

А У Т О И М М У Н Н Ы Е Р Е А К Ц И

В НОРМЕ

И ПАТОЛОГИИ

Кафедра патологии человека

проф. Салтыков А. Б.

ИММУНОЛОГИЯ

исторически сформировалась
как раздел микробиологии



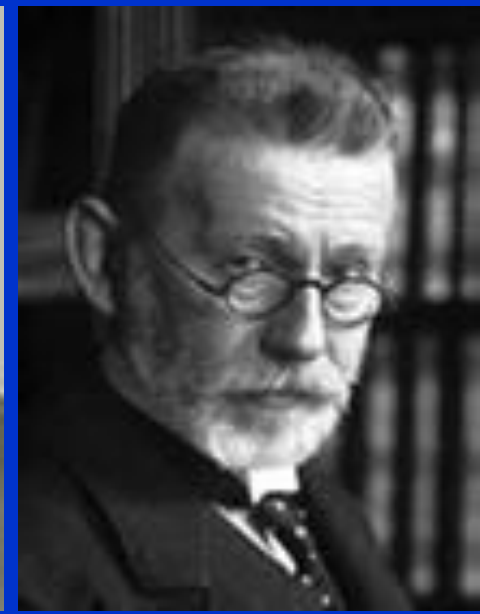
Дженнер Э.
1749 - 1823



Пастер Л.
1822 – 1895



Кох Р.
1843 – 1910



Эрлих П.
1854 – 1915

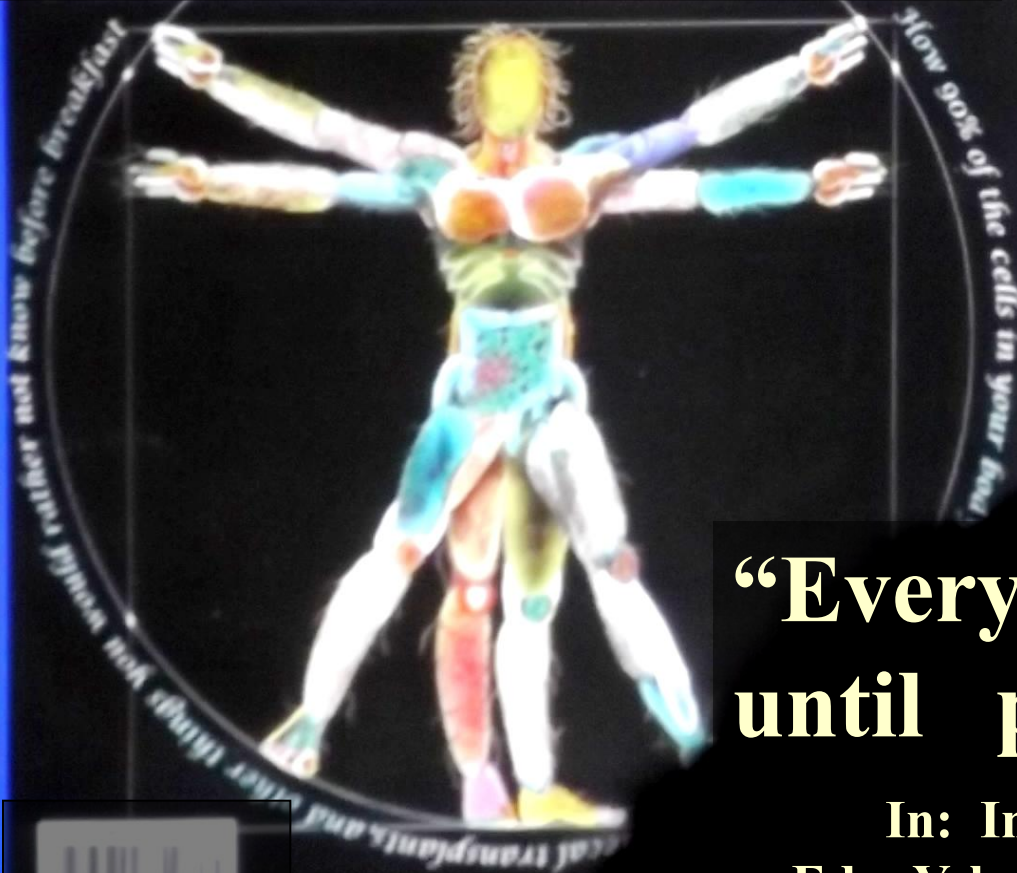
ВСЕ, ЧТО РАСПОЗНАЕТСЯ - ЧУЖЕРОДНО И АТАКУЕТСЯ

**The
Economist**

The Catholic church's unholy mess
Paul Ryan: the man with the plan
Generation Xhausted
China, victim of the Olympics?

On the origin of specie

Microbes maketh man



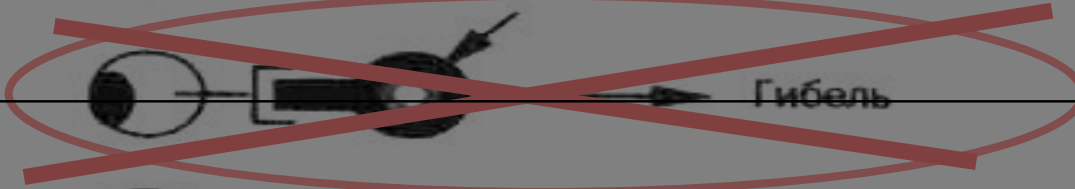
**“Everything is infection
until proven otherwise”**

In: Infection and Autoimmunity
Ed.: Yehuda Shoenfeld, Noel Rose, 2004

Клонально – селекционная теория Бернета Ф., 1959



Собственный антиген



Эмбрион



Рождения



Чужеродные

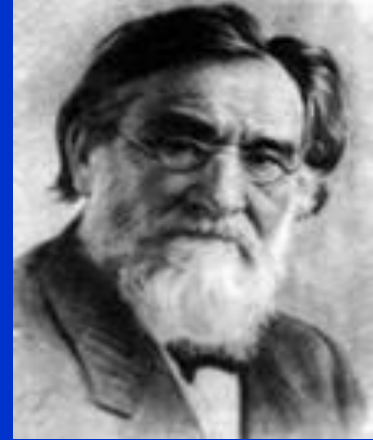
~~Аутореактивные антигены и Т-лимфоциты~~

одна клетка — одно антитело - один АГ

Клональная селекция и
деление клеток — Клональная экспансия



Иммун. система и гомеостаз
 “состояние гармонии“, “здоровья“
 [X Всемир. мед. конгресс, Берлин, 1896]



Мечников И.И.
 1845 – 1916

АНТИТЕЛА УЧАСТВУЮТ В
” старческой атрофии органов ”

СТАРЕЮЩИЕ КЛЕТКИ ЭКСПРЕССИРУЮТ
ТКАНЕ НЕ СПЕЦИФ.

ГЛИКОПРОТЕИН *BAND-3* [Kay, 1993]

ЕСТЕСТВ. ауто – АТ



ОПСОНИНЗАВ. ФАГОЦИТОЗ (АПОПТОЗ),
ПРЕЗЕНТАЦИЯ АУТОАНТИГЕНОВ



ИММУННАЯ СИСТЕМА и ГОМЕОСТАЗ

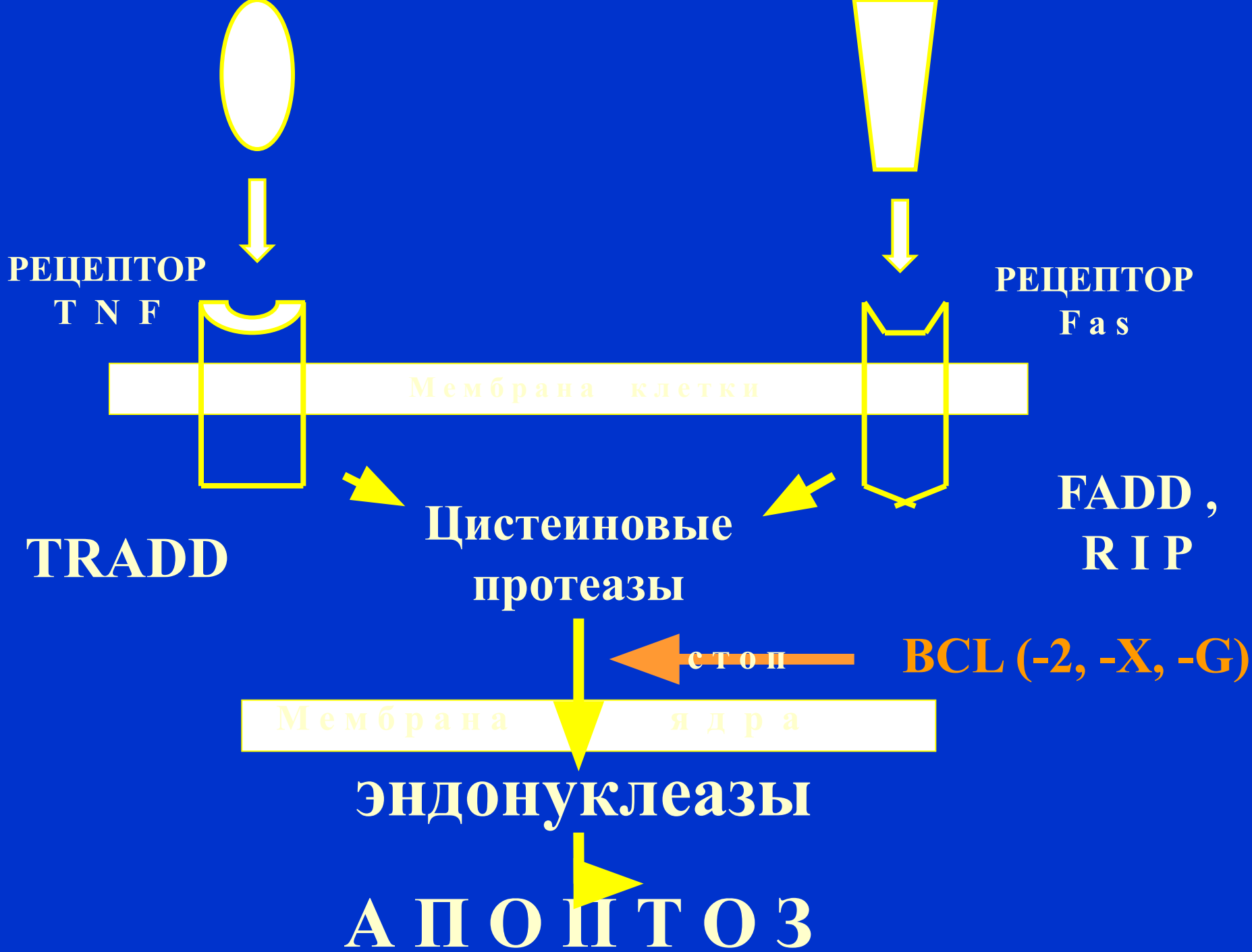


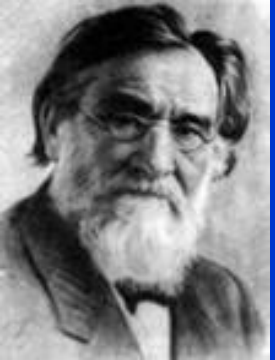
TNF (tumor necrosis factor - α , - β)
секретируется активир. Т - и В -
лимфоцитами, макрофагами,
нейтрофилами, эндотелиальными кл.



Fas (CD95) - лиганд экспрессируется на
пов - сти $CD4^+$ и $CD8^+$ Т - лимфоцитов,
НК, эндотелиальных клеток







КОММУНИКАЦИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ

[Matzinger P., 2002]

Иммунная система уничтожает
не столько генетически
” ЧУЖЕРОДНОЕ “, сколько
потенциально “ ОПАСНОЕ “

Danger signals: HSP, внеклет. ДНК, воспалительные
цитокины, активация межклеточных металлопротеаз

РЕГУЛИРУЮТ АПОПТОЗ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ,
ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ

АУТОАНТИТЕЛА,
Т-лимфоциты,
ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

СВЯЗЫВАЮТ

ОПАСНЫЕ
ПРОДУКТЫ
МЕТАБОЛИЗМА

АКТИВИРУЮТ ИЛИ
БЛОКИРУЮТ РЕЦЕПТОРЫ

к ТТГ, инсулину, ац - холину,
серотонину, дофамину, н - адр. ...

ПРЕДОХРАНЯЮТ ОТ ДЕГРАДАЦИИ БАВ

ЦИТОКИНЫ, ИНСУЛИН, СТГ, Т₃, ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ,
ВАЗОАКТ. ИНТЕСТ. ПЕПТИД ...

«АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА» БАВ К ВЫСОКО-

АФФИННЫМ РЕЦ - РАМ

СТГ + аутоАТ в 2–4 раза
активнее СТГ

АУТОАНТИТЕЛА,
АТ - лимфоциты,
ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

ТРАНСПОРТ БАВ
ЧЕРЕЗ ГИСТО-
ГЕМАТИЧЕСКИЕ
БАРЬЕРЫ

ФАКТОР РОСТА НЕРВОВ + IgG

Ауто-АТ как абзимы,
гормоны, ростовые ф - ры
Абзимы перекисного окисления, разрушающие кокаин

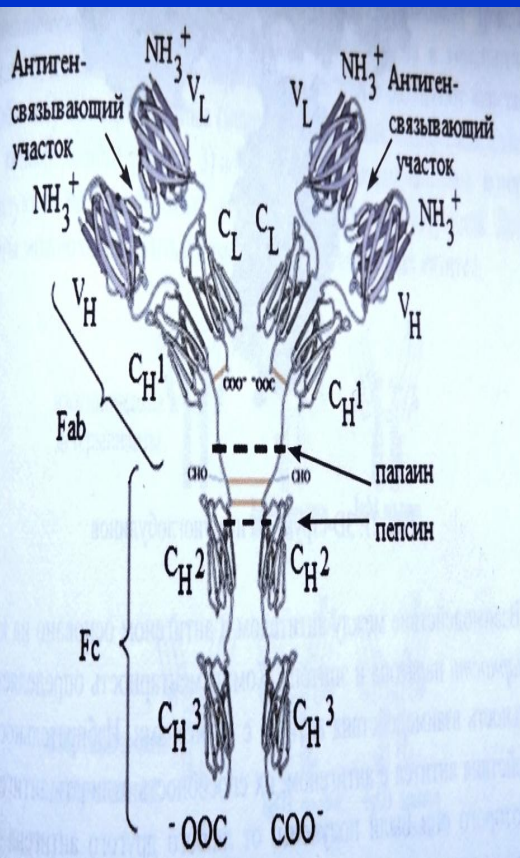
Ауто - АТ как лекарства
противоопухолевые антитела, инсулин как ауто-АТ

Ауто-АТ здорового человека - это ~ 25% сывороточных иммуноглобулинов

К

- альбуминам, ЛП, С₃ – компоненту, миелину, коллагену и др. интерстиц. белкам
- белкам цитоскелета, ядра, комплексам ДНК, негистоновым белкам хроматина
- гормонам, нейромедиаторам
- Fc и др. фрагментам антител

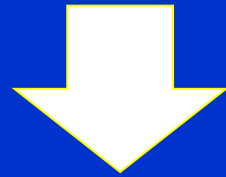
ЛЮБЫЕ АУТОАНТИГЕНЫ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА, В ТОМ ЧИСЛЕ «ЗАБАРЬЕРНЫХ ТКАНЕЙ», ДОСТУПНЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОМУ НАДЗОРУ



ЕСТЕСТВЕННЫЕ (natural) IgG

- ◆ не задерживаются гистогематическими барьерами
- ◆ активно переносятся трансбарьерно (против градиентов конц-ции с участием Fc-фраг-та)
- ◆ проникают в цитоплазму и ядра живых клеток *in vivo*

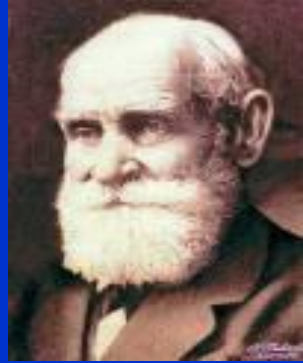
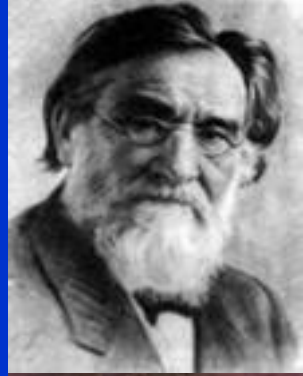
Главная функция иммунной системы - регуляция метаболизма



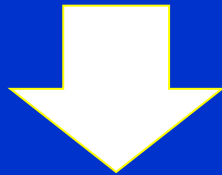
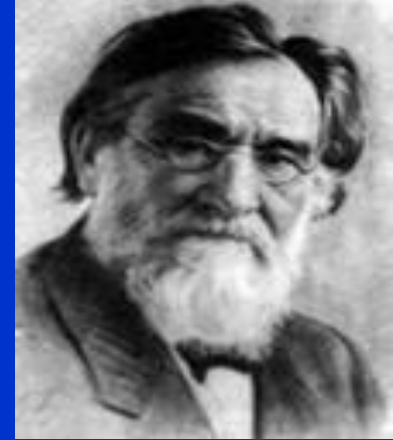
ИММУНОЛОГИЯ

как раздел Н. физиологии

- ◆ иммун. рефлекс (стимул – р-ция) ?
- ◆ иммунный анализатор ?
- ◆ иммунологический образ ?
- ◆ чувство антигенности ?



Главная функция иммунной системы - регуляция метаболизма



ИММУНОФИЗИОЛОГИЯ

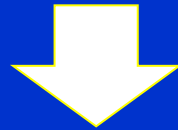
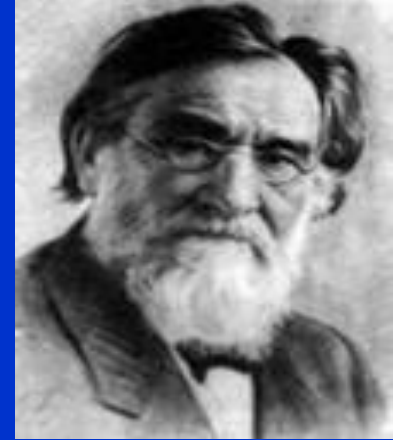
ИММУННЫЙ СИНАПС –

структурированная зона контакта между

АПК и Т – лимфоцитом с участием

ТСР и МНС II

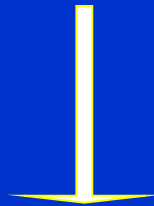
Главная функция иммунной системы - регуляция метаболизма



ИММУНОФИЗИОЛОГИЯ

АУТОРЕАКТИВНЫЕ КЛОНЫ

делеция
*высоко- и низко
аффинных клонов*



супрессия

~~АУТОИММУННАЯ ПАТОЛОГИЯ~~

супрессорный эффект



Взаим. Fcy-рец. В-л.
с ревматоидным
фактором

антигенная депривация

Активир.
лимфоциты
экспрессируют Fas

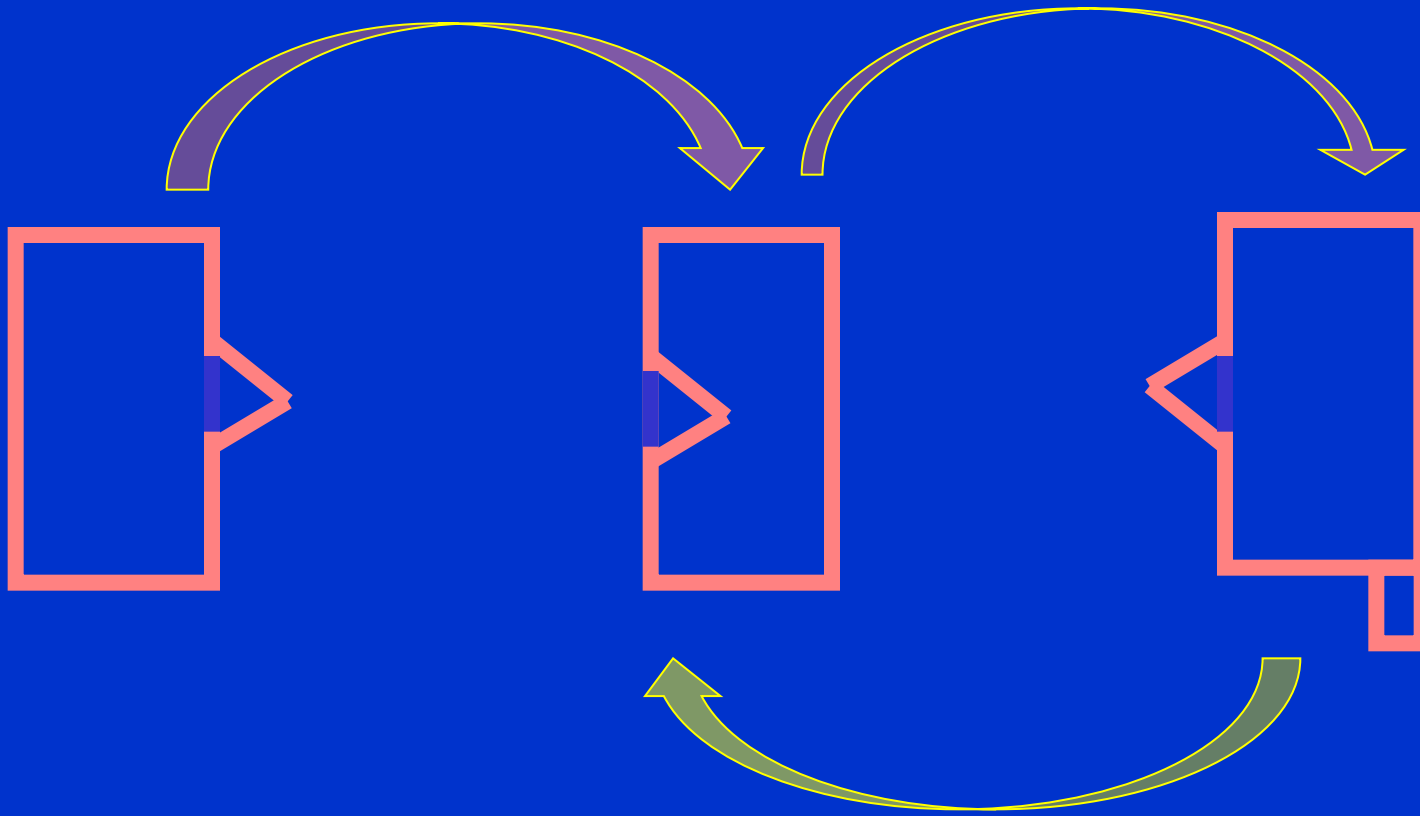
АПОПТОЗ,
пролиферации

Синтез АКТГ
лимфоцитами

Через 3 недели -
программа AICD
(Activation Induced Cell
Death)

T- (CD25⁺)
В - регулят.
клетки

ИДИОТИП – АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ (ЕРНЕ Н., 1974)



АНТИГЕН

АНТИТЕЛО

АНТИ-АНТИТЕЛО

ЭПИТОП

ИДИОТИП

АНТИИДИОТИП

*В - лимфоциты новорожденных мышей
и мышей, выросших в стерильной среде,
находятся в активир. состоянии*

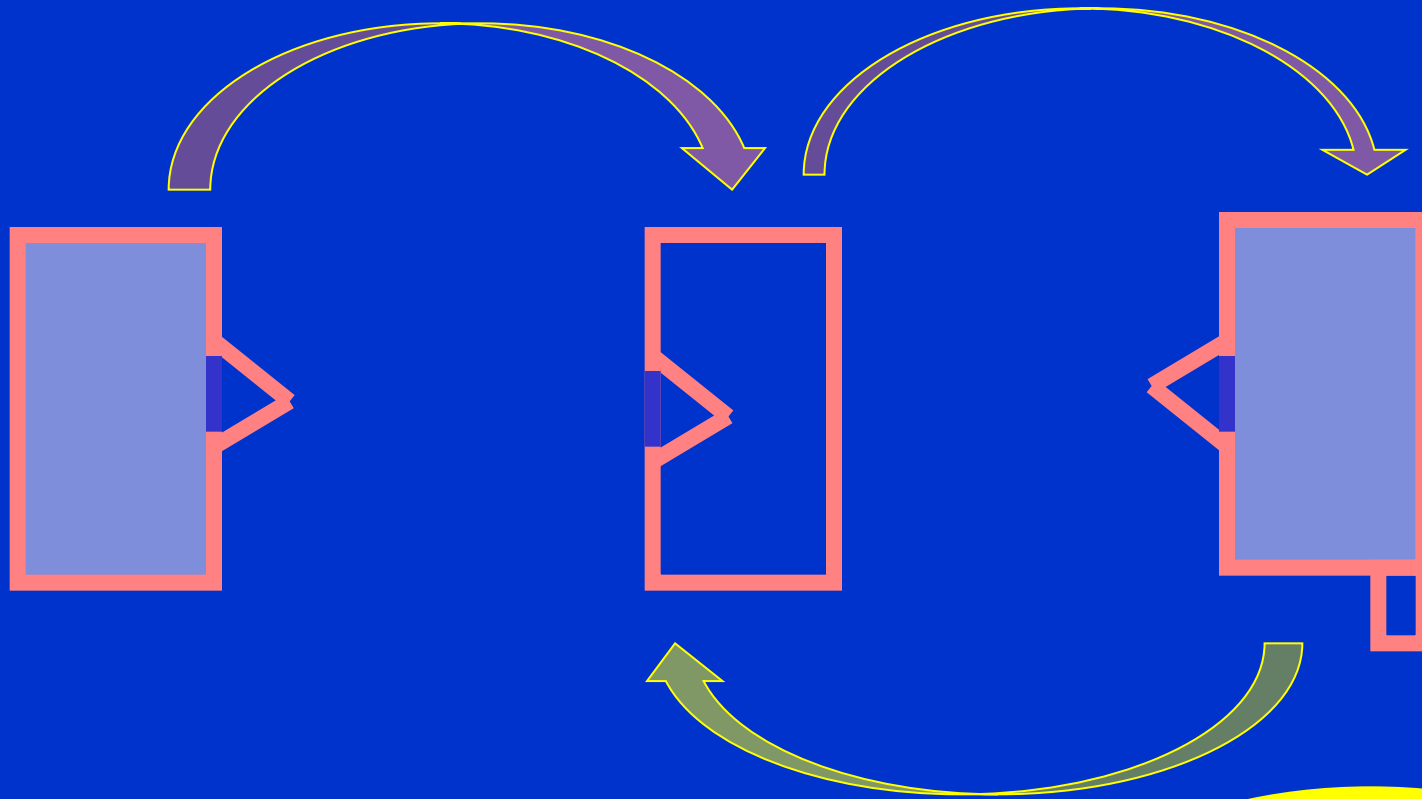
[Carneiro J. e.a., 1996]

**Ауто-АГ – основатели
самоорганизующейся сети иммунных
лимфоцитов**

**Аутореактивные лимфоциты –
ключевые « точки » роста идиотип -
антиидиотипической сети**

**Клоны, не включенные в сеть,
погибают**

АНТИИДИОТИП СОДЕРЖИТ ОБРАЗ АНТИГЕНА



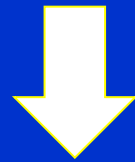
АУТО -
АНТИГЕН

ИДИОТИП

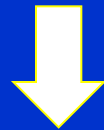
АНТИИДИОТИП
КАК ОБРАЗ
АНТИГЕНА

Антиидиотип как образ антигена

Длительный прием галоперидола

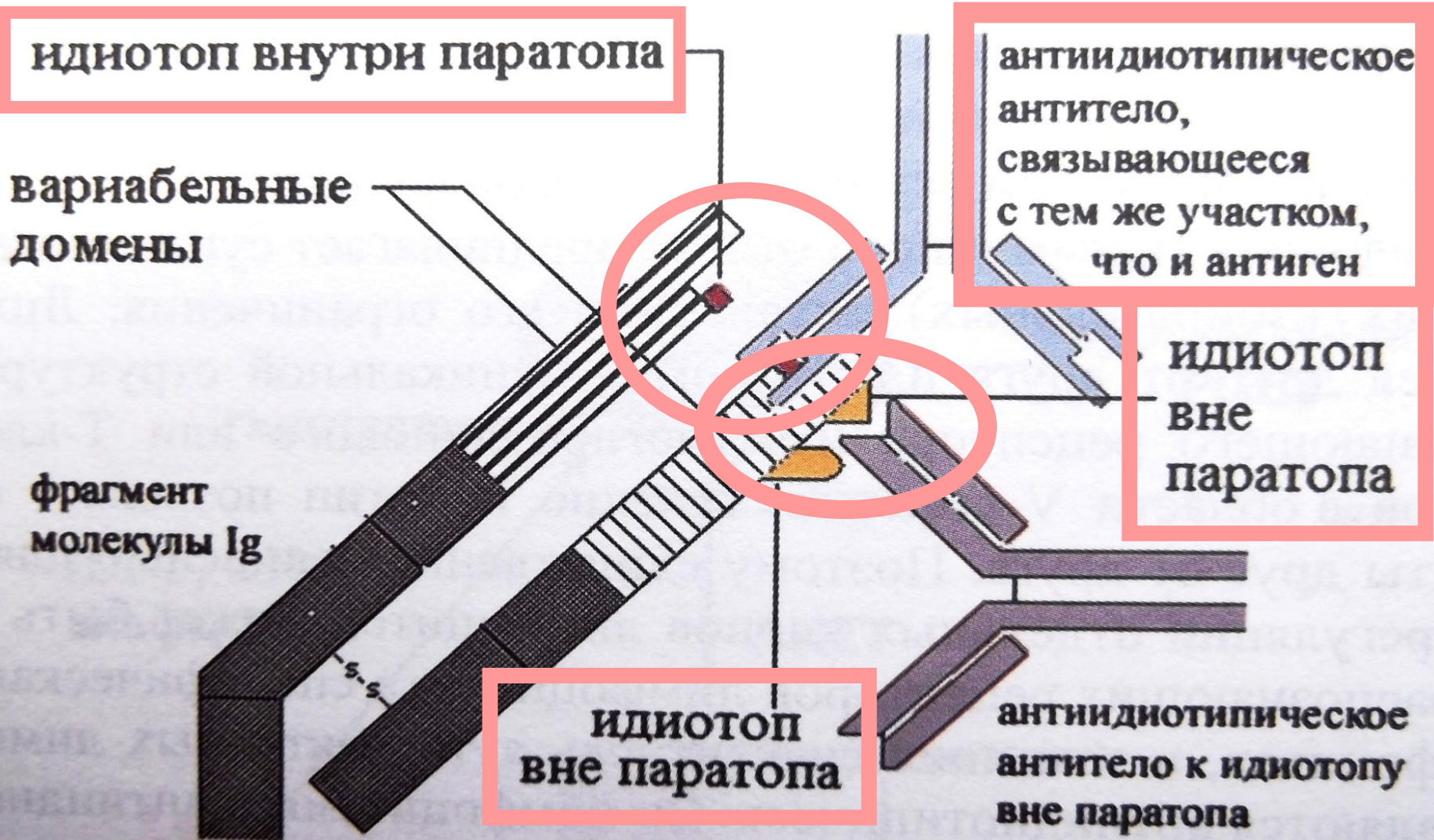


Антитела к этому препарату
(идиотип)



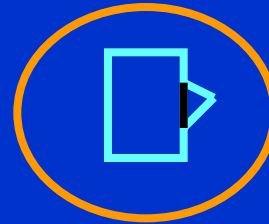
Антиидиотипические антитела
(имитируют действие галоперидола на
дофаминовые D_2 -рецепторы)

ИДИОТИП – АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ



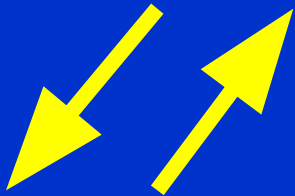
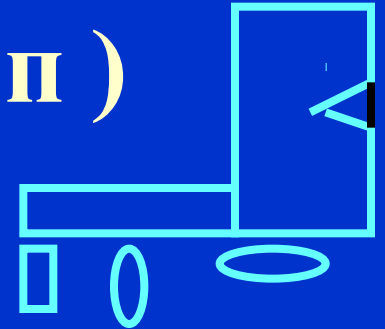
ИДИОТИП – АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

АГ (эпитоп)



антитела к АГ (идиотип)

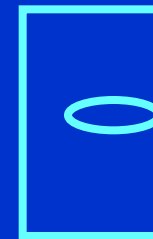
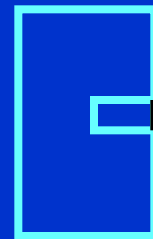
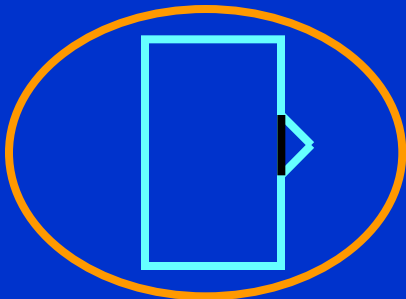
паратоп + НЕпаратоп



Антитела
к паратопу



Антитела
к НЕпаратопу



КОНЦЕПЦИЯ ИММУНКУЛУСА

COHEN I., 1989

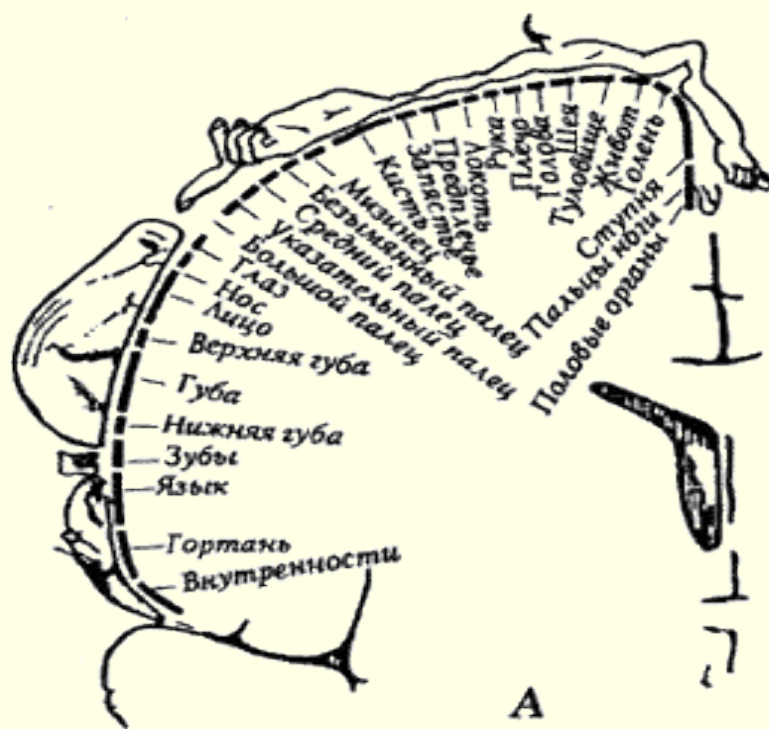


ИММУНКУЛУС -

совокупность рецепторов
лимфоцитов, распознающих
аутоантигены и создающие

внутренний образ

**молекулярного (антиген-
ного) состава тканей**



А - корковая проекция чувствительности;

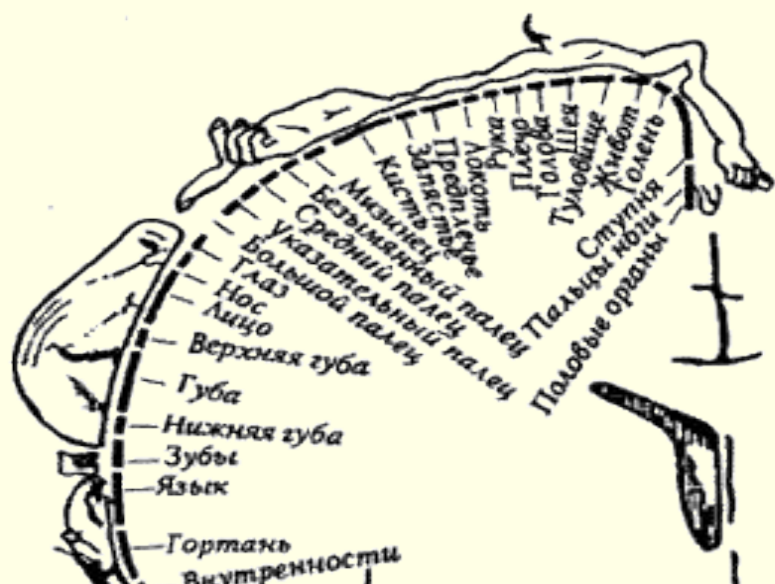
Б - корковая проекция двигательной системы.

Относительные размеры органов от отражающей площади коры головного мозга, с которой могут быть вызваны соответствующие ощущения и движения.

РАЗМЕРЫ ЗОН КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА, СВЯЗАННЫХ С ОЩУЩЕНИЯМИ И ДВИЖЕНИЯМИ ЧАСТЕЙ ТЕЛА

**СЕНСОРНАЯ
СИСТЕМА**

**МОТОРНАЯ
СИСТЕМА**



**СЕНСОРНАЯ
система**

**МОТОРНАЯ
система**

КОНЦЕПЦИЯ ИММУНКУЛУСА

COHEN I., 1989






**ИММУНКУЛУС -
ОСНОВА ИММУННОЙ
РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА
СОВМЕСТНО С НЕРВНОЙ И
ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМАМИ**




Состояние иммункулуса оценивают по ауто-АТ крови

**1. Содержание естественных
ауто-АТ сходно у всех
здоровых лиц**

**2. ↑ или ↓ содержания
тех или иных аутоАТ
указывают на патологию
того или иного органа**

- ◆ **Болезнь Грейвса :**  **секреции LATSS (Long Acting Thyroid Stimulating Substance) к рецепторам ТТГ**
- ◆ **Шизофрения (психозы) :**  **ауто-АТ к нейронам септальной области мозга**
- ◆ **Эпилепсия :**  **секреция ауто-АТ к ряду нейромедиаторов**

***ЭТИ АНТИТЕЛА СЕКРЕТИРУЮТСЯ
И В НОРМЕ***



**3. Изменения профиля
ауто-АТ - наиболее
ранний (доклинический)
маркер ЛЮБЫХ хронич. з
аболеваний
(не только
аутоиммунных и
аллергических !)**

атеросклероз, инфаркт миокарда,
дилатационная кардиомиопатия,
различные формы рака, гестозы
беременных, рассеянный склероз,
СД I типа, инсульт гол. мозга

ЭЛИ - ТЕСТЫ ELISA - ENZYME LINKED IMMUNO SORBENT ASSAY

ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ИММУН. С.

- ▲ аутоАТ к β_2 -гликопротеину (аполипопротеину Н), фосфолипидам (кардиолипину, фосфатдилсерину, фосфоинозитолу) - антифосфолипидный синдром
- ▲ аутоАТ к ДНК – вирус- или бактериоиндуцир. апоптоз, опухолевый рост
- ▲ аутоАТ к Fc-фрагментам Ig – любой активный воспалительный процесс
- ▲ аутоАТ к γ -интерферону, ФНО- α , HSP – деструкция тканей при хроническом воспалении

ЭЛИ - ТЕСТЫ ELISA - ENZYME LINKED IMMUNO SORBENT ASSAY

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ

▲ аутоАТ к β-клеткам (инсулину / проинсулину, глутаматдекарбоксилазе, антигену IA-2) – СД-1

▲ аутоАТ к инсулиновым рецепторам – СД-2

▲ аутоАТ к инсулину и инсулиновым рецепторам – смешанные формы диабета (MODY-, LADA-type)

▲ аутоАТ к инсулину - гипоинсулинизм, чаще при

▼ СД-2 (аутоАТ защищают гормон от протеолиза)



**4. Биол. значение измене-
ний содержания аутоАТ
может быть**

**адаптивным,
патогенным или
амбивалентным**

Эмбриотропные ауто-АТ (IgG) беременной женщины → в кровь плода
(они как бы являются ауто-АТ плода!)

Эмбриоцидные ауто-АТ к фосфолипидам, ДНК, хорионическому гонадотропину, инсулиновым рецепторам (инфекции, эндокринопатии, аутоиммунные з-ния матери)

Регуляторные ауто-АТ к белкам S100, M65, MATERA, ACBP14/18, овариоспециф. белкам...

Их 2-кратное или выз. неблагоприятный исход беременности (80%)

ауто-АТ к белкам S100 – церебральный паралич
ауто-АТ к белкам S100 - болезнь Дауна

*Эмбриотропные ауто-АТ (IgG) беременной женщины → в кровь плода
(они как бы его ауто-АТ!)*

Эмбриоцидные ауто-АТ к фосфолипидам, ДНК, хорионическому гонадотропину, инсулиновым рецепторам (инфекции, эндокринопатии, аутоиммун. з-ния матери)

Регуляторные ауто-АТ к белкам S100, M65, MATERA, ACBP14/18, овариоспециф. белкам...

Их 2-кратное **или** выз. неблагоприятный исход беременности (80%)

ауто-АТ к белкам S100 – церебральный паралич
ауто-АТ к белкам S100 - болезнь Дауна

Эмбриотропные ауто-АТ (IgG)

беременной женщины → в кровь плода

Стойкая иммуносупрессия → ▼ аутоАТ

(латентные, вялотекущие инфекции)

Дибазол (1г/сут, 2 недели);

Противовирусные препараты (курс иммуностимуляции (полиоксидоний, ликопид или амиксин)

ДОНОРСКИЕ Ig

в/в 0,2 – 2 г / кг / месяц

Стойкая иммуноактивация → ▲ аутоАТ

(«активное» воспаление, аутоиммунитет, начальный период иммунологических явлений)

еженедельно в течение

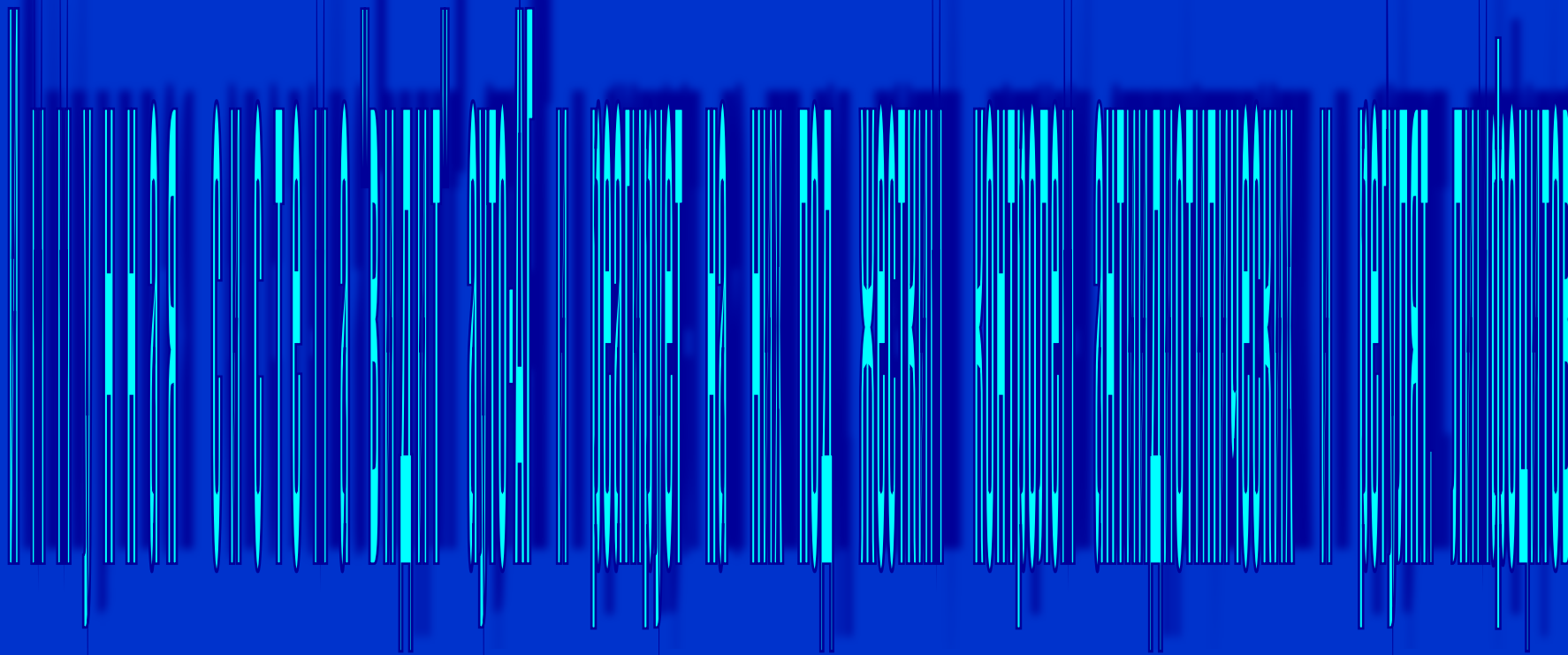
Этиотропное лечение + низкие дозы глюкокортикоидов и нестероидных препаратов в течение 1-2 недель

2-4 нед)

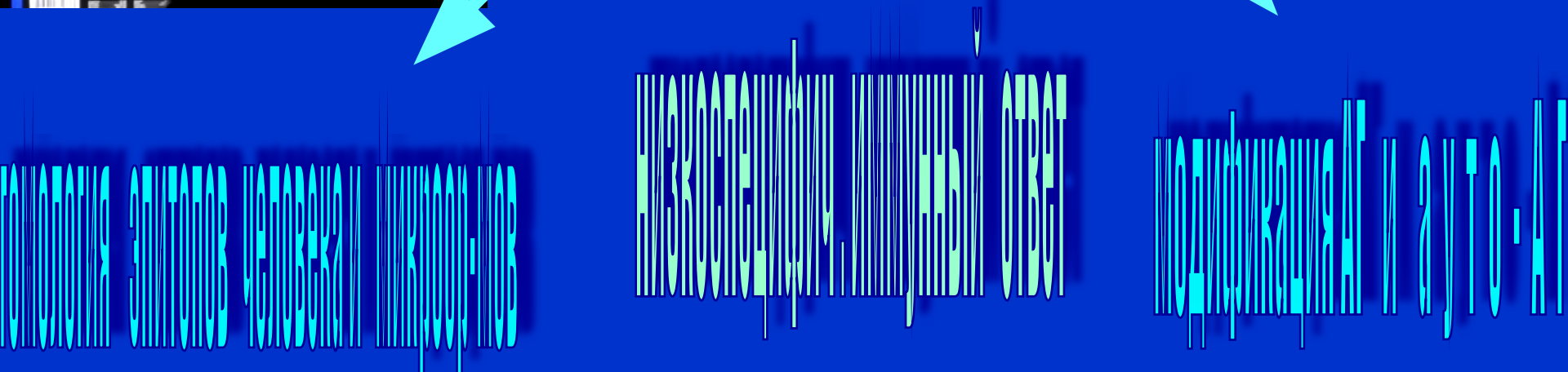
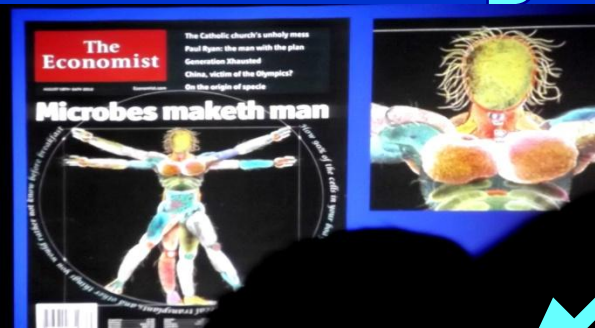
КОНТРОЛЬ э-АТ ПРОВОДЯТ СПУСТЯ НЕ МЕНЕЕ

2-3 НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ ПРЕПАРАТОВ

~~ИММУННАЯ СИСТЕМА "НЕ ВИДИТ" ауто-АГ~~



МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИМИКРИЯ



Ревматоидный артрит (эндокардит), СКВ, диффузный гломерулонефрит, аутоиммунные поражения крови, противоопухолевые реакции, реакция Вассермана (выявляет антитела, гомологичные фосфолипидам трепонемы и кардиолипину человека)

суперантигены

не требуют процессинга в АПК

активируют в 100-500 раз больше лимфоцитов

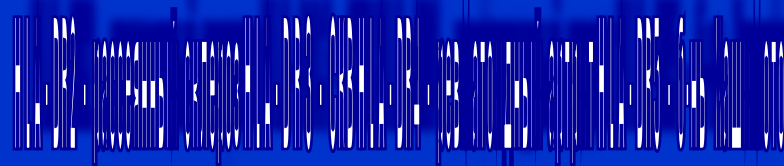
широкая поликлональность -
ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*,
Mycoplasma arthridis, часть онковирусов

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОСЯЕМОСТЬ



НГА определяет индивидуальность иммун. ответа

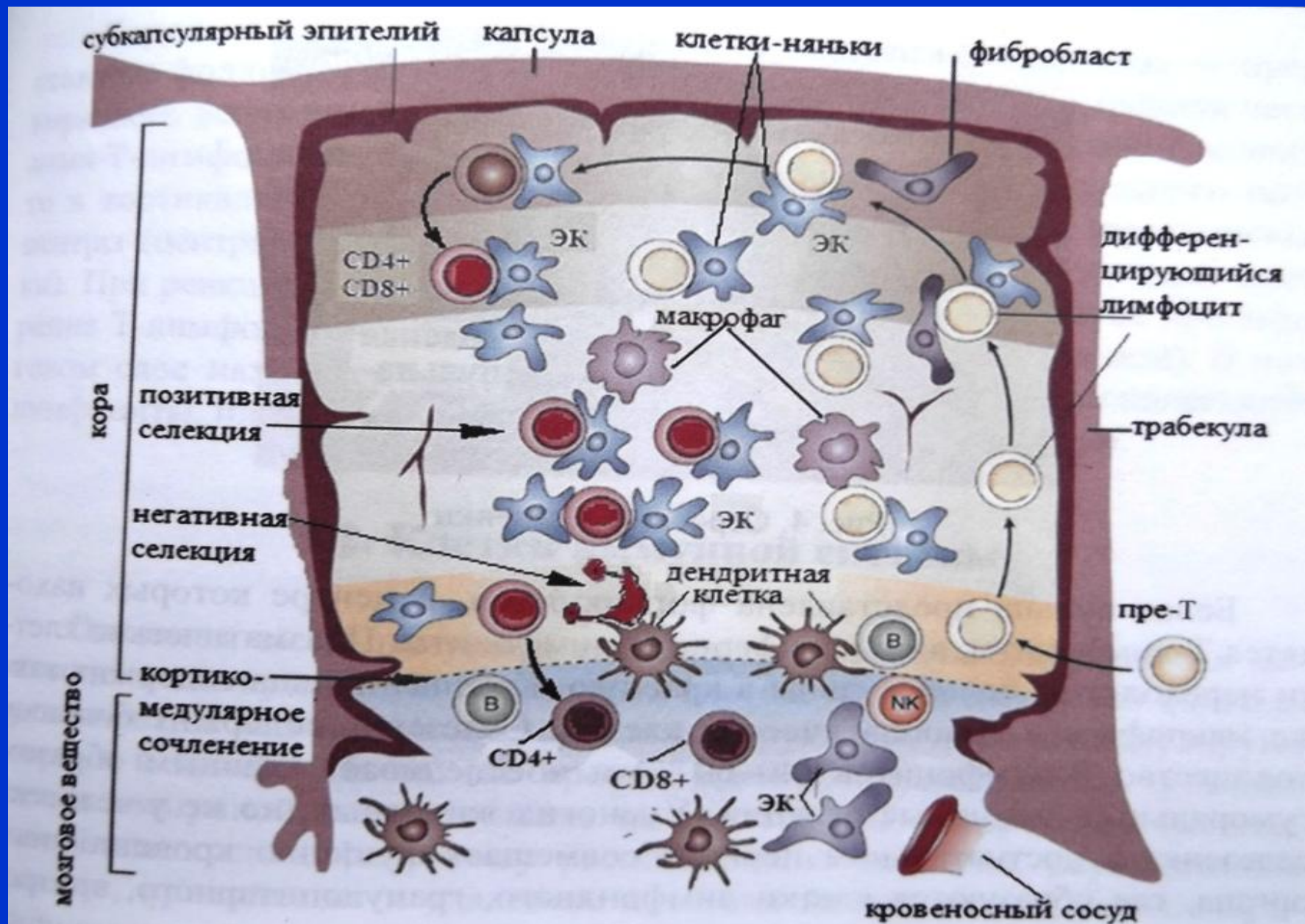


T-лимфоциты в тимусе и НЛА



Корковая зона мозговая зона

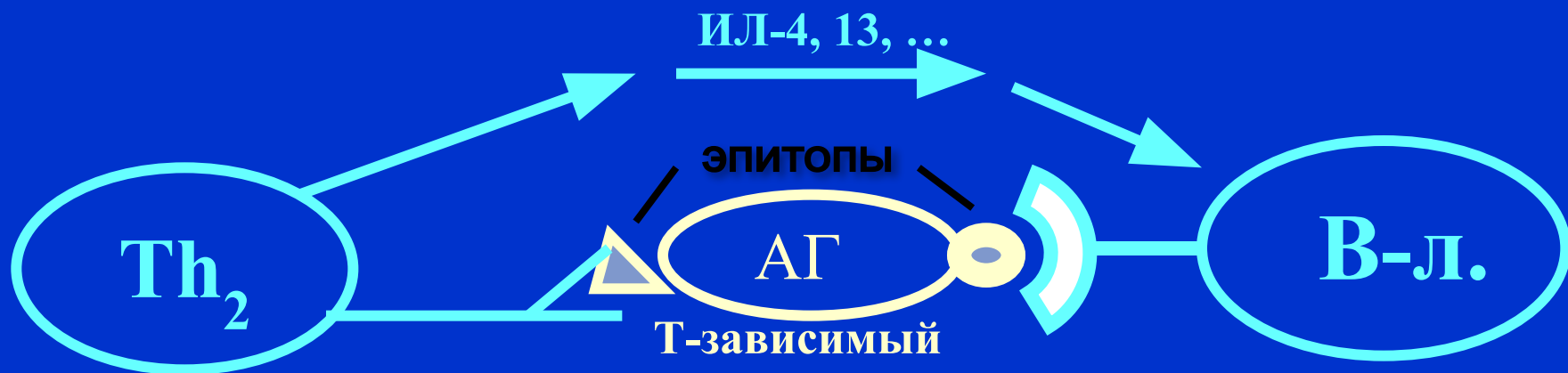
СОЗРЕВАНИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ТИМУСЕ



АКТИВАЦИЯ T_H - и T_C -лимфоцитов



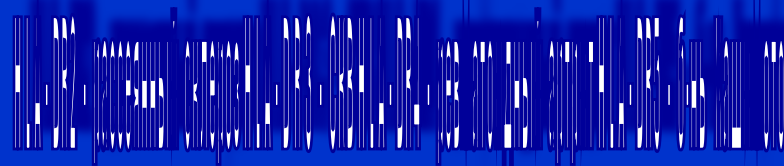
дендритная клетка



ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОСОБНОСТЬ



◆ HLA определяет индивидуальность иммун. ответа



◆ у каждого человека не более 12 вариантов молекул HLA-I и HLA-II

◆ HLA предотвращает презентацию ауто-АТ и "родственников" или эпитопов патогенов

Перекрестная
реактивность

ОТТОРЖЕНИЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА — ПАРАКРЕСТНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ ПО МОЛЕКУЛАМ МНС

- ◆ **ПРЯМОЙ ПУТЬ** поликлон. активации (неполная совместимость трансп-та по МНС)
комплекс « пептид донора + МНС донора »
воспринимается реципиентом как
« чужерод. пептид + собственная МНС »
- ◆ **НЕПРЯМОЙ ПУТЬ** (трансп-т персистирует)
- АПК презентируют аллогенные пептиды в
комплексе с МНС реципиента

♦ доступности забарьерных ауто-АГ

Симпатическая офтальмия, тиреоидит Хашимото, орхит,
демиелинизация нервов

♦ *ИММУНОДЕФИЦИТЫ*

▼ «знакомство» лимфоцитов с ауто-АГ

▼ супрессия и элиминация аутореакт-ных клонов

**АУТОАГРЕССИЯ ПО МЕХАНИЗМУ
ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТИ**

Агаммаглобулинемия Брутона сопровождается ГЗТ с
ревматоидным артритом, СКВ, дерматомиозитом
(дефицит антиидиотипических ауто-АГ)

Гипоплазия тимуса - тотальный срыв
иммунотолерантности

◆ доступности забарьерных ауто-АГ

Симпатическая офтальмия, тиреоидит Хашимото, орхит,
демиелинизация нервов

◆ *ИММУНОДЕФИЦИТЫ*

▼ «знакомство» лимфоцитов с ауто-АГ

▼ супрессия и элиминация аутореакт-ных клонов

АУТОАГРЕССИЯ ПО МЕХАНИЗМУ
ПЕРЕКРЕСТНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

◆ *ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ*

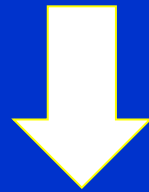
▼ АГ-возд-вий



▼ ВЫСОКОСПЕЦ. ИММУН. Р-ЦИЙ

~~Высокоспец. Ig и ТкР ко всем антигенам ?~~

Заведомый дефицит
лимфоцитов



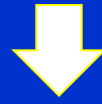
3-D конфигурация б - ва АГ
Мимикрия инфекции
Модификация патогенов и аутоАГ

относит. специфичность антигенраспознающих молекул

Антигенная детерминанта (эпитоп) ~
~ 5 -6 аминок-т для линейного пептида,
до 16 аминок-т для глобулярного белка



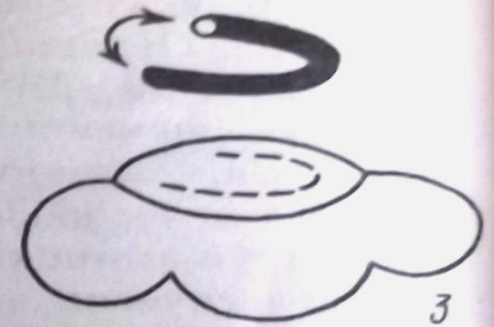
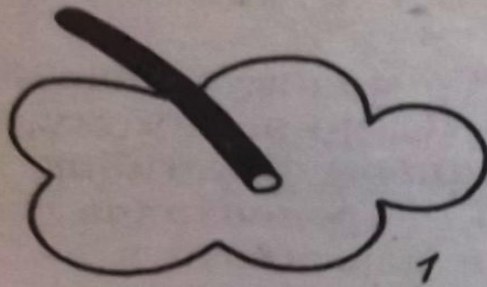
~~ВЫСОКОСПЕЦ. Ig и TCR ко всем антигенам ?~~



относит. специфичность антигенраспознающих молекул

Антигенная детерминанта (эпитоп) ~
5 -6 аминокислот. остатков для линейного пептида,
до 16 - для глобулярного белка

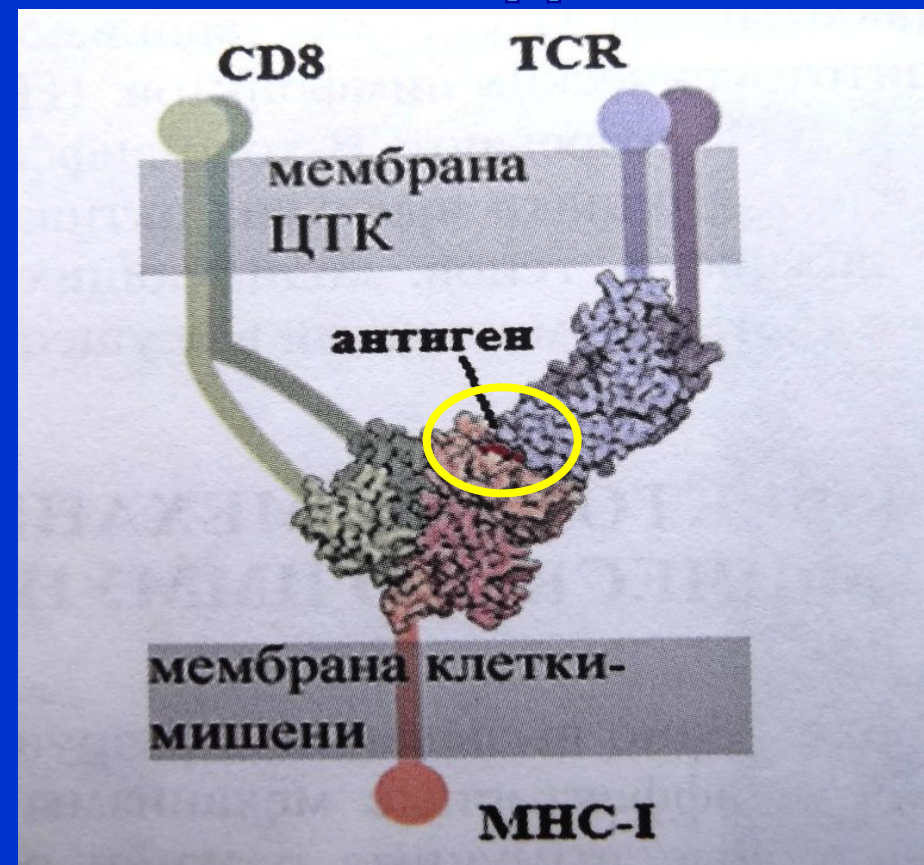
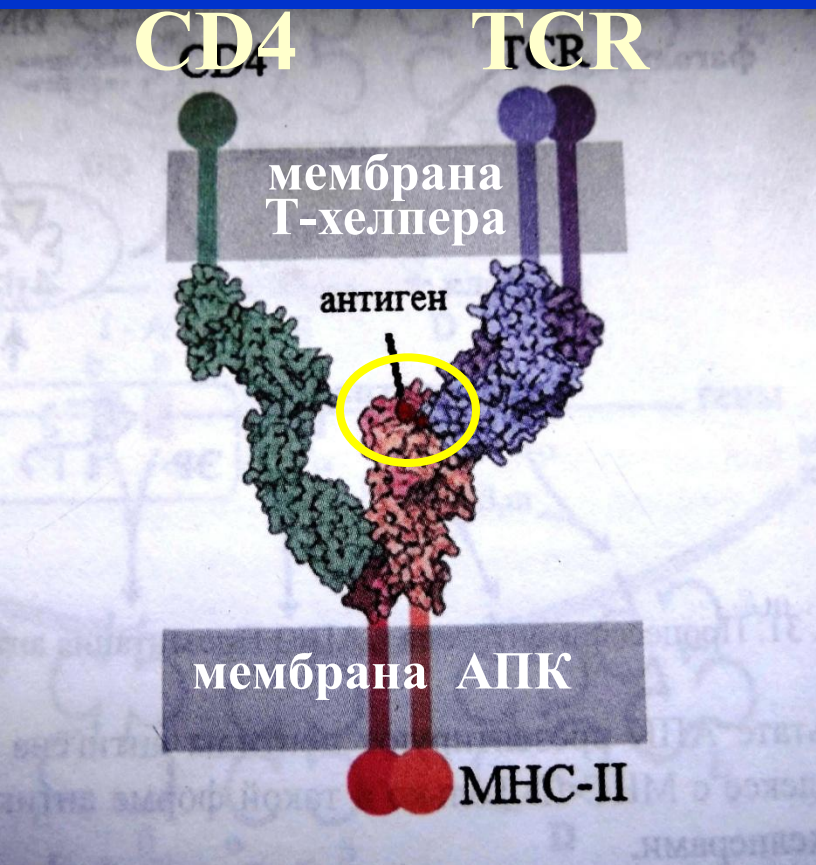
10ⁿ пространств.
конформеров



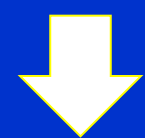
ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

1 - нить - щель, 2 - петля - карман, 3 - петля - плоскость

множественные 3-мерные взаимодействия



к о с т и м у л и р у ю щ и е м о л е к у л ы
CD28, CD40, CD80, CD86 (CD40 - CD154 при взаим. Th и В-л.)



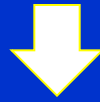
о т н о с и т . с п е ц и ф и ч н о с т ь р е а г и р о в а н и я

дендритная
клетка

лимфоцит

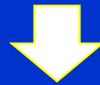


~~ВЫСОКОСПЕЦ. Ig и TCR ко всем антигенам ?~~



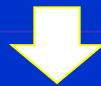
относит. специфичность антигенраспознающих молекул

*Антигенная детерминанта (эпитоп) ~
5-6 аминок-т для линейного пептида,
до 16 аминок-т для глобулярного белка*



ПОЛИКЛОНАЛЬНОСТЬ ИММУННОГО ОТВЕТА

ТЕОРИЯ TALMAGE D.W., 1995



ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ К аутоАГ

PRR врожденного иммунитета тоже относительно спец-ны (TLR, CLR, SR, CARD-келликазы, NodLR)

TLR4 - LPS бактерий, HSP-25, – 60, -70, -90

- флаволипины, тейхуроновые и липотейхоевые к-ты
- фибронектин, сурфактант, фибриноген
- молекулы растений (таксол, дитерпены и др.)
- частицы дизельных выхлопных газов,
- экстракты домашней пыли

**НУЖНЫ КОСТИМУЛИРУЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ
(напр., CD14, MD-2 при взаим-вии TLR-4 и LPS)**

PRR ВЗАИМ . С аутоАГ

HSP, нуклеиновыми и гиалуроновыми к-тами, фибриногеном, фибронектином, мочевой к-той, дефензинами

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ



3-D конформация **внеклет. части PRR**

A yellow arrow points downwards from the text "3-D конформация внеклет. части PRR" to the text "3-D конформация внутриклет. части PRR".

3-D конформация **внутриклет. части PRR**

A yellow arrow points downwards from the text "3-D конформация внутриклет. части PRR" to the text "активация протеинкиназ".

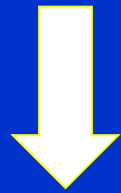
активация протеинкиназ → **ЦИТОКИНЫ**

A yellow arrow points from the text "активация протеинкиназ" to the text "ЦИТОКИНЫ".

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

перекрестная реакт-сть PRR

Антиген-презент. ф-ция



набор лигандов к PRR \approx репертуару антигенов адаптивного иммун-та

Распознавание
и удаление ге-
нетически чуже-
родных В – В

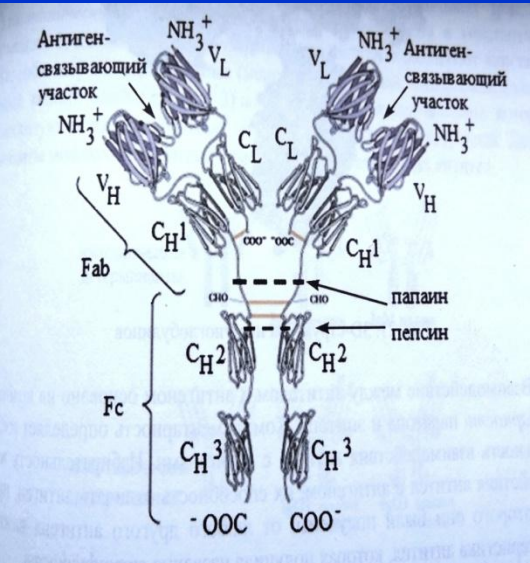
Р е г у л я ц и я
гомеостаза -
к о н ц е п ц и я
иммункулуса

молекуляр-ная мимикрия инфекций ? перекрестные ауто-АТ организма
любая реакция ~ аутоиммунная

варьирование длины АТ-связывающих участков Ig, T-клет, PRP

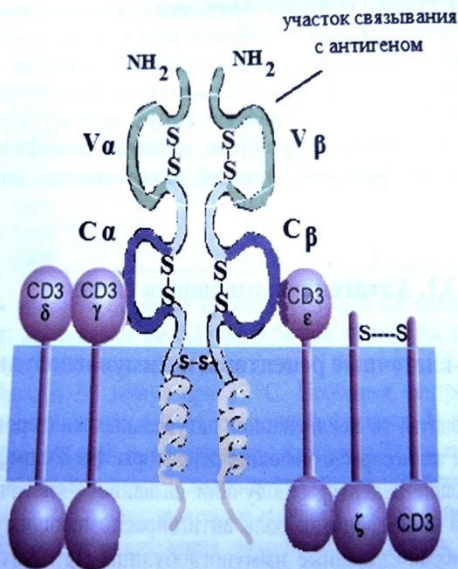
МЕХАНИЗМЫ

СПЕЦИФИЧНОСТИ АДАПТ. ИММУН. ОТВЕТА



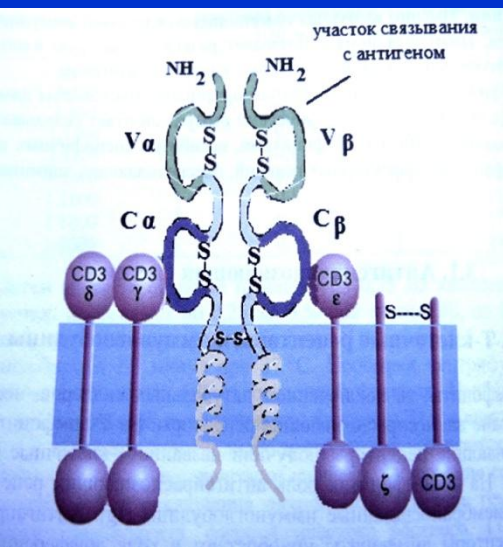
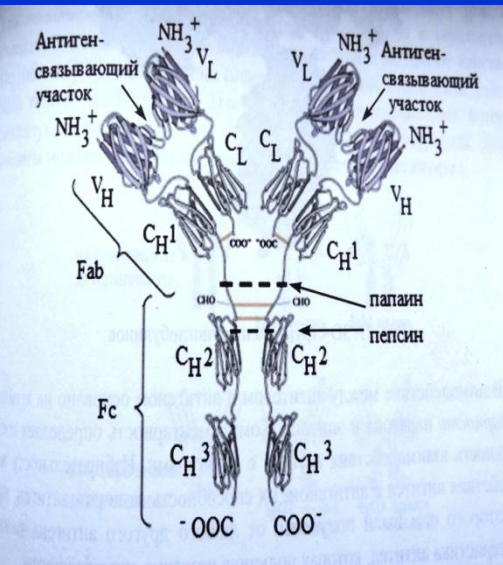
СОМАТИЧЕСКОЕ ГИПЕРМУТИРОВАНИЕ ГЕНОВ ВАРИАБ. ЗОНЫ I_H, I_L

РЕДАКТИРОВАНИЕ АНТИГЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ И I_g



АПОПТОЗ НИЗКОАФ-ФИННЫХ КЛОНОВ

СПЕЦИФИЧНОСТИ АДАПТ. ИММУН. ОТВЕТА СПОСОБСТВУЕТ



◆ **НЕИЗМЕННОСТЬ АГ**

◆ **ПЕРСИСТИРОВАНИЕ АГ**

◆ **ОТСУТСТВИЕ ВОСПАЛЕНИЯ**

~~ВЫСОКОСПЕЦ. АНТИТЕЛА КО ВСЕМ АНТИГЕНАМ~~

первично активизируются низкоспецифичные клоны

высокоаффинные IgG и IgA нужны при персистенции инфекции и иммунной регуляции гомеостаза

Б-во аутоАТ здоровых лиц относятся
к IgG, моноспецифичны,
высокоаффинны [Casali, Notkins, 1989; Avrameas, 1991]

◆ О. ВОСПАЛЕНИЕ - поликлональный ответ (по Talmage)

Высокая конечная специфичность противоинф. ответа
Не нарушена инерционная иммун. регуляция гомеостаза
Ауто-АГ «защищены» изоляционными барьерами

◆ аутоиммунное повреждение тканей

Нестерильные иммун. гранулемы с
эпителиоидными и гигантскими (Пирогова-
Лангханса) АПК

Т-л. и Ig с длинными антигенсвяз. участками
(сомат. гипермутирование и редактирование
рецепторов Т-л. и Ig)

УСЛОВИЯ ~~↑~~ СПЕЦ-СТИ ИММУН. ОТВЕТА

- ◆ Невозможность локализации восп. очага (много антигена, вариабельность ауто-АГ)
- ◆ Мутац. изменения и молекулярная мимикрия инф. возбудителя
- ◆ И м м у н о д е ф и ц и т ы
- ◆ Воздействие суперантигенов
- ◆ Неблаг. наследств. предрасп – сть (HLA)

неспециф. иммунокоррекция

ИММУНОСУПРЕССИЯ

- Антигист. пр-ты (цитеризин, фексофенадин, клемастин)
- Цитостатики (циклофосфамид, хлорамбуцил)
- Пептидные иммунодепрессанты (циклоспорин, FK 506) - блокаторы синтеза цитокинов

ИММУНОСТИМУЛЯЦИЯ

- Амиксин, дибазол (индукторы синтеза ИФН)
- Виферон, КИП-ферон (аналоги α -ИФН)
- Ликопид, полиоксидоний (активаторы АПК)

НЕИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

- Донорские Ig (IVIG/SCIG-терапия) - при пат. иммуносупрессии и иммуноактивации

специф. лечение опухолей человека

- Вакцинация вирусным антигеном (профилактика и лечение рака шейки матки)
- Вакцинация дендритными клетками, обработанных лизатами опухолей → ▲ Тц при В-клеточной лимфоме и др. опухолях (изначально ДК больного не выполняют свои ф-ции из-за секреции опухолью ИЛ-10, ТФР-β – трансформир.фактора роста)
- Лечение моноклональными антителами
 - антитела, блокирующие рецепторы факторов роста
 - конъюгированными с цитотоксином (рицином)
 - конъюгированные с радиоакт. молекулой (йод131, индий-111)

специфическая иммунотерапия др. 3-ний

ИММУНОПРЕПАРАТЫ - биогенные пептиды, синтетич. пр-ты, в-ва микробного генеза (бронхомунал, рибомунил, постеризан, бестагин, имудон, деринта, ликопид, гистамин)
+ антибакт., противовоспалит. (гормон., негормон.), симптоматич. терапия

- ◆ **Осуществляется в период ремиссии**
- ◆ **Длительное дозированное лечение**
- ◆ **Начальные малые дозы постепенно**
- ◆ **Обратная связь**

Много вариаб. АГ - низкоспец. иммун. клоны
Хр.введение малых доз неизменного АГ - моноклональный
высокоспец. ответ

Хр. интраназальное или пероральное введение АГ при аутоиммунной патологии

- ◆ Активация $\gamma\delta$ -Т-л. (без процессинга и участия МНС, с к-рой связана предрасп-сть к патологии)
- ◆ Большая длительность воздействия АГ при каждом приеме
- ◆ Нет воспаления (модификаций АГ)



высокоспецифичный супрессорный ответ

- Десенсибилизация по Безредко.
- Chase H., 1946 – скармливание м.свинкам динитрохлорбензола → ▼ кожной аллергии
- Профилактика и лечение СД-1 человека (Institute of Med.Research –Мельбурн, Австралия) - многократные распыления пр-та инсулина в виде аэрозоля на слизистую носа → ▲ $\gamma\delta$ -Т-супрес. л., регенерации β -клеток
- Коэн И. (Израиль) – многократные введения препарата DIA-Per-227 (пептидного фрагмента HSP-60) достоверно тормозят деструкцию β -клеток при недавно дебютировавшем СД-1

НАЯ СВЯЗЬ ДОЗИРОВАННОЙ ИММУНОКО

СЛИЗИСТО-ДЕСНЕВОЙ ТЕСТ [Лебедев К.А., Понякина И. Д., 2013] - оценка скорости эмиграции лейкоцитов в полость рта после воздействия раствора пр - та на лигниновом носителе (диск из лигнина диаметром 10 мм и толщиной 3 мм, впитывающий 0,4 мл р-ра пр - та)

ИНДЕКС НАГРУЗКИ [Gerondakis S. et al., 2007] – максимальное значение соотношения адгезивной способности нейтрофилов и лимфоцитов в серии нагрузочных тестов

БАЛАНС провоспалительных и противовосп. цитокинов

Th1 / Th2 соотношение

◆ **БРОНХ. АСТМА атопич.**

- купирующие приступ пр - ты + специф. иммунотерапия (3 года)

◆ **БРОНХ. АСТМА инф.-аллергич.**

- антибакт. терапия + гистамин (2,5 лет)

◆ **ХРОНИЧ. РИНИТ**

- (специфич. аллергия) – купирующие пр - ты + специф. иммунотерапия (3 года)

◆ **АТОПИЧ. ДЕРМАТИТ (специф. аллергия)**

- антигист. пр-ты + гистамин (2 года)

◆ **ХРОНИЧ. БРОНХИТ**

– антибакт. терапия + ликопид, бронхомунал

◆ **ХР. ПНЕВМОНИЯ**

– антибакт. терапия + бронхомунал, ликопид,
стафилококковый анатоксин

◆ **ТОНЗИЛИТ**

- антибакт. терапия + ликопид, имудон

любая р-ция иммунной системы имеет аутоиммунный компонент

Молек. мимик-
рия инфекции

Удаление
опух. кл.

Иммуно-
супрессия

АЛЛЕР-
ГИЯ

Регуляция
гомеостаза

Аутоиммунная реакция - это реакция иммунной системы на собственные клетки организма, вызванная нарушением регуляции иммунной системы. Аутоиммунные заболевания возникают в результате нарушения регуляции иммунной системы, что приводит к повреждению собственных тканей организма.



~~Аутоиммунная реакция - это реакция иммунной системы на собственные клетки организма, вызванная нарушением регуляции иммунной системы. Аутоиммунные заболевания возникают в результате нарушения регуляции иммунной системы, что приводит к повреждению собственных тканей организма.~~

Спасибо за внимание

