



АКАДЕМИЯ
ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ

Кафедра иммунопатологии и иммунодиагностики

Аллергология и иммунология

Авторы: Хорошилова Н.В., к.м.н., доцент
АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

2020г.

МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Хорошилова Н.В., к.м.н., доцент
АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России



Входные ворота



- Слизистые оболочки занимают 400 кв.м и в них вырабатывается до 80% всех защитных антител, т.к. слизистые являются основными «входными воротами» инфекций.



Слизистые оболочки

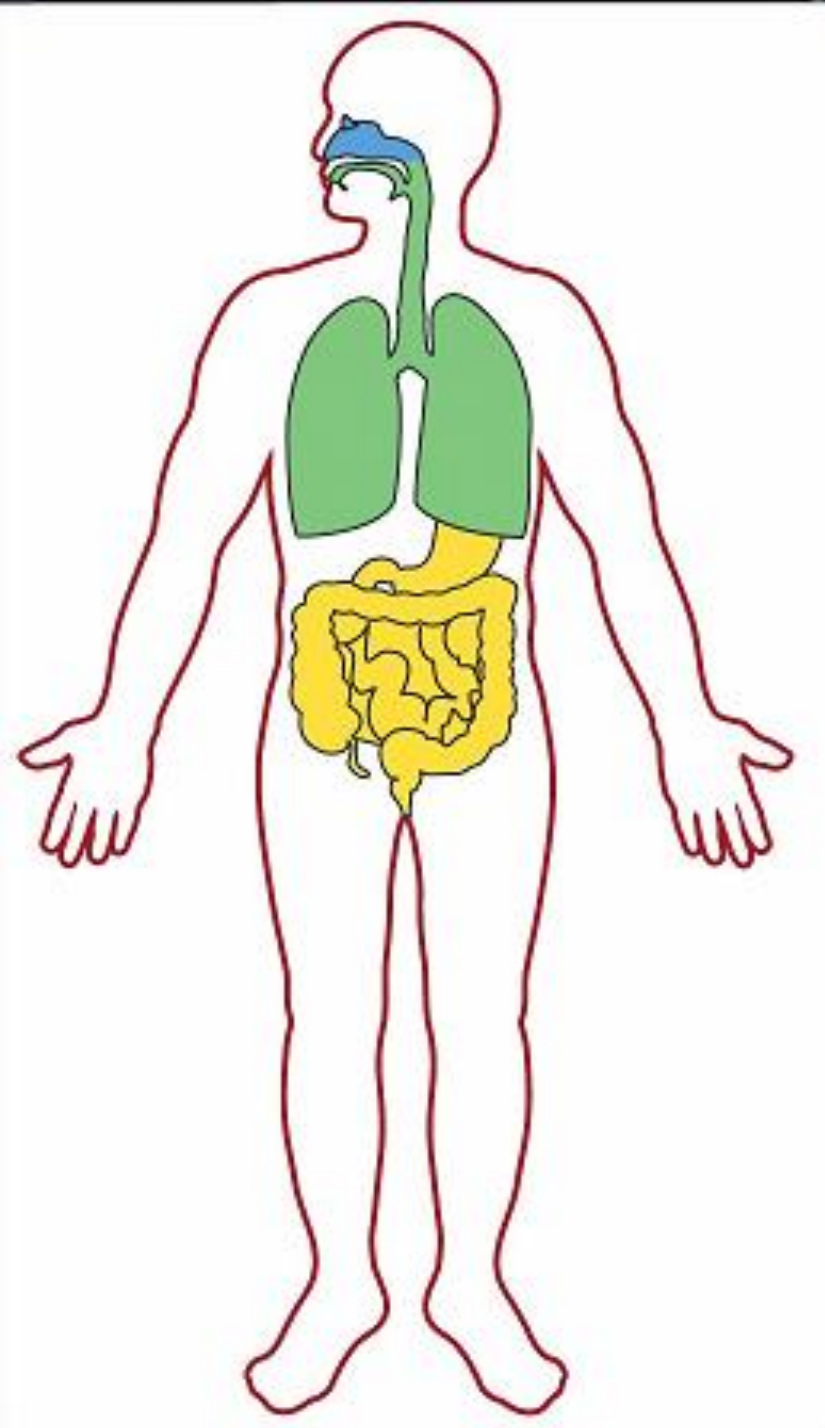
Респираторный тракт

ЖКТ

Мочеполовая система

Конъюнктивы

Молочные железы



ЗАЩИТА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

- **ДОИММУННАЯ**
- **ИММУННАЯ**



НОМЕНКЛАТУРА МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

-ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ
СО СЛИЗИСТЫМИ ОБОЛОЧКАМИ - **MUCOSE**
ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE -MALT

- ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С КИШЕЧНИКОМ - **GUT**
ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE -GULT

-ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С
НОСОГЛОТКОЙ- **NALT**

-ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ АССОЦИИРОВАННАЯ С БРОНХАМИ- **BALT**

-ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ
ТРАКТОМ

-ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ СО СЛЕЗНОЙ ЖЕЛЕЗОЙ

-ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С МОЛОЧНЫМИ
ЖЕЛЕЗАМИ



Доиммунная защита слизистых оболочек

- **Механическая (барьер из клеток эпителия)**
- **Химическая (продукция ферментов, слизи)**
- **Микробиологическая (нормальная микрофлора обеспечивает колонизационную резистентность макроорганизма)**



ИММУННАЯ СИСТЕМА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

- ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ:
- ОРГАНИЗОВАННАЯ (МИНДАЛИНЫ, ПЕЙЕРОВЫ БЛЯШКИ ТОНКОЙ КИШКИ, АППЕНДИКС) – **ИНДУКТОРНАЯ ЗОНА**
- ДИФФУЗНАЯ (МЕЖЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ, ЛИМФОЦИТЫ СОБСТВЕННОЙ ПЛАСТИНКИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ)- **ЭФФЕКТОРНАЯ ЗОНА**



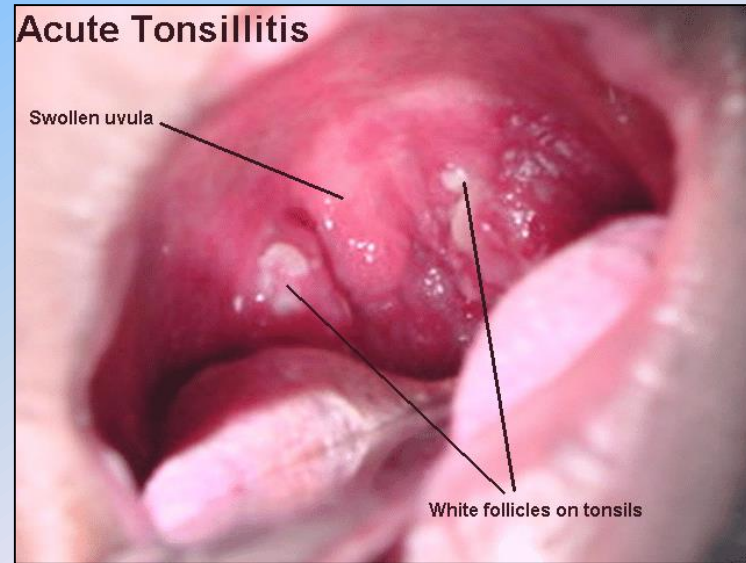
ФЕНОМЕН КЛЕТОЧНОГО ХОМИНГА

ФЕНОМЕН КЛЕТОЧНОГО ХОМИНГА -ЭТО СПОСОБНОСТЬ ПРИМИРОВАННЫХ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ЗАСЕЛЯТЬ ОПРЕДЕЛЕННЫЕ СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ.

ОН ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЗА СЧЕТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ,ЭКСПРЕССИРУЮЩИХСЯ НА ЛИМФОЦИТАХ, КЛЕТКАХ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК.



СТРУКТУРИРОВАННАЯ ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ: МИНДАЛИНЫ



ПЕЙЕРОВЫ БЛЯШКИ ТОНКОЙ КИШКИ



ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ АППЕНДИКСА

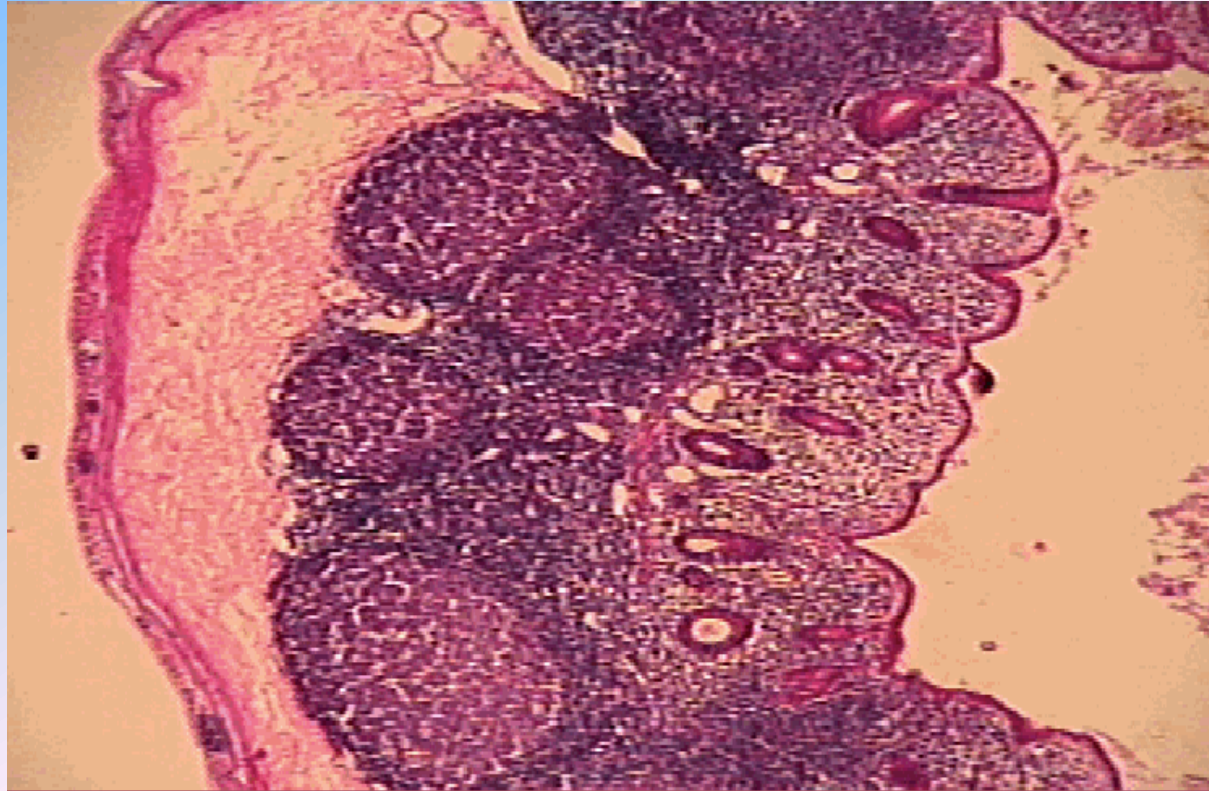
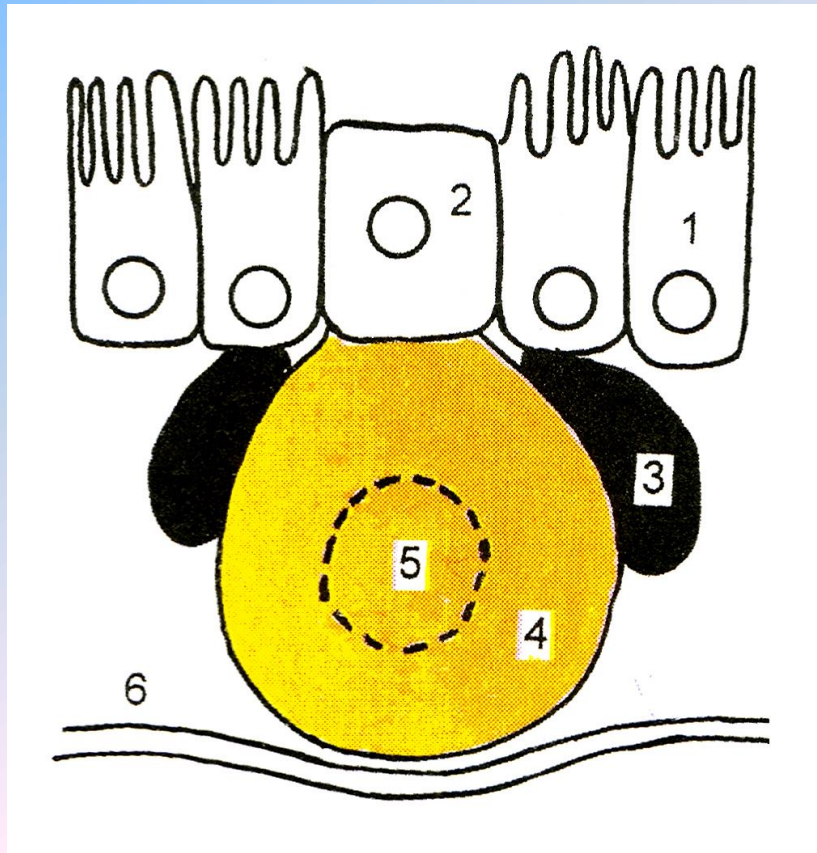


СХЕМА СТРУКТУРИРОВАННОЙ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ НА ПРИМЕРЕ ПЕЙЕРОВОЙ БЛЯШКИ



1-эпителий

2- М-клетка

3-Т-клеточная зона

4-В-клеточная зона

5-герменативный
фолликул



КЛЕТКИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

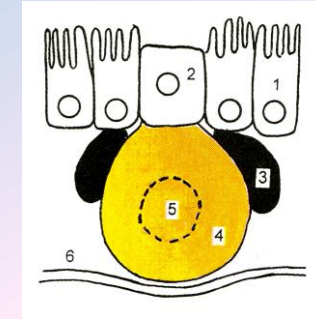
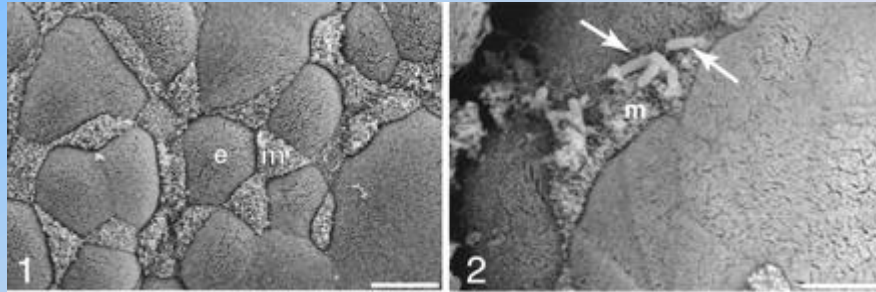
- МАКРОФАГИ
- НЕЙТРОФИЛЫ
- ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ
- ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ
- НК-ЛИМФОЦИТЫ

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

- Т-ЛИМФОЦИТЫ
- В-ЛИМФОЦИТЫ



M-КЛЕТКА



**Основная функция M-клеток-
доставка антигенов к дендритным
клеткам и T-лимфоцитам**



Свойства эпителиальных клеток

- - экспрессия паттерн – распознающих рецепторов (TOLL- LIKE, NOD)
- - продукция интерлейкинов (ИЛ – 1, 6, 8), привлекающих в очаг воспаления дендритные клетки и макрофаги
- - продукция антимикробных субстанций
- - синтез трансмембранного рецептора для секреторного IgA
- способность к поглощению и переработке микробов, грибов, вирусов



ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ (ПРР)

**ЭТО РЕЦЕПТОРЫ НА АНТИГЕН-
ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ КЛЕТКАХ К
АНТИГЕННЫМ СТРУКТУРАМ,
СПЕЦИФИЧНЫМ ДЛЯ БАКТЕРИЙ,
ВИРУСОВ, ГРИБОВ.**

**Известны ТОЛЛ-подобные рецепторы, располагающиеся
на поверхности АПК и NOD - рецепторы,
располагающиеся внутриклеточно.**



ОСНОВНАЯ ФУНКЦИЯ ПРР- СИГНАЛЬНАЯ

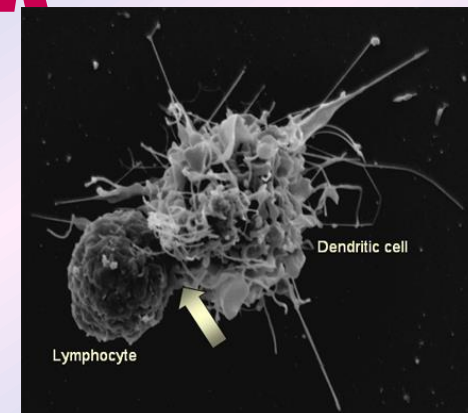


ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК:
МИЕЛОИДНЫЕ (mCD, CD123-, CD11C+);
ПЛАЗМОЦИТОИДНЫЕ (pDC, CD123+, CD11-)

- **НАЛИЧИЕ КАК МИЕЛОИДНЫХ, ТАК И ПЛАЗМОЦИТОИДНЫХ КЛЕТОК**
- **ВЫСОКАЯ СКОРОСТЬ ОБМЕНА (1 РАЗ В 5-7 ДНЕЙ)**
- **ИХ КОЛИЧЕСТВО УВЕЛИЧИВАЕТСЯ В ПРОЦЕССЕ ЖИЗНИ**
- **КАК И КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ, ЭКСПРЕССИРУЮТ TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ**



ФУНКЦИИ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК



- РАСПОЗНАВАНИЕ АНТИГЕНА
- КОНТРОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ Т-ЛИМФОЦИТОВ
- КОНТРОЛЬ СПЕЦИФИЧНОСТИ ТКАНЕВОГО ХОМИНГА
- РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА



ОСОБЕННОСТИ Т-КЛЕТОК СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

- **НАЛИЧИЕ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ**
- **НАЛИЧИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ -CD4+CD25+Foxp3**



Интраэпителиальные Т-лимфоциты

- **Участвуют в противоопухолевом и противовирусном иммунитете**
- **экспрессируют маркеры CD16+, CD8+, экспрессируют рецепторы $\gamma\delta$ (гамма-дельта)**
- **участвуют в формировании иммунологической толерантности**

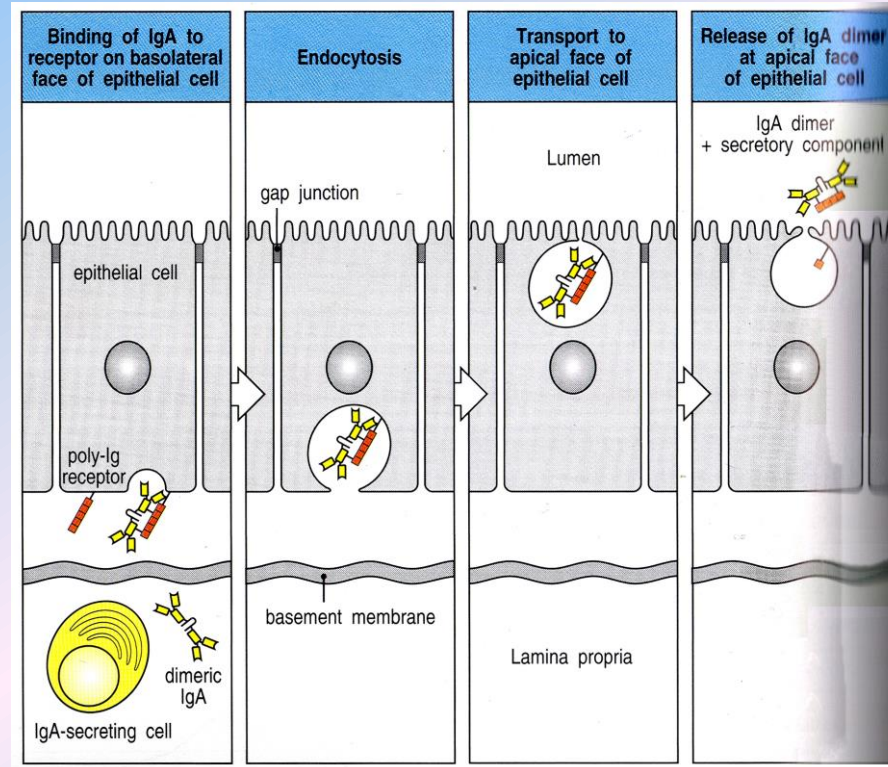


В1 и В2-лимфоциты

ХАРАКТЕРИСТИКА	В-1	В-2
Локализация	L.propria	Кровоток,ЛУ, Структурирован. Лимфоидная ткань
Экспрессия CD5	CD5+	CD5-
Аффинитет антител	Низкий	Высокий
Ответ на Т-зависи- мые антигены	+	+++
Ответ на Т-неза- висимые антигены	++++	+
Спонтанная Продукция Igg	высокая	низкая



СЕКРЕТОРНЫЙ ИММУНОГЛОБУЛИН А -ОСНОВНОЙ ИММУНОГЛОБУЛИН, КОТОРЫЙ ВЫРАБАТЫВАЕТСЯ В ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ СЛИЗИСТЫХ. СХЕМА СИНТЕЗА sIgA



Функции секреторного IgA, IgG и IgM на слизистых:

- **Секреторный IgA:**
- **препятствует адгезии патогенов к слизистой оболочке**
- **оказывает ингибирующее действие на жизнедеятельность патогенных микроорганизмов**
- **не участвует в активации системы комплемента, т.е. не инициирует воспалительных процессов**
- **IgM и IgG**
- **Могут проникать на слизистые из кровотока при развитии воспалительных процессов**
- **Могут синтезироваться в L.propriā**



IgM и IgG на слизистых оболочках

- Могут проникать на слизистые из кровотока при развитии воспалительных процессов
- Могут синтезироваться в L.propria

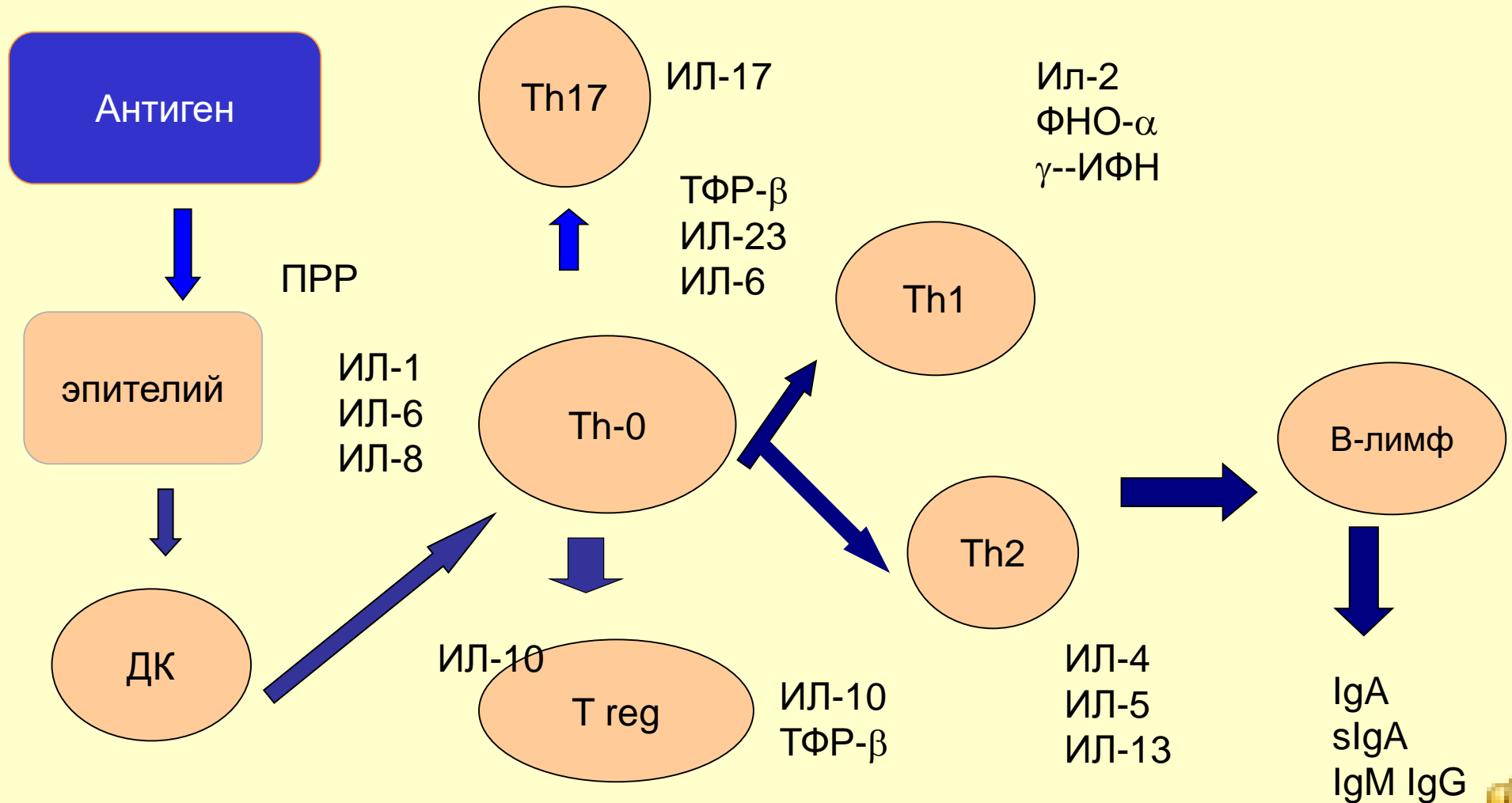


ФУНКЦИИ Ig E и IgD

- **IgE:**
- **Маркер атопии**
- **Маркер паразитарных инфекций**
- **Может служить «второй линией» защиты при тяжелых инфекциях и нарушениях синтеза sIgA**
- **IgD:**
- **Маркер зрелых В-лимфоцитов**
- **Может играть роль «второй линии» защиты при снижении синтеза s IgA**

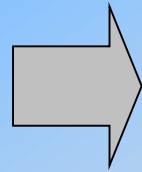


СХЕМА РАЗВИТИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА В ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ СЛИЗИСТЫХ

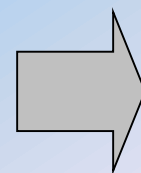


МЕХАНИЗМЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ

**БАКТЕРИИ,
АЛЛЕРГЕНЫ**

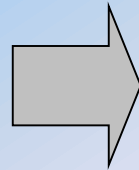


Th-2

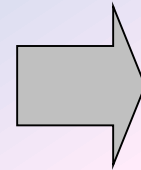


IgG

**ВИРУСЫ,
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ
МИКРООРГАНИЗМЫ**

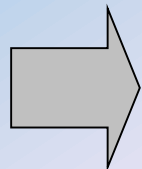


Th-1

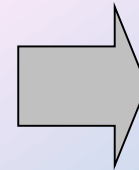


**IL-2
IL-12
FNO- α
 γ -IFN**

T-REG

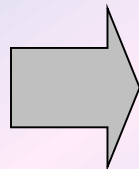


**Антивоспалитель-
ные цитокины**

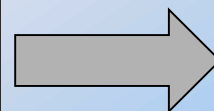


**СНИЖЕНИЕ
ИММУННОГО ОТВЕТА**

Th-17



**Провоспалительные
цитокины**

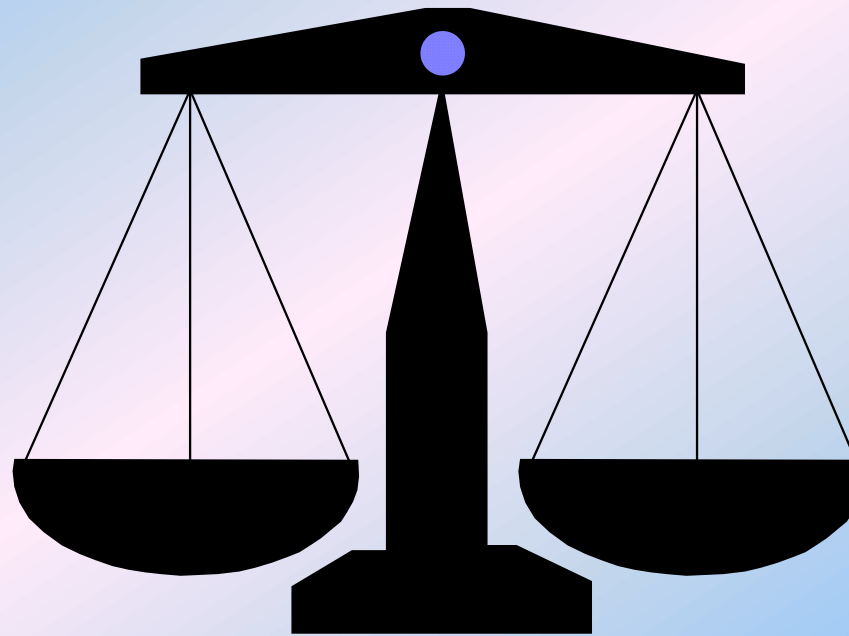


**УСИЛЕНИЕ ИММУННОГО
ОТВЕТА**



ОСНОВНАЯ ОСОБЕННОСТЬ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА: БАЛАНС МЕЖДУ РАЗВИТИЕМ ИММУННОГО ОТВЕТА И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

ИЛ-1
ИЛ-2
ИЛ-6
ИЛ-8
ФНО- α
IFN- γ и
Т.д.



ИЛ-10
ТФР- β



НЕЙРО-ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

БАВ	ФУНКЦИЯ
Соматостатин	Ограничение выработки Гамма-интерферона
Субстанция Р	Стимуляция выработки провоспалительных цитокинов
Вазоактивный интестинальный пептид	Регуляция дифференцировки Т-хелперов (Th1/Th2)
Холецистокинин	Стимуляция синтеза sIgA
Эстрадиол	Стимуляция синтеза sIgA
Тестостерон	Стимуляция продукции ИЛ-10 Т-хелперами
Пролактин	Стимуляция эффектов ИЛ-12



Методы исследования мукозального иммунитета

ПОКАЗАТЕЛЬ	МАТЕРИАЛ	МЕТОД
Клеточный состав	Секреты, промывные воды	Микроскопия
Иммуноглобулины	Секреты, промывные воды	ИФА
Функциональная Активность фагоцитов	Промывные воды	ЛЗХЛ, NST-тест
Субпопуляции лимфоцитов	Промывные воды Биопсийный материал	Иммуногистохимия Проточная цитометрия
Цитокины	Секреты, биопсии,	ИФА, ПЦР



Оценка состояния мукозального иммунитета по данным иммунограммы

Показатель	Изменение	Значение
IgA	Повышение понижение	Воспалит. процесс
IgM	повышение	Инфекционный процесс
IgG	Повышение понижение	воспаление
NST-тест	Повышение	Воспаление
ЛЗХЛ	понижение	
Т- лимфоциты, СубпопуляцииТ лимфоцитов	Повышение понижение	Наличие Внутриклеточ- ной инфекции



Формулировка диагноза

При наличии хронических часто рецидивирующих процессов на слизистых оболочках без изменений в иммунограмме – клинический диагноз+ «вторичное ИДС с нарушением защиты слизистых оболочек»

Пример: частые ОРВИ. Хронический необструктивный бронхит в фазе обострения. Хронический тонзиллит в фазе нестойкой ремиссии. Вторичное ИДС с нарушением защиты слизистых оболочек.



Факторы, влияющие на развитие ИММУННОГО ОТВЕТА

- **Генетическая детерминированность**
- **свойства антигена (аллергена)**
- **преобладание провоспалительных или
антивоспалительных цитокинов в системе
межклеточных взаимодействий**
- **микробиота слизистых оболочек**



ОСОБЕННОСТИ ИММУНИТЕТА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК

- **ПРЕОБЛАДАНИЕ СТРУКТУР ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА**
- **БАЛАНС МЕЖДУ РАЗВИТИЕМ ИММУННОГО ОТВЕТА И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ**
- **ФЕНОМЕН СПЕЦИФИЧНОСТИ ТКАНЕВОГО ХОМИНГА**
- **ФЕНОМЕН «СОЛИДАРНОСТИ» СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК**



Иммуномодуляторы, влияющие на иммунитет слизистых.

- История развития иммуномодуляторов микробного происхождения:
- Древний мир (порошки из экскретов)
- XX в – аутолизаты мокроты
- 40-50гг – гликопротеины клеточной стенки бактерий, вводимые парентерально
- 60-90гг – бактериальные лизаты, рибосомальные экстракты, вводимые per os, ингаляционно
- 70-90гг - мурамилдипептид



Эффекты бактериальных иммуномодуляторов

- Положительные:
 - Укорочение сроков обострений
 - Более легкое их течение
 - Увеличение сроков ремиссии
- Отрицательные:
 - обострение очагов инфекции



Возможные причины отрицательных эффектов бактериальных иммуномодуляторов

- Назначение их в фазу выраженного обострения
- Наличие доминирующей вирусной инфекции
- Длительное курение (при респираторных инфекциях)
- Дефицит белка
- **Основные точки приложения действия бактериальных лизатов:**



Функциональная активность фагоцитов

Синтез иммуноглобулинов

Стимуляция выработки регуляторных Т-лимфоцитов


**Синтетические препараты, эффективные при нарушениях
защиты слизистых оболочек: галавит, имунорикс**





**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**

 **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**