

Физиология иммунной системы

Часть первая

Профессор Т.И.Гришина



ЭТО ИММУНИТЕТ ????????



ИЛИ ТАКОЙ ИММУНИТЕТ?

"Иммунитет" - освобождение от чего либо

*Французский словарь
Е. Литтре (1869 г.)*



ИЛЬЯ ИЛЬИЧ МЕЧНИКОВ
(1845 – 1916)
Россия

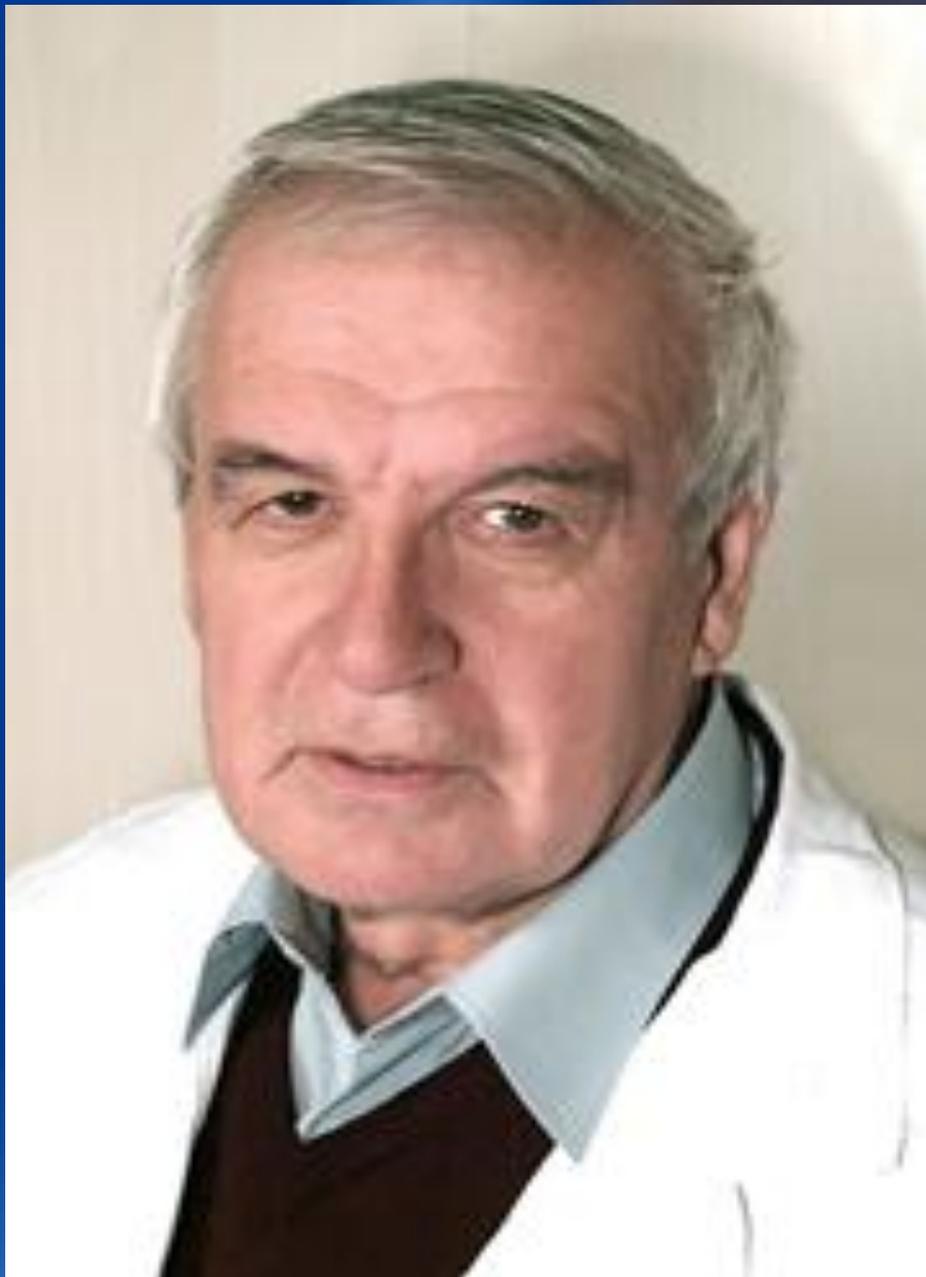


PAUL EHRLICH
(1854 – 1915)
Германия

**Нобелевская премия 1908 г. за вклад в развитие теории иммунитета
(1880 – 1890-е годы)**



Петров
Рэм Викторович –
основоположник
отечественной
клинической
иммунологии
(70-е годы XX века)



**Выдающийся
российский
иммунолог
Ярилин Александр
Александрович**

21.08.1941год-27.08.2013 год

Зав.кафедрой клинической аллергологии и иммунологии



Хаитов Рахим Мусаевич

— академик Российской Академии наук, Российской Академии медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат Государственной премии РФ, дважды лауреат премии Правительства РФ, премий им. И.И. Мечникова РАН и им. А.А. Богомольца РАМН, награжден Орденом Трудового Красного знамени, Орденом Почета, Орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени.

- **Иммунитет (от лат. *immunitas* – освобождение, избавление от чего то) – способ защиты организма от генетически чужеродных веществ и организмов, (антигенов) с целью сохранения и поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической (антигенной) индивидуальности.**
- **Иммунология – наука, изучающая генетические, молекулярные, клеточные и тканевые механизмы ответа организма на внедрение антигенов**

Антигены

- **Основные свойства антигенов:**
- ❖ **Иммуногенность** – способность индуцировать иммунный ответ
- ❖ **Антигенность** – способность избирательно реагировать с соответствующими рецепторами Т-лимфоцитов или антителами
- **Классификация антигенов:**
- **Полные** (обладают иммуногенностью и антигенностью)
- **Неполные** - гаптены (обладают антигенностью)
- **Экзогенные** (бактерии, вирусы, грибы, простейшие и их токсины, лекарственные препараты и т.д.)
- **Эндогенные** (антигены собственных клеток организма)
- ❖ **Гетерологичные**
- ❖ **Гомологичные**
- ❖ **Аутологичные**

Иммунитет

Элиминация живых тел и веществ, несущих признаки генетической чужеродности (антигены)

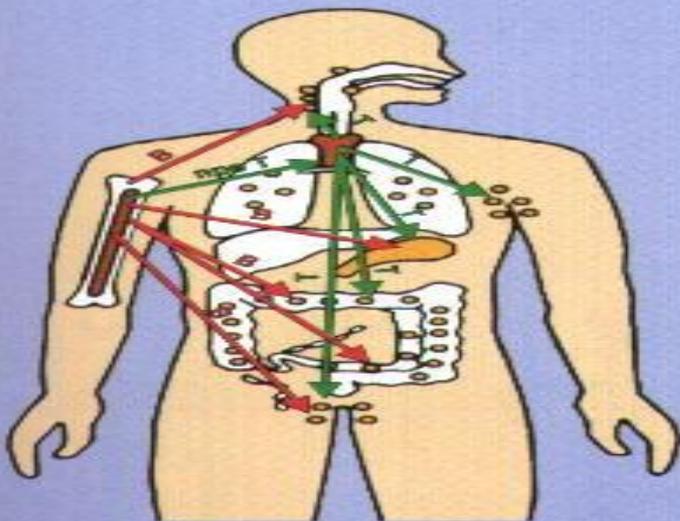
Экзогенные антигены

Микроорганизмы:
бактерии, грибы,
простейшие, вирусы

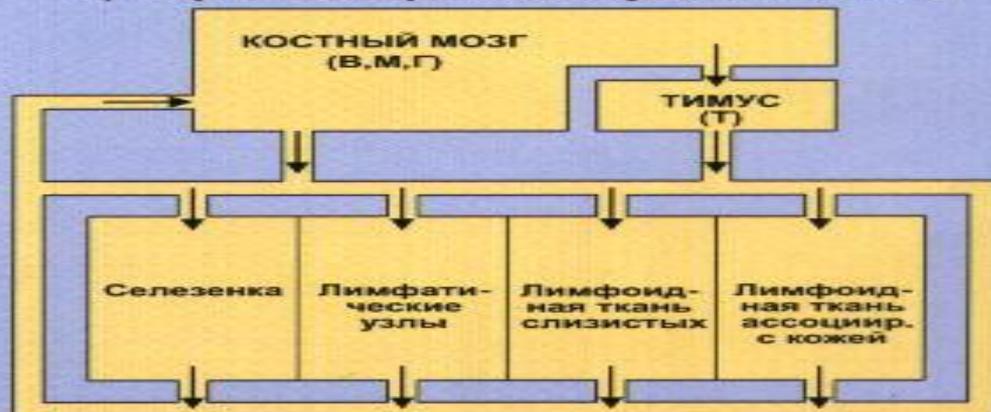
Эндогенные антигены

Клетки,
модифицированные вирусами,
ксенобиотиками, старением,
опухолевые клетки и др.

Рис.1. Функции иммунной системы



Центральные органы иммунной системы

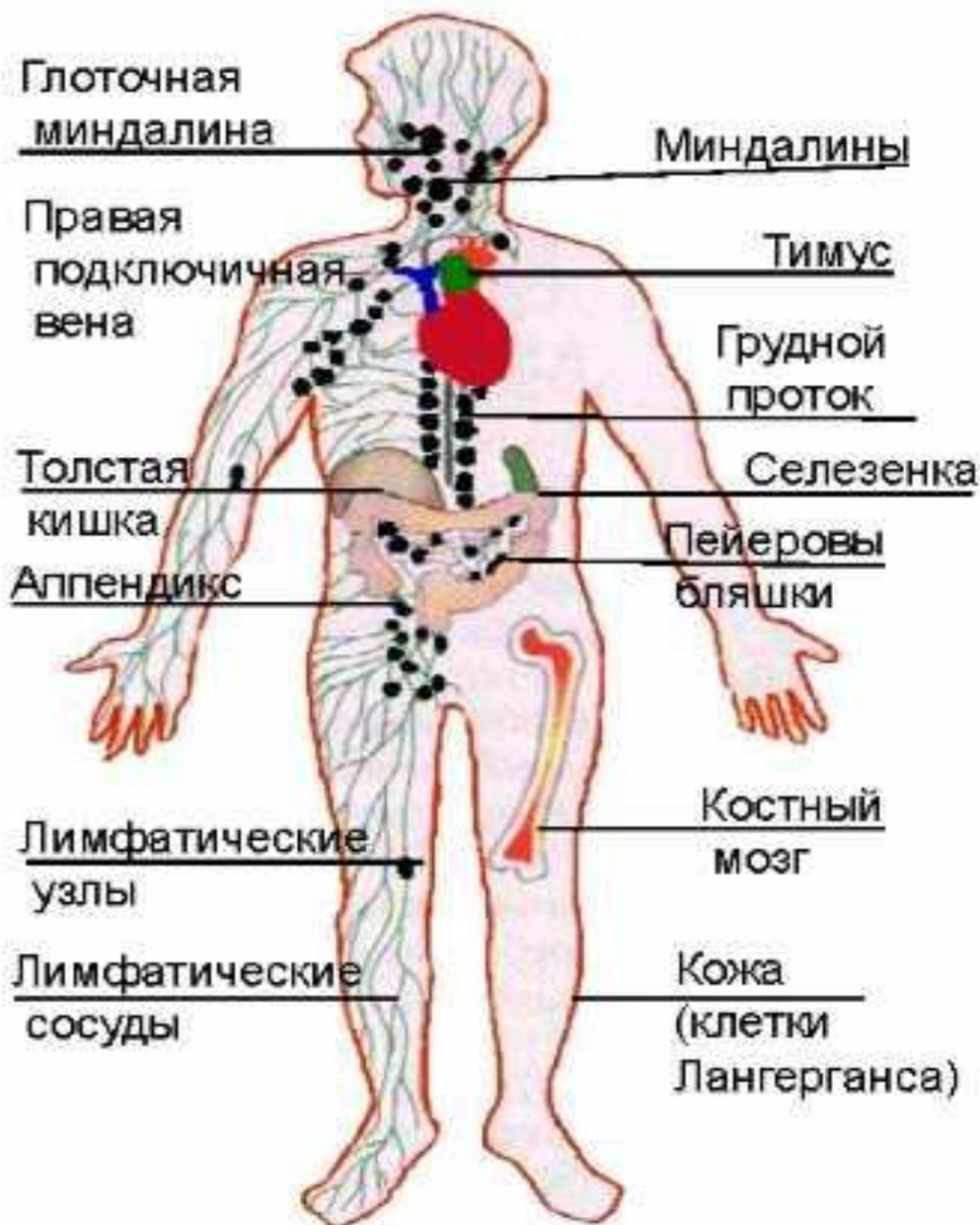


Периферические органы иммунной системы

Рис.2. Органы и ткани иммунной системы:

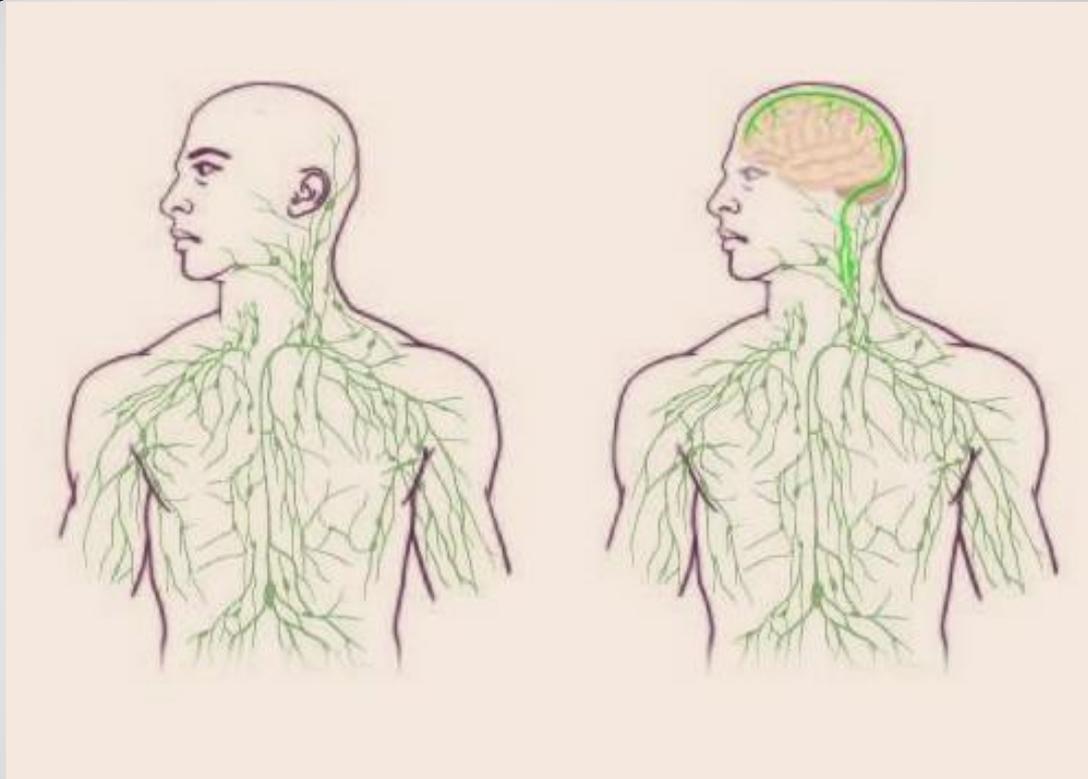
В – В-клетки; Т – Т-клетки; М – макрофаги; Г – гранулоциты; пре Т – предшественники Т-клеток

Схема иммунной системы человека



Иммунология и аллергология.
Под редакцией А.А.Воробьева и др.
Москва 2006 г.

- **В мозге нашли лимфатическую систему**



Прежнее и новое представление о лимфатической системе

Фото: University of Virginia Health System

4 июня 2015 года



- Согласно данным, представленным в журнале *Nature*, в синусах твердой оболочки головного мозга ученые обнаружили тяжи Т-клеток, а также
- молекулярные маркеры лимфатических сосудов. По данным ученых, сосудистая сеть «начинается от каждого глаза, проходит в области обонятельной луковицы и соединяется в синусах».

Источник:

[Scientists Find Vessels That Connect Immune System And Brain](#)

In contradiction to decades of medical education, a direct connection has been reported between the brain and the immune system. Claims this radical always require plenty of testing, even after winning publication, but this could be big news for research into diseases like multiple sclerosis (MS) and Alzheimer's.

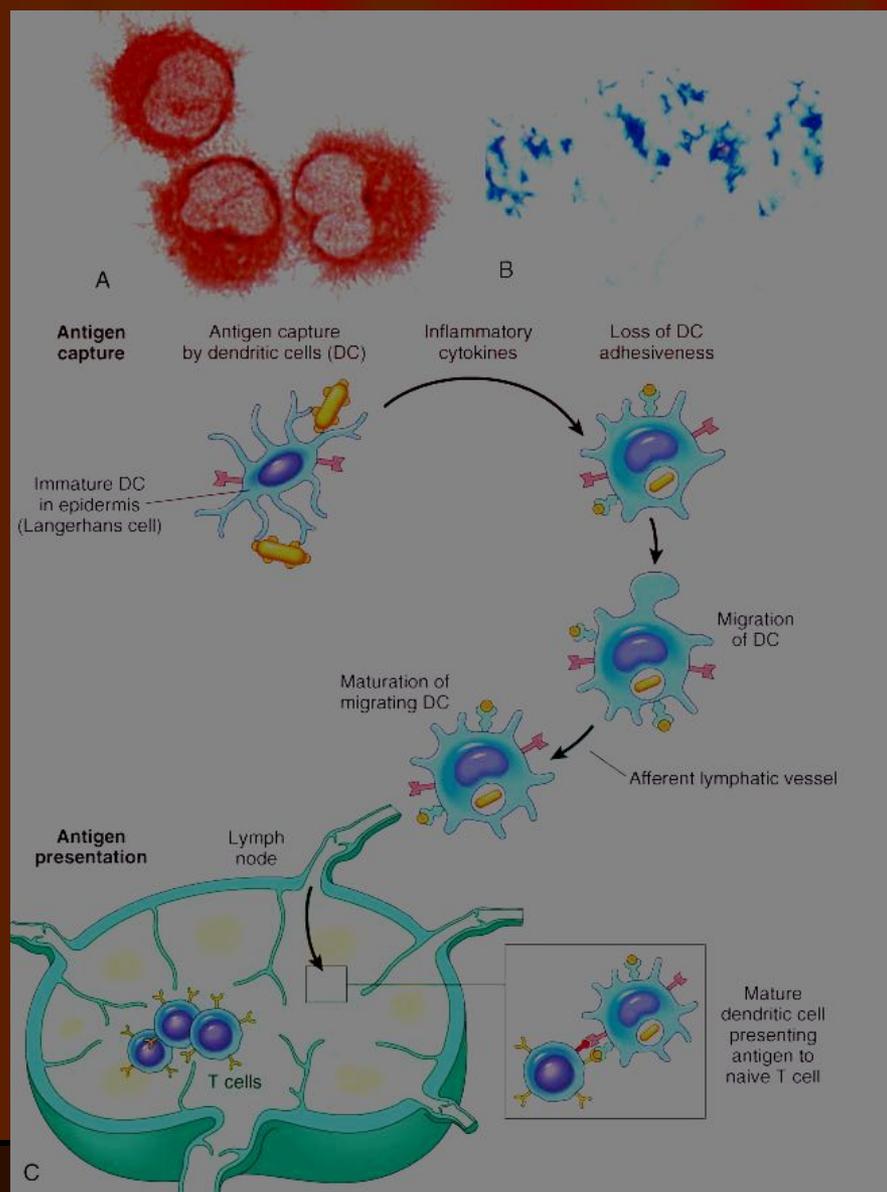
IFL Science



ДИФФЕРЕНЦИРОВКА Т-ХЕЛПЕРОВ



Антиген-представляющие клетки



- 1. Дендритные клетки (интердигитирующие и фолликулярные)
- 2. Макрофаги
- 3. Мезангиальные клетки
- 4. М-клетки слизистой оболочки кишки

Т клетка
с фенотипом CD4⁺

Т клетка
с фенотипом CD8⁺

ТКР

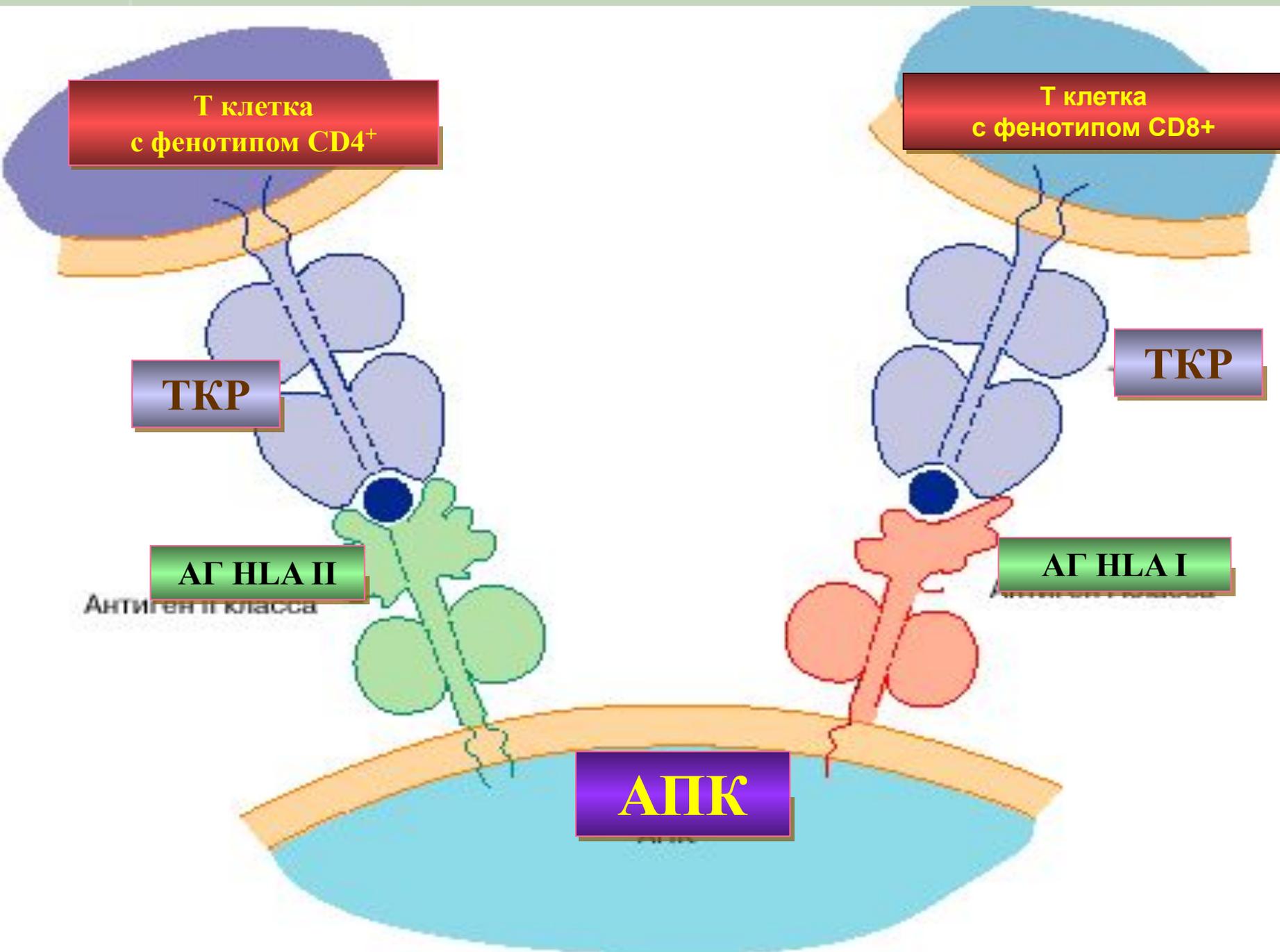
ТКР

АГ HLA II

АГ HLA I

Антиген II класса

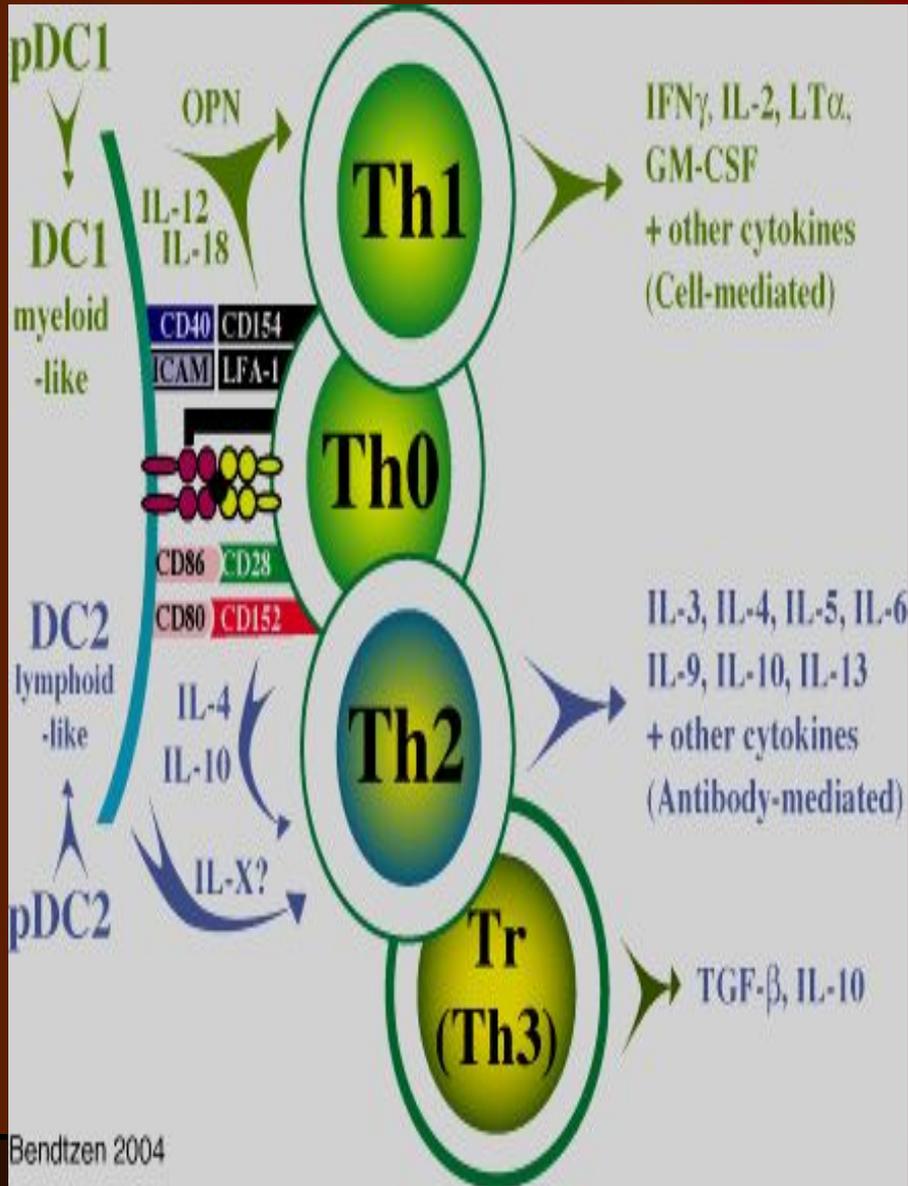
АПК



Т-лимфоциты

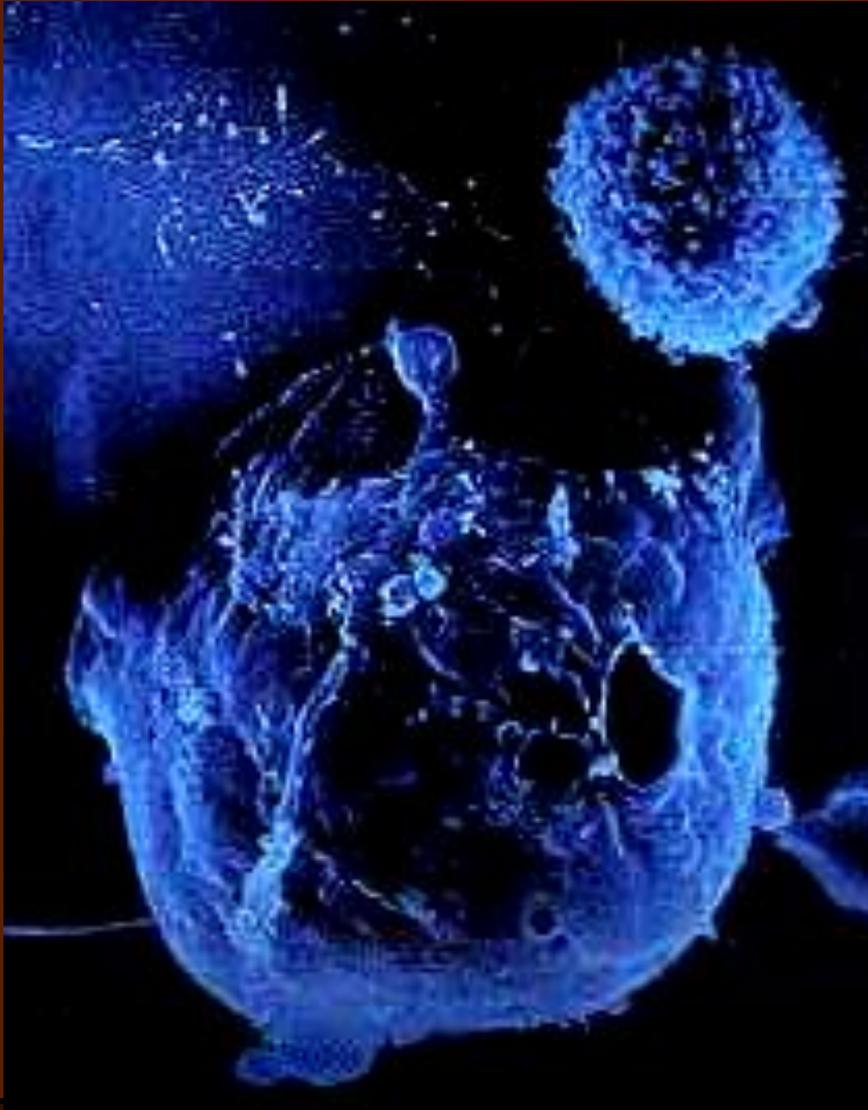
- **Происходят из незрелых лимфоцитов тимуса.**
- **Распределяются в Т-зависимых зонах органов иммуногенеза: корковое вещество тимуса, паракортикальная зона лимфатических узлов, периартериальная зона лимфоидных фолликулов селезенки, интраэпителиальные лимфоциты собственной пластинки слизистой оболочки**
- **Составляют 70-80% популяции лимфоцитов, в основном циркулирующие в крови**
- **Каждый Т-лимфоцит генетически детерминирован распознавать специфический клеточно-связанный антиген через специфический рецептор (TCR)**

T CD4+



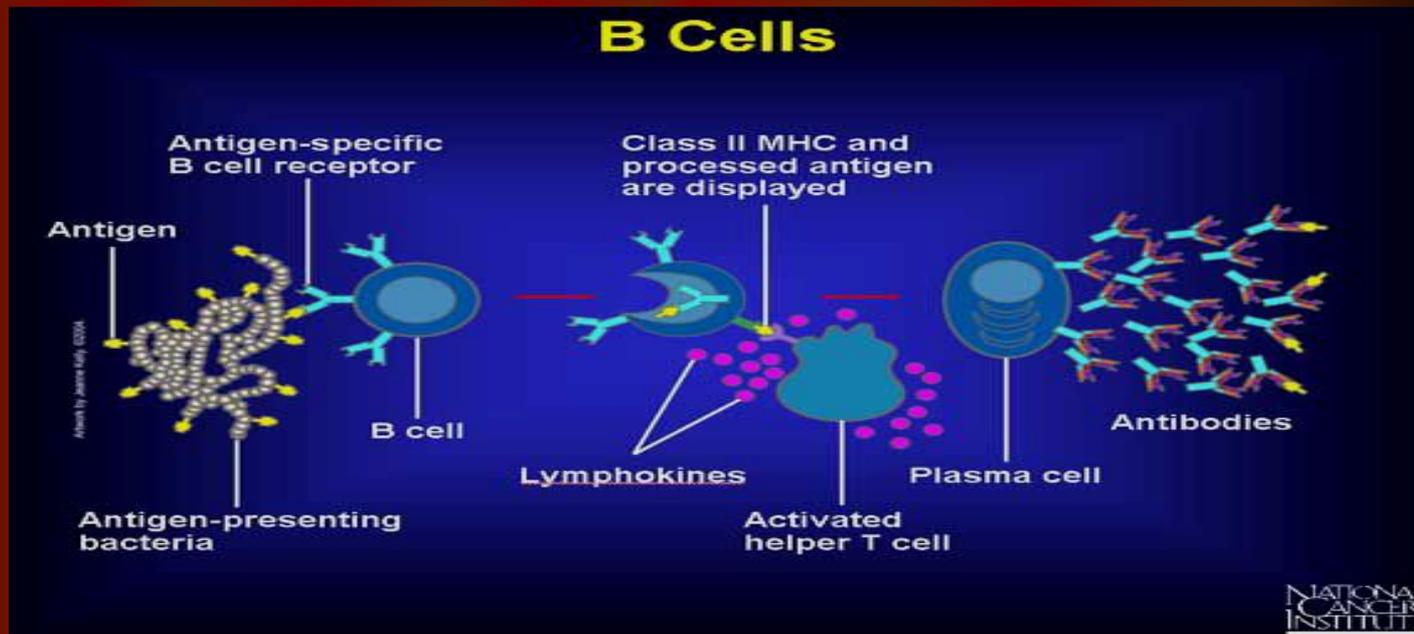
- Распознают антигены, связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса
- Активируют В-лимфоциты или макрофаги
- Составляют 65% популяции Т-лимфоцитов

Т-лимфоциты CD8+



- Т-киллеры взаимодействуют с антигенами, представленными с молекулами МНС 1 класса. Обладают прямым цитолитическим действием благодаря индукции апоптоза через Fas-рецепторы или перфорин-гранзим В-каспазную систему.
- Составляют 35% популяции Т-лимфоцитов

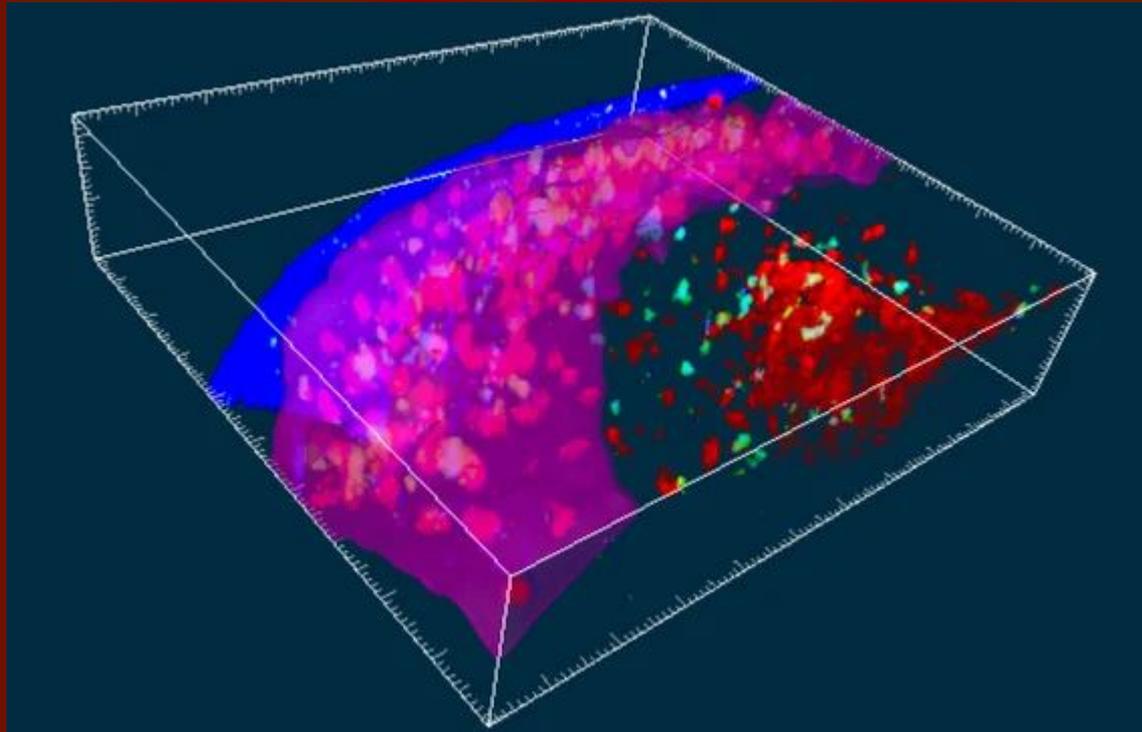
В-лимфоциты (CD19,20)



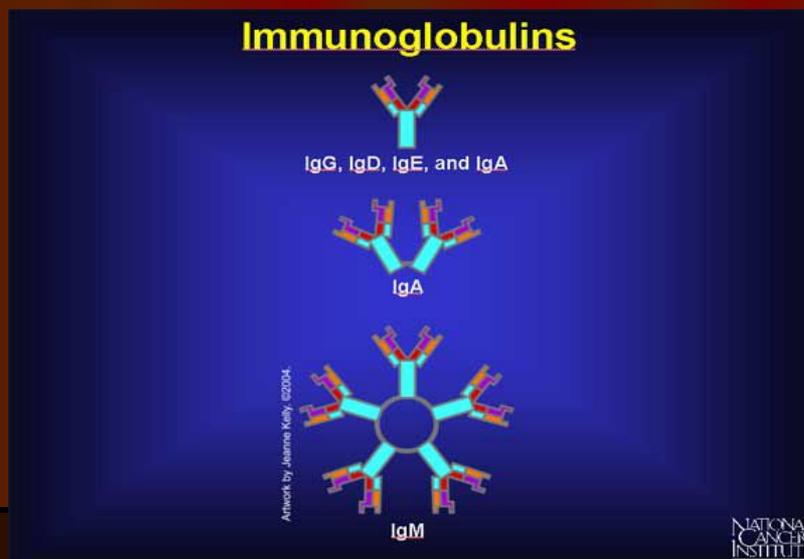
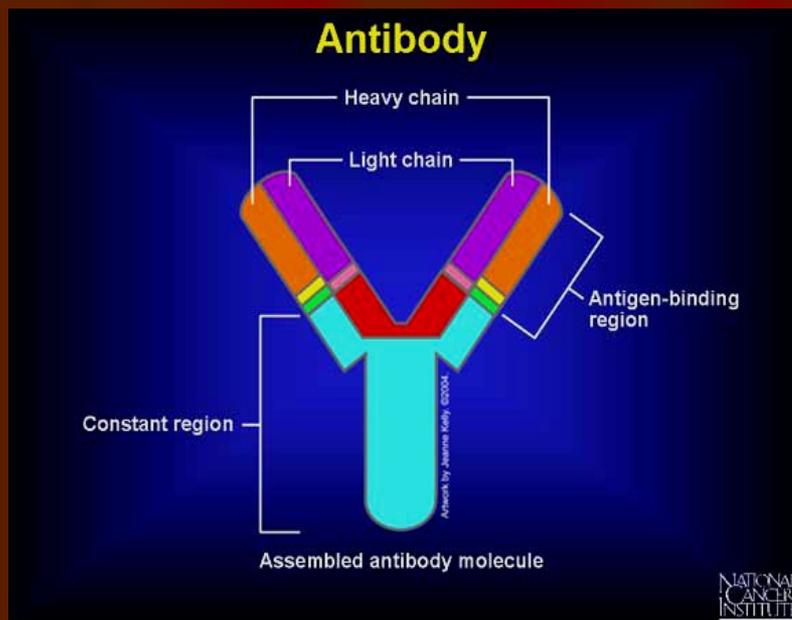
В-лимфоциты – созревают вне тимуса. Располагаются в костном мозге, корковой зоне, лимфоидных фолликулах и мозговых тяжах лимфатических узлов, лимфоидных фолликулах и красной пульпе селезенки, лимфоидных фолликулах миндалин и слизистых оболочек. 10-20% популяции лимфоцитов

Могут активироваться антигенами и Th2

Субкапсулярная зона пролиферации В клеток памяти

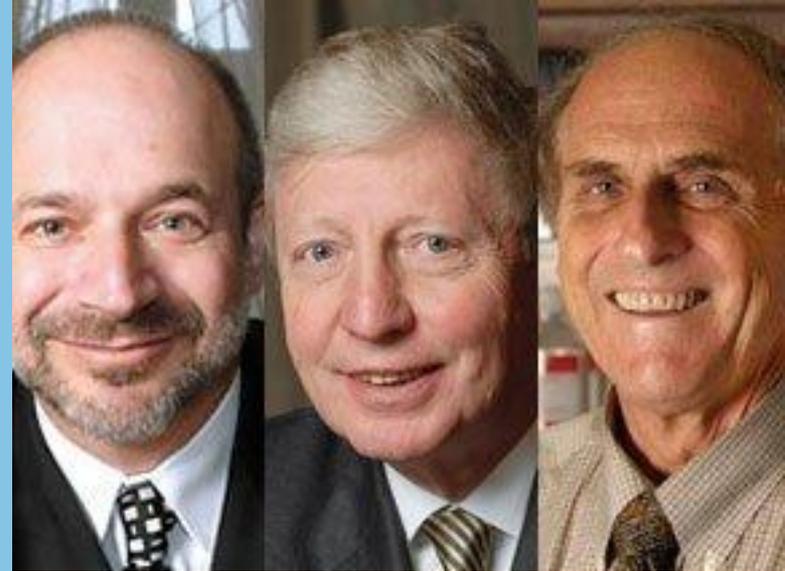


Строение и классификация иммуноглобулинов



- ❖ **IGM** – синтезируются при первичном попадании антигена, активируют комплемент, являются опсонинами. Входят в состав антиген-распознающего рецептора В-лимфоцита. Пентамер
- ❖ **IGG** – антитоксические антитела, активируют комплемент, являются опсонинами. Мономер
- ❖ **IGA** – антитела слизистых оболочек. Нейтрализуют антигены на гликокаликсе. Не активируют комплемент. Димер
- ❖ **IGE** – адсорбированы на мембранах тучных клеток. Участвуют в аллергических реакция и осуществляют противопаразитарный иммунитет. Мономер
- ❖ **IGD** – лимфоцитарный мембранный белок. Функция не ясна

Нобелевская премия по физиологии и медицине 2011 года.



- Награждены трое учёных: Брюс Бётлер (1/4), Жюль Хоффман (1/4) и Ральф Штейнман (1/2, посмертно).
- Брюс Бётлер и Жюль Хоффман: “за исследование активации врожденного иммунитета” (рецепторы врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы: TLR)
- Ральф Штейнман: “за открытие дендритных клеток и изучение их значения для приобретенного иммунитета”

В 1985 году при исследовании различных мутаций у мушки-дрозофилы знаменитый немецкий биолог Кристиана Нюсляйн-Фольхард обнаружила личинок-мутантов с недоразвитой вентральной частью тела. Её немедленная реплика была «Das war ja toll!» («Это было странно!»). Эпитет toll (странный) был позднее дан соответствующему гену в качестве его названия

Кристиана Нюсляйн-Фольхард (нем. *Christiane Nüsslein-Volhard*; 20 октября, 1942, Магдебург, Германия) — немецкий биолог, лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине 1995 года за открытия генетического контроля эмбрионального развития.

Профессор и директор Института биологии развития в составе Общества

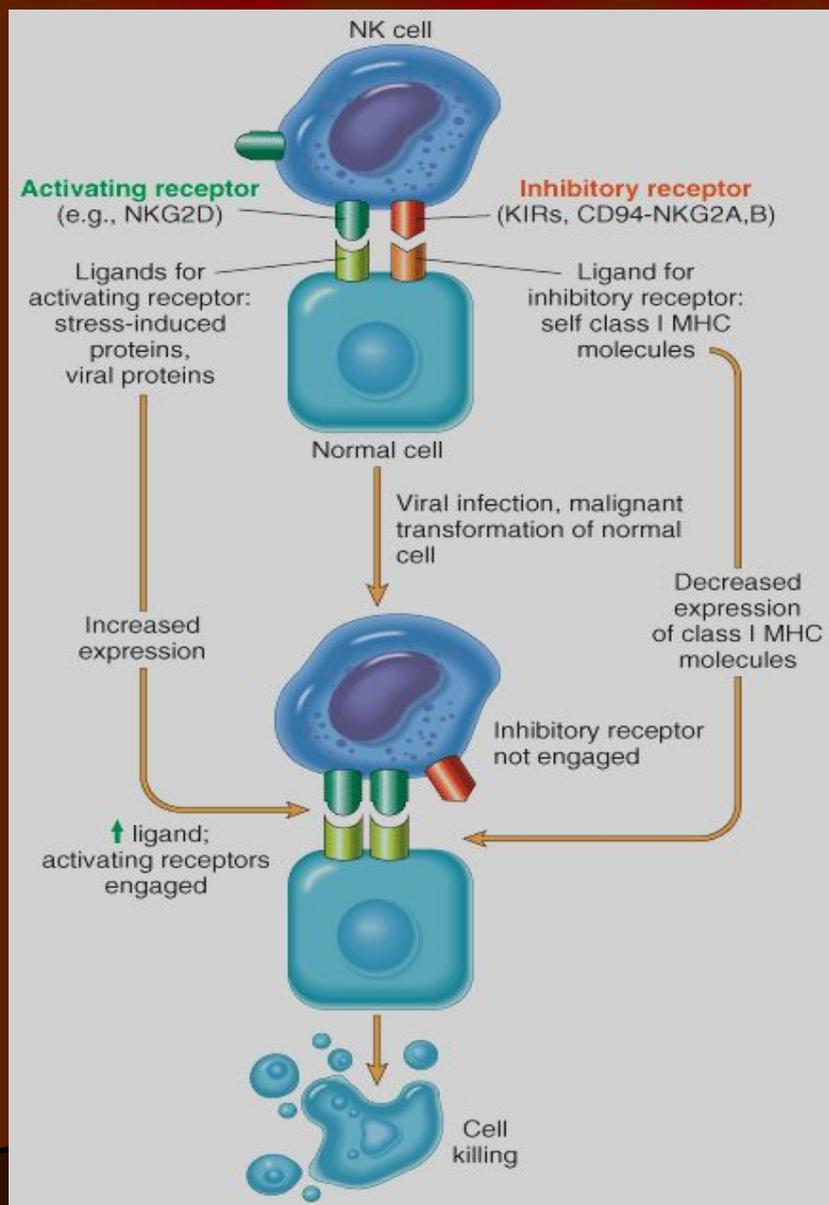


ОТ Toll К TOLL-ПОДОБНЫМ РЕЦЕПТОРАМ

- Чарльз Джаневей (1943-2003) (C. Janeway) США предсказал существование врожденных паттерн распознающих рецепторов как сенсоров микробов. **Ассоциированные с патогенами молекулярные паттерны обозначил как PAMP**
- Обозначение как Toll-подобные рецепторы (TLR) у человека (Janeway and Medzhitov 1997). Охарактеризовали основные структурные особенности
- TLR4 идентифицирован как рецептор липополисахарида грамотрицательных бактерий (Beutler 1998).
- Сообщение о большом семействе TLR, запускаемых различными сигналами (Bazan 1998).

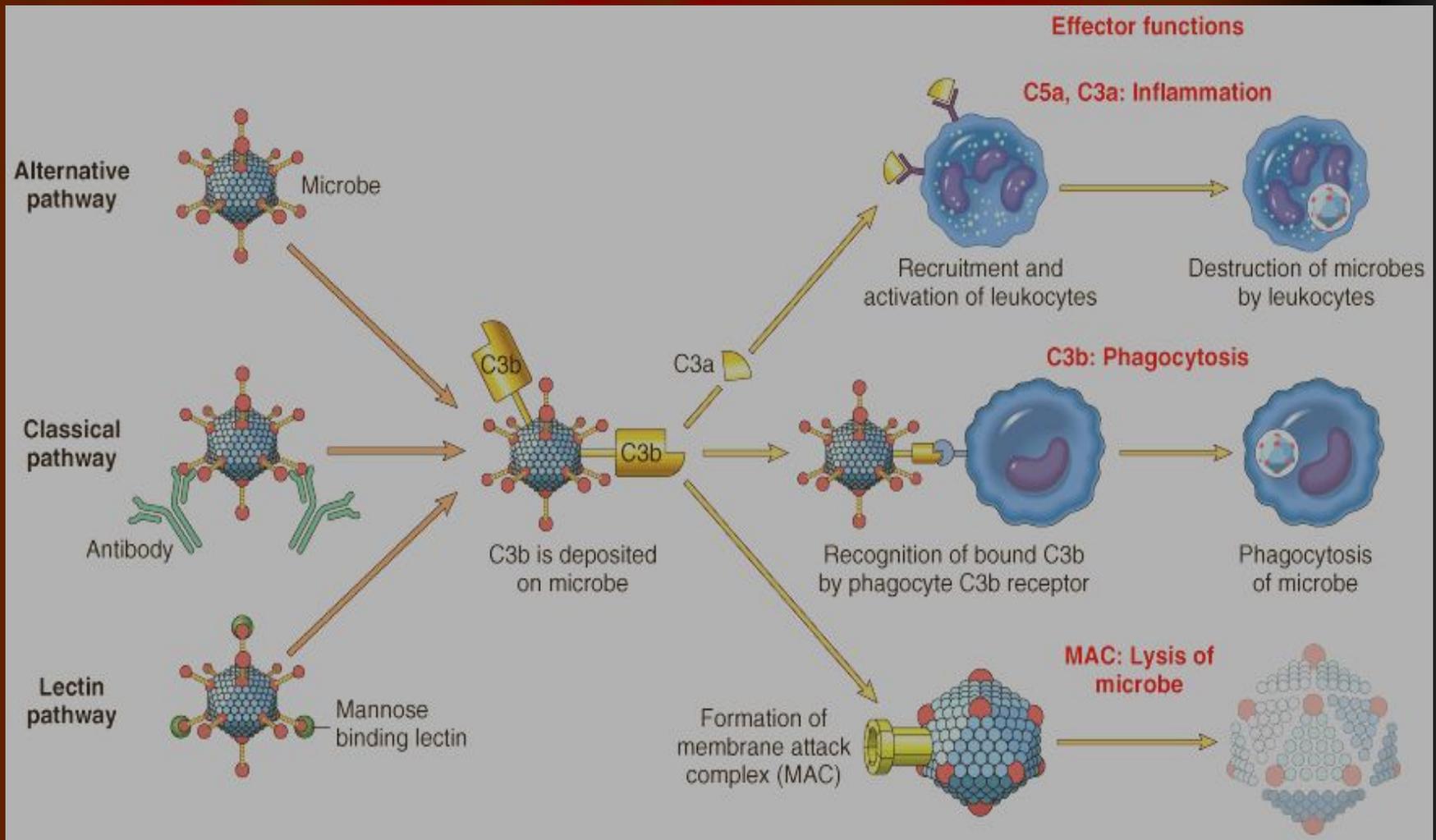


НК-клетки



- **Большие гранулярные лимфоциты. Нет CD3. Имеют CD16 - Fc рецептор для IgG (антитело-связанная цитотоксичность). Осуществляют антивирусную защиту и противоопухолевый иммунитет. Активность НК-клеток подавляется MHC I класса. При подавлении экспрессии MHC I, например при вирусных инфекциях, опухолях, НК-клетки**

Система комплемента

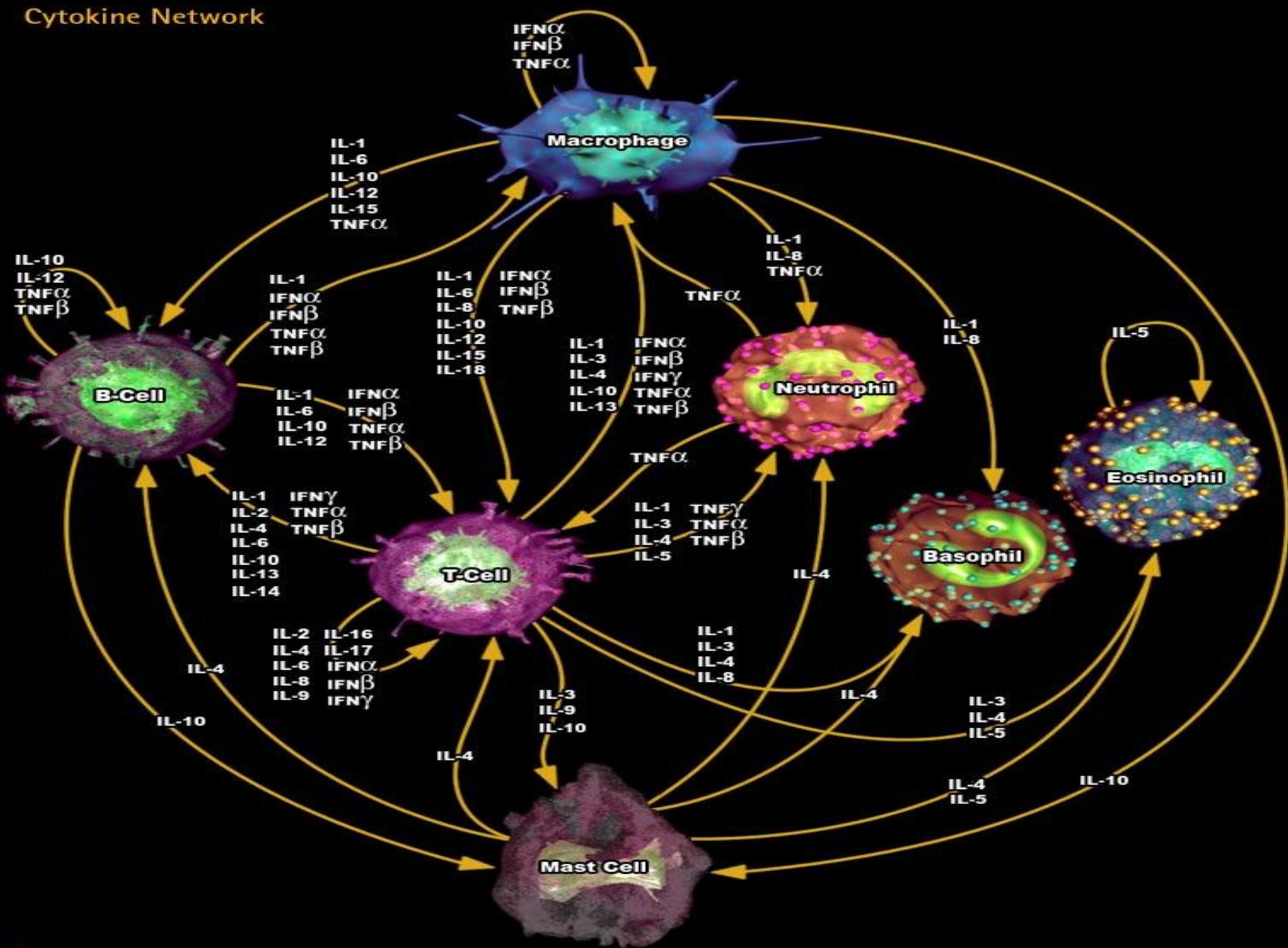


Система комплемента – группа последовательно активирующихся белков, способных вызывать лизис клеток, опсонизацию

Функциональная классификация цитокинов

- ❖ Цитокины – медиаторы врожденного (природного) иммунитета (провоспалительные): IL-1, TNF-alpha, интерфероны, IL-6 (стимуляция гемопоэза, выброс острофазных белков).
- ❖ Цитокины, влияющие на рост, активацию и дифференцировку лимфоцитов: IL-2 (фактор роста Т-лимфоцитов), IL-4 (дифференцировка Th2, активатор В-лимфоцитов), IL10 (подавляет активность Th1, макрофагов).
- ❖ Цитокины, активирующие воспалительные клетки: IFN- γ (активация макрофагов), IL-8 (активация и хемотаксис нейтрофилов), IL-5 (активация эозинофилов).
- ❖ Цитокины, влияющие на движение лейкоцитов (хемокины)
- ❖ Цитокины, стимулирующие гемопоэз: колоние-стимулирующие факторы

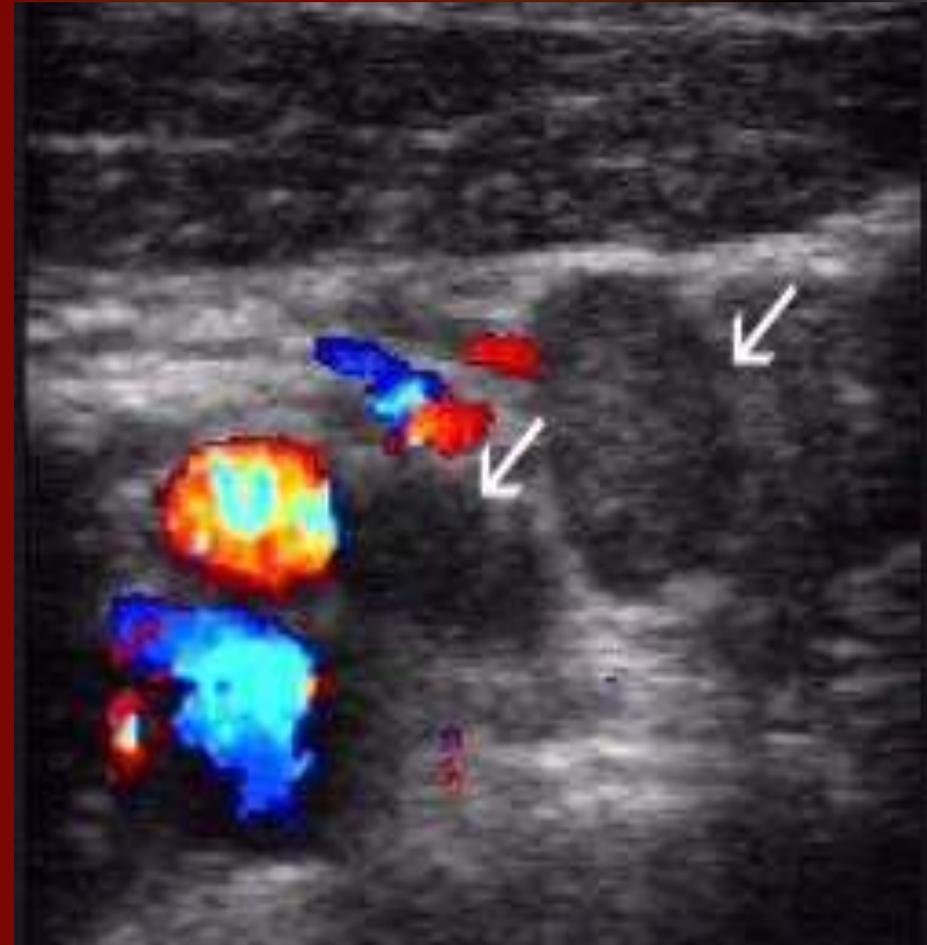
Cytokine Network



Изменения в органах иммунной системы при стимуляции гуморального иммунитета

- **В лимфатическом узле – синус-гистиоцитоз, полнокровие, набухание эндотелия посткапиллярных венул, гиперплазия коркового вещества, лимфоидных фолликулов с образованием центров размножения, плазматизация мозговых тяжей.**
- **В селезенке – гистиоцитоз и плазматизация в красной пульпе, гиперплазия лимфоидных фолликулов с образованием центров размножения**
- **В костном мозге – гиперплазия клеток миелоидного и лимфоидного ряда, появление плазматических клеток**

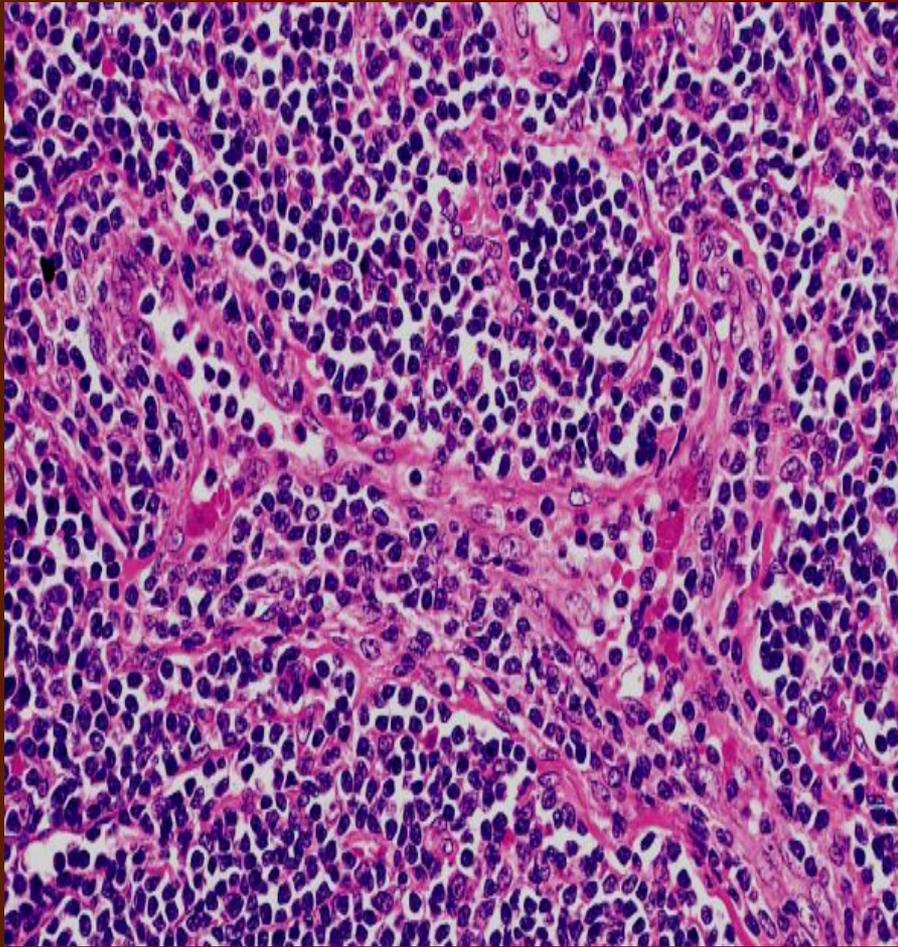
**Гиперплазия лимфатических узлов (болезнь «кошачьих царапин»,
иерсиниоз)**



Гиперплазия селезенки и костного мозга при сепсисе

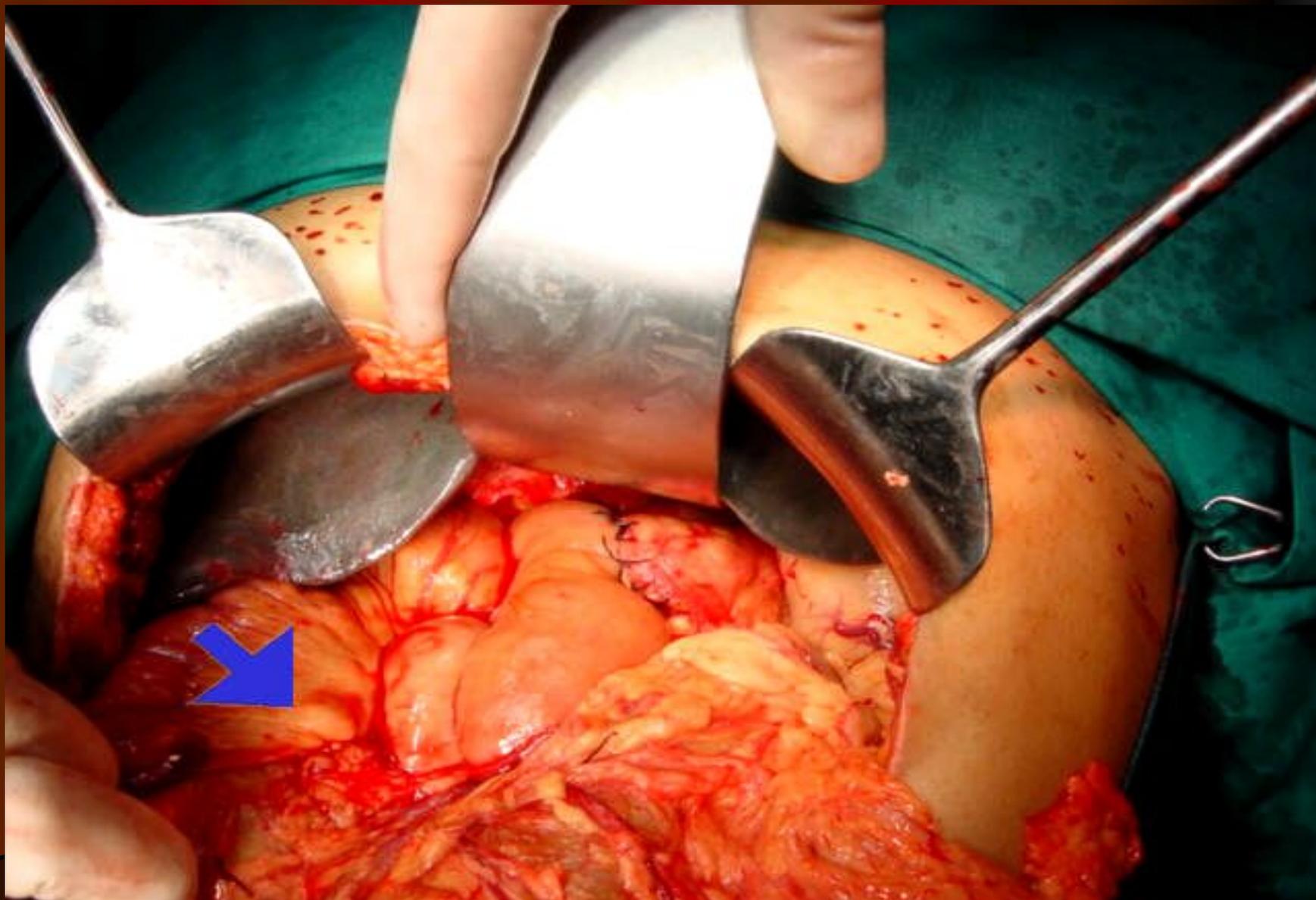


Изменения в органах иммуногенеза при стимуляции клеточного иммунитета



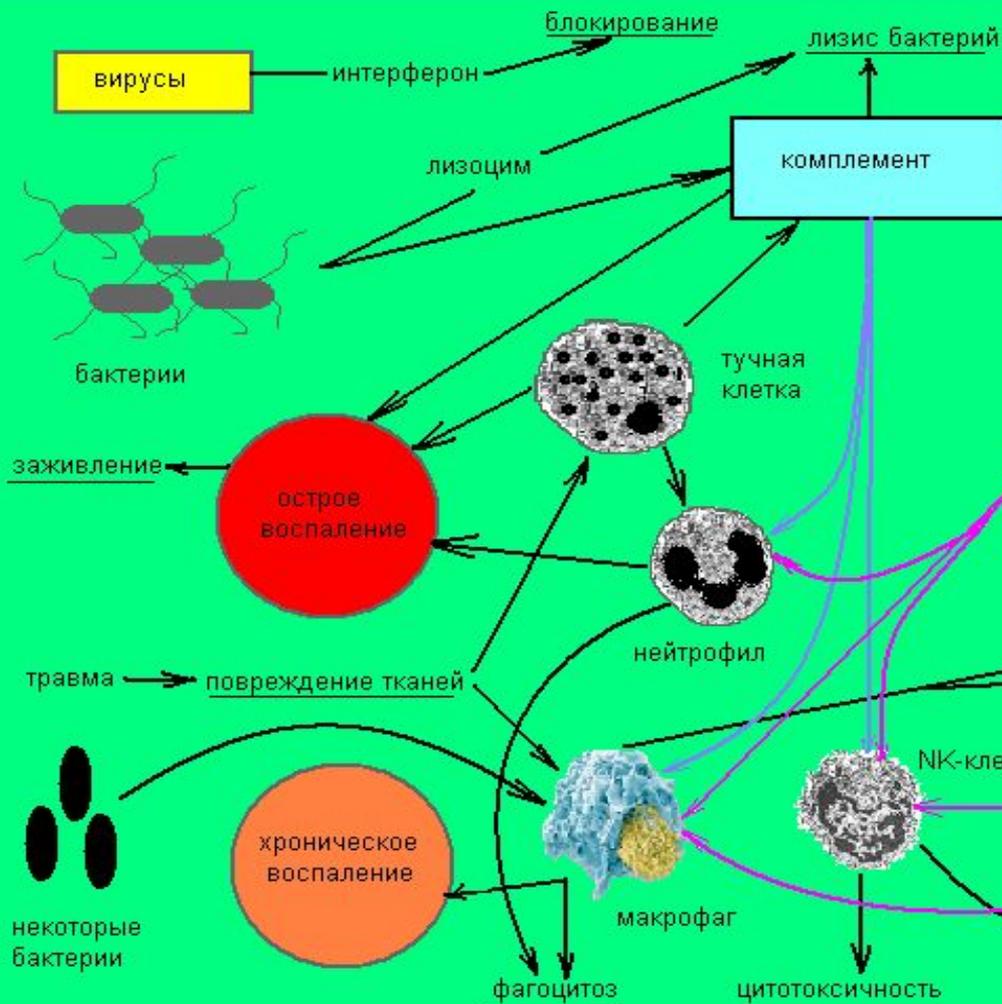
- **В вилочковой железе – гиперплазия коркового вещества**
- **В лимфатическом узле – синус-гистиоцитоз, набухание эндотелия посткапиллярных венул, гиперплазия паракортикальной зоны**
- **В селезенке – гистиоцитоз красной пульпы, гиперплазия периартериолярной зоны**

Увеличение лимфатических узлов при раке



Инструменты и механизмы врожденного и адаптивного иммунитета

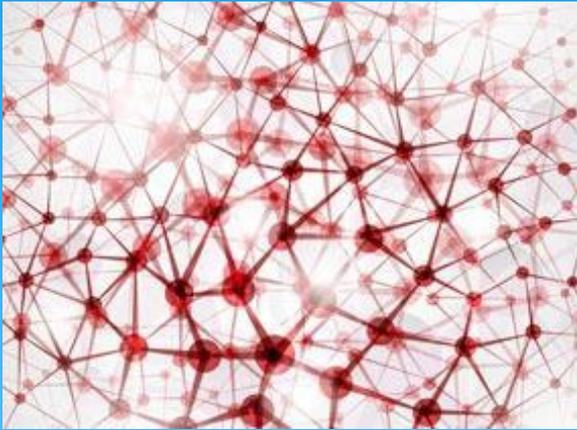
Врожденный иммунитет



Адаптивный иммунитет



Погибающие нейтрофилы оставляют после себя «ловчую сеть»



ДНК-сети, «увешанные» цито- и хемокинами, уничтожают бактерии даже после смерти лейкоцитов.

НЕТОЗ

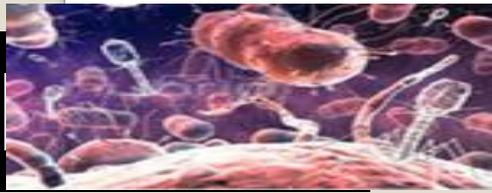
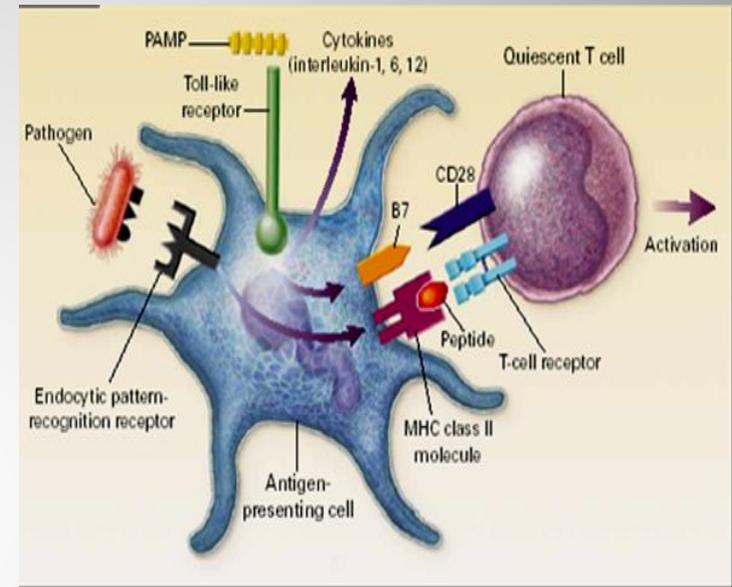
* В ходе нетоза специальные ферменты разрушают белки гистоны, которые держат ДНК в упакованном, сжатом состоянии. Из-за того, что «застёжки»-гистоны исчезают, ДНК в ядрах нейтрофилов расправляется и в буквальном смысле разрывает ядро, заполняя собой клеточную цитоплазму. Здесь на нити ДНК садятся бактерицидные белки, после чего разрушается уже и внешняя мембрана, и клубок из ДНК с противобактериальными белками оказывается во внешней среде, где плавают бактерии.

Астрид Обермайер (Astrid Obermaier) с коллегам из Университета Зальцбурга

- * сравнили иммунные клетки с пауками: подобно тому, как паук сначала прикрепляет нить паутины к какому-нибудь надёжному субстрату, так и нейтрофилы сначала закрепляют ДНК-канат где-нибудь снаружи, а потом ползут прочь. Тянувшаяся за нейтрофилом ДНК распускается, и, что самое главное, другие клетки, которые на неё натываются, тоже начинают «плести сеть» - происходит что-то вроде цепной реакции. В результате даже небольшое число клеток могут «заплести» своей ДНК сравнительно большое пространство.
- * *Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria // Science. 2004;303: 1532-1535.*

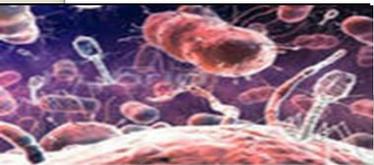
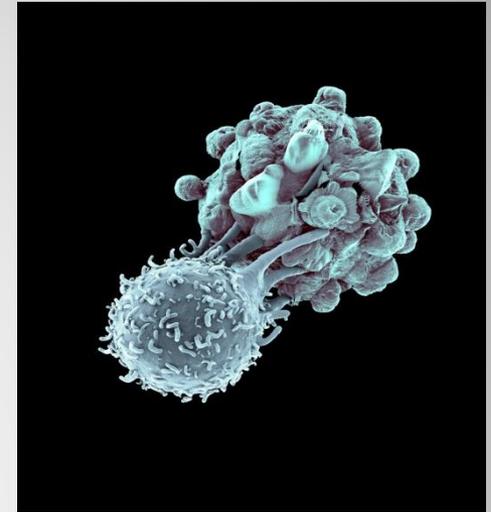
Врожденный иммунитет (Innate Immunity)

- Первая линия защиты от генетически чужеродной информации, прежде всего патогенов
- Инициация адаптивного иммунитета (АИ)



Рецепторы врожденного иммунитета

- Ключевой компонент ВИ
- Расположены на клетках иммунной системы и на соматических клетках
- Консервативны (с ними организм рождается и они не меняются в течение жизни)
- Вариабельность силы ответа ВИ зависит от набора рецепторов, а не только от клеток



Лиганды для рецепторов Врожденного иммунитета

- Патогенассоциированные молекулярные микроорганизмов структуры – ПАМС.

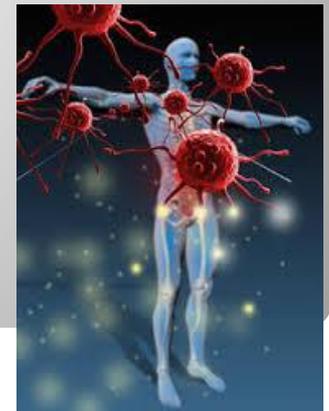
Присущи только микроорганизмам, общие для разных патогенов, необходимы для их выживания.

Пептидогликан, ЛПС, флагелин, липотейхоевые кислоты, липопротеины, CpG мотивы ДНК, РНК вирусов)*

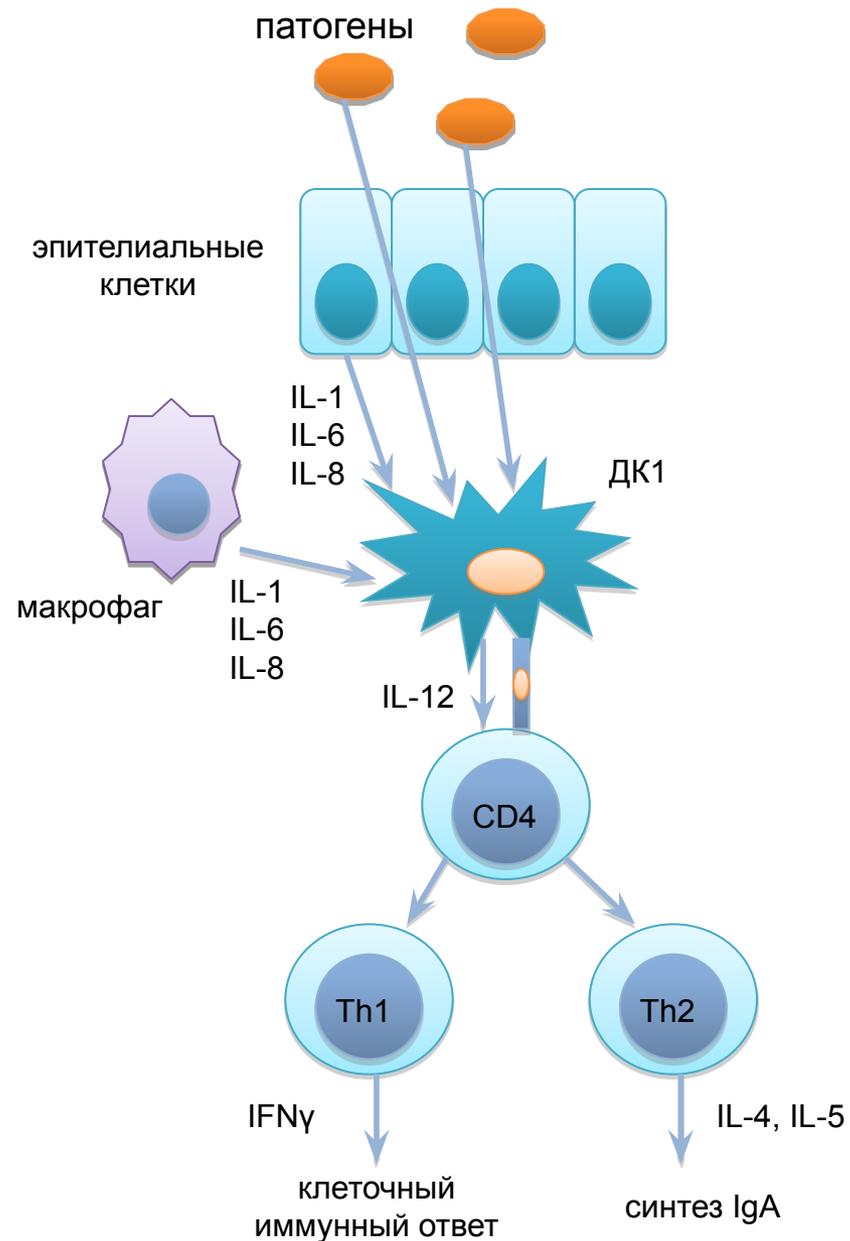
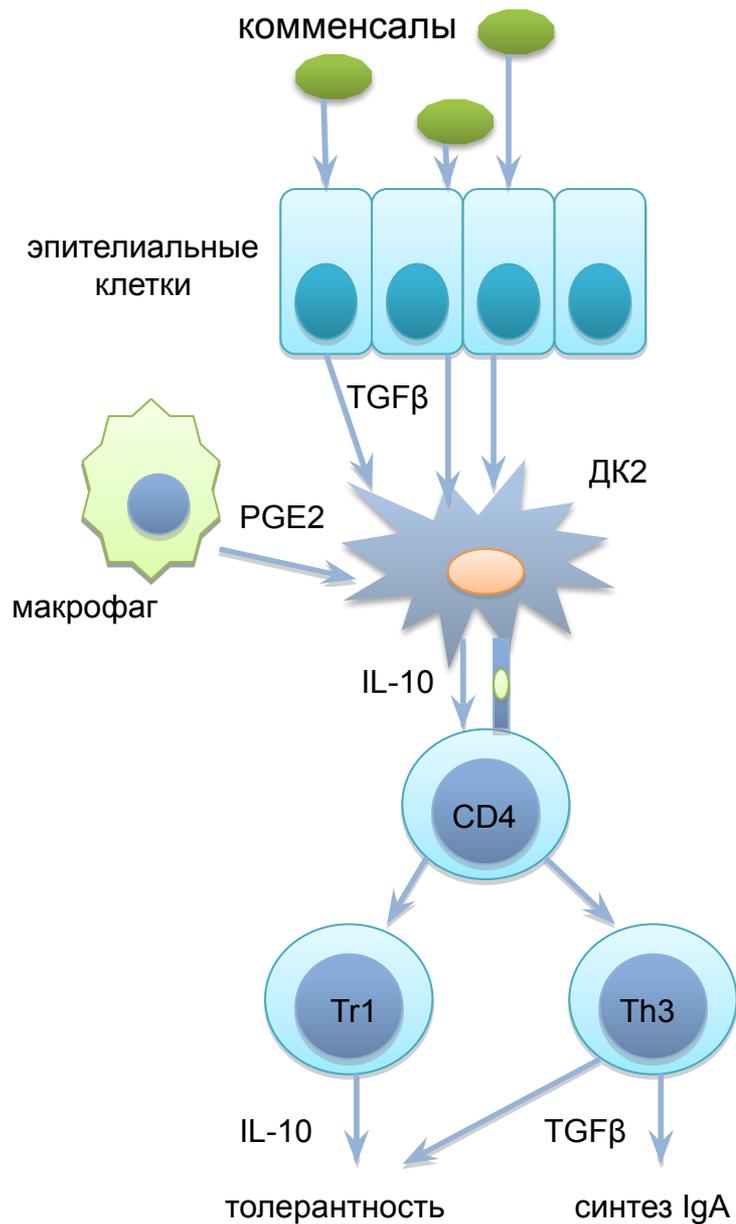
- Эндогенные молекулы, сигнализирующие об опасности (DAMP – damage associated molecular patterns) Выделяются при некрозе и апоптозе клеток хозяина

белок теплового шока, фибронектин, мочевая кислота и др.

*Un-methylated cytosine-phosphate-guanine dinucleotide



Роль TLR в развитии иммунного ответа на комменсалы и патогены



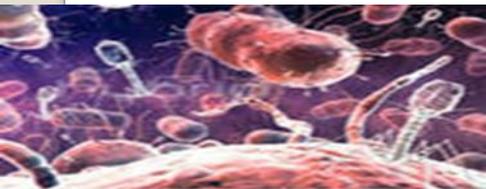
Основные свойства врожденного и адаптивного иммунитета

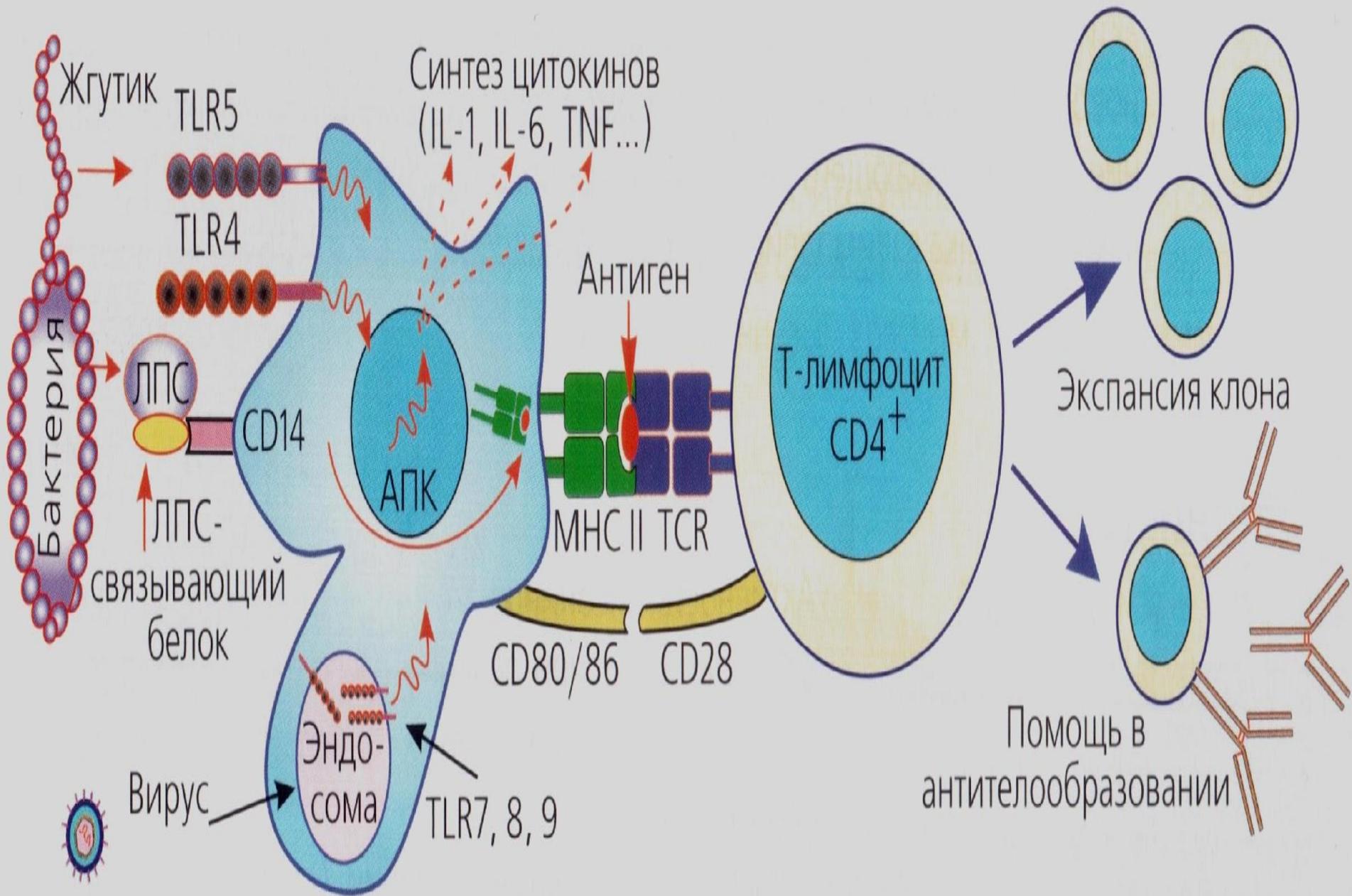
характеристика	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Условия формирования	В онтогенезе вне зависимости от «запроса»	В ответ на «запрос»(поступление чужеродных антигенов)
Объект распознавания	Группы чужеродных молекул ,связанные с патогенностью	Индивидуальные молекулы-антигены
Эффекторные клетки	Миелоидные, реже лимфоидные	Лимфоидные клетки
Тип реагирования	Популяция клеток реагирует как целое	Реакция на антиген клональная

Распознающие рецепторы	Патогенраспознающие рецепторы	Антигенраспознающие рецепторы
Угроза аутоагрессии	минимальная	реальная
Наличие памяти	отсутствует	Формируется
Объект распознавания	Консервативные молекулярные структуры-образы патогенности	Антигенные эпитопы (свободные молекулы или встроенные в МНС)
Дискриминация «свое-чужое»	Совершенная, сложилась в филогенезе	Несовершенная , формируется в онтогенезе
Потребность в костимуляции	нет	есть
Время реализации эффекта	немедленно	Требует времени
Связь с различными формами иммунитета	Связано с врожденным иммунитетом	Связано с адаптивным иммунитетом

Распознаваемые молекулы	Образы патогенности; стрессорные молекулы	антигены
Формирование генов рецепторов	Детерминированы генетически	Формируются в процессе дифференцировки клеток
Распределение на клетках	Все клетки в популяции экспрессируют одинаковые рецепторы	клональное
рецепторы	TLR,NLR,CLR,RIG, DAI, scavenger-рецепторы, растворимые рецепторы	BCR (на В клетках), TCR- $\gamma\delta$ (на $\gamma\delta$ Т-клетках), TCR- $\alpha\beta$ (на $\alpha\beta$ Т-клетках)

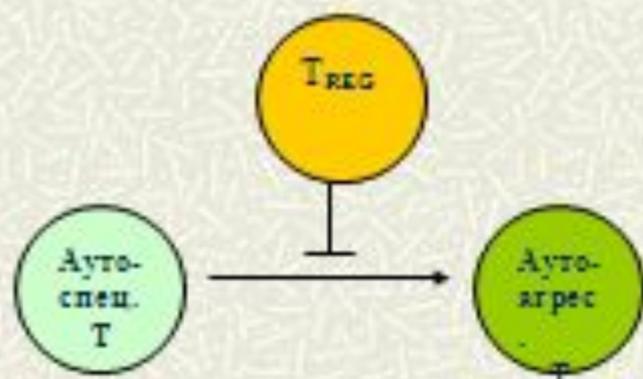
- Роль СРБ
- 1.СРБ (пентраксины) синтезируются в печени -вариант растворимых РАМР.
- 2.Запускает активацию системы комплемента.
- 3.Опсонизирующий эффект.
- 4.акт и вирует нейтрофилы и макрофаги (синтез цитокинов, хемотаксис).
- 5.Контроль апоптоза и элиминации апоптотических клеток.
- Ярилин.А.А.Иммунология,2010.



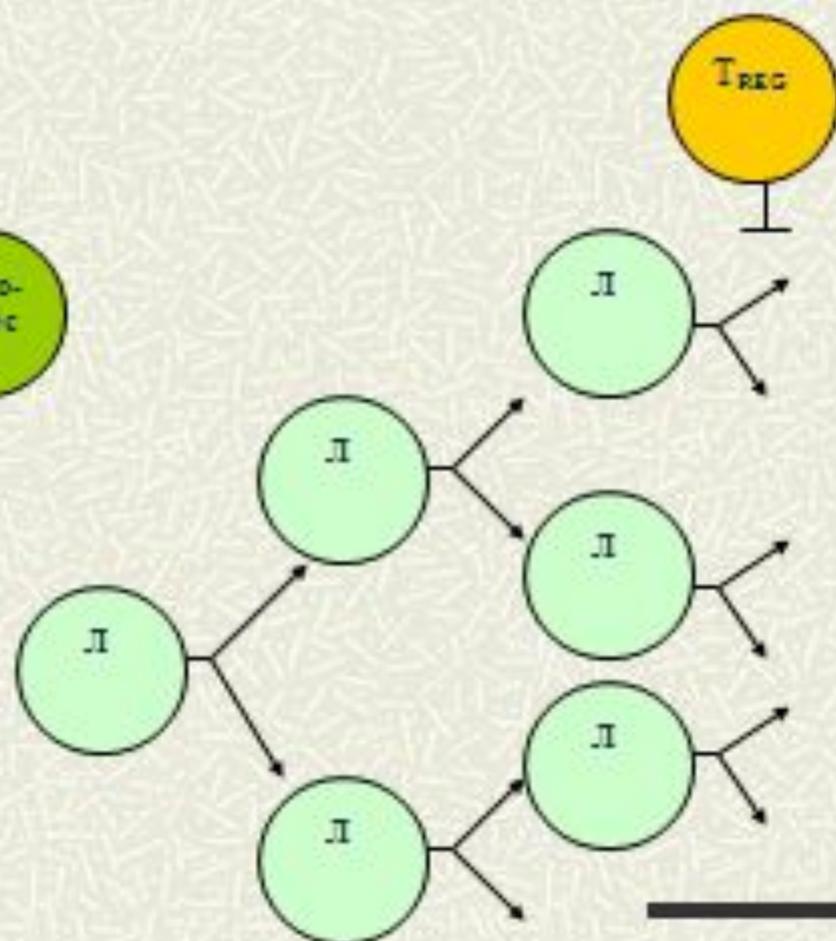


НАЗНАЧЕНИЕ СУПРЕССОРНЫХ Т-КЛЕТОК ПРИ ИММУННЫХ ПРОЦЕССАХ

1. Предотвращение аутоагрессии

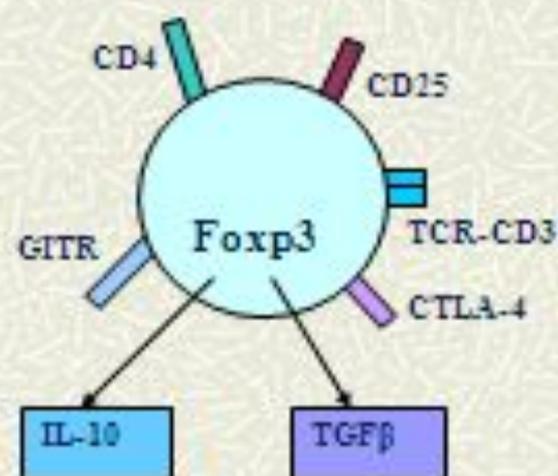


2. Ограничение экспансии лимфоцитов при иммунном ответе



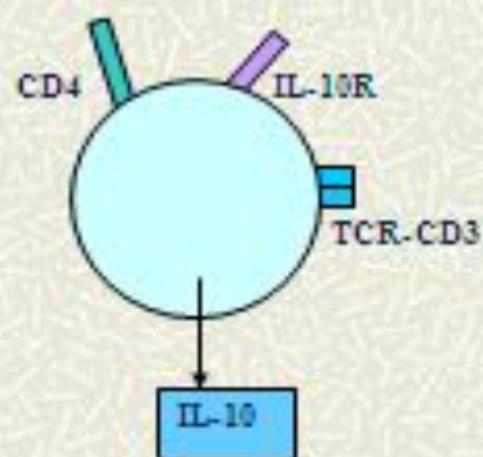
РАЗНОВИДНОСТИ РЕГУЛЯТОРНЫХ (СУПРЕССОРНЫХ) Т-КЛЕТОК

Естественные регуляторные
Т-клетки T_{REG}

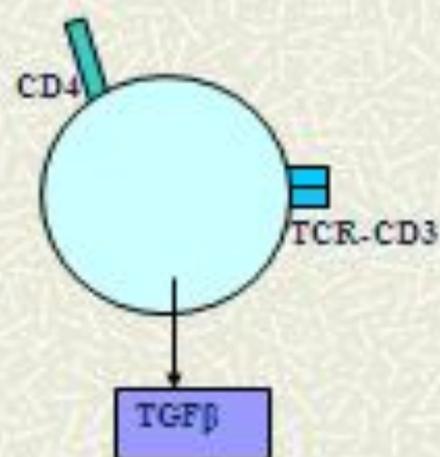


Адаптивные (научные) регуляторные Т-клетки

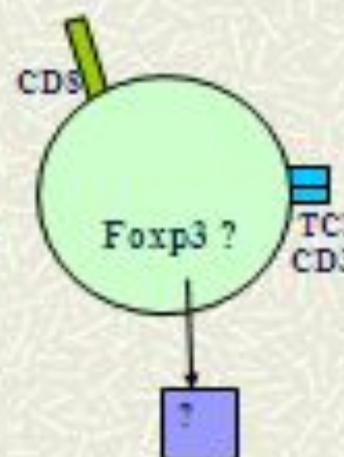
Регуляторные Т-клетки T_{H1}



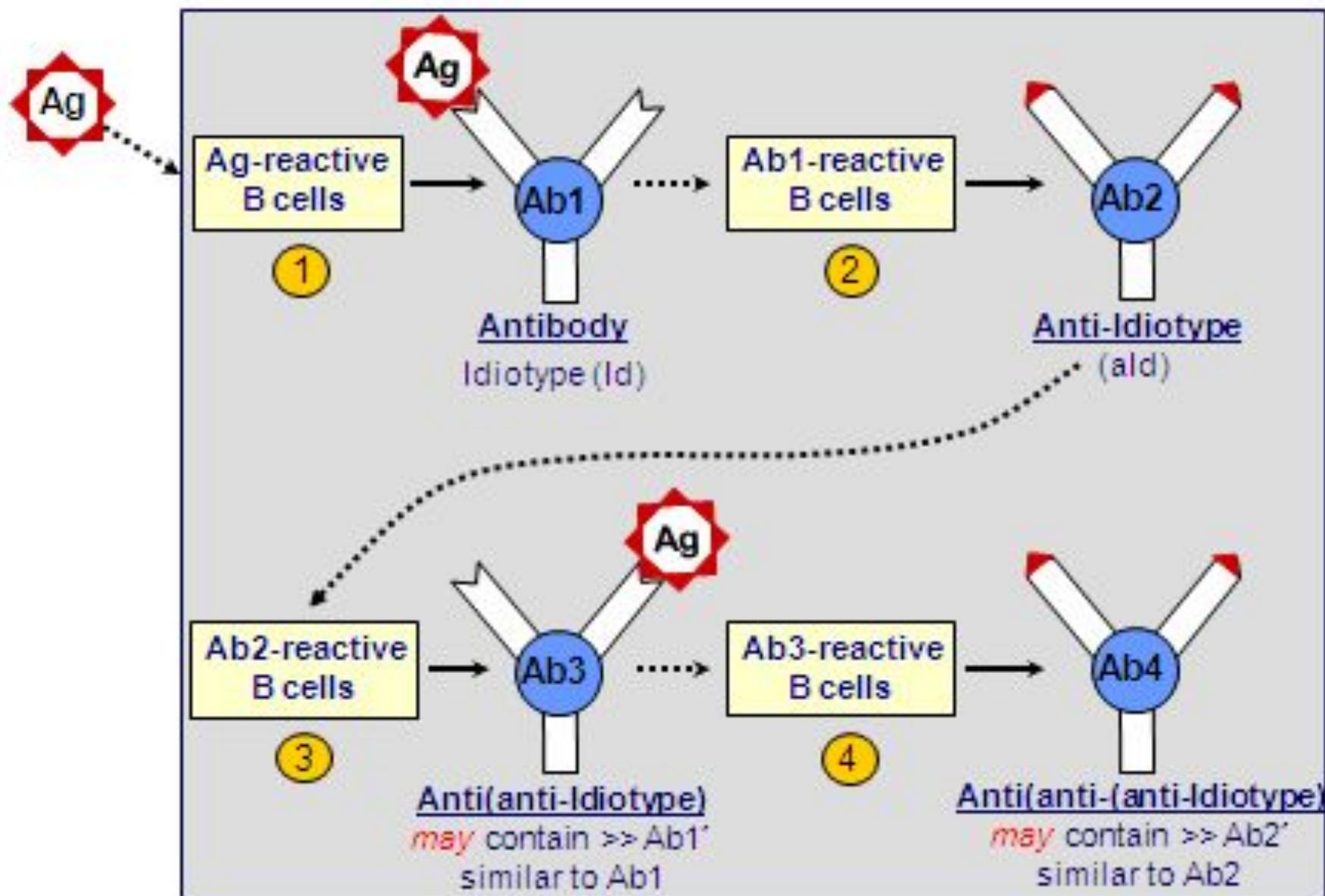
T_{H3} -клетки

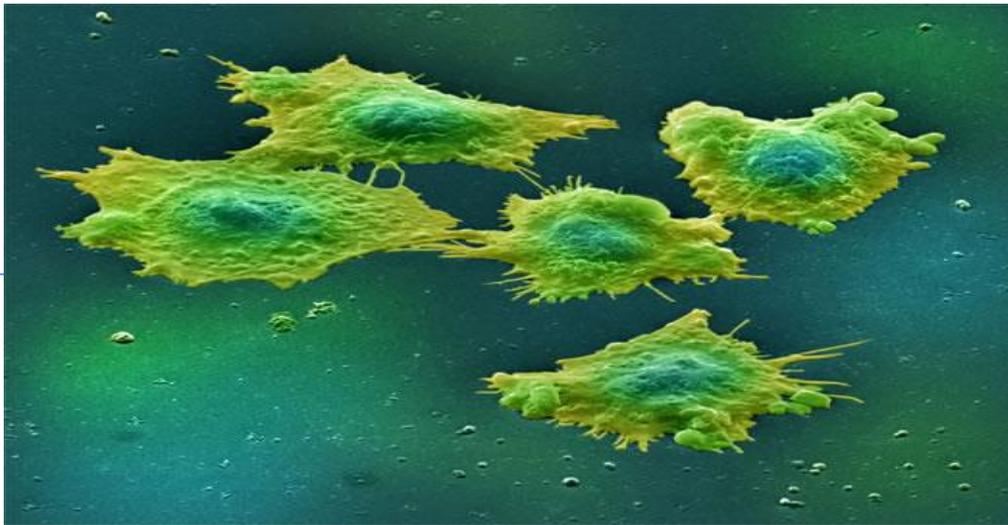


CD8-CD28⁻ клетки



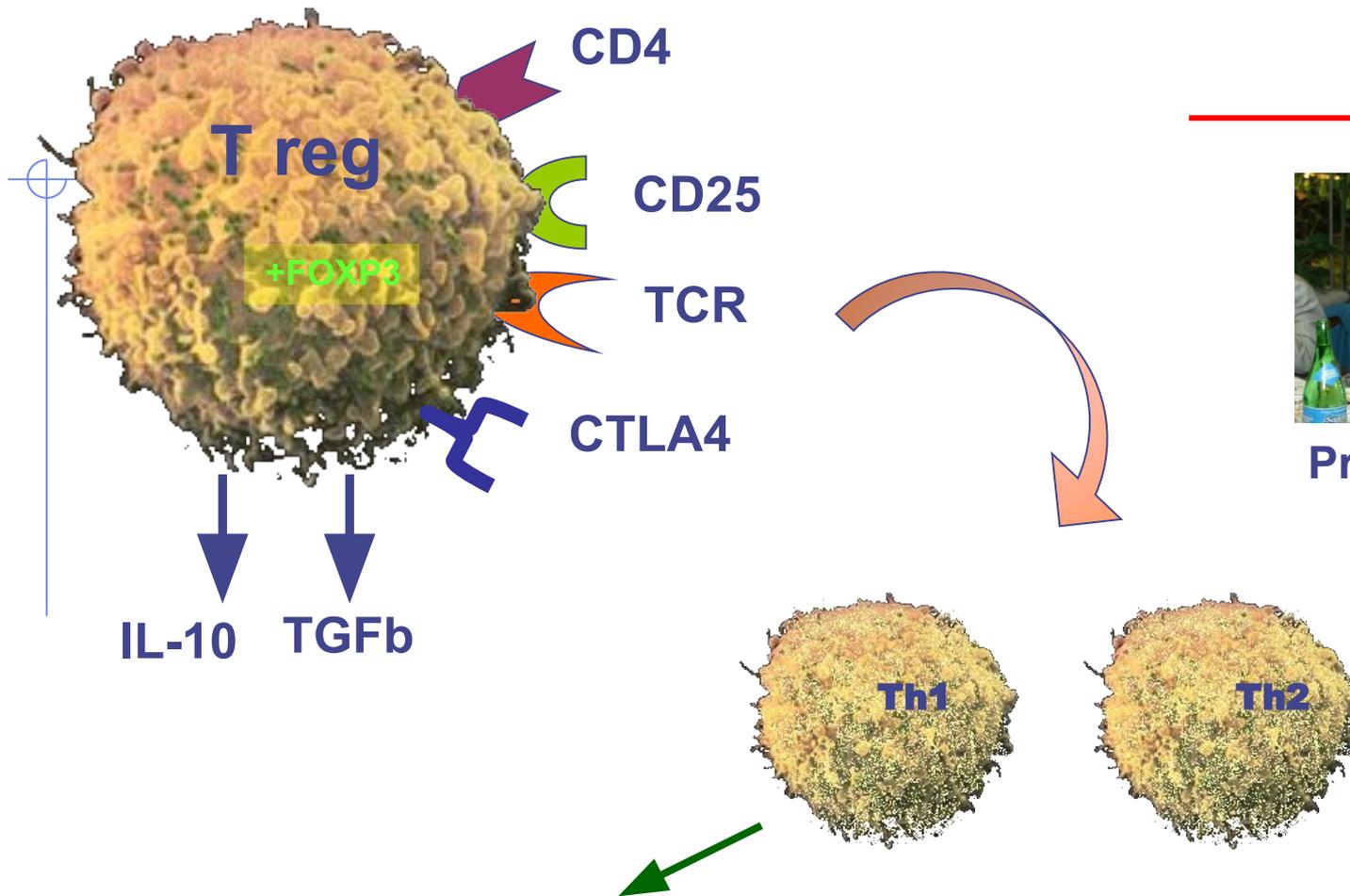
Internal processing of antigen-induced immune responses





- ❖ Gamma-globulins from an **IVIg** preparation contain a sub-fraction of **anti-VEGF Abs** with a **possible anti-angiogenic** activity
- ❖ VEGF specific activity of IVIg may suggest a **new action mechanism** by which **anti -id IVIg Abs** may suppress **cancer** and some **autoimmune diseases**

Treg and AIRDs



Prof E Toubi

Proliferation
Cytokines



Kessel A, Ammuri H, Peri R, Pavlotzky ER, Blank M, Shoenfeld Y, Toubi E. Intravenous immunoglobulin Therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *J Immunol* 179: 5571 – 5575, 2007.

Важнейшие факторы, оказывающие влияние на иммунную систему



Формы иммунопатологических процессов

- **1. Реакции гиперчувствительности (иммунное повреждение ткани)**
- **2. Иммунодефицитные заболевания**
- **3. Аутоиммунные заболевания**

Реакции гиперчувствительности

- **Реакции гиперчувствительности – иммунные реакции в сенсibilизированном организме или усиленная реакция иммунной системы на повторное попадание антигена.**
- **Классификация:**
 - ▣ **Общие**
 - ▣ **Местные**
 - ▣ **Немедленного типа**
 - ▣ **Замедленного типа**
 - ▣ **Гетерологичные**
 - ▣ **Гомологичные**
 - ▣ **Аутоиммунные**

Классификация реакций гиперчувствительности

- **Тип I (реагиновые, реакции аллергии, анафилаксии, атопии)**
- **Антигены: аллергены**
- **Эффекторы: IgE, тучные клетки, эозинофилы**

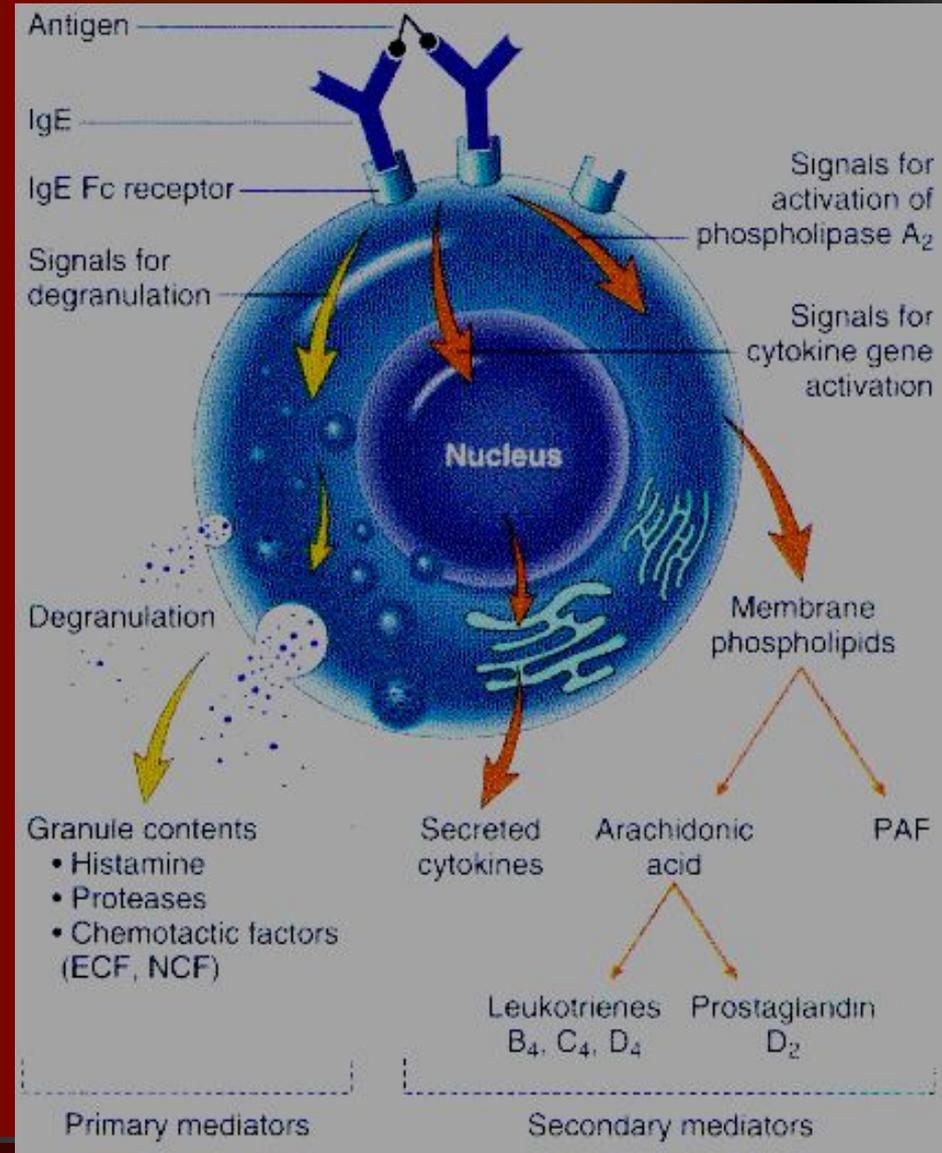
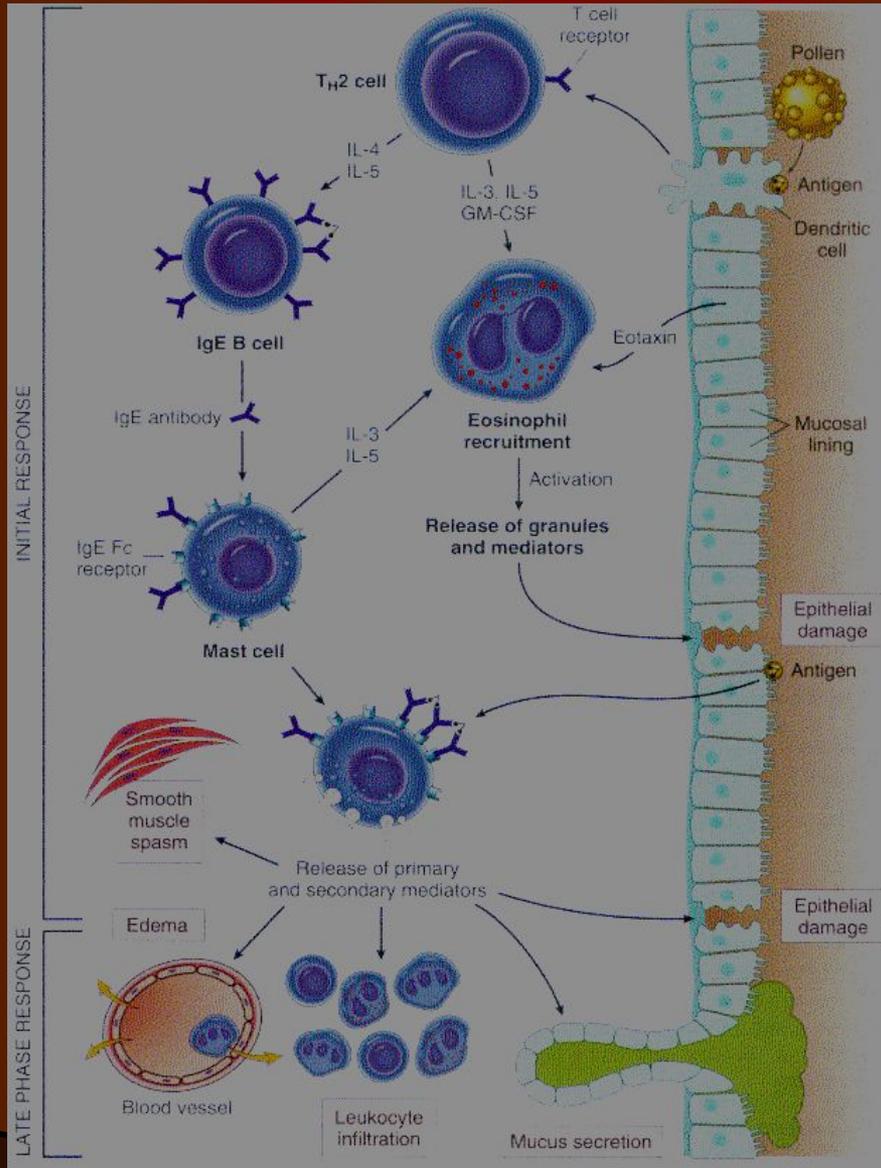
- **Тип II (реакции антитело-связанной цитотоксичности)**
- **Антигены: клеточно- или матрикс-ассоциированные**
- **Эффекторы: IgG, комплемент, фагоциты**

Классификация реакций гиперчувствительности

- **Тип III (реакция иммунных комплексов)**
- **Антиген: растворимые, циркулирующие антигены**
- **Эффекторы: IgG, комплемент, нейтрофилы, фагоциты**

- **Тип IV(реакции эффекторных клеток, гранулематоз)**
- **Антиген: растворимые, клеточно-ассоциированные**
- **Эффекторы: Т-лимфоциты, активированные макрофаги**

Реакции реагинового типа



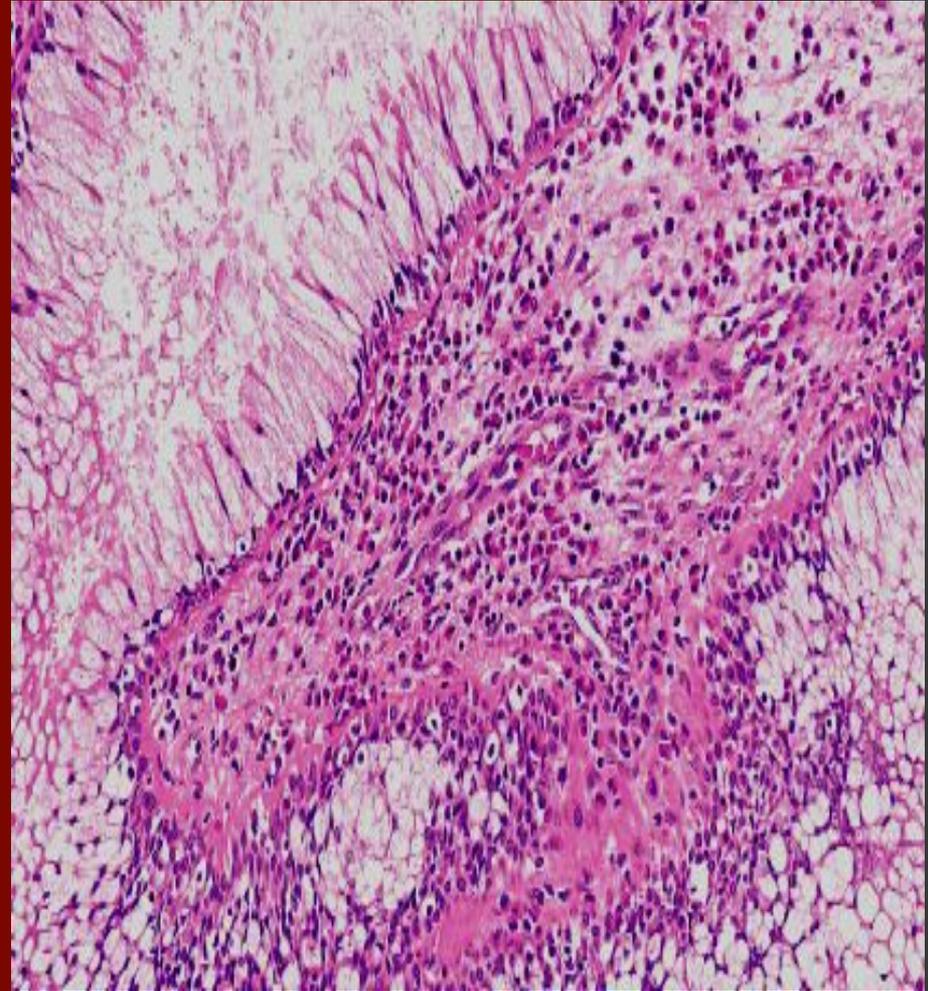
Морфологические изменения

- Отек и полнокровие, стаз
- Спазм гладкомышечных клеток
- Гиперсекреция слизи
- Серозное воспаление с обилием эозинофилов в инфильтрате, наличием лимфоцитов, плазматических и дегранулированных тучных клеток

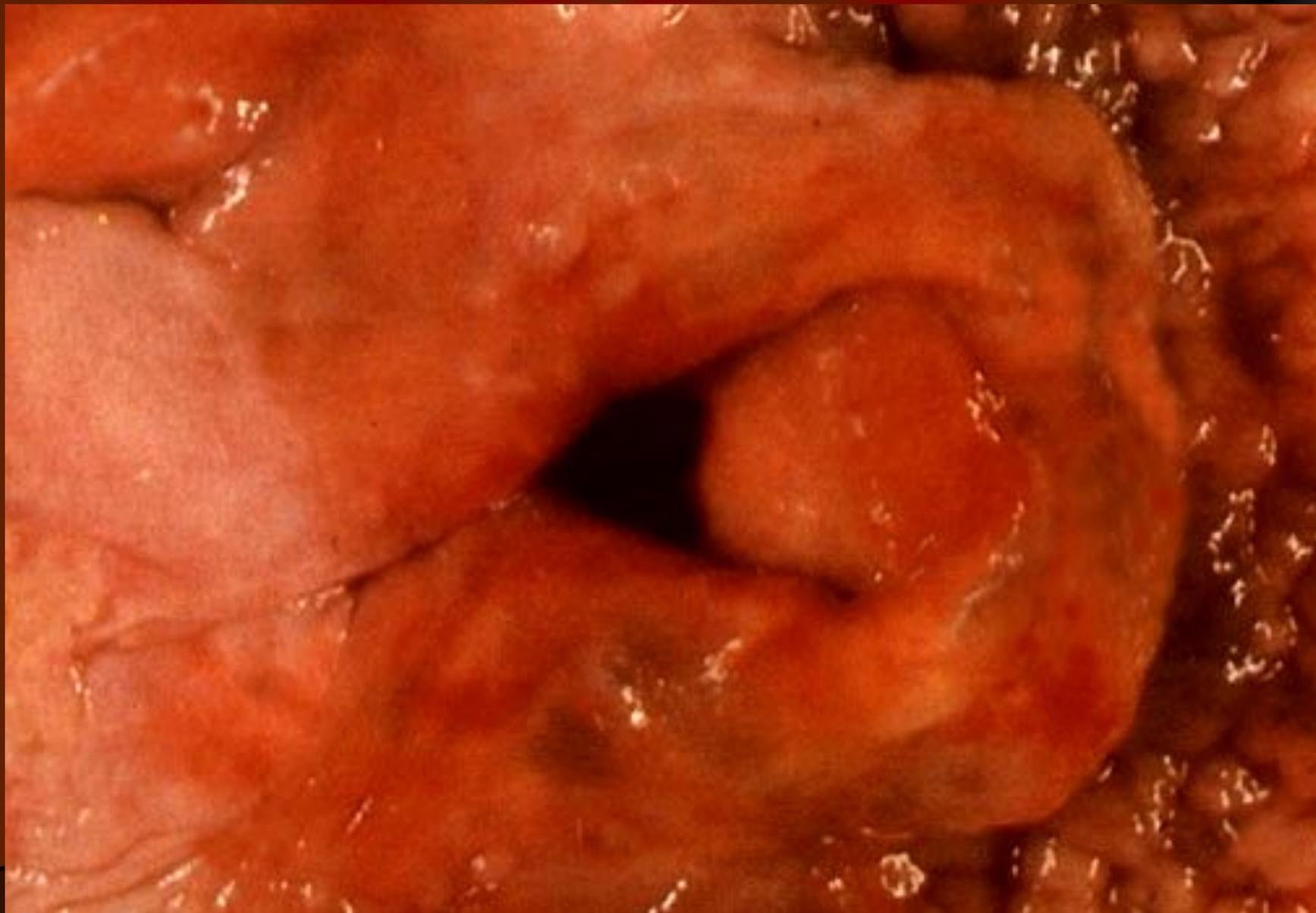
Клинические проявления реакций гиперчувствительности I типа

- **1. Кожа : крапивница, атопический дерматит, отек Квинке**
- **2. Верхние дыхательные пути: поллинозы (сенная лихорадка), аллергический (вазомоторный) ринит, аллергические полипы носа, ларингоспазм**

Аллергический полип носа



Аллергический отек гортани

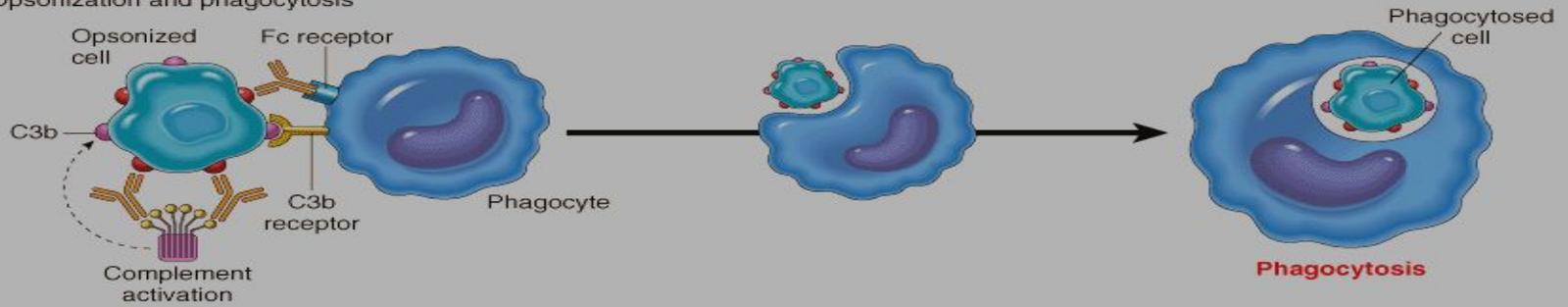


Клинические проявления реакций гиперчувствительности I типа

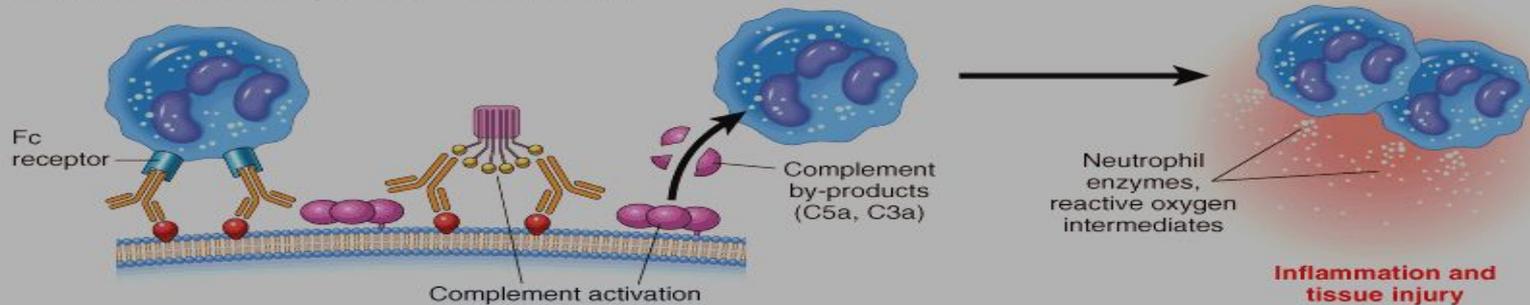
- **3. Желудочно-кишечный тракт:**
пищевая аллергия, диарея,
синдром мальабсорбции
- **4. Нижние дыхательные пути:**
бронхиальная астма, бронхоспазм
- **5. Системная реакция:**
анафилактический шок

Реакции антитело-зависимой цитотоксичности

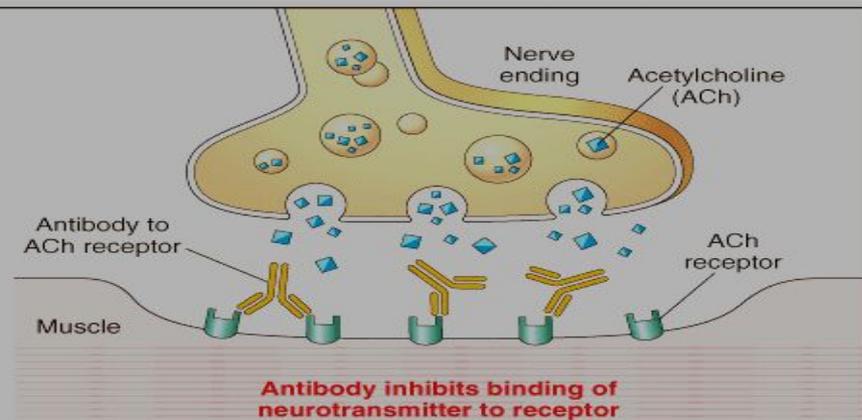
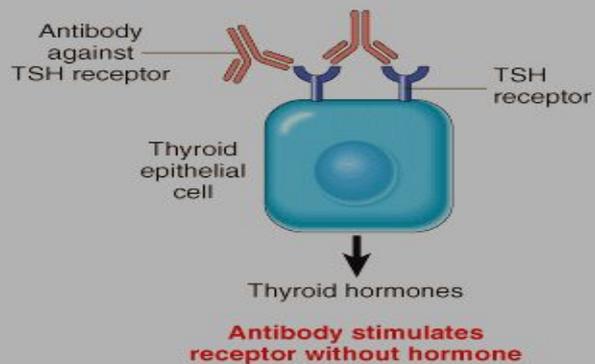
A. Opsonization and phagocytosis



B. Complement- and Fc receptor-mediated inflammation



C. Antibody-mediated cellular dysfunction



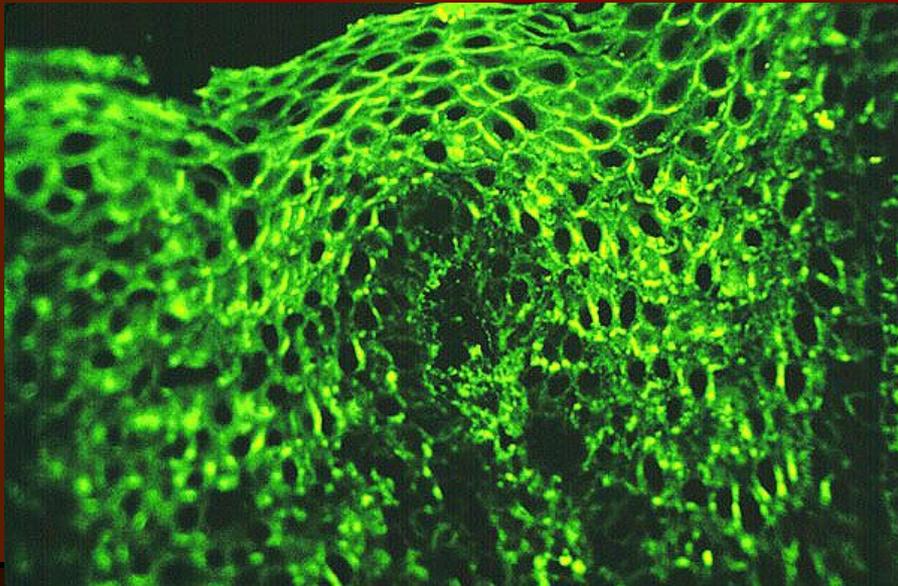
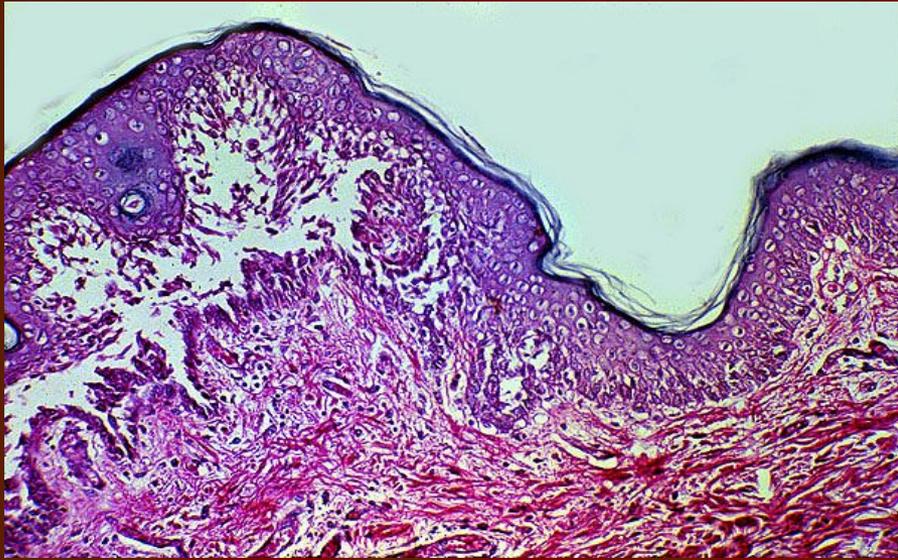
Морфологические проявления

- **Некроз и апоптоз клеток-мишеней**
- **Атрофия клеток-мишеней**
- **Экссудативное воспаление**
- **Формирование в строме органов лимфоидных инфильтратов и лимфоидных фолликулов**

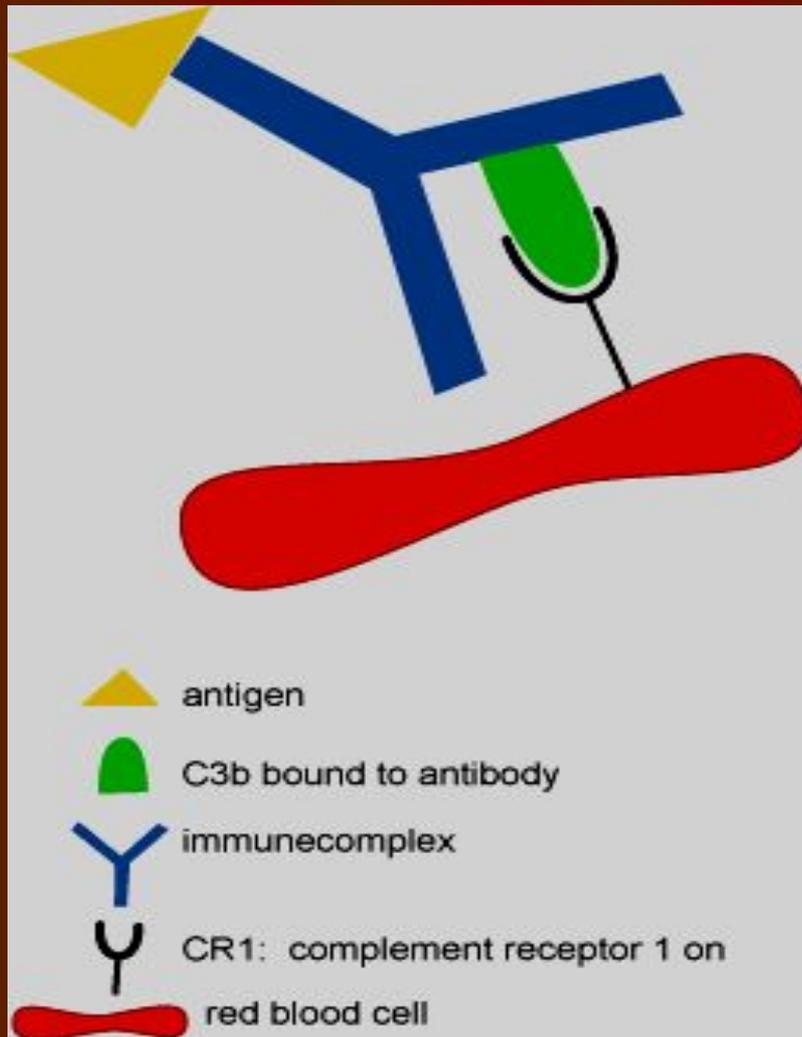
**Примеры, заболеваний в основе которых лежат
иммунопатологические реакции II типа**

- **Комплемент-связанные (переливание несовместимой группы крови, аутоиммунные гемолитические анемии, синдром Гудпасчера, пузырьчатка)**
- **Антитело-связанные (аутоиммунный тиреоидит)**
- **Антитело-связанная клеточная дисфункция (миастения, тиреотоксический зоб, сахарный диабет)**

Пузырчатка



Иммунные комплексы

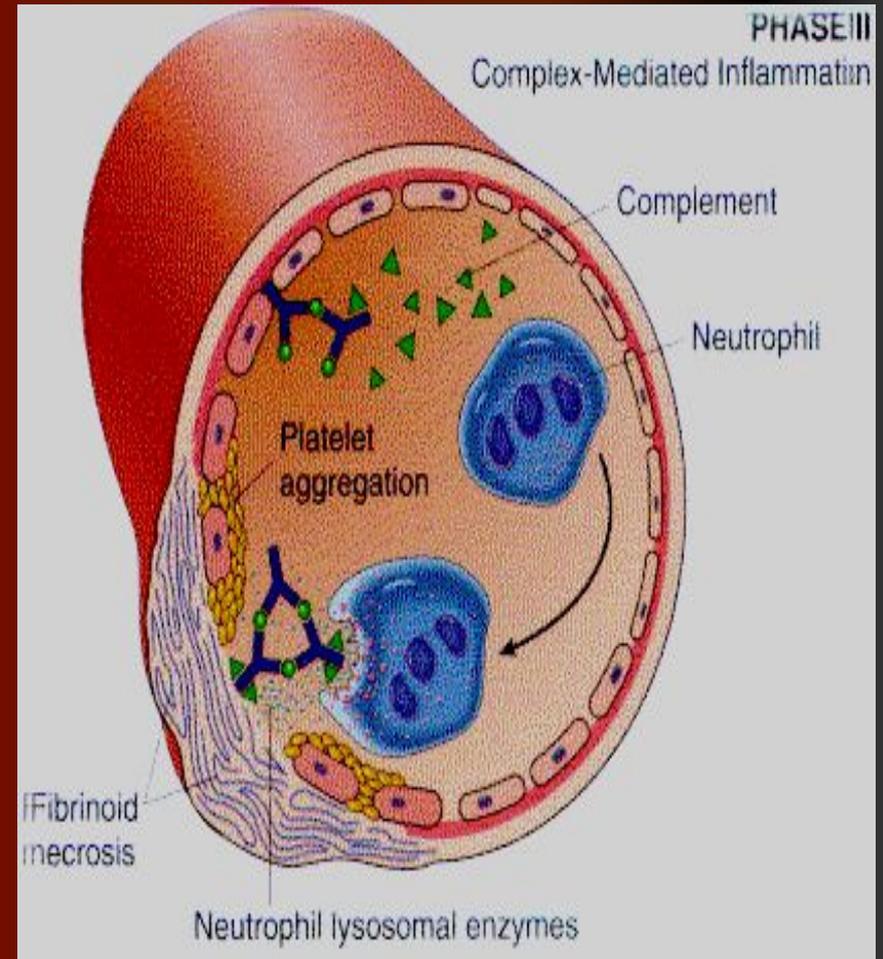
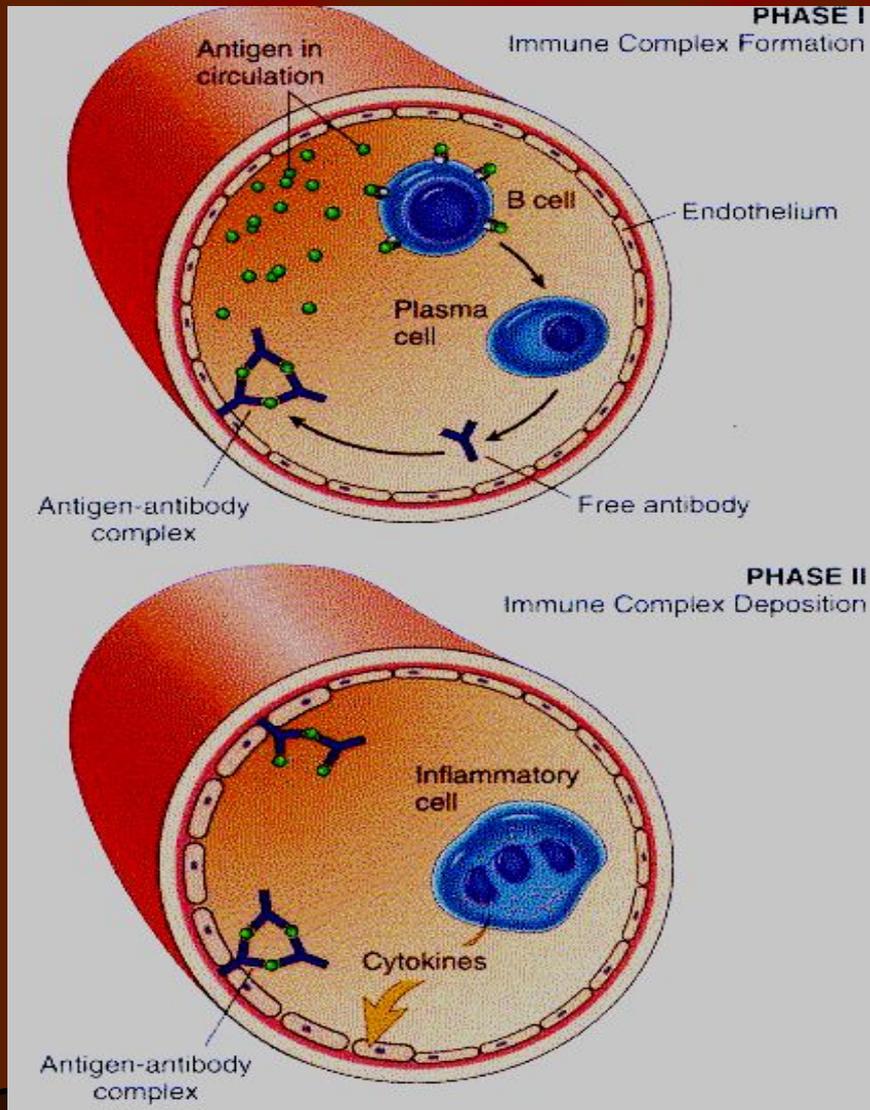


- Иммунные комплексы – продукт реакции антигена и антитела.
- Могут образовываться в ткани и в кровеносном русле
- Наличие Fc компонента IgG в составе иммунного комплекса всегда активирует комплемент, в результате чего повышается сосудистая проницаемость и активируются нейтрофилы

Причины иммуннокомплексных реакций:

- **1) формирование мелких токсичных иммунных комплексов при избытке антигенов (большая доза антигена, персистирующие инфекции, аутоиммунные заболевания);**
- **2) дефекты в системе комплемента или фагоцитарных клеток**

Иммунокомплексные реакции



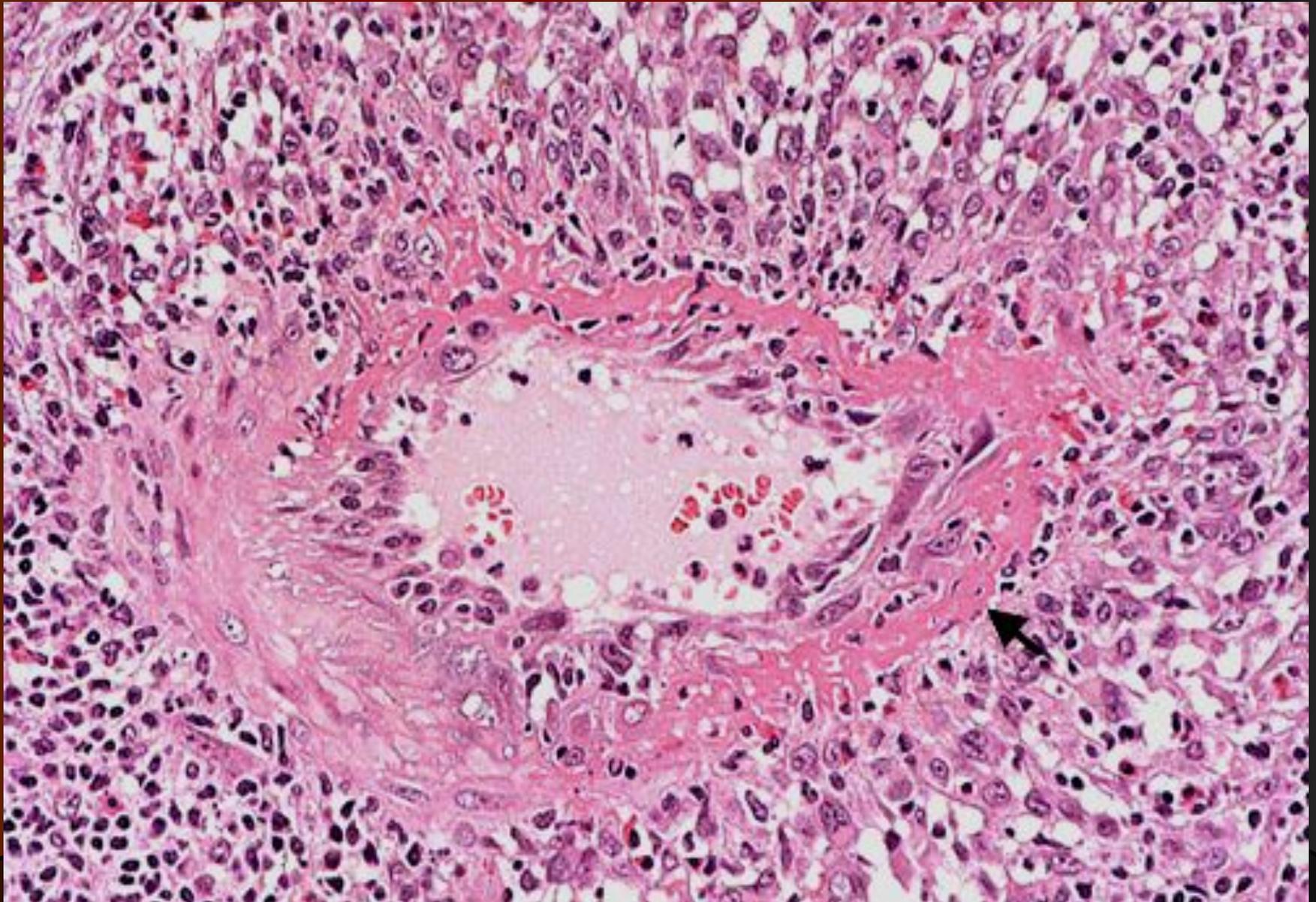
Иммунокомплексные реакции

- Виды реакций III типа: местная (по типу феномена Артюса) и системная (по типу сывороточной болезни)
- Органы, вовлекаемые в процесс: мелкие сосуды, почки, синовиальная оболочка, кожа, сердце, серозные оболочки, легкие
- Заболевания: местные реакции при трофических язвах, системные васкулиты, узелковый периартериит, ревматизм, СКВ, ревматоидный артрит, гломерулонефриты

Морфологические проявления

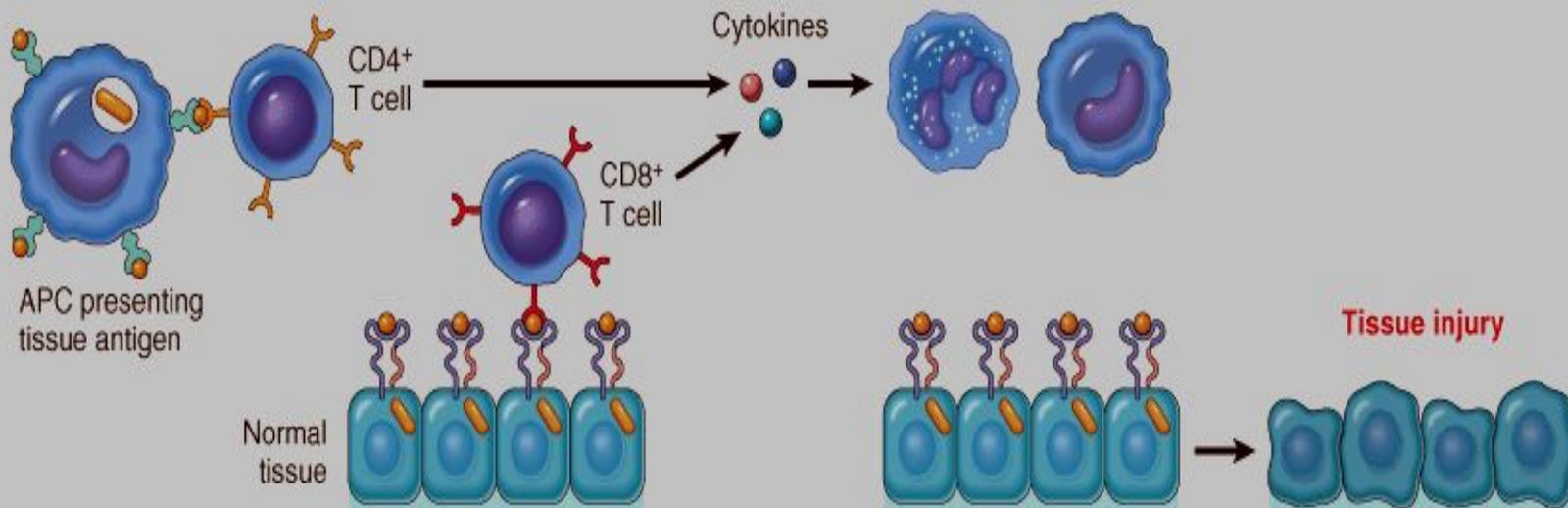
- **Фибриноидный некроз стенки сосудов и соединительной ткани**
- **Альтеративно-экссудативный васкулит**
- **Экссудативное воспаление**
- **Тромбы**

Васкулит при иммуннокомплексной реакции

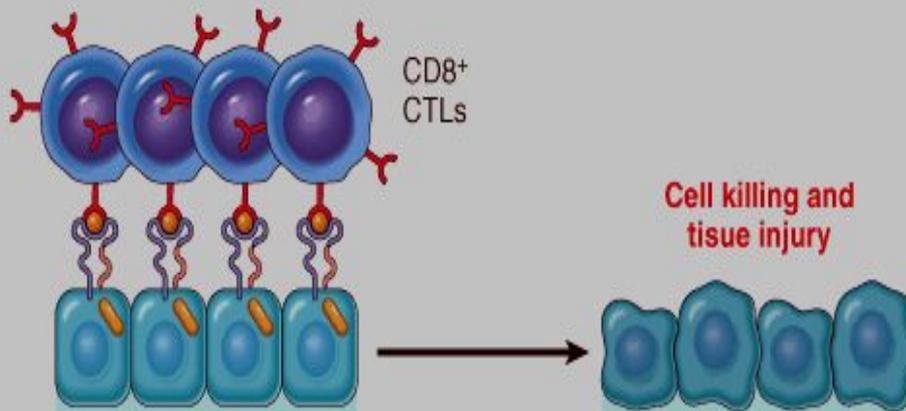


Реакции гиперчувствительности замедленного типа

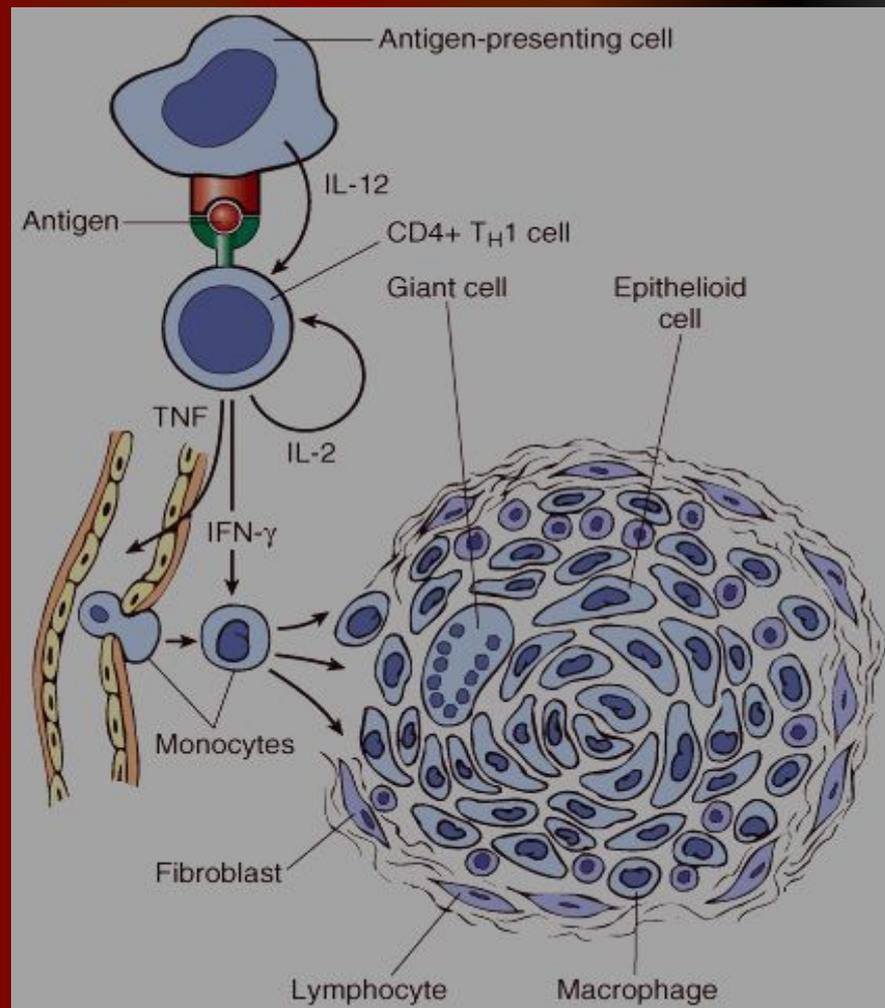
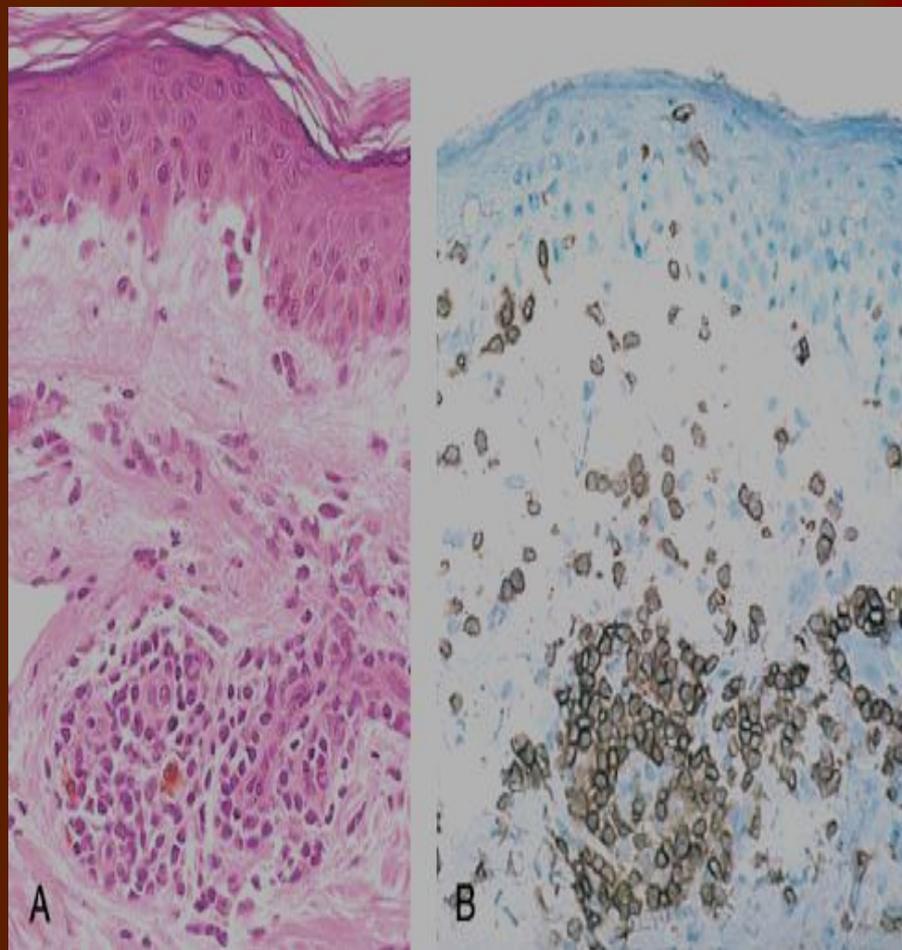
A. Delayed-type hypersensitivity



B. T cell-mediated cytotoxicity



Реакция гиперчувствительности четвертого типа



- Реакция Манту с туберкулином

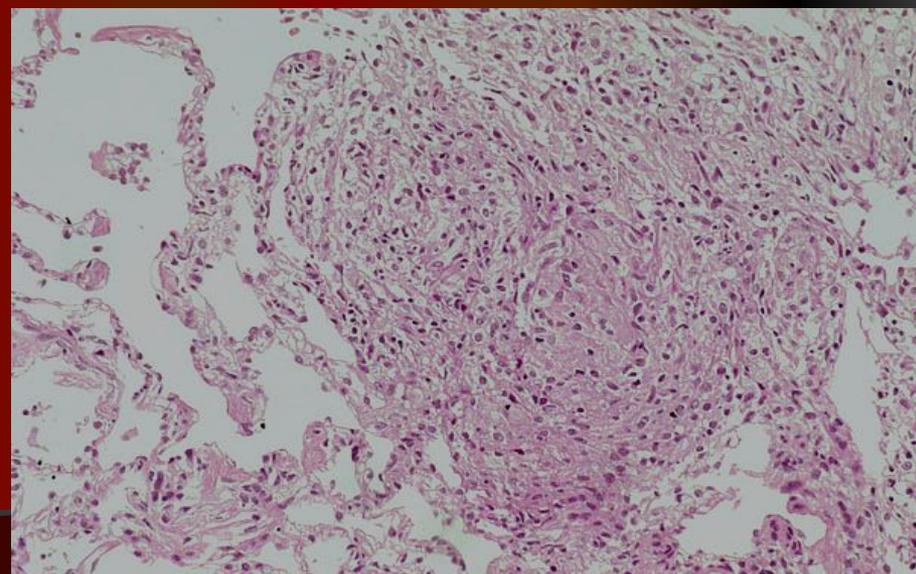
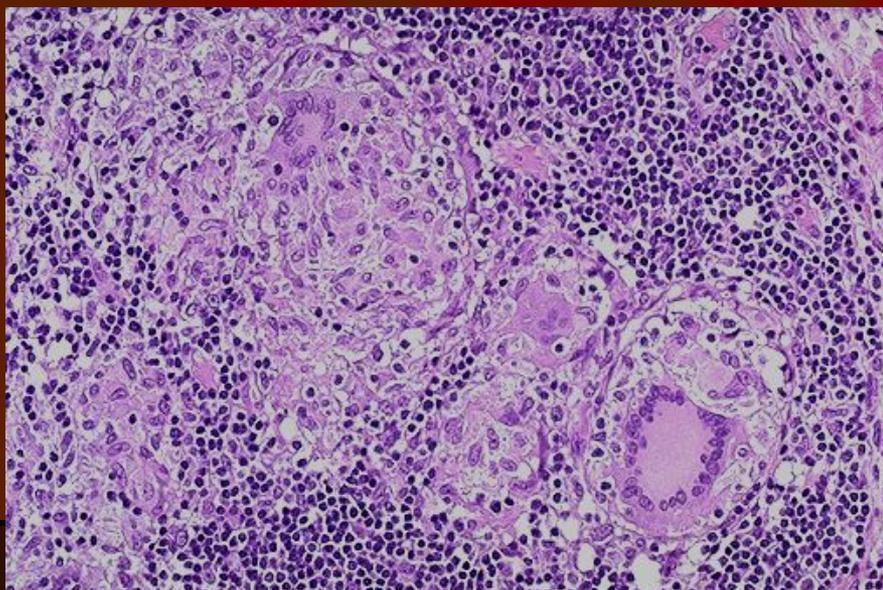
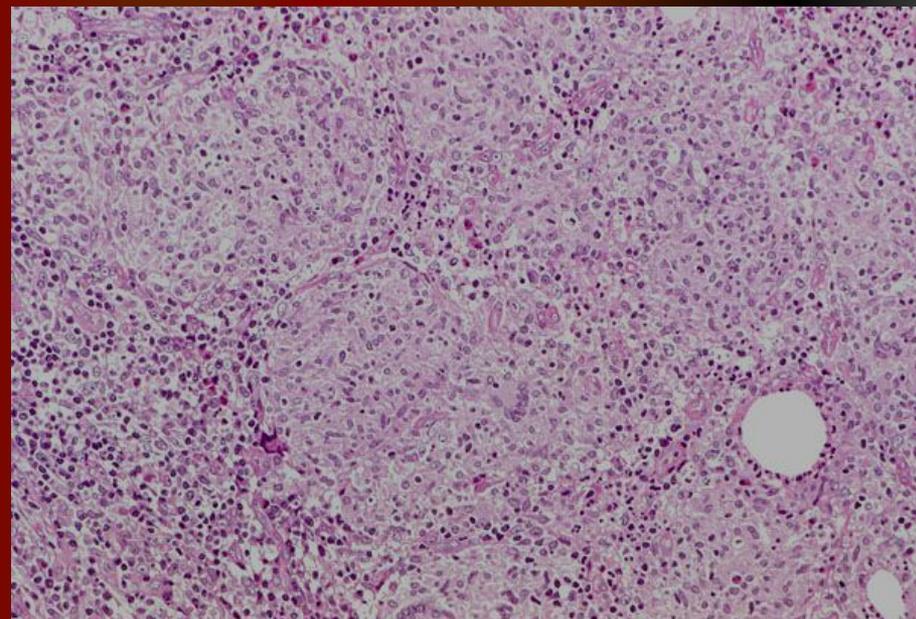
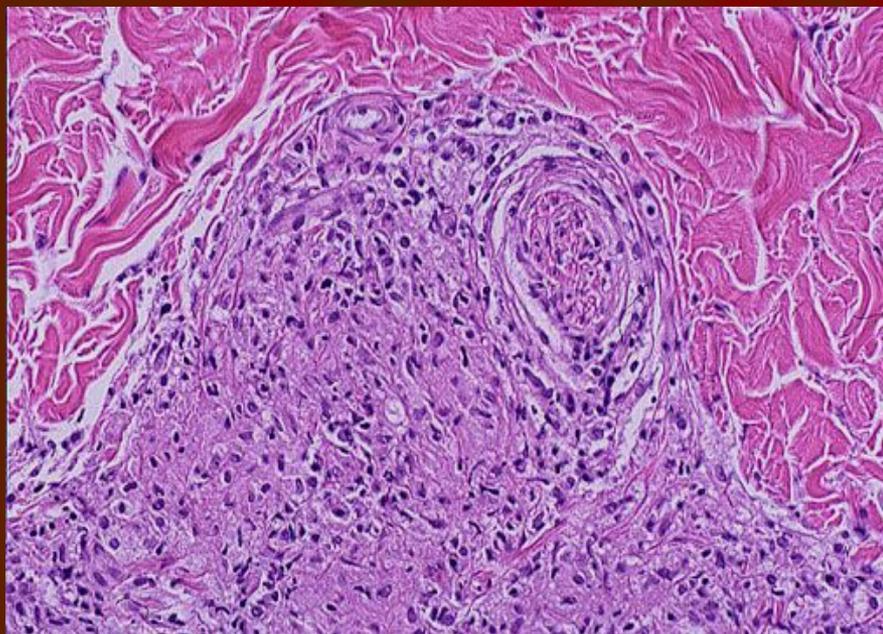
Морфологические проявления

- **Отек, полнокровие**
- **Набухание эндотелия
посткапиллярных венул,
продуктивный васкулит**
- **Некроз и апоптоз клеток**
- **Гранулематозное и
интерстициальное воспаление**

Заболевания и процессы в основе которых лежат реакции гиперчувствительности IV типа

- **1. Инфекционные: туберкулез, сифилис, лепра, бруцеллез, микозы, токсоплазмоз, вирусный гепатит**
- **2. Неинфекционные: контактный дерматит, дерматомиозит, склеродермия, сахарный диабет I типа, болезнь Крона, саркоидоз, псориаз, первичный билиарный цирроз**
- **3. Реакция отторжения трансплантата**

Иммунные гранулемы



Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc
IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T _H 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 {T _H 2 cells}	Perforin Granzyme B (CTL)
Soluble antigen	Cell or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation
Mast-cell activation	FcR ⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR ⁺ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells
