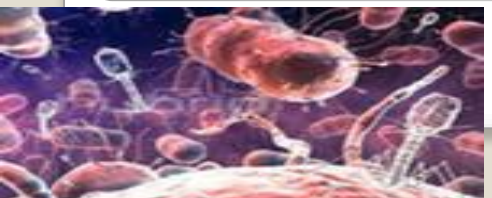
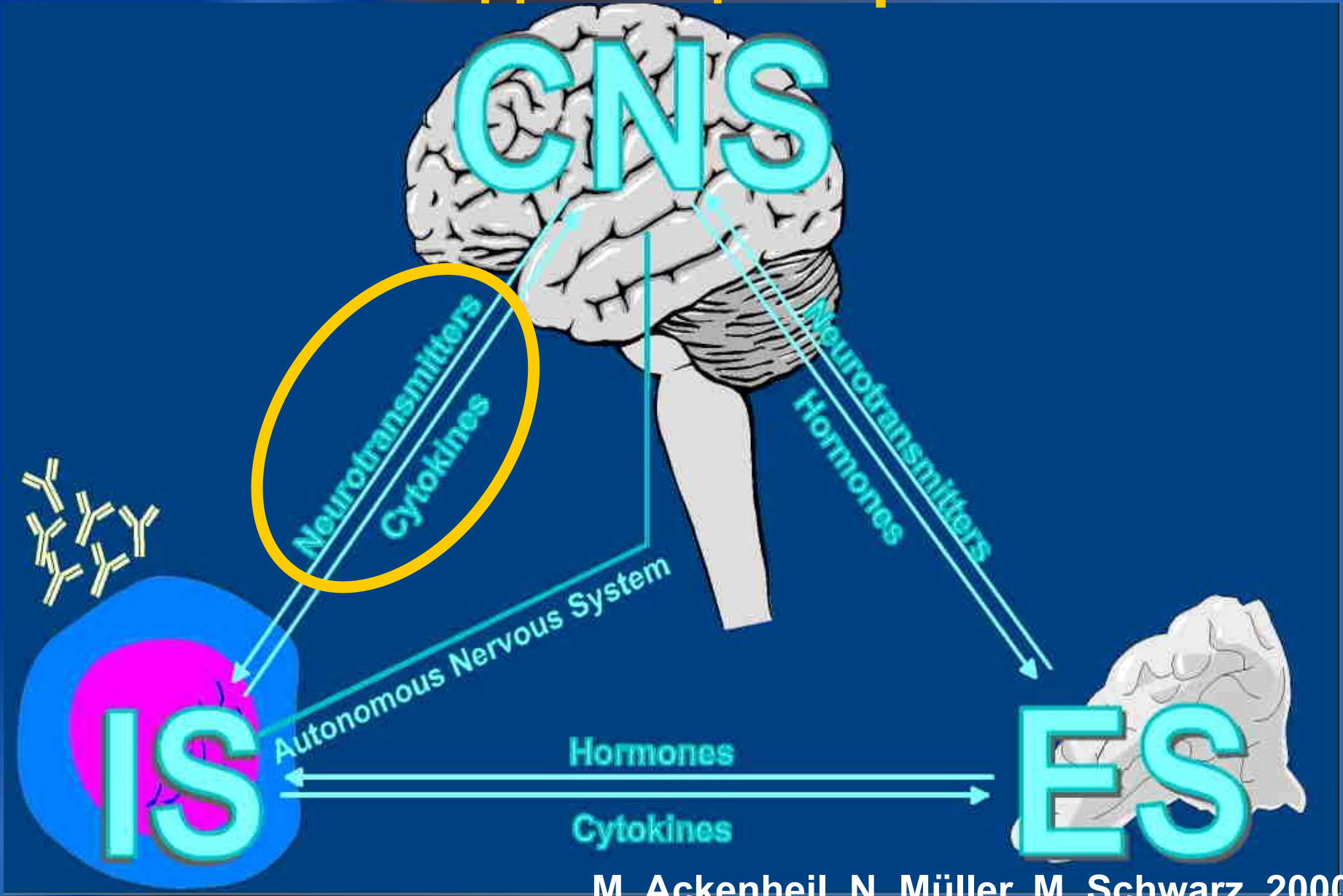
Физиология иммунной системы

Часть вторая

Профессор Т.И.Гришина

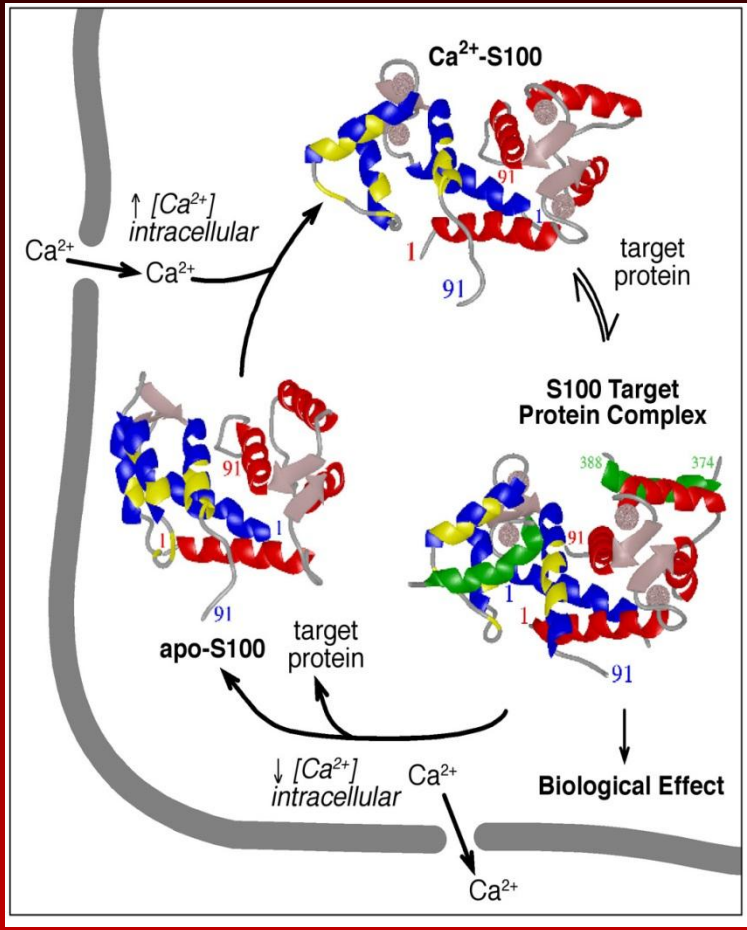


Единая нейро-иммунно-эндокринная система адаптации организма



M. Ackenheil, N. Müller, M. Schwarz, 2000

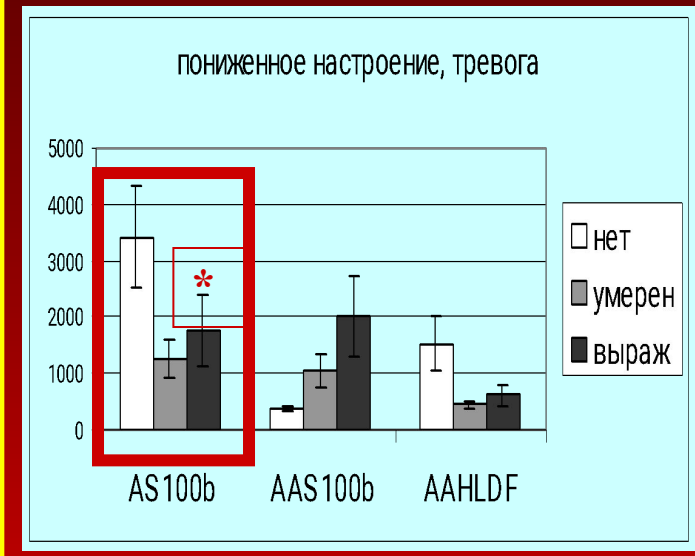
БЕЛОК S100b



- Ca^{2+} и Zn^{2+} - связывающий нейроспеци-фически кислый белок массой 21 кДа;
- В различных концентрациях обладает нейротрофической, ростовой, апоптотической и антиапоптотической активностью;
- Модулирует процессы обучения и памяти ;
- Является одним из молекулярных патогенетических факторов при синдроме
- Дауна, болезней Паркинсона, Альцгеймера, и других нейродегенеративных заболеваниях с выявленными когнитивными дефицитами.

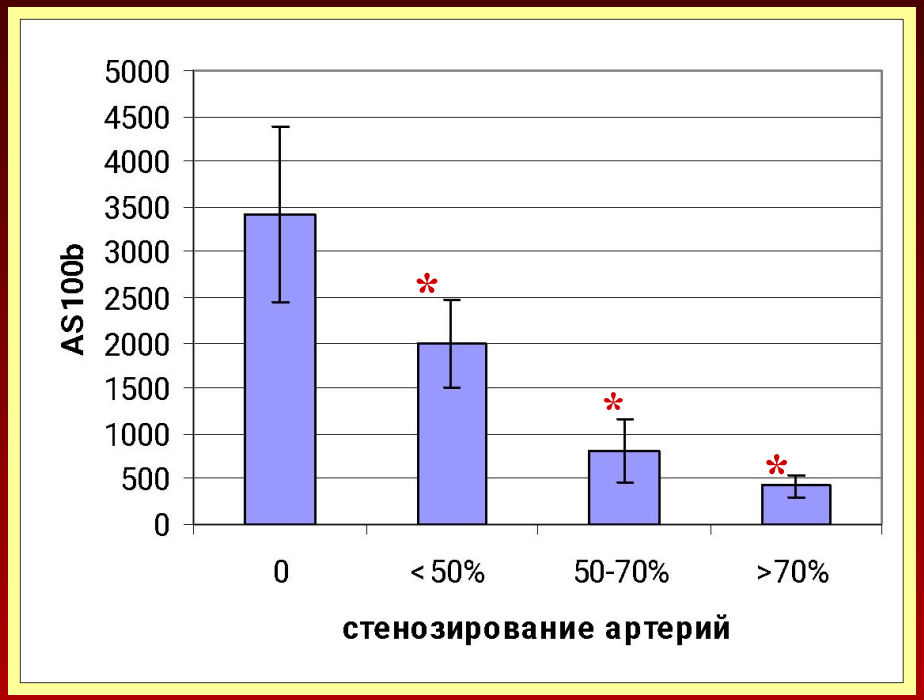
Титры антител к белку S100b снижаются :

при пониженном настроении и тревоге

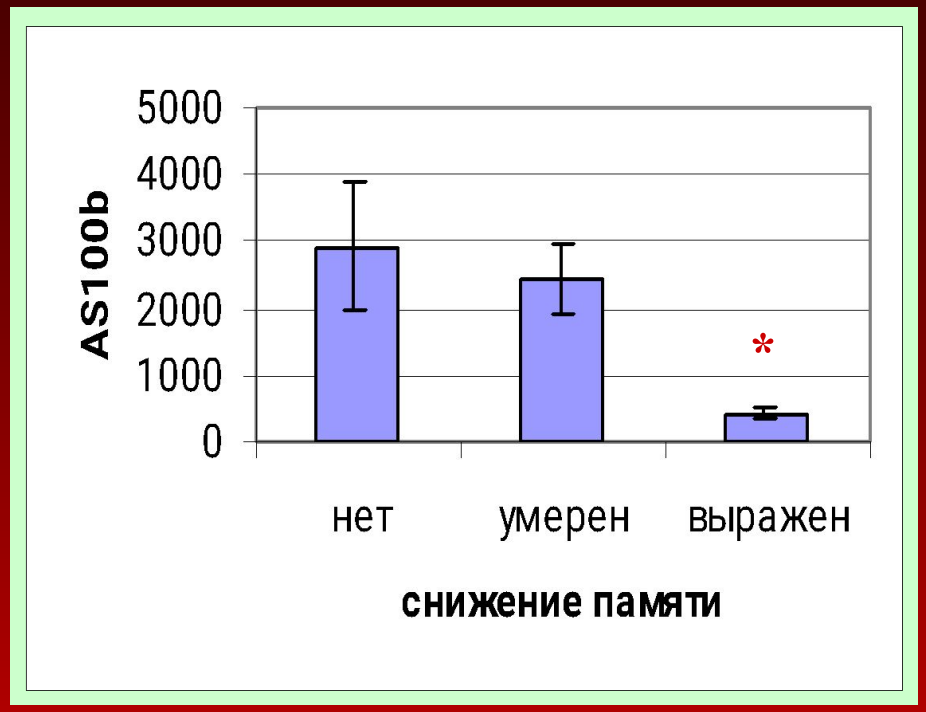


Титры антител к белку S100b снижаются:

-при увеличении степени стенозирования артерий



-при выраженном снижении памяти



$p<0.05$

Титры антител к белку S100b положительно взаимосвязаны:

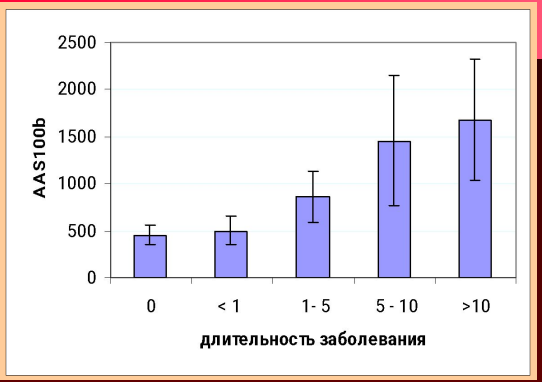
1) с количеством баллов по шкале двигательной активности у пожилых ($r = 0,214$; $p = 0,007$; $n = 157$)

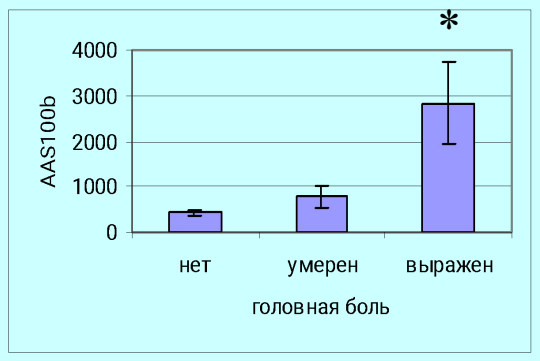
2)с оценкой мобильности ($r = 0,195$; $p = 0,014$; $n = 157$)

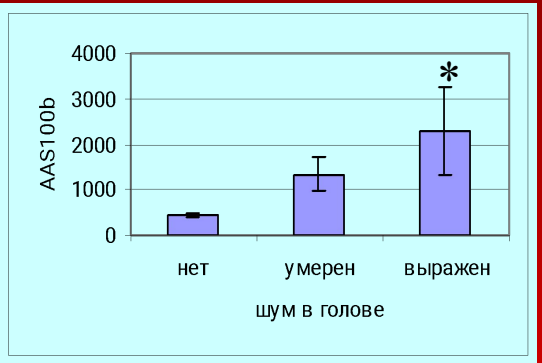
3)с оценкой умственного состояния ($r = 0,182$; $p = 0,022$; $n = 157$)

Титр антител к белку S100b отрицательно коррелирует с числом баллов по шкале Рэнкина - шкала функциональных исходов) ($r = - 0,241$; $p = 0,002$; $n = 157$)

Взаимосвязь между титром аи-АТ к белку S100b и характеристиками состояния пациентов







Титры аи-АТ к белку S100b:

Положительно коррелируют:

с количеством баллов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (r = 0,346; p = 0,000; n = 153)

с количеством баллов по шкале депрессии Гамельтона (r = 0,230; p = 0,004; n = 153)

с уровнем фибриногена (r = 0,240; p = 0,003; n = 153)

Возрастают

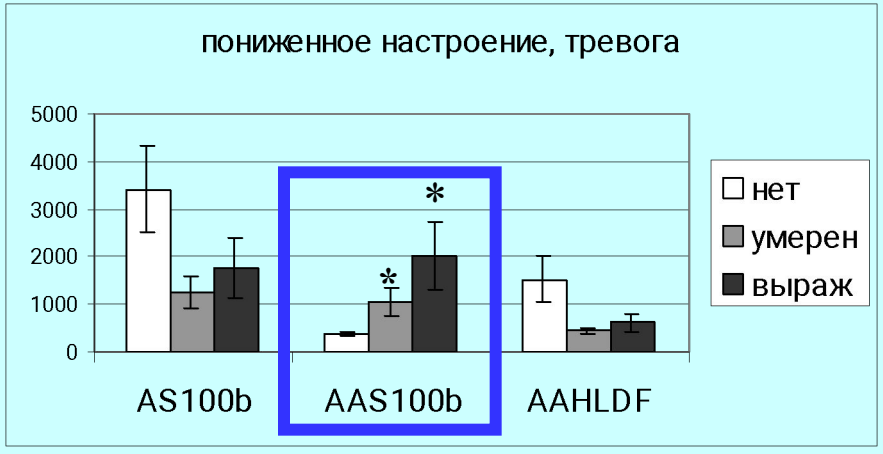
по мере увеличения длительности заболевания

при увеличении выраженности головной боли

при увеличении выраженности шума в голове

при пониженном настроении и тревоге

p<0.05



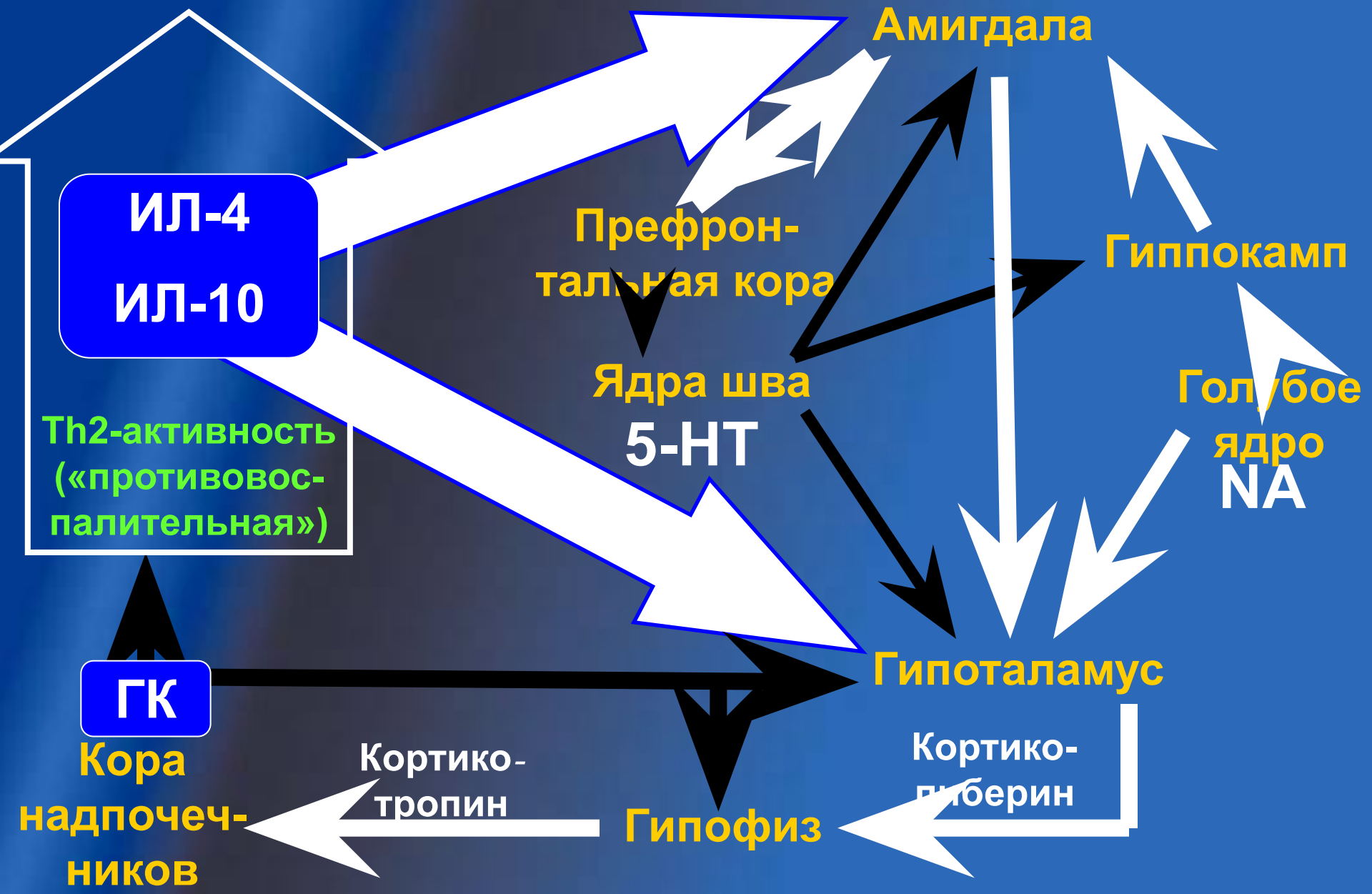
Изменения иммунитета при остром стрессе

Гиперактивность структур лимбико-ретикулярного комплекса (миндалина) приводит к увеличению секреции кортикотропин-рилизинг фактора (КРГ) в гипоталамусе и активации адренокортикотропной оси.

На определенной фазе своего развития эмоциональный стресс приводит к угнетению иммунологической защиты, возникает преимущественный дефицит Т-клеточного звена на фоне общего угнетения иммунного ответа.

Панефельд Т.Н., 1981; Moynian J. et al., 1990

Примерные взаимодействия при остром стрессе (тревожность)



Изменения иммунитета при хроническом стрессе

Длительно существующее напряжение стресс-реализующей системы приводит к истощению норадренергических и серотонинергических систем мозга, а также желез адренокортикотропной оси.

Снижение концентрации глюкокортикоидов в крови ведет к уменьшению числа Th2 и преимущественному растормаживанию Th1-пути иммунитета, лежащего в основе наиболее значимого механизма повреждения глиальных клеток и миелина, и обострению аутоиммунных заболеваний.

Marazitti et al., 1992; Geracioti et al., 2001

Примерные взаимодействия при хроническом стрессе (депрессия, астения)

«Психологические» эффекты провоспалительных цитокинов (1)

Интерлейкин-1-альфа – снижение двигательной активности, сонливость, анорексия (Anisman et al., 1999; Krueger et al., 1998), увеличение длительности non-REM сна (Kubota et al., 2000)

Интерлейкин-1-бета - депрессия (Frommberger et al., 1997), увеличение длительности non-REM сна (Kushikata et al., 1998, 1999)

Интерлейкин-2 – агнедония, снижение внимания и памяти (Anisman et al., 1999), депрессия (Maes et al., 1995)

«Психологические» эффекты провоспалительных цитокинов (2)

Интерлейкин-6 – усталость, депрессия (Frommberger et al., 1997; Maes et al., 1995; Song et al., 1998)

ФНО-альфа – анорексия (Wilson et al., 2002) увеличение длительности non-REM сна (Spath-Schwalbe et al., 1998)

Интерферон-гамма – усталость, суицидальное поведение (Wilson et al., 2002), депрессия (Frommberger et al., 1997; Maes et al., 1995; Song et al., 1998)

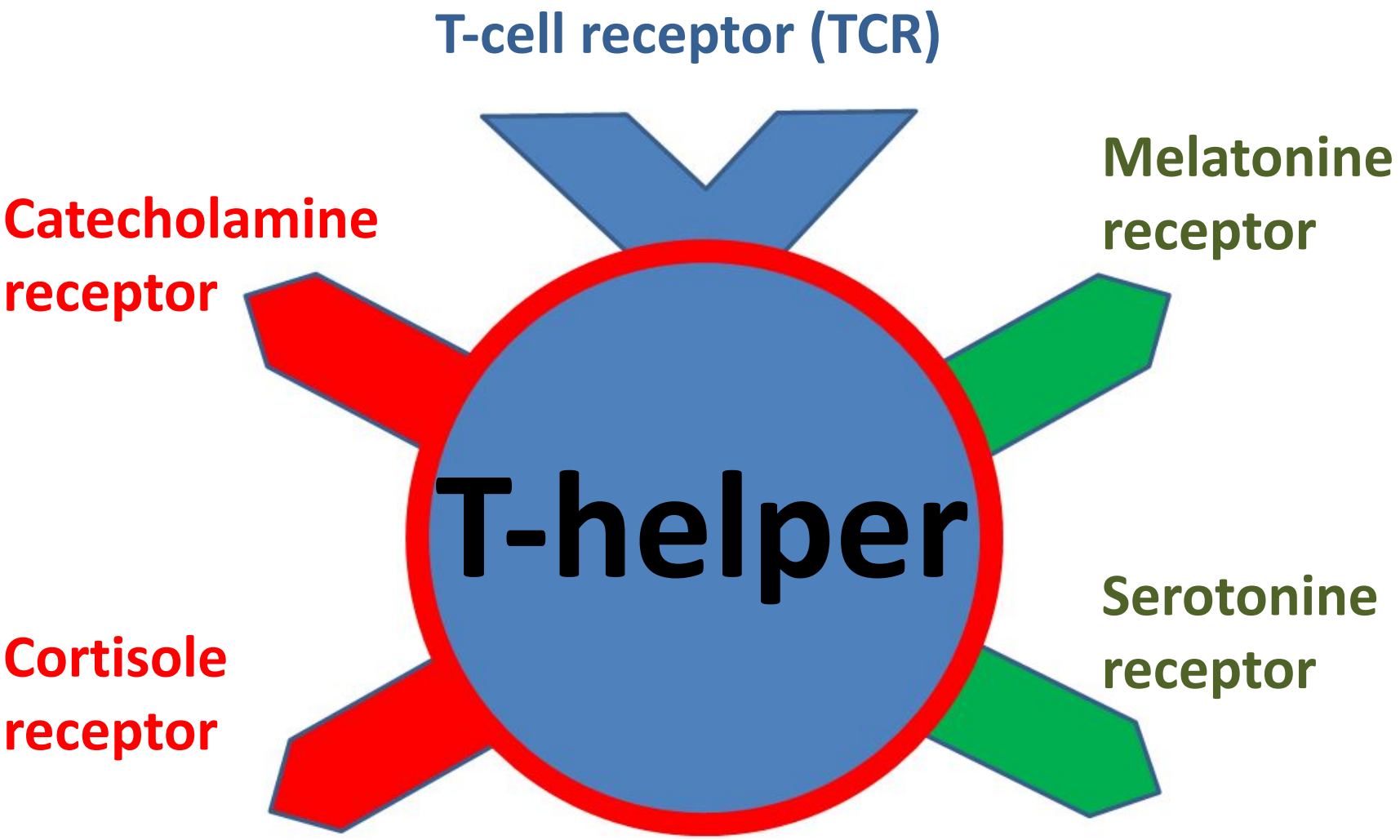
Удовольствие усиливает иммунитет

* **Открытие сотрудникиов Израильского технологического института в Хайфе помогло объяснить, почему плацебо работает и в терапии инфекционных заболеваний.**
* **Поскольку дофамин- продукт нейронов вентрально-тегментальной области (ВТО) не проникает через гематоэнцефалический барьер, исследователей заинтересовал сигнальный путь, активирующий иммунную систему. Наиболее вероятным кандидатом казалась симпатическая нервная система, поскольку она связана с ВТО и иннервирует все лимфоидные органы.**
* Ben-Shaanan et al., Activation of the reward system boosts innate and adaptive immunity // Nature Medicine, 2016; doi:10.1038/nm.4133

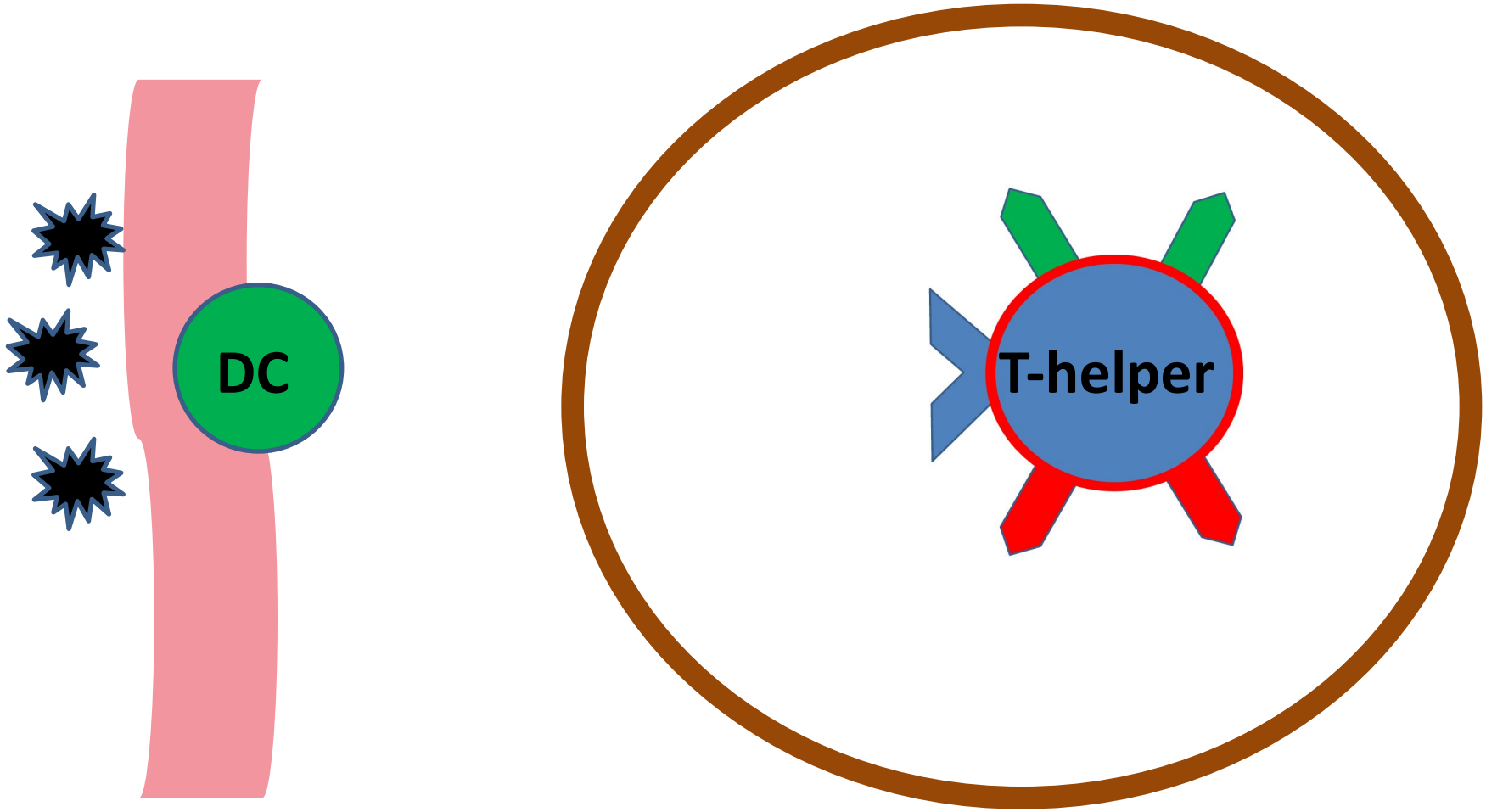
Иммунная система принимает участие в регуляции нейрональных связей и социального поведения.

* Нахождение в тесном сообществе активирует иммунные механизмы даже в отсутствие инфекций, а изоляция, напротив, подавляет их.
* Таким образом, иммунная система оказалась важным регулятором социального поведения, и ряд поведенческих черт мог появиться в процессе эволюции в результате борьбы иммунитета с инфекциями. «Это звучит дико, но, возможно, мы представляем собой лишь многоклеточные поля боя двух древних сил: патогенов и иммунной системы. Часть нашей личности может на самом деле находиться под контролем иммунитета», - пояснил руководитель работы Джонатан Кипнис (Jonathan Kipnis).
* Полученные результаты могут значительно повлиять на понимание причин расстройств аутического спектра и шизофрении, а также на подходы к терапии этих состояний.

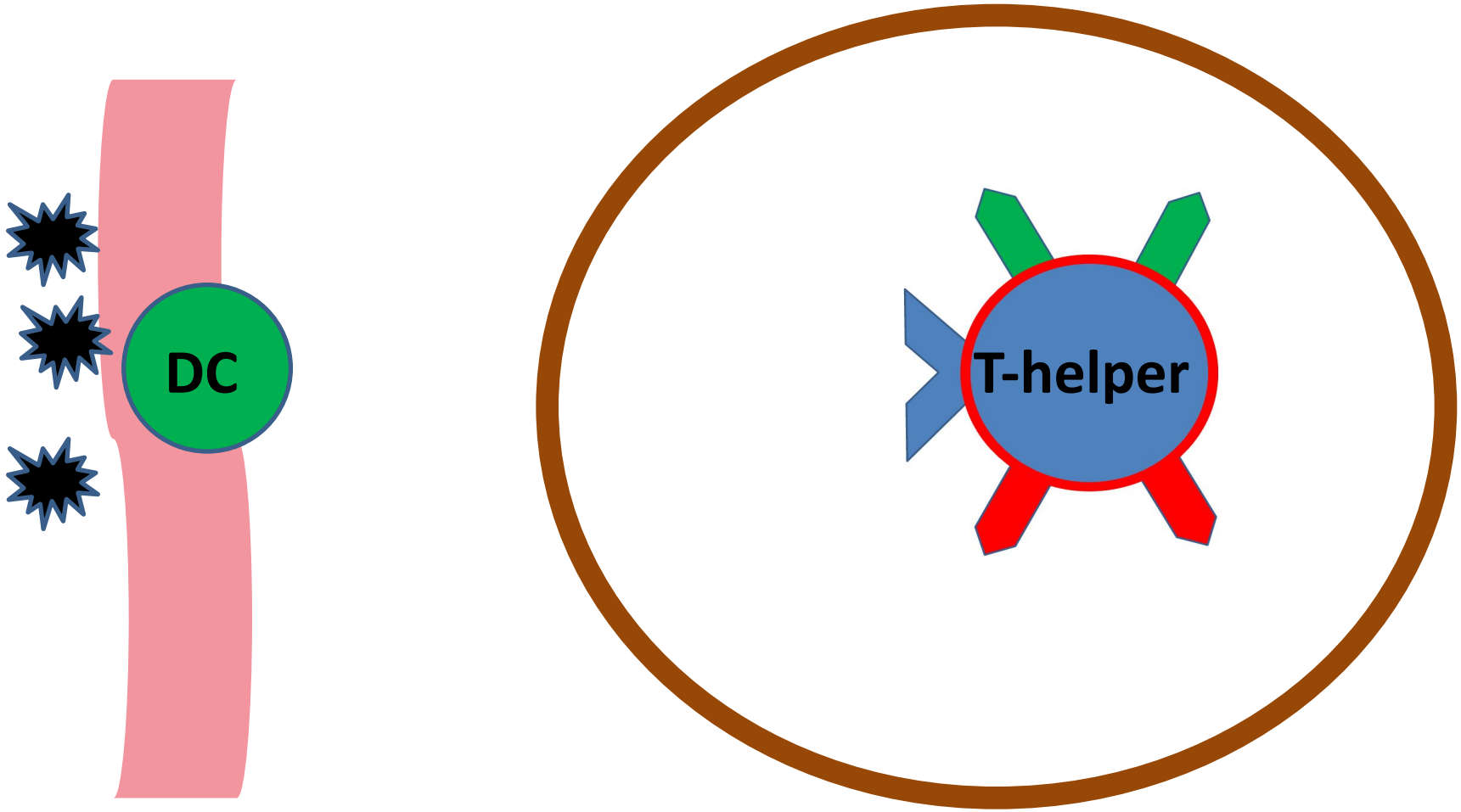
* *Anthony J. Filiano et al., Unexpected role of interferon-γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour // Nature, 2016; doi:10.1038/nature18626*


T-cell receptor (TCR)
Melatonine receptor
Catecholamine receptor
T-helper
Serotonine receptor
Cortisole receptor

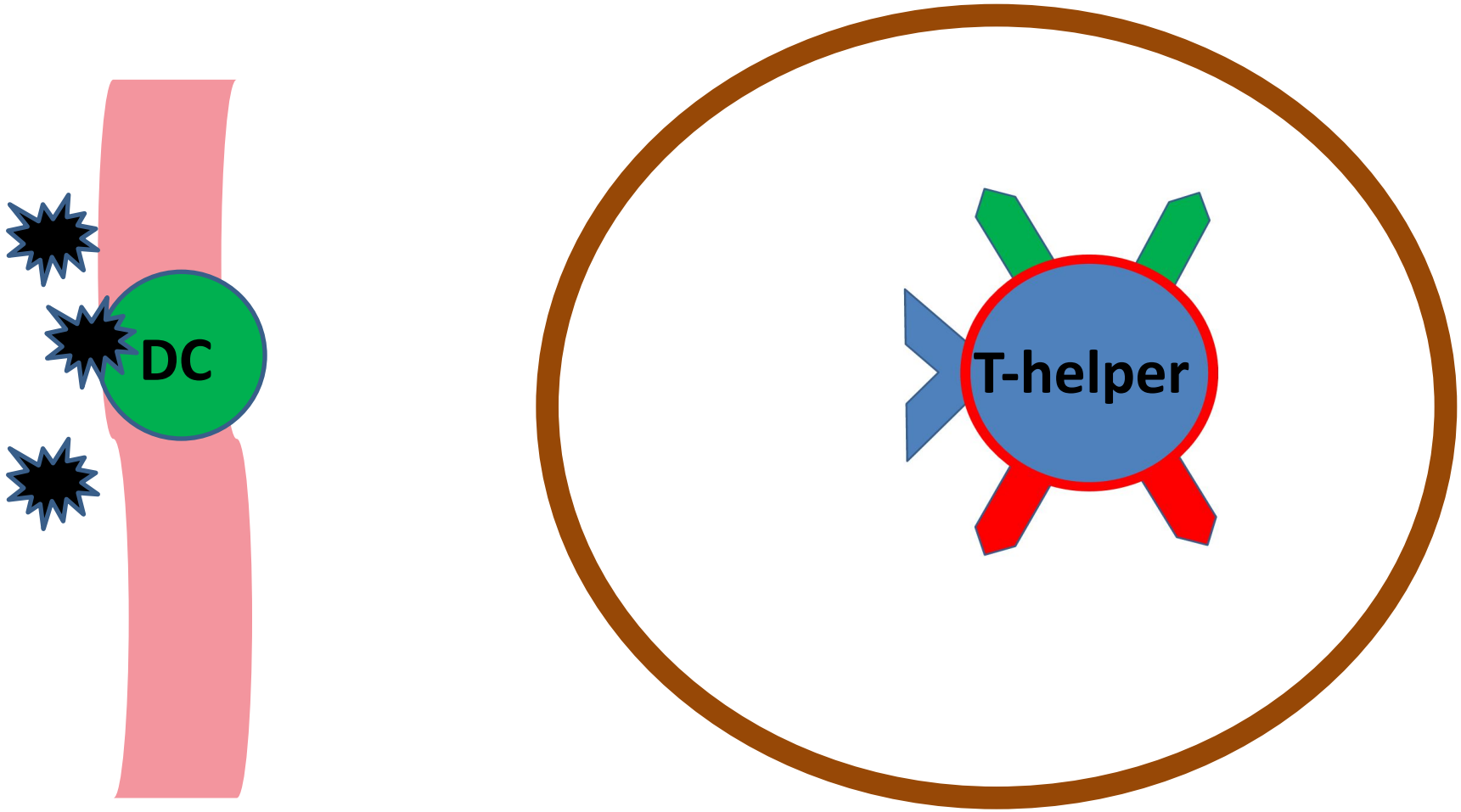
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



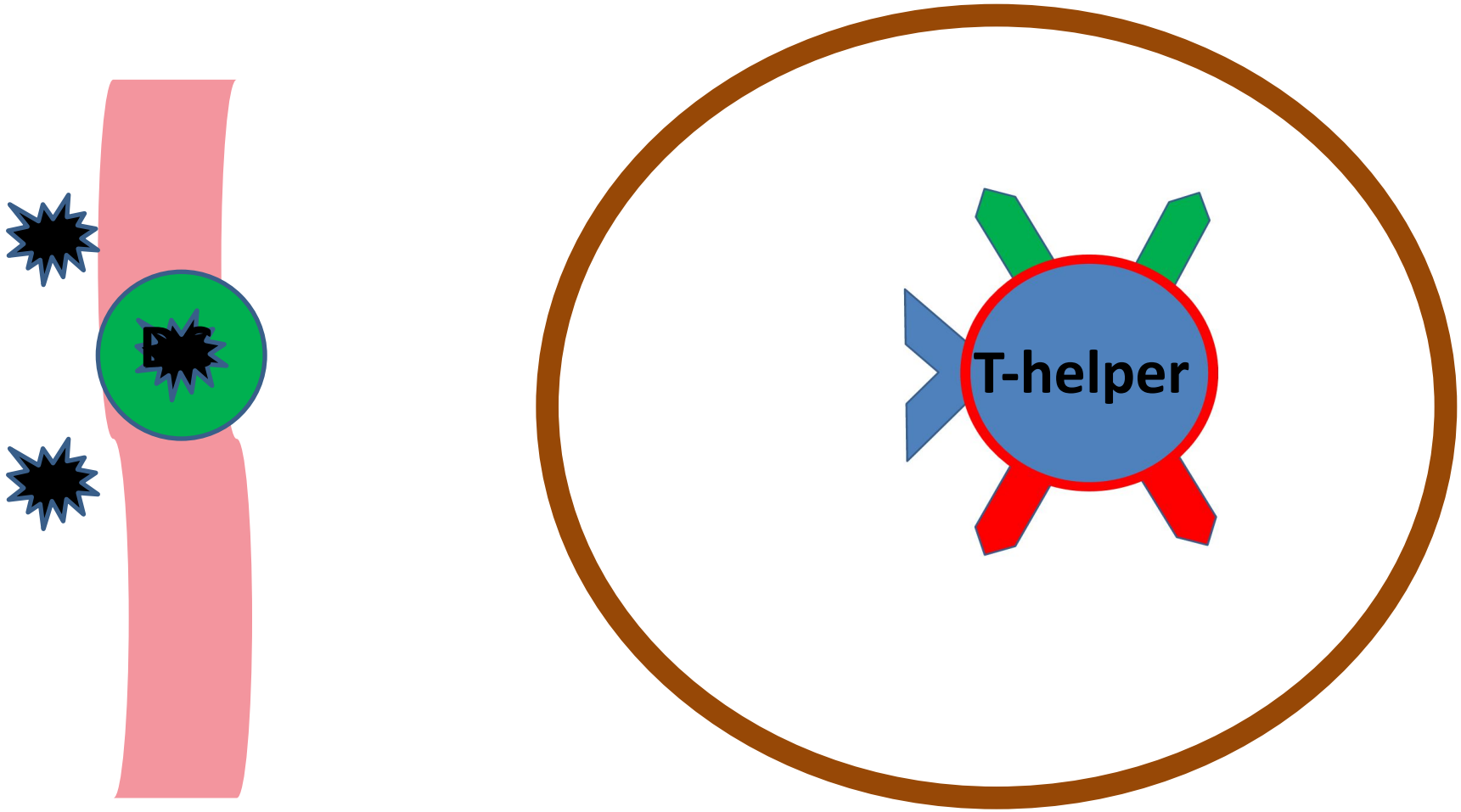
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



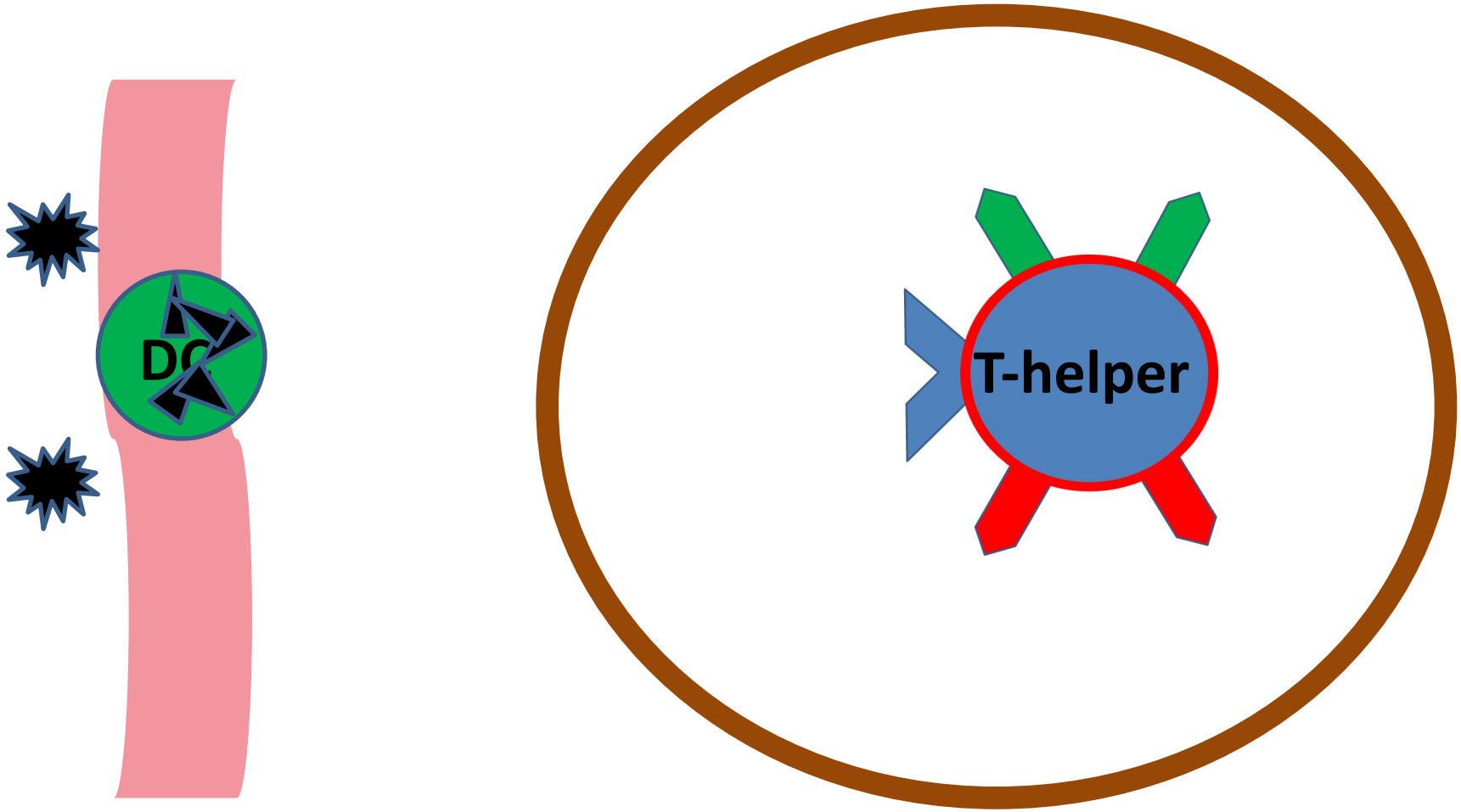
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



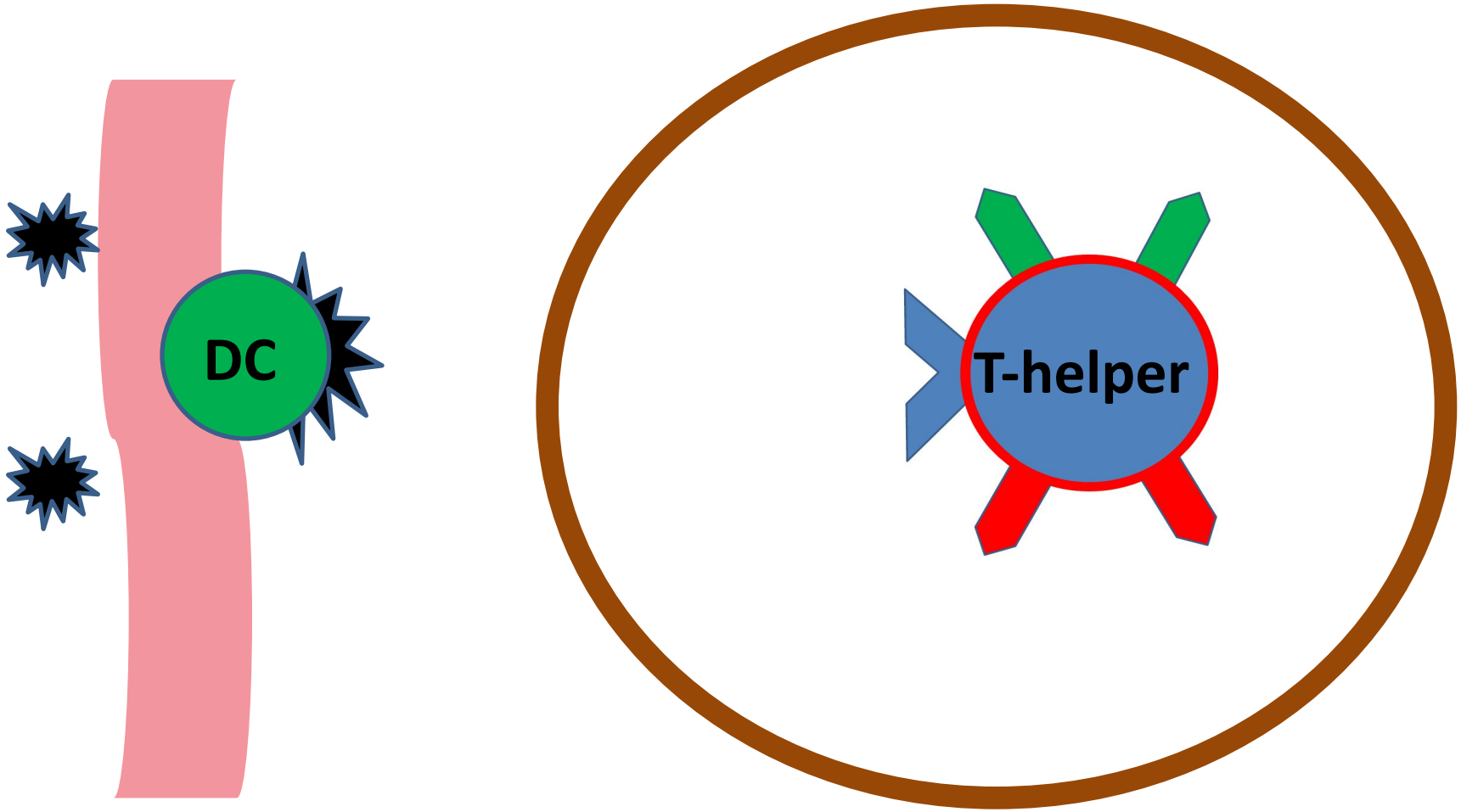
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



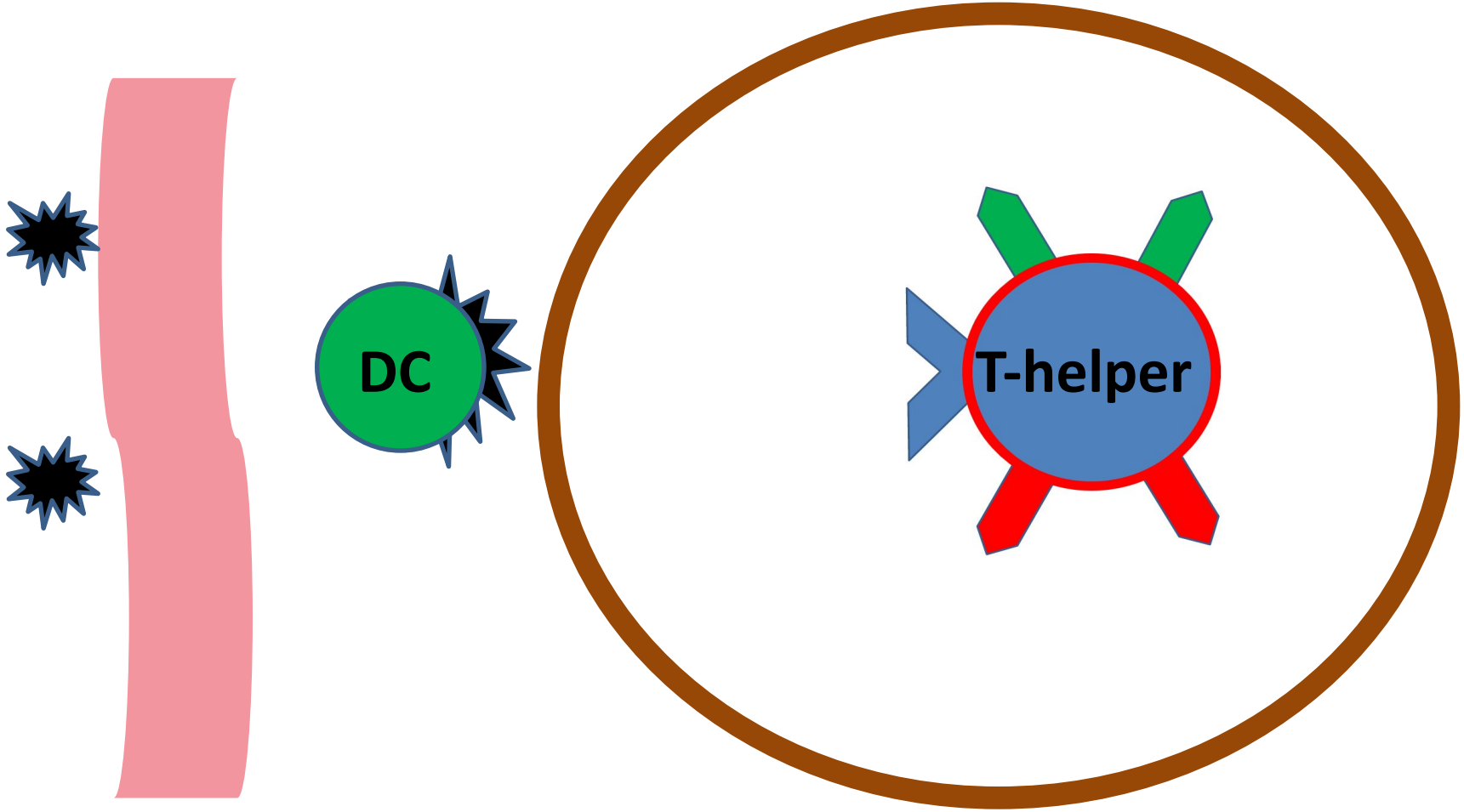
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



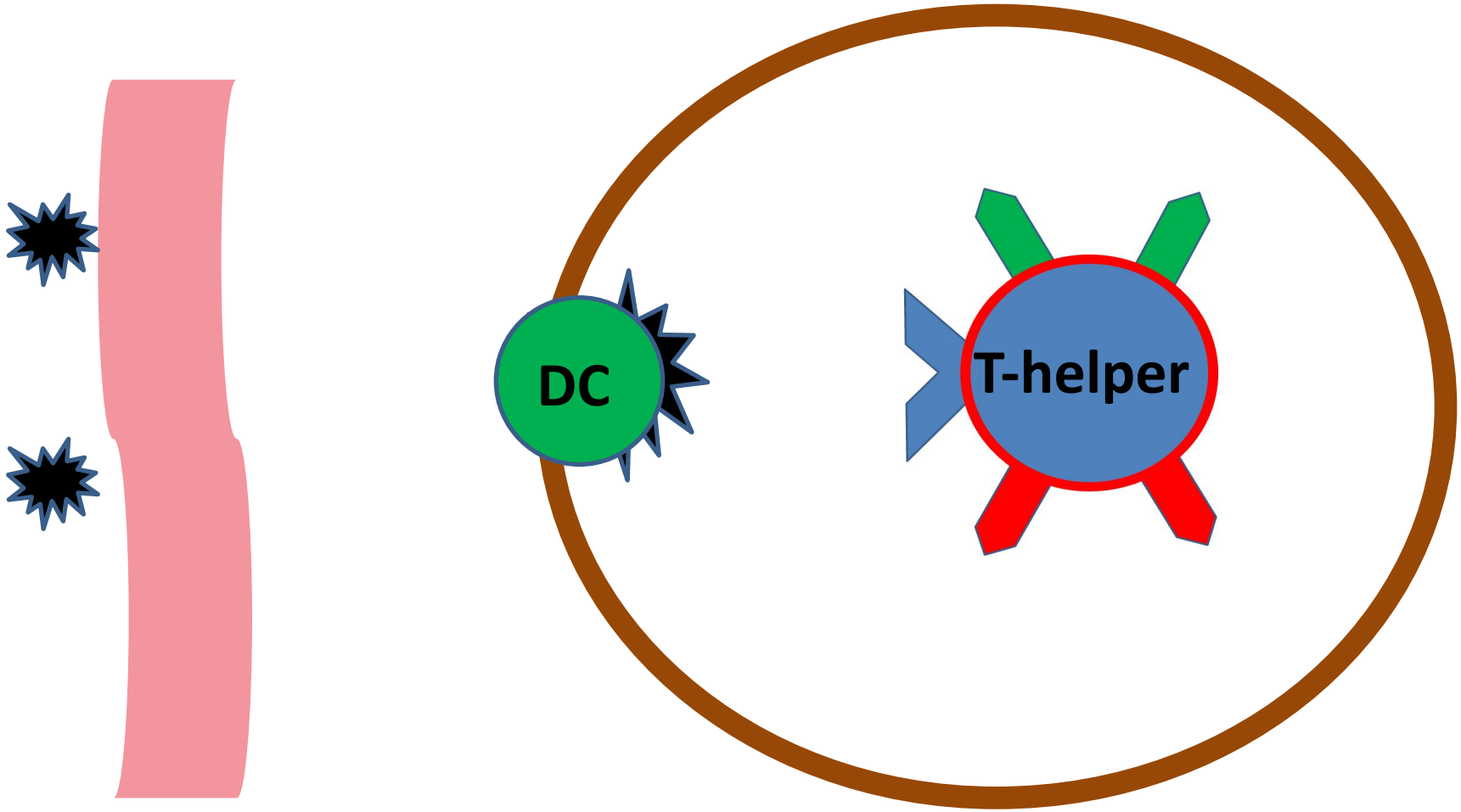
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



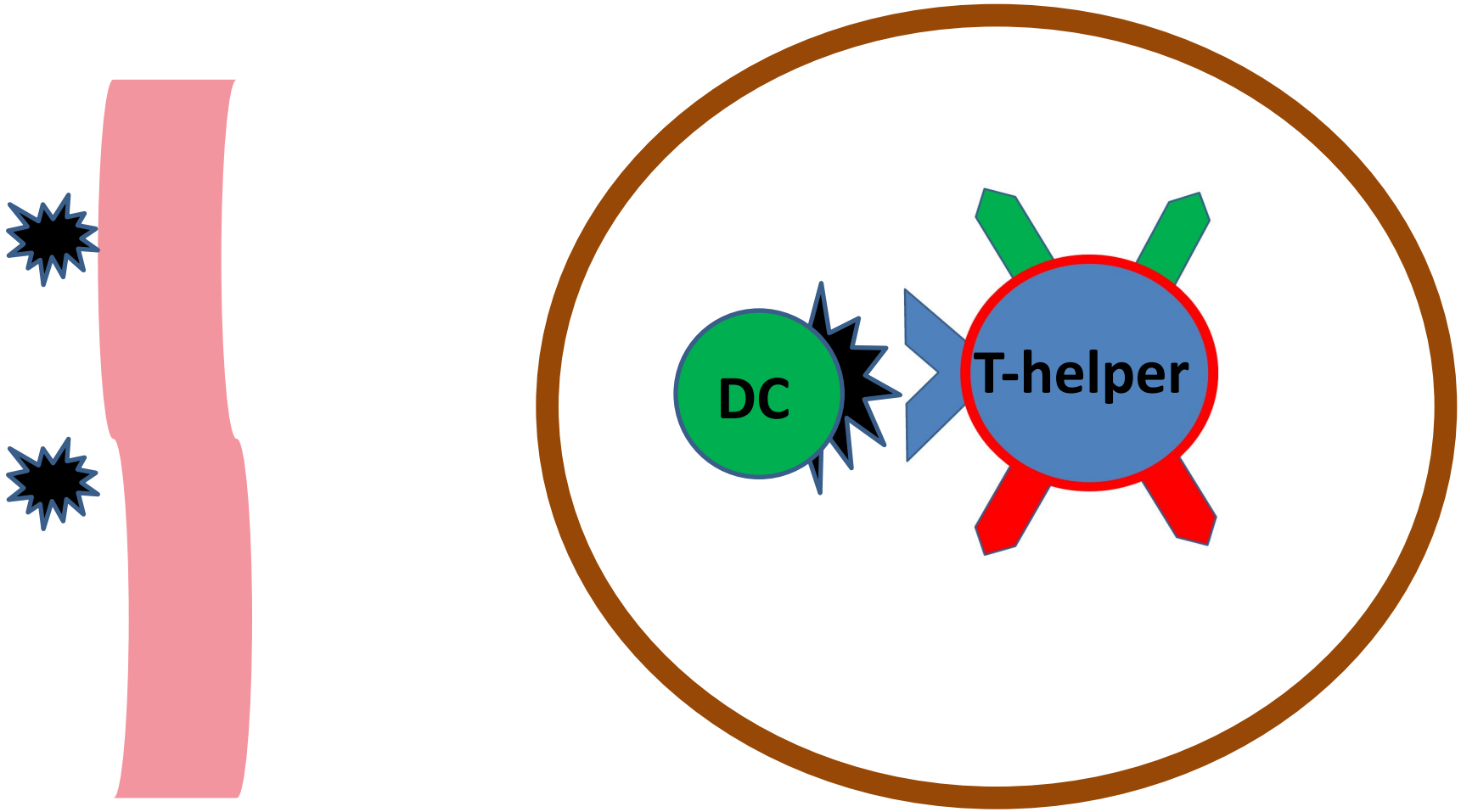
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



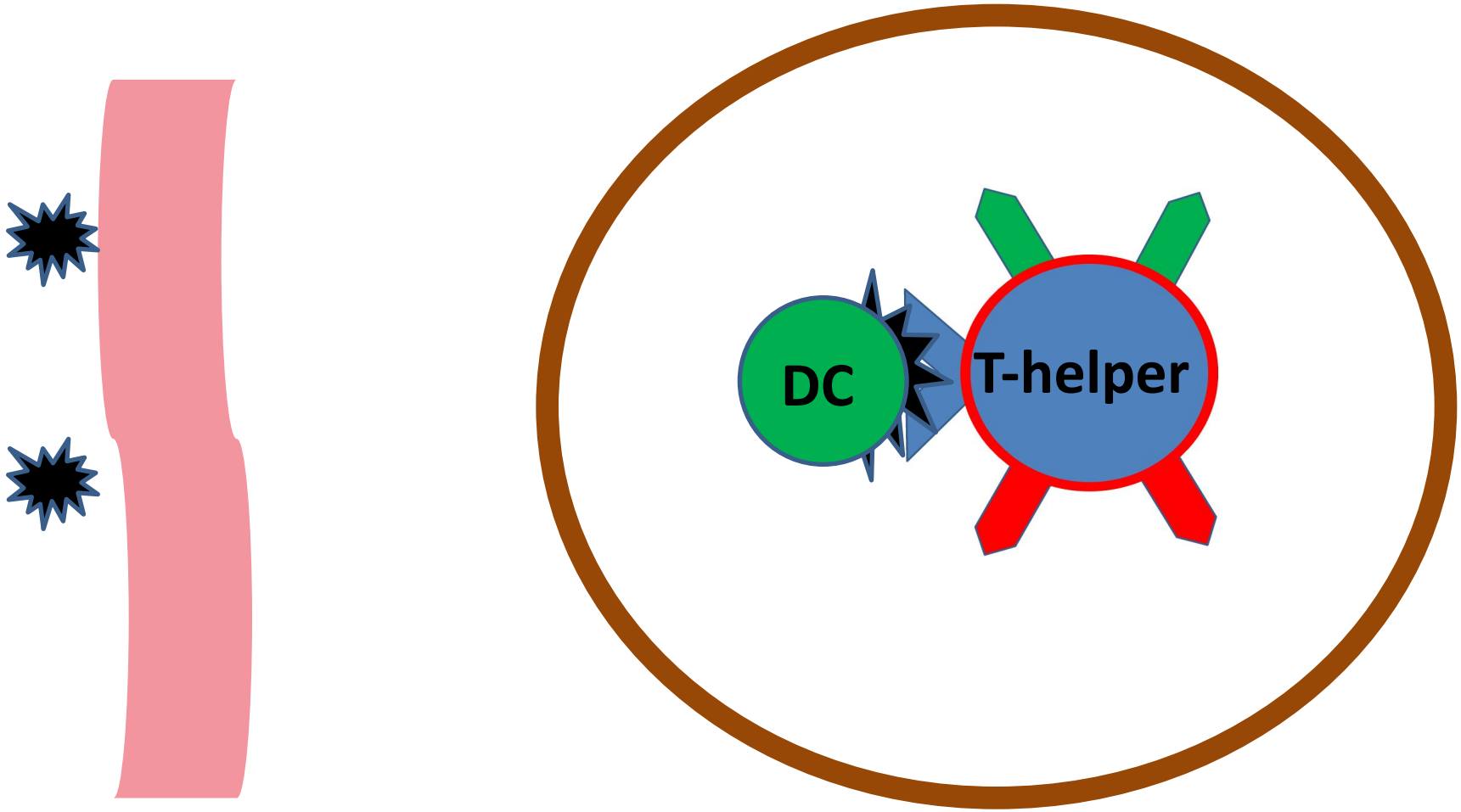
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



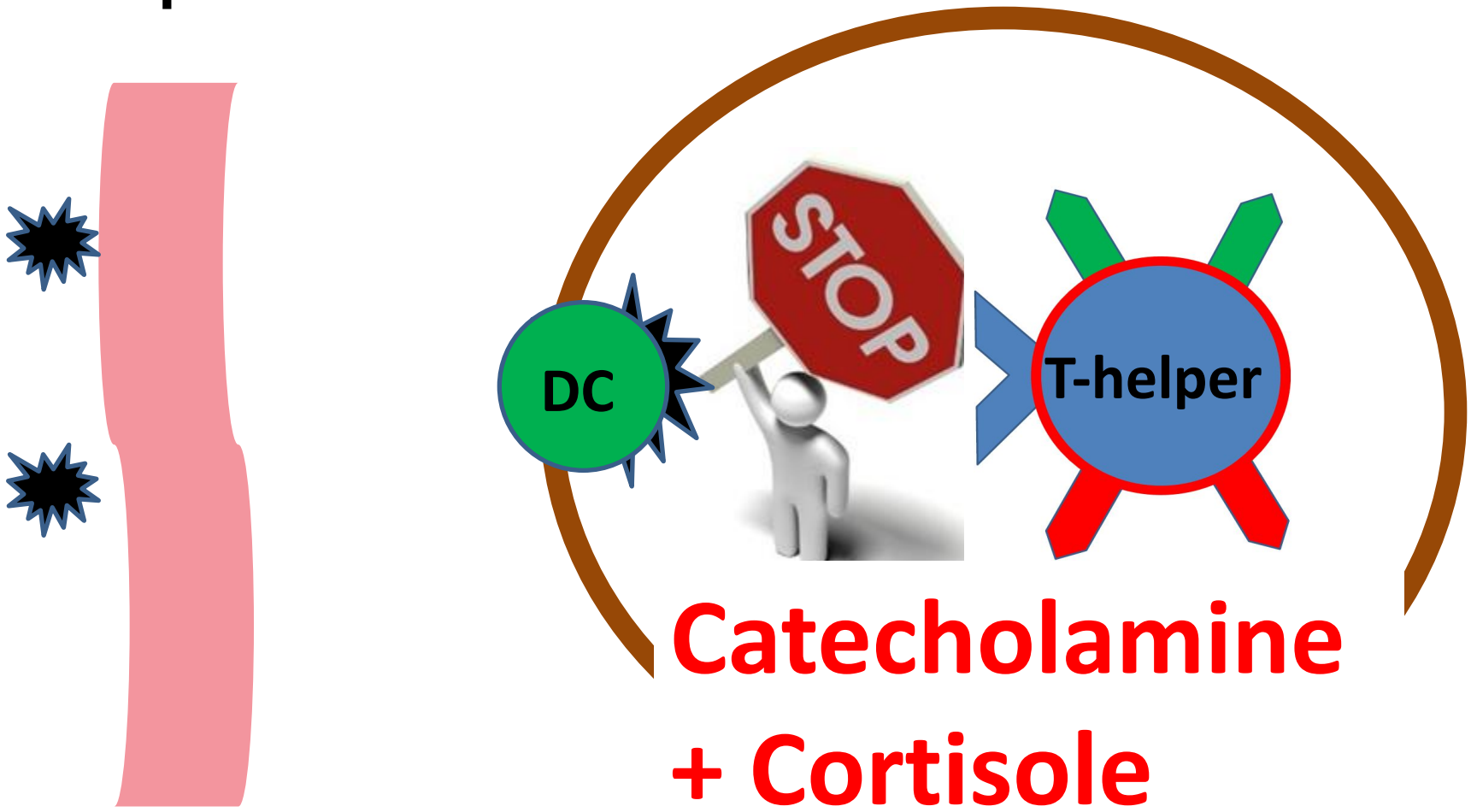
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



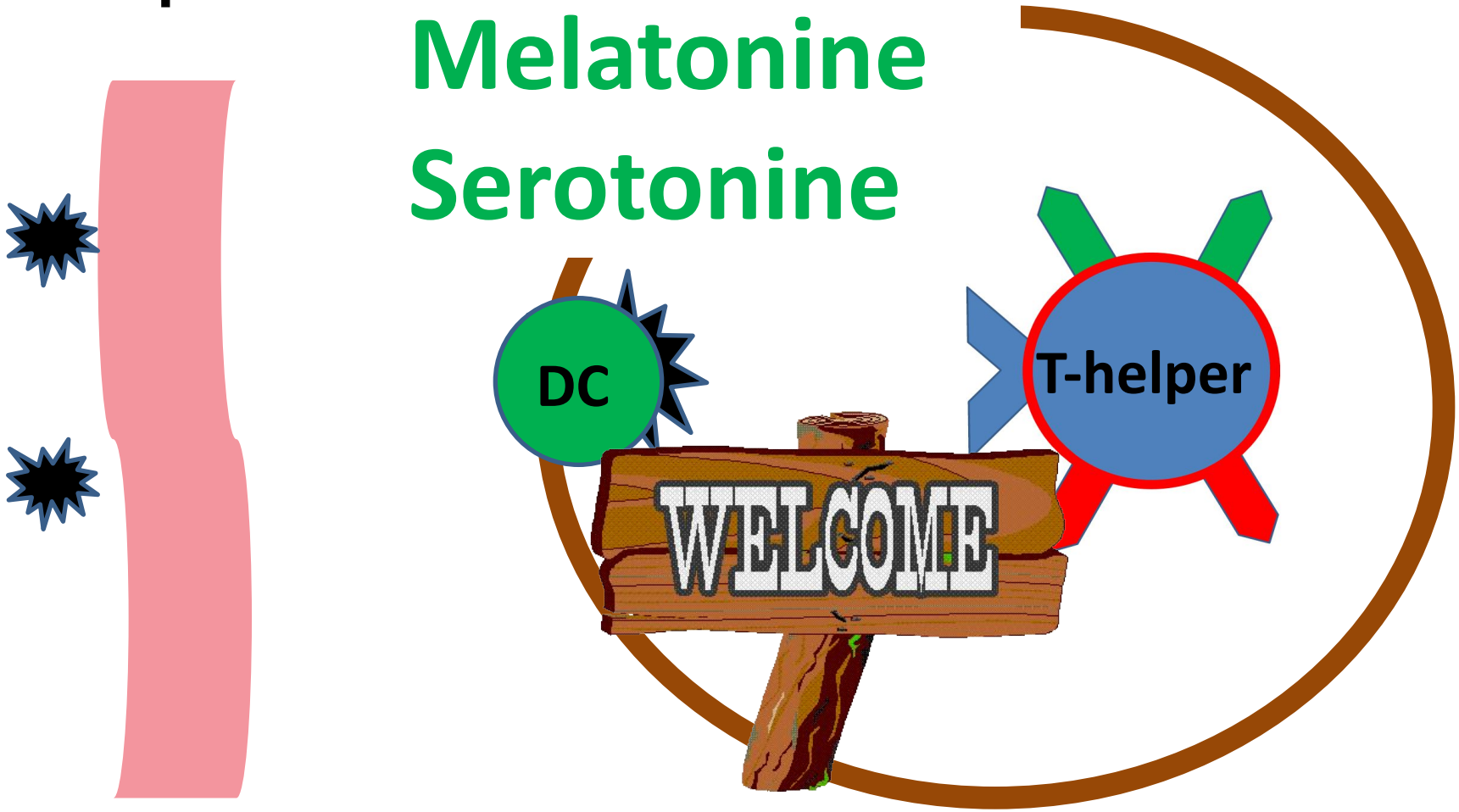
Нормальное течение презентации антигена, захваченного дендритной клеткой слизистой оболочки. Дендритная клетка мигрирует в регионарный лимфатический узел, где презентирует аниген Т-хелперу.



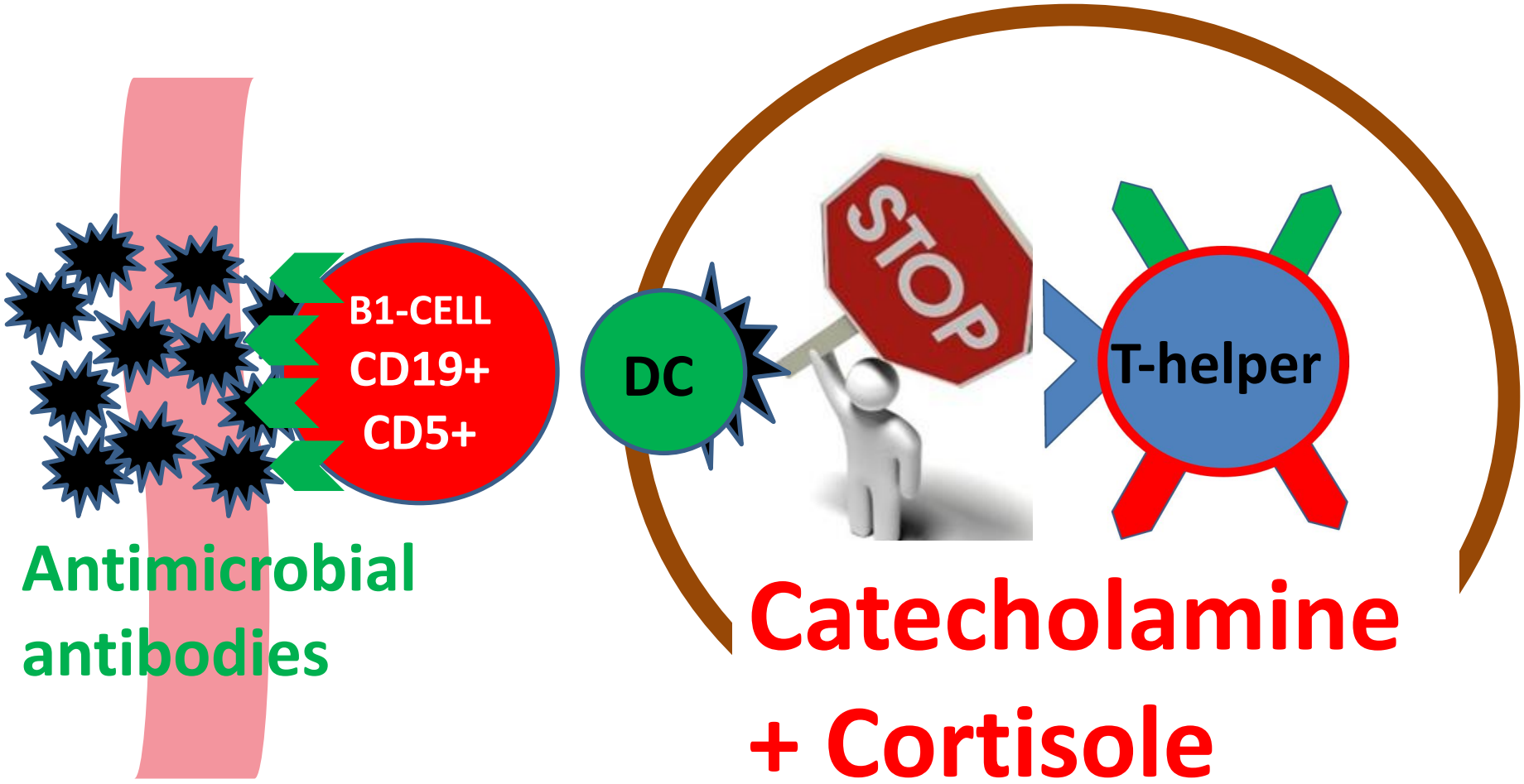
Презентация антигена дендритной клеткой Т-хелперу «не предусмотрена» в состоянии стессорного ответа на опасность.



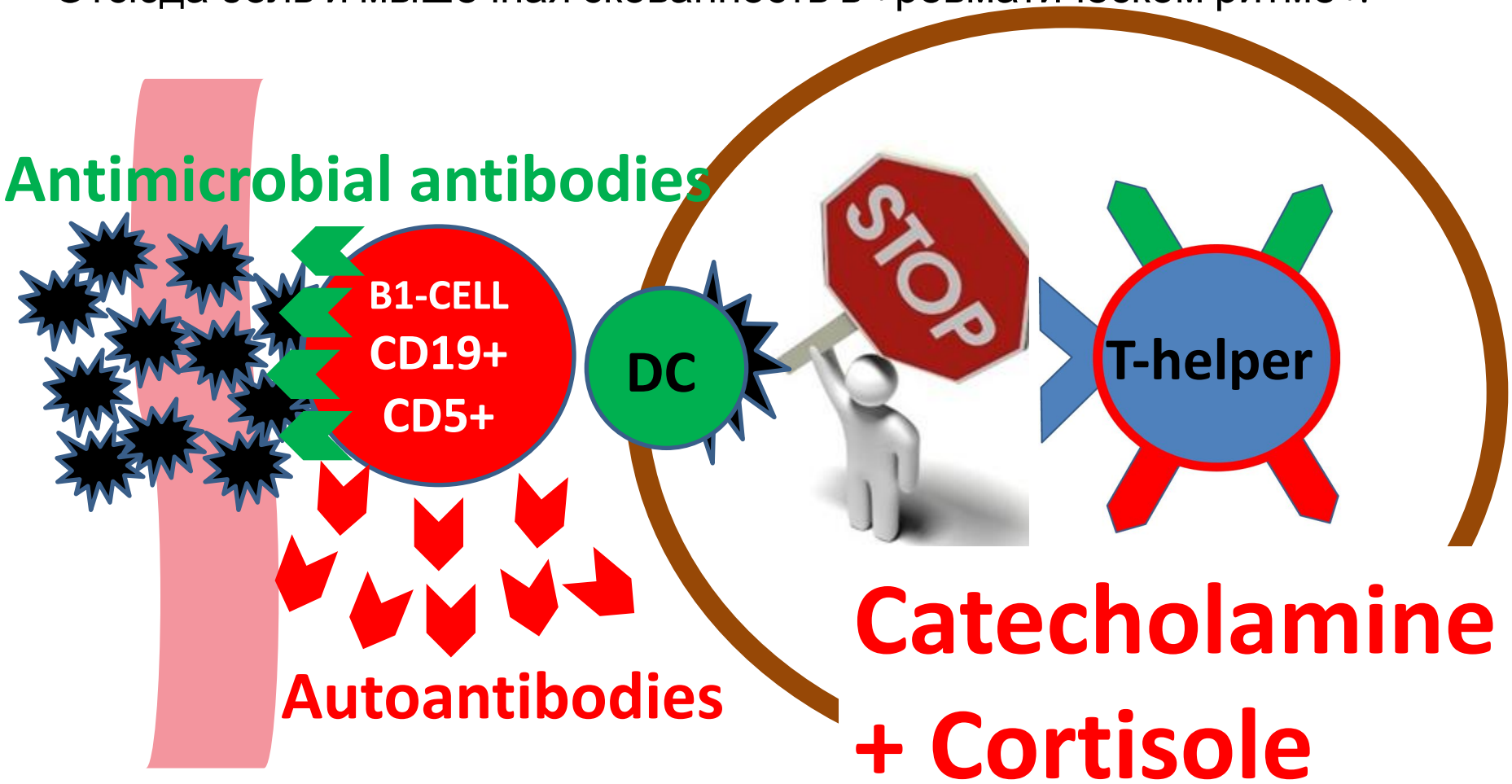
Презентация антигена дендритной клеткой Т-хелперу «не предусмотрена» в состоянии стессорного ответа на опасность.



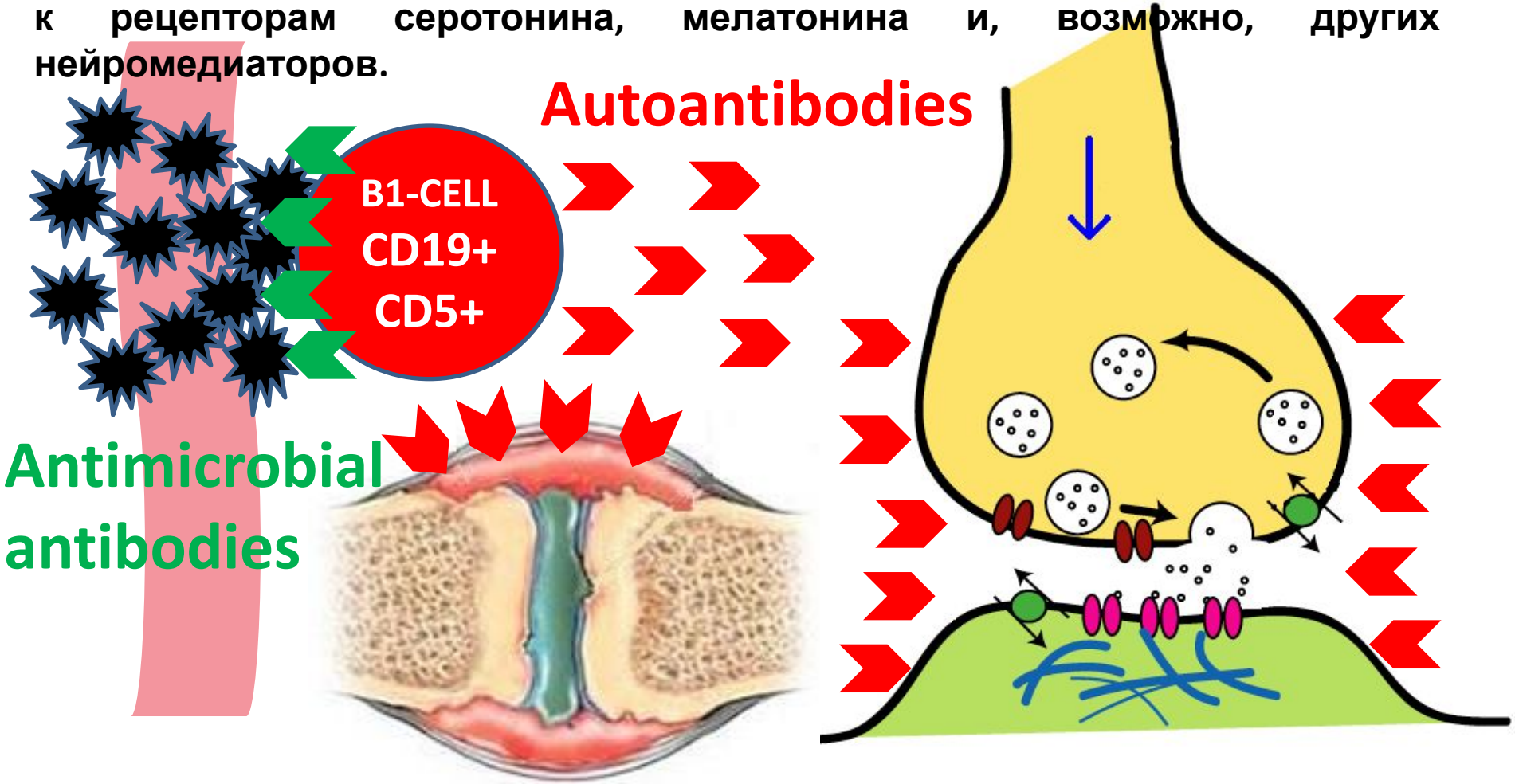
Эти воспалительные процессы требуют иммунного ответа в обход блокированного звена «дендритная клетка-Т-хелпер». **Отсюда компенсаторное повышение продукции и активности «специализированных» В-лимфоцитов CD19+CD5+.**



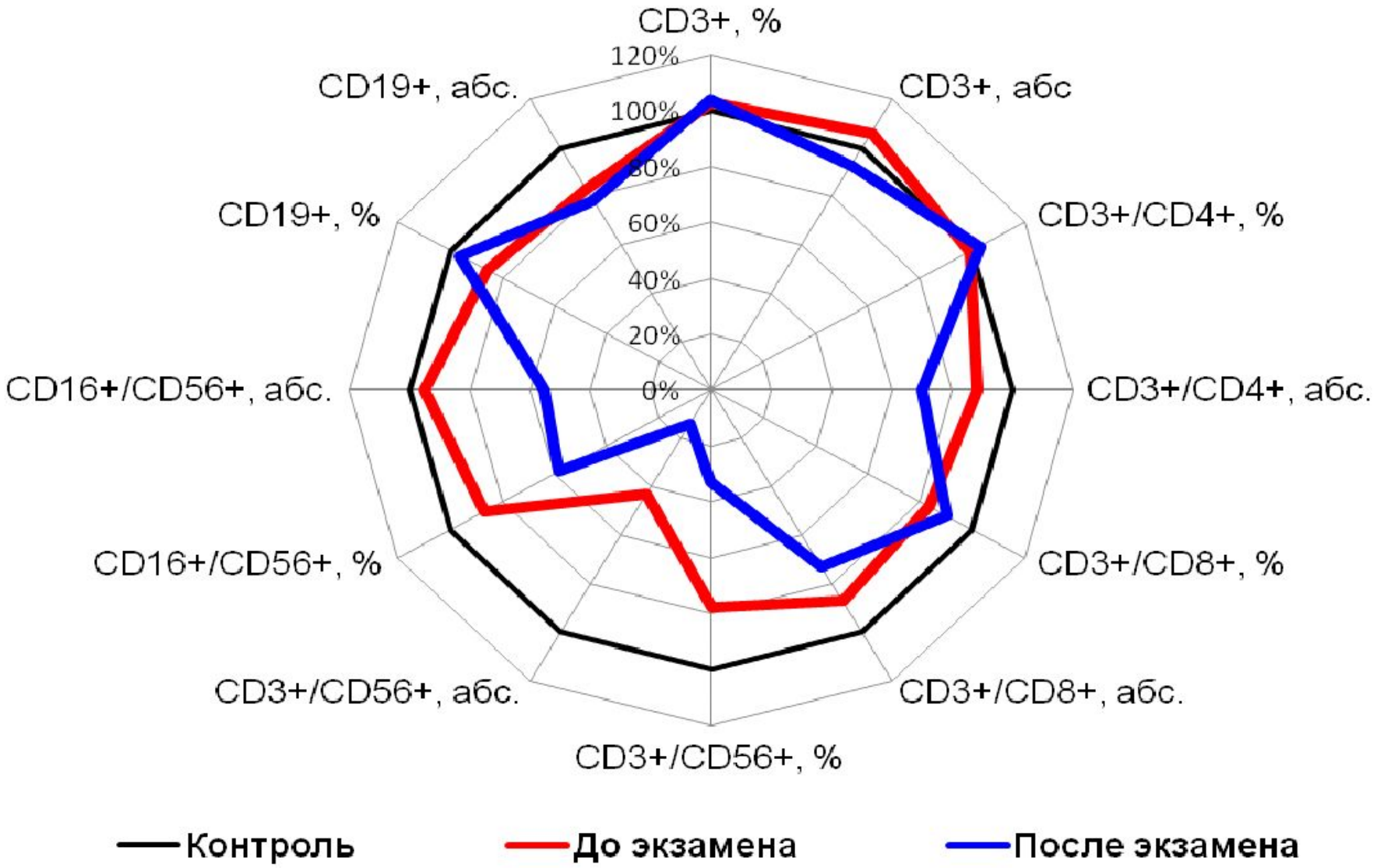
На фоне активации клеток CD19+CD5+ и инфекционных процессов развивается картина, напоминающая реактивный артрит, протекающий без поражения собственно суставов, но с воспалением энтезисов. Отсюда боль и мышечная скованность в «ревматическом ритме».



CD19+CD5+ клетки ассоциируют с аутоиммунными процессами. В частности, рядом исследователей отмечалась способность CD19+CD5+ к продукции антител к нейромедиаторам, гормонам и их рецепторам. По-видимому, при активации клеток CD19+CD5+ нарастает **продукция аутоантител к рецепторам серотонина, мелатонина и, возможно, других нейромедиаторов.**



Коэффициенты отклонения от контроля показателей иммунограмм студентов до и после экзамена (Лавров О.В.,докт.дисс.2013г.)



Примеры болезней первичного иммунодефицита у взрослых.

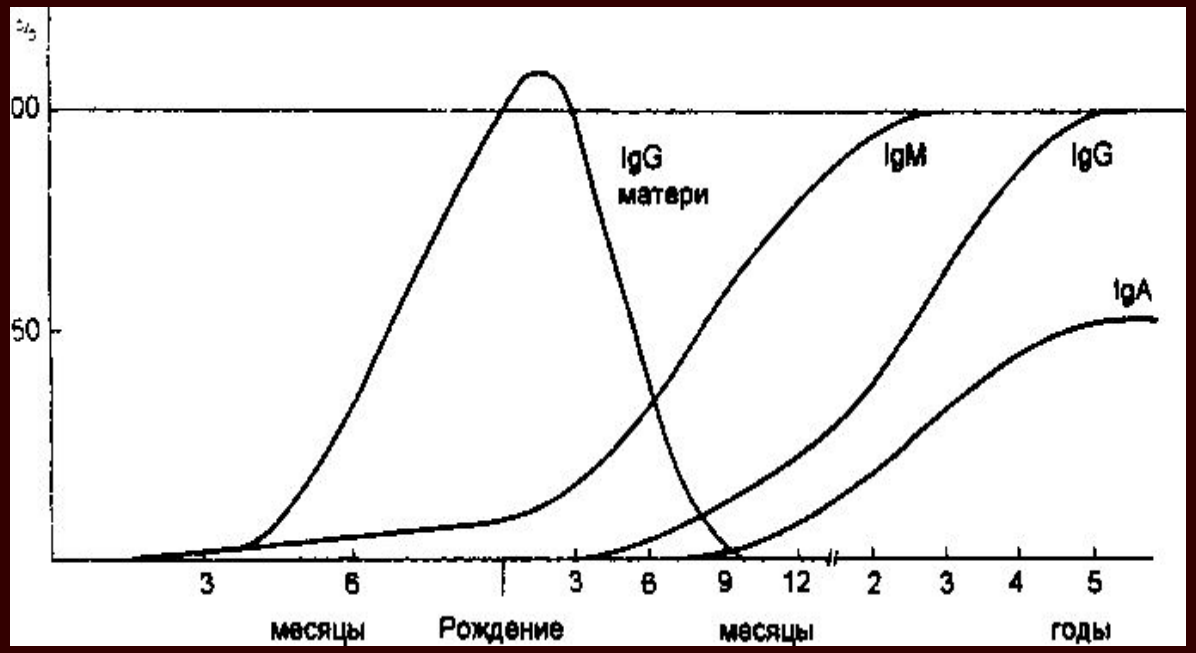
Начало в детстве, продолжение в зрелом возрасте	**Отстроченное проявление болезни, типичной для детского возраста**	Начало обычно в зрелом возрасте
•Общая вариабельная иммунная недостаточность •Дефицит IgA •Дефицит субкласса IgG •Дефициты комплемента •Сцепленная с Х-хромосмой агаммаглобулинемия •Хроническая гранулематозная болезнь •Синдром Вискотта-Олдрича •Атаксия-телеангиоэктазия •Недостаточность адгезии лейкоцитов	•Дефицит аденозиндезаминазы •Синдром Вискотта-Олдрича •Сцепленная с Х-хромосмой агаммаглобулинемия •Хроническая гранулематозная болезнь	•Общая вариабельная иммунная недостаточность •Дефицит IgA •Дефицит субкласса IgG •Дефициты комплемента

1.Иммунитет раннего постнатального периода –физиологический ИД

2. **к моменту рождения адаптивный иммунитет не сформирован,**

3.у Т-клеток пока ограничена способность к распознаванию АГ,

4.ограничение Т-клеточного контроля за гуморальным звеном и фагоцитозом, ↓ ИНФ-гамма.

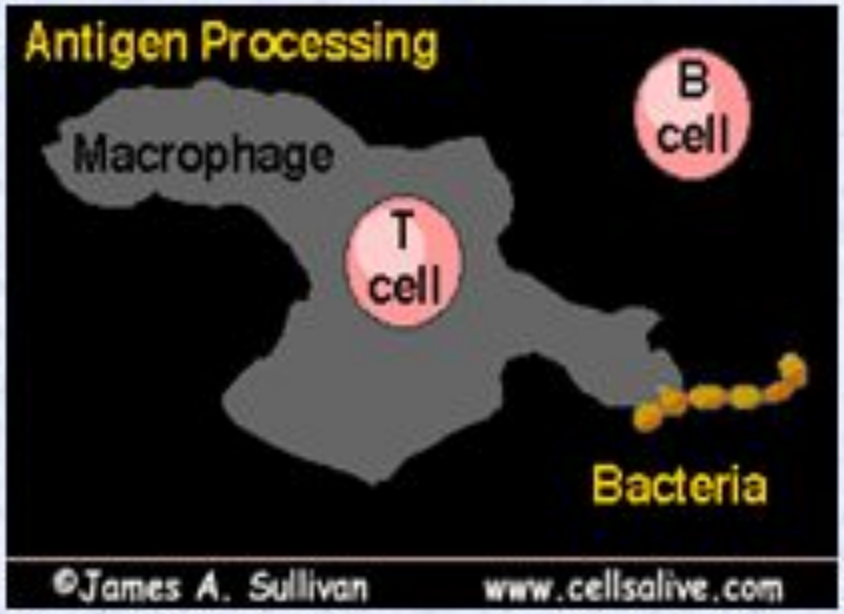


Изменение концентрации иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови человека на ранних этапах онтогенеза.

За 100 % принят средний уровень соответствующих иммуноглобулинов у взрослых

Таким образом, у детей 1-го года жизни (отчасти и позже) в связи с незавершенностью становления ИМ развиваются разнообразные признаки ИД

Особенности В-лимфоцитов плода и новорожденного ребенка:

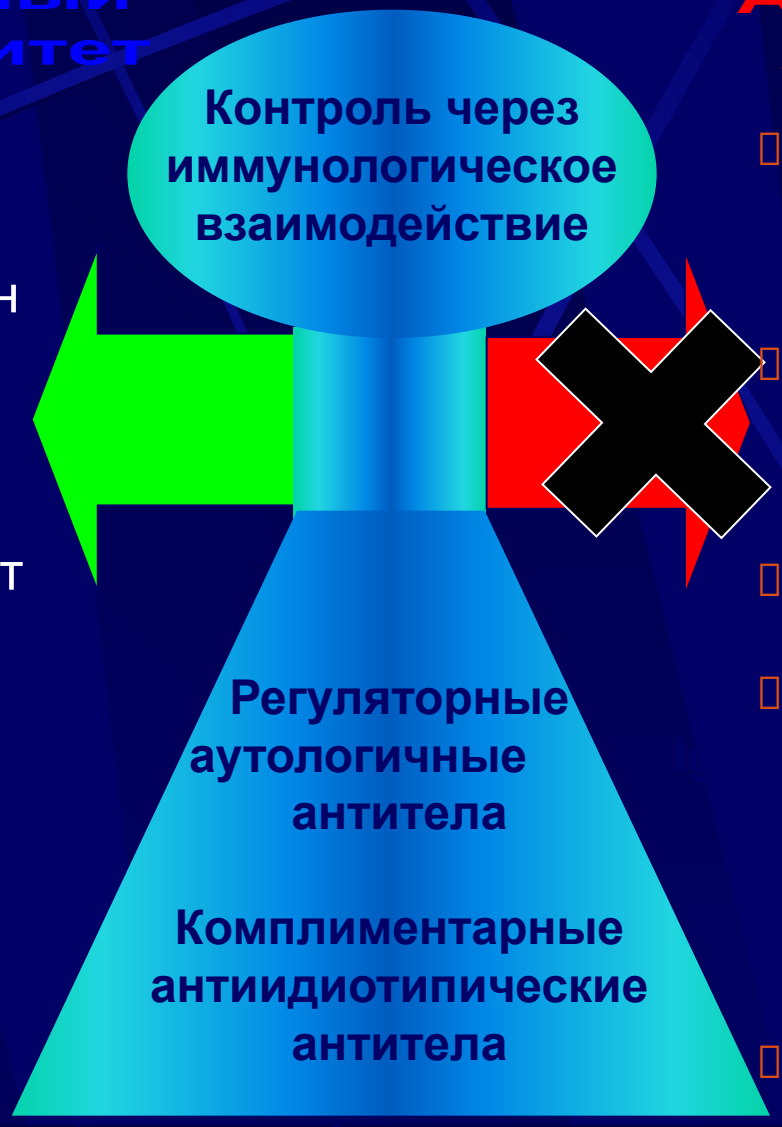


- В-лимфоциты плода способны к синтезу IgM.
- Затруднена реаранжировка генов и изотипическое переключение синтеза с IgM на IgG.
- Плод получает IgG от матери трансплацентарно после 35-ой недели внутриутробного развития.
- При воздействии высоких доз антигена неонатальные В-лимфоциты гибнут путем апоптоза.

Аутоиммунитет – физиология и патофизиология

Естественный аутоиммунитет

- Иммунный ответ на нативный тканевый антиген
- Производство аутоантител (IgM, IgG)
- Активация иммунокомпетентных клеток
- Элиминация аутоантигенов
- Поддержание иммунного баланса



Аутоиммунное заболевание

- Неконтролируемый иммунный ответ на нативный тканевый антиген
- Патологически повышенное производство аутоантител
- Усиленная активация комплемента
- Нарушение функционирования органов в результате отложения иммунных комплексов, блокады рецепторов, воспаления
- Нарушение нормальной гуморальной/ клеточной защиты

Malsiam-atrophy syndrome

В 30% случаев нарушения фертильности неизвестной этиологии вызываются антиспермальными антителами, антителами к zona pellucida и антиовариальными антителами.

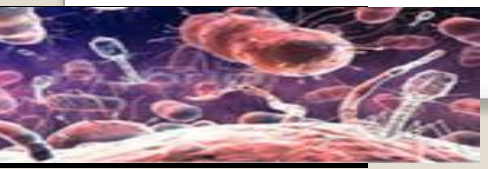
- **Антиовариальные антитела (АОА)** – антитела к тканям яичника. В 35-70% АОА встречаются у женщин с преждевременной яичниковой недостаточностью и необъяснимым бесплодием.

Рекомендуется определять АОА у женщин:

1. с преждевременной яичниковой недостаточностью,
2. с необъяснимым бесплодием;
3. с повышенным ФСГ на 3-й день цикла;
4. с низким ответом на стимуляцию гонадотропинами

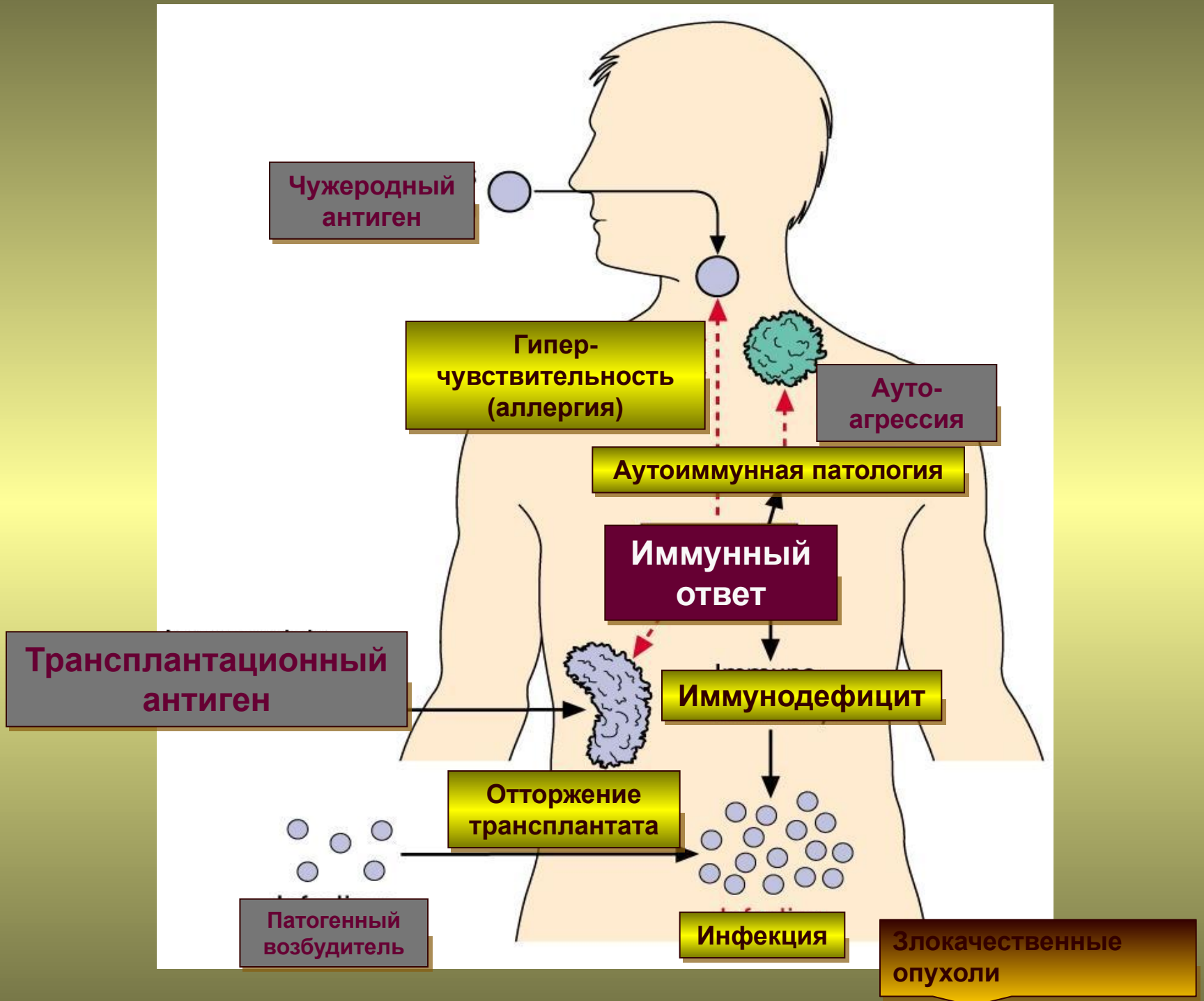
- **Антитела к Zona pellucida (антизоновые антитела)**
- **Антиспермальные антитела (АСА)** – антитела, направленные против антигенов мембраны сперматозоидов, которые могут нарушать ее функциональную целостность.

Диагностика аутоиммунного бесплодия



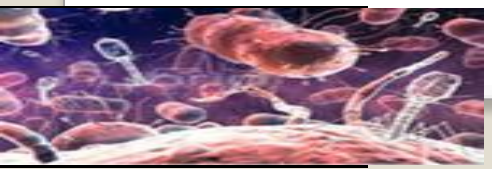
Из монографии «Дисбиоз кишечника» под ред.А.Н.Суворова с соавт.Спб, 2013 год

Нейромедиаторы и гормоны	микроорганизмы
серотонин	E.Coli,Bac.cereus,Bac.subtilis,Enterococcus faecalis, Streptococcus faecalis и др.
норадрепналин	Bac.subtilis,proteus vulgaris
дофамин	Bac.cereus,Bac.subtilis,proteus vulgaris,E.Coli,Staphilococcus aureus
амфетамин	Симбиотическая флора кишечника
инсулин	E.Coli
β-эндорфин	Amoeba proteus
соматостатин	E.Coli,Bac.subtilis
эстрадиол	Симбиотическая флора кишечника
прогестерон	Candida albicans

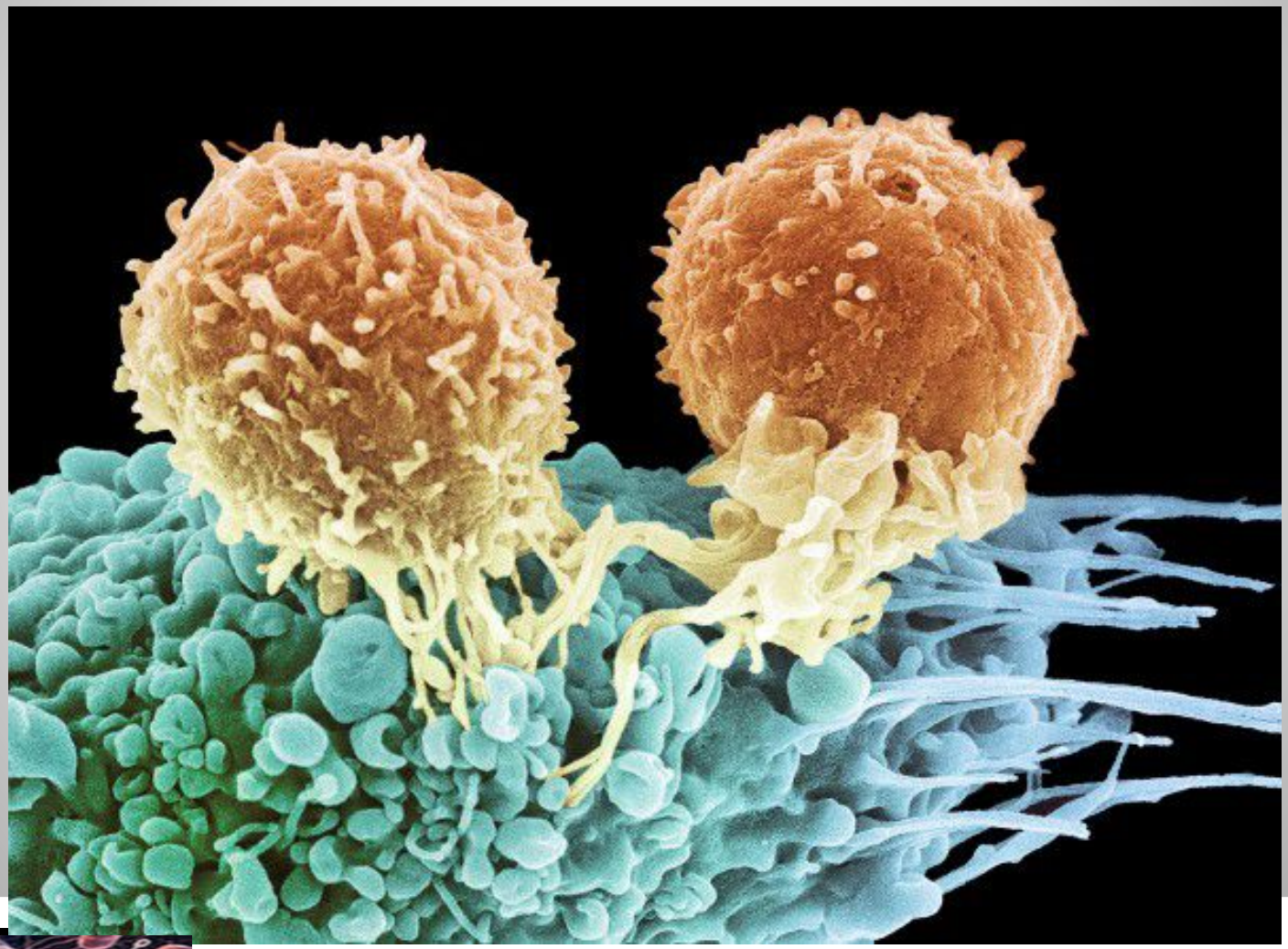

Чужеродный антиген
Гипер-чувствительность (аллергия)
Ауто-агрессия
Аутоиммунная патология
Иммунный ответ
Трансплантационный антиген
Иммунодефицит
Отторжение трансплантата
Патогенный возбудитель
Инфекция
Злокачественные опухоли

- феномен «ускользания» («escape»)

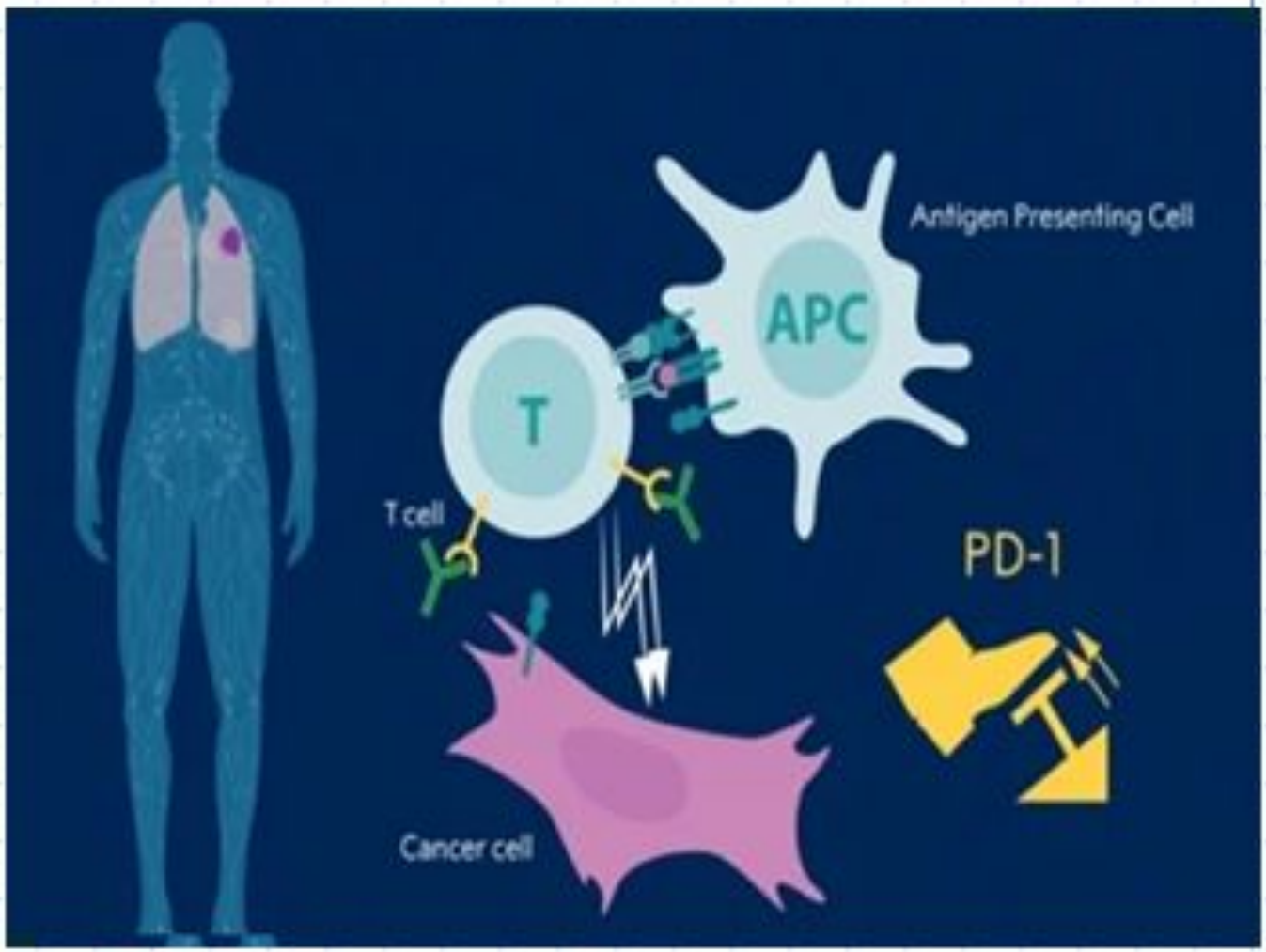
- постоянные мутации опухолевых антигенов, когда в результате отбора сохраняются только те опухолевые клетки, которые способны меняться постоянно и с большой скоростью,
- маскировку опухолевых антигенов избытком антител или иммунных комплексов,
- индукция апоптоза активированных Т-клеток при контакте с опухолевой клеткой через Fas/APO1/CD95 лиганд.
- снижение или полную блокаду рецепторов Т киллеров антителами к противоопухолевым антигенам,
- снижение или блокаду рецепторов для ИЛ-2 и НК клеток через аденозиновые рецепторы или внутриопухолевый синтез гликозидов,
- снижение «уровня презентации» опухолевых антигенов макрофагами, приводящее к угнетению продукции противоопухолевых цитокинов (ФНО, интерфероны и т.д.) макрофагами .

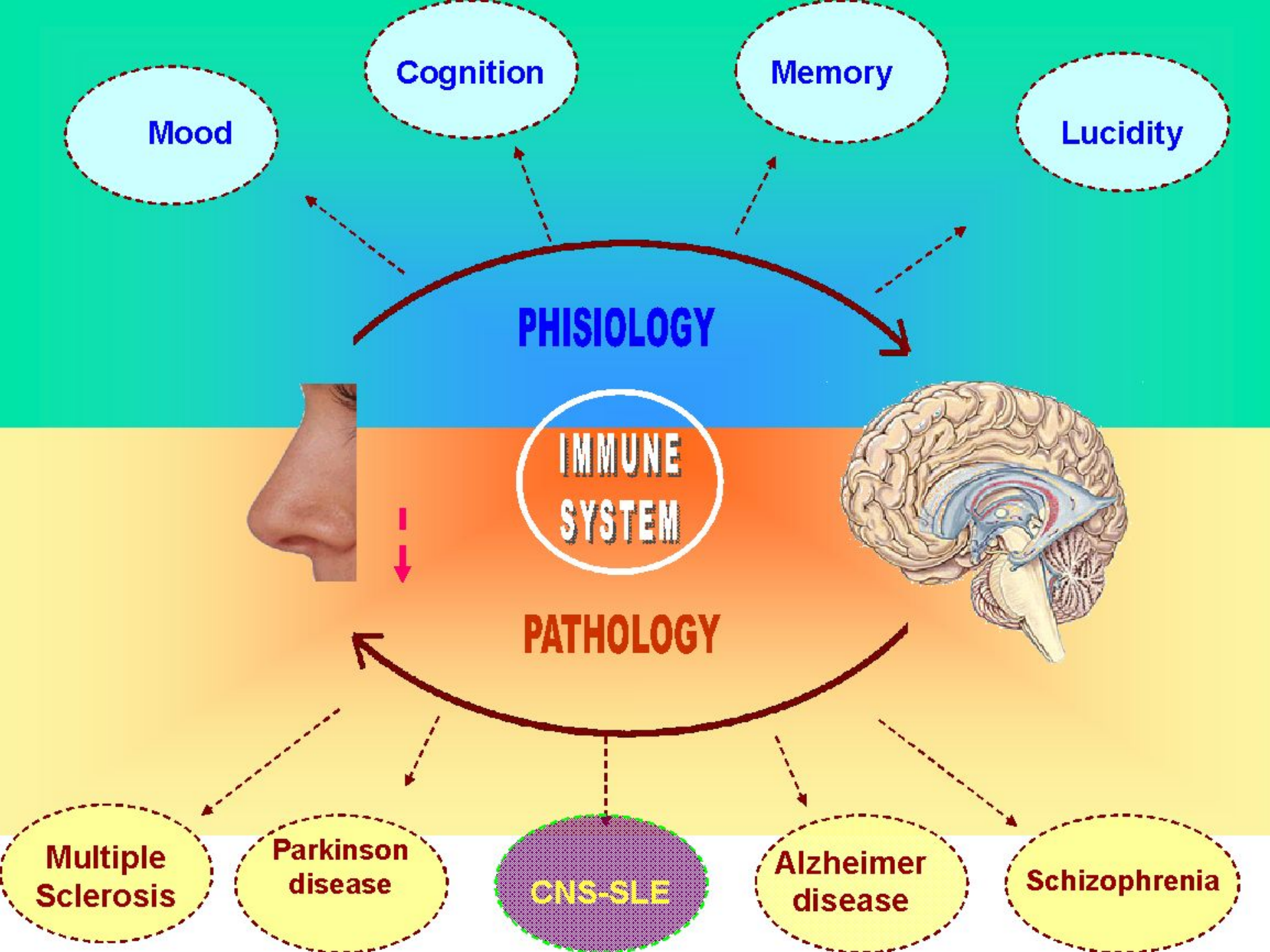


Индукция апоптоза активированных Т-клеток при контакте с опухолевой клеткой через Fas/APO1/CD95 **лиганд.**



Нобелевская премия 2018




Mood
Cognition
Memory
Lucidity
PHISIOLOGY
IMMUNE SYSTEM
PATHOLOGY
Multiple Sclerosis
Parkinson disease
CNS-SLE
Alzheimer disease
Schizophrenia

иммунная система

С точки зрения физиолога

Осуществление антигенного гомеостаза

1. Перманентный скрининг организма
2. Регуляция метаболической активности
3. Контроль за ростом тканей, регенерацией , малигнизацией
4. «Очищение»организма

С точки зрения микробиолога

Constant struggle against microbes

*Iside = Isis = Isys (Senior Goddess in Ancient Egypt)

Some of Isys's titles were:

- Mistress of the House of Life
- Mother of the Gods
- The One Who is All
- Great Lady of Magic

Five Jews change the way we see the world:

Moses: "the Law is everything."

Jesus: "Love is everything."

Marx: "Money is everything."

Freud: "Sex is everything."

Einstein: "Everything is relative."

Даже после небольшой улыбки в организме
обязательно дохнет один маленький микроб.
– Юрий Никулин –

Спасибо за внимание