование сблизало противников. В 1908г. обоим ученым одновременно была присуждена Нобелевская премия.**

- **Иммунитет** (лат. *immunitas* - свободный от чего-либо) — способ обеспечения и поддержания антигенного гомеостаза.
- Уничтожение "чужого" как в виде инфекционного агента, аллогенных клеток (перелитой крови, трансплантата), собственных клеток, пораженных вирусами или измененных под влиянием химических, физических факторов и соматических мутаций, является необходимым условием обеспечения антигенного гомеостаза.
- Антигенное постоянство необходимо для регуляции функции собственных клеток (чужое "ускользает" от контроля).
- Иммунологическое реагирование — часть иммунонейроэндокринного уровня ауторегуляции организма в целом.

# Иммунитет



Врожденный  
естественный  
неспецифический  
иммунитет



Специфический  
приобретенный  
адаптивный  
иммунитет

гуморальный

клеточный

гуморальный

клеточный

- В основе лежат разные принципы: врожденный иммунитет функционирует опираясь на воспаление и фагоцитоз, приобретенный использует антитела и иммунные лимфоциты.

# Врожденный / естественный / неспецифический/ иммунитет

- Компоненты естественной защиты реагируют на все чужеродные вещества сходным образом, и поэтому распознавание антигенов происходит у разных людей одинаково.

# **Неспецифические факторы защиты** **– спектр действия не имеет ограничения.**

**Механические и физические факторы защиты:**  
**кожа, слизистые, секреты (слизь, слезы, моча, слюна и т.д.),**

**Химические и биохимические реакции: молочная и жирные кислоты, обеспечивающие рН, лизоцим (Gr<sup>+</sup>)**

**Белки острой фазы: СРБ, кинины**

**Интерфероны**

**Цитокины**

**Неспецифическая активация комплемента**

**Неспецифический фагоцитоз (мононуклеарные фагоциты, гранулоциты, киллерные клетки (естественные киллерные клетки, киллерные, ЛАКклетки))**

# Неспецифические факторы резистентности

- Физиологические функции – чихание, рвота, понос, которые способствуют элиминации патогенных агентов из организма.
- Физиологические факторы – температура тела, концентрация кислорода, гормональный баланс.
  - гормональный баланс имеет большое значение для иммунного ответа. Например, увеличение продукции кортикостероидов подавляет воспалительные процессы и снижает резистентность организма к инфекции

# Клетки, участвующие в неспецифическом иммунитете

- Моноциты, тканевые макрофаги, гранулоциты
- киллерные клетки – естественные (ЕК-клетки), просто киллерные (К-) и лимфокин-активированные киллерные клетки (ЛАК-клетки).
- Дендритные клетки (дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки, клетки Лангерганса кожи и слизистых)

# Тканевые макрофаги – производные моноцитов

1. Плевральные и перитонеальные макрофаги.
2. Звездчатые ретикулоэндотелиоциты (купферовские клетки) печени.
3. Альвеолярные макрофаги.
4. Интердигитирующие клетки лимфатических узлов.
5. Макрофаги вилочковой железы (тимические).
6. Костномозговые макрофаги.
7. Остеокласты.
8. Синовиальные клетки (тип А).
9. Глиальные макрофаги (микроглиоциты) мозга.
10. Мезангиальные клетки почек.
11. Поддерживающие клетки (клетки Sertoli) яичка.
12. Дендритные клетки лимфатических узлов и селезенки.
13. Клетки Лангерганса кожи и слизистых.

- Подсчитано, что суточная порция моноцитов, покидающих кровяное русло, в тканях распределяется следующим образом: 56,4% – печень; 14,9% – легкие; 7,6% – брюшная полость; 21,1% -другие ткани. Длительность жизни тканевых макрофагов от 40 до 60 суток.

- Особенность тканевых макрофагов является наличие гранул – лизосом диаметром 0,25-0,5 мкм с ферментами: кислые гидролазы, кислая фосфатаза, альфа-нафтилэстераза, кислая и другие эстеразы, липаза, катепсины, эластаза, лизоцим, миелопероксидаза, коллагеназа, катионные белки и лактоферин.
- На своей поверхности тканевые макрофаги экспрессируют различные рецепторы, которые принимают участие в процессах адгезии, эндоцитоза, восприятия регуляторных воздействий, а также в межклеточном взаимодействии.
- доказано наличие на макрофагах рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов

- Саморегуляторный механизм воспаления заключается в том, что одновременно с хемотаксическим привлечением макрофагов в очаг воспаления и их иммобилизацией начинается накопление ингибиторов хемотаксиса и миграции макрофагов.

# Фагоцитирующие клетки

- **Микрофаги** – это полиморфноядерные лейкоциты (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы) эффективны против условно-патогенных микроорганизмов
- Нейтрофилы способны элиминировать Гр(–) и Гр(+) бактерии, грибы и даже некоторые оболочечные вирусы.
- **Макрофаги** – мононуклеарные фагоциты (1-6 %)
- Макрофаги поглощают и разрушают в основном Гр(–) бактерии

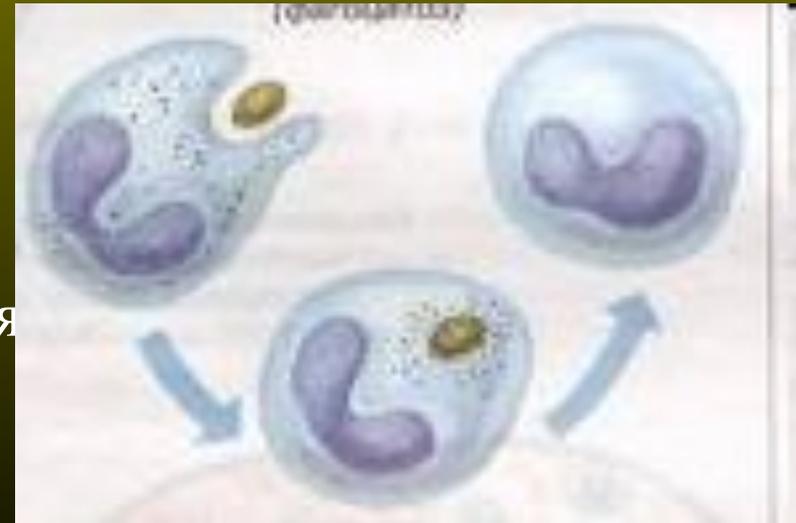


Рис. 1. Структурная организация макрофага с КЭМ в мезенхиме "опухольчатого" эндометрия.



# Стадии фагоцитоза

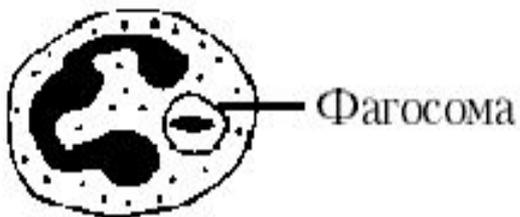
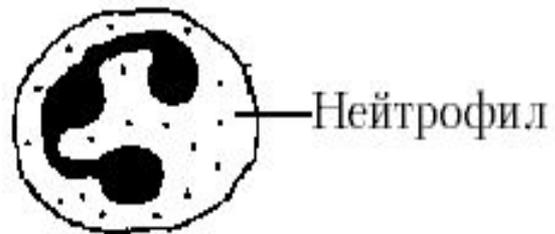
1. Активация фагоцитирующей клетки
2. Хемотаксис (приближение к объекту)
3. Стадия опсонизации (опсоны - растворимые белки, способные одной своей стороной связать микроб, а второй стороной – специальный рецептор (к себе) на клетке-фагоците)
4. Прикрепление опсонизирующей частицы на поверхности фагоцита
5. Стадия захвата
6. Образование фагоцитосомы (собственно заглатывание)
7. Стадия умерщвления и переваривания
8. Стадия исхода - переваривание поглощенного объекта.



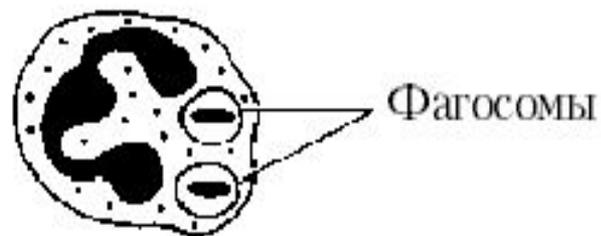
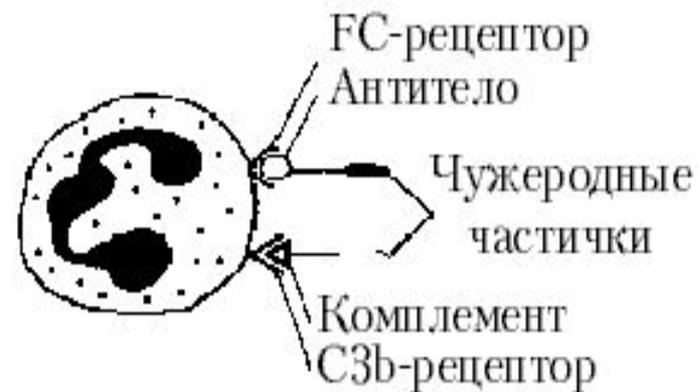
- Процесс переработки антигена макрофагами и другими антигенпредставляющими клетками получил название процессинг.

- При отсутствии последнего этапа фагоцитоз нарушается и носит название незавершенного.
- Фагоцитированные микроорганизмы выживают и могут длительно оставаться во вторичных лизосомах.
- Содержимое лизосом при разрушении клеток-фагоцитов может попадать в интерстициальное (межуточное) пространство. Этот процесс называется экзоцитозом, он характеризуется повреждением тканей и воспалением.

## А. Неспецифический фагоцитоз



## Б. Иммунный фагоцитоз



- В настоящее время общепризнано, что, захватывая антиген, макрофаг
  - расщепляет и перерабатывает (процессирует) его,
  - затем презентирует (представляет) иммуногенный фрагмент антигена в виде пептида на своей поверхности вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости.
- Только при таких условиях антиген будет распознан Т-лимфоцитами.

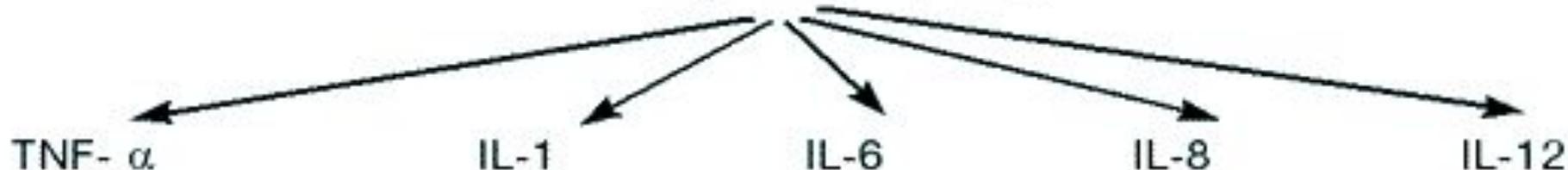
- Процесс фагоцитоза можно наблюдать, например, со стороны нейтрофилов, даже в том случае, если они будут находиться в физиологическом растворе.
- Однако, если фагоцитирующие клетки поместить в сыворотку или плазму крови, то процесс фагоцитоза естественно усилится. Такое усиление получило название опсонизации (3-й компонент комплемента,  $IgG_1$  и  $IgG_3$ ,  $IgA$  )

- Тканевые макрофаги, способны секретировать большое количество биологически активных веществ, обладающих защитными свойствами - цитокины.
  - гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (клеточная пролиферация)
  - опухоленекротизирующий, или фактор некроза опухолей (ФНО) - цитотоксический фактор.
  - интерлейкин-1 (ИЛ-1; старое название – эндогенный пироген) (активатор как специфических, так и неспецифических иммунных реакций)
  - компоненты комплемента.
  - альфа-интерферон, (для поддержания неспецифических факторов защиты и развития специфического иммунного ответа).

# Функции макрофагов и нейтрофилов

- ФНО способствует остановке и выходу фагоцитирующих клеток из капилляров в очаг воспаления, а также сам активирует макрофаг;
- IL-8 создает градиент хемотаксиса для нейтрофилов;
- IL-6 индуцирует синтез белка острой фазы в печени, усиливающего фагоцитоз бактерий,
- IL-1, действуя на гипоталамус, вызывает повышение температуры и озноб.
- Кислородный взрыв приводит к синтезу и секреции широкого спектра веществ, токсичных для микроорганизмов (активные формы кислорода (кислородный взрыв), включающие синглетный кислород, ион гидроксила, перекись водорода и окись азота).

МАКРОФАГ (активированный)



*Локальные эффекты цитокинов*

- |   |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Активация сосудистого эндотелия</li><li>• Увеличение сосудистой проницаем.</li><li>• Увеличение дренажа л/у</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Активация сосудистого эндотелия</li><li>• Активация лимфоцитов</li><li>• Локальное разрушение тканей</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Активация лимфоцитов</li><li>• Активация синтеза антител</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Фактор хемотаксиса лейкоцитов</li><li>• усиление активности эффекторов</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• активация NK</li><li>• CD4 ⇒ Th1</li></ul> |
|---|--|--|--|--|

*Системные эффекты цитокинов*

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Лихорадка</li><li>• Метаболический шок</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Лихорадка</li><li>• Продукция IL-6</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Лихорадка</li><li>• индукция синтеза протеинов ОФ</li></ul> |
|--|--|---|

**Метаболические изменения, которые развиваются в клетке, вовлеченной в процесс фагоцитоза, получили название респираторного взрыва.**

- Он характеризуется следующими моментами: увеличением потребления кислорода, стимуляцией гексозомонофосфатного шунта, увеличением продукции перекиси водорода, супероксидного аниона и синглетного кислорода. Супероксидный анион является чрезвычайно токсичным для бактерий и тканей, однако он очень нестабилен и под влиянием супероксиддисмутазы быстро превращается в перекись водорода, которая все еще продолжает быть токсичной по отношению к бактериям. Сама же перекись водорода разрушается под действием фермента каталазы. Вещества, реализующие кислородзависимый механизм разрушения микроорганизмов, могут действовать как сами по себе, так и синергически, образуя в конечном итоге гипохлорит, который является одним из наиболее сильных антимикробных агентов.

# Киллерные клетки

- Естественные киллерные (ЕК-клетки),
  - Киллерные (К-клетки)
  - лимфокин-активированные киллерные (ЛАК-клетки)
- 
- Морфологически естественные киллерные клетки большого размера, с зернистостью и низкой плотностью, на основании чего их относят к большим гранулярным лимфоцитам.
- 
- Наибольшую активность ЕК-клетки проявляют по отношению к опухолевым и пораженным вирусом клеткам.

# Врожденный

/ естественный / неспецифический/ иммунитет

## Гуморальный компонент

- Нормальная сыворотка крови способна убивать и лизировать многие грамотрицательные бактерии.
- Это объясняют в первую очередь присутствием в сыворотке так называемых **естественных антител**.
- Связываясь с попадающими в организм микробами, способствуют активации системы комплемента и разрушению микробов.
- Стенка бактериальной клетки состоит из двух слоев. Наружный слой содержит липополисахариды, а внутренний – пептидогликаны. Антитела и комплемент разрушают липополисахаридный слой бактериальной клетки-мишени, после чего с помощью лизоцима, который присутствует в сыворотке крови, разрушается пептидогликановый слой.

- белки, которые продуцируются вирусинфицированными клетками и защищают другие клетки данной области от инфицирования вирусом. Вырабатываемые в пораженной клетке интерфероны индуцируют у клеток-соседей продукцию противовирусных белков, которые воздействуют на транскрипцию вирусной м-РНК (матричной), подавляя таким образом репликацию вируса. Различают три типа интерферонов:
  - •альфа-интерферон, который секретируется лейкоцитами и индуцируется вирусами или синтетическими полинуклеотидами;
  - •бета-интерферон, секретируемый фибробластами и продуцируемый под влиянием вирусов или синтетических полинуклеотидов;
  - •гамма-интерферон, или иммунный, который секретируется Т-лимфоцитами хелперами 1 типа после стимуляции специфическим антигеном.
- Интерфероны усиливают активность Т-клеток, макрофагов, цитотоксическую активность естественных киллерных клеток.

**Комплемент** – это целая система сывороточных белков и нескольких белков клеточных мембран

- Известно 3 пути активации системы комплемента:
  - Классический
  - Альтернативный
  - Лектиновый

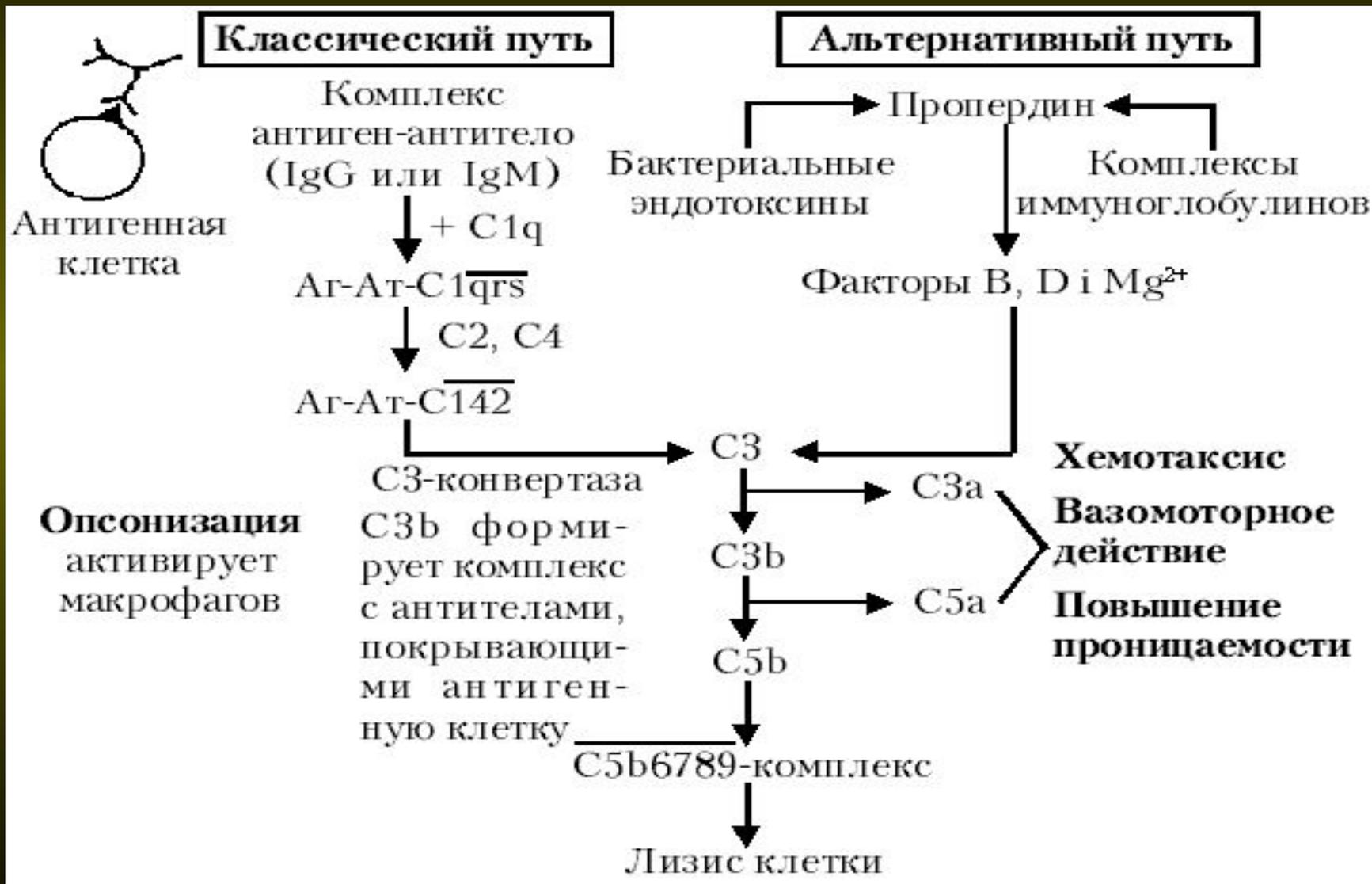
# Функции системы комплемента

- Лизис клеток
- Растворение ИК
- Участие в фагоцитозе
- Участие в воспалительной реакции
- Образование хемотаксинов
- Нейтрализация веществ

# Быстрый (классический) путь активации комплемента

- ▣ Запускается при действии иммунного комплекса антиген-антитело (в их состав входят IgG и IgM)
- ▣ Начинается с присоединения к этому комплексу C1
- ▣ Происходит в присутствии ионов кальция и магния

# Активация комплемента.



# Медленный (альтернативный) путь активация комплемента (1)

- Основными активаторами этого пути являются бактериальные липополисахаридные комплексы, агрегаты молекул IgA, полисахариды
- Обеспечивает 90-95% бактерицидной активности крови

# Медленный (альтернативный) путь активация комплемента (2)

- Участвует в развитии воспалительных реакций
- Может способствовать повреждению собственных тканей организма, например при коллагенозах (СКВ), гломерулонефрите, миокардите и др.

# Первичный дефект в иммунной системе (в системе комплемента)

- Такой дефект выявлен у 8% людей белой расы в виде недостаточности двух из четырех возможных функционирующих генов C4-комплемента, а стало быть недостаточности классического пути активации комплемента.
- Установлено, что продукты генного локуса C4b функционально работают в четыре раза активнее, чем белки, ассоциирующиеся с генным локусом C4a.
- Исходя из этого, гомозиготный дефицит по белковым продуктам C4b локусов будет реализовываться у детей в виде различных инфекционных осложнений, прежде всего, бактериальным менингитом.

# Пропердин

- ▣ **Высокомолекулярный сывороточный белок.**
- ▣ **В присутствии комплемента и ионов магния проявляет бактерицидное действие в отношении гр (+) и гр (-) бактерий.**
- ▣ **Он способен инактивировать некоторые вирусы.**
- ▣ **Содержание пропердина у новорожденного ребенка низкое, но буквально в течение первой недели жизни быстро нарастает и держится на высоком уровне на протяжении всего детства.**

# Белки острой фазы:

- С-реактивный протеин (СРБ)
- фибриноген,
- маннансвязывающий лектин,
- сурфактанты.

Главное анатомическое место синтеза белков острой фазы – печень.

# Протеин острой фазы

аналогичен С-реактивному белку, но более тонко реагирует на острый воспалительный процесс

# Интерферон

**Белок, который продуцируется  
многими клетками,  
стимулированными  
инактивированным вирусом**

**Наиболее активно продуцируют -  
лейкоциты**

# Интерфероны

- Белки, продуцируются вирусинфицированными клетками
- Индуцируют у клеток-соседей продукцию противовирусных белков, которые воздействуют на транскрипцию вирусной м-РНК (матричной), подавляя репликацию вируса.
- Интерфероны усиливают активность Т-клеток, макрофагов, цитотоксическую активность естественных киллерных клеток.
- Различают три типа интерферонов:
  - альфа-интерферон, который секретируется лейкоцитами и индуцируется вирусами или синтетическими полинуклеотидами;
  - бета-интерферон, секретируемый фибробластами и продуцируемый под влиянием вирусов или синтетических полинуклеотидов;
  - гамма-интерферон, или иммунный, который секретируется Т-лимфоцитами хелперами 1 типа после стимуляции специфическим антигеном.

# Лактоферрин

- ▣ Фактор, определяющий антимикробную гуморальную активность
- ▣ Белок, обладающий способностью связывать железо, необходимое для метаболизма бактериальной клетки.
- ▣ Подобным образом «работает» и трансферрин – сывороточный бета-глобулин, который содержится в фагоцитах.

# Основные отличия врожденного иммунитета от адаптивного

- начинает действовать немедленно после инфицирования;
- нет иммунологической памяти;
- отсутствует специфичность.

Воспаление и фагоцитоз обеспечивают существование всех беспозвоночных, но эти механизмы имеют внутренне присущие им особенности, которые делают их недостаточными, особенно у длительно живущих позвоночных животных.

# Недостатки врожденного / естественного иммунитета

- Первое: при попадании в организм чужеродного агента ему противостоят сразу все факторы врожденного иммунитета, что порой неадекватно и дает много побочных эффектов.
- Второе: факторы врожденного иммунитета не обладают способностью приспосабливаться к особенностям возбудителя, распознавать его и поэтому нет тонкой специфики при реагировании на него.
- Третье: не остается иммунологической памяти.

# Оценка врожденного иммунитета /данные иммунограммы первого уровня/

- **Фагоцитарная активность нейтрофилов**
  - Фагоцитарный индекс (60 – 80%)
  - Фагоцитарное число ( 5 -10)
  - Индекс законченности фагоцитоза (более 1)
- **Бактерицидная активность нейтрофилов**
  - НСТ тест спонтанный (12 -26)
  - Индекс НСТ теста (спонтанный)(0,2–1,1)
  - НСТ тест стимулированный (12 -26)
  - Индекс НСТ теста (стимулированный)(0,2–1,1)

- *Фагоцитарный показатель: норма — 65—95 %.*  
Фагоцитарный показатель — количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе.

*Количество активных фагоцитов: норма —*  
*1,6—5,0 10<sup>9</sup> в 1 л крови*

- Абсолютное число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови.

*Индекс завершенности фагоцитоза: норма > 1,0.*

- Индекс завершенности фагоцитоза  
переваривающая способность фагоцитов.

- Фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН) обычно повышается в начале развития воспалительного процесса.
- Ее снижение ведет к хронизации воспалительного процесса и поддержанию аутоиммунного процесса, так как при этом нарушается функция разрушения и выведения иммунных комплексов из организма.



## Повышение ФАН

- Антигенное раздражение бактериального воспаления (продромальный период, период острого проявления инфекции) при нормальной активности фагоцитоза
- Лейкоцитоз
- Аллергия
- Аутоаллергические з-ния
- Усиление антителозависимой цитотоксичности и реакции на донорский трансплантат

## Снижение ФАН

- Хронические воспалительные заболевания бактер. и вирусные
- Врожденные дефекты: Чедиака—Хигаси, болезнь Дауна, СКВ, коллагенозы
- недостаток иммуноглобулинов, комплемента
- Лечение цитостатиками
- ионизирующая радиация
- Вторичные и первичные ИДС
- Новообразования
- Тяжелые ожоги, травмы, стресс
- Кишечные/почечные потери белка
- Недостаточность питания
- Недостаточность фагоцитоза

# Спонтанный тест с НСТ

- Спонтанный тест с НСТ (нитросиний тетразолий) позволяет оценить степень антигенной раздраженности неактивированных *in vitro* гранулоцитов крови.
- Он характеризует степень активации внутриклеточных антибактериальных систем

- Широко используется НСТ-тест для оценки активности фагоцитирующих клеток, в частности нейтрофилов. Вряд ли могут быть претензии к тесту, который действительно отражает уровень метаболической активности клетки. Однако неясно, почему на основании этого теста часто делают заключение о снижении или повышении фагоцитоза? Изменение метаболической активности, в частности ее повышение, свидетельствует о готовности клетки реализовать свои различные функции: хемокинезис, хемотаксис, фагоцитоз, внутриклеточное переваривание фагоцитарных объектов, выделение продуктов гранул и другие, поэтому результаты НСТ-теста не могут рассматриваться как аналог определения уровня фагоцитарной активности.

# Спонтанный тест с НСТ

## Снижение спонтанного теста с НСТ

- 
- хронизация воспалительного процесса,
  - врожденные дефекты фагоцитарной системы, вторичные и первичные ИДС,
  - опухоли,
  - тяжелые ожоги, травмы, стрессы,
  - недостаточность питания,
  - лечение цитостатиками и иммунодепрессантами

## Повышение спонтанного теста с НСТ

- 
- антигенное ра
  - раздражение из-за бактериального воспаления (продромальный период, период острого проявления) при нормальной активности фагоцитоза),
  - лейкоцитоз,
  - антителозависимой цитотоксичности фагоцитов,
  - аутоаллергических заболеваниях,
  - аллергических реакциях

- **Приобретенный** иммунитет человек приобретает в течение жизни.
- При рождении его иммунная система еще не контактировала с внешним миром и не имеет памяти о разнообразных антигенах. Она учится реагировать на каждый новый антиген, с которым сталкивается конкретный человек, и запоминать его, поэтому приобретенный иммунитет очень специфичен.
- Иммунная система сохраняет память о каждом антигене, независимо от того, попадал ли он в организм через легкие (при дыхании), кишечник (с пищей) или кожу. Это возможно благодаря тому, что лимфоциты живут долго. Когда эти клетки сталкиваются с антигеном во второй раз, они запускают быстрый, энергичный, специфический ответ на него.

- Любая форма иммунологического ответа (иммунитет, толерантность, иммунологическая память) включает **специфический** элемент: взаимодействие антигена с комплементарным участком молекулы антитела — **специфического иммуноглобулина или Т-клеточного рецептора.**
- **неспецифический элемент:** участие молекул адгезии, цитокинов, вторичных внутриклеточных посредников, комплемента, а также вовлечение различных клеток крови и соединительной ткани в регуляцию и реализацию эффекта.

# Органы иммунной системы

## Центральные

Тимус

Созревание Т-клеток

Красный костный мозг

Созревание В-клеток

## Периферические

Инкапсулированные

Лимфатические узлы

Элиминация АГ из лимфы и тканевой жидкости

Селезенка

Элиминация АГ из кровотока

Неинкапсулированные (ассоциированные со слизистыми оболочками)

Лимфоидные скопления в воздухоносных путях

Лимфоидные скопления в кишечнике

Лимфоидные скопления в мочеполовых путях

- Морфологическим субстратом специфического иммунного ответа является лимфоидная ткань, представленная **центральными лимфоидными органами** (тимус, костный мозг) и **периферическими** (лимфоузлы, селезенка и ассоциированные с кишечником лимфоидные образования).
- Лимфоциты разделены на популяции: Т-, В-клетки, а также естественные киллеры.

# Иммунокомпетентные клетки.

- Суммарная масса органов и клеток ИС составляет более 2 кг.
- Лимфоциты основная популяция ИКК, суммарная масса всех лимфоцитов более 1 кг.
- Моноциты, макрофаги (тканевые и циркулирующие) - 600-800 гр.

# Лимфоциты.

Лимфоциты разделены на популяции:  
Т-, В-клетки, а также естественные киллеры(NK).

- В организме взрослого человека содержится около  $10^{13}$  лимфоцитов-каждая 10 клетка тела.
- Из общего количества лимфоцитов в каждый момент времени в периферической крови находится только 0,2-2%.
- Через лимфатический узел в 1 час проходит  $10^9$  лимфоцитов.

# ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ

1. Ассоциированная с ЖКТ (GALT – gut-associated lymphoid tissues) – миндалины, аденоиды, аппендикс, пейеровы бляшки, внутриэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишки
2. Лимфоидная ткань других слизистых оболочек (MALT – mucosal-associated lymphoid tissue)
3. Ассоциированная с бронхами/бронхиолами (BALT – bronchial associated lymphoid tissue). IEL слизистой оболочки дыхательной системы
4. Лимфоидная подсистема кожи, включающая в себя субпопуляцию внутриэпителиальных лимфоцитов кожи и регионарные лимфатические узлы и сосуды лимфодренажа
5. Особые субпопуляции лимфоцитов в печени
6. Периферическая кровь



# Стволовая клетка.

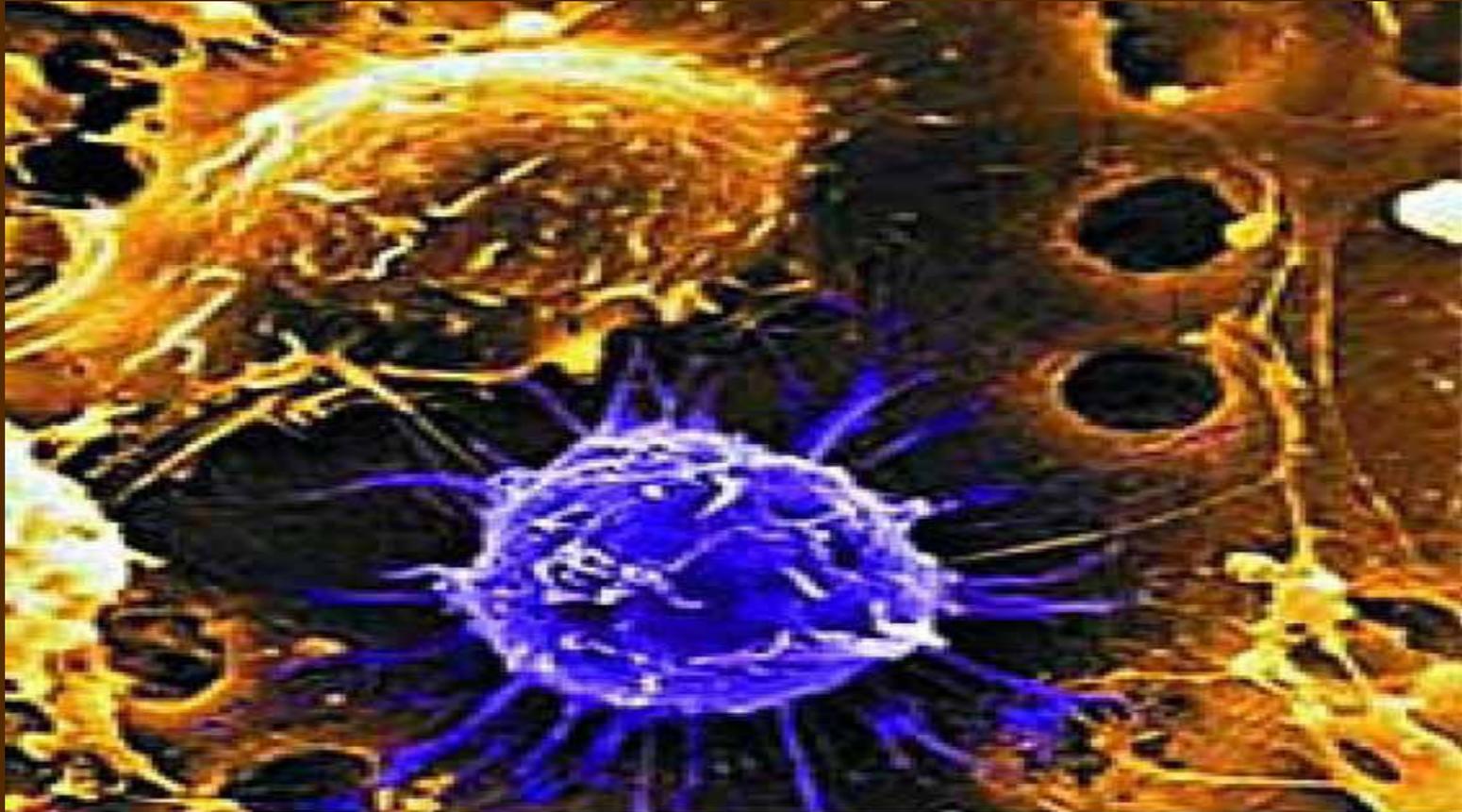


Рис.2. Взрослая стволовая клетка, полученная из костного мозга человека. Электронная псевдоцветная микроскопия ([www.stanfordalumni.org](http://www.stanfordalumni.org))

# Дифференцировка СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК .

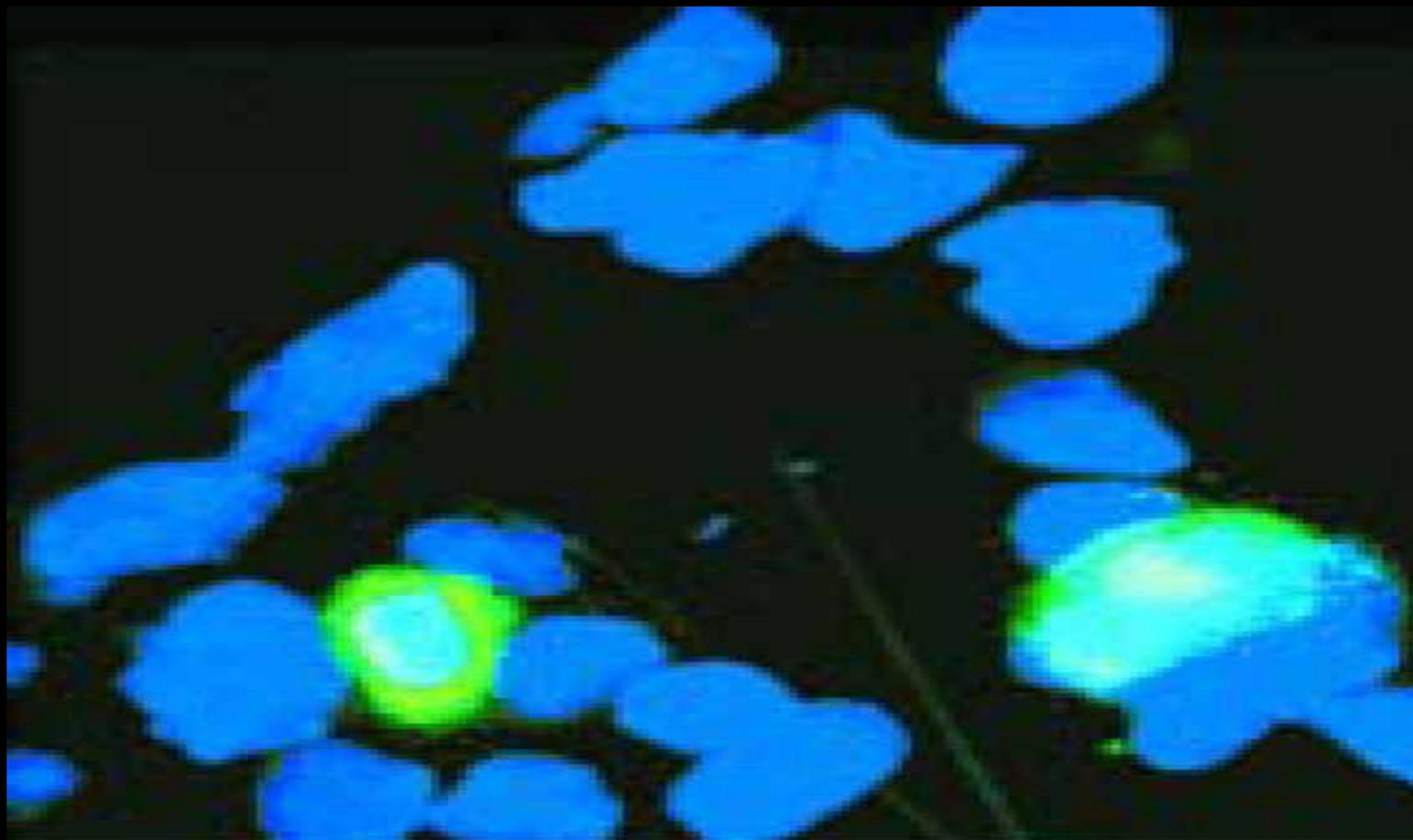
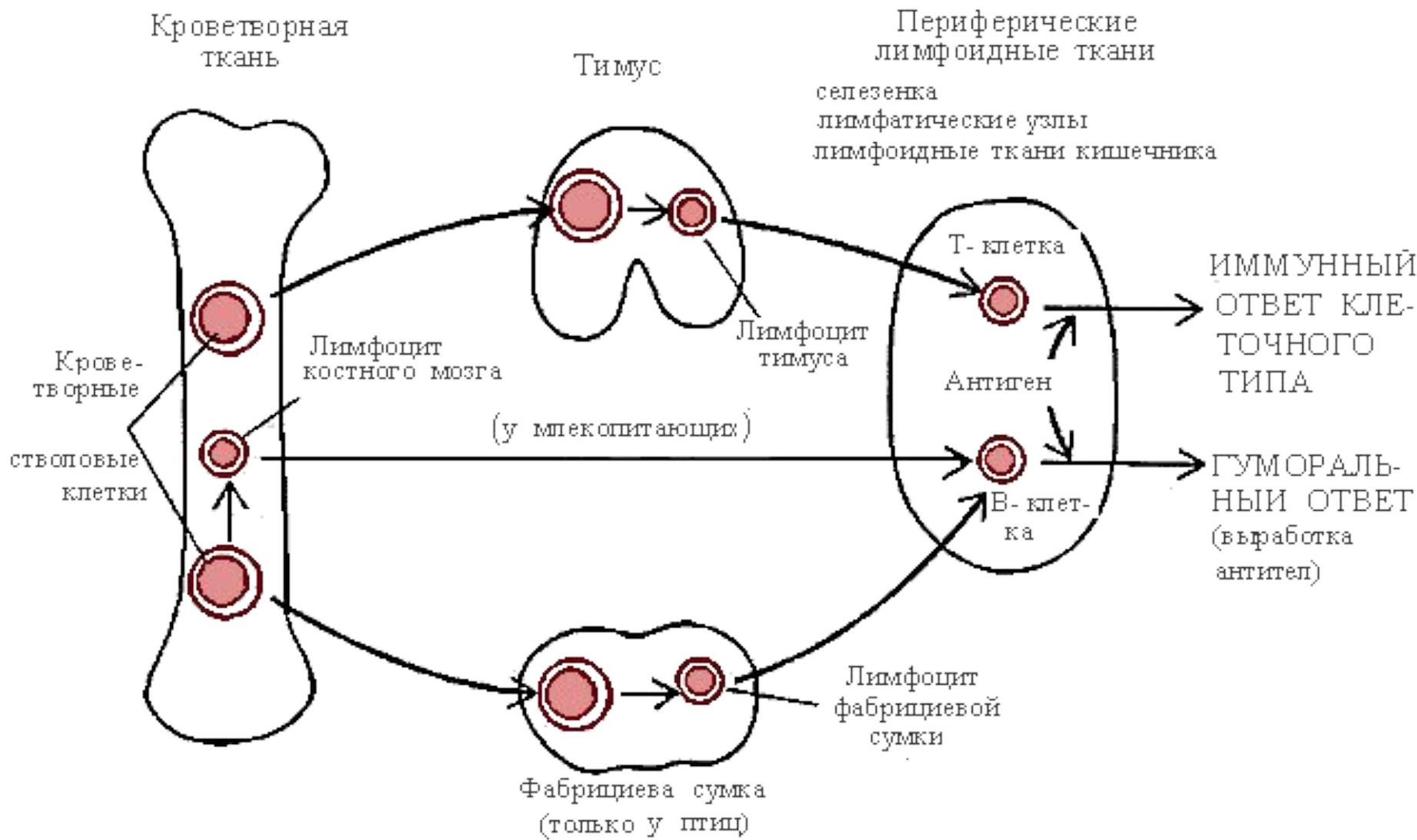
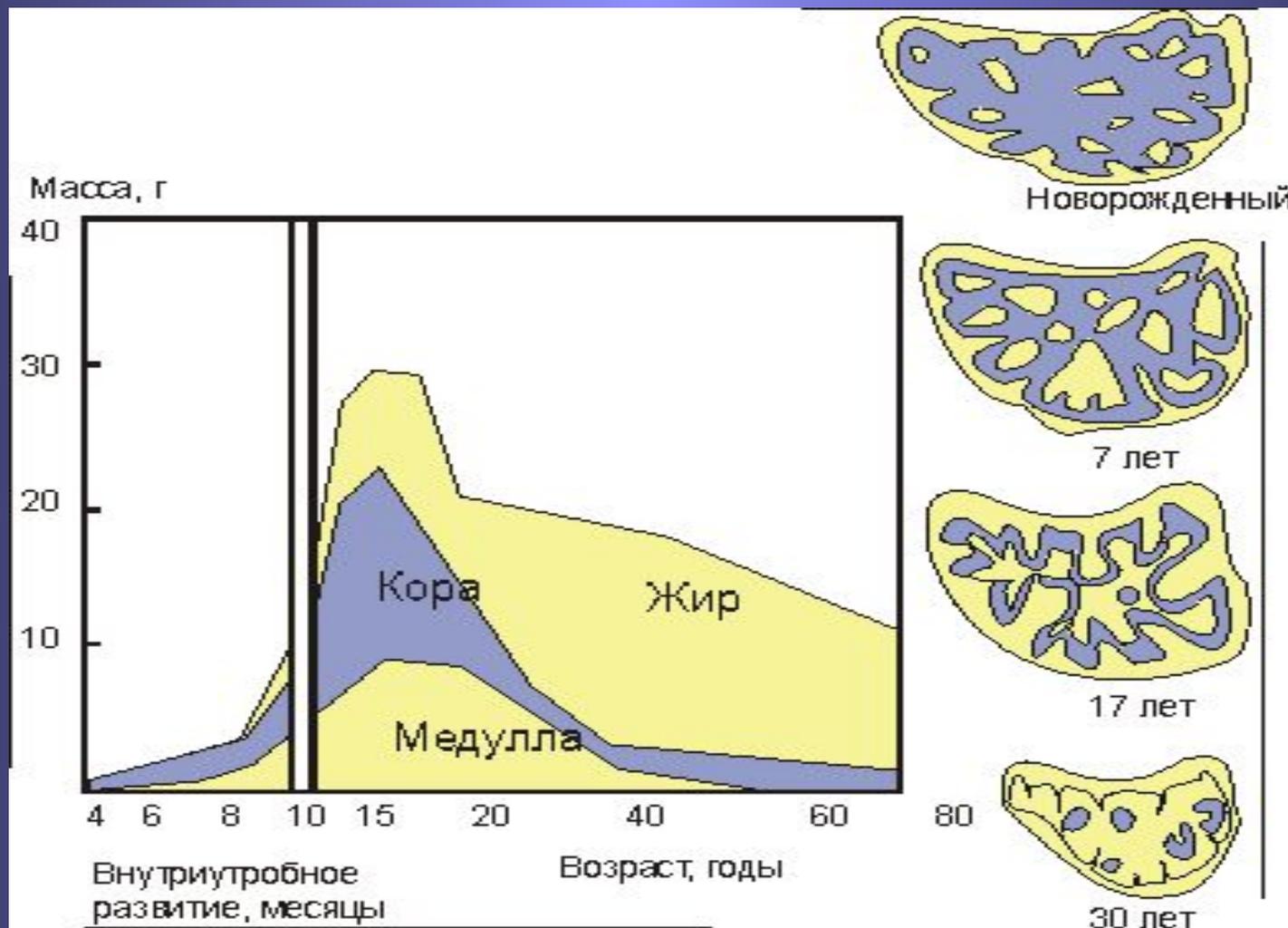
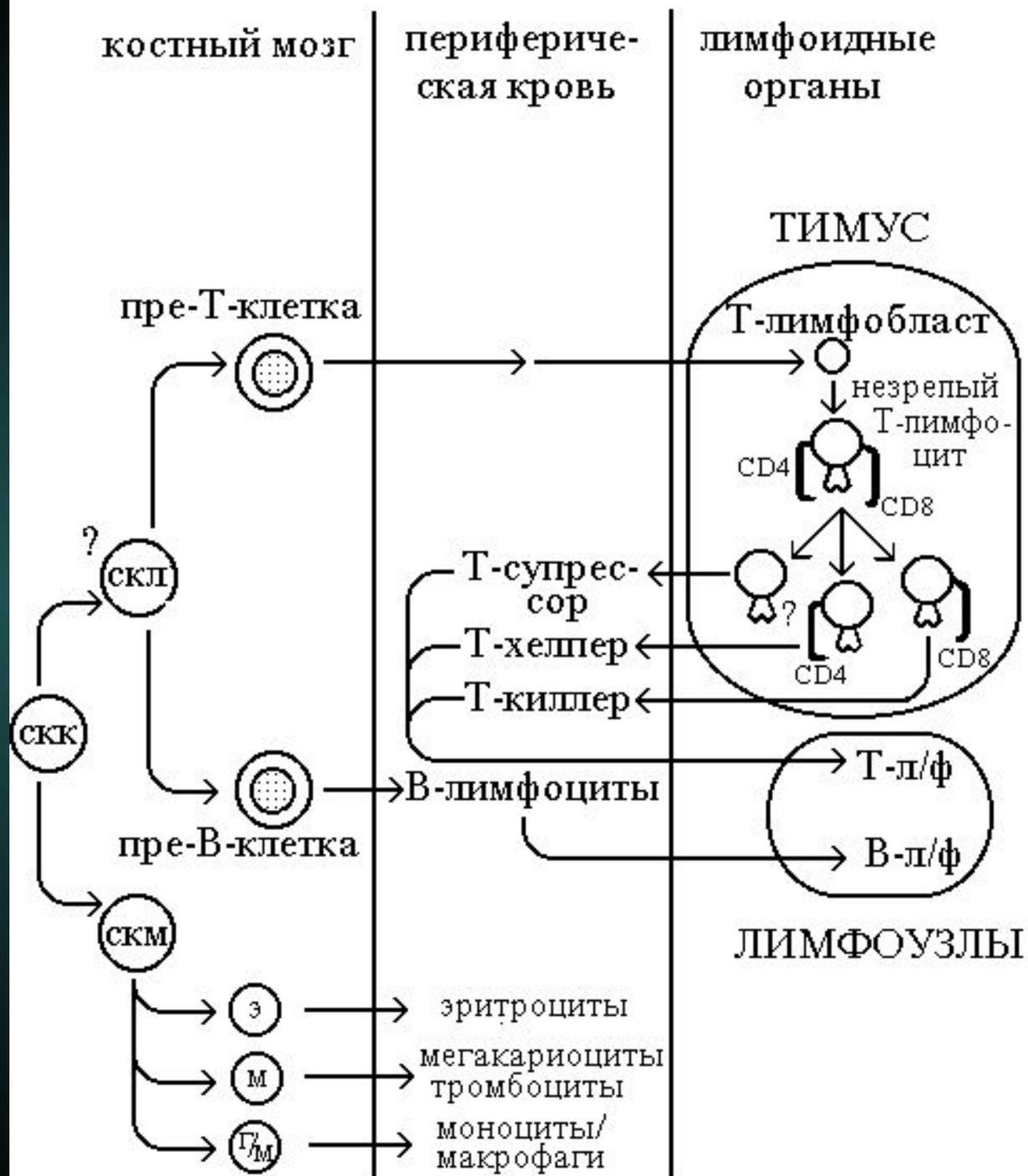


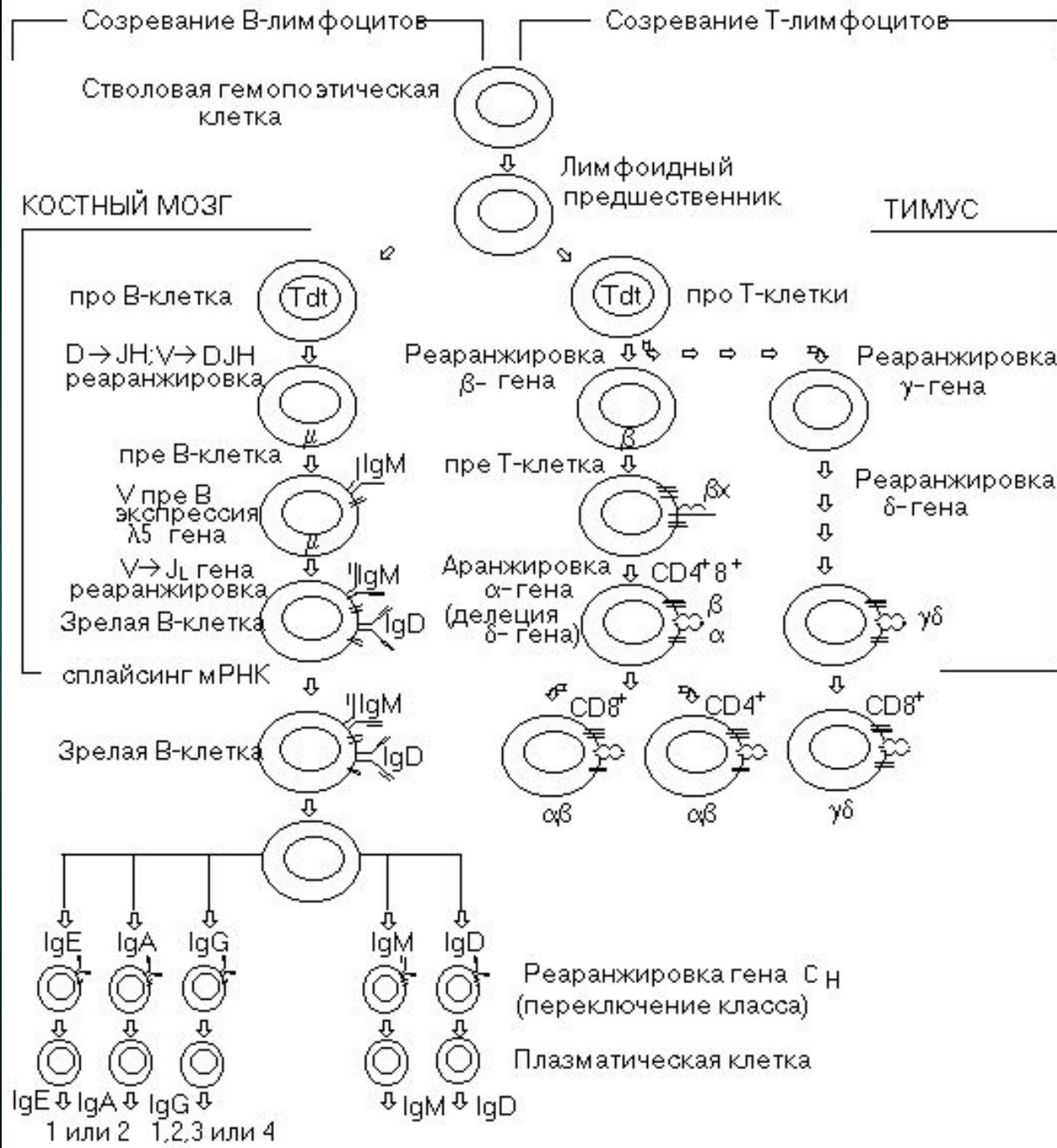
Рис.3. Стволовые клетки (окружены зеленым свечением) дифференцируются в клетки легких. ([www.umn.edu](http://www.umn.edu)).



# Возрастные изменения тимуса







# Система механизмов иммунитета

## ■ Цитотоксические клетки

- клетки, специфические для данного антигена ;
- клетки, разрушающие покрытые антителами клеточные мишени (антителозависимая клеточная цитотоксичность);
- клетки, которые "неспецифически" разрушают опухолевые и другие клеточные мишени ( нормальные киллеры (NK) ).

## ■ Эффекторныe механизмы , привлечение к очагу чужого клеток иммунной системы (активация и привлечение макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов , базофилов).

## ■ Результирующий эффект - ключевой механизм приобретенного иммунитета - **взаимодействие антигена - антитела .**

Взаимодействие **антиген - антитело** активирует систему комплемента ( классический путь активации ), что вызывает образование медиаторов воспаления, способных обеспечить прямой лизис клеток-мишеней.

# Иммунокомпетентные клетки

- Антигенпрезентирующие (представляющие АГ) - моноциты и макрофаги, эндотелиальные клетки, пигментные клетки кожи (клетки Лангерганса) и др.
- Регуляторные (регулирующие течение иммунных реакций) - Т- и В-хелперы, супрессоры, контрсупрессоры, Т-лимфоциты памяти.
- Эффекторы иммунного ответа (осуществляющие заключительный этап в борьбе с АГ) - Т-киллеры и В-лимфоциты, являющиеся в основном антителопродуцентами.

# Клетки иммунной системы

- Собственно иммуноциты – Т, В, НК
- Непосредственные клетки – сотрудники лимфоцитов – дендритные клетки, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, эозинофилы, базофилы, тучные клетки.
- Эритроциты – транспортируют иммунные комплексы с комплементом в печень и селезенку для фагоцитоза и разрушения
- Клетки стромы – преимущественно эпителиальные клетки экто- и энтодермального происхождения
- Эндотелий сосудов

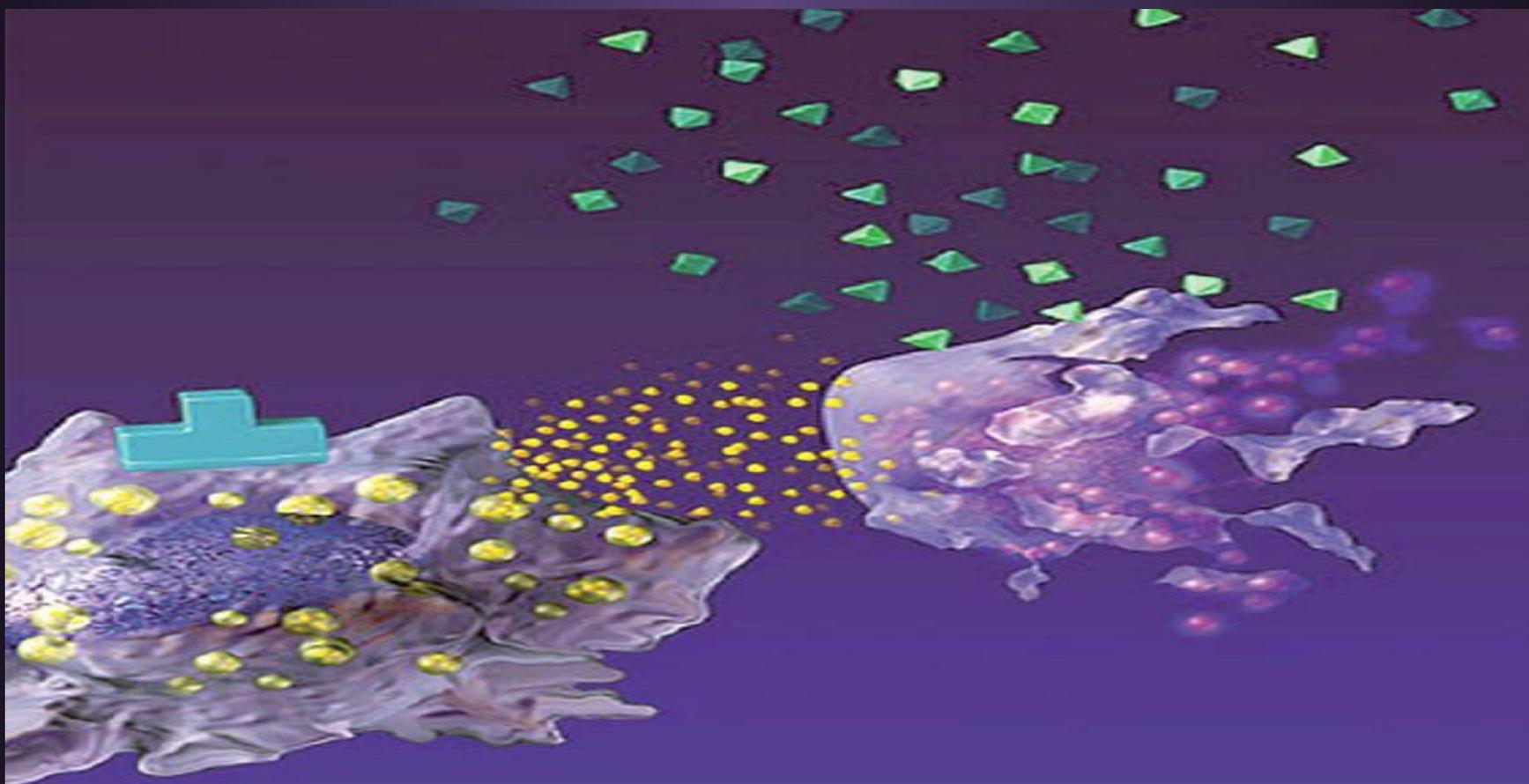
# Эффекторные механизмы

- Межклеточная сигнализация в иммунной системе осуществляется либо путем непосредственного контактного взаимодействия клеток, в котором участвуют их поверхностные молекулы, или с помощью **ЦИТОКИНОВ**, называемых "белками связи".
- ИЛ обеспечивают взаимосвязь отдельных видов лейкоцитов в иммунном ответе. Они представляют собой малые белковые молекулы с молекулярной массой 15000-30000.

# Эффекторные механизмы

- Вместе с гормонами и нейромедиаторами цитокины составляют основу языка химической сигнализации, путем которой в многоклеточном организме регулируется морфогенез, регенерация тканей и иммунный ответ: наряду с сигналами, возникающими при взаимодействии клеток с антигеном или друг с другом, существует цитокиновая сигнальная сеть, регулирующая реакции врожденного и приобретенного иммунитета, в том числе воспаление, противовирусную защиту, клональную пролиферацию антигенспецифичных Т- и В-клеток и их функции.

# Активация интерлейкинами Т-хелперных лимфоцитов.



Интерлейкины в терапии ревматоидного артрита.  
Рисунок Gary Carlson ([www.gcarlson.com](http://www.gcarlson.com))

# Функциональные группы цитокинов

- Гематopoэтические цитокины
- Цитокины доиммунного воспаления:
  - Первичные провоспалительные цитокины
  - Вторичные – хемокины (это цитокины специального назначения: они привлекают в очаг воспаления лимфоциты и лейкоциты из циркулирующей крови)
- Цитокины – организаторы лимфоцитарного иммунного ответа
- Цитокины – медиаторы иммунного воспаления
- Противовоспалительные (иммуносупрессивные) цитокины

# Гуморальные факторы, выделяемые в процессе иммунного ответа

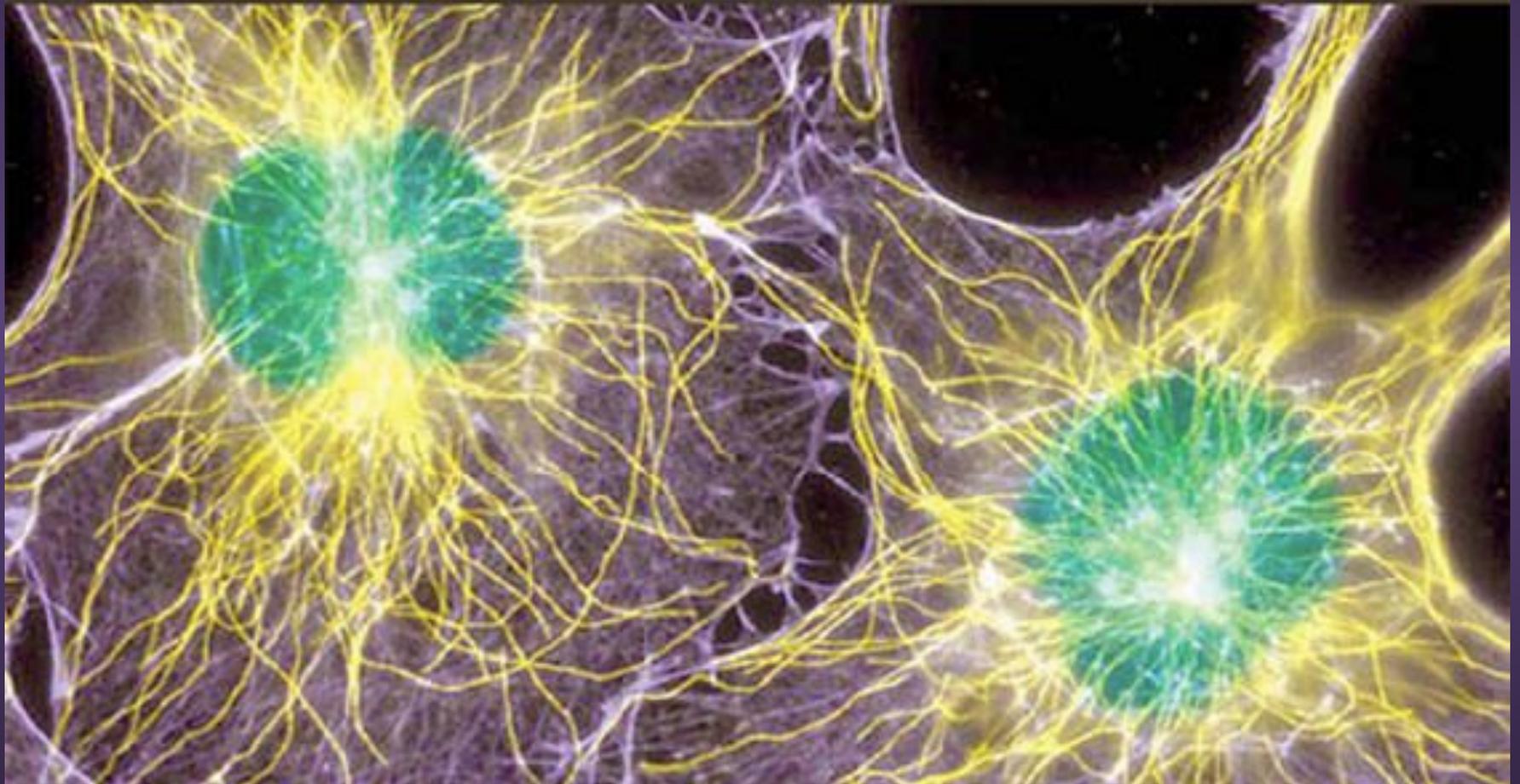
- Фактор некроза опухолей и интерфероны.
- Они обладают различными функциями - стимулируют деятельность киллерных клеток и макрофагов, влияют непосредственно на ДНК - и РНК-содержащие вирусы, подавляя их рост и активность, задерживают рост и разрушают злокачественные клетки.

Название интерлейкинов	Источник	Функции
<b>ИЛ-1</b>	<b>Моноциты</b>	<b>Костимулятор активации Т-лимфоцитов, пироген, стимулирует острофазовую реакцию</b>
<b>ИЛ-2</b>	<b>Т-лимфоциты</b>	<b>Пролиферация, кооперация Т, В-клеток и НК</b>
<b>ИЛ-3</b>	<b>Т-лимфоциты</b>	<b>Пролиферация гемопоэтических клеток</b>
<b>ИЛ-4</b>	<b>Т-клетки, мастоциты</b>	<b>Управляет переключением на синтез IgE</b>
<b>ИЛ-5</b>	<b>Т-лимфоциты</b>	<b>Дифференцировка В-клеток и эозинофилов</b>

<b>ИЛ-6</b>	<b>Макрофаги, фибробласты</b>	<b>Дифференцировка В-клеток и синтез АТ, индуктор острофазового ответа, созревание мегакариоцитов, рост миеломы</b>
<b>ИЛ-7</b>	<b>Строма костного мозга</b>	<b>Лимфопоэтин В-клеток, противоопухолевая цитотоксичность</b>
<b>ИЛ-8</b>	<b>Моноциты</b>	<b>Воспаление! хемотаксис и активация ПМЯ</b>
<b>ИЛ-9</b>	<b>Т-хелперы</b>	<b>Стимулирует хелперы и рост тучных клеток</b>
<b>ИЛ-10</b>	<b>Моноциты, Т-хелперы 2</b>	<b>Ингибирует синтез цитокинов, индуцирует рост Т-клеток и тучных клеток</b>
<b>ИЛ-11</b>	<b>Т-клетки</b>	<b>Эффекты ИЛ-6, фактор роста плазмоцитов</b>
<b>ИЛ-12</b>	<b>Т-клетки</b>	<b>Стимулирует В-клетки, НК, моноциты, индуцирует синтез цитокинов, интерферона</b>

<b>ИЛ-14</b>	<b>Т-клетки</b>	<b>Стимулирует рост и дифференцировку В-клеток, активация Т- и В-клеток и НК</b>
<b>ИЛ-15</b>	<b>Активированные макрофаги</b>	<b>Стимулирует пролиферацию Т-клеток, дифференцировку цитотоксических Т-клеток (ЦТЛ) и активность НК</b>
<b>ФНО (TNF)</b>	<b>Моноциты</b>	<b>Индукция ИЛ-1, 3, 6, 10, ИНФ, ЦТЛ, молекул адгезии, ПГЕ<sub>2</sub>, КСФ, усиление фагоцитоза, активация коагуляции</b>
<b>КСФ (CSF)</b>	<b>Моноциты</b>	<b>Колониестимулирующие факторы для гранулоцитов, макрофагов, индуцируют синтез ИЛ-1, ФНО, ИНФ, хемотаксис индуцируют экспрессию молекул HLA-II класса</b>
<b>Интерфероны-</b>	<b>Т-клетки</b>	<b>Стимулирует цитотоксичность,</b>

# Цитокиновый оркестр: дирижируют интерлейкины



# Цитокиновые эффекты активированного макрофага



# Иммунный ответ

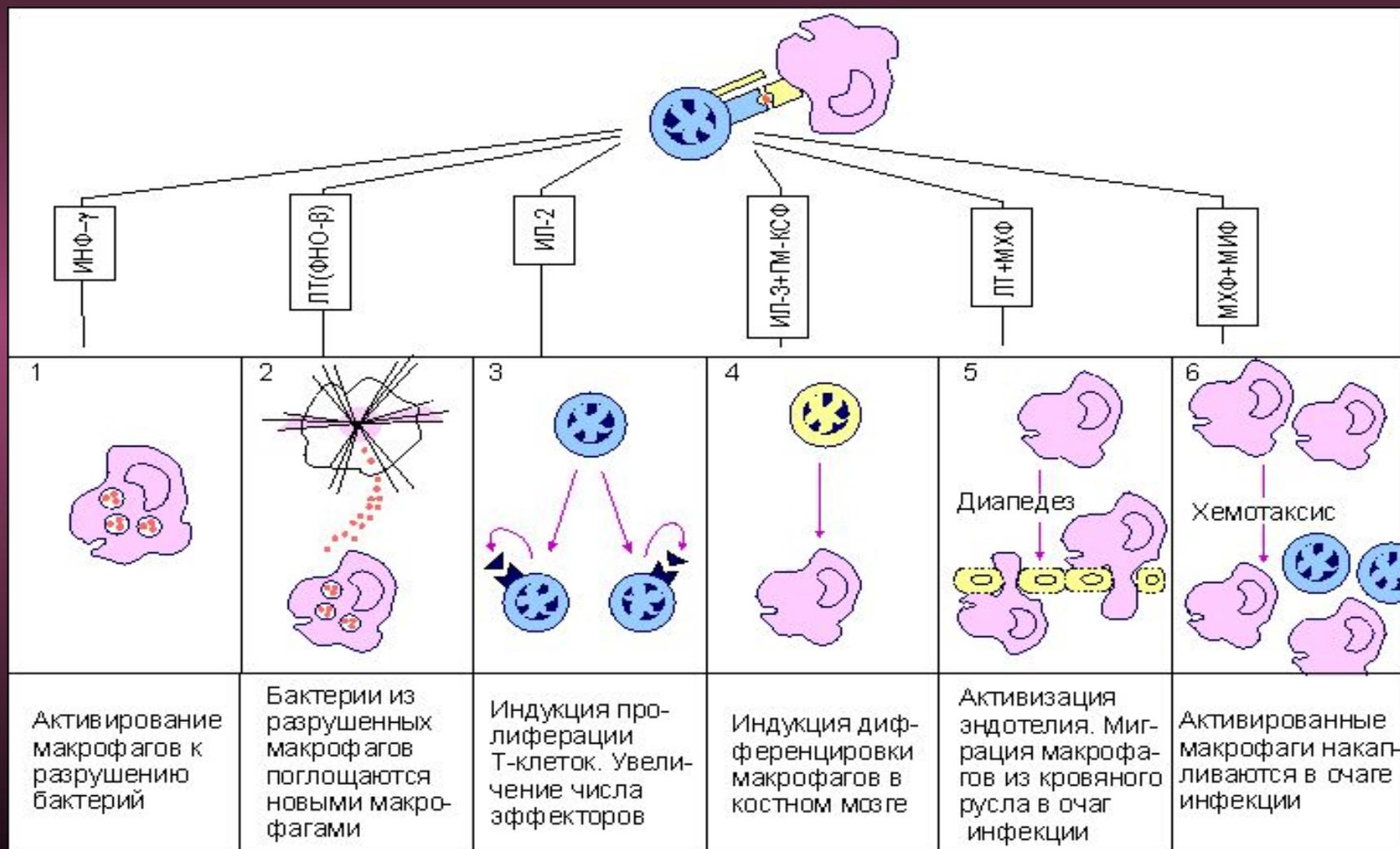
- Иммунный ответ начинается с взаимодействия антигенпрезентирующих клеток с АГ, после чего происходит его фагоцитоз и переработка до продуктов деградации, которые выделяются наружу и оказываются за пределами антигенпрезентирующей клетки.
- Специфичность иммунного ответа обеспечивается наличием особых антигенов. У человека его роль выполняют человеческие лейкоцитарные антигены 2-го класса, тип DR (Human Leukocytes Antigens, HLA).

- АГ могут быть распознаны иммунокомпетентными клетками лишь при контакте со специфическими рецепторами, однако количество АГ слишком велико и природа не заготовила для них соответствующего числа рецепторов, вот почему АГ (чужое) может быть узнан лишь в комплексе со "своим", функцию которого несет антигены HLA-DR.

- Продукты деградации АГ, покинув макрофаг, частично вступают во взаимодействие с HLA-DR, образуя с ним комплекс, стимулирующий деятельность антигенпрезентирующей клетки. При этом макрофаг начинает секретировать ряд интерлейкинов.
- ИЛ-1 действует на Т-амплифайер, в результате чего у последнего появляется рецептор к комплексу Ia-белок+АГ. Именно эта реакция, как и все последующие, обеспечивает специфичность иммунного ответа.

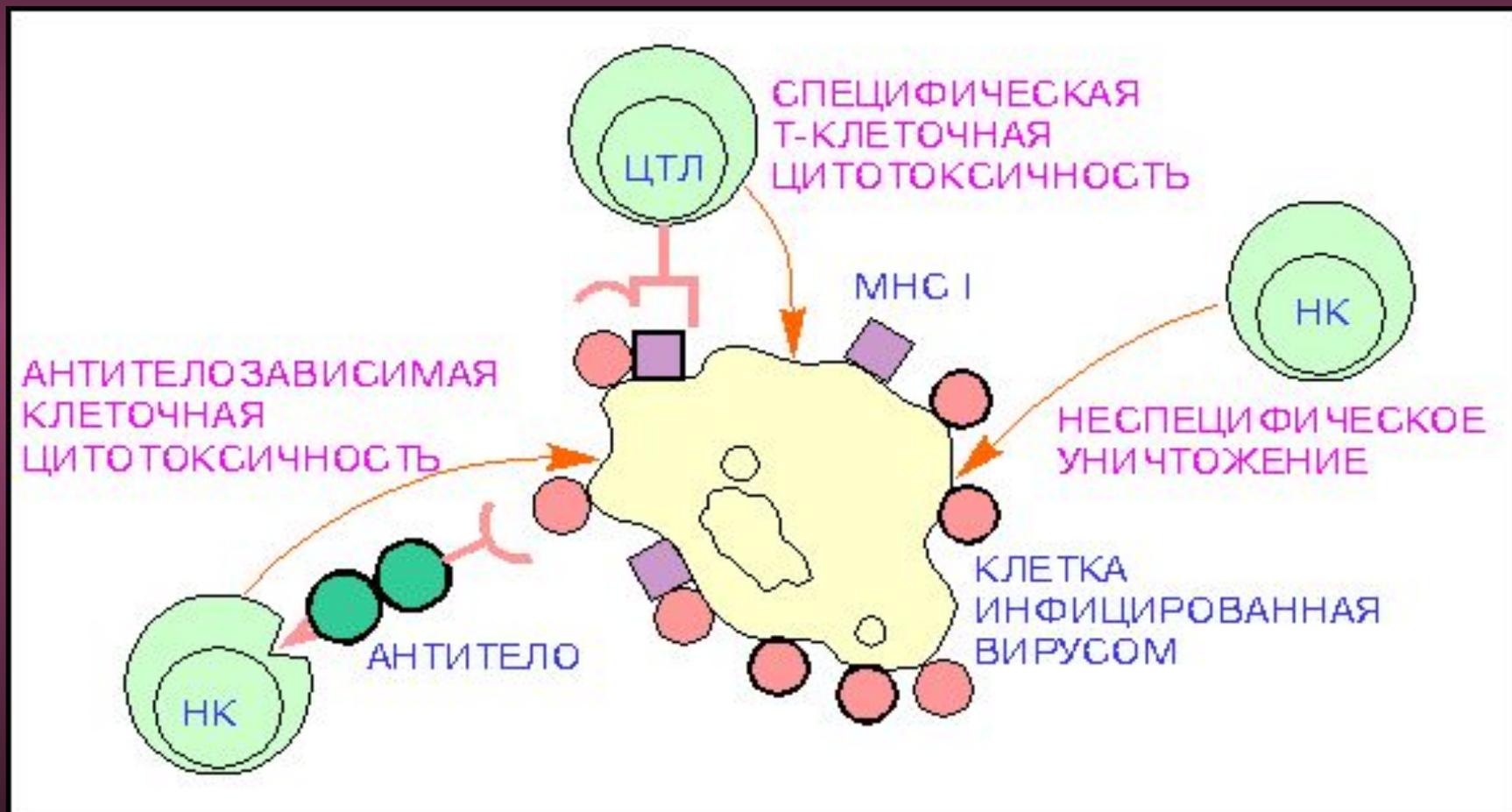
- Активированный Т-амплифайер выделяет ИЛ-2, действующий на различные клоны Т-хелперов и цитотоксические лимфоциты, принимающие участие в клеточном иммунитете. Стимулированные клоны Т-хелперов секретируют ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6, оказывающие преимущественное влияние на эффекторное звено иммунного ответа и тем самым способствующие переходу В-лимфоцитов в антителопродуценты.
- Благодаря этому образуются АТ, или иммуноглобины.
- Другие интерлейкины (ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12) влияют на рост и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и являются факторами надежности, обеспечивающими иммунный ответ.

# Роль Th0 в индукции иммунного ответа.



- Клеточный иммунитет зависит от действия гуморальных факторов, выделяемых цитотоксическими лимфоцитами (Т-киллерами). Эти соединения получили наименование "перфорины" и "цитолизины".
- Установлено, что каждый Т-эффектор способен лизировать несколько чужеродных клеток-мишеней. Этот процесс осуществляется в три стадии:
  - 1) распознавание и контакт с клетками-мишенями;
  - 2) летальный удар;
  - 3) лизис клетки-мишени.
- В стадию летального удара перфорины и цитолизины действуют на мембрану клетки-мишени и образуют в ней поры, через которые проникает вода, разрывающая клетки.
- Последняя стадия не требует присутствия Т-эффектора, так как осуществляется под влиянием перфоринов и цитолизинов.

# Механизмы уничтожения вируспораженных клеток.



- Гуморальный иммунный ответ обеспечивается антителами, или иммуноглобулинами. У человека различают 5 основных классов иммуноглобулинов: IgA, IgG, IgM, IgE, IgD. Все они имеют как общие, так и специфические детерминанты.

# Функции антител:

- Первая линия обороны против инфекций;
- Удаление из организма отживших клеток и продуктов катаболизма;
- Представление (презентация) антигенов для Т-лимфоцитов;
- Поддержание гомеостаза аутоиммунной реактивности;
- Противовоспалительное действие (нейтрализация суперантигенов, индукция синтеза противовоспалительных цитокинов)

# Иммуноглобулины класса G

- Гамма глобулиновая фракция, 80%
- Бактерии, токсины, вирусы
- Находятся в сосудистом русле, могут проникать в экстраваскулярное пространство, из молока матери всасываются в кишечнике у младенцев
- Время полужизни 21-24 дня
- Активирую комплемент по классическому пути

# Иммуноглобулины класса G

- У человека являются наиболее важными. Концентрация их достигает 9-18 г/л. Иммуноглобулины этого класса обеспечивают противомикробную защиту, связывают токсины, усиливают фагоцитарную активность, активируют систему комплемента, вызывают агглютинацию бактерий и вирусов, они способны переходить через плаценту, обеспечивая новорожденному так называемый пассивный иммунитет.

# Иммуноглобулины класса А

- Бета глобулин, 15% от всей фракции
- Делят на 2 разновидности: сывороточные (50 %) и секреторные. Первые из них находятся в крови, вторые - в различных секретах. Соответственно этому сывороточный иммуноглобулин А принимает участие в общем, иммунитете, а секреторный обеспечивает местный иммунитет (в слюне, слизи трахеобронхиального дерева, мочеполовых путей, молоке), создавая барьер на пути проникновения инфекций и токсинов в организм.
- Молекулы иммуноглобулина А, присутствующие во внутренних секретах и жидкостях - мономеры, молекулы наружных секретов - димеры.
- Длительность полужизни - 6 -7 суток

# Иммуноглобулины класса А

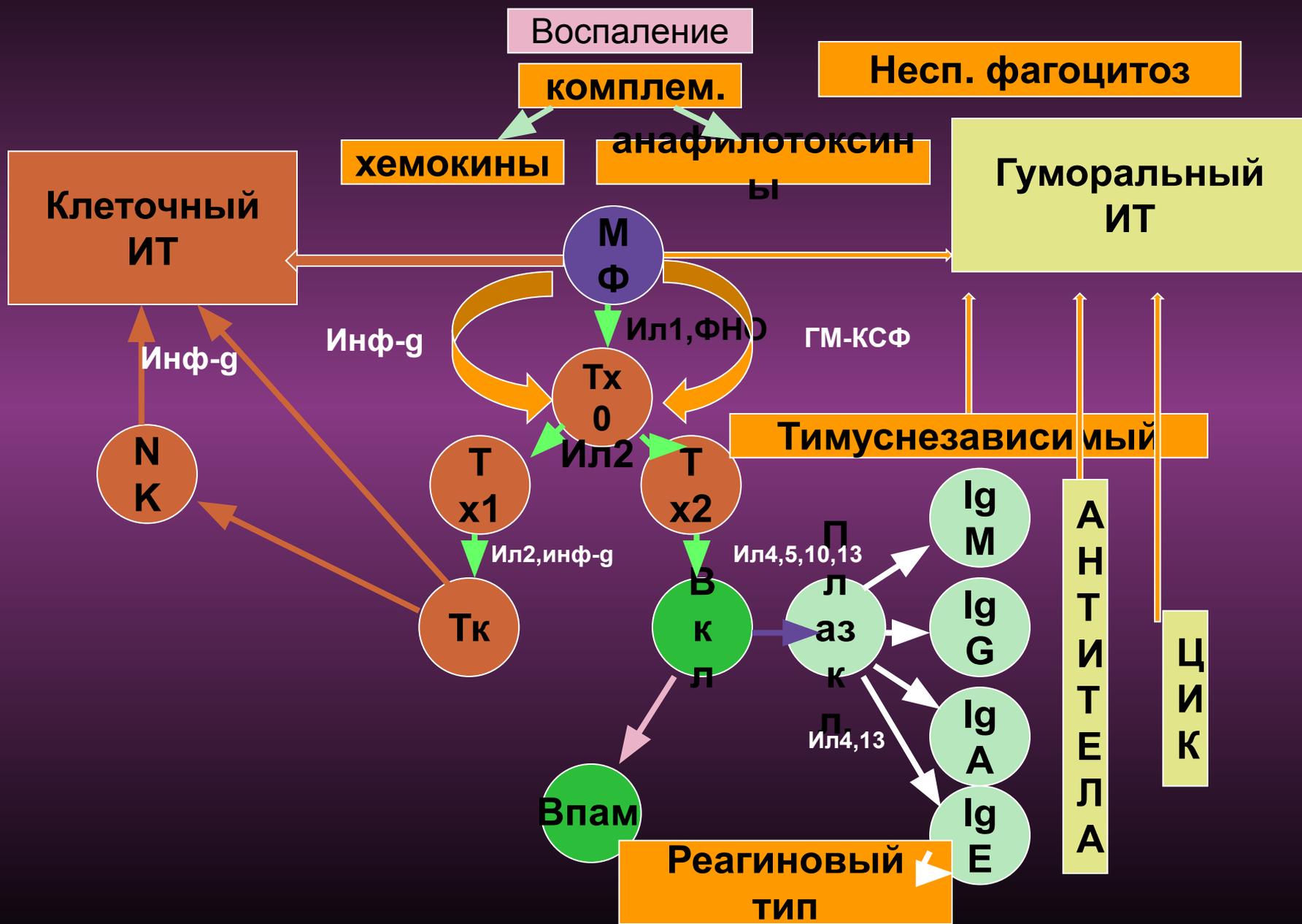
- IgA нейтрализует токсины и вызывает агглютинацию микроорганизмов и вирусов. Концентрация сывороточных IgA колеблется от 1,5 до 4 г/л.
- Содержание IgA резко возрастает при заболеваниях верхних дыхательных путей, пневмониях, инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и др.

# Иммуноглобулины класса М

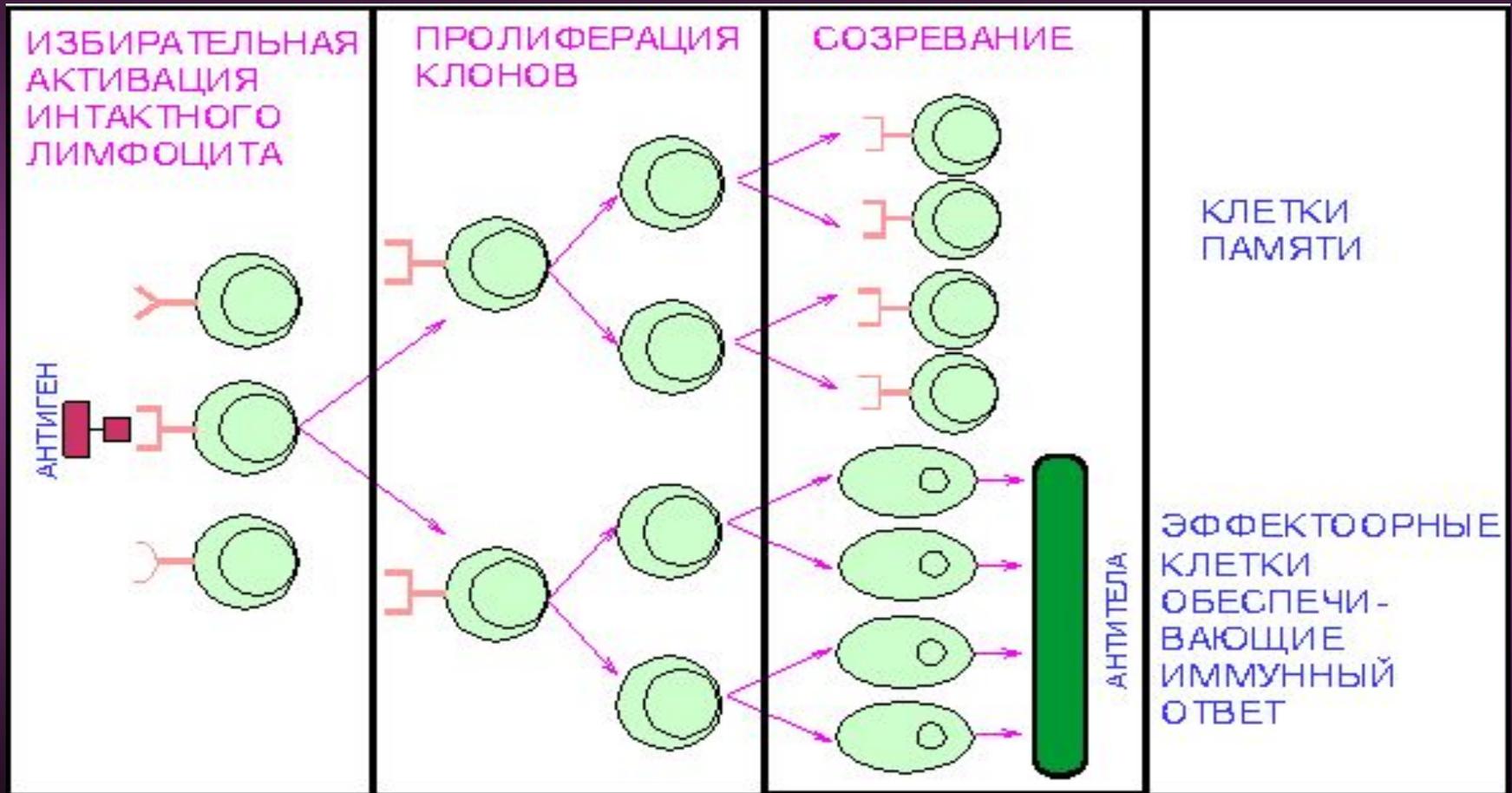
- Гамма глобулины, 5% от всей фракции
- Вырабатываются первыми на острую инфекцию
- Полиме из 5 субъединиц, многовалентны
- Длительность полужизни – 5 суток
- Находятся в сосудистом русле
- Принимают участие в нейтрализации токсинов, опсонизации, агглютинации и бактериолизисе, осуществляемом комплементом. К этому классу также относятся некоторые природные антитела, например к чужеродным эритроцитам.

- Гуморальный иммунный ответ (образование антител ) представляет собой кульминацию ряда клеточных и молекулярных взаимодействий, происходящих в определенной последовательности:
- - Т-клетки распознают антиген, представленный им антигенпрезентирующими клетками , и в результате переходят в активированное состояние;
- - далее Т-клетки взаимодействуют с В-клетками , презентируют им антигенные фрагменты;
- - активированные В-клетки пролиферируют и дифференцируются в антителообразующие клетки ;
- - начинается синтез антител и от их класса зависит характер последующего иммунного ответ

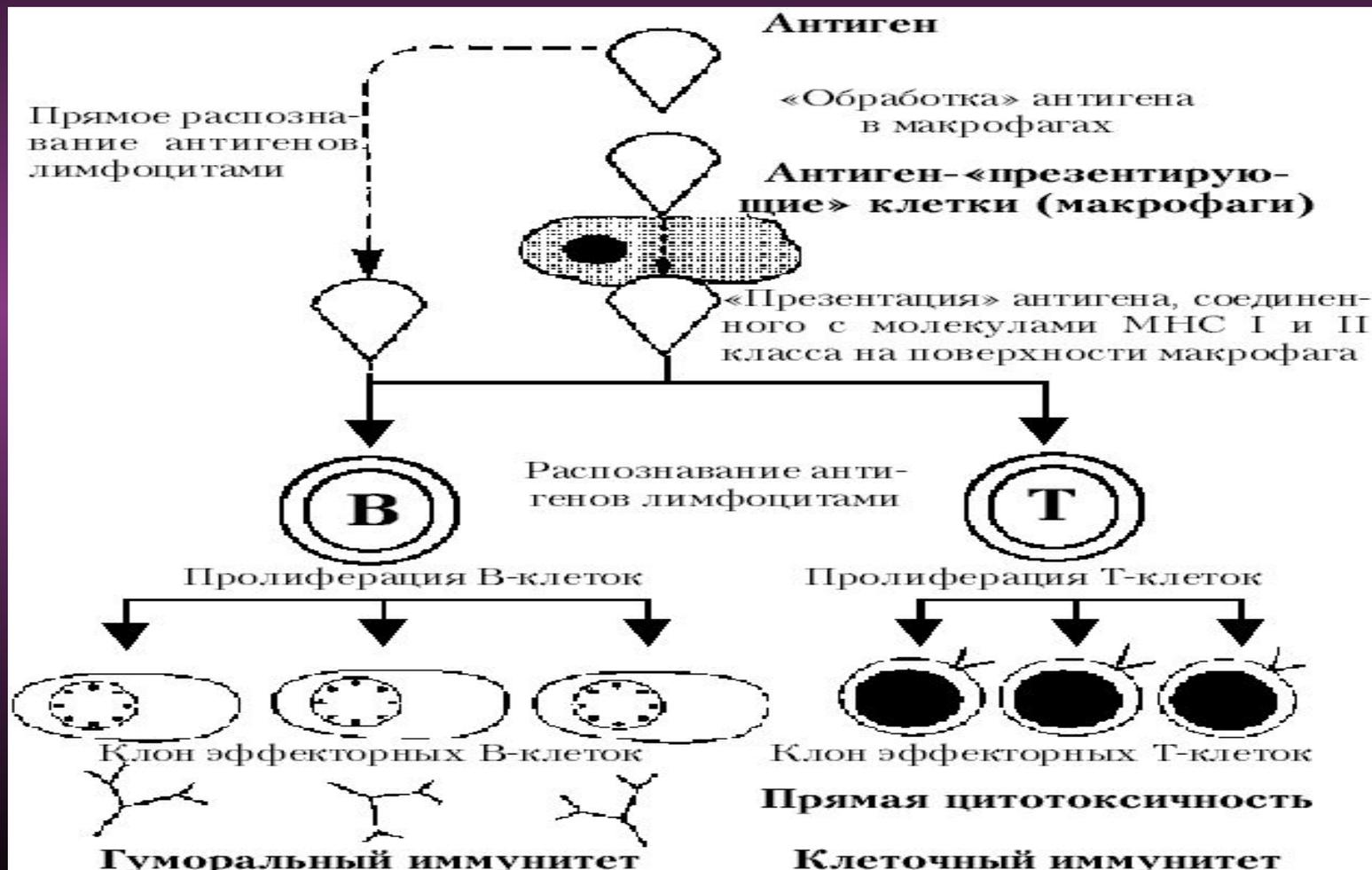
# Взаимодействие клеток в иммунном ответе.



# Селекция клонов лимфоцитов в ходе иммунного ответа.



# Участие Т- и В-лимфоцитов в ИММУННОМ ОТВЕТЕ.

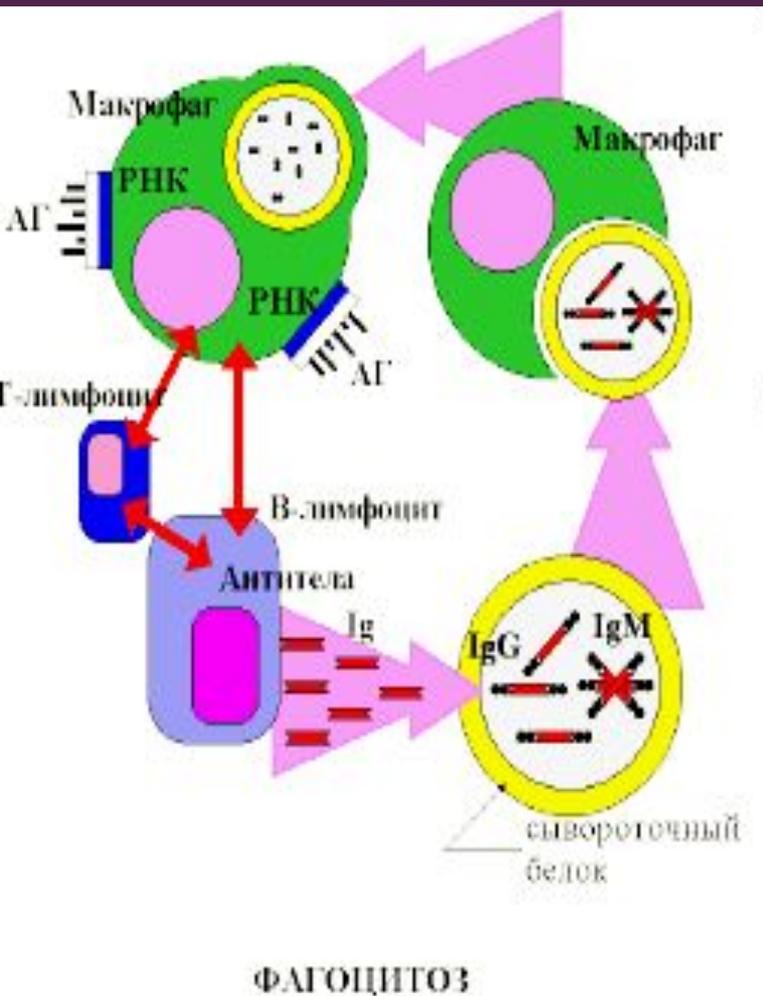


- Большая часть компонентов иммунной системы предназначена для уничтожения или выведения из организма болезнетворных микроорганизмов после того, как они будут обнаружены. Этим занимаются макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры.
- Если чужеродный агент не удастся нейтрализовать полностью, организм изолирует его при помощи гранулемы - ограниченного очага воспаления. Примером инфекции, которую организм не может полностью уничтожить, являются бактерии, вызывающие туберкулез.

# Внеклеточные микроорганизмы, имеющие капсулу

- которая защищает их клеточную стенку и предотвращает их распознавание макрофагами (стрептококки).
- Для развития иммунного ответа В-лимфоциты должны синтезировать антитела против веществ капсулы.
- Антитела также нейтрализуют токсины, которые вырабатывают некоторые бактерии.
- Синтезированные антитела присоединяются к капсулам.

- Комплекс антитела и бактерии называется иммунным комплексом. Он присоединяется к рецептору на макрофаге. Это способствует поглощению всего комплекса макрофагом, где бактерии перевариваются.



- Иммунный комплекс активирует также белки системы комплемента, которые присоединяются к нему и этим облегчают его выявление и дальнейшее поглощение макрофагом.

Презентирование  
антигенного материала для  
распознавания

Т-лимфоцитам и продуцирования  
ЦИТОКИНОВ

# Внеклеточные микроорганизмы, не имеющие капсулы (*Escherichia coli*)

- Когда Гр - бактерии вторгаются в организм, начинают действовать макрофаги, естественные киллеры, цитокины и система комплемента.
- Макрофаги распознают молекулы на поверхности таких бактерий (рецепторный контакт). После того как эти молекулы и рецепторы соединятся происходит фагоцитоз.
- В ходе фагоцитоза макрофаг выделяет цитокины, привлекающие нейтрофилы. Нейтрофилы захватывают и уничтожают еще большее количество бактерий.
- Некоторые цитокины, продуцируемые макрофагами, активируют НК, которые в результате приобретают способность уничтожать бактерии самостоятельно.
- Не имеющие капсулы бактерии активируют также систему комплемента. Одна часть его белков непосредственно участвует в разрушении бактерий, а другая часть привлекает нейтрофилы, которые справляются с оставшимися бактериями

# Итогом первичного иммунного ответа является

- накопление спектра специфических ЦТЛ и спектра антител, то есть в крови циркулируют разнообразные по специфичности клетки и антитела.
- Одновременно повышается содержание НК-клеток, цитокинов, активных компонентов системы комплемента, возрастает активность фагоцитов, меняется клеточный и белковый состав крови (белки острой фазы), повышается прокоагулянтная активность.
- не всегда формируется готовность к повторной встрече с антигеном в виде иммунитета. Возможно развитие сенсibilизации, что при последующем контакте с антигеном реализуется в виде различных типов аллергии, а также толерантности.

# От чего зависит результат первичного иммунного ответа?

- от наследственных факторов, в том числе и наличия определенных аллелей и гаплотипов HLA .
- От химической структуры АГ, его молекулярной массы, дозы, пути проникновения (через естественные барьеры или непосредственно в кровь), участия адъювантов.
- На характер и силу иммунологического ответа влияют:
  - эндокринный статус,
  - питание,
  - сопутствующие инфекции,
  - стресс, лекарственные препараты.
- Несостоятельность фагоцитарного звена препятствует эффективной элиминации АГ и способствует накоплению ЦИК.

# Схема иммунного ответа

## Антиген

Попадает в организм - естественные барьеры (кожа, слизистая)

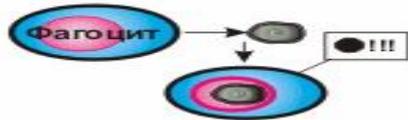
Вторжение

Встречается с фагоцитами

Вторжение не происходит

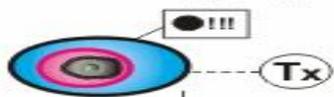
Макрофаг (фагоцит) пожирает антиген

Фагоцит не справляется и представляет на своей поверхности информацию об антигене

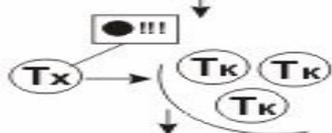


Сигнал для Т или В - лимфоцитов (в зависимости от антигена)

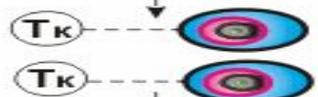
**Иммунный ответ по клеточному типу**  
(информация передается Т-хелперу (Тх))



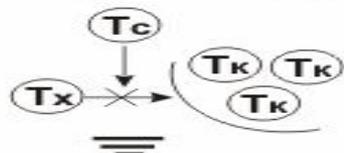
Т-хелпер способствует формированию других популяций лимфоцитов, в частности, клон Т-киллеров (Тк)



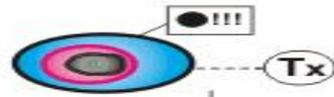
Т-киллеры разрушают чужие клетки и клетки, зараженные вирусом



Завершение реакции с участием Т-супрессоров (Тс)



**Иммунный ответ по гуморальному типу с помощью Т-хелперов**



Т-хелпер способствует активации В-клеток. Образуются клетки памяти



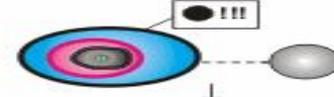
В-клетки превращаются в плазматические клетки, способные к синтезу антител



Комплекс антиген - антитело захватывается макрофагом и разрушается



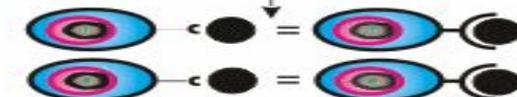
**Иммунный ответ по гуморальному типу без помощи Т-клеток**



В-клетки превращаются в плазматические клетки, вырабатывающие антитела



Антитела связывают антигены



Иммунный комплекс

Комплекс антиген - антитело удаляется макрофагом



# Специфический иммунитет /данные иммунограммы/

**CD – 3,  
Т лимфоциты**

**CD – 4  
хелперы**



**CD – 8  
супрессор  
ы**

**CD – 16  
киллеры**

**CD – 25,  
IL 2 рецепторнесущие клетки**

**CD – 19,  
В лимфоциты**

**Ig M, G, A, E,  
D**

# Оценка клеточного и гуморального звена иммунограммы первого уровня

- Иммуноглобулины представляют собой характерный продукт секреции В-клеток на конечной стадии их дифференцировки, т.е. плазматических клеток.
- Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке является результатом установившегося равновесия между их синтезом и распадом.

- Уменьшение содержания иммуноглобулинов в сыворотке происходит по трем причинам:
  - 1) нарушение синтеза одного, нескольких или всех классов иммуноглобулинов;
  - 2) увеличение деструкции иммуноглобулинов;
  - 3) значительные потери иммуноглобулинов (например, при нефротическом синдроме).
- Общим следствием указанных процессов является дефицит иммуноглобулинов /антител/.

- Если имеет место 1-й тип (нарушение синтеза), нарушаются реакции иммунного ответа клеточного типа, опосредованные Т-лимфоцитами, или синтеза В-лимфоцитами.
- Увеличение количества иммуноглобулинов может быть обусловлено усилением их синтеза или уменьшением интенсивности их распада. Повышенная выработка иммуноглобулинов является причиной гипериммуноглобулинемии

# Иммуноглобулин класса А, М, G

- Острые и хронические бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции
- Хронические заболевания печени Цирроз печени
- Ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка
- Хронический лимфолейкоз
- Эндотелиомы, остеосаркомы
- Миеломная болезнь
- Кандидоз,
- Муковисцидоз
- Болезни дыхательных путей
- Физиологическая гипогаммаглобулинемия у детей (в возрасте 3—5 мес),
- Врожденная гипогаммаглобулинемия или агаммаглобулинемия
- Заболевания, приводящие к истощению иммунной системы:
  - новообразования
  - состояние после удаления селезенки;
  - кишечные и почечные синдромы потери белка;
  - лечение цитостатиками и иммунодепрессантами
- Острая вирусная,
- Хроническая бактериальная инфекции и реакциях

# Иммуноглобулин класса G

- Увеличение концентрации в периоде реконвалесценции первичной бактериальной инфекции
- Острый период первичной инфекции

- Хроническая вирусная инфекция

# Изменения концентрации ИГ при инфекционных заболеваниях

Заболевания	ИГ G	ИГ A	ИГ M
Острая инфекция	N	N	+ / ++
Хроническая инфекция	+ / ++	N / +	N / +

# ЦИК в сыворотке крови

- ЦИК — комплексы, состоящие из  $ang$ ,  $ant$ , связанных с ними компонентов комплемента  $C3$ ,  $C4$ ,  $C1q$ .
- В норме ЦИКи, образовавшиеся в кровотоке, фагоцитируются и разрушаются фагоцитами и печенью.
- При увеличении их размера (при избытке антигена и наличии в их структуре  $IgM$ ,  $C1q$ -компонента комплемента) откладываться в периваскулярном пространстве и корковом слое почек, вызывая активацию комплемента и воспалительные процессы.
- Патологические реакции на ЦИКи могут быть обусловлены:
  - повышением скорости их образования над скоростью элиминации,
  - дефицитом компонентов комплемента
  - функциональными дефектами фагоцитарной системы.

**Определение уровня ЦИК в сыворотке крови имеет значение в диагностике острых воспалительных процессов и аллергических реакций 3-го типа, при которых уровень ЦИК повышается, в оценке эффективности проводимого лечения.**

- **Повышение уровня ЦИК в крови характерно для:**
  - острых бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций;
  - аутоиммунных заболеваний, коллагенозов, ревматизма, гломерулонефрита, аллергических альвеолитов, васкулитов, феномена Артюса;
  - иммунокомплексных заболеваний, сывороточной болезни;

# CD 19, 20

- Клетки гуморального иммунитета, без Т клеток не способны распознавать чужое
- Ведут оседлый образ жизни в лимфоидных тканях
- В периферической крови – 15-20 %
- Для оценки ГИ важное значение имеет кол-во В клеток, продуцирующих ИГ А, М, G (1-3, 3-10, 2-6 %, соответственно).
- Повышение **относительного кол-ва CD 19** происходит во второй половине инфекционного процесса, наиболее часто при вирусных заболеваниях, параллельно увеличиваются регионарные Л/У.
- Полное разрешение сопровождается нормализацией CD 19.

# Увеличение регионарных Л/У +

- Увеличение CD 19

- Уменьшение Т-клеток (CD 3)



лимфаденит

- Нормализация CD 19

- Нормализация Т-клеток (CD 3)



склеротически  
е  
изменения

- Повышение CD 19

- Нормализация Т-клеток (CD 3)



Остаточная  
пролиферативная  
реакция

# CD – 3, Т лимфоциты

## регуляторные

CD – 4  
хелперы

/

CD – 8  
супрессоры

## эффektorные

CD – 16  
киллеры

CD – 25,  
IL 2 рецепторнесущие клетки

## CD3

- образуются в костном мозге, дифференцировку получают в вилочковой железе, где разделяются на **эффektorные** (Т-лимфоциты-киллеры (CD16), Т-лимфоциты гиперчувствительности замедленного типа) и **регуляторные** (Т-лимфоциты-хелперы (CD4), Т-лимфоциты-супрессоры (CD8)) клетки.

# CD3

- Эффекторная функция Т-лимфоцитов — специфическая цитотоксичность по отношению к чужеродным клеткам.
- Регуляторная функция (система Т-хелперы — Т-супрессоры) состоит в контроле за интенсивностью развития специфической реакции иммунной системы на чужеродные антигены

# CD3

- Развитие любого воспалительного процесса сопровождается практически на всем его протяжении снижением содержания Т-лимфоцитов.
- Это наблюдается при воспалениях самой разнообразной этиологии: различных инфекциях, неспецифических воспалительных процессах, при разрушении поврежденных тканей и клеток после операции, травмы, ожогов, инфаркта, разрушении клеток злокачественных опухолей, трофических разрушениях и т.д.
- Снижение количества Т-лимфоцитов определяется интенсивностью воспалительного процесса, однако такая закономерность наблюдается не всегда.

- Т-лимфоциты наиболее быстро из всех иммунокомпетентных клеток реагируют на начало воспалительного процесса.
- Эта реакция проявляется еще до развития клинической картины заболевания.
- Повышение количества Т-лимфоцитов в течение воспалительного процесса является благоприятным признаком,
- Высокий уровень Т-лимфоцитов при резко выраженных клинических проявлениях такого процесса — неблагоприятный признак, указывающий на вялое течение воспалительного процесса с тенденцией к хронизации

# CD3

- Полное завершение воспалительного процесса сопровождается нормализацией количества Т-лимфоцитов.
- Повышение относительного количества Т-лимфоцитов не имеет для клиники большого значения.
- Увеличение абсолютного количества Т-лимфоцитов в крови очень важно для диагностики лейкозов.

# CD3

- Гиперактивность иммунитета
- Острый и хронический лимфолейкозы
- Синдром Сезари
- Врожденные дефекты иммунной системы (первичные ИДС)
- Приобретенные вторичные ИДС:
  - Бактериальные, вирусные, протозойные инекции с затяжным и хроническим течением;
    - туберкулез, лепра, СПИД;
    - злокачественные опухоли;
    - тяжелые ожоги, травмы, стресс;
  - Прием ГК
  - Старение, недостаточность питания.
  - Лимфома, лейкоз

# CD3

- Опасность поражения вирусными (герпетическая инфекция/ветряная оспа)
- Грибковые заболеваниями
- Осложнения после вакцинации БЦЖ
- Нормальное соотношение субпопуляций Т лимфоцитов не отрицает ИДС, оценивается функциональная активность (РТорможения Миграции Л, Стимулированная/спонтанная реакция Бластн. Трансформации Л) .
- Отношение общего кол-ва лейкоцитов к общему кол-ву Т – лимфоцитов – 4 - 7, чем выше, тем вероятнее ИДС

# Т-лимфоциты-хелперы (CD4)

- клетки, регулирующие силу иммунного ответа организма на чужеродный антиген,
- контролирующие, постоянство внутренней среды организма (антигенный гомеостаз) и обуславливающие повышенную выработку антител.
- Увеличение количества Т-лимфоцитов-хелперов свидетельствует о гиперактивности иммунитета,
- Снижение — об иммунологической недостаточности.

# CD8 — клетки-индукторы

- Т-супрессоры тормозят выработку антител (различных классов) вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, развитие гиперчувствительности замедленного типа, При нормальном иммунном ответе на попадание в организм чужеродного антигена максимальная активация Т-супрессоров отмечается спустя 3—4 нед.
- Т-супрессоры оказывают угнетающий эффект при воспалительных процессах, вирусной инфекции и онкологических заболеваниях.

# CD8 — клетки-индукторы

- **Увеличение** количества CD8 (Т-супрессоров) в крови свидетельствует о недостаточности иммунитета,
- **снижение** — о гиперактивности иммунной системы.
- Снижение функции Т-супрессоров ведет к преобладанию стимулирующего влияния Т-хелперов, в том числе и на те В-лимфоциты, которые продуцируют «нормальные» аутоантитела.
- При этом их количество может достигнуть критического уровня, что способно вызвать повреждение собственных тканей организма, данный механизм повреждения характерен для развития ревматоидного артрита и системной красной волчанки.

- Определение супрессорной активности Т-лимфоцитов необходимо при аллергических заболеваниях, при аутоиммунной патологии, так как именно этот критерий часто отражает один из важных механизмов патогенеза.

# CD4 / CD8

- Ведущее значение в оценке состояния иммунной системы имеет соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров в периферической крови, так как от этого зависит интенсивность иммунного ответа.
- В норме цитотоксических клеток и антител должно вырабатываться столько, сколько их необходимо для выведения того или иного антигена.

# CD4/CD8

- Индекс CD4 / CD8 1,5—2,5 соответствует нор-мергическому состоянию,
- более 2,5 — гиперактивности,
- менее 1,0 — иммунодефициту.
- При тяжелом течении воспалительного процесса соотношение  $CD4/CD8 < 1$ .

# CD4/CD8

- Повышение соотношения CD4/CD8 (до 3) нередко отмечается в острой фазе различных воспалительных заболеваний за счет повышения уровня Т-хелперов и снижения Т-супрессоров.
- В середине воспалительного заболевания отмечается медленное снижение Т-хелперов и повышение Т-супрессоров.
- При стихании воспалительного процесса эти показатели и их соотношение нормализуются.

# CD4 / CD8

- **Недостаточная активность CD8 (Т-супрессоров)** ведет к преобладанию влияния Т-хелперов, что способствует более сильному иммунному ответу (выраженной антителопродукции и/или длительной активации Т-эффекторов).
- При сильном иммунном ответе возможно развитие аутоиммунных и аллергических процессов.
- **Избыточная активность CD8 (Т-супрессоров)** приводит к быстрому подавлению и abortивному течению иммунного ответа и даже явлениям иммунологической толерантности (иммунологический ответ на антиген не развивается).
- **Избыточная активность Т-супрессоров** не позволяет развиться адекватному иммунному ответу, в связи с чем в клинической картине иммунодефицитов преобладают инфекции и предрасположенность к злокачественному росту.

- Повышение соотношения CD4/CD8 характерно практически для всех аутоиммунных заболеваний: гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопении, тиреоидита Хашимото, пернициозной анемии, синдрома Гудпасчера, системной красной волчанки, ревматоидного артрита. Увеличение соотношения CD4/CD8 за счет снижения уровня CD8 при перечисленных заболеваниях выявляется обычно в разгаре обострения при большой активности процесса.

- Принципиальное значение  $CD4 / CD8$  при оценке иммунной системы у больных СПИДом –  
соотношение  $CD4 / CD8$  понижается до значений, значительно меньше 1.

# Т-лимфоциты с рецепторами к интерлейкину-2 (CD25)

- CD25 — активированные Т-лимфоциты, стимулирующие антителообразование и цитотоксичность.
- Отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке
- Характеризует функциональное состояние активированных Т-лимфоцитов.
- Сниженное количество свидетельствует об иммунологической недостаточности клеточного звена иммунитета.
- При гиперактивности иммунитета количество этих клеток возрастает.

# CD25

- Гиперактивность иммунной системы при аллергических и аутоаллергических заболеваниях
- Активация антитрансплантационного иммунитета,
- Иммунный ответ на тимусзависимые антигены в остром периоде первичной инфекции
- Онкологические заболевания
- Вторичные иммунодефицитные состояния, СПИД
- Врожденные дефекты иммунной системы (первичные ИДС)
- Тяжелые вирусные инфекции
- Тяжелые ожоги, травмы, стресс
- Лечение цитостатиками и иммунодепрессантами
- Облучение ионизирующей радиацией
- Прием кортикостероидов

- При тяжелых комбинированных ИДС – резко снижается активность естественных киллеров – CD 56.

# Лейкоцитарный индекс интоксикации

## Формула расчёта ЛИИ по Островскому В.К.(1983)

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{ПК} + \text{Миел.} + \text{Ю.} + \text{П.} + \text{С.}}{\text{Лимф.} + \text{Мон.} + \text{Э.} + \text{Б.}}$$

При расчёте ЛИИ норма составляет 1,6 + 0,5

Где: ПК – плазматические клетки,  
миел. – миелоциты,  
ю. – юные,  
п. – палочкоядерные,  
с. – сегментоядерные,  
Лимф. – лимфоциты,  
мон. – моноциты,  
э. – эозинофилы,  
б. – базофилы.

# Апоптоз (CD 96) – тип активации Т-лимфоцитов

« + »

- Иммунокомпетентные клетки
- Активация
- Пролиферация
- Дифференцировка в зрелые клетки

« - »

## Процесс братоубийства

- Иммунокомпетентные клетки
- Активация
- Пролиферация
- **Апоптоз** – генетически программируемая гибель клеток





# Возрастные особенности иммунитета у плода

- толерантность к антигенным структурам плода - благодаря чему не происходит его отторжения.
- наличие плацентарного барьера,
- Низкая плотность антигенов гистосовместимости на клетках трофобласта,
- Подавляют реакции отторжения:
  - альфа-фетопротейн, уромудулин, белки трофобласта
  - небелковые соединения (эстрогены, прогестерон, простагландины E 1 и E 2 )

# Гуморальный иммунитет плода

- На 8-й неделе внутриутробного периода в организме плода начинается синтез комплемента,
- между 8-й и 10-й неделями появляются В-лимфоциты. Вначале это незрелые клетки, содержащие в цитоплазме тяжелые цепи IgM, а позднее — В-лимфоциты, несущие IgM и IgD на мембранах.
- Плод синтезирует ограниченные количества IgG. Его содержание в крови до 17 нед. беременности составляет в среднем 0,1 г/л, к 32 нед. повышается до 0,4 г/л, а у новорожденных составляет около 11,0 г/л.
- У доношенных этот уровень достигается не за счет синтеза, а в результате активного транспорта IgG через плаценту в самые последние недели беременности.

- Иммуноглобулины других классов через плаценту не передаются. В случае контакта с антигенами иммунная система плода отвечает увеличением синтеза IgM. Повышение концентрации IgM в пуповинной крови более 0,3 г/л свидетельствует об антигенной стимуляции плода или о внутриутробном инфицировании.
- Синтез IgE может возрасти во внутриутробном периоде у детей из семей с повышенным риском развития atopических заболеваний. В этих случаях повышенная концентрация IgE определяется уже в пуповинной крови.
- Синтез IgA и особенно его секреторной формы у плода крайне ограничен, и лишь к 3—4 месяцам жизни секреторные IgA регистрируются в слюне, носовой слизи и слезной жидкости ребенка.

# Гуморальный иммунитет плода

- Полупериод элиминации (или катаболизма) материнских антител класса IgG — 21—23 сут. При крайне ограниченном собственном синтезе IgG у ребенка это ведет к существенному снижению концентрации IgG между 2-м и 6-м месяцами жизни.
- Материнские антитела класса IgG защищают новорожденного от дифтерийного токсина, вирусов полиомиелита, кори, краснухи, от микробных инфекций, вызываемых менингококками и стрептококками, отчасти от столбняка.
- Клеточно-опосредованная защита от некоторых вирусов и грибков обеспечивается трансплацентарной передачей трансфер-фактора и отдельных интерлейкинов.
- Однако новорожденные и дети первых месяцев жизни проявляют повышенную чувствительность к респираторно-синцитиальным и энтеро- вирусам.

# Гуморальный иммунитет плода

- **Воздействие различных антигенов на первом году жизни вызывает первичный иммунный ответ, проявляющийся повышением синтеза антител класса IgM.**
- **Постепенно происходит переключение гуморальных реакций иммунного ответа на синтез антител класса IgG.**
- **К концу первого года жизни в крови имеется примерно 50—60% количества IgG и только около 30% IgA от средних значений у взрослых.**



# Гуморальный иммунитет плода

- К концу второго года жизни содержание IgM и IgG составляет уже около 80% значений взрослых, а IgA — около 40%.
- Содержание IgM достигает уровня такового у взрослых к 3—5 годам.,
- Секреторные иммуноглобулины класса А. и секреторный фрагмент Sc полностью отсутствуют у новорожденных и появляются в секретах после 3-го месяца жизни. На протяжении первых четырех лет жизни их концентрация в слюне, назальных секретах в 4—5 раз ниже, чем у взрослых. Это дает основание говорить о недостаточности в первые годы жизни системы местного иммунитета. Недостаточность IgA в кишечнике предопределяет высокую частоту пищевой аллергии.

# Клеточный иммунитет плода

- Т-лимфоциты появляются у плода на 12-й неделе внутриутробного периода, после этого срока плод способен проявлять слабые реакции гиперчувствительности замедленного типа и отторжения трансплантата.
- Абсолютное число лимфоцитов в крови резко повышается на первой неделе жизни (физиологический лимфоцитоз, сохраняющийся на протяжении 5—6 лет).
- У новорожденных реакции бластной трансформации лимфоцитов в ответ на митогены проявляются слабо, низка цитотоксическая активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров.
- Супрессорная активность иммунной системы сохраняется на протяжении всего первого года жизни. Она направлена на предупреждение тяжелой иммунокомплексной патологии, неизбежной при контакте новорожденного с огромным числом антигенов.

# Особенности регуляции межклеточного взаимодействия плода

- Ограниченная продукция интерлейкинов и интерферонов.
- Физиологический дефицит интерферонов определяет недостаточный противовирусный иммунитет в ранние периоды жизни.
- У новорожденных ослаблены процессы активации системы комплемента, особенно альтернативного пути. Для них характерны низкие концентрации в крови компонентов системы комплемента C1, C2, C3, C4 (в 2 раза ниже уровня взрослых), что определяет низкую опсоническую активность крови новорожденных.

# Фагоцитарная система плода

- Спонтанная миграция и хемотаксис фагоцитов проявляются слабо, что связано с более высокой, чем у взрослых, жесткостью мембран клеток.
- Низка продукция фактора, тормозящего миграцию макрофагов.
- Фагоцитоз часто оказывается незавершенным.

# Лимфоидные органы у детей раннего возраста

- Отвечают на инфекционные агенты значительной гиперплазией, которая сохраняется длительное время после преодоления инфекции.
- Лимфаденопатия сопровождает практически любой воспалительный процесс.
- При конституциональном лимфатизме реакции со стороны лимфатических узлов, как правило, сильно выражены.
- В лимфатических узлах у детей могут длительно сохраняться микроорганизмы.
- При персистирующих вирусных инфекциях, вызванных цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна — Барр, или инфекциях, обусловленных токсоплазмами, возбудителями туберкулеза, наряду с лимфатическими узлами нередко увеличена и селезенка.

# Критические периоды развития иммунобиологической реактивности

- Первый такой период охватывает первые 29 дней жизни (период новорожденности).
- На 5—7-е сутки происходит первый перекрест в лейкоцитарной формуле крови, нейтрофилез сменяется относительным и абсолютным лимфоцитозом.
- Пассивный гуморальный иммунитет обеспечивается в основном материнскими антителами.
- Характерны незавершенность фагоцитоза, низкая функциональная активность системы комплемента и опсонизация микробов.
- Хемотаксис и миграция фагоцитов ограничены.
- Ребенок проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной микрофлоре, некоторым вирусам.
- Проявляется склонность к генерализации микробно-воспалительного процесса, септическим состояниям.

- Преждевременная стимуляция иммунной системы плода в результате ВУИ или изоиммунизации, спровоцированной гипоксией, нарушает баланс в системе "мать-плод" со всеми вытекающими последствиями: недонашиванием, ИДС, пороками развития нервной и сердечно-сосудистой систем, онкогенно- и аутоиммунно-опасными ситуациями, склонностью к аллергии 1-го типа и иммунокомплексным повреждением. Одновременно повышается продукция IgM.
- Первичный иммунологический статус может быть генетически иммунодефицитным, аутоиммунным, атопическим. И для первично атопического, и для первично аутоиммунного статусов характерно низкое содержание IgA и Т-супрессоров.

# Постнатальное развитие иммунной системы

Иммунная система новорожденного еще не адаптирована:

- Недостаточность клеточного иммунитета,
- Неспособность продуцировать отдельные классы иммуноглобулинов;
- Слабый воспалительный ответ,
- Несовершенная защита от внутриклеточных возбудителей.

*Holt P., 1995, Sideras P. et al., 1992.*

## Второй критический период (3—6 мес.)

- Ослабление пассивного гуморального иммунитета в связи с элиминацией материнских антител.
- Сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций при выраженном лимфоцитоза в крови.
- На большинство антигенов развивается первичный иммунный ответ с преимущественным синтезом антител класса IgM, не оставляющим иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наблюдается при вакцинации против столбняка, дифтерии, коклюша, полиомиелита, кори, и только после 2—3 ревакцинаций формируется вторичный иммунный ответ с образованием антител класса IgG и стойкой иммунологической памяти.

## Второй критический период (3—6 мес.)

- Вакцинация может не повлечь иммунного ответа, если в крови детей еще циркулируют материнские антитела или дети по показаниям получали препараты крови, гамма-глобулин, плазму.
- Дети сохраняют очень высокую чувствительность к респираторному синцитиальному вирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам. Вирус гепатита В редко вызывает желтушные формы болезни, чаще акродерматит (синдром Джанотти).
- Атипично протекают коклюш, корь, которые не сопровождаются развитием иммунитета.
- Проявляется недостаточность системы местного иммунитета. (повторные острые респираторные вирусные инфекции); выявляются многие наследственные иммунодефициты; нарастает частота пищевой аллергии.

# Третий критический период (второй год жизни)

- Значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром.
- Сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены, однако синтез антител класса IgM уже переключается на образование антител класса IgG. Процесс переключения синтеза антител от IgM на IgG находится под контролем особых генов.
- Супрессорная направленность иммунной системы сменяется преобладанием хелперной функции по отношению к клонам В-лимфоцитов, синтезирующим IgM.
- Дифференцируются клоны В-лимфоцитов, синтезирующие субклассы IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>3</sub>. Однако синтез субклассов IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub> запаздывает.

# Третий критический период (второй год жизни)

- Система местного И. остается неразвитой, дети по-прежнему чувствительны к вирусным инфекциям.
- Полисахаридные антигены отдельных серотипов пневмококка вообще не индуцируют гуморального ответа, он отсутствует по отношению к палочке инфлюэнцы у 30% детей данного возраста.
- В этот период проявляются многие малые (минорные) аномалии И., иммунопатологические диатезы (атопия), иммунокомплексные болезни.
- Дети особенно склонны к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов.
- Проявления иммунопатологического диатеза (атопические реакции, аутоиммунный диатез) четко не дифференцируются.

## Четвертый критический период (4 — 6-й годы жизни)

- Наблюдается второй перекрест в содержании форменных элементов крови.
- Средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует аналогичным показателям у взрослых, уровень IgA в плазме еще не достигает окончательных значений, но значительно повышается содержание IgE.
- Система местного И. у большинства детей еще не завершает своего развития. Данный период характеризуется высокой частотой atopических, иммунокомплексных заболеваний, проявлением поздних иммунодефицитов.
- Формируются многие хронические заболевания полигенной природы.

# Пятый критический период

## — подростковый возраст

(у девочек с 12—13 лет, у мальчиков с 14—15 лет)

- Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов.
- Стимуляция секреции половых гормонов (андрогенов) ведет к подавлению клеточного звена И. и стимуляции его гуморального звена.
- Содержание IgE в крови снижается.
- Окончательно формируются типы иммунного ответа (сильный и слабый).
- Нарастает воздействие на иммунную систему экзогенных факторов, например курения.
- Отмечается новый подъем частоты хронических, воспалительных, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний
- Тяжесть атопических болезней (бронхиальной астмы и др.) у многих детей ослабевает.

# Поздний иммунологический старт

- Низкая масса тела при рождении;
- Внутриутробное инфицирование лимфотропными ДНК-вирусами (цитомегалии, Эпштейна — Барр, герпеса);
- Гипербилирубинемия ;
- Малые наследственные аномалии иммунитета (дефицит IgA, отдельных субклассов IgG, отдельных компонентов системы комплемента, интерферона, дефекты хемотаксиса фагоцитов, опсонизации и др.):
- Экзогенные, в т.ч. ятрогенные, влияния (введение гамма-глобулина без достаточных на то оснований, игнорирование профилактики рахита, длительное применение кортикостероидов, воздействия диоксинов и фенолов атмосферного воздуха и др.).
- Повторные инфекции (острые респираторные вирусные заболевания и др.) также вызывают вторичную депрессию иммунной системы.
- При ВИЧ-инфекции резко угнетается хелперная функция лимфоцитов и становление иммунной системы в целом происходит на фоне дистрофии и вялотекущих воспалительных процессов в легких, кишечнике, коже.
- Лимфотропные вирусы у детей могут вызвать сходное состояние, получившее название псевдо-ВИЧ-синдрома (например, врожденная Эпштейна — Барр вирусная инфекция).

# Поздний иммунологический старт

- Экзогенные, в т.ч. ятрогенные, влияния (введение гамма-глобулина без достаточных на то оснований, игнорирование профилактики рахита, длительное применение кортикостероидов, воздействия диоксинов и фенолов атмосферного воздуха и др.).
- Повторные инфекции (острые респираторные вирусные заболевания и др.) также вызывают вторичную депрессию иммунной системы.
- При ВИЧ-инфекции резко угнетается хелперная функция лимфоцитов и становление иммунной системы в целом происходит на фоне дистрофии и вялотекущих воспалительных процессов в легких, кишечнике, коже.
- Лимфотропные вирусы у детей могут вызвать сходное состояние, получившее название псевдо-ВИЧ-синдрома (например, врожденная Эпштейна — Барр вирусная инфекция).

- В критические периоды становления иммунной системы особенно часто проявляются наследственные вариации силы иммунного ответа



**Благодарю за внимание!**



- Обеспечение постоянства "своего" предполагает, прежде всего, наличие механизма его распознавания, то есть "самораспознавания", объектом которого служат молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ, МНС — Major Histocompatibility Complex, или HLA — Human Leukocyte Antigen) на клетках.
- Формирование механизма **самораспознавания** происходит **антенатально в тимусе** и состоит в отборе (селекции) клонов Т-лимфоцитов, способных к взаимодействию с собственными клетками через HLA-контакты.



## Доиммунные биологические механизмы резистентности к инфекциям

- Фагоциты (макрофаги и нейтрофилы)
- Растворимые белки сыворотки крови и тканевой жидкости или секретов
- Система комплемента, лизоцим и др.

Существуют субпопуляции лимфоцитов со свойствами , «промежуточными» между таковыми неклонотипных доиммунных механизмов и клонотипных лимфоцитов с большим разнообразием рецепторов для антигенов.

- **НК (нормальные киллеры)** – лимфоциты, у которых нет рецепторов, кодируемых перестроенной ДНК
- **Внутриэпителиальные лимфоциты  $T\gamma\delta$**  с перестроенными генами TCR
- **B-1-лимфоциты**