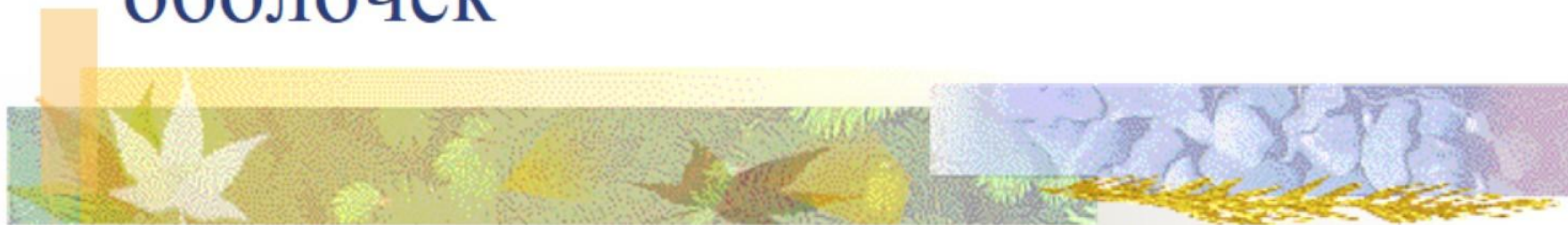


Иммунная система слизистых оболочек



ЛТСО

Вторичные лимфоидные органы и образования

Признаки	Селезенка	Лимфатические узлы	Лимфоидные фолликулы
Особенности строения	Инкапсулирована	Инкапсулированы	Не имеют капсулы
Локализация	В левом поддиафрагм. пространстве	В местах разветвления лимфатических сосудов	В слизистых оболочках и подслизистой ткани
Уровень противоинф. защиты	Системный	Региональный и системный	Местный



Функциональные особенности

Селезенка	Лимфатические узлы	Лимфоидные фолликулы
Улавливание антигенов из крови	Улавливание антигенов из лимфы	Обезвреживание антигенов на поверхности СО
Синтез иммуноглобулинов	Синтез иммуноглобулинов g	Синтез иммуноглобулинов, в том числе sIgA
Формирование иммунологической памяти	Формирование иммунологической памяти	Формирование иммунологической памяти



ЛТСО:

- Лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами, - BALT;
- Лимфоидная ткань, ассоциированная с носом, - NALT;
- Лимфоидная ткань, ассоциированная с евстахиевой трубой, - TALT;
- Лимфоидная ткань, ассоциированная с мочеполовым трактом
- Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником, - GALT.



Основные функции ЛТСО

- Защита именно слизистых оболочек. Связывание и элиминация антигенов или связывание, распознавание, презентация антигенов и формирование иммунного ответа
- Основной эффекторный механизм местного иммунитета СО – секреция и транспорт секреторных иммуноглобулинов класса А (sIgA) на поверхность эпителиального слоя
- Формирование иммунологической памяти



Механизмы антиколониционной защиты слизистых оболочек

- Моторика
- Антиадгезивные, бактериостатические и биоцидные факторы
- Естественная микрофлора слизистых
- Секреторные продукты эпителия слизистых
- Клетки и продукты активации клеток, объединенных в лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми, и клеток неспецифической резистентности
- Антитела, прежде всего sIgA
- Регенерация эпителия слизистых





Нормальная микрофлора

- Вырабатывает колициногены
- Участвует в синтезе витаминов С, В1, В2, В12, РР, фолиевой и пантотеновой кислот,
в обмене жирорастворимых витаминов А, D, Е, К
- Регулирует всасывание кальция, железа, магния, фосфора
- Влияет на структуру нормальной слизистой оболочки



КОЛИЦИНОГЕННОСТЬ

- способность некоторых штаммов энтеробактерий продуцировать высокоспецифичные антибиотики - **колицины**, подавляющие жизнедеятельность др. штаммов того же вида или родственных видов.

Устойчивый признак, который может передаваться на протяжении многих тысяч клеточных генераций. Определяется присутствием в клетках особых плазмид, наз. Col-факторами. Известно свыше 10 Col-факторов, обеспечивающих синтез разных колицинов с мол. м. 104—105.

Клетки, способные продуцировать колицин, называются колициногенными. При обычных условиях культивирования лишь небольшая часть колициногенных клеток образуют колицины, у большинства клеток продукция колицинов подавлена. Синтез колицина можно индуцировать с помощью УФ-лучей, акридинов и др. агентов. Нередко колицин оказывается летальным для продуцирующих его бактерий, тогда как колициногенные клетки, не продуцирующие колицин, устойчивы к его действию.



Основные структуры слизистых оболочек

- Эпителиальные клетки
- Базальная мембрана
- Собственная пластинка (L. propria) (миофибробласты)
- Подслизистый слой

- Лимфоидная ткань СО:
 - лимфоидные образования: миндалины, лимфоидные фолликулы и скопления лимфоидных фолликулов;
 - диффузно расположенные в слизистых оболочках Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки (ДК)

- Клетки диффузной нейроэндокринной системы



Эпителиальные клетки

- Секреторная: ферменты,
муцины,
бактерицидные факторы,
цитокины;
- Транспортная
- Участие в образовании sIgA и его транспорт на поверхность
слизистой оболочки
- Антигенпрезентирующая



Рецепторы эпителиальных клеток слизистых оболочек

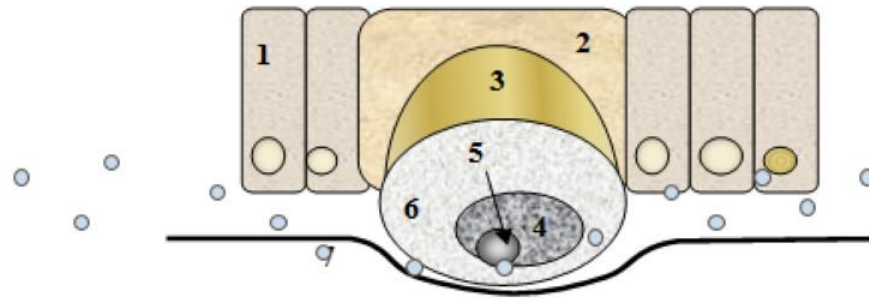
- Адгезионные: $\alpha_4\beta_7$
- Антигенпрезентирующие HLA-DR, HLA-I
- Распознающие патоген-ассоциированные молекулярные образцы
- Toll-R2, Toll-R4;
LBP+антиген связывающие CD14
- Цитокиновые
- MICA и MICB (индуцированные клеточным стрессом)



Лимфоидные образования ЛТСО:

- локализованы в слизистых оболочках и подслизистой ткани;
- основная функция - обезвреживание антигенов на поверхности слизистых (местный иммунитет);
- продукция и секреция sIgA;
- наличие современного и реликтового гуморального иммунитета;
- значительная роль Т-лимфоцитов в реакциях неспецифической резистентности ($\gamma\delta$ CD3⁺ клетки)

Лимфоидный фолликул

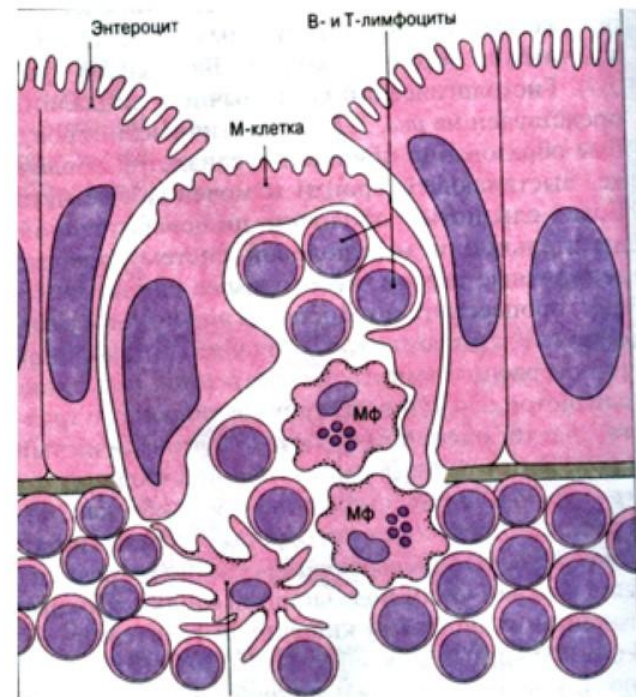


1-эпителиальные клетки, 2- эпителиальный купол (М-клетки),
3 – субэпителиальный купол, 4 – фолликул, 5 – зародышевый центр,
6 – Т-зависимая зона, 7 – собственная пластинка

Эпителий, ассоциированный с фолликулами и М-клетка

Основная функция – захват антигенов с поверхности слизистых оболочек путем фагоцитоза или эндоцитоза, транспорт его в составе везикулы и экзоцитоз в карман

- Макрофаги
- Дендритные клетки
- Т-лимфоциты CD4⁺
- В-лимфоциты



Собственная пластинка (L. propria)

- Т-лимфоциты: $CD3^+ \alpha\beta$ и $\gamma\delta$; $CD4^+$, $CD8^+$,
 $CD4^+CD8^+$
- В-лимфоциты:
 - В: $sIgM^+ sIgD^+ CD5^-CD11b^-$
 - В1: $sIgM^+ sIgD^- CD5^+CD11b^+$**
- Плазмоциты, продуцирующие димерные молекулы IgA
- Макрофаги
- НК-клетки



Фенотипические и активационные маркеры клеточных элементов ЛТСО кишок

■ Внутриэпителиальные лимфоциты:

Т: $\gamma\delta$ ТКР, $\alpha\beta$ ТКР; $CD8^+$, $CD4^+$, $CD4^-CD8^-$, $CD4^+CD8^+$
 $CD4^-CD7^+$

■ Клетки лимфоидного фолликула:

Т: $\alpha\beta$ ТКР, $\gamma\delta$ ТКР; $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^-CD8^-$,

В: $sIgM^+sIgD^+CD19^+CD20^+CD21^+$,

Мон., МФ., ДК: $Fc\gamma R$, $CD11b^+CD18^+CD13^+CD14^+$

■ Клетки *L. propria*:

Т: $\alpha\beta$ ТКР, $\gamma\delta$ ТКР; $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^-CD8^-$, $CD4^+CD8^+$,

В: IgM^+sIgD^+ ; **В-1:** $sIgM^+CD5^+CD11b^+$


Мон., МФ., ДК: $Fc\gamma R$ $CD11b^+CD18^+CD13^+CD14^+$,

НК: $CD16/56^+$



sIgA (sIgA1, sIgA2)

- М.м. 150000-600000
- устойчив к протеазам (секреторный компонент J-цепь+pIgR);
- транспорт молекулы IgA происходит в составе везикулы, образующейся после присоединения молекулы иммуноглобулина к pIgR эпителиоцита и инвагинации комплекса
- неспособен связывать компоненты комплемента;
- препятствует адгезии микроорганизмов, их токсинов, пищевых и бактериальных антигенов на эпителий слизистых оболочек.

- 
- ЕС-клетки
 - серотонин – 90% эндогенного серотонина в ЖКТ;
 - мелатонин – основные продуценты экстрапинеального мелатонина
 - кальцитонин
 - ECL-клетки, тучные клетки - гистамин



Заболевания, связанные с нарушением функций ЛТСО

■ Неполное переключение преобладающей после рождения активности Th2 на активность Th1.

Основные причины:

- недостаточная контаминация кишки микрофлорой после рождения,
- нарушения содержания регуляторных CD25⁺CD4⁺ Т-лимфоцитов.

Заболевания:

- аллергические (БА и другие проявления атопического синдрома);
- синдром раздраженного кишечника,
- пищевая энтеропатия (ИЛ-4; IgE-зависимая),
- эозинофильный гастроэнтерит (ИЛ-4 и ИЛ-5).



Заболевания, связанные с нарушением функций ЛТСО

Преобладание активности Th1 в L. ргоріа (ИНФ γ , ТНФ α) может явиться причиной развития хронических воспалительных заболеваний, в основе которых лежит ГЗТ:

- болезнь Крона,
- неспецифический язвенный колит,
- целиакия,
- язвенная болезнь желудка, ассоциированная с *H. Pylori*.



Целиакия

Недостаток глутамил специфической цистеин эндопротеазы и пролил эндопротеазы становится причиной накопления глютена и его недорасщепленных продуктов – фракций глиадина.


Глиадин - прямое токсическое действие на эпителий СО;

- при определенной мутации в гене HLA-I приобретает свойства антигена, происходит активация клеточного иммунитета: NFκB, IL15, INFγ, активация Т-клеток (γδ), NK, антигенпрезентация, затем - активация гуморального иммунитета и образование антител к глиадину и антител к трансглутаминазе и эндомицию.



Заболевания, связанные с нарушением функций ЛТСО

- Хронические воспалительные заболевания СО различной локализации, обусловленные:
 - функциональной недостаточностью нейтрофилов *L.prorgia*,
 - снижением уровня sIgA,
 - преобладанием в *L.prorgia* супрессивного для Th1 окружения (повышенный уровень ИЛ-10, ТФРβ, ПГЕ₂, малое количество АПК),
 - дефицит бактерицидных факторов.

- 
- Нарушение иммунного или эпителиального гомеостаза, длительная активация клеток (через NF kappa B) обуславливает усиленную экспрессию воспалительных цитокинов, оксидантов, iNOS. Неспособность организма контролировать структуру биоценоза и отношения с клетками слизистой оболочки является наиболее частой причиной хр. ВЗК.



Маркеры аутоиммунного повреждения при заболеваниях органов брюшной полости

Заболевания	Аутоантитела
Мегалобластная анемия	К париетальным клеткам желудка К внутреннему фактору
Атрофический гастрит	К париетальным клеткам желудка



Маркеры аутоиммунного повреждения при заболеваниях органов брюшной полости

Заболевания	Аутоантитела
Болезнь Крона	К В1- лимфоцитам
Неспецифический язвенный колит	Перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические (pANCA)
Глютеновая энтеропатия (целиакия)	Антиглиадиновые Антитела (IgA) к трансглутаминазе



Исследование функционального состояния СО

- Исследование содержания sIgA в секретах слизистых оболочек и в крови
- Инфекционная диагностика (СО глотки, миндалин, пищевода, желудка, кишок): бактериологические, молекулярно-генетические, иммуноферментные, люминесцентные методы исследования
- Исследование микробного спектра кишечника
- Исследование секреторной активности клеток слизистой оболочки (ферменты, бактерицидные факторы, иммуноглобулины sIgA)

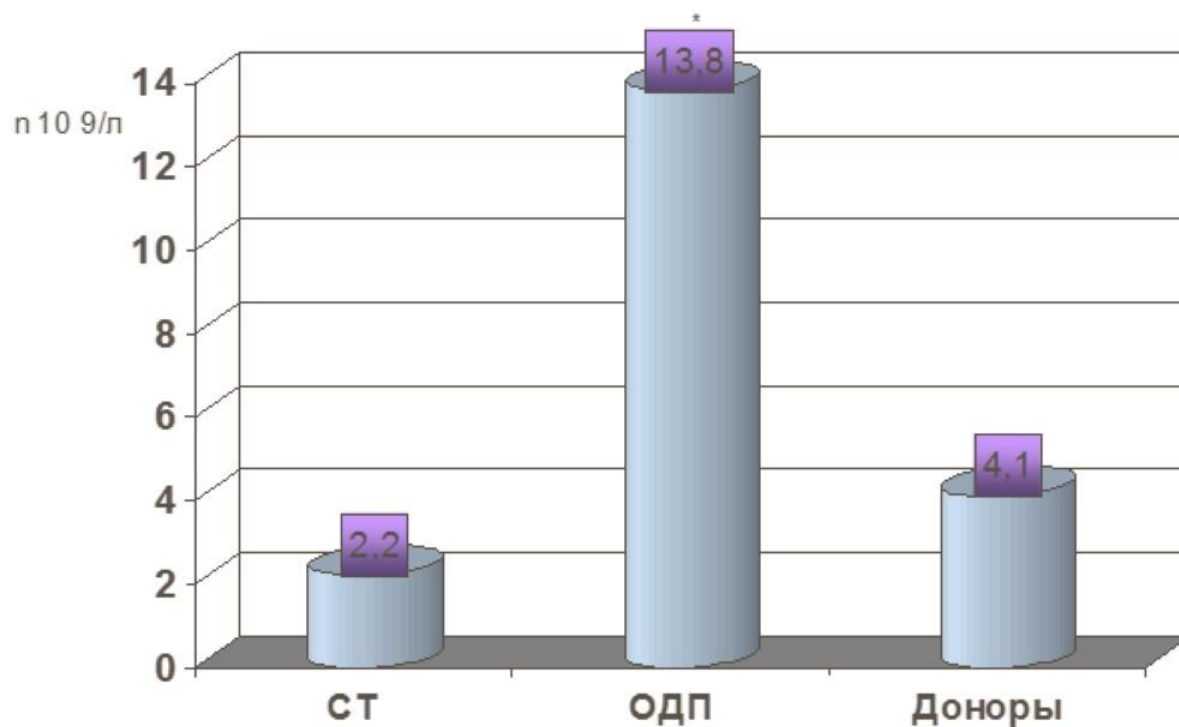


Маркеры активности воспаления

ВЗК

- Кальпротектин – белок (36 кД), содержащийся преимущественно в цитоплазме нейтрофилов, содержит Ca и Zn, обладает бактериостатическим и фунгицидным действием;
в норме содержание фекального кальпротектина менее 50 мкг/г стула.

Содержание sIgA (мг/л) в сыворотке крови пациентов, находящихся в критическом состоянии, через 24 часа* после поступления

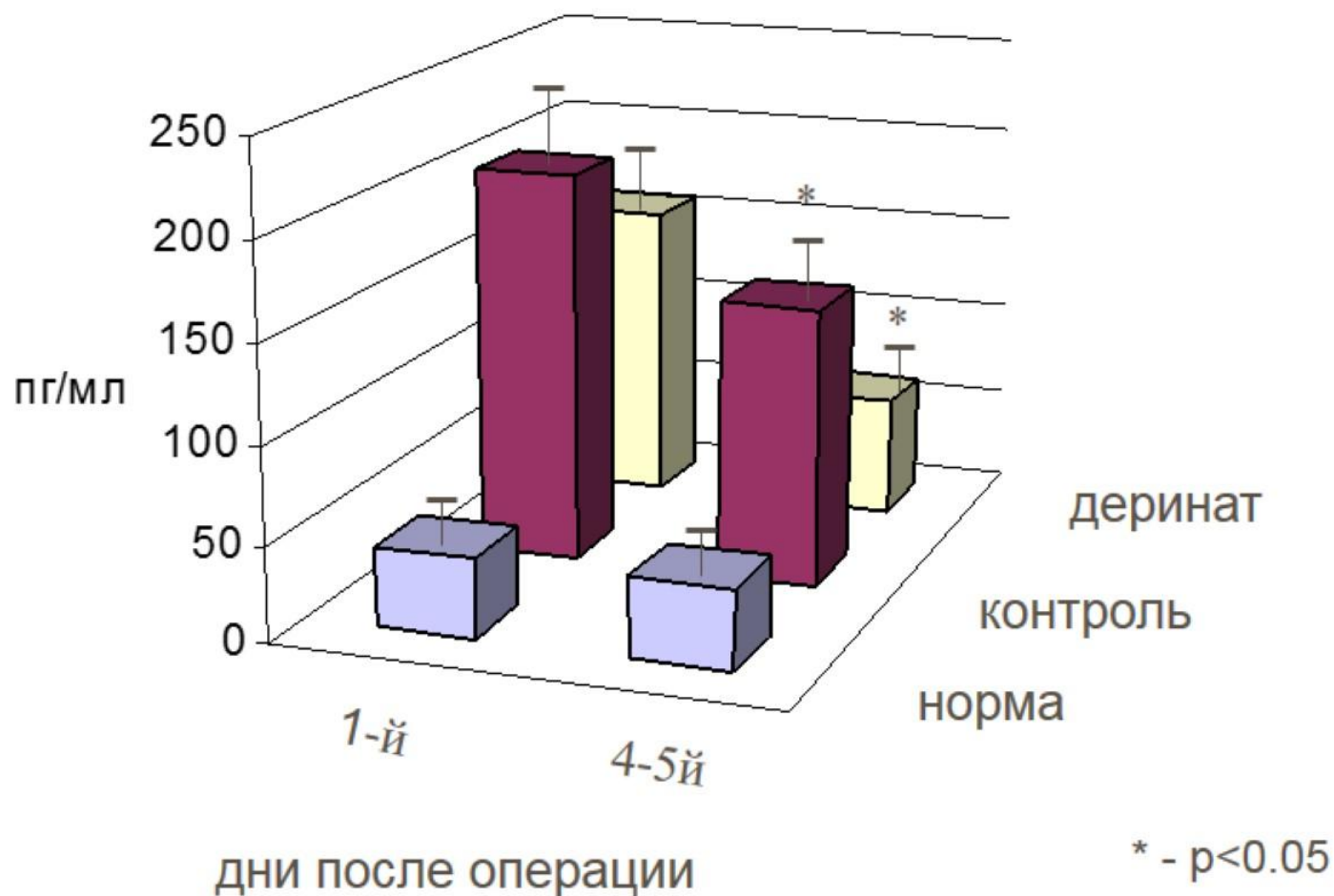


Осложнения и длительность госпитализации в опытной и контрольной группах больных

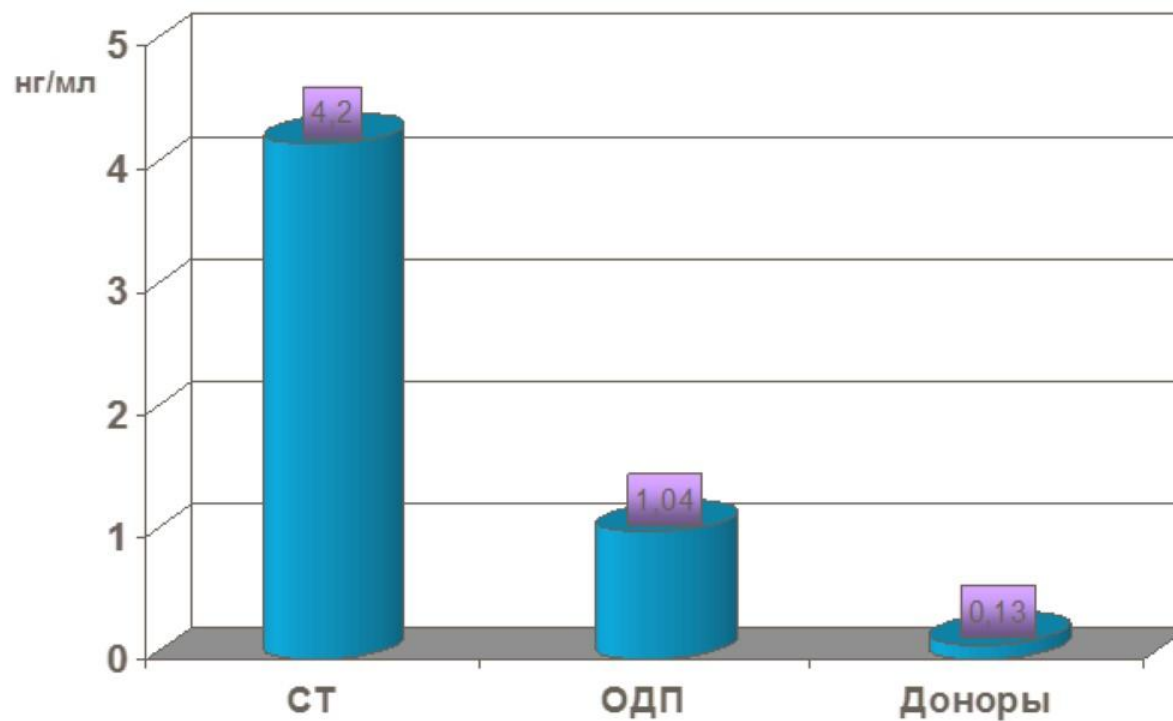
Показатели	Опытная	Контрольная
Осложнения хирургические:		
- нагноение	1 (6%)	2 (14%)
- эвентрация	1 (6%)	1 (7%)
Дисбиоз влагалища	7 (44%) *	12 (86%)*
Длительность госпитализации, дни	9,2±4,4	11,5±3,8

* - $p < 0.05$

Содержание sIgA в секрете шейки матки

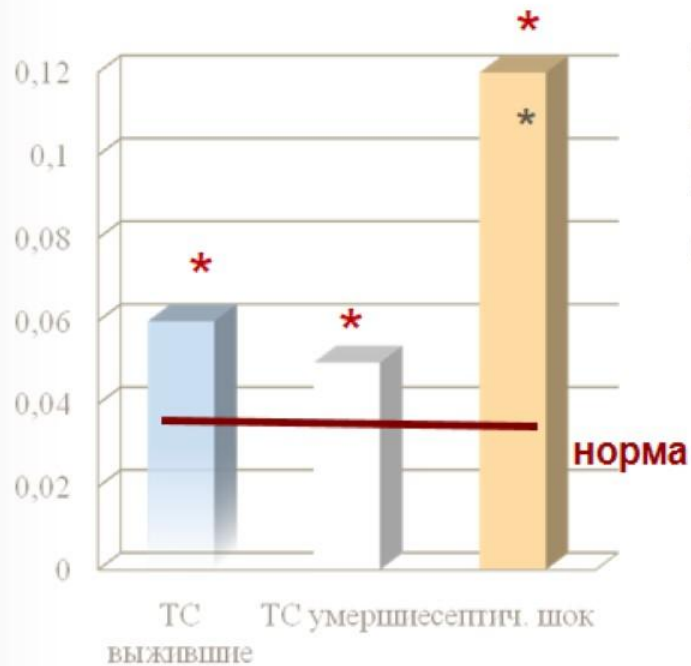


Содержание прокальцитонина в сыворотке пациентов с тяжелой сочетанной травмой и ОДП через 1 сутки после поступления

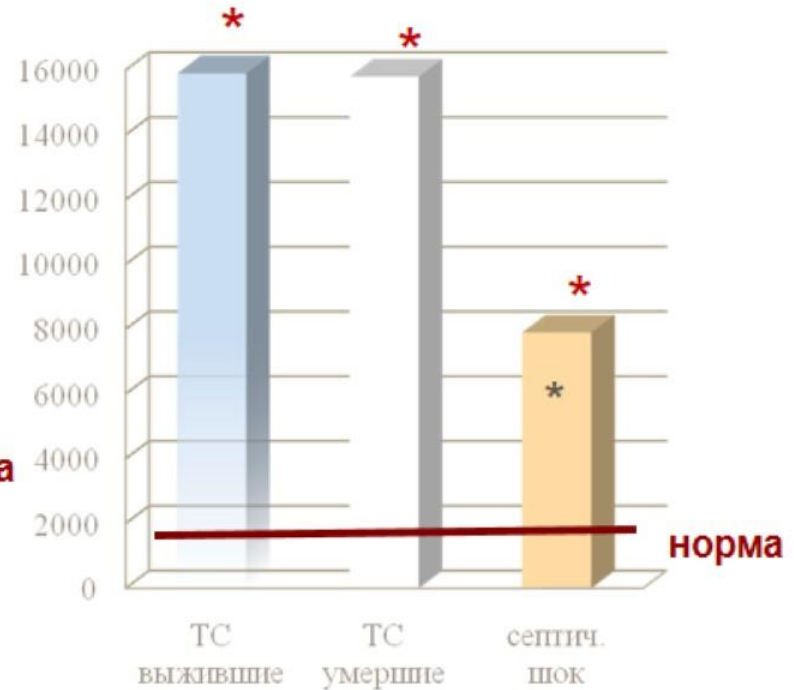


Содержание CD14⁺-мононуклеаров (*10⁹/л) и sCD14 (нг/мл) в крови пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

CD14⁺-мононуклеары



sCD14



*- p<0,05 по сравнению с тяжелым сепсисом

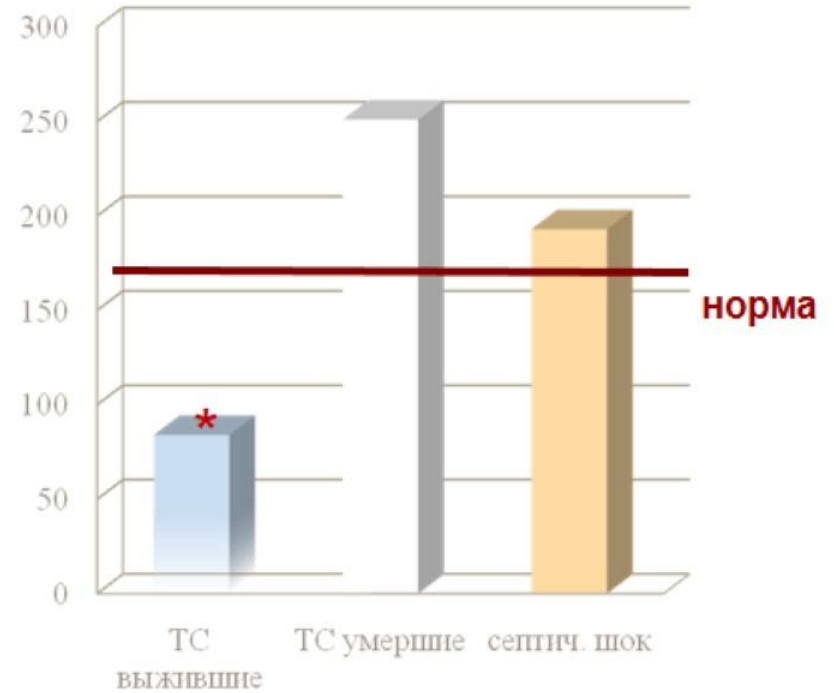
*- p<0,05 по сравнению с нормой

Содержание Def⁺гранулоцитов (*10⁹/л) и sDef (нг/мл) в крови пострадавших с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Def⁺-гранулоциты



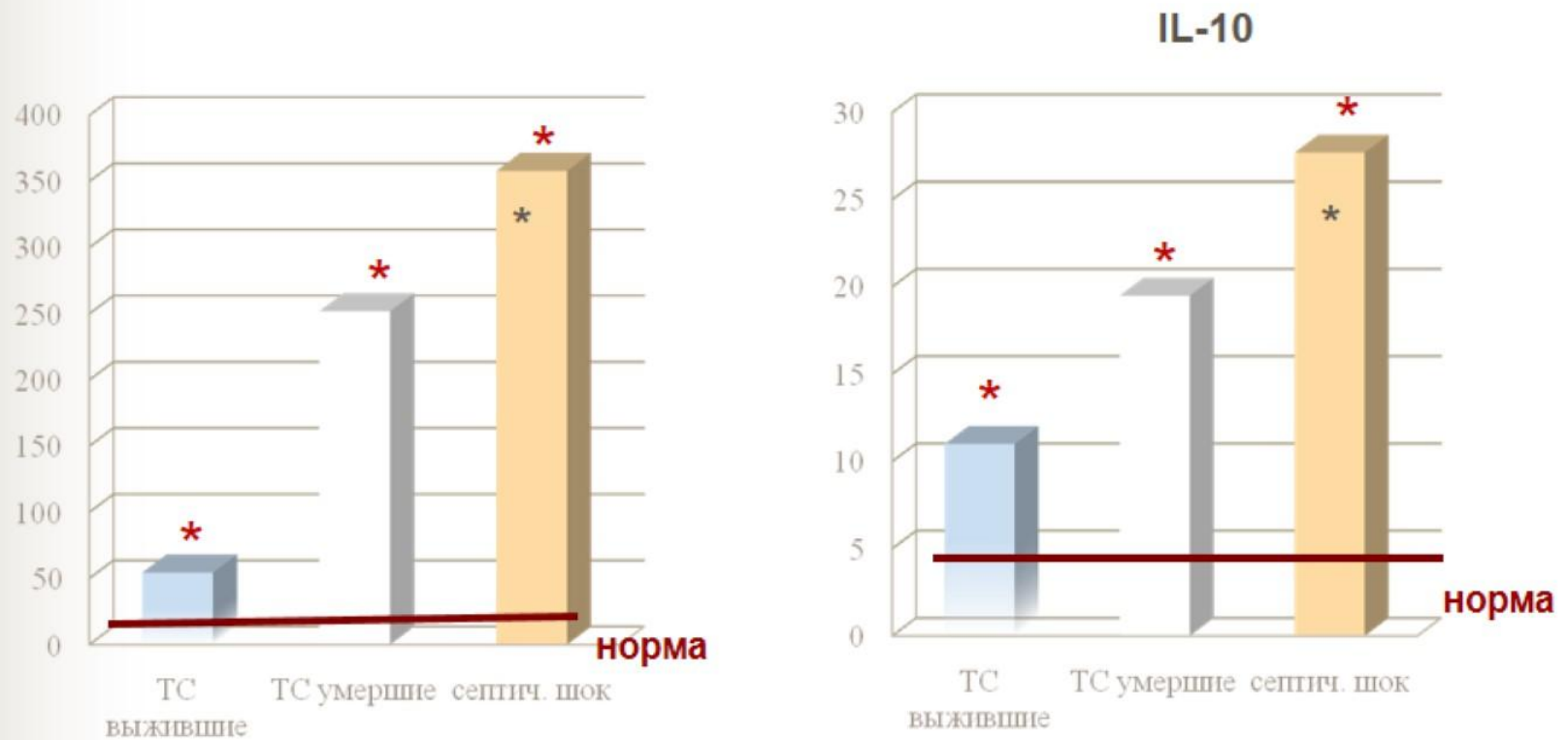
sDef



*- $p < 0,05$ по сравнению с тяжелым сепсисом

*- $p < 0,05$ по сравнению с нормой

Содержание IL-6 (пг/мл) и IL-10 (пг/мл) в крови пострадавших с тяжелым сепсисом и септическим шоком



*- $p < 0,05$ по сравнению с тяжелым сепсисом

*- $p < 0,05$ по сравнению с нормой

Спасибо за внимание

