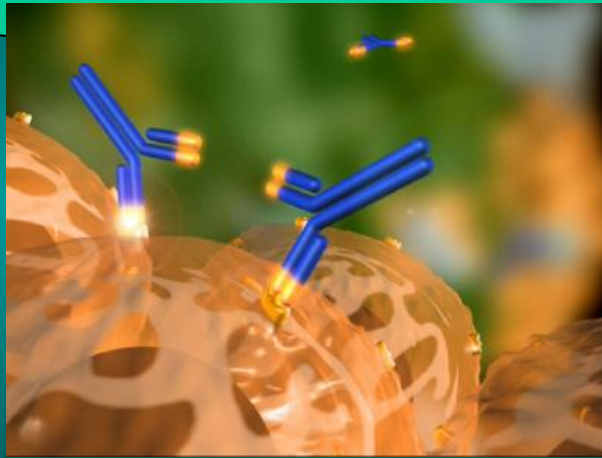


НАРУШЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Аутоиммунитет

Разрушение собственных клеток и тканей организма аутоантителами или Т-клетками



«Срыв»
толерантности к
собственным
антигенам

Микробные антигены и
нарушения в
цитокиновой сети
регуляции

Два типа аутоиммунных заболеваний

Органоспецифические		Органонеспецифические	
<i>Орган</i>	<i>Патология</i>	<i>Орган</i>	<i>Патология</i>
Щитовидная железа	Тиреоидит Хасимото, тиреотоксикоз	Мышцы	Дерматомиозит
Желудок	Пернициозная анемия	Почки	СКВ
Надпочечники	Болезнь Аддисона	Кожа	Склеродерма
Поджелудочная железа	СД I типа	Суставы	Ревматоидный артрит

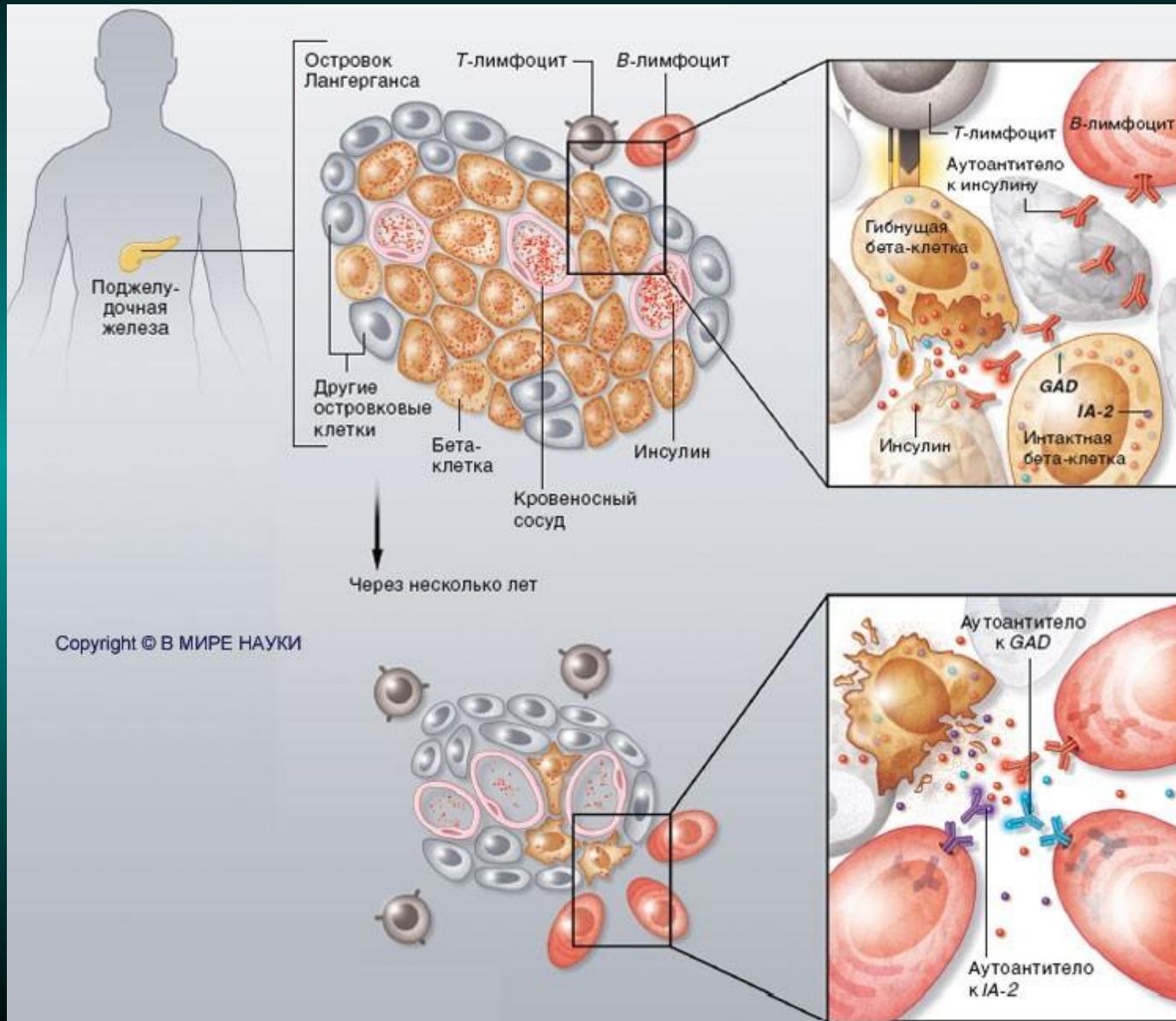
Возможные варианты развития аутоиммунного ответа

Вариант	Фактор	Механизм
Внутриклеточная вирусная инфекция	Вирусы оспы, Эпштейна – Барр и др.	«Своя» клетка, несущая чужеродные антигены, может быть уничтожена вместе с ними.
Присоединяющиеся к клеткам лекарства и прочие факторы	Пенициллин, малярийный возбудитель и др.	«Своя» клетка, несущая чужеродные антигены, может быть уничтожена вместе с ними.
Перекрёстно реагирующие антигены	Стрептококки группы А,В; спирохеты; трипаносомы и др.	При наличии аутореактивных В-лф, микроорганизмы, имеющие общие с хозяином антигенные детерминанты, способны вызвать выработку аутоантител к «своим» антигенам.
Перекрёстно реагирующие идиотопы	То же	То же

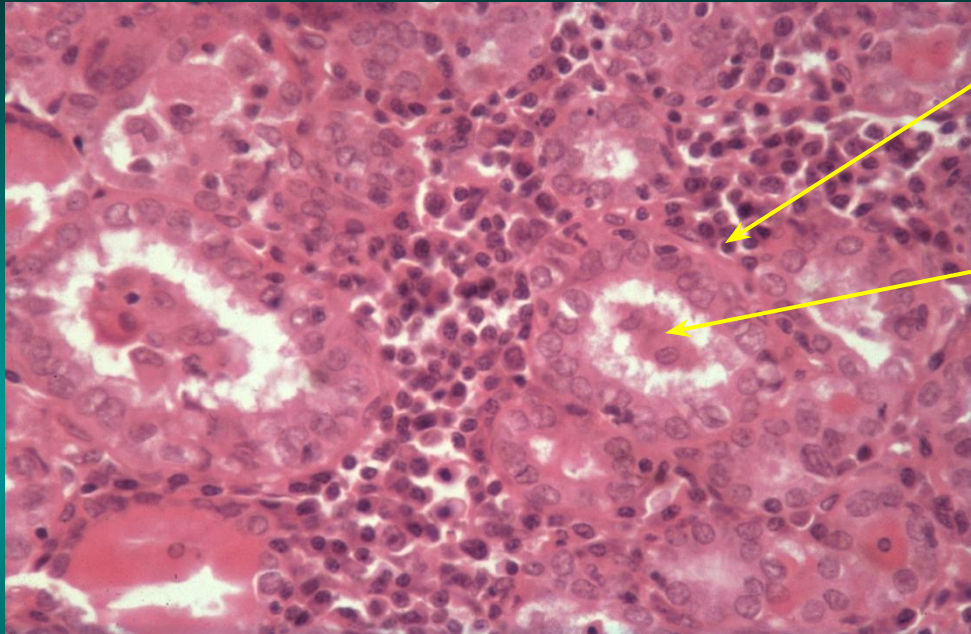
Возможные варианты развития аутоиммунного ответа

Вариант	Фактор	Механизм
Поздно появившиеся или секвестрированные антигены	Хрусталик, сперма	Антигены, появившиеся на более поздней стадии развития или освободившиеся из забарьерных тканей, при контакте с иммунной системой воспринимаются как «чужие».
Аномальное представление антигена	Щитовидная и поджелудочная железы	Представление антигена клетками, которые не специализированы для этой функции, может привести к аутореактивности.
Поликлональная активация	Вирус Эпштейна – Барр, малярия, трипаносомы, РТПХ	Аутореактивные В-лимфоциты могут быть стимулированы непосредственно поликлональными активаторами в обход обычных условий активации.
Недостаточность регуляции	Системная красная волчанка	Нарушение регуляции в идиотип-антиидиотипической сети, в системе клеток-супрессоров может привести к тому, что аутоиммунная реакция становится причиной заболевания.

Развитие инсулинзависимого сахарного диабета



Тиреоидит Хасимото

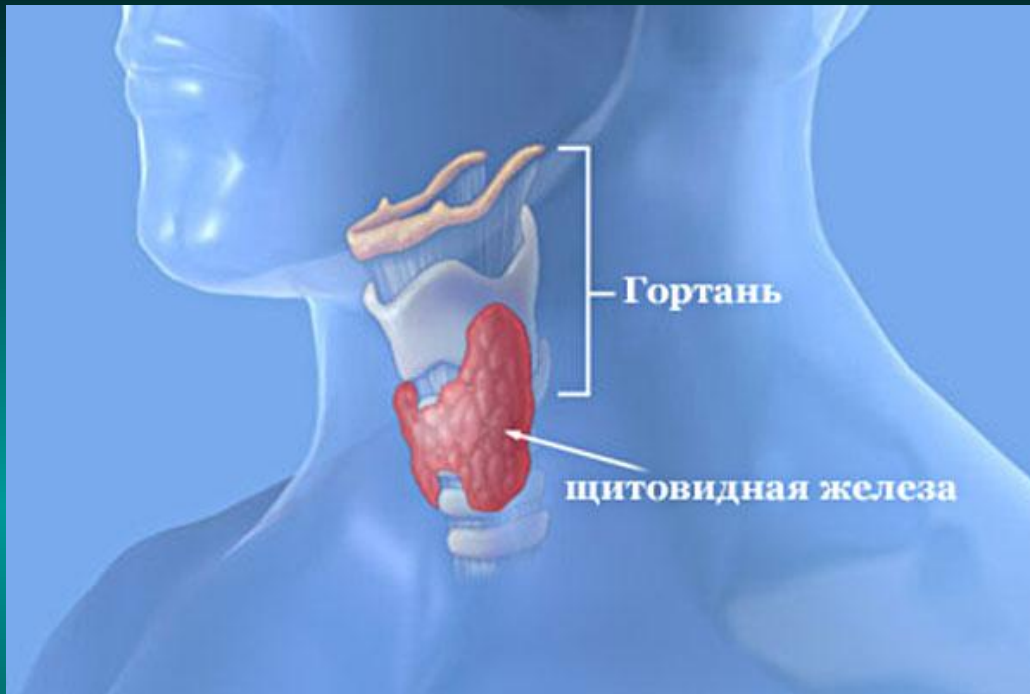


Вторичный фолликул

Центр размножения

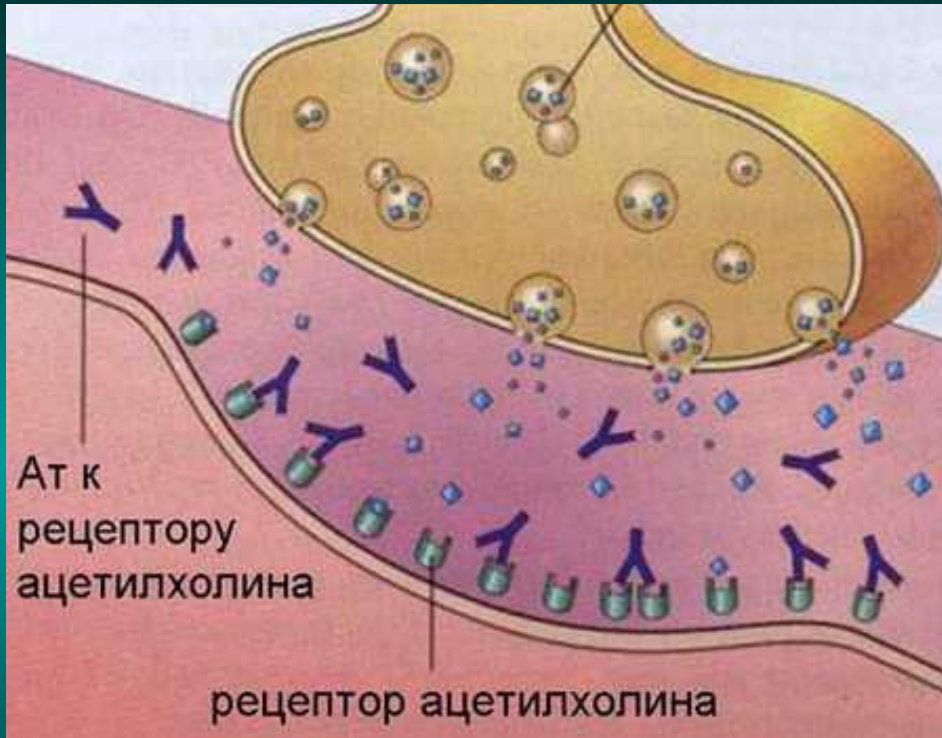
Органоспецифическое АИЗ. Считается, что основной его причиной служит дефект CD8-лимфоцитов (Т-супрессоров), вследствие которого CD4-лимфоциты получают возможность взаимодействовать с антигенами клеток щитовидной железы.

Болезнь Грейвса



Образуются аутоантитела к рецептору для тиреостимулирующего гормона на клетках щитовидной железы. В условиях нормы между щитовидной железой и гипофизом, продуцирующим этот гормон, существуют отношения, действующие по принципу обратной связи: высокий уровень тиреоидного гормона подавляет секрецию тиреостимулирующего гормона. Аутоантитела к рецепторам ТСГ, нарушают это равновесие. Продукция тиреоидного гормона остается повышенной за счет стимулирующего действия аутоантител.

Миастения Гравис



Аутоантитела связываются с рецепторами гормона ацетилхолина и подавляют их функцию . Это приводит к тому, что ацетилхолин не связывается с рецептором и тормозится мышечная активация. Заболевание проявляется прогрессирующей мышечной слабостью.

Системная красная волчанка (СКВ)



Образующийся комплекс аутоантител с нуклеиновыми кислотами и гистонами оседает повсеместно на стенках малых сосудов и почечных клубочков, что приводит в присутствии комплемента к развитию воспалительных процессов, особенно опасных в тех случаях, когда комплекс локализуется в почках или мозге. Важную роль в патогенезе СКВ играет нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов. Болеют в основном женщины (около 90%) в возрасте 20-45 лет.

Ревматоидный артрит



Главный симптом – воспаление суставов. Аутоантитела (IgM, ревматоидный фактор) индуцируются Fc-фрагментами IgG. Образующиеся иммунные комплексы IgG-IgM откладываются в суставах, где после активации комплемента развивается хроническое воспаление.

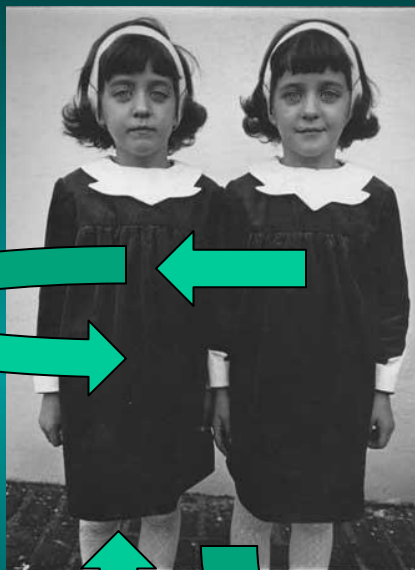
Трансплантационный ИММУНИТЕТ

Генетические барьеры, препятствующие приживлению трансплантата

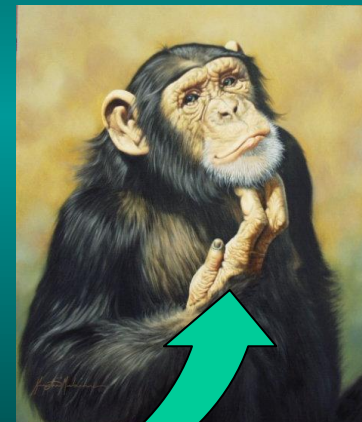
Аутотрансплантация



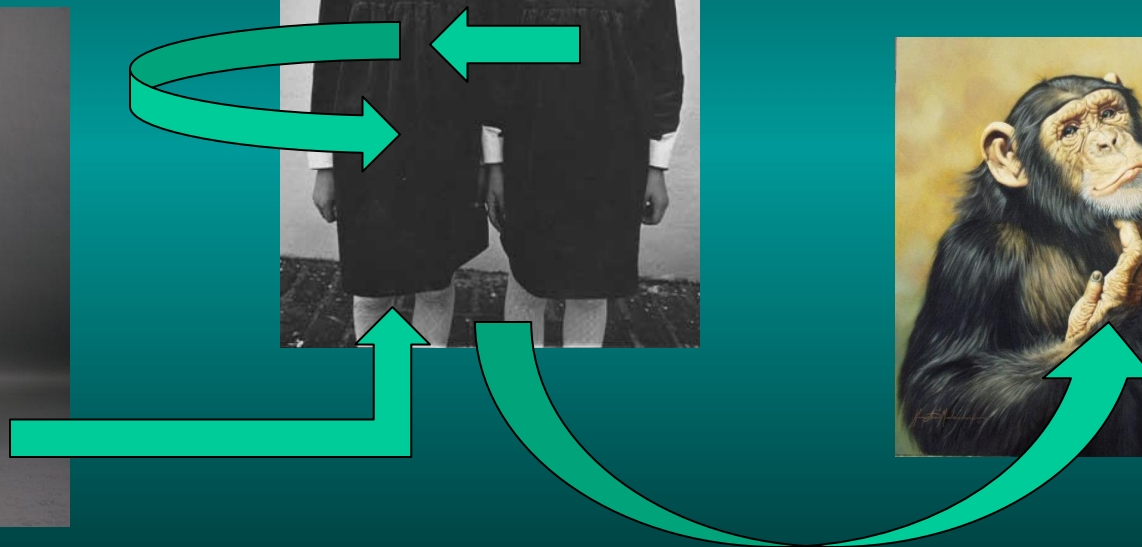
Аллотрансплантация



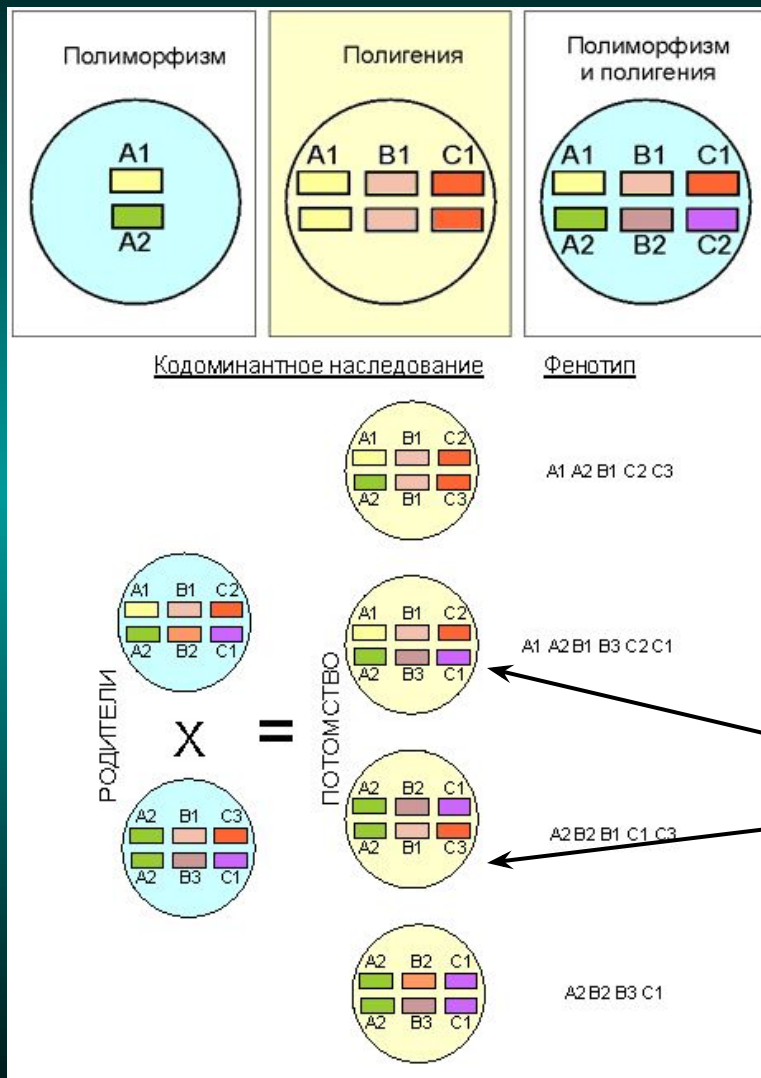
Изотрансплантация



Ксенотрансплантация

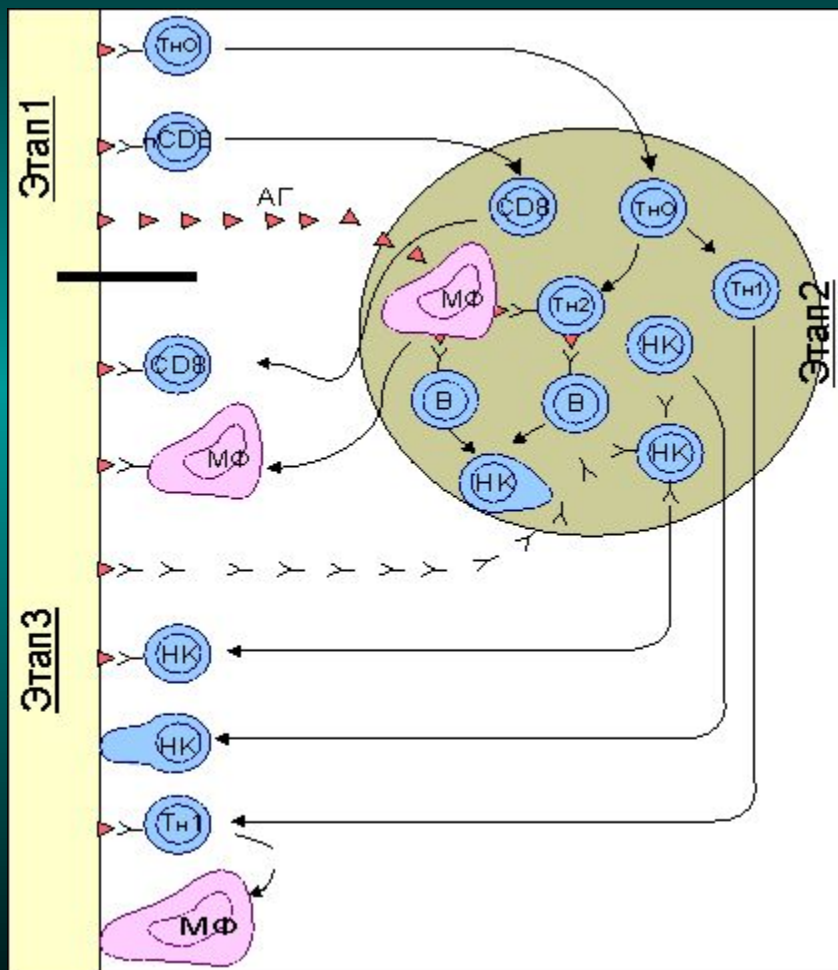


АНТИГЕНЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ



Антигены гистосовместимости служат мишенями при реакции отторжения. Гаплотипы МНС наследуются от обоих родителей и экспрессированы кодоминантно.

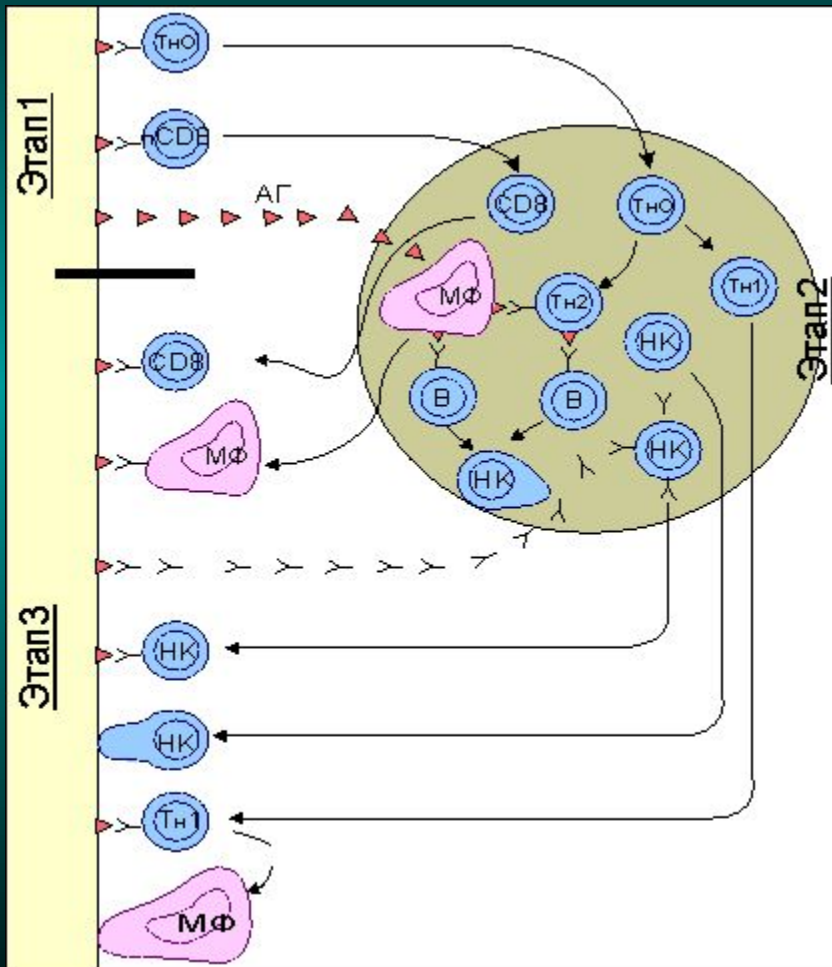
Законы трансплантации. Реакция «хозяин против трансплантата»



Реакция включает три этапа. На этапе 1 происходит распознавание антигенов трансплантата предшественниками цитотоксических Т-лимфоцитов (пCD8) и предшественниками хелперных и воспалительных Т-клеток (ТН0). После распознавания клетки мигрируют в ближайшую (региональную) лимфоидную ткань.

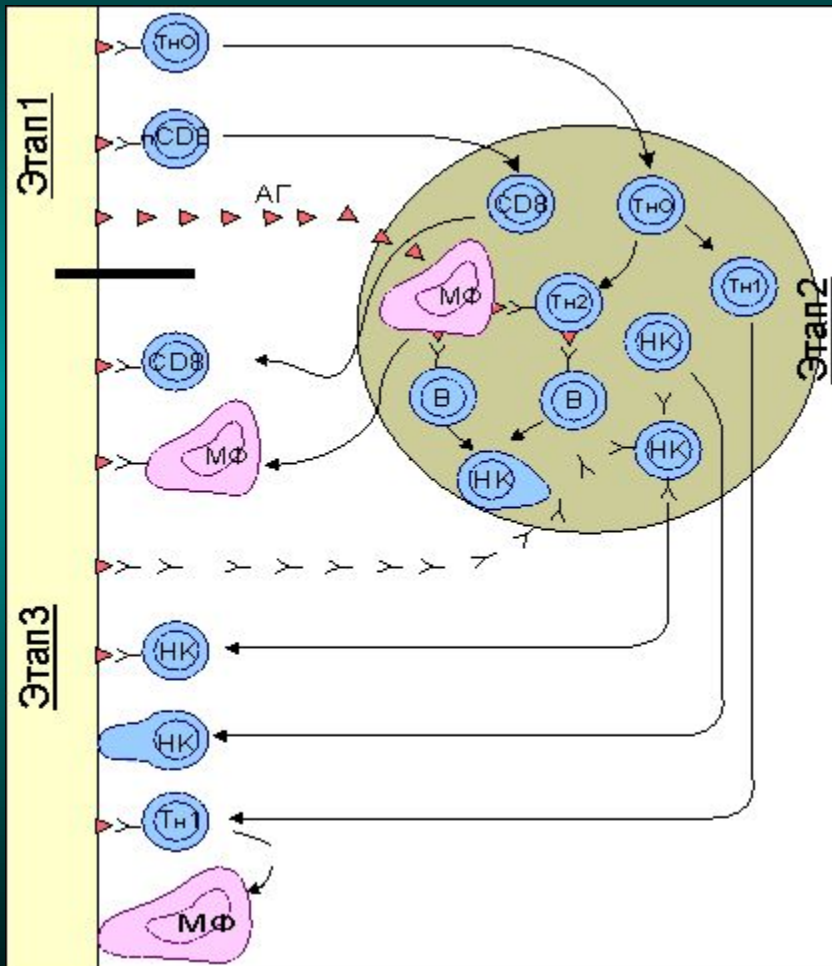
Законы трансплантации.

Реакция «хозяин против трансплантата»



Этап 2. pCD8 трансформируются в эффекторные зрелые цитотоксические Т-клетки (CD8). Свободные трансплантационные антигены, поступающие в лимфоидную ткань, захватываются АПК (отмечены только макрофаги - МФ) и подключают к ответу ТН1 и ТН2-клетки. При совместном участии АПК, В-клеток и ТН2 формируется гуморальный иммунный ответ, являющийся дополнительным звеном отторжения. Здесь же происходит сорбция секретируемых антител на поверхности натуральных киллеров (НК), а также активация макрофагов либо под воздействием цитокинов Т-клеток, либо в результате сорбции антител. Активируются также и НК-клетки под воздействием цитокинов Т-лимфоцитов.

Законы трансплантации. Реакция «хозяин против трансплантата»



На этапе III развиваются основные события трансплантационной реакции - отторжение чужеродной ткани. Отторжение реализуется при участии зрелых CD8 T-клеток, активированных иммуноглобулинами макрофагов, антителами при участии комплемента, НК клетками, иммуноглобулинами и цитокинами. При участии TH1 в зону отторжения привлекаются макрофаги, обеспечивающие воспалительный компонент реакции отторжения.

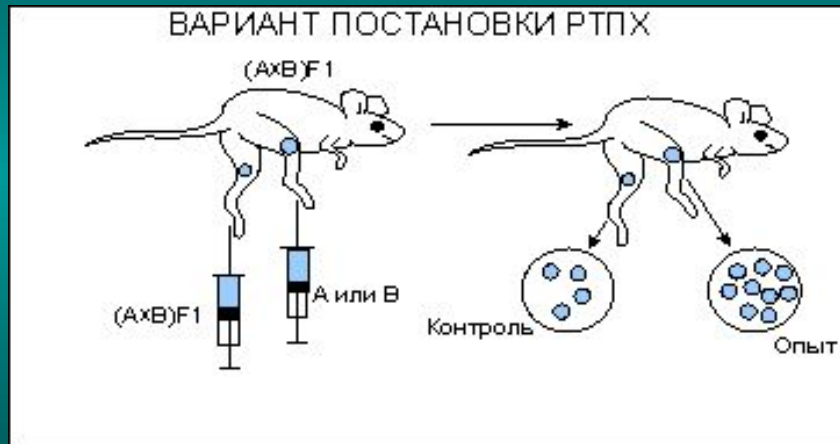
Законы трансплантации. Реакция «трансплантат против хозяина»

Возникает в том случае, когда лимфоциты донора атакуют ткани реципиента



Законы трансплантации.

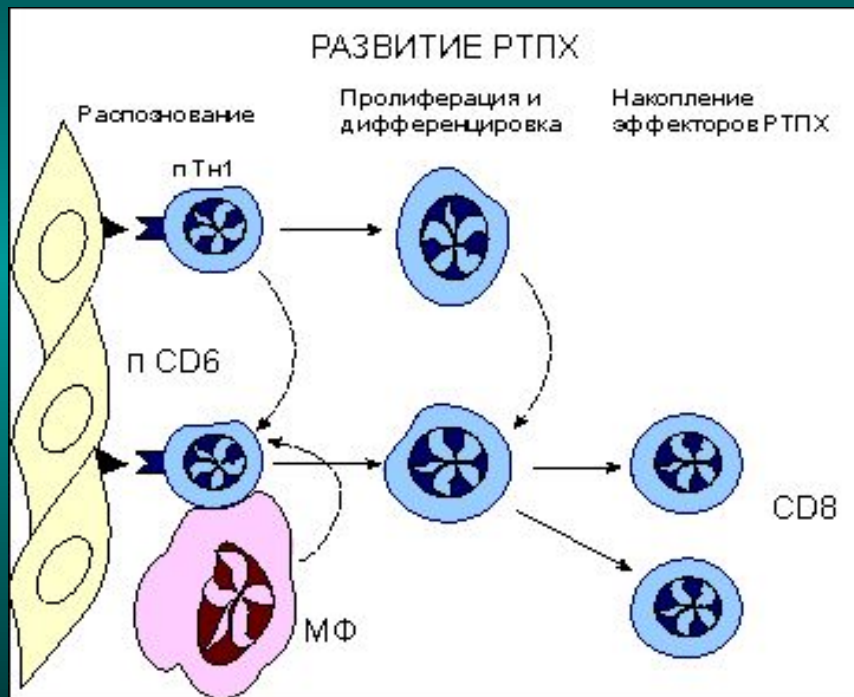
Реакция «трансплантат против хозяина»



Мышам-гибридам (A*B)F1 вводят лимфоциты одного из родителей (А или В) в подушечку одной из лап. Реципиент иммунологически толерантен к введенным клеткам, т.к. антигены родителей полностью представлены в гибриде. В подушечку противоположной лапы вводятся генетически идентичные клетки гибрида (контроль). Через 7 дней определяют массу или количество клеток в подколенном (региональном к месту введения) лимфатическом узле. Отношение количества клеток в "опытном" лимфатическом узле к количеству клеток в "контрольном" дает индекс РТПХ. При индексе более 1,3 реакция считается положительной.

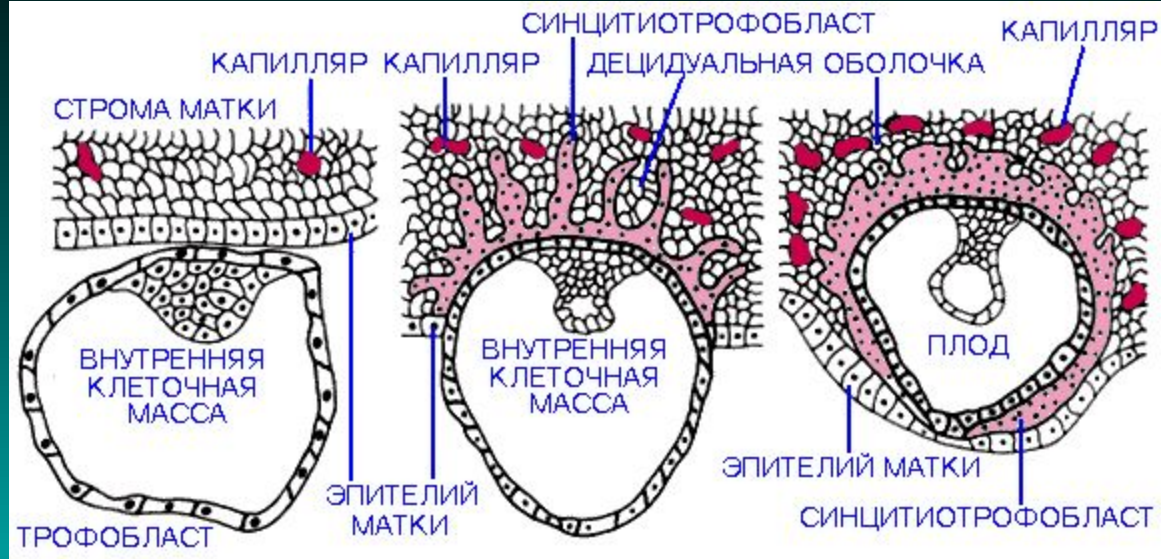
Законы трансплантации.

Реакция «трансплантат против хозяина»



Клетки, принимающие участие в развитии реакции. Основными участниками являются предшественники цитотоксических Т-лимфоцитов (пCD8) и предшественники Т-клеток воспаления (пCD4). В процесс созревания включаются также макрофаги (МФ). Результатом реакции является накопление зрелых CD8. Увеличение количества клеток в лимфатическом узле или селезенке происходит не только за счет размножения введенных клеток, но и в результате привлечения в зону воспаления собственных клеток реципиента и их пролиферации in situ.

Плод как аллотрансплантат



Зародыш представляет собой гетерозиготный организм, включающую как антигены матери, так и отца. Поэтому иммунная система матери реагирует на мужские антигены.

Барьерная функция плаценты. Трофобластические клетки, образующие внешний слой плаценты и контактирующие с тканями матери, лишены антигенов МНС и, поэтому, не могут служить мишенями для ЦТЛ и антител. Вторым фактором, который может защищать эмбрион от иммунологической атаки со стороны матери, является альфа-фетопротеин. Хорошо известна ярко выраженная иммуносупрессивная активность этой фетальной формы альбумина. Если лимфоциты матери проникают в кровяной ток зародыша, альфа-фетопротеин выступает в качестве блокатора иммунологической активности сенсibilизированных лимфоцитов.



До встречи на зачете