



АКАДЕМИЯ  
ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ

# Кафедра иммунопатологии и иммунодиагностики

## Аллергология и иммунология

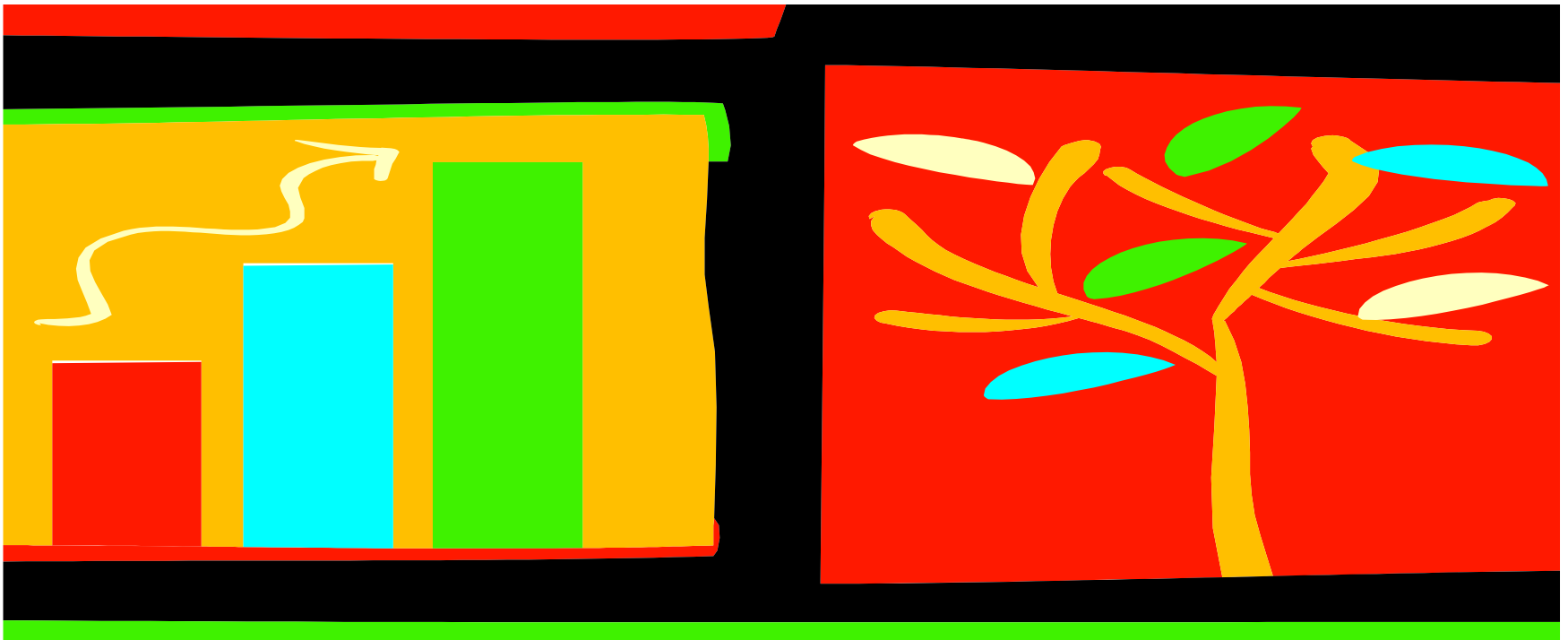
**Авторы:** Маркова Т.П., профессор, д.м.н.

2020г.

# Иммунная система

Маркова Т.П., профессор, д.м.н.

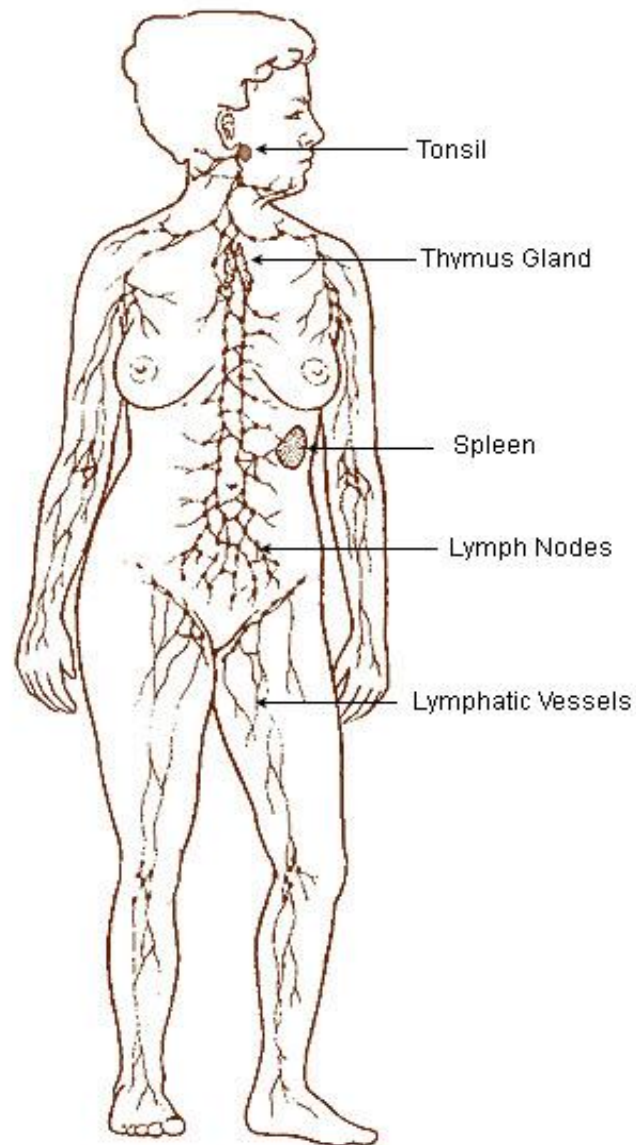
АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

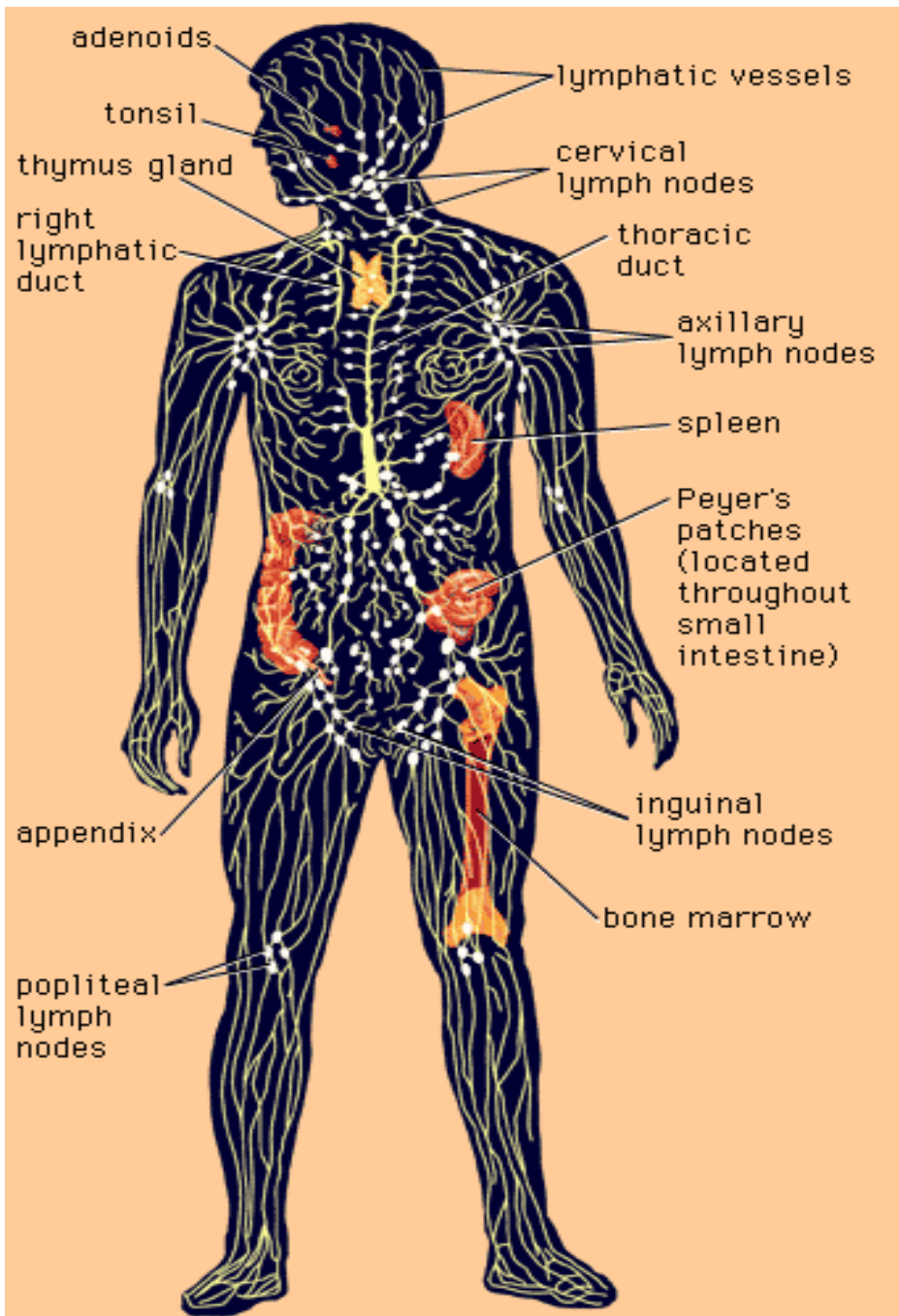


# **Аллергология и иммунология**

**Медико-биологическая специальность, посвященная изучению иммунитета (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушений (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также созданию методов диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета. Исследования обеспечивают прогресс в понимании природы иммунной защиты. Заболевания иммунной системы затрагивают значительную часть человечества и имеют тенденцию к распространению.**

# Иммунная система

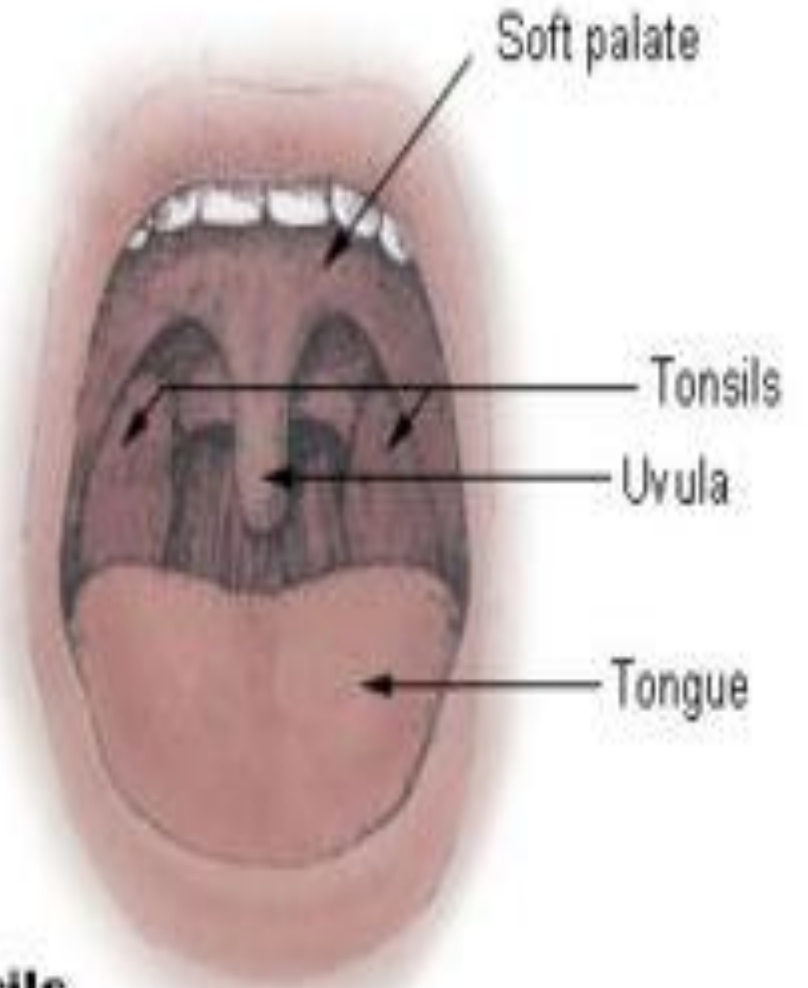
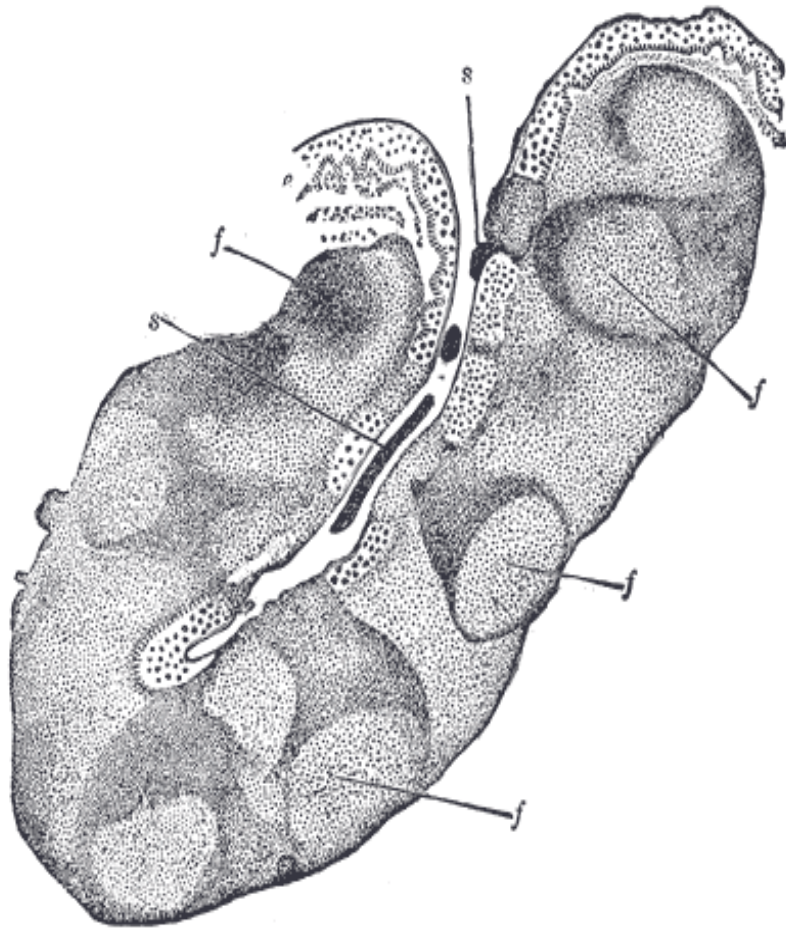




# ТИМУС (гистология)







**Tonsils**

# Актуальность проблемы лимфоглоточного кольца

- **Хронические заболевания лимфоглоточного кольца составляют от 55 до 75% всей ЛОР-патологии**
- **Тенденция к увеличению частоты встречаемости гипертрофии аденоидов**
  - **29% в 1970-1980 гг**
  - **36-76% в 1999 г (по данным ежегодных медицинских опросов)**
  - **Рост заболеваемости хроническими аденоидитами с 1998 по 2008 год по Архангельской области составил 62%<sup>1</sup>**

Государственный доклад Минздравсоцразвития России, РАМН, Госкомстата России «О состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2008 году



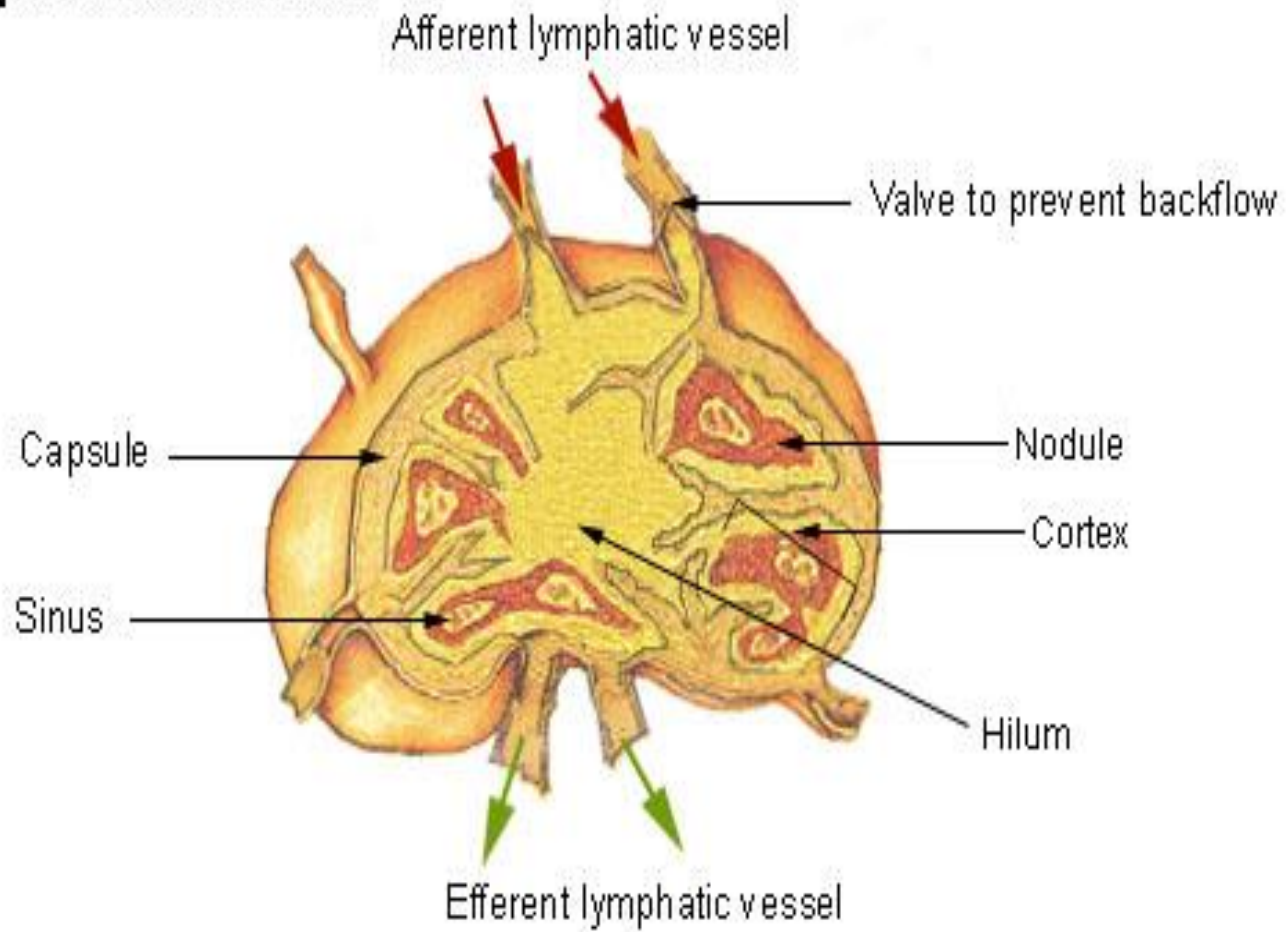
# Клинические проявления гипертрофии аденоидов:

- **Нарушение дыхания через полость носа**
- **Снижение слуха**
- **Заболевание околоносовых пазух и уха и их затяжное течение**
- **Распространение процесса на нижние дыхательные пути**



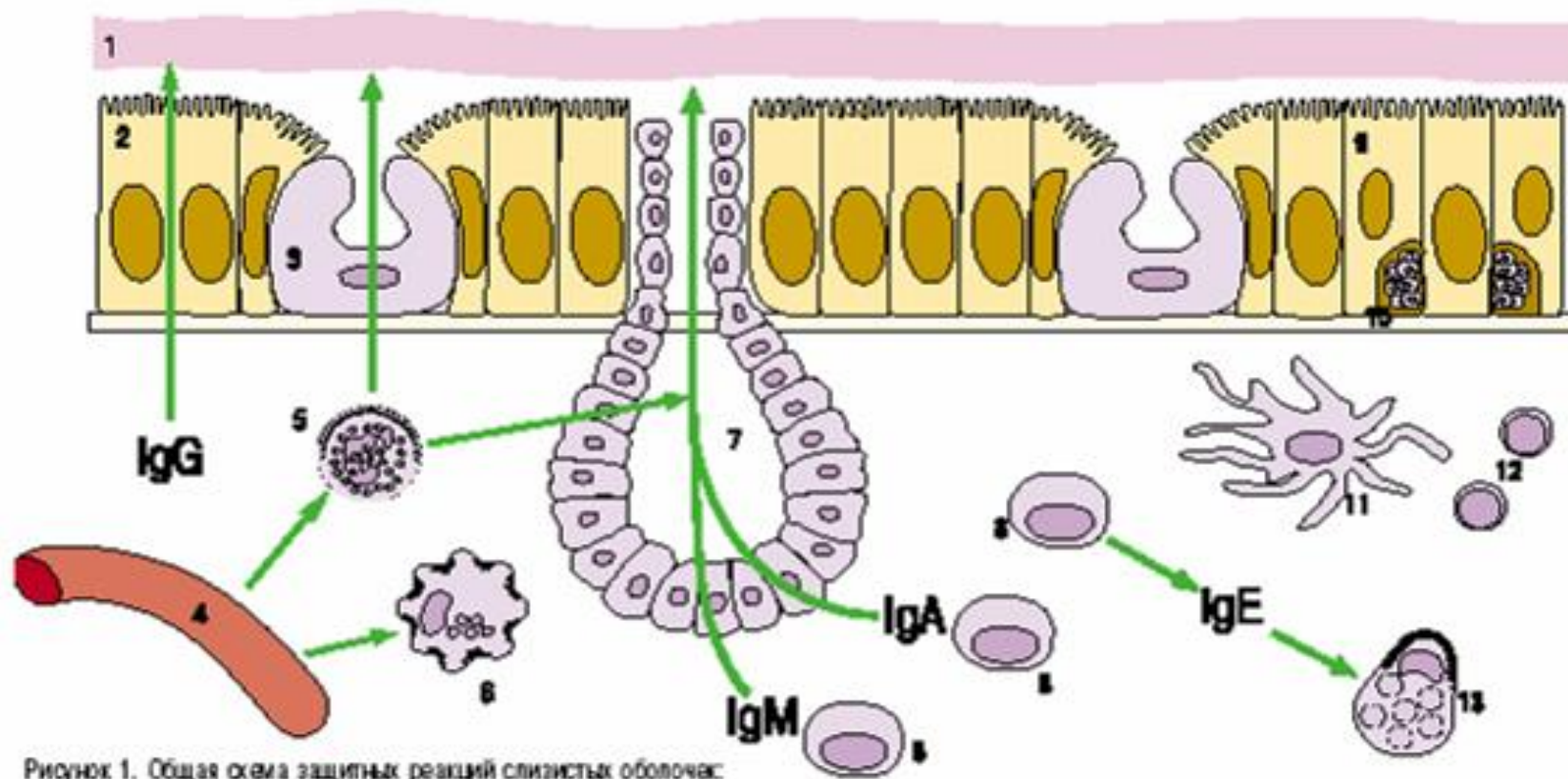
Гаращенко Т.И., Яблонева В.Н. Оценка Эффективности применения суспензии лизатов бактерий в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей. Вопросы современной педиатрии, 2010, № 2, С.109-112.

## Lymph Node Structure





# Иммунитет слизистых



# Местный иммунитет слизистой оболочки

Структура слизистой оболочки:

Секрет слизистых

- Респираторный эпителий
- Собственный слизистый слой (Lamina propria)
- Лимфоэпителиальные структуры (MALT)

# TOLL-рецепторы





# **ЦИТОКИНЫ. ФУНКЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ**

- 1. Фенотипическая характеристика клеток.**
- 2. Определение функциональной активности иммунокомпетентных клеток.**
- 3. Оценка тяжести воспалительного процесса, перехода на системный уровень и прогноза (уровень цитокинов коррелирует с летальностью при сепсисе).**
- 4. Соотношение процессов активации Т-хелперов (Th1, 2, 17 и др. (дифференциальная диагностика аллергических, инфекционных и иммунопатологических заболеваний)).**
- 5. Оценка воспалительных и аутоиммунных заболеваний (повышение уровня цитокинов в крови опережает клинические проявления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке).**

# РЕЦЕПТОРЫ И МЕМБРАННЫЕ ФОРМЫ ЦИТОКИНОВ, ВКЛЮЧЕННЫЕ В CD КЛАССИФИКАЦИЮ ПОВЕРХНОСТНЫХ МОЛЕКУЛ ЛЕЙКОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Цитокины и рецепторы	CD антигены	Экспрессирующие клетки
<i>Рецепторы цитокинов, регулирующих созревание и функции Т-лимфоцитов</i>		
ИЛ-2 R $\alpha$	CD25	Активированные лимфоциты
ИЛ-2 R $\beta$	CD122	Т-лимфоциты, НК клетки
ИЛ-2 R $\gamma$	CD132	Т-, В-лимфоциты, НК клетки
ИЛ-4/ИЛ-13 R $\alpha$	CD124	Т-, В-лимфоциты, другие типы клеток
ИЛ-13 R $\alpha$ 1	CD213a1	В-лимфоциты, моноциты, фибробласты, эндотелий
ИЛ-13 R $\alpha$ 2	CD213a2	В-лимфоциты, моноциты
ИЛ-5 R $\alpha$	CD125	Эозинофилы, базофилы
ИЛ-7 R $\alpha$	CD127	Предшественники Т- и В-лимфоцитов
ИЛ-6 R $\alpha$	CD126	В-лимфоциты, плазматические клетки
LIF R	CD118	Эпителиальные клетки
gp130	CD130	Многие типы клеток
<i>Рецепторы цитокинов, стимулирующих кроветворение</i>		
Г-КСФ R	CD114	Гранулоциты, моноциты и их предшественники
М-КСФ R	CD115	Моноциты, тканевые макрофаги
ГМ-КСФ R $\alpha$	CD116	Моноциты, нейтрофилы, эозинофилы
ФСК R (c-kit)	CD117	Предшественники гемопоэза
Flt3	CD135	Предшественники гемопоэза

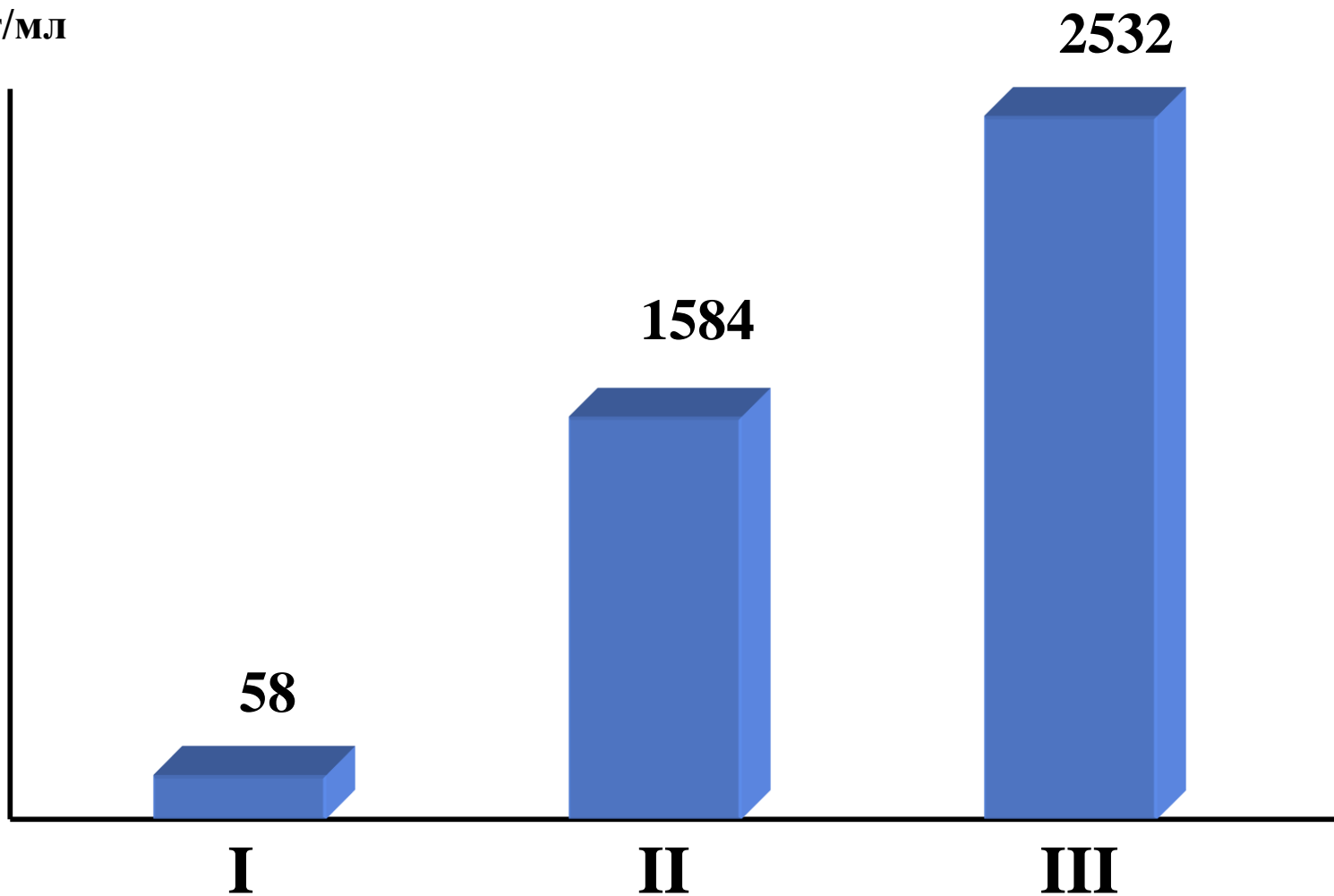
# МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЦИТОКИНОВ (Симбирцев А.С., 2008)

- 1) Методы оценки биологической активности цитокинов
- 2) Иммунохимические методы
- 3) Молекулярно-биологические методы

- Генетический анализ отсутствия мутаций в генах цитокинов, их рецепторов и внутриклеточных молекул
- Анализ полиморфизма генов цитокинов
- Изучение экспрессии генов цитокинов
- Изучение продукции цитокинов клетками в культуре
- Определение концентраций цитокинов в биологических жидкостях (ИФА, РИА, микрочипы)
- Изучение синтеза цитокинов на уровне отдельных клеток (иммуноцитохимия, ELISPOT, цитофлюориметрия для изучения мембранных и внутриклеточных цитокинов)
- Изучение синтеза цитокинов в тканях

**ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ИЛ-1 бета В СЫВОРОТКАХ**  
**КРОВИ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ**  
**АКТИВНОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**  
**(Симбирцев А.С., 2008)**

**С**  
**ИЛ-1в, пг/мл**



## ПРИНЦИП МЕТОДА МУЛЬТИПЛЕКСНОГО АНАЛИЗА для определения цитокинов

Первые антитела сорбированы на микрошариках,  
далее принцип реакции похож на стандартный  
иммуноферментный анализ в планшетах

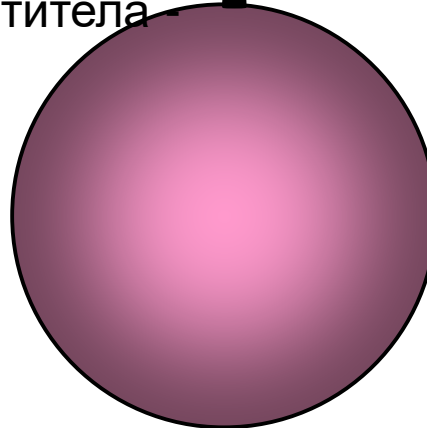
Вторые антитела  
помечены флюоресцеином



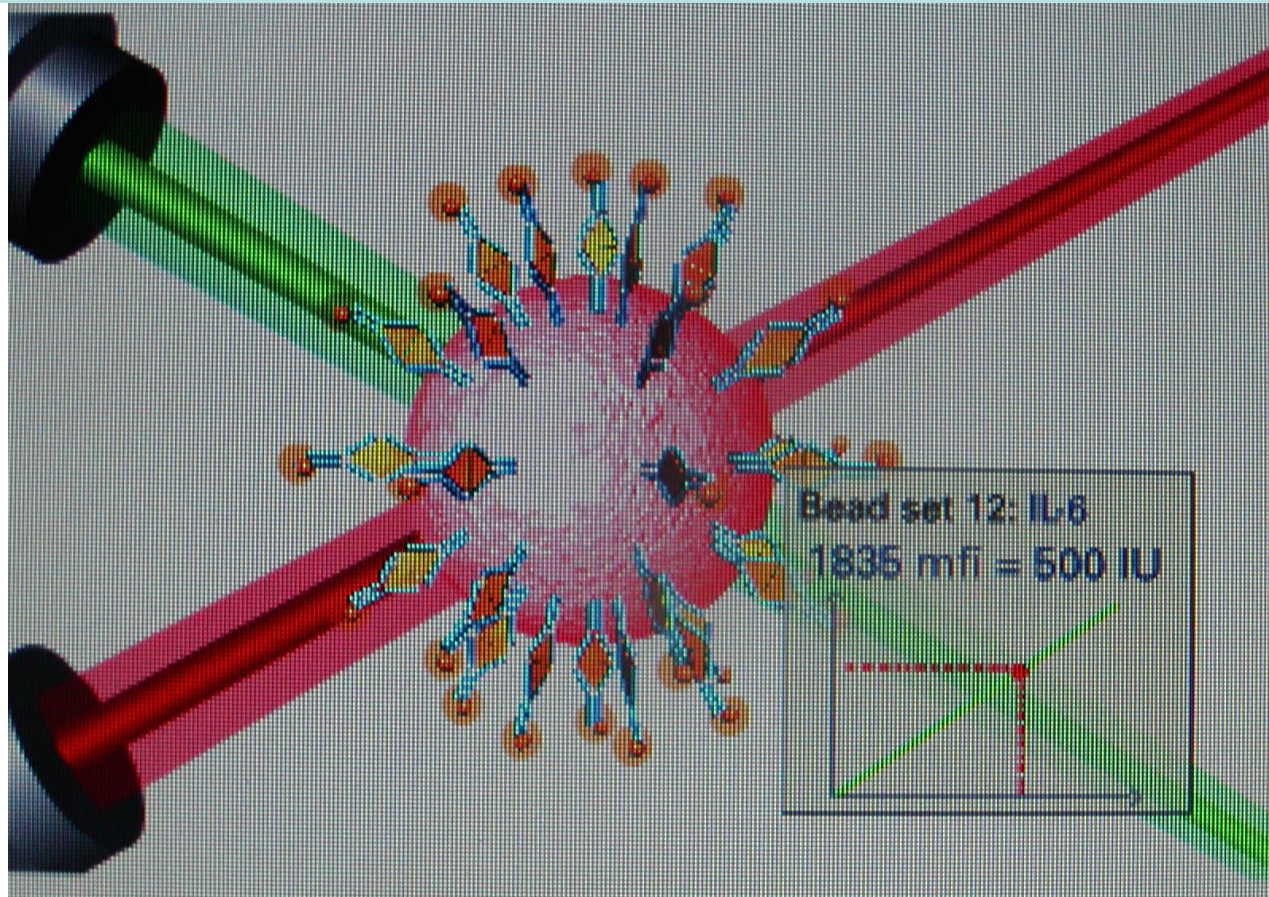
- Исследуемый цитокин

Первые антитела -

Микрошарик -

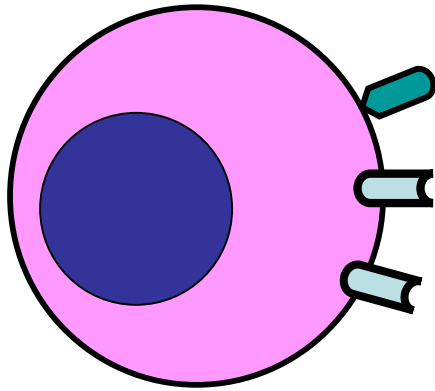




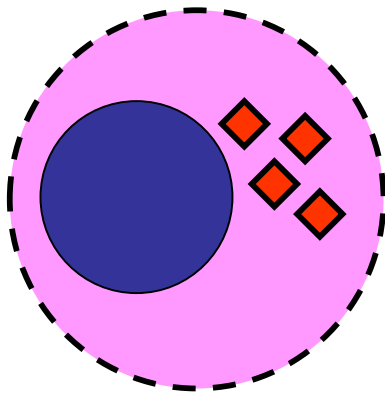




# ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ



**Определение рецепторов  
и мембранных форм цитокинов**



**Определение внутриклеточных  
цитокинов**

- Блокирование клеточного метаболизма
- Фиксация клеток
- Пермибиализация клеточной мембраны

# Рецепторы хемокинов

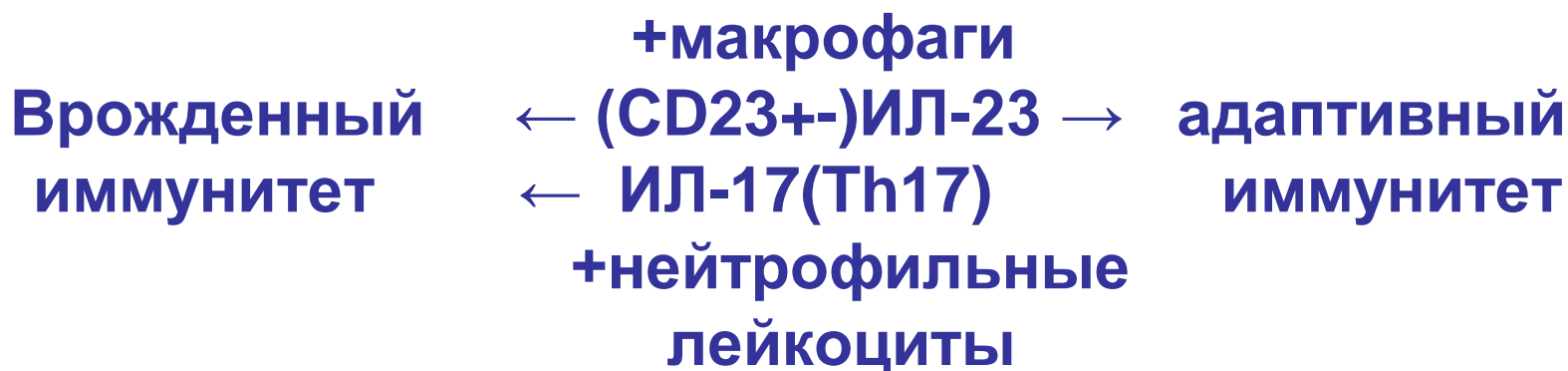
CCR1	CD191	Т-лимфоциты, моноциты, стволовые клетки
CCR2	CD192	Моноциты, Т-, В-лимфоциты, базофилы, эндотелиальные клетки
CCR3	CD193	Эозинофилы, базофилы, Т-лимфоциты, ДК
CCR4	CD194	Т-лимфоциты, базофилы, моноциты, тромбоциты
CCR5	CD195	Моноциты, Т-лимфоциты,
CCR6	CD196	Т-, В-лимфоциты, ДК
CCR7	CD197	Т-лимфоциты
CCR8	CDw198	Т-лимфоциты, моноциты
CCR9	CDw199	Т-лимфоциты
CXCR1	CD181	Нейтрофилы, Т-лимфоциты
CXCR2	CD182	Моноциты, гранулоциты, Т-лимфоциты
CXCR3	CD183	Активированные Т-лимфоциты и НК клетки
CXCR4	CD184	Моноциты, Т-, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки, ДК
CXCR5	CD185	Т-, В-лимфоциты
CXCR6	CD186	Т-лимфоциты

**Расстройства, развивающиеся вследствие дефектов иммунной системы называются иммунодефицитными заболеваниями. Часть из них относится к наследственным (первичные) иммунодефицитам. Другие заболевания могут быть результатом развития инфекций, нарушения питания, действием факторов, приводящих к снижению показателей или нарушению функции иммунной системы и они называются приобретенными (вторичными) иммунодефицитами**

**Abbas A.K., Lichtman A.H. Basic Immunology.  
Second Edition, 2004**

**Снижение показателей врожденного иммунитета:  
иммунодефициты первичные, вторичные  
снижение процессов репарации, регенерации,  
рецидивирующие и повторные инфекции**

**Повышение показателей врожденного иммунитета:  
развитие хронического воспаления, сепсис,  
аутоиммунные заболевания, атеросклероз,  
деструктивные процессы  
невынашивание беременности**



# Возрастные особенности иммунной системы

- В эмбриональном периоде могут синтезироваться собственные IgM, D, E
- С возраста 3-х месяцев начинается синтез собственного IgG. К году жизни могут синтезироваться все классы Ig, к 2-3 годам уровень Ig сопоставим с уровнем взрослого. Снижение подклассов IgG (1,2,3,4)
- Гематологический перекрест – изменение лимфоидного профиля крови на нейтрофильный в возрасте 5-6 лет (высокие абсолютные значения показателей)
- Переключение Th2→Th1-клетки, изменение цитокинового профиля, синтеза ИФН
- Количество Т-клеток памяти у детей ниже, чем у взрослых
- К 5-летнему возрасту основные показатели иммунограммы должны соответствовать показателям взрослого
- Снижение синтеза ИЛ-2 у детей раннего возраста, особенно новорожденных

***Склонность к генерализации и хроническому течению инфекционных заболеваний***

# Стандартная иммунограмма

- Анализ крови (лейкоциты, лимфоциты)
- Т-клеточное звено (CD3+, CD4+,CD8+-клетки, ИРИ)
- В-клеточное звено (CD19+-клетки)
- Звено естественных киллеров (CD3-CD16+/56+-клетки)
- Макрофагально-фагоцитарное звено (хемилюминесценция или фагоцитоз или НСТ-тест)
- Маркеры активации (HLA-DR+-клетки)
- Иммуноглобулины: Ig M,G,A,E



## Карта иммунологического обследования.

Показатели	Норма	Обследуемый
Лейкоциты в мкл.	4000-9000	
Лимфо-ты %/мкл	20-40/1200-3000	
CD3+-клетки %/мкл	55-80 /1000-2200	
CD4+-клетки %/мкл	35-50 /600-1600	
CD8+-клетки %/мкл	20-40 /300-800	
Индекс CD4+/CD8+	1,0-3,0	
CD3+CD4+/CD3+CD8+	1,0-3,0	
CD3+CD4+-клетки %	30-50	
CD3+CD8+-клетки %	15-35	
CD3-HLA-DR+-клетки %	5-20	
CD3+HLA-DR+-клетки %	5-12	
CD3-CD16+/56+-кл. %/мкл	5-20 /100-600	
CD3+CD16+/56+-клетки %	5-10	
CD19+-клетки % / мкл	5-20 /100-500	

## Карта иммунологического обследования (продолжение)

Показатели	Норма	Обследуемый
Спонтанная хемилюминесценция мV/мин.	10-30	
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном мV/мин.	100-300	
Индекс стимуляции	10-60	
Иммуноглобулин А мг/мл	1-3	
Иммуноглобулин G мг/мл	8-20	
Иммуноглобулин M мг/мл	0,8-3,0	
Иммуноглобулин E МЕ/мл	Менее 100-120	


# **Изменения в иммунограмме при иммунозависимых заболеваниях зависят:**

- Нозологическая форма**
- Патогенез и иммунопатогенез**
- Тяжесть заболевания, частота рецидивов, прогрессирование клиники**
- Применение лекарственных препаратов (гормоны, антибиотики, цитостатики, иммунодепрессанты, транквилизаторы)**




**АКАДЕМИЯ  
ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ**

Отдел повышения квалификации, ординатуры и образовательных технологий

 **(495) 601 91 79 ;  
(495) 491-35-27**

 **[opk@medprofedu.ru](mailto:opk@medprofedu.ru)**

 **[www.medprofedu.ru](http://www.medprofedu.ru)**

 **Москва,  
Волоколамское шоссе, д.  
91**


**Кафедра иммунопатологии  
и иммунодиагностики**

 **Телефон 8-926-539-97-49**

 **Телефон (499) 612-81-17**

 **(499) 612-81-48**

 **[email. logot12@list.ru](mailto:logot12@list.ru)**

 **Москва, Каширское шоссе,  
д.24**