**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ОРЕНБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ**

**РАБОЧАЯ ТЕТРАДЬ**

**ПО ИММУНОЛОГИИ**

студента 2-го курса

группы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_факультета

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Оренбург

**МОДУЛЬ I**

**«ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ»**

**ЗАНЯТИЕ №1.**

**ТЕМА: Иммунология, учение об иммунитете. Антигены. Реализация 1-го принципа диагностики – поиск антигенов.**

**ЦЕЛЬ:** Ознакомится с предметом и задачами иммунологии. Изучить виды иммунитета, строение и природу антигенов.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

**Иммунология** – наука о формах и механизмах иммунного реагирования макроорганизмов на генетически чужеродную информацию (ГЧИ). Иммунитет - это комплекс реакций организма на внедрение ГЧИ, направленный на сохранение гомеостаза. По определению А.А. Ярилина (2010) «Иммунитет – это способность многоклеточных организмов поддерживать постоянство своего макромолекулярного состава путем удаления чужеродных молекул, что обеспечивает устойчивость к инфекционным агентам и резистентность к опухолям».

Иммунитет по происхождению дифференцируют на врожденный (видовой) неспецифический и приобретенный (адаптивный) специфический. Адаптивный иммунитет не формируется без начальных этапов врожденного иммунитета.

**Врожденный или видовой иммунитет** (защита человека от болезней растений, животных и других видов организмов): наследственный, неспецифический, напряженный, пожизненный. **Приобретенный иммунитет**: ненаследственный, специфический (против определенного вида возбудителя), не всегда напряженный, ограничен по длительности. Приобретенный естественный **активный** иммунитет формируется после разных форм инфекционного процесса: заболевания, бактерионосительства, латентной инфекции и др. (длительность – многие годы).

Приобретенный естественный **пассивный** иммунитет формируется у новорожденного путем передачи антител через плаценту и молоко (длительность – до 6 месяцев).

Приобретенный искусственный активный иммунитет формируется после вакцинации под действием антигенов (длительность от года до нескольких лет).

Приобретенный искусственный пассивный иммунитет формируется после введения лечебно-профилактических сывороток или иммуноглобулинов: готовых антител (длительность 2-3 недели).

Антимикробный иммунитет направлен против грибов, простейших, бактерий, вирусов. Противовирусный иммунитет имеет особенности в связи с внутриклеточным паразитированием вирусов. Антитоксический иммунитет направлен на нейтрализацию экзотоксинов микроорганизмов; формируется также противоопухолевый и антитрансплантационный иммунитет. Клеточные и гуморальные механизмы иммунитета связаны с функцией иммунокомпетентных клеток.

**Органы иммунной системы. Иммунокомпетентные клетки.**

Различают центральные и периферические органы иммунной системы.

Центральными называют органы иммунной системы, где происходит формирование и созревание иммунокомпетентных клеток. К центральным органам иммунитета человека относят костный мозг и вилочковую железу (тимус). К периферическим органам иммунитета относят селезенку, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани под слизистыми оболочками в разных биотопах человека (миндалины, пейеровы бляшки и т.п.).

Клетки иммунной системы можно разделить на две группы: иммунокомпетентные и антигенпредставляющие клетки. Иммунокомпетентные клетки, в свою очередь подразделяются на регуляторные и эффекторные.

1) Иммунокомпетентные клетки способны к специфическому ответу на действие антигена. Этими свойствами обладают исключительно лимфоциты. Лимфоциты делятся на две группы: В- и Т-лимфоциты. В-лимфоциты осуществляют гуморальный иммунный ответ, они дифференцируются в плазматические клетки, которые синтезируют антитела. Т-лимфоциты осуществляют клеточный иммунный ответ, а также участвуют в регуляции обеих форм иммунного ответа. Т-лимфоциты дифференцируются на две основные популяции, маркерами которых служат поверхностные антигены СD4 и СD8. СD4-лимфоциты стимулируют другие клетки иммунной системы, поэтому их называют клетками-хелперами (англ. Help – помощь) – Тх. Тх делятся на две субпопуляции: Тх1 и Тх2 (в настоящее время выделяют и другие популяции Тх с супрессорными свойствами). Тх1 стимулируют клеточные реакции иммунитета, а Тх2 – гуморальный иммунитет. СD8-лимфоциты – основные клетки, оказывающие цитотоксическое действие.

2) Антигенпредставляющие клетки (АПК) способны захватывать АГ, перерабатывать его до антигенных фрагментов (пептидов) и представлять Т-лимфоцитам в ассоциации с молекулами гистосовместимости II класса для запуска адаптивного иммунитета. К АПК относят макрофаги, дендритные клетки (у них самая высокая эффективность представления АГ), В-лимфоциты.

**Антигены (АГ)** – генетически чужеродные вещества, вызывающие в организме разные формы иммунного ответа, в частности синтез антител, а также специфически взаимодействующие с антителами и антигенраспознающими клетками. ГЧИ (антигены) могут быть эндо- и экзогенного происхождения. В рамках медицинской микробиологии, изучаемой в медицинском ВУЗе, под антигеном чаще всего подразумевают микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности. Антигенами являются и клетки собственного организма, измененные под действием микроорганизмов.

**Основные качества антигенов**: иммуногенность и специфичность. Иммуногенность – количественная характеристика способности вещества вызывать иммунный ответ. Иммуногенность антигена определяется следующими свойствами: чужеродность, растворимость (коллоидная структура), макромолекулярность (более 100000), химический состав (белки, глюцидолипидополипептидные комплексы), валентность (число эпитопов).

Специфичность – свойство антигена избирательно реагировать с эффекторами иммунного ответа (рецепторы лимфоцитов, антитела). Специфичность антигена определяется химическим строением его эпитопа (детерминантной группы). Структура эпитопа представлена химическими радикалами, углеводами, липидами, пептидами, расположенными на поверхности антигена.

По иммуногенности антигены дифференцируют на полноценные и неполноценные (гаптены, полугаптены**). Полноценные антигены** вызывают образование антител и реагируют с ними (белки, глюцидолипидно-полипептидные комплексы). **Гаптены** не вызывают образования антител, но реагируют с ними (липиды, гликолипиды, гликопротеиды). **Полугаптены** не вызывают образования антител, а при взаимодействии с антителами блокируют их, вызывая задержку реакций иммунитета. Полугаптены – химические радикалы: хлор, йод, бром, аминокислоты, моносахара.

Гаптены и полугаптены можно превратить в полноценные антигены, если соединить их с носителем (чаще всего это белок). В результате образуется **комплексный антиген**. Антигены, обладающие высокой степенью иммуногенности, называются **протективными,** они входят в состав вакцин.

Антигены микроорганизмов можно дифференцировать по локализации и специфичности.

Антигены микроорганизмов – это структуры микробной клетки и секретируемые во внешнюю среду продукты метаболизма. Н-антиген (белок) локализуется в жгутиках. О-антиген (липополисахарид) связан с клеточной стенкой грамотрицательных бактерий. К-антигены поверхностные антигены клеточной стенки и капсульные (полисахариды или полипептиды) встречаются у бактерий, образующих капсулу. Экзотоксины и ферменты – белки, секретируемые во внешнюю среду.

Антигены вирусов классифицируют в 3 группы: ядерные (коровые) – связаны с внутренним белком; капсидные (оболочечные) и суперкапсидные (например, Н- и N-антигены вируса гриппа).

**По специфичности** микробные антигены дифференцируют на **родовые, видовые, типовые, групповые, гетерогенные.** Родовые антигены сходны у штаммов одного рода микроорганизмов (например, антигены рода Shigella). Видовые антигены сходны у штаммов одного вида микроорганизмов (например, антигены вида S.flexneri). Типовые антигены сходны у штаммов одного серотипа (серовара) внутри вида микроорганизмов (например, антигены серовара S.flexneri 1). Групповые антигены сходны у штаммов разных таксонов (видов, типов): например, антигены рода Shigella у видов S.flexneri и S.sonnei. Гетерогенные антигены имеют специфичность широкого диапазона, - являются общими для человека, животных, микробов (антиген Форсмана). Антигенная мимикрия – наличие общих гетерогенных антигенов в системе «паразит-хозяин» (сходные антигены палочки чумы и эритроцитов человека; стрептококков и клеток эндокарда, эндотелия сосудов почек).

**Суперантигены** взаимодействуют с МНС (главный комплекс гистосовместимости) II класса, АПК и Т-клеточным рецептором (ТсR) Т-лимфоцитов вне антигенсвязывающей щели (активного центра). Суперантигены микробов (энтеротоксины стафилококков и др.) блокируют иммунный ответ, вызывают поликлональную активацию лимфоцитов (выброс цитокинов) с последующей их гибелью (развитие иммунодефицита). **Аутоантигены** – собственные антигены организма, приобретающие чужеродную специфичность.

**Реакция агглютинации**

В реакции агглютинации (РА) антиген участвует в виде корпускулярной частицы. Это могут быть суспензии микроорганизмов, другие клетки, например, эритроциты. При смешивании со специфической антисывороткой происходит склеивание и оседание визуально различимых хлопьев – иммунных комплексов.

Реакцию агглютинации можно ставить качественно – на стекле и количественно – в пробирках, где готовятся разведения сыворотки.

**Реакция иммунофлюоресценции (РИФ)**

*Прямая (метод Кунса).*

Микроорганизмы, обработанные антителами, меченными флюорохромами, способны светиться в люминесцентном микроскопе.

*Непрямая.*

На 1-ом этапе микроорганизмы взаимодействуют со специфической сывороткой.

Далее воздействуют на образовавшийся иммунный комплекс антиглобулиновой сывороткой, меченой флюорохромом. Иммунный комплекс с помощью этого коньюгата светится в люминесцентном микроскопе.

**ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ:**

1. Предмет и задачи иммунологии.

2. Строение иммунной системы. Функции центральных и периферических органов.

3. Популяции иммунокомпетентных клеток. Их фенотипические и функциональные отличия.

4. Иммунитет. Определение понятия.

5. Виды иммунитета по происхождению и условию формирования.

6. Антигены. Определение. Свойства. Химическая природа. Материальная основа специфичности.

7. Виды антигенов по степени чужеродности.

8. Антигенная структура бактериальной клетки. Виды антигенов по специфичности.

9. Механизм реакции агглютинации для определения вида и типа микроба.

10. Механизм реакции иммунофлуоресценции.

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ К ЗАНЯТИЮ**

**Работа №1.**

**Цель:** Поставить и учесть реакции агглютинации для определения типа микроба.

**Задача:** В бактериологическую лабораторию доставлены испражнения больного с предположительным диагнозом: «Дизентерия». Выделена чистая культура бактерий, которая по морфологическим, ферментативным и антигенным свойствам идентифицирована как дизентерийная палочка вида Флекснера. С помощью монорецепторных сывороток определите тип выделенной культуры, поставив РА на стекле.

**Методика выполнения:** Перед началом работы студенты подробно изучают методику постановки реакции агглютинации на стекле, необходимые ингредиенты и проводят исследование.

Протокол исследования:

**Цель:** Овладеть методикой постановки и оценки реакции агглютинации на стекле для определения типа выделенной культуры.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Результат** | **Ингредиенты реакции** | | |
| Сыворотка Флекснера  тип I + чистая культура бактерий | Сыворотка Флекснера  тип 2 + чистая культура бактерий | Физиологический раствор + чистая культура бактерий |
| «+» - агглютинация  «-» - отсутствие агглютинации |  |  |  |

**Вывод:**(Ответить на вопросы: 1. К какому серовару относится культура дизентерийной палочки? 2. Зачем нужно определять серовар возбудителя?).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Работа №2.**

**Цель:** Учесть результаты РИФ в экспресс диагностике холеры

**Задача.** В пограничном районе зарегистрированы 5 случаев острой кишечной инфекции (ОКИ). Возникло подозрение, что источником заражения послужила вода из местной речки. Были взяты пробы воды и исследованы с помощью непрямой РИФ с целью обнаружения одного из особо опасных возбудителей ОКИ – холерного вибриона. Оцените результаты реакции, заполните протокол и сделайте вывод.

**Протокол исследования**

|  |  |
| --- | --- |
| **Исследуемый материал** | **Результаты микроскопии (рисунок)** |
|  |  |

**Методика выполнения:** студенты изучают схемы двух вариантов РИФ, зарисовывают в тетрадь результаты РИФ с обозначением.

**Вывод:** (Ответить на вопросы: Обнаружен ли в пробе воды холерный вибрион? В чем преимущество непрямой РИФ перед прямой?).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Самостоятельная работа во внеучебное время**

Заполнить таблицу по видам иммунитета.

|  |  |
| --- | --- |
| **Вид иммунитета** | **Примеры** |
| Активный приобретенный естественный |  |
| Пассивный приобретенный естественный |  |
| Активный приобретенный искусственный |  |
| Пассивно приобретенный искусственный |  |
| Стерильный |  |
| Нестерильный |  |

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Антигены экзогенного происхождения | | Микробы, трансплантат и другие объекты внешней среды |
| Антигены эндогенного происхождения | | Клетки организма, измененные под действием микроба, антибиотиков, стареющие, опухолевые клетки и другие мутанты |
| Антиинфекционный иммунитет | | Совокупность наследственных и приобретенных свойств, защищающих организм от патогенных микробов (патогенов) |
| Формы иммунитета по происхождению | | Врожденный и приобретенный |
| Форма врожденного иммунитета | | Видовой иммунитет |
| Видовой иммунитет | | Врожденная устойчивость всех особей вида (человека, животных) к действию микробов, патогенных для других видов |
| Качества видового иммунитета | | 1. Передается по наследству  2. Неспецифичен (защищает от многих видов микроорганизмов)  3. Стойкий (не преодолевается даже большим числом патогенов)  4. Длительный (пожизненный) |
| Приобретенный иммунитет | | Формируется в течение индивидуальной жизни человека |
| Качества приобретенного иммунитета | | 1. По наследству не передается 2. Специфичен (направлен против микроорганизмов одного вида) 3. Не всегда стойкий (преодолевается большой дозой патогенов) 4. Ограничен во времени |
| Формы приобретенного иммунитета | | 1.Естественный (активный и пассивный)  2.Искусственный (активный и пассивный |
| Условия формирования естественного активного иммунитета | | 1. После перенесенного инфекционного заболевания  2. При бактерионосительстве  3. При бытовой иммунизации (бессимптомная инфекция) |
| Формирование естественного пассивного иммунитета | | Передача антител от матери ребенку через плаценту и молоко |
| Формирование искусственного активного иммунитета | | Вакцинация |
| Формирование искусственного пассивного иммунитета | | Введение готовых антител |
| Ученый, впервые применивший пассивную иммунизацию | | Э.Беринг |
| Длительность искусственного иммунитета | | 1. Активный – от года до нескольких лет  2. Пассивный – 2-3 недели |
| Виды иммунитета по отношению к возбудителю | | 1. Антибактериальный  2. Антитоксический  3. Противовирусный  4. Антипротозойный и т.д. |
| Стерильный иммунитет | | Сохраняется организмом после болезни (оспа, чума) |
| Нестерильный иммунитет | | Сохраняется только при наличии возбудителя болезни в организме (сифилис, туберкулез) |
| Естественная резистентность (неспецифические факторы защиты) | | Совокупность генетически детерминированных неспецифических защитных механизмов, обусловливающих невосприимчивость к инфекции |
| Местный иммунитет | | Комплекс механизмов, обеспечивающих защиту у входных ворот инфекции |
| Иммунная система | | Система организма, которая обеспечивает сохранение биологической индивидуальности данного организма |
| Функции иммунной системы | | 1. Распознавание чужеродного антигена  2. Уничтожение чужеродного антигена  3. Формирование иммунной памяти |
| Структура иммунной системы | | Центральные и периферические лимфоидные органы |
| Центральные органы иммунной системы | | Тимус, костный мозг |
| Периферические органы иммунной системы | | Лимфатические узлы, селезенка, лимфоидные образования слизистых оболочек (миндалины, пейеровы бляшки, червеобразный отросток и др.) |
| Иммунокомпетентные клетки | Клетки организма, принимающие участие в иммунном ответе (гуморальном, клеточном) | |
| Основные виды иммунокомпетентных клеток | 1. Лимфоциты  2. Макрофаги (дендритные клетки) | |
| Антигены | Вещества, которые вызывают развитие иммунных реакций, в частности, выработку антител и специфически взаимодействуют с ними | |
| Виды антигенов по функциональной активности | 1. Полноценные  2. Неполноценные (гаптены, полугаптены) | |
| Полноценные антигены | Вызывают образование антител и реагируют с ними | |
| Химическая природа полноценных антигенов | Белки, глюцидо-липидно-протеиновые комплексы | |
| Гаптены | Антигены, не вызывающие образование антител, но реагирующие с ними | |
| Химическая природа гаптенов | Липиды, глюцидо-липидные комплексы (низкомолекулярные вещества небелковой природы) | |
| Полугаптены | Антигены, не вызывающие синтеза антител и не дающие при взаимодействии с ними видимых реакций, но способные блокировать специфические антитела | |
| Химическая природа полугаптенов | Химические радикалы: хлор, йод, бром | |
| Качества антигенов | Иммуногенность и специфичность | |
| Иммуногенность | Количественная характеристика способности вызвать иммунный ответ | |
| Специфичность | Свойство антигена избирательно реагировать с эффекторами иммунного ответа (лимфоциты, антитела) | |
| Свойства, определяющие иммуногенность антигена | 1. Чужеродность  2. Коллоидная структура (растворимость)  3.Макромолекулярность  4.Химический состав | |
| Специфичность антигена определяется | Химическим строением детерминантной группы (антигенной детерминанты, эпитопа) | |
| Антигенная детерминанта (эпитоп) | Участок антигена, который взаимодействует с антителом или лимфоцитом, и благодаря которому антигены отличаются друг от друга | |
| Субстрат специфичности антигенной детерминанты | Химические радикалы, липиды, моно- и дисахара и т.д. | |
| Валентность антигена | Количество детерминантных групп в антигене | |
| Условия, когда гаптены и полугаптены приобретают свойства полноценных антигенов | При соединении их с носителем (чаще всего это белок), в результате чего образуется комплексный антиген | |
| Роль белка в комплексном антигене | Определяет его иммуногенность | |
| Роль гаптена или полугаптена в комплексном антигене | Определяет его специфичность | |
| Виды специфичности микробных антигенов | Родовая, групповая, видовая, типовая | |
| Гетерогенные (гетерофильные) антигены | Антигены со специфичностью широкого диапазона, являющиеся общими для человека, животных, микробов (антиген Форсмана) | |
| Антигенная мимикрия | Наличие общих гетерогенных антигенов в системе «паразит-хозяин» | |
| Суперантигены | Антигены с особыми химическими свойствами, способные активировать до 30% Т-хелперов (обычные антигены активируют 0,01% лимфоцитов) | |
| Примеры суперантигенов микробного происхождения | Энтеротоксины стафилококков, экзотоксин Pseudomonas aeruginosa, суперантигены вирусов Эпштейна-Барр, вируса бешенства, ВИЧ и др. | |
| Последствия действия микробных суперантигенов | 1. Поликлональная активация Т-лимфоцитов (одновременная стимуляция большого количества лимфоцитов с образованием многих клонов)  2. Продукция активированными лимфоцитами большого количества цитокинов  3. Развитие общего синдрома интоксикации  4. Развитие иммунодефицита вследствие гибели апоптозом ранее активированных Т-лимфоцитов | |
| Тимус-независимые антигены | АГ, способные индуцировать синтез АТ без участия Т-хелперов | |
| Тимус-зависимые антигены | АГ, индуцирующие синтез АТ при участии Т-хелперов | |
| Ксеногенные (гетерогенные) антигены | АГ от доноров различных видов | |
| Изогенные антигены | АГ от генетически идентичных доноров (однояйцевые близнецы) | |
| Аллогенные антигены | АГ от генетически отличных доноров одного вида | |
| Аутоантигены | Собственные вещества организма, приобретающие чужеродную антигенную специфичность | |
| Условия возникновения аутоантигенов | 1. Контакт забарьерных антигенов с аутоиммунными клонами клеток 2. Срыв толерантности, когда появляется аутоиммунный клон, ранее элиминированный | |
| Протективные антигены | Входят в состав вакцины, обладают высокой иммуногенностью | |

**ЗАНЯТИЕ №2.**

**ТЕМА: Антитела. Строение и свойства. Реализация II принципа диагностики – поиск антител.**

**ЦЕЛЬ:** Изучить строение и функции антител. Овладеть методами учета серологических реакций для определения адаптивного иммунитета.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

Антитела (иммуноглобулины) – специфические белки, образующиеся в организме в ответ на внедрение антигена и специфически взаимодействующие с ним.

К иммуноглобулинам относятся антитела сыворотки крови, секреторные антитела слизистых оболочек, специфические рецепторы на клетках иммунной системы, миеломные белки.

Различают 5 классов Ig: Ig A, Ig M, Ig G, Ig E, Ig D.

Химическая структура молекулы Ig представлена полипептидными цепями, соединенными дисульфидными мостиками, и углеводами.

Антитела классифицируют по количеству активных центров на полные и неполные. Полные антитела имеют 2 и более активных центра, а неполные – 1 активный центр. По антигенным свойствам антитела классифицируются на изотипы, аллотипы и идиотипы. Изотипы дифференцируются по антигенной специфичноси легких цепей (λ и χ) или тяжелых цепей (классы А, М, G, Е, D). Аллотипы – антигенные различия антител одного класса у разных индивидуумов. Идиотипы – дифференциация антител по антигенной специфичности активного центра (идиотопов – антигенных детерминант вариабельных участков).

Антигензависимые функции антител: лизины (активируют комплемент), антитоксины (нейтрализуют экзотоксин), вируснейтрализующие антитела, опсонины (активируют фагоцитоз), агглютинины (склеивают микроорганизмы), преципитины (осаждают растворимые фракции микробов). Синтез антител протекает в 2 фазы: индуктивную (латентную) и продуктивную. При первичном введении антигена индуктивная фаза длится 5-7 суток, затем в продуктивную фазу на 7-10 сутки нарастает синтез Ig М, а с 10-14 суток – Ig G. После 21-30 суток концентрация антител в крови снижается.

При вторичном введении антигена индуктивная фаза сокращается до 1-2 суток. Синтез антител начинается с класса Ig G, их концентрация в крови быстро нарастает, достигает более высоких значений и сохраняется дольше (до нескольких лет). Быстрая и сильная выработка антител при вторичном введении антигена связана с функцией клеток памяти (Т- и В-лимфоцитов). Обнаружение у обследуемого антител, их класса, титра имеет важное диагностическое значение, особенно при хронических или заболеваниях с длительным инкубационным периодом.

Антителами самой высокой специфичности (образованные к заданной антигенной детерминанте), идентичными по изотипу, аллотипу, идиотипу, аффинитету, физико-химическим характеристикам являются **моноклональные антитела**, продуцируемые одним клоном лимфоцитов. Эти антитела получают гибридомной технологией. Гибридные клетки (гибридомы) получают путем слияния лимфоцитов селезенки мышей, предварительно иммунизированных целевым антигеном, и клеток лимфоидной опухоли (миеломы). Моноклональные антитела широко используются в современных диагностических системах, например в ИФА, разрабатываются лекарственные препараты на основе моноклональных антител (противоопухолевые препараты, антицитокиновые антитела).

**Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА)**

Реакция основана на адсорбции известного реагента (антигена или антитела) на поверхности эритроцитов.

Образование комплекса АГ-АТ влечет за собой и склеивание эритроцитов, что легко учитывать. Таким образом, эритроциты не участвуют непосредственно в образовании комплекса АГ-АТ, но служат его индикаторами. РНГА более чувствительна, чем РА.

**Реакция Кумбса**

Это тест на выявление неполных одновалентных антител, которые сами не могут агглютинировать антигены, но способны к ним присоединяться, подобные антитела синтезируются при резус-конфликте материи и плода, при бруцеллезе. Реакцию проводят поэтапно: к сыворотке крови обследуемого добавляют эритроцитарныйдиагностикум – известные антигены, адсорбированные на эритроцитах. После инкубации эритроциты отмывают и добавляют кроличьи АТ против человеческих глобулинов. В результате антиглобулиновая сыворотка (АГС) склеивает эритроциты через образовавшиеся на них комплексы АГ-АТ.

**Реакция преципитации**

В реакции преципитации (РП) участвует растворенный антиген. При контакте с антителами – преципитинами образуется осадок. Реакцию преципитации можно проводить в жидкой среде (в пробирках), в геле (агаре) в чашках Петри. При постановке РП в пробирках жидкость, содержащую один из реагентов, например, прозрачный экстракт из микробных клеток, наслаивают на прозрачную преципитирующую сыворотку. В положительных случаях на границе соприкосновения жидкостей через 1-5 минут образуется серо-белое кольцо. РП, как и РА, идет в электролите, но отличается более высокой чувствительностью.

Одной из разновидностей РП в геле является реакция определения токсигенности дифтерийной палочки. Для этого в чашку Петри на питательную среду помещают полоску стерильной фильтровальной бумаги, пропитанную антитоксической противодифтерийной сывороткой. Затем чашку засевают испытуемыми культурами в виде пятачков на расстоянии 0,6-0,8 см от края бумаги. Чашки инкубируют при 370С в течение суток. При наличии токсигенной культуры в месте взаимодействия токсина с антитоксином образуются линии преципитации в виде дуг. Другой разновидностью РП в геле является реакция определения классов Ig **по Манчини**. В агар вносится в качестве антител антиглобулиновая сыворотка (например, против иммуноглобулинов класса А). В лунку в качестве антигена вносится исследуемая сыворотка для определения иммуноглобулинов. При положительном результате видно кольцо преципитации, причём чем больше в сыворотке иммуноглобулинов данного класса, тем больше диаметр кольца вокруг лунки.

**ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ:**

1. Строение иммуноглобулинов.

2. Антигензависимые и антигеннезависимые свойства антител.

3. Характеристика различных классов иммуноглобулинов. Секреторные IgА. Строение, роль в формировании местного иммунитета.

4. Реакция агглютинации и ее разновидности.

5. Реакция преципитации.

6. Использование антител в серологической диагностике инфекционных заболеваний.

7. Определение классов иммуноглобулинов. Реакция преципитации по Манчини.

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ К ЗАНЯТИЮ**

**Работа №1.**

**Цель:** Овладеть методикой учета и оценки результатов реакции агглютинации для определения антител в сыворотке крови больного.

**Задача.** В инфекционной больнице в течение 10 дней находится на стационарном лечении больной П. с предполагаемым диагнозом «Брюшной тиф»?, «Паратиф А?». Выделить чистую культуру бактерий не представляется возможным. У больного была взята кровь для поиска специфических антител с помощью реакции агглютинации (реакции Видаля). Оцените результаты проведенного исследования. Сделайте вывод.

**Методика:**

Учитывается результат демонстрационной реакции агглютинации с двумя диагностикумами. В каждой пробирке – диагностикум и сыворотка больного в определенном разведении. В контрольных пробирках реакция отрицательная – осадок при встряхивании поднимается в виде «змейки» и равномерно распределяется. При положительной реакции – жидкость в пробирке прозрачная, осадок в виде хлопьев. Положительную реакция отмечают знаком «+», отрицательную – знаком « - ».

**Протокол исследования:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Диагностикумы** | **Разведение сыворотки больного** | | | | |
| **1/100** | **1/200** | **1/400** | **1/800** | **1/1600** |
| Паратифозный А |  |  |  |  |  |
| Брюшнотифозный |  |  |  |  |  |

Вывод: (ответить на вопросы: 1. Какой диагноз подтвердился? Почему? 2. Почему реакция агглютинации происходит с обоими диагностикумами?).

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Работа №2.**

**Цель:** Изучить механизм реакции преципитации для определения классов Ig (по Манчини).

**Методика выполнения:**  Зарисуйте чашку с результатами определения класса иммуноглобулина. Сделайте необходимые обозначения.

**Работа №3**

**Цель:** Изучить механизм и овладеть методикой учета и оценки результатов реакции Кумбса.

**Задача.** Для диагностики вероятной резус-несовместимости матери и плода кровь двух беременных женщин (А. и Н.) была исследована на наличие антител к Rh-фактору. Для этого была поставлена реакция Кумбса. Оцените результаты реакции, заполните протокол и сделайте вывод.

**Методика:** При положительном результате дно лунки покрывает красный хлопьевидный осадок (склеившиеся эритроциты), при отрицательной реакции на дне лунки виден красный компактный осадок из несклеившихся эритроцитов.

**Протокол исследования**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследуемая сыворотка** | **Разведение сыворотки** | | | |
| **1/32** | **1/64** | **1/128** | **K** |
| Пациентка А. |  |  |  |  |
| Пациентка Н. |  |  |  |  |

Вывод: (Ответить на вопросы: У какой из обследуемых беременных женщин возможен резус-конфликт? Почему для обнаружения антител использовали реакцию Кумбса?)

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

Нарисуйте схематично структуру иммуноглобулина с обозначениями структурных и функциональных фрагментов.

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Антитела | Специфические гаммаглобулины (иммуноглобулины), образующиеся в организме под влиянием антигена и взаимодействующие с ним |
| Виды иммуноглобулинов | Антитела сыворотки крови  Секреторные антитела  Специфические рецепторы на клетках иммунной системы  Миеломные белки |
| Функциональные структуры антител | Fab – фрагмент  Fc – фрагмент |
| Fab - фрагмент | Антигенсвязывающий фрагмент |
| Fc | Кристаллизующийся фрагмент, фиксирует и активирует комплемент по классическому пути, обеспечивает прикрепление антитела к Fc-рецептору клеток и прохождение через плаценту |
| Два основных качества антител | Гетерогенность (многообразие)  Специфичность |
| Химическая основа специфичности антител | Аминокислотная последовательность  Трехмерная структура |
| Активный центр антител | Структура, образованная вариабельными участками тяжелых и легких цепей Fab-фрагмента |
| Назначение активного центра | Специфическое связывание с соответствующей антигенной детерминантой (эпитопом) |
| Валентность антител | Количество активных центров в молекуле антитела, реагирующих с антигеном |
| Классификация антител по валентности | Полные  Неполные |
| Полные антитела | Имеют 2 и более активных центра |
| Неполные антитела | Имеют 1 активный центр |
| Виды антител в зависимости от характера их действия на антиген | 1.Агглютинины  2.Опсонины  3.Лизины  4.Преципитины  5.Комплементсвязывающие антитела  6.Абзимы |
| Абзимы | 1. Каталитически активные АТ (фосфатазная, нуклеазная, протеазная и др. виды активности)  2. Резервная система ферментов, защищает от микробов и других вредных факторов |
| Реагины (цитофильные антитела) | Иммуноглобулины (Е), имеющие способность без соединения с антигеном адсорбироваться на клетках (тучные, базофилы), имеющие Fc-рецепторы к IgE |
| Свойства антител-опсонинов (IgG 1, IgG 3, IgM) | Усиливают фагоцитоз антигенов макрофагами посредством образования иммунных комплексов с последующей фиксацией Fc-фрагментов иммуноглобулинов на Fc-рецепторах макрофагов |
| Источник синтеза антител | Плазматические клетки костного мозга, лимфоузлов, слизистых оболочек, селезенки, печени и т.д. |

**Темы рефератов для самостоятельной подготовки во внеучебное время**

Подготовленные рефераты докладываются на теоретической части практического занятия.

1. Заслуги Карла Ландштейнера, Фрэнка Бернета и Питера Медавара, Родни Портера и Джеральда Эдельмана, Георга Келлера и Цезаря Мильштейна, Павла Феликсовича Здродовского, Льва Александровича Зильбера в развитии иммунологии.

**ЗАНЯТИЕ № 3**

**ТЕМА: Применение иммунологических реакций в лабораторной практике.**

**ЦЕЛЬ:** Изучить принципы и овладеть методами постановки и оценки реакции иммунитета для определения антигенов и адаптивного иммунитета.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

Классификация разных по механизму реакций иммунитета – клеточные и гуморальные. В практике эти реакции применяются в диагностике заболеваний, в частности инфекционных. При этом возможно применение иммунологических реакций как для обнаружения антигенов – 1 принцип диагностики (бактериологический метод, биопроба, экспресс-метод), так и для обнаружения антител – 2 принцип диагностики (серологический метод) и сенсибилизированных клеток – 2 принцип диагностики (аллергическая проба). Иммунологические реакции, в которых участвуют антитела называются серологическими. Серологические реакции могут включать 2, 3, 5 и более ингредиентов, тем не менее, любая серологическая реакция протекает в 2-е фазы. Первая фаза – специфическая, в которой антиген связывается с антителом; вторая неспецифическая – фаза проявления реакции (лизис, преципитация, агглютинация), которая зависит от качества и количества ингредиентов.

**Методы иммуноанализа**

**Реакция связывания комплемента**

Это реакция лизиса антигена (например: цитолиза, бактериолиза) под действием антител с участием комплемента. Если антиген – это белок или вирус, то лизис не сопровождается видимыми проявлениями. Поэтому, чтобы обнаружить наличие комплекса «АГ+АТ + комплемент» в опытной системе, где неизвестен один из компонентов (АГ или АТ) используют индикаторную систему АГ+АТ, где оба компонента известны и лизис антигена хорошо проявляется, т.к. в качестве АГ берут эритроциты. Реакция основана на способности комплемента – комплексной системы белков нормальной сыворотки позвоночных, фиксироваться на комплексе АГ-АТ и последующем лизисе антигена. В РСК участвуют пять компонентов: АГ-АТ опытной системы, в которой один из реагентов неизвестен, комплемента и АГ-АТ индикаторной системы. Индикаторная – гемолитическая система состоит из взвеси эритроцитов барана и гемолитической сыворотки кролика, полученной путем его иммунизации эритроцитами. Если АГ и АТ в опытной системе соответствуют друг другу, то результатом этого взаимодействия является связывание комплемента. Индикаторная система выявляет свободный, не связавшийся комплемент. Если комплемент остался свободным, то он свяжется с комплексом эритроциты – гемолитическая сыворотка и будет лизировать эритроциты. Таким образом, наличие гемолиза означает отрицательный результат РСК, а отсутствие гемолиза – положительный результат.

**Иммуноферментный метод**

Высокочувствительный метод выявления АГ или АТ на основе реакции АГ-АТ с применением меченных ферментами АГ или АТ. Принципиальная схема иммуноферментного анализа для выявления АТ является следующей: известный АГ (вирус, белок) – диагностикум, фиксируется на твердой фазе. К нему добавляют сыворотку обследуемого с неизвестными АТ. После инкубации и промывки на антигене остаются специфичные к нему АТ, если таковые имелись в сыворотке обследуемого. Для обнаружения комплекса АГ-АТ, к нему добавляют кроличью антиглобулиновую сыворотку меченую ферментом (АГС-Ф). Для получения данной сыворотки иммунизируют кролика глобулинами человека. Полученную от кролика сыворотку метят каким-либо ферментом, например, пероксидазой хрена. Если в обследуемой сыворотке есть АТ к АГ (диагностикуму), то они будут служить антигеном для антиглобулиновой сыворотки. После второй промывки образовавшийся комплекс АГ+АТ+АГС-Ф можно обнаружить, добавив субстрат к ферменту и индикатор на продукты расщепления субстрата. Изменение цвета индикатора свидетельствует о наличии искомых АТ в сыворотке обследуемого. В настоящее время в ИФА вместо АГС могут использоваться высокоспецифичные моноклональные АТ, применяемые как для обнаружения антигена в исследуемом материале (экспрессный метод диагностики), так и в серологическом методе для обнаружения АТ.

**Радиоиммунный анализ (РИА)** – основан на реакции АГ-АТ с применением антигенов или антител, меченных радионуклидом. После взаимодействия АГ-АТ определяют радиоактивность иммунного комплекса: интенсивность излучения прямо пропорциональна количеству связавшихся молекул АГ и АТ.

**Иммунный блот (ИБ)** используется для обнаружения АТ ко всем имеющимся АГ возбудителя (белкам), является подтверждающим тестом для диагностики многих заболеваний. Иммунный блот основан на сочетании электрофореза и ИФА. Антигены возбудителя разделяют с помощью электрофореза в полиакриламидном геле, затем переносят их из геля на нитроцеллюлозную мембрану. На эти полоски (антигены) наносят сыворотку больного (АТ?), далее проявляют образовавшие комплексы АГ-АТ в виде полосок в разных местах мембраны методом ИФА.

**Иммунная электронная микроскопия (ИЭМ)** – электронная микроскопия исследуемого материала для поиска вируса (АГ?) с помощью соответствующих АТ. При наличии вирусов образуются иммунные агрегаты (АГ-АТ), видимые в электронный микроскоп.

**Реакция торможения (задержки) гемагглютинации (РТГА)** – используется свойство вирусов склеивать эритроциты за счет фермента гемагглютинина (АГ). При взаимодействии АТ с АГ вирусы теряют способность склеивать эритроциты (принцип нейтрализации).

**Реакция нейтрализации (РН)** – проводится путем введения смеси АГ-АТ животным или в культуру клеток, куриный эмбрион. При отсутствии у животных, культур клеток, эмбриона повреждающего действия микроорганизма (часто вируса) или экзотоксина говорят о нейтрализующем действии антител, следовательно, о специфичности комплекса АГ-АТ.

**ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ:**

**1.** Иммуноферментный анализ. Механизм.Практическое использование.

2. Иммунный блот. Механизм.Практическое использование.

3. Радиоиммунный анализ. Механизм. Практическое использование.

4. Опсонофагоцитарная реакция (ОФР). Механизм. Практическое использование.

5. Реакция связывания комплемента РСК. Ингредиенты. Механизм. Практическое применение.

6.Применение моноклональных АТ в иммуноанализе. Гибридомная технология получения моноклональных антител.

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ К ЗАНЯТИЮ**

**Работа №1.**

**Задача.** В анонимный кабинет обратился гражданин А. с просьбой обследоваться на ВИЧ, поскольку полгода назад имел незащищенный половой контакт со случайной партнершей. Проведено серологическое исследование на наличие АТ с помощью ИФА.Ознакомиться с механизмом иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления антител и овладеть методикой учета результатов.

**Протокол исследования**:

**Цель:** Ознакомиться с механизмом иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления антител и овладеть методикой учета результатов.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Диагностикум** | **С ы в о р о т к и** | | |
| исследуемая  сыворотка | положительная контрольная  сыворотка | Отрицательная контрольная сыворотка |
| Диагностикум ВИЧ |  |  |  |

**Методика выполнения.** Студент учитывает данные ему результаты исследований, заполняет протокол и делает вывод:

1. Основные ингредиенты ИФА

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2. Лунка с отрицательной контрольной сывороткой имеет цвет/не имеет цвета, так как

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3. Лунка с исследуемой сывороткой имеет цвет……, так как …….

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4. Рисуется схема ИФА:

**Работа №2.**

**Цель:** Ознакомиться с механизмом реакции связывания комплемента (РСК), овладеть методикой учета результатов реакции для выявления антител.

**Задача.** В клинику поступил больной с предполагаемым диагнозом «Хроническая гонорея». Для подтверждения диагноза проведено серологическое исследование путем постановки РСК. Изучите механизм РСК, ингредиенты запишите в таблицу протокола № 1. Изучите результаты поставленной реакции (протокол № 2) и сделайте вывод о предполагаемом диагнозе.

**Методика:**

Реакция связывания комплемента (РСК) учитывается по наличию или отсутствию гемолиза. В контрольных пробирках должен быть гемолиз («лаковая» кровь), так как там реакция заведомо отрицательная. В опытной пробирке при положительном результате не должен быть гемолиз (задержка гемолиза).

**Протокол исследования №1**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Название**  **ингредиента** | **Состав** | **Получение** | **Участие в системе** | |
| **опытная** | **индикаторная** |
| 1. |  |  |  |  |  |
| 2. |  |  |  |  |  |
| 3. |  |  |  |  |  |
| 4. |  |  |  |  |  |
| 5. |  |  |  |  |  |

**Протокол исследования № 2**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Диагностикум** | **Разведения сыворотки** | | | | |
| **1/100** | **1/200** | **1/400** | **1/800** | **К** |
| Гонококковый |  |  |  |  |  |

Вывод: (ответить на вопросы: 1. Подтвердился ли диагноз хронической гонореи? Почему? 2. Какова роль комплемента в организме? 3. Какова роль комплемента в РСК?).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Работа №3.**

**Цель:** Ознакомиться с гибридомной технологией получения моноклональных антител.

**Методика выполнения:** Нарисовать схему получения моноклональных антител. Сделать обозначения.

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

Нарисовать схему твердофазного радиоиммунного анализа для обнаружения антигена.

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Авидность антител | Суммарная сила взаимодействия поливалентного антитела с полидетерминантным антигенов (авидность = аффинность + валентность антител) |
| Особенности взаимодействия неполных антител с антигеном | Образуют комплекс антиген-антитело без видимых сетевых структур, блокируют антиген |
| Место осуществления иммунологических реакций | 1. В организме – in vivo  2. В пробирке (модель) – in vitro |
| Диагностический препарат для поиска АГ | Иммунная (диагностическая) сыворотка |
| Состав диагностической сыворотки | Специфические антитела для определения вида, типа микроорганизмов, экзотоксинов |
| Виды диагностических сывороток для разных реакций иммунитета | 1. Аллютинирующие  2. Преципитирующие  3. Гемолитические  4. Вируснейтрализующие  5. Люминесцирующие  6. Антитоксические и др. |
| Стандартный титр агглютинирующей сыворотки | Максимальное ее разведение, при котором происходит агглютинация с соответствующим микроорганизмов |
| Диагностический титр агглютинирующей сыворотки | Половина стандартного титра |
| Получение диагностических сывороток | Иммунизация животных (чаще кроликов) |
| Состав поливалентных сывороток | Антитела к разным по специфичности детерминантным группам антигенов (родовые, видовые) |
| Состав монорецепторных сывороток | Антитела к одной детерминантной группе антигена (видовые, типовые) |
| Получение монорецепторных сывороток | Освобождение поливалентных сывороток от антител разной специфичности (реакция Кастеллани) |
| Моноклональные антитела | АТ к отдельной антигенной детерминанте, синтезируемые одним клоном клеток в гибридоме |
| Гибридома (определение) | Клон клеток, полученных путем слияния лимфоцита одной специфичности с миеломной клеткой и способных синтезировать моноклональные антитела |
| Преимущество монорецепторных сывороток и моноклональных антител в диагностике (по сравнению с поливалентными сыворотками) | Исключение групповых (неспецифических) реакций иммунитета |
| Метод диагностики для поиска антител (АТ) | Серологический |
| Диагностический препарат для поиска АТ | Диагностикум |
| Состав диагностикума | Антигены определенной специфичности (родовые, видовые, типовые и т.д.) |
| Суть анамнестических реакций (следовых) | Выявление в динамике стабильно низкого уровня специфических антител, как следствие перенесенного в прошлом инфекционного процесса либо вакцинации |
| Компоненты реакции связывания комплемента (РСК) для поиска АТ | 1. Сыворотка обследуемого  2. Диагностикум  3. Комплемент  4. Гемолитическая сыворотка  5. Эритроциты барана |
| Механизм клеточных реакций иммунитета | Взаимодействие АГ с иммуноглобулиновыми рецепторами Т-лимфоцитов, активация Т-лимфоцитов |
| Пример диагностических клеточных реакций иммунитета | Аллергическая проба при туляремии, туберкулезе, бруцеллезе. |
| Диагностические препараты для проведения аллергических проб | Аллергены – специфические антигены, с помощью которых выявляют состояние инфекционной аллергии |
| Примеры аллергенов | Туберкулин, бруцеллин, тулярин и др. |

**ЗАНЯТИЕ № 4.**

**ТЕМА:** Механизмы врожденного иммунитета. Цитокины.

**ЦЕЛЬ:** Изучить основные факторы врожденного иммунитета и регуляторные механизмы неспецифической защиты организма от патогенов и продуктов повреждения собственных клеток

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

Назначение врожденного (естественного) иммунитета:

1. первичное распознавание клетками миеломоноцитарного ряда существенных сходных структурных компонентов различных патогенов – РАМР (pathogen-associated molecular patterns), отсутствующих у человека и эндогенных измененных молекул (DAMP)

2. уничтожение и удаление из организма патогенов и измененных эндогенных молекул (DAMP)

Механизмы распознавания «своего» и «чужого» на начальных этапах врожденного иммунитета включают клетки, распознающие патогены и их компоненты. Этими клетками являются **клетки миеломоноцитарного ряда**, распознаваемые ими структуры – сходные консервативные структурные компоненты (или образцы - «паттерны») у патогенов – **РАМР.** Распознавание РАМР осуществляется с помощью **паттернраспознающих рецепторов (PRR)** – молекулярных структур распознавания различных типов микроорганизмов. Примерами PAMP-ов являются ЛПС, пептидогликаны, белок флагеллин и др.

Среди паттернраспознающих рецепторов выделяют три основные группы: **растворимые** (белки системы комплемента и др), **мембранные** (Toll –рецепторы, CD-14 и др.) и **внутриклеточные** (NOD-, RIG-like-рецепторы).

**Клеточными эффекторами** врожденного иммунитета являются: фагоцитирующие клетки (нейтрофилы, моноциты, макрофаги); клетки, выделяющие медиаторы воспаления (базофилы, тучные клетки, эозинофилы); натуральные киллеры (NK-клетки).

**К гуморальным факторам** врожденного иммунитета относят: белки комплемента, белки острой фазы, цитокины. К эффекторным молекулам врожденного иммунитета относят **атимикробные пептиды**: β-дефенсины, α-дефенсины; **белки**: лизоцим, фосфолипаза, эластаза, лактоферрин, пероксидазы (миелопероксидаза, эозинофильная пероксидаза, лактопероксидаза); **активные формы кислорода и азота**: O2-, H2O2, OH, OCl-, NO.

В регуляции механизмов иммунитета активное участие принимают **цитокины –** медиаторы межклеточного взаимодействия**.** **Цитокины** – физиологически активные полипептиды с молекулярной массой 15-60 кД. Цитокины продуцируются активированными клетками иммунной системы (лимфоциты, моноциты) и активированными клетками других типов (эпителиоциты, клетки эндотелия и др.). С их помощью осуществляется аутокринная и паракринная регуляция механизмов врожденного иммунитета. **Аутокринная регуляция** осуществляется за счет короткодистантного действия медиаторов (цитокинов) на сами клетки-продуценты. При **паракринной регуляции** действие цитокинов направлено на другие клетки-мишени (длиннодистантные сигнальные механизмы). Наличие специфических рецепторов на поверхности клеток-мишеней является необходимым условием для реализации эффектов цитокинов. Характерная особенность цитокинов – способность действовать каскадно, системно: если одна клетка начинает выработку цитокинов, тем самым она индуцирует продукцию цитокинов в других клетках. Каждый тип иммунокомпетентных клеток способен вырабатывать несколько цитокинов, с другой стороны, каждый вид цитокинов может продуцироваться разными типами клеток. Важным свойством цитокинов является их полифункциональность с перекрытием разных эффектов. В процессе взаимодействия цитокинов проявляется как синергизм, так и антагонизм в зависимости от конкретной ситуации, в частности, это может привести к доминированию клеточной либо гуморальной формы защитных реакций.

**ВОПРОСЫ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**:

1. Клеточные эффекторы врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, эозинофилы, базофилы, тучные клетки).
2. Гуморальные эффекторы врожденного иммунитета (система комплемента, реактанты острой фазы, белки теплового шока, цитокины). Альтернативный и классический пути активации комплемента.
3. Бактерицидные продукты нейтрофилов и макрофагов (кислородзависимые, кислороднезависимые).
4. Патогенаассоциированные молекулярные паттерны (образы патогенности, РАМР); свойства, структура, виды, роль во врожденном иммунитете.
5. Рецепторы врожденного иммунитета. Распознавание (опосредованное, прямое) патогенов клетками врожденного иммунитета (растворимые рецепторы, мембранные рецепторы, цитоплазматические рецепторы).
6. Строение Toll-подобных рецепторов, лиганды, экспрессия клетками иммунной системы. NOD-рецепторы (сайты связывания, функция).
7. Пути передачи и последствия передачи сигналов с рецепторов врожденного иммунитета.
8. Цитокины: классификация, свойства (избыточность, каскадность, плейотропность, синергизм, антагонизм). Система цитокинов (клетки-продуценты, клетки-мишени с рецепторами для цитокинов, растворимые цитокины, растворимые рецепторы, антагонисты рецепторов, антагонисты цитокинов).
9. Типы цитокиновой регуляции клеток-мишеней (аутокринный, паракринный, эндокринный механизмы).
10. Методы оценки системы цитокинов**.**

**САМОСТОЯТЕЛЬНЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ**

**Работа №1.**

**Цель:** Изучить особенности клеток, реализующих механизмы врожденного иммунитета.

**Задача:** Заполнить правую часть предлагаемой таблицы.

|  |  |
| --- | --- |
| **Название**  **клеток** | **Характеристика** |
| Макрофаги |  |
| Моноциты |  |
| Нейтрофилы |  |
| Эозинофилы |  |
| Естественные киллеры |  |
| Дендритные клетки |  |
| Базофилы |  |
| Тучные клетки |  |

**Работа №2.**

**Цель:** Ознакомиться с методами определения гуморальных показателей естественной резистентности: лизоцима и бактерицидной активности сыворотки.

**Задача.** Обследуемый А, 18 лет, с 7 лет находящийся на диспансерном учете в группе ЧБД («часто болеющие дети»), был направлен в клинико-иммунологическую лабораторию для оценки состояния факторов естественной резистентности (обследование проведено в весеннее время). Определите уровень лизоцима и бактерицидной активности сыворотки (БАС). Сравните полученные данные с нормативными значениями, оцените результат и сделайте заключение о состоянии естественной резистентности обследуемого А.

**Методика.**

**Определение количества лизоцима в сыворотке методом диффузии в агаре.** Микробную взвесь тест-культуры ацетонированного микрококка (M.lysodeicticus) вносят в расплавленный и охлажденный до 450С агар. На 60 мл агара берут 40 мл (сухой вес) бактерий, суспензированных в 4 мл солевого раствора. Агар разливают в чашки Петри и после застывания делают в агаре лунки, в которые вносят исследуемую сыворотку крови. В контрольные лунки вносят стандартный лизоцим куриного белка в концентрации от 0,5 до 8 мкг/мл. Чашки инкубируют в течение суток при 370С.

Учет результатов проводят путем замера зон лизиса микрококка вокруг лунок с внесенными образцами проб сывороток. Количество лизоцима рассчитывают по специальной таблице, построенной на основании литического действия различных концентраций стандартного лизоцима в отношении тест-культур микрококка.

Измерьте диаметр зоны лизиса микрококка на чашке для определения лизоцима. Используя данные таблицы, пересчитайте количество лизоцима.

|  |  |
| --- | --- |
| **Лизоцим** | |
| **Диаметр зоны лизиса микрококка (см)** | **Содержание лизоцима (мкг/мл)** |
| 0,4  0,5  0,6  0,7  0,8  0,9  1,0 | 4,9  5,0  5,4  5,9  6,5  7,2  7,9 |

**2. Определение бактерицидной активности сыворотки (БАС)**

Исследование основано на классическом методе Бюхнера, позволяющем судить о бактерицидной активности сыворотки по количеству колоний тест-культуры, выросшей при высеве до и после инкубации с исследуемой сывороткой. К исследуемой сыворотке в объеме 1 мл добавляют 0,1 мл 1 млрд взвеси суточной культуры кишечной палочки. Затем делают два посева на чашки Петри с питательной средой. Один посев – сразу же после смешивания культуры с сывороткой (контроль), а второй – после инкубации 30 мин при 370С (опыт). Посевы инкубируют сутки в термостате и затем подсчитывают число выросших колоний в опытной и контрольной чашках.

По формуле определяют БАС:

**А – А1 х 100%,**

**А**

где А1 – число колоний в опытной чашке,

А – число колоний в контрольной чашке.

Подсчитайте количество колоний кишечной палочки в опытной и контрольной чашках для определения БАС, по формуле определите уровень БАС в процентах. Все данные внесите в протокол, сравните с нормативными значениями.

**Протокол исследования:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **ФИО**  **обследуемого** | **БАС** | | | **Лизоцим** | |
| **Количество колоний в контрольной чашке** | **Количество колоний в опытной чашке** | **БАС**  **(%)** | **Диаметр зоны лизиса микрококка (см)** | **Количество лизоцима (мкг/ мл)** |
| Нормативные значения\* (пол-мужской, возраст – 18 лет, сезон обследования – весна) |  |  | 80,6 |  | 6,8 |
| Обследуемый А. |  |  |  |  |  |

Вывод: (ответить на вопросы: 1. По каким показателям выявлены изменения в состоянии естественной резистентности? 2. Сделайте заключение о состоянии естественной резистентности у обследуемого? Что может быть причиной этих изменений

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Работа №3.**

**Цель:** Определить роль паттерниндуцированных феноменов в защитных реакциях организма.

Заполнить правую часть предлагаемой таблицы.

|  |  |
| --- | --- |
| **Феномен** | **Роль в защитных реакциях организма человека** |
| Индукция синтеза противовоспалительных цитокинов |  |
| Индукция синтеза интерферонов I типа |  |
| Индукция синтеза хемокинов |  |
| Активация NO-синтазы |  |
| Синтез свободных форм кислорода |  |
| Индукция дифференцировки дендритных клеток |  |
| Активация комплемента |  |

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

**Задание 1.** Разобрать механизмы системного действия IL-1. Заполнить графу (биологическое действие) в предлагаемой таблице.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Органы и ткани** | **Клетки-мишени** | **Биологическое действие** |
| Эндокринная система | Клетки коры надпочечников |  |
| Клетки щитовидной железы |  |
| Иммунная система | Нейтрофильные гранулоциты |  |
| Базовые и тучные клетки |  |
| Дендритные клетки |  |
| Моноциты/Макрофаги |  |
| Т-лимфоциты |  |
| В-лимфоциты |  |
| NK-клетки |  |
| Система кроветворения | Костномозговые предшественники гемопоэза |  |
| Периферическая кровь | Лейкоциты |  |

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Клетки, распознающие патогенны  врожденным иммунитетом | Клетки миеломоноцитарного ряда |
| Структуры, распознаваемые механизмами врожденного иммунитета | Паттерны или пампы (РАМР) |
| Примеры паттернов | ЛПС, пептидогликан, ДНК, РНК вирусов, липоарабиноманан, флагеллин |
| Виды паттернраспознающих рецепторов | Растворимые, цитоплазматические, мембранные |
| Цитокины системного действия | ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα |
| Цитокины антагонисты | ИЛ-4 и ИФНγ |
| Провоспалительные цитокины | ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, ИФНγ |
| Противовоспалительные цитокины | ИЛ-10, ТФРβ |
| Факторы естественной резистентности (ФЕР) | 1. Нормальная микрофлора 2. Клеточные 3. Гуморальные |
| Клеточные факторы естественной резистентности | 1. Бактерицидность кожи и слизистых 2. Барьер-фиксирующая способность лимфатических узлов, клеток РЭС 3. Фагоцитоз 4. Клеточная ареактивность 5. Воспаление 6. Естественные киллеры или Natural killer (EK – или NK-клетки) |
| Классификация клеток, участвующих в реакциях фагоцитоза | 1. Система мононуклеарных фагоцитов (СМФ) 2. Система полиморфноядерных фагоцитов |
| Основные стадии фагоцитоза | 1. Хемотаксис 2. Адгезия 3. Эндоцитоз 4. Образование фагосомы 5. Образование фаголизосомы 6. Внутриклеточное переваривание |
| Незавершенный фагоцитоз | Микробы в фагоците не перевариваются, а сохраняются и могут размножаться |
| Завершенный фагоцитоз | Полное внутриклеточное переваривание микробов, приводящее к их исчезновению |
| Механизмы завершенного фагоцитоза | 1. Кислородзависимые   2. Кислороднезависимые |
| Кислородзависимые механизмы (факторы) | Кислородные радикалы, перекиси, оксид азота и др. |
| Кислороднезависимые механизмы (факторы) | Лактоферрин, лизоцим, дефенсины, фосфатазы, протеазы и др. |
| Дефенсины | Катионные лизосомальные пептиды антимикробного действия |
| Лактоферрин | Гликопротеин, связывающий ионы железа, меди, цинка на поверхностных структурах микроорганизмов |
| Механизм бактериостатического и бактерицидного действия лактоферрина | 1. Создает дефицит жизненно важных для микроорганизмов микроэлементов, входящих в состав цитохромов дыхательной цепи, каталаз, пероксидаз, супероксиддисмутаз 2. Способствует продукции ОН- (гидроксильных) радикалов из молекулярного кислорода и пероксида водорода |
| Лизоцим (мурамидаза) | Фермент, лизирующий гликановый компонент пептидогликанового комплекса клеточной стенки бактерий |
| Наиболее чувствительные к лизоциму микроорганизмы | Грамположительные бактерии |
| Естественные или нулевые киллеры (ЕК или NK) | Большие гранулосодержащие лимфоциты, обладающие цитотоксическим действием против раковых клеток, простейших и клеток, инфицированных вирусом |
| Гуморальные факторы естественной резистентности | 1. Система комплемента 2. Лизоцим 3. Бета-лизины 4. Пропердин 5. Лейкины и другие вещества, обусловливающие бактерицидную активность сыворотки крови (БАС) 6. Белки острой фазы (БОФ) |
| Система комплемента | Система плазменных белковых веществ, последовательная активация которых приводит к их литическому действию на клеточные мембраны |
| Пути активации комплемента | 1. Классический 2. Альтернативный |
| Классический путь активации комплемента | Участие антител и «ранних» компонентов комплемента (С1, С2, С4) в образовании мембраноатакующего комплекса |
| Альтернативный путь активации комплемента | Мембраноатакующий комплекс формируется без участия антител, C 1, С2 и С4 компонентов. Участвуют компонент С3 и компоненты: С5, С6, С7, С8, С9 |
| Функции комплемента | 1. Лизис бактерий и чужеродных клеток 2. Стимуляция фагоцитоза 3. Стимуляция хемотаксиса 4. Участие в воспалении 5. Участие в индукции иммунного ответа 6. Нейтрализация вирусов 7. Участие в анафилаксии |
| Мишень и результат действия комплемента | Клеточная мембрана, ее лизис |
| Биологическая роль лизоцима как фактора естественной резистентности | 1. Антимикробный эффект 2. Регуляция иммунитета (активация комплемента, фагоцитоза, антителообразования) 3. Участие в процессах пролиферации клеток 4. Противовоспалительное действие |
| Бета-лизины  (тромбоцитарные катионные белки) | Сывороточные белки тромбоцитарного происхождения, повреждающие цитоплазматическую мембрану бактерий |
| Опсонины | Сывороточные факторы, способствующие фагоцитозу микроорганизмов |
| Виды опсонинов | Антитела (IgG), компоненты комплемента (особенно С3b), белки острой фазы |
| Механизм опсонизации | Связывание опсонинов с компонентами клеточной стенки микроорганизмов (благодаря химическому родству между ними) и последующий фагоцитоз образовавшегося комплекса (благодаря наличию рецепторов для опсонинов на фагоцитах) |
| Пропердин | Белок, участвует в активации комплемента |
| Белки острой фазы (БОФ) | С – реактивный белок, сывороточные амилоиды А и Р, трансферрин и др. |
| Функции БОФ | 1. Антимикробное действие 2. Активация фагоцитоза 3. Активация комплемента 4. Формирование и ликвидация очага воспаления 5. Связывание железа – подавление метаболизма патогена |

**ЗАНЯТИЕ 5.**

**ТЕМА:** Адаптивный иммунитет. Эффекторные механизмы адаптивного иммунитета

**ЦЕЛЬ**: Изучить основные закономерности формирования и реализации механизмов адаптивного иммунитета.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

Адаптивный иммунитет основан на индивидуальном распознавании антигенов – макромолекул, обычно чужеродных, но не обязательно связанных с патогенами. Это придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, но создает риск развития аутоиммунного повреждения. Для запуска адаптивного иммунитета необходима активация врожденного иммунитета. Адаптивный иммунитет практически не располагает собственными эффекторными механизмами, но, используя эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придает им большую избирательность и повышает их эффективность. Главное преимущество адаптивного иммунитета перед врожденным – формирование иммунологической памяти, резко повышающей эффективность иммунной защиты при повторной встрече с антигеном и фактически предотвращающей при этом развитие заболевания.

Основные особенности приобретенного иммунитета по сравнению с врожденным иммунитетом:

1.неограниченное число специфических Т- и В-клеточных АГ- распознающих рецепторов, которые распознают узкоспецифичные молекулярные структуры микроорганизмов – эпитопы;

2. одной Т- и В- клетке соответствует один вариант антигенраспознающих рецепторов;

3. адаптивный иммунитет различает более тонкие структуры, характерные для подтипов патогенов;

4. рецепторы адаптивного иммунитета не могут быть генетически запрограммированы, они формируются путем рекомбинации на лимфоцитах, дающих начало клону специализированных лимфоцитов;

5. увеличение числа рецепторов достигается пролиферацией лимфоцитов с формированием иммунологической памяти.

Свойства иммунного ответа (ИО): ИО всегда специфичен; ИО всегда индивидуален; ИО кооперативен; ИО конкретен (разные формы ИО); ИО имеет ограничение (супрессируется); ИО развернут во времени (протекает в несколько фаз: презентация антигена, иммунное распознавание, активация лимфоцитов, АГ-зависимая дифференцировка лимфоцитов и АГ-зависимая пролиферация, реализация эффекторных функций); ИО сопровождается формированием толерантности к собственным тканям.

**Антигенпрезентирующие клетки (АПК).** Макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты.

Функции АГ-презентирующих клеток – Процессинг (расщепление) АГ и представление Т-лимфоцитам для распознавания в составе HLA-II (механизм двойного распознавания)

**Процессинг АГ.**

**Этапы представления АГ Т-клеткам**:ферментативная переработка экзогенных и эндогенных АГ до коротких пептидов; синтез молекул HLA в эндоплазматическом ретикулуме; Образование (сборка) комплекса «антигенный пептид-молекула HLA» (процессинг антигена); эндогенные пептиды образуют комплекс с молекулой HLA-I, экзогенные- HLA-II; транспорт образовавшегося комплекса на клеточную мембрану; презентация антигенного пептида Т-лимфоцитам хелперам.

**Механизм двойного распознавания антигена.**

Антиген, попадая в организм, связывается с антигенами HLA, а затем распознается рецепторами Т-клеток.

Механизмы распознавания «своего» и «чужого» адаптивным иммунитетом иммунитета: **Кто распознает?** – Т- и В-лимфоциты;

**Что распознается?** – В-лимфоцит распознает «чужое» (эпитоп), Т – лимфоцит – измененное «свое» (антиген в составе молекул гистосовместимости);

**Чем распознается?** – Т- и В- клеточными рецепторами.

**Условия и гарантия презентации АГ – роль молекул МНС.** Антигены гистосовместимости (Maior Histocompatibility Complex, -MHC; Human Leukocyte Antigen – HLA) – антигены тканей (генетически детерминированные структуры мембраны клеток), которые при трансплантации распознаются реципиентом как чужеродные

**Свойства и роль молекул HLA**: полиморфизм, многообразие аллоантигенов (проблема подбора пар доноров); индивидуальный антигенный паспорт тканей человека (HLA-I); определяют экспрессию генов иммунного ответа (Ir), которые сцеплены с HLA; обеспечение контроля иммунологического надзора; наследственная детерминированность заболеваний; защита от инфекций и опухолей.

**Свойства антигенов HLA I класса**

1. Находятся на мембранах всех ядросодержащих клеток

2. Обусловливают биологическую индивидуальность («биологический паспорт»)

3. Клетки, отличающиеся по антигенам HLAI класса, уничтожаются как чужеродные

4. Инициация ответа CD8 T- лимфоцитами

**Свойства антигенов HLA II класса**

1. Обнаруживаются на мембране антигенпрезентирующих клеток и активированных лимфоцитов.

2. Представляют чужеродный АГ Т-хелперам для распознавания

**Кооперация клеток в иммунном ответе.**

Для осуществления слаженной и эффективной работы иммунной системы в формировании иммунного ответа необходимы регуляторные и эффекторные механизмы, которые реализуются через гуморальные и клеточные реакции. Функции регуляторных клеток – осуществляют направление развития иммунной реакции, ее интенсивность и продолжительность посредством синтеза цитокинов. Функции эффекторных клеток - непосредственное действие на чужеродный объект или путем синтеза антител.

Итак, получение информации об АГ от АПК (для Т- лимфоцита) или напрямую (для В-лимфоцита), происходит при рецепторном контакте и заканчивается формированием специфических рецепторов на мембранах иммунокомпетентных клеток. Одновременно с этим происходит процесс цитокиновой активации через продукцию цитокинов от активированных ранее клеток врожденного иммунитета. Начинают развиваться две сюжетные линии:

**1. Активация, пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов.** Функции Т-лимфоцитов – играют основную регуляторную роль в иммунном ответе и реализуют клеточные иммунные реакции: ГЗТ, отторжение трансплантата, противоопухолевый иммунитет, иммунологическая память и толерантность.

Наивный Т-л после примирования (сенсибилизации) пролиферирует и дифференцируется на несколько важных субпопуляций: хелперы, супрессоры, киллеры, эффекторы и др. Все клетки несут на своей поверхности специфический рецептор и готовы к участию в специфическом иммунном ответе. Среди клеток есть, как выполняющие регуляторную функцию – Т-хелперы, Т-супрессоры, так и эффекторные звенья – Т-киллеры, отдельно выделяют Т-клетки памяти.

**Т-хелперы** неоднородны и играют роль в регуляции различных иммунных реакций, так Th1 стимулируют клеточный иммунитет с помощью продуцируемых интерлейкина-2 и интерферона γ. Функции Th2 – стимулируют гуморальный иммунитет с помощью продуцируемых ИЛ-4,5,6,10,13.

**Функция Т-клеток памяти** – обеспечивают развитие вторичного иммунного ответа

**Супрессорные клетки** – клетки, подавляющие иммунный ответ. Виды супрессоров: естественные Т-регуляторные клетки – Тreg, развиваются в тимусе (СD4 и СD8 лимфоциты), адаптивные (индуцибильные) Т-регуляторные клетки, индуцируются на периферии из CD4 Th0. Основная функция – контроль иммунного ответа цитокинами ИЛ 10 и ТФР β.

**Функции Т-киллеров** – индуцируют апоптоз и лизис клеток, инфицированных внутриклеточными микроорганизмами, опухолевых клеток.

**1. Активация, пролиферация и трансформация В-лимфоцитов.** Функции В-лимфоцитов – реализуют гуморальный иммунный ответ: созревают в плазматическую клетку, продуцирующую антитела.

Сенсибилизация и активация В-лимфоцитов может осуществляться как напрямую при контакте с АГ, так и при презентации от АПК. Активированный В- лимфоцит после цитокиновой стимуляции от Т-хелпера трансформируется в плазматическую клетку и начинается синтез специфических антител. Возможна Т –независимая неспецифическая стимуляция продукции антител, например, при контакте с суперантигенами, но антитела, при этом синтезируются неспецифические, так как переключения изотипов не происходит.

В ответ на действие антигена формируется пул специфических регуляторных клеток, специфические антитела, специфические клетки-эффекторы. После того, как элиминация антигена завершена, процессы активации, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток завершаются. Вследствие цитокиновой регуляции активируется система супрессорных клеток, которая завершает специфический иммунный ответ и переводит систему в «режим ожидания». Этот период поддерживается долгоживущими клетками Т-памяти, они же формируют стратегию вторичного иммунного ответа при повторных контактах с АГ.

**Эффекторные механизмы адаптивного иммунитета.**

**Этапы цитотоксического иммунного ответа:** презентация дендритными клетками антигена CD8+Т-лимфоцитам, приводящая к их активации; IL-2- зависимая пролиферация CD8+Т-лимфоцита аутокринная или индуцируемая CD4+Т-лимфоцитами; дифференцировка CD8+Т-лимфоцита в ЦТЛ, сопутствующая пролиферации; реализация цитолиза клеток-мишеней. Механизмы реализации цитотоксического эффекта осуществляются через индукцию апоптоза и гранзим-перфориновый механизм.

**Этапы клеточного иммунного ответа воспалительного типа:** презентация дендритными клетками антигена CD4+Т-лимфоцитам, приводящая к их активации; развитие хелперных Т-лимфоцитов типа Th1; при повторной встрече презентация антигена макрофагами ранее сформировавшимся Т-хелперам (Th1-типа), их взаимная активация и выделение цитокинов; активация цитолиза, уничтожение патогена в фагосомах макрофагов.

**Эффекторные функции иммуноглобулинов**: антиген-независимые; антиген-зависимые Основные механизмы действия антител (нейтрализующее действие на микробы и токсины; опсонизация, стимулирующая фагоцитоз и антителозависимую клеточную цитотоксичность; комплемент зависимый цитолиз).

**Антителозависимая клеточная цитотоксичность**. Условия формирования: АТ связывает АГ на поверхности клетки-мишени; АТ посредством Fc-фрагмента привлекает для разрушения клетки-мишени эффекторные клетки (NK-клетки, макрофаги, эозинофилы и др.); Типы Fc-рецепторов на клетках: I, II и III; FcRI-типа способны связывать свободные АТ (особенно IgE) ; FcRII и III-типов связывают комплексы АГ-АТ.

**Местный (мукозный) иммунитет, иммунитет слизистых**. Слизистые оболочки являются барьером между внутренней средой организма человека и окружающей средой. Практически все слизистые оболочки содержат определенное количество клеток иммунной системы, часто, но не всегда организованные в определенные структурные образования. Эпителиальные клетки слизистых не являются иммунологически пассивными структурами, они участвуют в представлении антигена лимфоцитам фенотипа CD4 и CD8. Несмотря на территориальную разобщенность между системным иммунитетом и иммунной системой, ассоциированной со слизистыми, все основные отделы иммунной системы функционируют как единое целое, благодаря уникальной способности лимфоцитов к миграции и рециркуляции. В иммунной системе, ассоциированной со слизистыми, выделяют индуктивные и эффекторные (секреторные) зоны, куда преимущественно мигрируют из индуктивных зон примированные (активированные) Т- и В-лимфоциты, и где они и осуществляют эффекторные функции. Основные клетки иммунной системы, ассоциированной со слизистыми,- лимфоциты, АПК и эпителиоциты.

Главным характерным признакам всех структурных образований, ассоциированных со слизистыми (дыхательных путей, кишечника, мочеполовых путей), является синтез В-лимфоцитами **секреторного иммуноглобулина А (sIgА),** который в норме определяется только в секретах. Основными путями поступления антигенов во внутреннею среду организмов через слизистые оболочки являются:

1.активный транспорт через М-клетки;

2.захват молекул отростками дендритных клеток, проникающих в просвет органа;

3. попадание микроорганизмов через поврежденные участки слизистых;

4. активное проникновение микроорганизмов с участием факторов инвазии. Основными АПК на слизистых являются дендритные клетки. В реализации первой линии защиты на слизистой оболочке решающая роль принадлежит макрофагам, Т-лимфоцитам и секреторному IgА, защищенному от действия кишечных и микробных протеаз секреторным компонентом, который синтезируется в эпителиальных клетках и присоединяется к димерной молекуле IgА при транспортировке ее через эпителиоциты. Основная функция sIgА нейтрализация патогенов и удаление из организма.

**Типы иммунного ответа**, развивающегося в ответ на действие патогенов с различной локализацией отличаются по участвующим клеткам и механизмам. При внеклеточной локализации патогена (бактерии, грибы, простейшие) в его элиминации участвуют преимущественно гуморальные механизмы: Th-2 лимфоциты, В-лимфоциты, антитела. Адекватный тип иммунного ответа при внутриклеточной эндосомальной локализации патогенна (микобактерии, лейшмании, легионеллы, трипаносомы, йерсинии) определяется участием клеточно-воспалительного типа (Th-1 клетки, цитокины, макрофаги). Внутриклеточная цитоплазматическая локализация патогенов (вирусы, риккетсии, лямблии, хламидии) преполагает участие клеточно-цитотоксического иммунного ответа, обеспечиваемого цитотоксическими лимфоцитами ( ЦТЛ).

**ВОПРОСЫ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ:**

1. Понятие об антигенпрезентирующих клетках, их виды.
2. Механизмы переработки и представления эндо-и экзоантигенов.
3. Роль молекул главного комплекса гистосовместимости классов I и II.
4. Популяции, субпопуляции лимфоцитов. Иммунорегуляторные лимфоциты, их роль в иммунном ответе.
5. Антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка Т- и В-лимфоцитов.
6. Кооперация клеток в иммунном ответе.
7. Гуморальный иммунный ответ.
8. Эффекторные функции антител: антигенспецифическая нейтрализация, функции, опосредованные Fc-фрагментом.
9. Антителозависимая клеточная цитотоксичность.
10. Цитотоксический клеточный иммунный ответ.
11. Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ.
12. Иммунологическая память и вторичный иммунный ответ.
13. Имунные процессы в слизистых оболочках (мукозальный иммунный ответ).
14. Проявления иммунной защиты против основных групп патогенов (внеклеточных, внутриклеточных) и опухолевых клеток

**САМОСТОЯТЕЛЬНЫЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ РАБОТЫ НА ЗАНЯТИИ**

**Работа №1.**

**Цель:** ознакомится с функцией различных субпопуляций иммунорегуляторных лимфоцитов

**Задание:** Заполнитьтаблицу основных популяций иммунорегуляторных (CD4+) T-лимфоцитов с обозначением их фенотипа, продуцируемых цитокинов и описанием роли в иммунном ответе.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Субпопуляция Th- клеток** | **Продукция цитокинов** | **Роль в иммунном ответе** |
| Th -1 |  |  |
| Th-2 |  |  |
| Th-9 |  |  |

**Работа №2.**

**Цель:** изучить основные механизмы формирования гуморального иммунного ответа по предлагаемой схеме.

**Задание:** Представить схему со всеми обозначениями.

**Взаимодействие клеток при формировании гуморального иммунного ответа (клеточная кооперация)**

****

**Работа №3.**

**Цель:** Определить тип адекватного иммунного ответа в зависимости от локализации патогена.

**Задание:** Заполнить в рабочей тетради таблицу.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Локализация патогена** | Внеклеточная | Эндосомальная | Цитоплазматическая |
| **Адекватный тип иммунного ответа** |  |  |  |
| **Примеры патогенов** |  |  |  |

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

**Задание:** Заполнить таблицу

|  |  |
| --- | --- |
| **Вид дифференцировочных антигенов** | **Основные клетки, имеющие данный маркер** |
| СD3+ |  |
| СD 4+ |  |
| СD 8+ |  |
| СD 19+ |  |
| СD 16+ |  |
| СD 4+ СD 25+ FoxР3 |  |

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Виды АГ-презентирующих клеток | Макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты |
| Структуры, распознаваемые механизмами адаптивного иммунитета | Антигенные детерминанты (эпитопы) |
| Примирование | Активация наивных Т-клеток при первичной встрече с АГ |
| Поликлональная активация | Неспецифическая активация Т- и В- лимфоцитов митогенами (например, суперантигенами ) |
| Функция Т-регуляторных клеток | Контроль (усиление или супрессия) иммунного ответа |
| Фенотип ЦТЛ | CD8 клетки |
| Молекулы HLA-I | Инициация ответа CD8 T- лимфоцитами |
| Молекулы HLA-II | Представление АГ для распознавания CD4 T- лимфоцитами хелперами |
| Виды иммунокомпетентных клеток по функциональной принадлежности | 1. Регуляторные (Т-хелперы, Т-регуляторные)  2. Эффекторные (Т-киллеры, В-лимфоциты, NK-клетки, фагоциты)  3. Антигенпрезентирующие |
| Функции регуляторных клеток | Осуществляют направление развития иммунной реакции, ее интенсивность и продолжительность посредством синтеза цитокинов |
| Функции эффекторных клеток | Непосредственное действие на чужеродный объект или путем синтеза антител |
| Современный способ идентификации иммунокомпетентных клеток | Определение с помощью моноклональных антител мембранных маркеров (антигенов), обозначаемых буквами СD с номером (СD-от англ. Clasterdesignation) |
| Популяции лимфоцитов | Т- и В-лимфоциты, Т-регуляторные лимфоциты, Т-, В-памяти. |
| Функции Т-лимфоцитов | Реализуют клеточные иммунные реакции: ГЗТ, отторжение трансплантата, противоопухолевый иммунитет, иммунологическая память и толерантность |
| Функции В-лимфоцитов | Реализуют гуморальный иммунный ответ: созревают в плазматическую клетку, продуцирующую антитела |
| Субпопуляции Т-лимфоцитов | Т-киллеры (СD8 цитотоксические лимфоциты); Т-хелперы (СD4 лимфоциты), Т-клетки памяти |
| Функции Т-киллеров | Индуцируют апоптоз и лизис клеток, инфицированных внутриклеточными микроорганизмами, опухолевые клетки |
| Типы Т-хелперов (Th) | Th1; Th2;Th17 |
| Функции Th1 | Стимулирует клеточный иммунитет с помощью продуцируемых интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерферона γ (ИФН γ) |
| Функции Th2 | Стимулирует гуморальный иммунитет с помощью продуцируемых ИЛ-4, 5, 6, 10, 13 |
| Функция Т-клеток памяти | Обеспечивают развитие вторичного иммунного ответа |
| Супрессорные клетки | Клетки, подавляющие иммунный ответ |
| Виды супрессорных клеток | 1.Естественные Т-регуляторные клетки- Тreg, развиваются в тимусе (СD4 и СD8 лимфоциты)  2. Адаптивные (индуцибильные) Т –регуляторные клетки, индуцируются на периферии из CD4 Th0.  3. Основная функция – контроль иммунного ответа цитокинами ИЛ 10 и ТФР β. |
| Роль макрофага в адаптивном иммунитете | 1.Первичный захват антигена и его представление (презентация) лимфоциту  2. Продукция медиаторов иммунитета |
| АГ-презентирующие клетки (АПК) | Макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты. |
| Функции АГ-презентирующих клеток | Процессинг (расщепление) АГ и представление Т-лимфоцитам для распознавания в составе HLA-II (механизм двойного распознавания) |
| Медиаторы иммунитета | Цитокины (интерлейкины, лимфокины, монокины, простагландины и др.) |
| Антигены гистосовместимости (Maior Histocompatibility Complex -MHC; Human Leukocyte Antigen – HLA) | Антигены тканей (генетически детерминированные структуры мембраны клеток), которые при трансплантации распознаются реципиентом как чужеродные |
| Свойства антигенов HLA I класса | 1. Находятся на мембранах всех ядросодержащих клеток  2. Обусловливают биологическую индивидуальность («биологический паспорт»)  3. Клетки, отличающиеся по антигенам HLAI класса, уничтожаются как чужеродные |
| Свойства антигенов HLA II класса | 1. Обнаруживаются на мембране антигенпрезентирующих клеток и активированных лимфоцитов.  2. Представляют чужеродный АГ Т-хелперам для распознавания |
| Механизм двойного распознавания антигена | Антиген, попадая в организм, связывается с антигенами HLA, а затем распознается рецепторами Т-клеток |
| Антителозависимая клеточная цитотоксичность | Разрушение клеток-мишеней, покрытых антителами, эффекторными клетками, имеющими Fc-рецептор |
| Естественные антитела (нормальные) | Антитела, содержащиеся в сыворотке здоровых людей, образование которых не обусловлено введением антигена (к АГ групп крови, нормальной микрофлоры) |
| Этапы синтеза секреторных иммуноглобулинов А | Сывороточный мономер IgA проходит в эпителиальные клетки  2. Секреторный компонент синтезируется эпителиальными клетками и присоединяется к Fc-фрагменту IgA  3. J-цепи способствуют ассоциации димера IgA и секреторного компонента |
| Свойства секреторного IgA | 1. Устойчивость к действию протеолитических ферментов  2.Вируснейтрализующая, антибактериальная активность, подавление адгезии вирусов и бактерий  3.При включении в муцин создает механическую преграду микроорганизмам  4.Предотвращает сенсибилизацию организма пищевыми антигенами |
| Антигеннезависимые функции антител | 1. Преодоление плаценты (IgG)  2.Реабсорбция в почках (G, A, М)  3.Фиксация на тучных клетках, базофилах (IgE)  4.Фиксация на макрофагах (IgG, M) и лимфоцитах (все классы)  5.Связывание с комплементом: С1 и С3 (наибольшая у IgM)  6.Связывание белка А стафилококков и др.микроорганизмов через Fc-фрагменты (особенно IgG) |
| Антигензависимые функции антител (функции иммунных комплексов) | Активация системы комплемента (особенно IgM)  2. Нейтрализация токсинов (G, A, M)   1. Опсонизация микроорганизмов (G, M) 2. Дегрануляция базофилов и тучных клеток (Е) 3. Нейтрализация вирусов (G, A, M) 4. Агглютинация микроорганизмов (G, A, M) 5. Бактериолиз (G, A, M) |
| Свойства антител-опсонинов (IgG 1, IgG 3, IgM) | Усиливают фагоцитоз антигенов макрофагами посредством образования иммунных комплексов с последующей фиксацией Fc-фрагментов иммуноглобулинов на Fc-рецепторах макрофагов |
| Источник синтеза антител | Плазматические клетки костного мозга, лимфоузлов, слизистых оболочек, селезенки, печени и т.д. |
| Факторы, определяющие динамику и интенсивность синтеза антител | 1. Доза и физические свойства антигена  2. Способ введения  3. Кратность введения  4.Физиологическое состояние организма |

**ЗАНЯТИЕ 6**

**ТЕМА:** **Рубежный контроль. Модуль 1.**

**Темы рефератов для самостоятельной подготовки во внеучебное время**

Подготовленные рефераты докладываются на теоретической части практического занятия.

1. Практическое использование антигенов в лабораторной диагностике инфекционных заболеваний.

2. Практическое использование антител в лабораторной диагностике инфекционных заболеваний.

**РУБЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ ПО МОДУЛЮ I «ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ».**

* Иммунитет. Определение понятия.
* Виды иммунитета по происхождению и условиям формирования.
* Иммунология. Предмет и задачи. Отрасли иммунологии.
* История развития иммунологии. Заслуги И.И. Мечникова, П.Эрлиха, Э.Беринга, Ш. Рише, Ж.Борде, Б. Бенацеррафа. Открытия Н.Йерне, Г.Келлера, К.Ландштейнера, Р.Портера и Д.Эдельмана.
* Иммунная система человека. Центральные и периферические органы. Характеристика гуморальных и клеточных факторов иммунитета.
* Антигены. Определение. Свойства. Химическая природа. Материальная основа специфичности.
* Антигенная структура бактериальной клетки. Виды антигенов по специфичности. Значение для практической медицины.
* Реакция агглютинации. Механизм, практическое использование.
* Реакция преципитации, ингредиенты. Механизм. Практическое использование. Примеры.
* Механизм реакции иммунофлуоресценции (РИФ): прямой и непрямой. Практическое использование.
* Диагностические препараты: виды, определение, получение, применение.
* Монорецепторные сыворотки: определение, специфичность, получение, применение. Моноклональные антитела.
* Антитела. Классы иммуноглобулинов, их определение, функции.
* Серологическая диагностика инфекционных заболеваний. Отличие истинной от анемнестической реакции иммунитета.
* Современные модификации реакции агглютинации: РНГА, р.Кумбса. Механизм, практическое использование.
* Иммуноферментный анализ. Механизм. Практическое использование.
* Вакцины. Виды вакцин. Получение, показания для применения.
* Сыворотки и иммуноглобулины лечебные, профилактические. Получение, показания для применения.
* Иммунный блот. Механизм. Применение.
* Радиоиммунный анализ. Механизм. Применение.
* Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ. Клеточная цитотоксичность, опосредованная ЦТЛ, механизмы (перфорин-гранзимовый механизм, Fas-зависимый цитолиз).
* Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ).
* Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ. Механизм формирования.
* Гуморальный иммунный ответ. Механизм формирования.
* Активация В-лимфоцитов. Роль Т-клеток и цитокинов.
* Дифференцировка плазматических клеток и секреция антител.
* Эффекторные функции антител: антигенспецифическая (нейтрализация патогенов, экзотоксинов), антитела с ферментативной активностью пептидаз, ДНКаз (абзимы).
* Эффекторные функции антител, опосредованные Fc-фрагментом: активация комплемента по классическому пути, комплемент – опосредованный лизис клеток-мишеней, антитела-опсонины, механизмы усиления фагоцитоза, АЗКЦ.
* Иммунологическая память и вторичный иммунный ответ. Механизм формирования.
* Иммунные процессы в слизистых оболочках (мукозальный иммунный ответ). Механизм формирования.
* Особенности проявления иммунной защиты против основных групп патогенов: внеклеточных, внутриклеточных бактерий, вирусов, опухолевых клеток.
* Понятие об антигенпредставляющих клетках, их виды.
* Механизмы переработки и представления эндо-и экзоантигенов.
* Роль молекул главного комплекса гистосовместимости классов I и II.
* Популяции, субпопуляции лимфоцитов. Иммунорегуляторные лимфоциты, их роль в иммунном ответе.
* Строение, функция Т-клеточного и В-клеточного рецепторов.
* Маркеры дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка Т- и В-лимфоцитов
* Клеточные эффекторы врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, эозинофилы, базофилы, тучные клетки).
* Гуморальные эффекторы врожденного иммунитета (система комплемента, цитокины). Альтернативный и классический пути активации комплемента.
* Бактерицидные продукты нейтрофилов и макрофагов (кислородзависимые, кислороднезависимые).
* Патогенаассоциированные молекулярные паттерны (РАМР); свойства, структура, виды, роль во врожденном иммунитете.
* Рецепторы врожденного иммунитета. Распознавание (опосредственное, прямое) патогенов клетками врожденного иммунитета (растворимые рецепторы, мембранные рецепторы, цитоплазматические рецепторы). Примеры, функции.
* Пути передачи и последствия передачи сигналов с рецепторов врожденного иммунитета (Toll-рецепторы).
* Принципиальные различия стратегии распознавания патогенов системой врожденного и адаптивного иммунитета.
* Цитокины: классификация, свойства (избыточность, каскадность, плейотропность, синергизм, антагонизм).

**МОДУЛЬ II «КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ»**

**ЗАНЯТИЕ №1.**

**ТЕМА:** Аллергия. Аллергические заболевания.

**ЦЕЛЬ:** Определить основные механизмы формирования и проявления аллергии, освоить методы диагностики, принципы терапии и профилактики аллергических заболеваний

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

Впервые термин **«аллергия»** (allos – другой и ergon – действие) в 1906 г. ввел австрийский педиатр К. Пирке (Clemens Von Pirquet) для обозначения состояний необычно повышенной реактивности у детей, которые он наблюдал иногда при инфекционных болезнях или при сывороточной болезни. Понятие «аллергия» использовалось для обозначения «измененной реактивности» к антигенной стимуляции вне зависимости от того, проявляется ли эта «измененная» реактивность иммунитетом или повышенной чувствительностью к антигену. В 1923 г. A.F. Соса и R.A. Cooke ввели термин атопия (от atopos – необычный) для того, чтобы выделить понятие «ненормального» состояния повышенной чувствительности («странная болезнь»), отличного от реакций повышенной чувствительности у «нормальных» лиц, возникающих при воздействии разнообразных факторов и проявляющихся в виде контактных дерматитов, сывороточной болезни, анафилаксии, реакции гиперчувствительности при инфицировании туберкулезными бактериями. Тем самым подчеркивалось наличие у такой категории лиц некоей предпосылки, отсутствующей у большинства людей. Понятия аллергии и атопии исторически были связаны с существовавшими представлениями о «норме» и реактивности организма.

В настоящее время смысловое использование термина «аллергия» ограничивается рамками аллергических болезней. **Аллергия** – проявление повышенной чувствительности организма к аллергену в ответ на повторные контакты с аллергеном.

Под **атопией** подразумевают клинические формы, относимые к иммунопатологическим реакциям I типа и возникающие при естественном воздействии аллергенов (чаще всего поступающих ингаляционно) лишь у некоторых людей с признаками семейной предрасположенности к таким реакциям (например, астма, сенная лихорадка, экзема, крапивница и др.).

Часто аллергию обозначают как реакции гиперчувствительности. Острое и сильно выраженное проявление гиперчувствительности называют еще **анафилаксией** (anaphylaxis – «беззащитность», как противоположность prophylaxis). Собственно анафилаксией принято называть патологический процесс, инициация которого происходит через взаимодействие антиген – IgE- FcεRI – тучная клетка/базофил. IgE-независимые процессы принято называть анафилактоидными.

**Генетическая предрасположенность к аллергии. Виды аллергенов**.

Аллергическая предрасположенность (или атопический статус) достаточно хорошо известна. Показано, что поллинозы ассоциированы с HLA-Al, B8; атопический дерматит – с HLA-Bw35, его сочетание с ринитом встречается при HLA-Bw40, а с бронхиальной астмой – у лиц с HLA-B12; атопическая экзема встречается при HLA-Al и HLA-B8 (одновременно); экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА) – при HLA-Bw40. Неоднократно описана также генетически обусловленная гиперпродукция IgE (HLA-Dw2), которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется в течение 1-го года жизни.

**Аллергены** – антигены, вызывающие аллергические реакции.

Свойства аллергенов при определенных условиях могут приобретать практически все высоко- и низкомолекулярные соединения органической и неорганической природы (антигены и гаптены). Различают аллергены: бытовые, грибковые, животного происхождения, лекарственные, пищевые, микробные, растительные, простые химические вещества.

Достаточно широко распространены аллергические реакции на пыльцу различных растений – поллинозы. По результатам эпидемиологических исследований поллинозами страдают около 10% детей и 20-30% взрослого населения. Известно более 700 видов аллергенных растений и их пыльцы. Установлено, что пыльца растений имеет фактор проницаемости необходимый при опылении, благодаря которому она легко проникает не только по назначению – в пестик опыляемого цветка, но и сквозь эпителий слизистых оболочек. В России наиболее частой причиной поллинозов становятся аллергены из пыльцы деревьев (ольха, береза, лещина, дуб, тополь, сосна и др.), аллергены из пыльцы злаков и луговых трав (тимофеевка, ежа сборная, овсяница, кукуруза и др.) и аллергены из пыльцы сложноцветных, маревых, сорных трав (полынь, подорожник, одуванчик, мать-и-мачеха, подсолнечник и др.). При пищевой аллергии (ПА) наиболее распространенными аллергенами являются аллергены молока (42% случаев ПА), аллергены яиц (33,2%), аллергены рыбы (11%). Помимо естественных продуктов причиной пищевой аллергии все чаще становятся различные пищевые добавки и примеси: красители, консерванты, загустители, антиоксиданты и др.

Лекарственная аллергия может развиться на введение практически любого медикамента, однако наиболее часто упоминаются беталактамные антибиотики (0,7-55% всех случаев), другие антибиотики (0,8-18%), НПВП (до 25%), сульфаниламиды (до 10%), а также местные анестетики, йод- и бромсодержащие препараты, вакцины и сыворотки. Специфика лекарственной аллергии во многом определяется еще тем, что в качестве аллергенов выступают простые вещества – гаптены. Гаптены становятся «полными» антигенами при конъюгации в организме с аутобелками (белок-носитель) при этом антитела и сенсибилизированные лимфоциты продуцируются как к гаптенной части конъюгата гаптен-носитель), так и к самому белку-носителю. Из этих положений следует несколько выводов:

* иммунный ответ и аллергия к гаптенам всегда имеют разной степени выраженности аутоиммунный компонент;
* чем меньше молекула гаптена, тем в большей мере она модифицирует аутобелок;
* аутоиммунный компонент потенцируется денатурирующими свойствами гаптенов или их сочетанным воздействием, которые способствуют дополнительному высвобождению аутоантигенов.

Состав реагиновых антител (аллергия I типа) для большинства гаптенов представлен не IgE, а IgG4, т.е. они не выявляются с помощью тестирования уровня IgE-иммуноглобулинов.

В клинической практике важное значение имеют перекрестные реакции на различные аллергены. Нередко встречаются перекрестные аллергические реакции между пыльцой растений, некоторыми пищевыми продуктами и лекарственными веществами.

Из широко распространенных аллергенов следует также упомянуть бытовые аллергены, такие как пыль, эпидермальные аллергены домашних животных, клещей и корм для домашних рыбок др.

Наиболее опасными аллергенами, часто вызывающими системные анафилактические реакции, являются лекарственные препараты, яды перепончатокрылых насекомых, арахис и другие орехи.

**Патогенез аллергического процесса**

Условно все реакции гиперчувствительности можно разделить на три вида в зависимости от времени появления внешних (клинических) проявлений аллергической реакции. Это реакции немедленные, поздние (отсроченные) и замедленные. Немедленные реакции возникают через несколько минут, или даже секунд, после контакта с антигеном, поздние – через несколько часов, а замедленные – через 2-3 суток. Временные различия внешних проявлений реакций гиперчувствительности обусловлены различными иммунологическими механизмами.

В развитии аллергических реакций всех типов выделяют две стадии **сенсибилизации и разрешения**, в рамках которых реализуются три фазы: **иммунологическая, патохимическая и патофизиологическая (или фаза клинических проявлений).** Стадия **сенсибилизации,** в которой реализуются иммунологические механизмы, развивается после 1-ой встречи с антигеном-аллергеном и длится 10-14 дней. Стадия **разрешения,** в рамках которой происходит реализация патохимических изменений с выраженными клиническими проявлениями, развивается после повторной встречи с аллергеном и длится в зависимости от типа аллергии минуты, часы или дни.

**Патогенетические механизмы основных типов аллергических реакций I-IY (классификация П.Джелла и Р.Кумбса).**

Основные патогенетические механизмы иммунопатологических реакций были классифицированы еще в 1964 году P. G. H. Gell и P. R. A. Coombs. В этой классификации выделяется 4 типа реакций:

**I тип** – реагиновый, или гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ). Клинические проявления аллергии этого типа обусловлены дегрануляцией тучных клеток (тканевых и кровяных базофилов) посредством соединения молекул аллергена с прикрепленными на этих клетках двумя молекулами IgE и IgG4.

**II тип** – антителозависимая цитотоксичность. Клинические проявления обусловлены цитотоксичностью антител.

**III тип** – иммунокомплексный. Клинические проявления обусловлены иммунокомплексной цитотоксичностью.

**IV тип** – реакции, обусловленные сенсибилизированными эффекторными лимфоцитами, или клеточные реакции (реакции гиперчувствительности замедленного типа ГЗТ).

**I тип** аллергических реакций зависит от образования особых антител типа IgE и IgG4, имеющих высокое сродство (аффинность) к тучным клеткам, базофилам и к некоторым другим типам клеток. Эти антитела (IgE) называют цитофильными или гомоцитотропными (к ним относятся и реагины человека), поскольку у них выражена тропность к клеткам (тканям) того же вида животного, от которого они получены. Эти два класса иммуноглобулинов практически все время находятся на поверхности клеток, имеющих для них рецепторы. В стадию **разрешения** повторно попавший антиген вступает во взаимосвязь с фиксированными на тучных клетках или базофилах гомоцитотропными антителами, что приводит к активации клеток и секреции из них разнообразных биологически активных веществ, в том числе медиаторов аллергии (патохимическая стадия). Последние делятся на медиаторы 1-го и 2-го порядка. К медиаторам 1-го порядка относятся вещества, всегда имеющиеся в гранулах тучных клеток, – гистамин, серотонин, МДВА (медленно действующее вещество анафилаксии), ФАТ (фактор активации тромбоцитов), гепарин, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфаты, арилсульфатазы и др. Медиаторы 2-го порядка синтезируются в активированной тучной клетке. Это в основном производные арахидоновой кислоты – лейкотриены, простагландины, обладающие примерно в 1000 раз большей биологической активностью, чем гистамин.

Эти медиаторы, воздействуя на периферические ткани, вызывают повышение проницаемости сосудов, отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизи из слизистых желез, раздражение периферических чувствительных нервных рецепторов, что в целом приводит к клиническим проявлениям аллергии (патофизиологическая стадия). На этом этапе в реакцию ГНТ включаются нейтрофилы, тромбоциты, эозинофилы, а также макрофаги, формирующие клеточный пейзаж инфильтрации гиперергического воспаления.

Типичными примерами этого вида реакций является аллергическая бронхиальная астма, вызываемая экзоаллергенами, аллергические риниты, конъюнктивиты, аллергическая крапивница, анафилактический шок и др.

**II тип** (цитотоксический или цитолитический**)** – антителозависимая цитотоксичность. При этом виде реакции антитела IgG, IgM взаимодействуют с естественными антигенами клеточных поверхностей или же с антигенами, вторично сорбированными на клеточной поверхности. Повреждение и лизис клеток возникает вследствие активации образующимся комплексом антиген-антитело системы комплемента. Примером такого типа цитотоксической ре акции являются гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости групп крови. В этом случае в качестве антигенов, с которыми взаимодействуют антитела, выступают естественные клеточные структуры. Антигены, являющиеся мишенью для антител, могут быть представлены внеклеточными структурами. Такая ситуация возникает при нефротоксическом нефрите, когда антитела взаимодействуют с антигенами базальной мембраны почечных клубочков. В других случаях, как, например, при лекарственной тромбоцитопенической пурпуре, антитело взаимодействует с антигеном (лекарственным препаратом или с продуктом его метаболизма), включенным в состав клеточной поверхности. К этому же типу гиперчувствительности могут быть отнесены реакции, при которых в результате взаимодействия антигена с антителом опсонизируется клеточная поверхность (Fc-фрагментом антитела, ориентированным наружу) или формируется иммунное прилипание (за счет фиксации С3-компонента комплемента), что подготавливает клетку к фагоцитозу фагоцитирующими клетками.

Ко **II типу** гиперчувствительности может быть отнесена и антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность. В этом случае лизис клеток наступает вследствие действия на них клеток-киллеров (К-клетки, например), вступающих в реакцию за счет молекулы антитела, которая антигенсвязывающим участком соединена с поверхностью клетки-мишени, а Fc-фрагментом – с рецептором клетки-киллера. Лизис осуществляется в этом случае без участия комплемента.

**III тип** гиперчувствительности, зависимой от образования иммунных комплексов (Артюс-подобная реакция; повреждения токсическими комплексами). При этом типе реакции растворимые антигены взаимодействуют с антителами IgG (преципитирующие антитела) не на клеточных поверхностях, а в жидкостных системах, в результате чего образуются иммунные комплексы, что ведет к активации комплемента и к агрегации тромбоцитов со всеми последующими событиями, приводящими к повреждению тканей. Примером таких реакций является сывороточная болезнь и феномен Артюса.

**IV тип** – клеточно-опосредованная (замедленная или туберкулиновая) гиперчувствительность. В основе этого типа гиперчувствительности лежит взаимодействие Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности специфические рецепторы (сенсибилизированные Т-лимфоциты), с представленным на макрофаге антигеном, что стимулирует Т-клетку и вызывает высвобождение из нее цитокинов, опосредующих внешние проявления замедленной гиперчувствительности. В **стадию сенсибилизации** АГ презентируется **дендритными** клетками, Th0 созревают в Th1 клетки ГЗТ. В **стадию разрешения** АГ презентируется макрофагами, Т-хелперы ГЗТ после распознавания АГ активируют цитокинами (ИФНγ) макрофаги для уничтожения апрограм. Классическим примером реакций ГЗТ является туберкулиновая реакция, контактная аллергия. Невозможность элиминации антигена приводит к скоплению в ткани макрофагов и к образованию характерных гранулем.

В клинических проявлениях аллергии и в механизме развития отдельных нозологических форм принимает участие, как правило, не один, а несколько типов гиперчувствительности. Например, в анафилактических реакциях помимо основного, ведущего, I типа может участвовать и II тип, а при лекарственной аллергии удается находить признаки четырех типов гиперчувствительности.

**Неаллергическая гиперчувствительность (псевдоаллергические реакции, ложная аллергия)** по четкой связи с причинным фактором и клиническим симптомам псевдоаллергические реакции (ПАР) похожи на истинную аллергию, но отличаются по механизмам развития. Принципиальным отличием механизма развития псевдоаллергической реакции является отсутствие иммунологической фазы, т.е. в их развитии не участвуют антитела или сенсибилизированные лимфоциты. При ПАР выделяют только две фазы – патохимическую и патофизиологическую. Важнейшим механизмом ПАР является неспецифическое высвобождение медиаторов, и в первую очередь гистамина из тучных клеток независимо от IgE или других классов АТ. К либераторам, вызывающим высвобождение гистамина, относятся полиамины, некоторые антибиотики, фрагменты комплемента, физические (высокие, низкие температуры, УФ-излучение), химические факторы (детергенты). ПАР могут развиваться при употреблении пищевых продуктов с большим содержанием гистамина или усиливающих высвобождение гистамина (продукты гистамино-либераторы ).

**Принципы диагностики аллергических заболеваний**:

Диагностика аллергических заболеваний основывается на данных анамнеза, жалоб и клинических проявлений. Для подтверждения этиологической роли конкретного аллергена используют пробы **in vivo и in vitro**.

**In vivo** выполняются: а**)внутрикожные, накожные** (эпикутанные) аллерген-специфические пробы: капельные, скарификационные, аппликационные, кожные пробы уколом (priсk-tetst); **б) аллерген-специфические провокационные пробы** (интраназальные, конъюнктивальные, ингаляционные, сублингвальные, оральные тесты).

**In vitro** определяют общий и специфический IgE, реакцию дегрануляции тучных клеток, реакцию торможения миграции лейкоцитов и другие.

**Использование аллергического метода в диагностике инфекционных заболеваний. Диагностические аллергены**

Механизмы формирования и картина клинических проявлений «инфекционной аллергии» или гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ, аллергия IY типа) позволяют использовать их в диагностике инфекционных заболеваний, таких как туберкулез, бруцеллез, сибирская язва, туляремия. Аллергический метод диагностики при этих инфекциях направлен на выявление состояния ГЗТ с помощью специфических диагностических препаратов – аллергенов (туберкулин, бруцеллин, антраксин, тулярин). Методика проведения исследования основана на постановке кожной пробы с введением аллергена и последующим учетом (не ранее 48-72 часов) размеров сформировавшегося лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата (папулы). При интерпретации результатов имеет значение оценка **анергии, нормэргии** или **гиперэргии. Анергия** – отсутствие реакции (папулы) характеризует отсутствие в организме инфекционной аллергии, т.е. сенсибилизированных Т-лимфоцитов, **нормэргия** – папула соответствующих размеров образовалась в ответ на введение вакцины и свидетельствует о состоянии специфического клеточного иммунитета, **гиперэргия** – папула превышающих размеров может свидетельствовать о присутствии в организме апрограм. Для каждого инфекционного заболевания диагностические размеры папул варьируют. Аллергический метод используют не только для диагностики, но и для прогноза течения заболевания, а также для решения вопроса о ревакцинации. При интерпретации результатов аллергического метода часто возникают трудности, которые связаны с тем, что в клинических проявлениях аллергии и в механизме развития отдельных нозологических форм принимает участие, как правило, не один, а несколько типов гиперчувствительности, поэтому аллергический метод диагностики имеет **вспомогательное значение**.

**Общие принципы профилактики и лечения аллергических заболеваний.**

Профилактика и лечение аллергических заболеваний включает:

1) сбор анамнеза с уточнением предрасположенности, непереносимости, влияющих факторов, динамики развития аллергического процесса;

2) прекращение контакта с аллергеном (профессиональные, бытовые, лекарственные);

3) ликвидация очагов хронической инфекции;

4) неспецифическая десенсибилизация – **в период обострения клинических проявлений аллергии** применение лекарственных препаратов, включающих стабилизаторы мембран тучных клеток, антимедиаторные (антигистаминные, антилейкотриеновые препараты, глюкокортикоиды и др.) средства и блокаторы гистаминчувствительных рецепторов.

5) специфическая десенсибилизация – **в период отсутствия клинических проявлений аллергии** проведение специалистом аллергологом-иммунологом специфической иммунотерапии причинно-значимым аллергеном (СИТ);

**ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ:**

1. Феномен аллергии. Этиология. Классификация аллергенов (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, лекарственные, инсектные, промышленные, инфекционные). Генетические факторы, предрасполагающие к развитию аллергических заболеваний.

2. Патогенез аллергического процесса: стадии (сенсибилизация, разрешение) и фазы (иммунологическая, патохимическая, клинических проявлений).

3. Типы аллергических реакций I-IY (классификация П. Джелла и Р. Кумбса).

4. Псевдоаллергические реакции. Этиология (роль лекарственных препаратов, физических факторов). Патогенез.

5. Принципы диагностики аллергических заболеваний. Особенности сбора анамнеза, кожные пробы, провокационные тесты, элиминационные тесты. Иммунологические лабораторные тесты.

6. Использование аллергического метода в диагностике инфекционных заболеваний. Диагностические аллергены

7. Общие принципы профилактики и лечения аллергических заболеваний.

8. Этиопатогенез основных аллергических заболеваний. Анафилактический шок. Капивница. Отек Квинке. Атопический дерматит. Аллергический ринит. Бронхиальная астма. Сывороточная болезнь. Контактный аллергический дерматит. Лекарственная аллергия. Пищевая аллергия.

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА НА ЗАНЯТИИ**

**Работа №1.**

**Цель:** Изучить препараты для выявления гиперчувствительности замедленного типа при инфекционных заболеваниях.

**Методика:** Рассмотреть ампулы с препаратами, изучить аннотации. Примеры аллергенов:

**Очищенный туберкулин** в стандартном разведении (ППД-Л) готовится путем очищения фильтрата убитой нагреванием культуры микобактерий туберкулеза. Применяется для выявления инфицированности людей туберкулезными бактериями путем постановки аллергической пробы Манту.

**Аллерген туляремийный – тулярин**. Взвесь туляремийных микробов вакцинного штамма, убитых нагреванием. Используется для диагностики туляремии и оценки состояния иммунитета в аллергической пробе.

**Аллерген бруцеллезный (бруцеллин).** Уксуснокислый гидролиз вакцинного штамма. Выявление аллергии (ГЗТ) в аллергическом методе диагностики.

**Аллерген сибиреязвенный (антраксин).** Гидролизат вегетативных форм вакцинного штамма. Выявление аллергии (ГЗТ) в аллергическом методе диагностики.

**Протокол исследования:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Название**  **препарата** | **Состав** | **К какой группе диагностических препаратов относится** | **Метод**  **диагностики** |
| 1 |  |  |  |  |
| 2 |  |  |  |  |
| 3 |  |  |  |  |
| 4 |  |  |  |  |

**Работа №2.**

**Цель:** Оценить результаты аллергического метода диагностики при проведении туберкулиновой пробы в школе.

**Задача:** В первом классе общеобразовательной школы проведен скрининг тубинфицирования и состояния поствакцинального иммунитета путем постановки пробы Манту. Оцените результаты пробы у трех школьников. Ответьте на вопросы.

**Протокол исследования:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ученики** | **Размер папулы** | **Терминологическое название результата аллергической пробы** | **Возможная интерпретация результата и рекомендации** |
| Ученик А | Папула отсутствует |  |  |
| Ученик В | Папула соответствующего размера (до 16 мм) |  |  |
| Ученик С | Папула превышающего размера (свыше 17 мм) |  |  |

**Вывод:** (Ответьте на вопросы) Почему диагноз «Тубинфицирование» нельзя поставить, опираясь только на полученный результат? Какие дополнительные исследования Вы рекомендуете?

**Работа №3.**

**Цель:** Для оценкипараметров аллергического статуса **о**пределить методом иммунной диффузии по Манчини общий IgE.

**Задача:** В иммунологической лаборатории в рамках оценки аллергического статуса обследуемых провели исследование наличия общих Ig E в сыворотке крови. Оцените результаты.

**Протокол исследования:**

**Цель:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рисунок с обозначениями** | **Ингредиенты реакции** | **Результат. (У кого из обследуемых обнаружены**  **Ig E?)** |
|  |  |  |

**Вывод:** (Ответьте на вопросы) Какие еще параметры аллергического статуса должны быть определены для выяснения причинно-значимых аллергенов.

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

**Задание 1.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№** | **Виды аллергенов:** | **Примеры:** |
| 1. | ИНГАЛЯЦИОННЫЕ |  |
| 2. | ПИЩЕВЫЕ |  |
| 3. | ЛЕКАРСТВЕННЫЕ |  |
| 4. | ИНФЕКЦИОННЫЕ |  |
| 5. | ПРОМЫШЛЕННЫЕ |  |

**Задание 2.**

Отметить различия в механизмах ГЗТ и ГНТ и заполнить таблицу.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Характеристика** | **ГНТ** | **ГЗТ** |
| Механизм |  |  |
| Время развития |  |  |
| Десенсибилизация |  |  |
| Применение в микробиологических методах диагностики |  |  |
| Пример клинического проявления реакции |  |  |

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Ученый, впервые применивший термин «аллергия» | К. Пирке |
| Синоним термина «аллергия» | Гиперчувствительность (ГЧ) |
| Виды аллергии | 1. Аллергия, опосредованная антителами- гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ)  2. Аллергия, опосредованная сенсибилизированными лимфоцитами – гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) |
| Атопии | Аллергические реакции немедленного типа, возникающие при естественном попадании антигена и имеющие наследственную предрасположенность (бронхиальная астма, ринг, дерматит) |
| Механизмы атопии | 1. Развитие атопии связано с продукцией IgE и последующей фиксацией их на тучных клетках, базофилах (стадия сенсибилизации)  2. В фазу разрушения происходит дегрануляция сенсибилизированных базофилов, тучных клеток и выделение медиаторов (анафилатоксинов) |
| Сывороточная болезнь | Аллергическая иммунокомплексная реакция III типа, развивающаяся через 8-10 дней в ответ на однократное введение чужеродного белка (кровь, антитоксическая сывороткак) |
| Использование в диагностике инфекционных болезней аллергических проб | 1. Диагностика инфекционных заболеваний  2. Прогноз течения болезни  3. Решение вопроса о ревакцинации |
| Инфекционные заболевания, при которых развивается аллергия по типу ГЗТ | Туберкулез, бруцеллез, туляремия, брюшной тиф, лейшманиоз, Ку-лихорадка, лепра и др. |
| Характеристика IgE (реагинов) | 1. Молекулярная масса 200000, 2 активных центра  2. Составляют 0,02% сывороточных Ig  3. Период полураспада – 2 дня  4. Участвуют в развитии гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ)  5.Обладают высокой цитофильностью (фиксация на тучных клетках, базофилах) |
| Реагины (цитофильные антитела) | Иммуноглобулины (Е), имеющие способность без соединения с антигеном адсорбироваться на клетках (тучные, базофилы), имеющие Fc-рецепторы к IgE |
| Методы выявления ГЗТ | 1. in vivo  2. in vitro |
| Методы выявления ГЗТ in vivo | Внутрикожные пробы с аллергеном (проба Манту при туберкулезе) |
| Реакции, позволяющие выявить ГЗТ in vitro | 1. РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов (или макрофагов)  2. РБТЛ – реакция балсттрансформации лимфоцитов, оценивающая аллерген-индуцированную активацию Т-лимфоцитов  3. Оценка спектра цитокинов после инкубации лимфоцитов с аллергеном |

**ЗАНЯТИЕ № 2**

**ТЕМА:** Основы аутоиммунной патологии. Аутоиммунные заболевания. Иммунодефициты. Методы оценки иммунного статуса.

**ЦЕЛЬ:** изучить основы иммунологической толерантности организма к антигенам, механизмы реализации, предпосылки возникновения аутоиммунных заболеваний; ознакомиться с формами и механизмами иммунодефицитов, умение оценить результаты исследования иммунного статуса и овладеть принципами иммунотерапии.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

Термин «**иммунологическая толерантность**» имеет два определения, зависящие от уровня, применительно к которым используют термин. Один уровень организменный. И относительно его: *«иммунологическая толерантность* – это состояние ареактивности в отношении того или иного антигена, которое было индуцировано предшествующим контактом с этим антигеном». Второй уровень – клеточный, с его позиций: *«иммунологическая толерантность* – это отсутствие активации лимфоцитов (и соответственно продукции ими эффекторных молекул) при наличии в доступном им пространстве специфического антигена».

**Функции иммунологической толерантности**: предупреждение воспалительных реакций в ответ на многие безвредные антигены, которые попадают в организм с воздухом, пищей, действуют на слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта; толерантность к собственным антигенам организма.

Толерогеном (АГ, вызывающий состояние толерантности) могут быть аллогены гистосовместимости, живые микроорганизмы, полисахариды, белки, гаптены, синтетические полипептиды. ИТ формируется как собственным антигенам, так может быть искусственно индуцирована, при этом ИТ формируется как в раннем периоде онтогенеза, так и во взрослом состоянии.

В начале XX столетия П.Эрлих предложил термин «страх самоотравления», предполагая необходимость существования регулирующего механизма, препятствующего продукции аутоантител. В 1945 г. Дж. Оуен (*J.Owen*) описал устойчивый химеризм(сосуществование в одном организме клеток разного генотипа). В крови каждого из неидентичных телятах-близнецах были обнаружены клетки, несущие и «свои», и «несвои» антигены. Эти телята в эмбриональный период имели общий плацентарный кровоток, в результате чего был возможен обмен гемопоэтическими клетками. У животных возникла пожизненная толерантность: во взрослом состоянии они не давали гуморального ответа на введение эритроцитов партнера по эмбриональному парабиозу. Вернет и Феннер предположили, что решающим фактором в формировании иммунореактивности и приобретении способности распознавать чужеродные антигены служит возраст животных в момент первого контакта с антигеном. Экспериментальное подтверждение эта гипотеза получила в 1953 г. в экспериментах Р. Биллингема (*R. Billinham*), Л. Брента (*L.Brent*) и П. Медавара (*P.Medawar*) по индукции иммунологической толерантности. Подобная толерантность объяснима с позиций клонально-селекционной теории Ф.М. Бернета. Согласно этой теории при контакте с теми или иными антигенами после рождения специфичные к ним клоны лимфоцитов активируются; при контакте **до рождения** происходит **делеция** (гибель Т-лимфоцитом апоптозом и их элиминация) специфичных к данным антигенам клонов. Таким образом, ключевым фактором, определяющим иммунореактивность, является не стадия развития организма, а степень зрелости лимфоцита в тот момент, когда он встречается с антигеном. В 1959 г. Ледербергом в его модифицированной трактовке клонально-селекционной теории отмечено: незрелые лимфоциты, контактирующие с антигеном, подвергаются клональной делеции, а зрелые активируются. Основополагающими открытиями 1960-х гг. стали иммунологическая компетентность лимфоцитов, ведущая роль тимуса в развитии иммунной системы и существование двух взаимодействующих субпопуляций лимфоцитов – Т- и В-клеток. Именно эти открытия послужили основой для обширных исследований по выяснению клеточных механизмов «толерогенеза». Получение трансгенных животных открыло возможность изучения толерантности к аутентичным, собственным антигенам.

В настоящее время выделяют 4 основных активных механизма формирования аутотолерантности: 1) элиминация аутоспецифических клонов (центральный механизм аутотолерантности); 2) редактирование генов аутоспецифических рецепторов; 3) индукция анергии аутоспецифических клонов (периферический механизм аутотолерантности); 4) подавление аутоспецифического ответа регуляторными клетками (доминантный механизм аутотолерантности).

**Активные механизмы формирования аутотолерантности**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Механизм** | **Путь реализации** | **Место реализации** |
| Делеция клонов | В процессе отрицательной селекции медуллярные эпителиальные и дендритные клетки тимуса индуцируют апоптоз Т-клеток, несущих TCR, обладающий высоким сродством к аутоантигенам. Полнота элиминации клонов дополнительно обеспечивается экспрессией в тимусе органоспецифических антигенов нелимфоидных органов (под контролем гена AIRE). Аутоспецифические В-клетки элиминируются в результате аналогичного взаимодействия со стромальными клетками | Для Т-клеток — тимус (кортикомедуллярная зона и мозговой слой). Для В-клеток – костный мозг |
| Редактирование рецепторных генов | При распознавании незрелыми клетками аутоантигенов запускается повторная перестройка Vα-гена TCR и Vκ/λ-генов Ig | Вторичные лимфоидные органы |
| Анергия | При распознавании аутоантигена, не поддерживаемого костимуляцией, происходит стабильная утрата способности клетки к активации | Нелимфоидные органы |
| Контроль со стороны регуляторных T-клеток | При одновременной презентации дендритной клеткой аутоантигена регуляторной и эффекторной Т-клеткам, регуляторные Т-лимфоциты подавляют ответ эффекторных Т-клеток по контактному механизму.  Клетки типов Th3 и Tr1 подавляют ответ с помощью гуморальных факторов – TGF β и IL-10 | Вторичные лимфоидные органы |

**Пассивный механизм аутотолерантности** — игнорированиеаутоантигенов иммунной системой. Суть игнорирования состоит в том, что антиген не может вызвать реакцию иммунной системы, если его концентрация в организме ниже пороговой (порог различен для разных молекул). Обычно аутотолерантность не формируется по отношению к молекулам, присутствующим в организме в очень низких концентрациях, однако при этом иммунный ответ также не развивается. Другой вариант **игнорирования** – отсутствие реакции иммунной системы на антигены, изолированные от нее тканевыми барьерами, как это бывает в иммунологически привилегированных органах.

***Аутоиммунные болезни*** – заболевания, в патогенезе которых патологические аутоиммунные процессы играют ведущую роль. В целом, развитие аутоиммунных заболеваний включает три основных группы факторов: предрасполагающие, инициирующие и способствующие.

Предрасполагающие факторы – это генетические особенности, пол, гормональный фон, патология тимуса, первичные иммунодефициты; инициирующие факторы – перекрестно-реагирующие антигены, модифицированные и комплексные антигены, суперантигены и положительная селекция Т-лимфоцитов; способствующие факторы – дисфункции иммунной системы с ослаблением супрессорных механизмов, нарушение аутораспознавания.

**Иммунодефицит. Первичные (врожденные) иммунодефицитные состояния.**

Иммунологическая недостаточность – одно из основных проявлений патологии иммунитета. Иммунодефициты – нарушения иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа.

Иммунодефициты разделяют на первичные (врожденные), основанные на генетических дефектах, и вторичные (приобретенные), формирующиеся под влиянием различных воздействий, эндогенных и экзогенных.

**Первичные (врожденные) иммунодефициты**

Концепция первичных иммунодефицитов сложилась в 60-е годы ХХ века, хотя отдельные наследственные заболевания иммунной системы были описаны ранее. Первичные иммунодефициты – крайне редкие заболевания. Большинство из них выявляют с частотой 1 на 105–106, некоторые – с частотой 1 на 104. Только для селективного дефицита IgA определена частота 1 на 500-1000. Заболевания этой группы выявляют преимущественно в детском возрасте, поскольку многие больные не доживают до 20 лет, а у остальных дефекты в определенной степени компенсируются. Благодаря успешному лечению верхний возрастной порог оказался более размытым, чем раньше.

Из самого термина «первичные иммунодефициты» следует, что основа их клинических проявлений – иммунодефицит. Он имеет проявления, существенно различающиеся по вкладу в клиническую картину заболеваний: рецидивирующее инфекционное поражение, затрагивающее преимущественно барьерные ткани; аутоиммунная патология; аллергические проявления; злокачественные (в основном лимфопролифератвиные) новообразования; изменения со стороны лимфоидных и кроветворных органов.

Основное и наиболее универсальное клиническое проявление иммунодефицитов – ослабление резистентности к патогенам, реализующееся в виде инфекционных процессов, преимущественно затрагивающих барьерные ткани – слизистые оболочки и кожу.

**Вторичная иммунологическая недостаточность.**

***Вторичные иммунодефицитные состояния***– это нарушения иммунной защиты организма вследствие действия ненаследственных индукторных факторов. Они не являются самостоятельными нозологическими формами, а лишь сопутствуют заболеваниям или действию иммунотоксических факторов.

Вторичные иммунодефициты формируются под воздействием окружающей среды на уровне фенотипа и обусловлены нарушением функции иммунной системы в результате различных заболеваний или неблагоприятных воздействий на организм. При вторичных иммунодефицитах могут поражаться Т- и В-система иммунитета, факторы неспецифической резистентности, возможны их сочетания. Вторичные иммунодефициты встречаются значительно чаше, чем первичные. Вторичные иммунодефициты преходящи и поддаются иммунокоррекции, т.е. восстановлению нормальной деятельности иммунной системы.

Вторичные иммунодефициты развиваются после перенесенных инфекций (особенно вирусных) и инвазий (протозойные и гельминтозы); при ожоговой болезни, уремии, опухолях, нарушении обмена веществ и истощении, дисбиозах, тяжелых травмах и обширных хирургических операциях, особенно под общим наркозом, облучении, действии химических веществ; старении, приеме некоторых лекарств.

Иммунодефициты как первичные, так и особенно вторичные широко распространены среди людей.

**Вторичные иммунодефициты**: индуцированные и спонтанные.

**Спонтанная** форма вторичного иммунодефицита характеризуется отсутствием явной причины, вызывающей нарушения в иммунной системе. Клинически проявляется в виде хронических, часто рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов в органах дыхания, придаточных пазухах носа, урогенитальном и пищеварительном тракте, глазах, коже, мягких тканях. Возбудители таких инфекций – оппортунистические микроорганизмы.

Часто бывает трудно дифференцировать вклад в развитие нарушений иммунитета наследственных факторов и индукторных воздействий. Во всяком случае, реакция на иммунотоксические агенты зависит от наследственных факторов. Примером сложностей в интерпретации основ нарушений иммунитета могут служить заболевания, отнесенные к группе «часто болеющие дети». Основа чувствительности к инфекции, в частности, респираторной вирусной, - генетически (полигенно) детерминированная иммунологическая конституция, хотя в качестве этиологических факторов выступают конкретные возбудители. Однако на тип иммунологической конституции оказывают влияние факторы внешней среды и ранее перенесенные заболевания.

Основой иммунодефицитов, не вызванных генетическими дефектами, может служить: гибель клеток иммунной системы – тотальная или избирательная; нарушение функции иммуноцитов; несбалансированное преобладание активности регуляторных клеток и супрессорных факторов.

**Индуцированная** форма вторичного иммунодефицита возникает в результате конкретных воздействий (причин), а именно: рентгеновского излучения, цитостатической терапии, применения глюкокортикоидов, травм, хирургических вмешательств и др. К ним относят также нарушения иммунитета, развивающиеся вторично по отношению к основному заболеванию (сахарный диабет, заболевания почек, печени, злокачественные новообразования).

**Синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ-инфекция)**

Кроме первичных иммунодефицитов, единственным заболеванием, для которого поражение иммунной системы является основой патогенеза и определяет симптоматику, является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД; Aquired immune deficiency syndrome-AIDS). Только он может быть признан самостоятельным приобретенным иммунодефицитным заболеванием.

**Формирование иммунодефицита при синдроме приобретенного иммунодефицита.**Основная причина иммунодефицита при СПИДе – гибель CD4+ T-клеток. Очевидная причина гибели инфицированных клеток – цитопатогенное действие вируса. При этом клетки погибают по механизму некроза вследствие нарушения целостности их мембраны. Так, при заражении ВИЧ клеток крови численность CD4+ Т-клеток, начиная с 3-х суток, резко уменьшается одновременно с высвобождением вирионов в среду. В наибольшей степени страдает популяция СD4+ Т-клеток слизистой оболочки кишечника.

**Иммунный статус** – комплекс количественных и функциональных показателей, отражающий конкретное состояние иммунной системы, определяемое с помощью стандартных общепринятых доступных тестов, которые позволяют получить ориентировочные сведения об общих параметрах иммунной системы.

**Иммунодиагностика** – проведение лабораторного и клинического исследований, которые помогают выявить конкретные нарушения в иммунной системе, позволяющие: диагностировать конкретное заболевание, определить иммунопатогенез выявленного заболевания, разработать алгоритм индивидуальной иммунокоррекции и проконтролировать ее эффективность, провести мониторинг состояния иммунной системы.

Оценка иммунного статуса.

**Тесты 1-го уровня (ориентировочные).** Позволяют выявить грубые нарушения в механизмах адаптивного или врожденного иммунитета.

**Тесты 2-го уровня (аналитические, уточняющие).**

Позволяют выявить более тонкие и конкретные дефекты иммунной системы.

|  |  |
| --- | --- |
| **Ориентировочные тесты (1-го уровня)** | **Уточняющие тесты (2-го уровня)** |
| **Оценка гуморального иммунитета** | |
| Определение числа В-лимфоцитов  (CD20+ или CD19+).  Определение количества иммуноглобулинов разных классов (IgA, IgM, IgG, IgE).  Определение циркулирующих в крови иммунных комплексов. | Определение функциональной активности лимфоцитов с помощью РБТЛ на В-клеточный митоген.  Определение количества антиген-специфичных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE).  Определение продукции ИЛ-6.  Определение секреторного IgA.  Определение субклассов IgG. |
| **Оценка клеточного иммунитета** | |
| Определение общего числа лимфоцитов.  Определение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций – хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), натуральных киллеров (CD 16).  Определение соотношения CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс). | Определение реакции Т-лимфоцитов на активацию фитогемагглютинином  (Т-митоген) в реакции бластной трансформации (РБТЛ).  Определение активационных маркеров: CD25 (рецептор для ИЛ-2), CD 69, HLA-DR и т.д. на Т-лимфоцитах.  Исследование продукции цитокинов  (ИФН-γ, ИЛ-2, -4, -6, ФНО).  Определение готовности Т-лимфоцитов к апоптозу (определение апоптозного антигена Fas – CD95). |
| **Оценка фагоцитарной клеточной активности** | |
| Определение количества полиморфноядерных клеток.  Определение индекса фагоцитоза  (процент клеток, участвующих в фагоцитозе) и фагоцитарного числа (число микробов, захваченных одной клеткой).  Определение бактерицидности фагоцитов (НСТ-тест спонтанный и стимулированный (оценка восстановления красителя нитросинего тетразолия) и др.). | Определение активности хемотаксиса фагоцитов.  Определение способности нейтрофилов к адгезии к пластику и наличия клеток с адгезивными молекулами CD11/CD18. |
| **Оценка активности комплемента** | |
| Исследование общей комплементарной активности классического и альтернативного путей активации (СН50, АН50). | Определение уровней различных компонентов комплемента (С1q,C3,C4). |

**Оценка иммунограммы.**

Для каждого пациента рассчитываются СИД, ОППОН, ФРИС.

1. **Степень иммунной недостаточности (СИД)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **СИД =** | **Показатель конкретного больного**  **Показатель принятый за норму** | **– 1 х100** |

Если рассчитанная величина имеет знак «минус», то у пациента определяется иммунная недостаточность, при знаке «плюс» - активация иммунной системы

I степень от 0 до 33%

II степень от 34 до 66%

III степень от 67 до 100%

1. **общий процент показателей, отклоняющихся от уровня нормы (ОППОН).**

Рассчитывается как процентное соотношение показателей, отклоняющихся от нормы к общему числу определяемых у данного пациента показателей.

1. **формула расстройств иммунной системы** у данного обследуемого (**ФРИС**).

В данной формуле перечисляются все показатели, отклоняющиеся от нормы, у каждого показателя указывается цифрой – во сколько раз показатель отклоняется от нормы, знаком «+» - показатель выше нормы, знаком «-» - показатель ниже нормы.

Пример: **ФРИС: Лейкоциты3+; ЦИК3+; ФП3-.**

**ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ:**

1. Иммунологическая толерантность (ИТ). Определение. Формы. Роль. Индукторы. Открытие: эксперименты Дж.Оуэна, группы Р. Биллингема, Л. Брента и П. Медавара.

2. Классификация механизмов ИТ: а) Центральные и периферические механизмы формирования ИТ; б) Активные и пассивные механизмы формирования ИТ.

3. Аутоиммунные заболевания. Определение. Формы. Индукторы

4. Иммунодефициты. Классификация.

5. Врожденные иммунодефициты (классификация, клинические варианты, диагностика, лечебная тактика). Генетика иммунодефицитов, особенности наследования.

6. Вторичная иммунологическая недостаточность (ВИН) – классификация, этиология, клинические варианты, диагностика и лечение.

7. Патогенез развития иммунодефицита при ВИЧ-инфекции.

5. Иммунный статус. Методы оценки иммунного статуса. Оценка иммунограмм

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ НА ЗАНЯТИИ**

**Работа №1.**

**Цель:** Овладеть методикой оценки тестов 1-го и 2-го уровня.

**Задача.** Познакомьтесь с методиками некоторых тестов для оценки иммунного статуса.

1. **Подсчет количества Т- и В-лимфоцитов в реакциях Е- и ЕАС-розеткообразования (Е-РОК, ЕАС-РОК)**

Принцип: поверхностные рецепторы, специфичные для различных субпопуляций лимфоцитов, проявляются, связывая эритроциты, нативные или нагруженные антителами к этим рецепторам. Эритроциты образуют с поверхностью лимфоцита фигуру розетки. За розетку принимают лимфоцит, присоединивший 3-5 эритроцитов.

Метод определения **Т-лимфоцитов** методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК). Т-лимфоциты имеют рецепторы для эритроцитов барана, которые выступают, таким образом, специфическим маркером для их распознавания (Е-РОК: Erythrocyte – розеткообразующие клетки). К лимфоцитам, выделенным из венозной крови с помощью центрифугирования и отмытым буфером, добавляют равный объем 0,5% взвеси эритроцитов барана. Соотношение эритроциты: лимфоциты не должно превышать 50:1. Инкубируют смесь в термостате 37°С в течение 10 мин. Подсчет проводят под световым микроскопом с использованием счетной камеры.

Метод определения **В-клеток** методом розеткообразования с эритроцитами барана в системе ЕАС. Метод основан на способности В-клеток образовывать розетки с бараньими эритроцитами, нагруженными антителами в среде комплемента благодаря наличию Fc, и Сз рецепторов у В-лимфоцитов. К лимфоцитам, выделенным из венозной крови с помощью центрифугирования и отмытым буфером, добавляют равный объем взвеси бараньих эритроцитов нагруженных антителами и комплементом (ЕАС). Инкубируют смесь в термостате 37°С в течение 10 мин. Подсчет проводят под световым микроскопом с использованием счетной камеры.

1. **Определение фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофилов.**

Принцип: полиморфноядерные лейкоциты, моноциты периферической крови способны связывать на своей поверхности, поглощать и переваривать микробную тест-культуру (стафилококк).

Методика: к венозной гепаринизированной крови добавляется равный объем микробной взвеси (суточная культура S. Aureus) и инкубируется в термостате 30 мин. Лейкоциты отделяют от жидкости центрифгированием, фиксируют, окрашивают и делают тонкий мазок. С использованием светового микроскопа производят подсчет фагоцитарных клеток с определением фагоцитарного показатель (процент клеток, участвующих в фагоцитозе) и фагоцитарного индекса (число микробов, захваченных одной клеткой).

1. **Реакция бласттрансформации с использованием митогена**

Принцип метода основан на способности лимфоцитов к трансформации в бласты и размножению под воздействием антигенов, аллергенов и митогенов.

Методика: лимфоциты, выделенные из пробы крови пациента, обрабатывают специальными веществами – стимуляторами бласттрансформации. Для бласттрансформации T-лимфоцитов используют фитогемагглютинин (ФГА), для бласттрансформации B-лимфоцитов – липополисахарид. При этом они претерпевают превращение обратно в бласты (крупные клетки с ядром, занимающим практически весь объем клетки). Результат оценивается микроскопически.

1. **Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест)**

Принцип: НСТ тест позволяет оценить состояние кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов (гранулоцитов) крови in vitro. В основе метода лежит способность нейтрофилов поглощать НСТ и восстанавливать его в гранулы диформазана. Восстановление поглощённого фагоцитом растворимого красителя НСТ в нерастворимый диформазан происходит под влиянием супероксиданиона (предназначен для внутриклеточного уничтожения инфекционного агента после его поглощения), образующегося в НАДФ-Н-оксидазной реакции «кислородного взрыва» в активированных нейтрофилах.

Метод: в одну лунку с выделенными омытыми лейкоцитами вносят раствор НСТ (спонтанный НСТ-тест), в другую – раствор НСТ и зимозан (стимулированный НСТ-тест). После инкубации в течение 30 мин делают мазки и подсчитывают на световом микроскопе процент нейтрофилов, содержащих гранулы диформазана (серые «глыбки»). В норме у взрослых количество НСТ-положительных нейтрофилов составляет до 10%.

1. **Количественное определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)**

Принцип: в основе метода лежит селективная преципитация комплексов антиген-антитело в растворе полиэтиленгликоля (ПЭГ) с последующим определением оптической плотности на фотометре.

Методика: к сывороке крови, разведенной в буфере, добавляют ПЭГ. После инкубации в течение 1 ч, измеряют оптическую плотность смеси по сравнению с контролем (без добавления ПЭГ).

**Протокол исследования**:

|  |  |
| --- | --- |
| **Название теста** | **Рисунки демонстрационных препаратов** |
| Е-розеткообразующая клетка (Е-РОК) |  |
| Фагоцитоз стафилококков  (мазок крови) |  |
| Реакция бласттрансформации лимфоцитов |  |
| НСТ-тест |  |
| Чашка с реакцией иммунопреципитации для обнаружения IgG (по Манчини) |  |

**Работа №2.**

**Цель:** Овладеть навыком оценки иммунограмм.

**Протокол исследования**:

**I вариант**

**ПРОБЛЕМНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ МЕХАНИЗМОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА**

Исследования от «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2017 г.

Больной **Иванов К.**

Возраст **15 лет**

Отд.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Диагноз **рецидивирующий бронхит**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Норма** | **У обследуемого** | **Наличие и характер отклонения** |
| лейкоциты (109/л) | 4,3 – 6,0 |  |  |
| лимфоциты (%) | 35 – 45 |  |  |
| лимфоциты (109/л) | 1,500 – 2,700 |  |  |
| СD3+лимфоциты (%) | 55-70 |  |  |
| СD3+лимфоциты (109/л) | 0,825 – 1,900 |  |  |
| CD19+лимфоциты (%) | 8 – 20 |  |  |
| СD19+лимфоциты (109/л) | 0,120 – 0,540 |  |  |
| CD4+ лимфоциты (%) | 35 – 50 |  |  |
| CD8+лимфоциты (%) | 20 -30 |  |  |
| палочкоядерные нейтрофилы % | 0 – 6 |  |  |
| сегментоядерные нейтрофилы % | 41 – 65 |  |  |
| моноциты % | 0 – 8 |  |  |
| эозинофилы % | 0 – 6 |  |  |
| базофилы % | 0 – 6 |  |  |
| Фагоцитарная показатель % | 50 – 70 |  |  |
| Фагоцитарный индекс (усл.е.) | 3,8 – 6,0 |  |  |
| НСТ спонтанный % | 4 – 10 |  |  |
| НСТ стимулированный % | 30 – 60 |  |  |
| ЦИК (ед.ОП) | до 70 |  |  |
| IgA, г/л | 0,9 – 1,6 |  |  |
| IgM, г/л | 0,8 – 1,4 |  |  |
| IgG, г/л | 8 – 13 |  |  |
| IgЕ, МЕ/мл | до 60 |  |  |

**Заключение: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**II вариант**

**ПРОБЛЕМНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ МЕХАНИЗМОВ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА**

Исследования от «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2017 г.

Больной **Петрова И.**

Возраст **8 лет**

Отд.\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Диагноз **бронхиальная астма**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Норма** | **У обследуемого** | **Наличие и характер отклонения** |
| лейкоциты (109/л) | 4,5 – 6,5 |  |  |
| лимфоциты (%) | 40 – 50 |  |  |
| лимфоциты (109/л) | 1,8 – 3,25 |  |  |
| СD3+лимфоциты (%) | 55 – 70 |  |  |
| СD3+лимфоциты (109/л) | 0,99 -2,275 |  |  |
| CD19+лимфоциты (%) | 8 – 20 |  |  |
| СD19+лимфоциты (109/л) | 0,144 – 0,650 |  |  |
| CD4+ лимфоциты (%) | 35-50 |  |  |
| CD8+лимфоциты (%) | 20 -30 |  |  |
| палочкоядерные нейтрофилы % | 0 – 6 |  |  |
| сегментоядерные нейтрофилы % | 36 – 60 |  |  |
| моноциты % | 0 – 6 |  |  |
| эозинофилы % | 0 – 6 |  |  |
| базофилы % | 0 – 6 |  |  |
| Фагоцитарная показатель % | 50 – 70 |  |  |
| Фагоцитарный индекс (усл.е.) | 3,6 – 6,0 |  |  |
| НСТ спонтанный % | 4 – 10 |  |  |
| НСТ стимулированный % | 30 – 60 |  |  |
| ЦИК (ед.ОП) | до 65 |  |  |
| IgA, г/л | 0,8 -1,4 |  |  |
| IgM, г/л | 0,8 -1,3 |  |  |
| IgG, г/л | 7,0 – 12,0 |  |  |
| IgЕ, МЕ/мл | до 50 |  |  |

**Заключение:**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

1. Заполните таблицу **«Основные формы аутоиммунных заболеваний»**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Преобладающий тип иммунных механизмов** | **Органоспецифические**  **Заболевания** | **Системные заболевания** |
| Цитотоксический  (Т-клеточный) |  |  |
| Клеточный  (Th17/Th1 – зависимый) |  |  |
| Гуморальный  (Th2-зависимый, связанный с аутоантителами) |  |  |
| Смешанный или точно не установленный тип |  |  |

2) Заполните таблицу «**Основные отличия первичных и вторичных иммунодефицитов»**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Критерий** | **Первичные иммунодефициты** | **Вторичные иммунодефициты** |
| Наличие генетического  дефекта с установленным типом наследования |  |  |
| Роль индуцирующего фактора |  |  |
| Раннее проявление  недостаточности иммунитета |  |  |
| Оппортунистические  инфекции |  |  |
| Лечение |  |  |

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |
| --- | --- |
| Иммунологическая толерантность | состояние ареактивности в отношении того или иного антигена, которое было индуцировано предшествующим контактом с этим антигеном |
| Функции иммунологической толерантности: | 1. Предупреждение воспалительных реакций в ответ на многие безвредные антигены, которые попадают в организм с воздухом, пищей, действуют на слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. 2. Толерантность к собственным антигенам организма. |
| Толерогенами являются | - аллогены гистосовместимости,  - живые микроорганизмы,  - полисахариды,  - белки,  - гаптены,  - синтетические полипептиды |
| Механизмы формирования ИТ | - элиминация аутоспецифических клонов,  - редактиврование генов аутоспецифических  рецепторов,  - индукция анергии аутоспецифических клонов,  - подавление аутоспецифического ответа  регуляторными клетками,  - игнорирование |
| Характеристика положительной селекции тимоцитов | 1. происходит в тимусе; 2. положительной селекции подвергаются тимоциты фенотипа CD4+CD8+; 3. если TCR имеет сродство к молекулам МНС, тимоцит выживает; 4. поддерживающий сигнал для тимоцита – повышение экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2 |
| Характеристика отрицательной селекции тимоцитов | 1. присуща тимоцитам, прошедшим положительную селекцию; 2. тимоциты с высоким сродством к комплексу МНС-пептид гибнут апоптозом; 3. выживают тимоциты с умеренным сродством к комплексу МНС-пептид; 4. ограничивается агрессивность в отношении собственных молекул |
| Анергия | состояние клеток, при котором они сохраняют жизнеспособность, но не могут осуществлять некоторые функции в ответ на оптимальную стимуляцию, опосредованную как антигенспецифичным рецептором, так и другими необходимыми для активации рецепторами |
| Игнорирование | пассивная форма толерантности к аутоантигенам когда аутореактивные Т-лимфоциты не могут проникнуть через эндотелиальный барьер, отделяющий клетки с соответствующими аутоантигенами или не происходит активация аутореактивных Т-клеток, проникших через этот барьер. |
| Характеристика  регуляторных Т-клеток | - имеют мембранный фенотип CD4+CD25hiCTLA-4+,  - экспрессируют внутри клеточный  дифференцировочный фактор FOXP3,  - избегают отрицательной селекции,  - имеют высокий порог сродства к аутоантигену,  - не подвергаются апоптозу,  - эмигрируют на периферию и препятствуют  активации аутоспецифических эффекторных  Т-лимфоцитов |
| Иммунологически привилегированные органы | - внутренние камеры глаза,  - головной мозг,  - семенники,  - яичники,  - волосяные фолликулы,  - беременная матка |
| Механизмы формирования иммунологических привилегий | - наличие тканевого барьера,  - отсутствие лимфооттока,  - дефицит анигенпрезентирующих клеток,  - наличие растворимых и клеточных супрессорных  факторов,  - наличие регуляторных Т-клеток |
| Аутоиммунные процессы | процессы реагирования иммунной системы на нормальные (неизмененные) антигены собственных тканей – аутоантигены |
| Механизмы возникновения патологических аутоиммунных реакций | - комплемент-зависимый цитолиз;  - индукция антителозависимой клеточной  цитотоксичности;  - взаимодействие с клеточными рецепторами для  естественных лигандов (активация или блокада  действия эндогенных регуляторов);  - изменение функциональной активности клеток  различных органов и тканей;  - индукция апоптоза (запрограмированной клеточной  смерти);  - иммунокомплексные реакции (нарушение клиренса  и отложение комплексов в тканях, прежде всего в  сосудах микроциркулярного русла) |
| Причины развития аутоиммунных процессов | - нарушение аутотолерантности  - генетическая предрасположенность  - экспрессия HLA-DR на неантигенпрезентирующих  клетках  - модификация аутоантигенов химическими  веществами и вирусами  - повреждение тканевых барьеров, изолирующих  некоторые ткани от контакта с иммунными  клетками  - развитие перекрестных реакций к АГ, общих между  микроорганизмами и клетками хозяина |
| Аутоиммунные болезни | патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, экспрессирующих эти аутоантигены. |
| Классификация аутоиммунных заболеваний | Органоспецифические  Системные (органонеспецифические) |
| Органоспецифические аутоиммунные заболевания | - инсулинзависимый сахарный диабет типа I,  - аутоиммунные заболевания щитовидной железы,  - рассеянный склероз,  - миастения гравис,  - ревматоидный артрит,  - псориаз,  - витилиго,  - болезнь Крона |
| Системные аутоиммунные заболевания | - склеродермия,  - системная красная волчанка,  - ревматоидный артрит |
| Иммунологические механизмы повреждения при аутоиммунных процессах | Цитотоксический механизм.  Формирование свободных иммунных комплексов.  Взаимодействии антитела с клеткой-мишенью. |
| Лабораторные данные, указывающие на наличие аутоиммунного процесса | - наличие в сыворотке специфических аутоантител;  - наличие в крови сенсибилизированных  Т-лимфоцитов;  - повышенное содержание в сыворотке иммунных  комплексов или наличие их в тканях;  - лимфоцитарная инфильтрация ткани |
| Методы современной терапии аутоиммунных заболеваний | 1. Регуляцию метаболических процессов в тканях.  2. Подавление воспалительной и иммунной реакции в  тканях и органах (нестероидные и стероидные  противовоспалительные средства,  иммунодепрессанты (циклоспорин-А, FK-506).  3. Замена плазмы (плазмоферез). |
| Иммунодефициты | нарушения иммунного статуса, обусловленные дефектом одного или нескольких механизмов иммунного ответа |
| Проявления иммунодефицита | - рецидивирующие инфекционные поражения (75%-100%);  - аутоиммунная патология;  - злокачественные (в основном лимфопролиферативные) новообразования;  - аллергические проявления;  - изменения со стороны лимфоидных и кроветворных органов (гипо- или гиперплазия лимфатических узлов). |
| Классификация иммунодефицитов | первичные (врожденные)  вторичные (приобретенные) |
| Первичные иммунодефициты | - генетически детерминированные заболевания, возникающие в результате различных дефектов иммунной системы.  - крайне редкие заболевания (частота 1 на 10⁵–10⁶, реже - 1 на 10⁴),  - выявляют преимущественно в детском возрасте,  - многие больные не доживают до 20 лет, а у остальных дефекты в определенной степени компенсируются |
| Вторичные иммунодефицитные состояния | нарушения иммунной защиты организма вследствие действия ненаследственных индукторных факторов |
| Причины возникновения вторичных иммунодефицитов | - перенесенные инфекции (особенно вирусные)  - перенесенные инвазии (протозойные и гельминтозы);  - ожоговая болезнь,  - уремии,  - опухоли,  - нарушеняи обмена веществ и истощения,  - дисбиозы,  - тяжелые травмы  - обширные хирургические операции, особенно под общим наркозом,  - облучения,  - действие химических веществ;  - старение,  - прием некоторых лекарств |
| Формы вторичных иммунодефицитов | - индуцированные,  - спонтанные,  - приобретенные |
| Типы физиологических иммунодефицитов | - иммунодефицит раннего постнатального возраста,  - иммунодефицит при старении |
| Иммунный статус | комплекс количественных и функциональных показателей, отражающий конкретное состояние иммунной системы, определяемое с помощью стандартных общепринятых доступных тестов, которые позволяют получить ориентировочные сведения об общих параметрах иммунной системы |
| Иммунодиагностика | проведение лабораторного и клинического исследований, которые помогают выявить конкретные нарушения в иммунной системе |
| Задачи иммунодиагностики | - диагностировать конкретное заболевание,  - определить иммунопатогенез выявленного заболевания,  -разработать алгоритм индивидуальной иммунокоррекции,  - проконтролировать эффективность иммунокоррекции,  - мониторинг состояния иммунной системы |
| Группы факторов, определяющих иммунный статус | Неспецифические (клеточные и гуморальные)  Специфические (клеточные и гуморальные) |
| Тесты 1-го уровня  Оценка гуморального иммунитета | Определение числа В-лимфоцитов  (CD20+ или CD19+).  Определение количества иммуноглобулинов разных классов (IgA, IgM, IgG, IgE).  Определение циркулирующих в крови иммунных комплексов |
| Тесты 1-го уровня  Оценка клеточного иммунитета | Определение общего числа лимфоцитов.  Определение числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций - хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), натуральных киллеров(CD 16).  Определение соотношения CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс) |
| Тесты 1-го уровня  Оценка фагоцитарной клеточной активности | Определение количества полиморфноядерных клеток.  Определение индекса фагоцитоза  (процент клеток, участвующих в фагоцитозе) и фагоцитарного числа (число микробов, захваченных одной клеткой).  Определение бактерицидности фагоцитов (НСТ-тест спонтанный и стимулированный (оценка восстановления красителя нитросинего тетразолия) |
| Тесты 1-го уровня  Оценка активности комплемента | Исследование общей комплементарной активности классического и альтернативного путей активации (СН50, АН50) |
| Тесты 2-го уровня  Оценка гуморального иммунитета | Определение функциональной активности лимфоцитов с помощью РБТЛ на В-клеточный митоген.  Определение количества антиген-специфичных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE).  Определение продукции ИЛ-6.  Определение секреторного IgA.  Определение субклассов IgG. |
| Тесты 2-го уровня  Оценка клеточного иммунитета | Определение реакции Т-лимфоцитов на активацию фитогемагглютинином  (Т-митоген) в реакции бластной трансформации (РБТЛ).  Определение активационных маркеров: CD25 (рецептор для ИЛ-2), CD 69, HLA-DR и т.д. на Т-лимфоцитах.  Исследование продукции цитокинов  (ИФН-γ, ИЛ-2, -4, -6, ФНО).  Определение готовности Т-лимфоцитов к апоптозу (определение апоптозного антигена Fas — CD95). |
| Тесты 2-го уровня  Оценка фагоцитарной клеточной активности | Определение активности хемотаксиса фагоцитов.  Определение способности нейтрофилов к адгезии к пластику и наличия клеток с адгезивными молекулами CD11/CD18. |
| Тесты 2-го уровня  Оценка активности комплемента | Определение уровней различных компонентов комплемента (С1q,C3,C4). |

**ЗАНЯТИЕ №3**

**ТЕМА:** Иммунотерапия и иммунопрофилактика инфекционных заболеваний.

**ЦЕЛЬ:** 1.Изучить характеристику, способы получения и применения специфических вакцин.

2. Изучить способы получения и показания к применению специфических иммунных сывороток и гамма-глобулинов.

3. Изучить виды иммуномодуляторов, механизмы их действия, показание к применению.

**ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ СПРАВКА (ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ТЕМЫ)**

**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ И ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ**

**ВАКЦИНЫ**

Микроорганизмы или

их компоненты (известные антигены)

Создание активного иммунитета (профилактика плановая и по эпидпоказаниям, терапия хронических инфекций)

**ИММУННЫЕ СЫВОРОТКИ И ИММУНОГЛОБУЛИНЫ**

Известные антитела

Создание пассивного иммунитета, нейтрализация возбудителя (экстренная профилактика, терапия)

**ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ**

Иммунодепрессанты

Иммуностимуляторы

**Иммунотерапия. Иммуномодуляторы. Иммунодепрессанты.**

Иммунотерапия - способ лечения и предупреждения заболеваний человека лекарственными и другими средствами, направленными **на усиление, подавление или замещение** функции иммунной системы. Выделяют 2 основных подхода к иммунотерапии: медикаментозная иммунотерапия; иммунобиотерапия.

Медикаментозная иммунотерапия предполагает использование фармакологических препаратов, точнее определенных групп этих препаратов, действующих на иммунную систему – иммуностимуляторов (иммуномодуляторов) и иммунодепрессантов.

Биотерапия – более новое направление терапии, основанное на использовании с лечебной целью агентов биологической природы, преимущественно получаемых с помощью современных биотехнологий – моноклональных антител, рекомбинантных цитокинов, молекул, созданных с помощью генной инженерии, а также клеток, как правило, клонированных.

***Медикаментозная иммунотерапия***

Потребность в медикаментозном усилении или ослаблении иммунитета продиктована характером изменений иммунитета при патологии. Очевидно, что при иммунодефицитах необходима иммуностимуляция, а при патологии, основанной на гиперчувствительности – иммуносупрессия. Задача подавления иммунитета стоит также при аллотрансплантации органов и тканей.

Различают три основные группы иммунотропных лекарственных препаратов: **иммуномодуляторов, иммуностимуляторы, иммунодепрессанты.**

**Иммуномодуляторы** – это лекарственные препараты, восстанавливающие в терапевтических дозах функции иммунной системы. Их действие зависит от исходного состояния иммунной системы (понижают повышенные и повышают пониженные показатели иммунитета).

**Иммуностимуляторы** – это лекарственные препараты, которые преимущественно усиливают иммунитет, доводя пониженные показатели до нормальных значений, к этой группе относится так же растительные препараты, адаптогены, пищевые добавки, витамины, неорганические и органические адъюванты. Главным отличием этой группы является воздействие в целом, а не какое-либо звено иммунной системы в отдельности, и выраженной стимулирующее действие на неспецифические факторы защиты. К иммуностимуляторам растительного происхождение, относя иммунал, иммунор, эхинацею, экстракт элеутекокка, экстракты родиолы, прополис.

**Иммунодепрессанты** – это лекарственные препараты, подавляющие иммунный ответ.

***Пептидные иммуномодуляторы***

Точный механизм действия этих препаратов до сих пор не установлен. Есть данные, что они усиливают выработку Thl-цитокинов, включая IL-2 и IFNγ. Предполагают, что эти препараты обусловливают некое «дозревание» Т-лимфоцитов в периферическом отделе иммунной системы, однако точных экспериментальных данных, подтверждающих этот феномен, нет. Показано, что эффекты тимусных пептидов не являются строго специфичными для Т-клеток.

Показания к использованию пептидных препаратов тимуса и их синтетических аналогов – слабовыраженные иммунодефициты. Наиболее адекватно применение этих препаратов при подавлении выработки собственных пептидных гормонов тимуса, например при старении, действии неблагоприятных факторов среды, включая облучение (т.е. заместительная терапия). Преимущество пептидных препаратов тимуса – их безвредность: осложнения, в том числе аллергические, весьма редки.

Таким же мягким действием обладает отечественный препарат миелопид, представляющий комплекс пептидов, выделенных из костного мозга.

К пептидным препаратам относят фактор переноса, первоначально полученный из диализата лейкоцитов человека. Иммунотропное действие препарата имеет черты специфичности в отношении конкретных антигенов, что пока практически не поддается рациональному объяснению.

***Иммуномодуляторы бактериальной природы***

На основе бактериальных препаратов были созданы иммуномодуляторы, в частности, продигиозан. Вакцинные препараты на основе *Micobacterium tuberculosis* и *Corintbacterium parvum* апробировали в качестве противоопухолевых средств с иммуномодулирующим действием.

Характер иммунотропного действия иммуномодуляторов бактериальной природы соответствует естественной роли микроорганизмов в развитии иммунных процессов. Все они содержат РАМР, оказывающие мощное стимулирующее действие на клетки врожденного иммунитета, а через них – на адаптивный иммунитет. В то же время для препаратов этой группы свойственны недостатки, обусловленные их многокомпонентностью и нестандартностью.

К группе иммуномодуляторов микробного происхождения можно отнести препараты на основе нуклеиновых кислот. Обычно эти препараты получают из микроорганизмов и дрожжей. Главное действующее вещество этих препаратов – неметилированные последовательности, свойственные ДНК микроорганизмов, активирующие клетки через рецепторы TLR-9. В связи с этим в настоящее время целенаправленно разрабатывают препараты, обогащенные этими последовательностями.

***Синтетические иммуномодуляторы***

Первые синтетические иммуномодуляторы были разработаны для других целей. Так, декарис (левамизол), представляющий 1,2 (ацетилимино)-3,2 гидрокси-2-(2-тио)-этилтиазолидин, был создан как противоглистный препарат. Однако оказалось, что он обладает иммуностимулирующим действием, причем его мишенью служат преимущественно Т-лимфоциты, функциональную активность (пролиферативный потенциал, секрецию цитокинов) которых он повышает. В связи с этим левамизол использовали для иммунотерапии рака и иммунокоррекции при хронических легочных заболеваниях. Однако в связи с токсичностью препарат перестали применять в качестве иммуномодулятора.

Препарат полиоксидоний (азоксимера бромид) – сополимер (N-окси)-1,4-этиленпиперазина и бромида (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния. Основная мишень препарата – макрофаги и В-лимфоциты. Молекулярные механизмы его действия не раскрыты. Применение препарата показано при вторичных иммунодефицитных состояниях на фоне хронических воспалительных процессов, злокачественных опухолей, цитотоксической терапии (химиотерапия, лучевая терапия), при послеоперационных состояниях, ожоговой и других травмах. В комплексе со средствами базовой терапии его рекомендуют использовать также при лечении аллергических и вирусных заболеваний.

К специфическим иммунологическим препаратам относятся вакцины, сыворотки (иммуноглобулины).

Вакцины – препараты, служащие для создания активного иммунитета, содержат специфические антигены в виде микроорганизмов или очищен­ных антигенных препаратов. Вакцины классифицируют на живые, убитые, хи­мические и анатоксины в зависимости от состояния входящих в них антигенов. Вакцины, предназначенные для иммунизации против одной или нескольких инфекций, получили название моно- или поливакцины соответственно. Ассо­циированные вакцины содержат смесь антигенов различных бактерий и анатоксинов (АКДС).

Лечебно-профилактические сыворотки, иммуноглобулины – препараты, служащие для создания пассивного иммунитета, содержат специфические антитела. Иммуноглобулины – максимально очищенные препараты (специфи­ческие антитела), получают из сывороток. Сыворотки получают из крови людей-доноров или животных (лошадей), иммунизированных соответствующими вакцинными препаратами. Различают сыворотки (иммуноглобулины) антитоксические, антибактериальные, антивирусные.

***Препараты иммуноглобулинов***

Препараты иммуноглобулинов содержат естественные антитела к различным патогенам. В связи с этим их с успехом применяют для повышения резистентности к разнообразным инфекционным заболеваниям, особенно у лиц с иммунодефицитами. При использовании этих препаратов проявляется также регуляторная активность иммуноглобулинов, которую, однако, трудно учесть и однозначно предсказать. Когда требуется прицельное повышение устойчивости к конкретным инфекционным агентам, используют препараты иммуноглобулинов, обогащенные соответствующими антителами.

***Лечебные вакцины***

Существует лечебные вакцины для терапии хронических инфекционных болезней (бруцеллез, стафилококковая инфекция). Лечебные вакцины, предназначенные для терапии злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваний и аллергии, находятся в процессе разработки.

Основой для создания таких вакцин практически всегда служат дендритные клетки. Существует 2 подхода для выделения и размножения *in virto* дендритных клеток – их дифференцировка из стволовых клеток или из моноцитов. Последний подход предпочтительнее в связи с большей доступностью исходных клеток – моноцитов. Основой онковакцин должны служить зрелые миелоидные дендритные клетки (DC1), желательно стимулированные IL-12 и/или IFNγ. Для получения аллерговакцин и вакцин для подавления аутоиммунных процессов необходимо использовать плазмоцитоидные (DC2) или незрелые миелоидные дендритные клетки, дополнительно обработанные IL-10.

**ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ.**

1. Вакцины. Виды вакцин. Получение, показания к применению. Воздействие на иммунный статус организма. Воспроизведение активного иммунитета.

2. Специфические сыворотки и иммуноглобулины. Получение, показания к применению. Воздействие на иммунный статус организма. Воспроизведение пассивного иммунитета.

3. Иммуномодуляторы. Определение понятия. Воздействие на иммунный статус организма. Иммунодепрессанты и иммуностимуляторы.

4. Рубежный контроль по модулю (тестирование).

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ**

**Работа№1.**

**Цель:** 1. Изучить вакцинные препараты, используемые для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

2. Дифференцировать и обосновать отличия показаний для применения вакцин с лечебной и профилактической целью.

**Методика:** Рассмотреть препараты. Заполнить соответствующий протокол.

**Протокол исследования:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Название препарата** | **Состав** | **К какой группе относится** | **Показание для применения** | **Какой вид иммунитета (по происхождению) создается в организме** |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

**Работа №2**

**Цель:** 1. Изучить специфические сыворотки и гамма-глобулины для лечения и профилактики инфекционных болезней.

2. Обосновать отличия в показаниях по применению препаратов, как для лечения, так и для профилактики.

**Методика:** Рассмотретьпрепараты.Заполнить соответствующий протокол.

**Протокол исследования:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Название препарата** | **Состав** | **К какой группе относится** | **Показание для применения** | **Какой вид иммунитета (по происхождению) создается в организме** |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

**Работа №3**

**Цель:** Изучить иммуномодуляторы, применяемые в клинике инфекционных болезней.

**Методика:** Рассмотреть препараты. Заполнить соответствующий протокол.

**Протокол исследования:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№** | **Название препарата** | **Состав** | **К какой группе препаратов относится** | **Показание для применения** | **Механизм действия** |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

**Работа №4**

**Рубежный контроль по модулю II «Клиническая иммунология». Ответы на вопросы.**

**САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

1. Оформите терминологический словарь:

|  |  |
| --- | --- |
| **Понятие** | **Определение понятия** |
| вакцина |  |
| моновакцина |  |
| поливакцина |  |

|  |  |
| --- | --- |
| химическая ассоциированная вакцина |  |
| анатоксин |  |
| специфическая иммунная сыворотка |  |
| специфический иммуноглобулин |  |
| иммуномодуляторы |  |
| иммуностимуляторы |  |
| иммунодепрессанты |  |

**КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ВО ВНЕУЧЕБНОЕ ВРЕМЯ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Специфические лечебно-профилактические препараты, действующие на микроорганизмы | 1. Сыворотки  2. Гаммаглобулины  3. Бактериофаги |
| 2. | Специфические лечебно-профилактические препараты, действующие на макроорганизм | Вакцины |
| 3. | Состав вакцин | Известные антигены |
| 4. | Получение вакцин | Из микроорганизмов (токсинов) определенного вида |
| 5. | Типы вакцин по происхождению | 1. Корпускулярные: живые, убитые  2. Лизат: химические, анатоксины |
| 6. | Механизм действия вакцин | Формирование активного специфического иммунитета |
| 7. | Новые поколения вакцин: | 1. Генетические  2. Идиотипические |
| 8. | Активная составляющая специфической иммунной сыворотки, гамма - глобулина | Специфические антитела |
| 9. | Преимущества гамма-глобулинов перед сыворотками | 1. Концентрированные антитела  2. Отсутствие балластных белков |
| 10. | Получение сывороток (гамма – глобулинов) | Иммунизация животных и человека препаратом с известным антигеном (вакциной) |
| 11. | Механизм лечебного действия сывороток, гамма - глобулинов | 1. Нейтрализация антигенов – фактов вирулентности возбудителя  2. Формирование пассивного иммунитета |
| 12. | Препараты для стимулирования иммунной системы | Иммуномодуляторы |
| 13. | Механизм действия бактериофага | Лизис возбудителя |
| 14. | Показания к применению препаратов, действующих на возбудителя (патогена) | 1. Лечение  2. Экстренная профилактика (контактных лиц) |
| 15. | Определение анатоксина | Токсин, лишенный токсических свойств при сохранении антигенов |
| 16. | Определение иммуномодуляторов | лекарственные препараты, восстанавливающие функции иммунной системы |
| 17. | Иммуностимуляторы | препараты усиливающий иммунитет. |
| 18. | Иммунодепрессанты | препараты, подавляющие иммунитет |

**Темы рефератов для самостоятельной подготовки во внеучебное время:**

1. К истории создания вакцины против оспы и оспа прививания.

2. К истории разработки научного подхода к созданию вакцин (работы Л. Пастера).

3. Современные виды вакцин: противоопухолевые, антиидиотипические и др.

**ЗАНЯТИЕ 10.**

**Рубежный контроль. Модуль 2**

Контроль теоретических знаний по физиологии и патологии иммунной системы и иммунотерапии.

1.Тестирование

2.Устный опрос по теоретическим вопросам каждого модуля. Устный ответ по билетам, включающим 3 вопроса:

* физиология иммунной системы.
* иммуннопатология
* иммунологические методы.

3.Ответ по иммунобиологическим препаратам.

**Вопросы к зачету по иммунологии.**

* Иммунитет. Определение понятия.
* Виды иммунитета по происхождению и условиям формирования.
* Иммунология. Предмет и задачи. Отрасли иммунологии.
* История развития иммунологии. Заслуги И.И. Мечникова, П.Эрлиха, Э.Беринга, Ш. Рише, Ж.Борде, Б. Бенацеррафа. Открытия Н.Йерне, Г.Келлера, К.Ландштейнера, Р.Портера и Д.Эдельмана.
* Иммунная система человека. Центральные и периферические органы. Характеристика гуморальных и клеточных факторов иммунитета.
* Антигены. Определение. Свойства. Химическая природа. Материальная основа специфичности.
* Антигенная структура бактериальной клетки. Виды антигенов по специфичности. Значение для практической медицины.
* Реакция агглютинации. Механизм, практическое использование.
* Реакция преципитации, ингредиенты. Механизм. Практическое использование. Примеры.
* Механизм реакции иммунофлуоресценции (РИФ): прямой и непрямой. Практическое использование.
* Диагностические препараты: виды, определение, получение, применение.
* Монорецепторные сыворотки: определение, специфичность, получение, применение. Моноклональные антитела.
* Антитела. Классы иммуноглобулинов, их определение, функции.
* Серологическая диагностика инфекционных заболеваний. Отличие истинной от анемнестической реакции иммунитета.
* Современные модификации реакции агглютинации: РНГА, р.Кумбса. Механизм, практическое использование.
* Иммуноферментный анализ. Механизм. Практическое использование.
* Вакцины. Виды вакцин. Получение, показания для применения.
* Сыворотки и иммуноглобулины лечебные, профилактические. Получение, показания для применения.
* Иммунный блот. Механизм. Применение.
* Радиоиммунный анализ. Механизм. Применение.
* Цитотоксический Т-клеточный иммунный ответ. Клеточная цитотоксичность, опосредованная ЦТЛ, механизмы (перфорин-гранзимовый механизм, Fas-зависимый цитолиз).
* Антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ).
* Воспалительный Т-клеточный иммунный ответ. Механизм формирования.
* Гуморальный иммунный ответ. Механизм формирования.
* Активация В-лимфоцитов. Роль Т-клеток и цитокинов.
* Дифференцировка плазматических клеток и секреция антител.
* Эффекторные функции антител: антигенспецифическая (нейтрализация патогенов, экзотоксинов), антитела с ферментативной активностью пептидаз, ДНКаз (абзимы).
* Эффекторные функции антител, опосредованные Fc-фрагментом: активация комплемента по классическому пути, комплемент - опосредованный лизис клеток-мишеней, антитела-опсонины, механизмы усиления фагоцитоза, АЗКЦ.
* Иммунологическая память и вторичный иммунный ответ. Механизм формирования.
* Иммунные процессы в слизистых оболочках (мукозальный иммунный ответ). Механизм формирования.
* Особенности проявления иммунной защиты против основных групп патогенов: внеклеточных, внутриклеточных бактерий, вирусов, опухолевых клеток.
* Понятие об антигенпредставляющих клетках, их виды.
* Механизмы переработки и представления эндо-и экзоантигенов.
* Роль молекул главного комплекса гистосовместимости классов I и II.
* Популяции, субпопуляции лимфоцитов. Иммунорегуляторные лимфоциты, их роль в иммунном ответе.
* Строение, функция Т-клеточного и В-клеточного рецепторов.
* Маркеры дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. Антигеннезависимая и антигензависимая дифференцировка Т- и В-лимфоцитов
* Клеточные эффекторы врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, эозинофилы, базофилы, тучные клетки).
* Гуморальные эффекторы врожденного иммунитета (система комплемента, цитокины). Альтернативный и классический пути активации комплемента.
* Бактерицидные продукты нейтрофилов и макрофагов (кислородзависимые, кислороднезависимые).
* Патогенаассоциированные молекулярные паттерны (РАМР); свойства, структура, виды, роль во врожденном иммунитете.
* Рецепторы врожденного иммунитета. Распознавание (опосредственное, прямое) патогенов клетками врожденного иммунитета (растворимые рецепторы, мембранные рецепторы, цитоплазматические рецепторы). Примеры, функции.
* Пути передачи и последствия передачи сигналов с рецепторов врожденного иммунитета (Toll-рецепторы).
* Принципиальные различия стратегии распознавания патогенов системой врожденного и адаптивного иммунитета.
* Цитокины: классификация, свойства (избыточность, каскадность, плейотропность, синергизм, антагонизм).
* Иммунологическая толерантность (ИТ). Определение. Формы. Роль. Индукторы. Открытие: эксперименты Дж.Оуэна, П. Медавара. Иммунологически привилегированные органы.
* Механизмы формирования ИТ центральный и периферический.
* Аутоиммунные заболевания. Определение. Формы. Индукторы.
* Органоспецифические аутоиммунные заболевания: инсулинзависимый сахарный диабет типа I, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз, витилиго, болезнь Крона. Особенности иммунопатогенеза.
* Системные аутоиммунные заболевания: склеродермия, системная красная волчанка. Особенности иммунопатогенеза.
* Иммунодефициты. Определение. Классификация.
* Врожденные иммунодефициты (классификация, клинические варианты, диагностика, лечебная тактика). Генетика иммунодефицитов, особенности наследования.
* Вторичная иммунологическая недостаточность (ВИН) – классификация, этиология, клинические варианты, диагностика и лечение.
* Патогенез развития иммунодефицита при ВИЧ-инфекции.
* Иммунный статус. Методы оценки иммунного статуса. Оценка иммунограмм.
* Иммунотерапия. Иммунотропные препараты (классификация). Вакцины, сыворотки, иммуномодуляторы.
* Феномен аллергии. Аллергические заболевания. Этиология. Классификация аллергенов. Генетические факторы, предрасполагающие к развитию аллергических заболеваний.
* Патогенез аллергических заболеваний. Стадии аллергического процесса. Понятие сенсибилизации.
* Типы аллергических реакций (классификация П.Джелла и Р.Кумбса). Клинические примеры.
* Псевдоаллергические реакции. Патогенез.
* Принципы диагностики аллергических заболеваний. Особенности сбора анамнеза, кожные пробы, провокационные тесты, элиминационные тесты. Иммунологические лабораторные тесты.
* Механизмы действия иммунотропных препаратов, показания к назначению, противопоказания, побочные эффекты.
* Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных заболеваний.
* Применение аллергического метода в диагностике инфекционных заболеваний. Методика. Диагностическая ценность. Примеры.