

Лекция

Иммунопатологические процессы. Аллергия.

Лектор: ст. преподаватель
Вавиленкова Юлия
Анатольевна

Система иммунобиологического надзора

Система ИБН – совокупность факторов противоинфекционной защиты и формирования иммунного ответа, которые защищают организм от чужеродных антигенов, аутоантигенов, мутаций.

Функция системы ИБН – защита организма от генетически чужеродных веществ (АГ) экзо- и эндогенного происхождения с целью сохранения гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, а также биологической индивидуальности.

Иммунологическая реактивность

Иммунологическая реактивность – это способность иммунной системы организма отвечать на действие антигенов.

Типы иммунологической реактивности :

1. Врожденная (неспецифическая резистентность)
2. Адаптивная (приобретенные – активные и пассивные) иммунные реакции.

Врожденный иммунитет

- **Врожденный иммунитет** – это наследственно закрепленная система защиты организма от любых патогенных или непатогенных микроорганизмов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.
- **Врожденный иммунитет** направляет неспецифические факторы защиты на нейтрализацию и выведение патогенов.

Врожденный иммунитет (неспецифическая

резистентность)

Уровни защиты		Факторы
1я линия защиты	Физические барьеры	кожа (рН) слизистые, реснитчатый эпителий кислота желудка комменсальная флора кишечника
	Химические факторы	растворимые антимикробные субстанции в слизистых, коже, крови: лизоцим в слюне, слезе, а/бакт. пероксид в слюне; молочная кислота в мышцах, зоне воспаления
Гуморальные факторы защиты		система комплемента белки острой фазы воспаления (СРБ, α-трипсин) система цитокинов (ИФН, ИЛ) и хемокинов антимикробные пептиды
Клеточные факторы (фагоциты)		Профессиональные фагоциты: МФ, ЭОЗ, НФ, ДК (к МФ относятся моноциты крови, гистиоциты, ретикулоэндотелиальные фиксированные клетки)

Механизм действия клеток врожденного иммунитета

1. Внутриклеточный киллинг – фагоцитоз,
2. внеклеточный киллинг – гибель вирус-инфицированной и опухолевой клетки путем цитолиза,
3. NK-лимфоцит выделяет перфорин и клетка-мишень погибает

Адаптивный иммунитет – это эволюционно более позднее приобретение.

Адаптивный иммунитет - это специфическая реакция лимфоцитов на антиген, направленная на его элиминацию. Клетками, реализующими адаптивный иммунитет, являются Т- и В- лимфоциты.

Виды адаптивного иммунитета

Адаптивный иммунитет

гуморальн

ый

лимфоциты,

Эфф. звено

Ответ на бактериальные

АГ, Ig

аллергены

T-

клеточный

лимфоциты:

T_H, T_H1, T_{reg}

Ответ на антигены

вирусов

опухолевые

трансплантационн

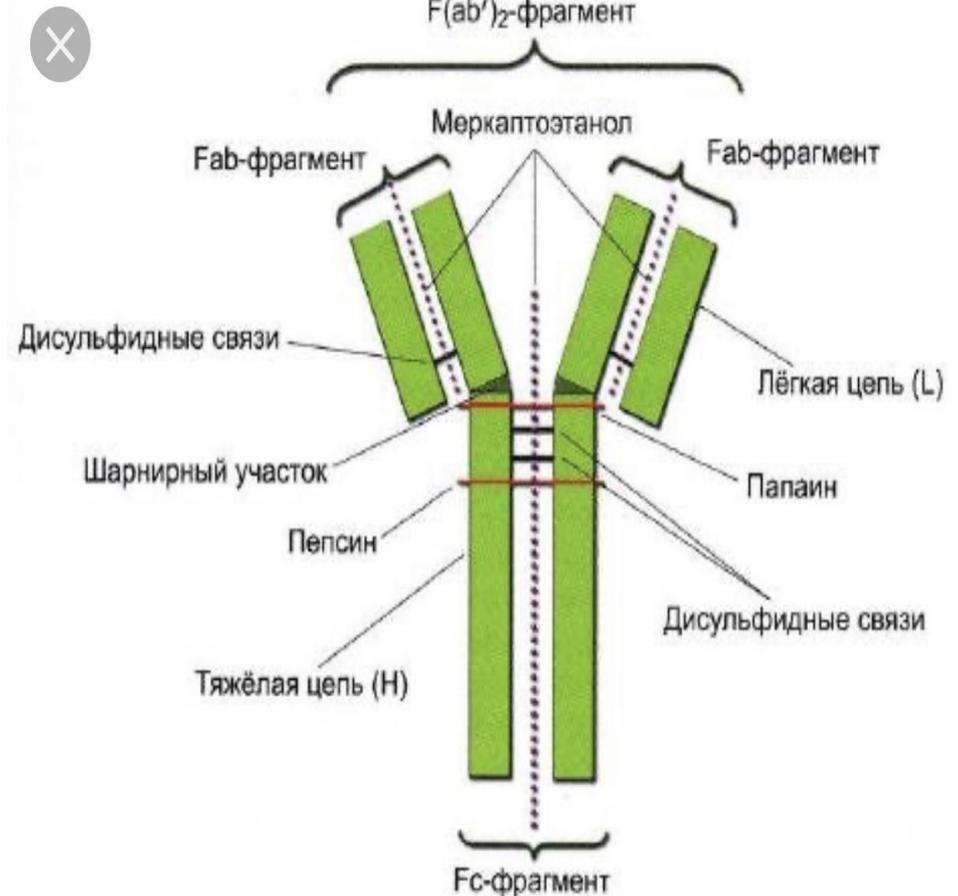
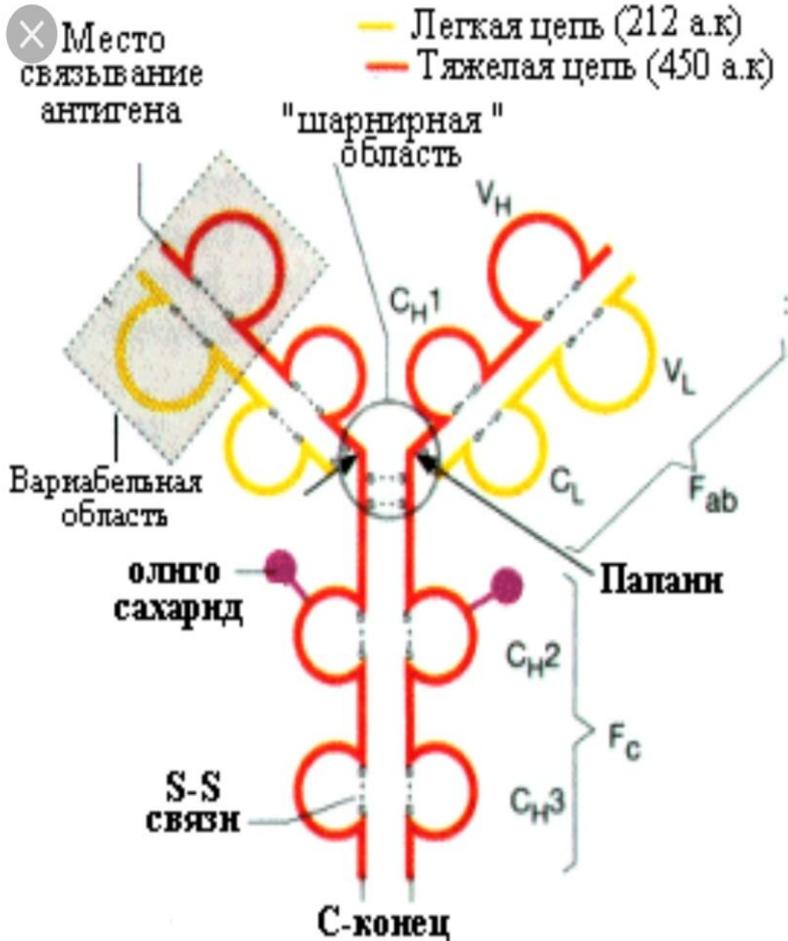
ые

внутриклеточные

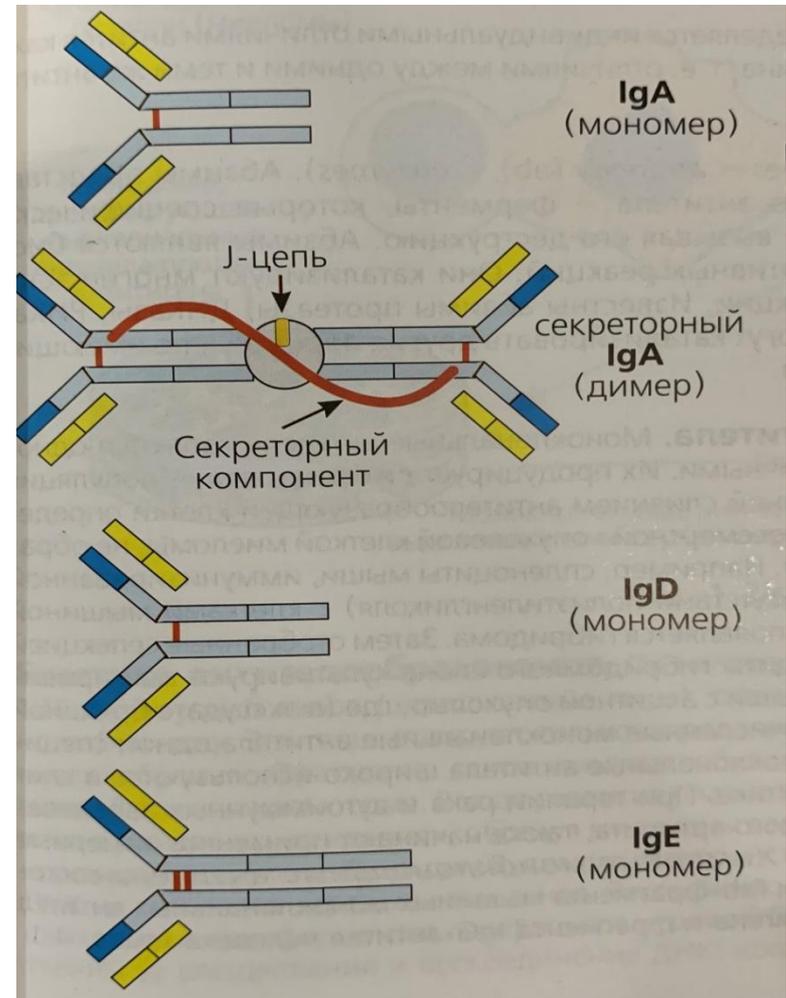
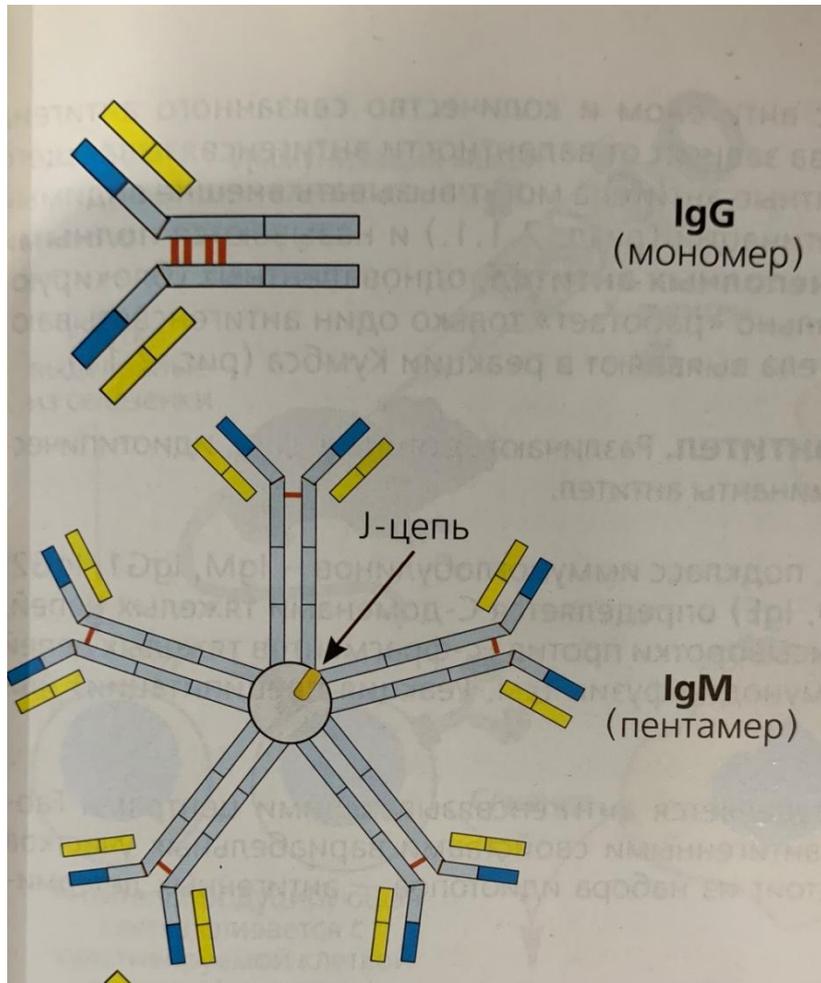
Формы иммунного реагирования

1. АТ-образование
2. Цитотоксическая функция лимфоцитов
3. Аллергия
4. Иммунный фагоцитоз
5. Иммунологическая память
6. Иммунологическая толерантность

Строение молекулы иммуноглобулина



Характеристика классов иммуноглобулинов



Иммуноглобулины, их классы и строение

Антитела - иммуноглобулины классов М, G, А, Е, D, продуцируемые плазматическими клетками..

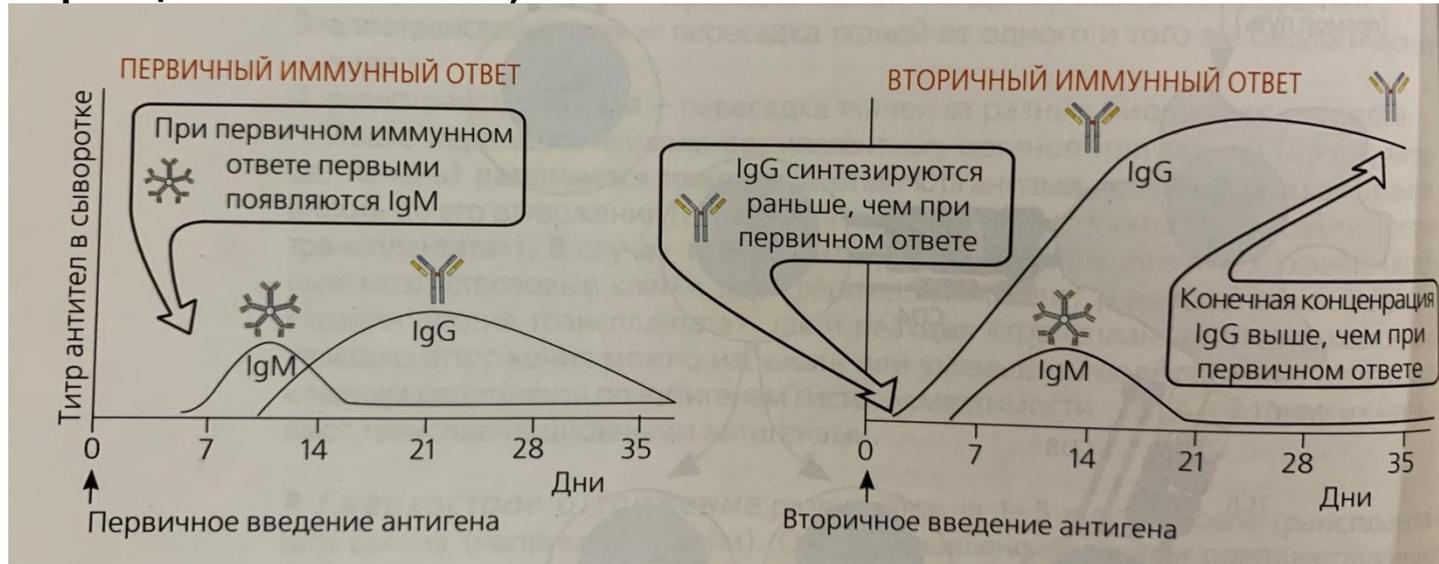
Антитела – основное эффекторное звено гуморального иммунного ответа.

Мономеры Ig состоят из двух пар полипептидных цепей: двух идентичных тяжелых H-цепей (от англ – heavy chains) и двух идентичных L-цепей (от англ – light-chains)., связанных дисульфидной связью. Эти цепи имеют константные (С) и переменные (V) участки. Легкие цепи одинаковы у всех классов иммуноглобулинов, содержат около 200 АК остатков. Тяжелые цепи разные (γμαδε) содержат около 450-600 АК остатков. По типу тяжелой цепи различают 5 классов иммуноглобулинов: IgM, Ig G, IgA, IgE, IgD. Фермент папаин расщепляет молекулу иммуноглобулина на два одинаковых антигенсвязывающих фрагмента – Fab (fragment antigen-binding) и Fc (fragment cristallizable), который легко кристаллизуется. Fc фрагмент связывает комплемент, взаимодействует с мембраной клеток, имеющих рецептор к иммуноглобулину и участвует в переносе IgG через плаценту.

-

- IgG.** Составляет около 80 % антител сыворотки крови, имеет 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Мономер. Период полураспада 7-23 дня в зависимости от подкласса. Единственный класс антител, которое проходит через плаценту.
- IgM.** 6% антител сыворотки крови. Пентамер. Продуцируется при первом контакте с антигеном. Период полураспада около 5 дней.
- IgA .** 6% антител сыворотки крови. Два подкласса: сывороточный и секреторный. Сывороточный IgA – мономер. Секреторный – димер. Находится на слизистых, в слюне, слезе, грудном молоке, обеспечивает местный иммунитет.
- IgE.** 0,002% сыворотки крови. Мономер. Участвует в ответе на аллергены и в противопаразитарном иммунитете. Fc-фрагмент связывается с тучными клетками и базофилами. Последующее взаимодействие с аллергеном запускает аллергическую реакцию.
- IgD.** 0,1% сыворотки крови. Мономер. Находится на мембране В-лимфоцита в виде рецептора.

Иммунологическая память- это способность иммунной системы отвечать ускоренно и более интенсивно на повторное введение антигена (особый пул клеток: В- и Т-лимфоциты памяти).



Иммунологическая толерантность – это специфическая невосприимчивость некоторых антигенов организма (**аутоантигенов**) ; это состояние ареактивности в отношении

того или иного антигена/аутоантигена.

В процессе созревания Т-лимфоцитов уничтожаются те, которые не могут

распознавать структуры собственного организма, так как это ведет к

Формы иммунопатологии

Имунопатология и иммунопатологические процессы – патологические изменения органов иммунной системы и нарушения иммунного ответа.

Имунопатологические процессы – такие процессы и явления, при которых включение иммунных механизмов приводит к повреждению тканей или когда имеются дефекты в механизме иммунитета, нарушающие их функционирование, что также приводит к повреждению тканей.

1. Иммунодефициты (первичные, вторичные)
2. Аллергические заболевания
3. Аутоиммунные заболевания
4. Онкозаболевания (опухоли иммунной системы)
5. Инфекции иммунной системы (ВЭБ, ВИЧ – инфекция)

Аллергия - это патологическая форма иммунной реактивности. Она формируется в результате повторного контакта клеток иммунной системы с чужеродным аллергеном и сопровождается изменением (обычно повышением) чувствительности к нему.

Аллергия – избыточная реакция иммунной системы, возникающая при повторном контакте с аллергеном в сенсibilизированном организме, опосредованная IgE (IgG4) или сенсibilизированными Т-лимфоцитами.

Когда аллергия сопровождается повреждением собственных структур, снижением реактивности, снижением его адаптивных возможностей и нарушениями его жизнедеятельности, то имеет место развитие аллергической болезни.

Аллергическая болезнь – заболевание, в основе развития которого лежит повреждение, вызываемое иммунной реакцией на аллерген/аутоаллерген, и этот процесс сопровождается повреждением собственных структур, снижением реактивности, снижением его адаптивных возможностей и нарушениями его жизнедеятельности.

Общие признаки аллергии

Элементы повреждения:

- Повреждение наряду с чужеродными собственными структур организма;
- неадекватность реакции на АГ:
 - по выраженности – как правило, гиперергический ответ (реакция гиперчувствительности),
 - по масштабу – обычно это более или менее генерализованная реакция;
- развитие, помимо собственно аллергической реакции, других, неиммунных расстройств в организме;
- снижение адаптивных возможностей организма в целом.

Общие признаки аллергии

Элементы защиты:

- обнаружение, локализация (фиксация) и отграничение повреждения, деструкция и удаление из организма причины аллергии (иногда организм становится иммунным к вызвавшему аллергию АГ – например, после анафилактического шока).

Таким образом, цель аллергической реакции – поддержание антигенной однородности и индивидуальности организма путем удаления из него чужеродных структур.

Аллерген – это антиген или гаптен, вызывающий выработку IgE или сенсibilизированных Т-лимфоцитов у генетически предрасположенных лиц. **Гаптен** – это неполноценный антиген, который после соединения с белком-носителем приобретает антигенные свойства и может индуцировать иммунный ответ, т.е. приобретает иммуногенность.

Сенсibilизация – это процесс синтеза специфических IgE и IgG4 к данному аллергену при первом контакте, связывание IgE с рецептором на тучной клетке и базофиле (FcεR), либо образование

Сенсибилизация:

- активная (контакт с аллергеном и синтез IgE либо сенсибилизированных Т-лимфоцитов в организме)
- пассивная (введение сыворотки с IgE от сенсибилизированного организма или сенсибилизированных Т-лимфоцитов)

Клинически сенсибилизация НЕ проявляется, может произойти в любом органе-мишени (слизистая носа, конъюнктива глаза, кожа и др)

Условия реализации аллергических реакций

Свойства аллергенов:

- растворимая белковая молекула;
- генетическая чужеродность;
- малая молекулярная масса;
- малый размер;
- низкая провоцирующая доза

Состояние реактивности организма

- Наследственная предрасположенность
- Повышенная проницаемость барьеров (слизистые, кожа)
- Продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13)
- Особенности биохимических процессов в тканях, приводящие к выработке больших количеств БАВ, комплемента, лимфокинов
- Особенности реакции тканей на БАВ и их инактивацию

Классификация аллергенов (по Адо)

Неинфекционные: пищевые

бытовые

эпидермальные

пыльцевые

лекарственные

инсектные

аллергены плесневых грибов

Инфекционные: бактериальные

вирусные

грибковые

гельминтов

- **Экзогенные** –аллергены, попадающие в организм извне.

Пути поступления: ингаляционный
транскутанный
парентеральный
пероральный

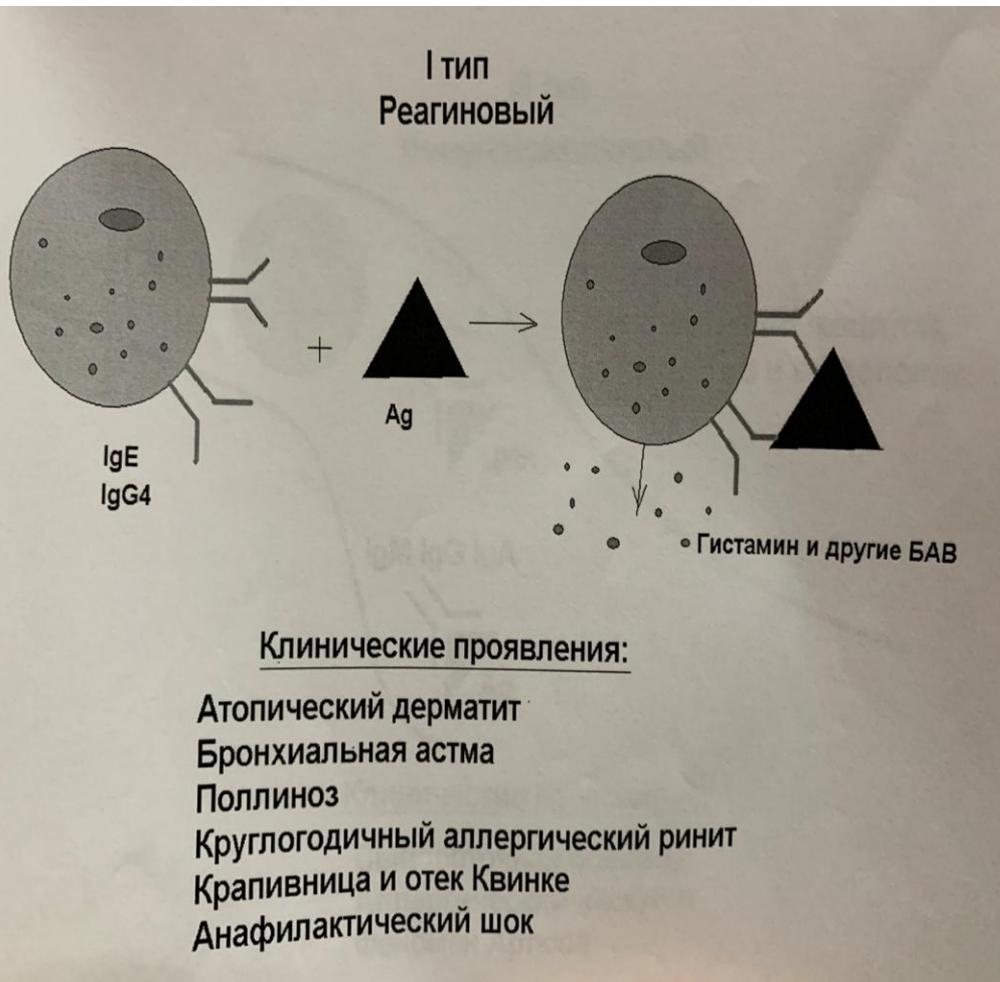
- **Эндогенные** – это разновидность антигенов: белок или белоксодержащие соединения, являющиеся компонентами клеток, неклеточных структур или биологических жидкостей

Например: тиреоглобулин ЩЖ, миелин мышечных волокон

Типы развития аллергических реакций (Джелла и Кумбса, 1964г.)

Основные типы реакций гиперчувствительности	
Тип реакции	Механизм
<p>I тип - анафилактический.</p> <p>При первичном контакте с антигеном образуются IgE, которые прикрепляются Fc-фрагментом к тучным клеткам и базофилам. Повторно введенный антиген перекрестно связывается с IgE на клетках, вызывая их цитогрануляцию, выброс гистамина и других медиаторов аллергии.</p>	
<p>II тип - цитотоксический.</p> <p>Антиген, расположенный на клетке "узнается" антителами классов IgG, IgM. При взаимодействии типа "клетка-антиген-антитело", происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям: комплемент-зависимый цитолиз (А); Фагоцитоз (Б); антителозависимая клеточная цитотоксичность (В).</p>	
<p>III тип - иммунокомплексный.</p> <p>Антитела классов IgG, IgM образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, которые активируют комплемент. При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т.е. структурах, имеющих Fc-рецепторы.</p>	
<p>IV тип - гиперчувствительность замедленного типа.</p> <p>Этот тип обусловлен взаимодействием антигена с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет.</p>	

I тип (реагиновый, анафилактический)



Биологически активные медиаторы:

- Вазоактивные амины (гистамин)
- Протеогликаны (гепарин)
- Продукты липидного обмена (лейкотриены, простагландины, ФАТ)
- Ферменты (триптаза, химаза и др.)
- Цитокины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и др.)

I тип (анафилактический, реагиновый)

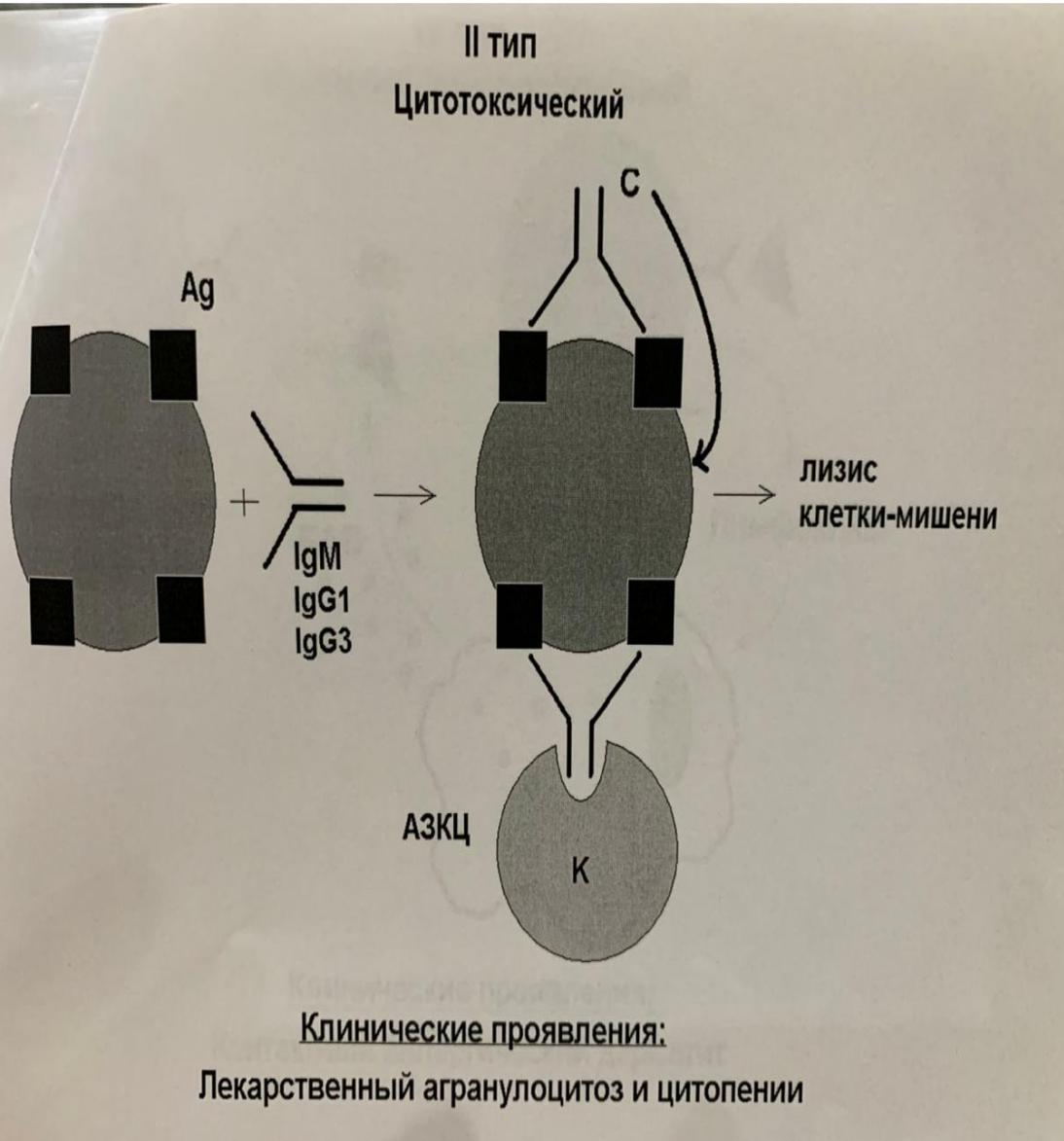
При первом контакте с аллергеном образуются IgE, которые прикрепляются Fc-фрагментом к тучным клеткам и базофилам. Это стадия сенсибилизации.

При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы IgE-Аллерген, и они вызывают дегрануляцию тучных клеток. Из гранул базофилов и тучных клеток в ткани выбрасываются биологически активные медиаторы (слайд): вазоактивные амины (гистамин), протеогликаны (гепарин), продукты липидного обмена (ЛТ, ПГ, ФАТ), ферменты (триптаза, химаза и др) и цитокины (ИЛ-3,4.5.6.13, TNF-альфа).

Факторы хемотаксиса привлекают нейтрофилы, эозинофилы и макрофаги, тромбоциты выделяют медиаторы аллергии (серотонин).

Перечисленные компоненты вызывают сокращение гладкой мускулатуры, повышение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию слизи, отек, зуд, ослабление сердечной деятельности и т.д.

II тип - цитотоксический



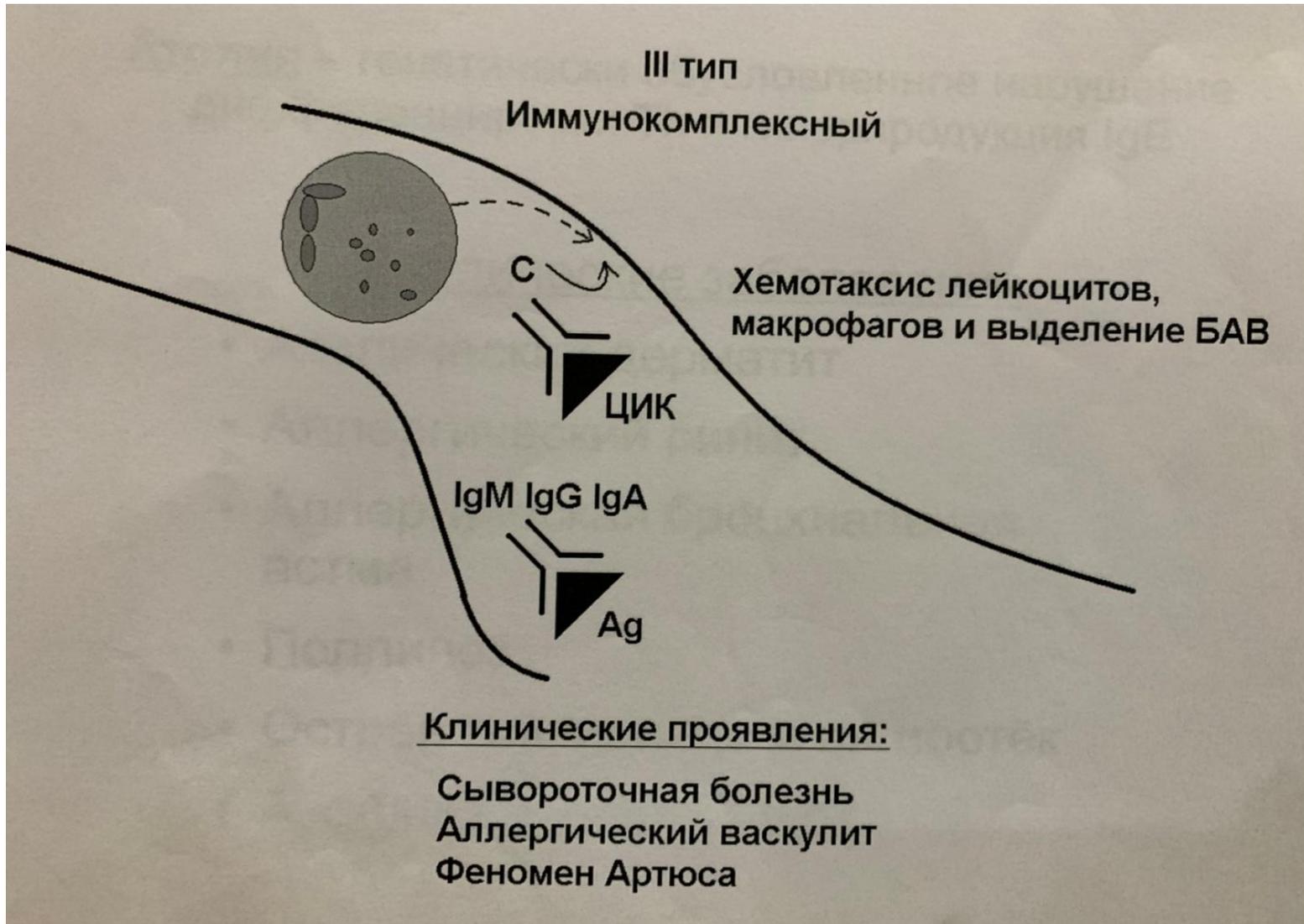
Механизмы реализации II типа:

- Комплементзависимый цитолиз
- Фагоцитоз
- АТ-зависимая клеточная цитотоксичность

II тип (цитотоксический)

- Антиген, расположенный на клетке, узнается антителами классов IgG, IgM.
- При взаимодействии типа «клетка-АГ-АТ» происходит активация комплемента и разрушение клетки по трем направлениям:
- Комплементзависимый цитолиз
- Фагоцитоз
- АТ-зависимая клеточная цитотоксичность

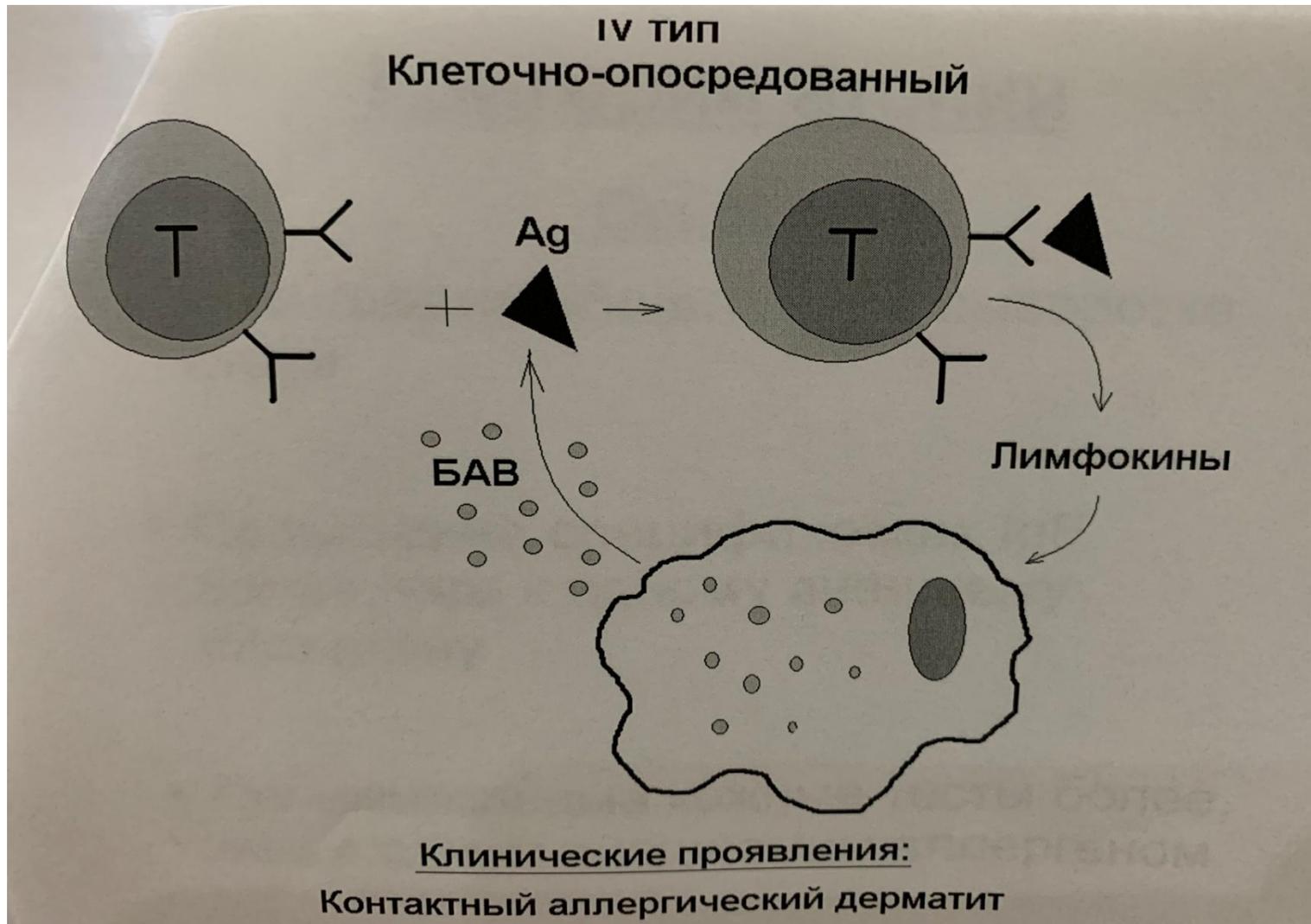
III тип - иммунокомплексный



III тип (иммунокомплексный)

- Первичные компоненты III типа гиперчувствительности – растворимые иммунные комплексы АГ-АТ и комплемент. Комплексы воздействуют на базофилы и тромбоциты, вызывая выделение вазоактивных аминов (гистамин, 5-гидрокситриптамин). Эти амины приводят к сокращению эндотелиальных клеток и тем самым увеличивают сосудистую проницаемость. Это создает возможность отложения иммунных комплексов в стенке сосудов. Здесь же начинается агрегация тромбоцитов, притягиваются нейтрофилы. Они выделяют лизосомальные ферменты и вызывают дальнейшее повреждение сосудистой стенки и развитие воспаления.

IV тип – ГЗТ (клеточно-опосредованный тип)



IV тип (ГЗТ)

Ангигенами при данном типе реакций могут быть бактерии, лекарства, химические вещества, металлы, компоненты косметических средств и прочее.

Попадание антигена в организм вызывает сенсibilизацию Th1-лимфоцитов. Эти клетки при повторном контакте с аллергеном продуцируют ИЛ-2, ИФН-гамма (всего более 30 различных медиаторов), активируют макрофаги с развитием клеточной инфильтрации. Активируются также цитотоксические Т-лимфоциты. При развитии контактной гиперчувствительности важную роль играют цитокины МФ (ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-6) и хемокины, выделяемые клетками инфильтрата и привлекающие МФ и лимфоциты в очаг воспаления.

Сроки появления симптомов: 12-48-72 ч-10-14сут.

Классич пример ГЗТ: контактный алл дерматит, реакция

Псевдоаллергия

(современный международный термин – неаллергическая гиперчувствительность)



МЕХАНИЗМЫ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

I. Гистаминовый – повышение концентрации свободного гистамина в биологических жидкостях



Цитотоксическое (неселективное) действие:
физ. факторы (холод, высокая температура, ионизирующая радиация), УФО, сдвление, вода), химические факторы (детергенты, щелочи, кислоты, органические растворители), лекарственные факторы (аспирин, НПВС)

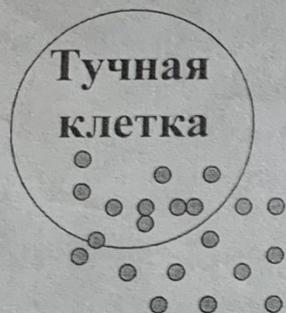


Селективное (нецитотоксическое) действие:

- некоторые антибиотики (полимиксин В)
- кровезаменители (декстран)
- рентгеноконтрастные вещества
- продукты жизнедеятельности глистов
- пчелиный яд
- некоторые пищевые продукты (рыба, томаты, яичный белок, клубника, земляника, шоколад)

I. МЕХАНИЗМ ПСЕВДОАЛЛЕРГИИ (гистаминовый)

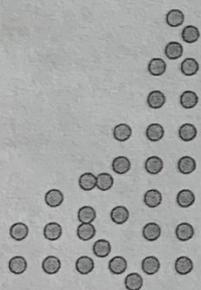
В.



Нарушение механизмов инактивации гистамина:

- дефицит ди- или моноаминооксидазы (*врожденный?*),
- заболевания печени (*цирроз и др.*),
- ↓ гистаминопектических св-в плазмы (*диспротеинемии*),
- ↓ образования мукопротеидов в кишечнике

Г.

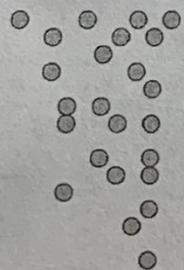


Поступление гистамина и других аминов с пищей:

- Гистамин (бананы, баклажан, вино, кваш. капуста, консервы)
- Тирамин (сыр, томаты, пиво, красное вино, цитрусовые)
- серотонин (бананы, ананасы)
- Фенилэтиламин (сыр, шоколад, орехи, красное вино)

Дисбактериоз кишечника

Д.

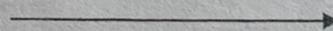


образование:

из гистидина - гистамина

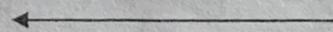
из тирозина - тирамина

из фенилаланина - фенилэтиламина



Микрофлора

с декарбоксилирующей



активностью

II. МЕХАНИЗМ ПСЕВДОАЛЛЕРГИИ

Активация комплемента

Образование комплексов с анафилатоксической активностью



Гистамин

Введение плазмы, альбумина
Рентгеноконтрастные вещества
Опухоли и лимфопролиферативные заболевания
Аутоиммунные заболевания (СКВ, РА и др.)
Аутоиммунный тиреоидит

III. МЕХАНИЗМ ПСЕВДОАЛЛЕРГИИ

Нарушение метаболизма арахидоновой кислоты



Гистамин

Лекарства (ненаркотические анальгетики, НПВС)
Салицилаты пищи (малина, цитрусовые, абрикосы, персики, смородина, вишня, крыжовник, томаты)
Эндотоксины

Нарушение структуры клеточных мембран