**Контрольные вопросы по теме «Инфекция. Иммунитет»**

1. ***Понятие «инфекция», «инфекционный процесс», «инфекционная болезнь». Условия возникновения инфекционных болезней.***

**Инфекция** – совокупность физиологических и патологических адаптационных и репарационных реакций, которые возникают и развиваются в макроорганизме в процессе взаимодействия с патогенными микроорганизмами, вызывающими нарушение его внутренней среды и физиологических функций.

**Инфекционный процесс** – совокупность биологических процессов, происходящих в макроорганизме при внедрении в него патогенных микробов. Это может привести к развитию явного или скрытого патологического процесса, к микробоносительству или длительному персистированию микробов в организме.

**Инфекционная болезнь** – крайняя степень проявления инфекционного процесса.

**Условия возникновения инфекционных процессов:**

* Наличие вирулентного микроба
* Инфицирующая доза возбудителя – минимальное количество микробных клеток, способных вызвать инфекционный процесс. Критическая доза разная у разных видов микробов для разных видов людей. Так, например, заболевание холерой наступает при заражении человека значительно большими дозами возбудителя , чем это требуется для возникновения брюшного тифа и дизентерии.
* Входные ворота инфекции – через них проникает микроб.
* Состояние макроорганизма. Состояние иммунной, нервной, эндокринной систем, возраст, пол, наличие хронических инфекций, соматических заболеваний.
* Окружающая среда и социальные факторы.

1. ***Роль микроба – возбудителя в инфекции. Патогенность и вирулентность. Методы определения вирулентности, критерии патогенности, факторы вирулентности.***

Возбудителями инфекций, или инфекционных процессов, являются патогенные, или болезнетворные, микроорганизмы, обладающие способностью прикрепляться (адгезироваться) к клеткам определенных органов, размножаться и колонизировать поражаемые участки, что в конечном тоге может привести к инфекционной болезни.

**Патогенность** – специфическая способность микробов вызывать инфекционный процесс у восприимчивых организмов. То генотипический признак.

**Вирулентность** – качество и степень патогенности, измеряемая в специальных единицах DLM и LD50. 1 DLM – минимальная смертельная доза, равная наименьшему количеству микробных клеток, которое при определенном способе заражения вызывает гибель 95% восприимчивых животных определенного вида, веса и возраста в течение заданного времени. LD50, вызывающая гибель 50% зараженных животных, является более точной дозой.

Таким образом вирулентность выявляется фенотипическим признаком, реализующимся в организме хозяина. Вирулентность следует рассматривать как комплекс разных признаков. Наряду с патогенностью вирулентность связана с токсичностью – способностью бактерий образовывать и во многих случаях секретировать токсины. Вирулентные и токсические свойства возбудителя связаны тесно между собой. Одни и те же виды м/о могут последовательно проявлять как свою вирулентность, так и токсичность. Особенно это касается многих грамотрицательных бактерий, образующих эндотоксин.

**Определение вирулентности микробов.**

Вирулентность м/о определяется минимальной смертельной дозой (DLM), т.е наименьшим их количеством . вызывающим гибель определенного вида животных. Для ее установления различные количества микробов вводят восприимчивым животным, причем способ ведения ( под кожу, внутрибрюшинно) установлен заранее.

DLM может определяться у культур с жидкой, или плотной питательной средой

В бульонной культуре стерильно производят ее десятикратные разведения, затем животным вводят определенный объем каждого разведения. При определении DLM агаровой культуры стерильно производят смыв роста физиологическим раствором. После чего взвесь микробов стандартизируют по оптическому стандарт и заражают животных различным количеством микробных тел.

DLM разных микробов резко варьирует в зависимости как от их вида. Так и от взятого в опыт штамма.

*Определение DLM бульонной культуры пневмококка*. В ряд пробирок градуированной пипеткой наливают по 1.8 мл физиологического раствора. Затем в первую пробирку вносят 0.2 мл суточной бульонной культуры пневмококка и тщательно перемешивают. Получается разведение в 10 раз . Затем о.2 мл переносят из первой пробирки во вторую и .д до получения разведения пневмококка равного 10 в минус 8 – 10 в минус 9. каждое разведение готовят специальной пипеткой. После этого производят внутрибрюшинное заражение мышей 0.2 мл каждого разведения.

При проведении заражения животных одним и тем же шприцем необходимо начинать опыт с ведения больших разведений культуры.

**Критерии патогенности**:

* **Инфективность** – способность микробов находясь в окружающей среде сохранять свои вирулентные свойства и попадая в организм вызывать инфекционный процесс ( туберкулезная палочка)
* **Инвазивность** - способность микробов проникать в организм человека, распространяться и размножаться там, она обусловлена:
  1. **адгезия** – механизм: взаимодействие рецепторов по принципу комплиментарности.
  2. **колонизация** – микроб начинает активно размножаться
  3. **собственно проникновение**. Продуцирует ферменты повышающие проницаемость клеточно –тканевых барьеров: гиалуронидаза, нейраминидаза, коллагеназа,фибринолизин.
  4. **Факторы, ингибирующие фагоцитоз** (капсула у бактерий и капсулоподобная оболочка)

1. ***Факторы адгезии. Лиганд-рецепторное узнавание, механизмы реакции.***

Феномен адгезии состоит из нескольких этапов, в результате которых микробные клетки прикрепляются ли прилипают к поверхности эпителия. С одной стороны, в этом процессе, задействованы неспецифические физико-химические механизмы, обеспечивающие контакт между клетками возбудителя и организма хозяина и связанные с гидрофобностью микробных клеток, суммой энергий отталкивания и притяжения. С другой стороны. Способность к адгезии определяется специфическими химическими группировками определенного строения – лигандами, находящимися на поверхности микроорганизмов, и рецепторами клеток, которые должны соответствовать друг другу. В противном случае адгезия не происходит.

Адгезины, отвечающие за прилипание возбудителя к клеткам микроорганизма, очень разнообразны. Их уникальное строение, свойственное определенным видам и даже штаммам, обуславливает высокую специфичность данного процесса. Этим объясняется способность одних микроорганизмов прикрепляться и колонизировать преимущественно эпителий дыхательных путей. Других – кишечного тракта. Третьих – мочевыделительной системы.

1. ***Экзотоксины и эндотоксины. Природа и свойства. Механизмы действия экзо-эндотоксинов. Отличия экзо-эндотоксинов.***

|  |  |
| --- | --- |
| Экзотоксины – во внешнюю среду | Эндотоксины – входят в состав клеточной стенки |
| Белки | Менее токсичны |
| Высокотоксичны | Термостабильны |
| Термолабильные | Вызывают единый симптомокомплекс ( однотипная реакция – пирогенная реакция) |
| Выражена специфичность. Иммуногенность (благодаря рецепторам) | Не инактивируются |
| Инактивируются формалином – анатоксин) | Менее иммуногены |

Механизм действия экзотоксинов:

1. Цитотоксины - в клетке блокируют синтез белка – (токсин дифтерийной палочки)
2. Мембранотоксины – разрушают фосфолипиды клеточных мембран – клетка лизируется.
3. функциональные Блокаторы – активируют аденилатциклазу эпителиальных клеток кишечника, в результате идет потеря воды и солей кишечника – диарея.
4. эксфоллатины, эритрогенины – нарушают взаимодействие между клетками.

Эндотоксины.

У людей при попадании эндотоксинов в кровное русло приводит к лихорадке в результате их действия на клетки крови ( гранулоциты, моноциты), из которых выделяются эндогенные пирогенны. Начало лихорадки совпадает с ранней лейкопенией, которая сменяется вторичным лейкоцитозом. В результате усиления гликолиза в клетках разных типов может возникнуть гипогликемия.

При эндотоксинемии имеет место гипотония в результате поступления в кровь повышенного количества серотонина и кининов, а также нарушение кровоснабжения органов и ацидоз. ЛПС активирует фракцию С3 комплемента по альтернативному пути, что приводит к снижению его уровня в сыворотке крови и накоплению биологически активных фракций (С3а,С3b,С5а и др.). большие количества поступившего в кровь эндотоксина приводят к токсико – септическому шоку.

***6. Формы инфекции: экзогенная, эндогенная, очаговая, генерализированная, моно- и смешанная, вторичная инфекция, реинфекция, рецидив, суперинфекция, инаппарантная инфекция.***

**Экзогенная инфекция** возникает в результате заражения человека патогенными микроорганизмами. Поступающими из окружающей среды с пищей. Водой. Воздухом. Почвой, выделениями больного человека, реконвалесцента и микробоносителя.

**Эндогенная инфекция** вызывается представителями нормальной микрофлоры – условно – патогенными м/о самого индивидуума. Она часто возникает при иммунодефицитных состояниях организма.

**Очаговая инфекция,** – при которой м/о локализуются в местном очаге и не распространяются по организму. Например, при фурункулезе стафилококки находятся в волосяных фолликулах. При ангине стрептококки обнаруживаются в миндалинах, при конъюнктивитах возбудитель локализуется на конъюнктиве глаза.

**Генерализованная инфекция,** – при которой возбудитель распространяется по организму лимфогенным или гематогенным путями.

**Моноинфекция** вызывается одним видом м/о.

**Смешанная инфекция** – вызывается двумя и более видами м/о.

**Вторичная инфекция**, - при которой к первоначальной . основной. Уже развившейся болезни присоединяется другая. Вызываемая новым возбудителем. Например, при заболевании брюшным тифом может возникнуть пневмония, вызванная другими бактериями или вирусами.

**Реинфекция –** заболевание, возникающее после перенесенной инфекции в случае повторного заражения тем же возбудителем, например реинфекции при дизентерии, гонорее. При других болезнях, перенесение которых не завершается образованием напряженного иммунитета.

**Суперинфекция** – в тех случаях когда инфицирование м/о тем же возбудителем происходит до выздоровления.

**Рецидивом** называют возврат клинических проявлений болезни без повторного заражения за сет оставшихся в организме возбудителей, например рецидивы при рожистом воспалении, остеомиелите, возвратном тифе.

***7.Динамика развития инфекционного процесса. Периоды. Этапы инфекционного процесса ( адгезия, колонизация, инвазия, «генерализация»).***

Каждая манифестная инфекция характеризуется определенным симптомокомплексом и циклическим течением болезни, т.е последовательной сменой отдельных ее периодов, отличающихся продолжительностью, клиническими симптомами, микробиологическими, иммунологическими и эпидемиологическими особенностями. **Инкубационный период** начинается от момента проникновения инфекционного агента в организм человека до появления первых предвестников заболевания. Продолжительность инкубационного периода при большинстве бактериальных инфекций колеблется от нескольких часов до нескольких недель, в зависимости от нозологической формы.

*Микробиологическая и иммунологическая характеристика периодов инфекционных болезней.*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Период инфекционного заболевания** | **Поведение возбудителя** | **Выделение возбудителя в окружающую среду** | **Иммунный ответ** |
| Инкубационный | Адгезия на чувствительных клетках миндалин, дыхательных путей, желудочно-кишечного, мочеполового трактов | Как правило, не выделяется | Антитела не обнаруживаются |
| Продромальный | Колонизация чувствительных клеток. Проявление первых неспецифических симптомов заболевания | Тот же | Тот же |
| Разгар болезни | Интенсивное размножение. Проявление специфических симптомов заболевания | Выделяется | Появление антител класса IgМ, IgА в конце периода происходит замена антител класса IgМ антителами классов IgG и IgА |
| Реконвалесценция (выздоравливание) | Прекращение размножения и гибель возбудителя. Нормализация функций больного | Выделение возбудителя, прекращающееся после выздоровления больного или переходящее в микробоносительство | Нарастание титра антител классов IgG, IgА. При ряде заболеваний формируется реакция гиперчувствительности замедленного типа. |

Больной в этот период не представляет опасности для окружающих, поскольку возбудитель обычно не выделяется из организма человека в окружающую среду.

Инкубационный период сменяется **продромальным периодом**  (продрома), который продолжается от нескольких часов до нескольких дней. В данный период возбудитель интенсивно размножается и колонизирует ткань в месте его локализации, а также начинает продуцировать соответствующие ферменты и токсины. При многих инфекционных заболеваниях возбудители в период продромы не выделяются во внешнюю среду. Исключения составляет корь, коклюш и некоторые другие.

**Разгар болезни** характеризуется появлением специфических симптомов. В начале данного периода обнаруживаются специфические антитела в сыворотке крови больного, титр которых в дальнейшем увеличивается. Возбудитель продолжает интенсивно размножаться в организме, накапливаются значительные количества токсинов и ферментов, поступающих в кровь. Вместе с тем происходит выделение возбудителя из организма больного, вследствие чего он представляет опасность для окружающих.

Разгар заболевания переходит в **период реконвалесценции** (выздоровления), во время которого постепенно восстанавливаются физиологические функции пораженных клеток, тканей, органов и всего организма в целом. Продолжительность данного периода зависит от состояния организма хозяина, реабилитационных мероприятий и т.д. Титр антител достигает максимума.

При многих заболеваниях в период реконвалесценции возбудитель выделяется из организма человека в большом количестве. Пути выделения зависят от локализации инфекционного процесса. Например, при респираторной инфекции – из носоглотки и полости рта с капельками слюны и слизи; при кишечной инфекции – и испражнениями и мочой; при гнойно-воспалительных заболеваниях – с гноем и отделяемым пораженных участков тканей и т.д. В определенных условиях реконвалесценция переходит в микробоносительство, продолжительность которого может измеряться многими месяцами. При локализации возбудителя в крови. Например при возвратном в крови, например при возвратном тифе, риккетсиозах , арбовирусных и других инфекциях, он не выделяется из организма.

В ряде случаев инфекционная болезнь заканчивается летально. Трупы инфекционных больных подлежат дезинфекции, поскольку содержат инфекционные агенты, которые представляют опасность при попадании во внешнюю среду.

***Этапы инфекционного процесса ( адгезия, колонизация, инвазия, «генерализация»).***

Адгезия.

Феномен адгезии состоит из нескольких этапов, в результате которых микробные клетки прикрепляются или прилипают к поверхности эпителия. С одной стороны, в этом задействованы неспецифические физико-химические механизма, обеспечивающие контакт между клетками возбудителя и организма хозяина и связанные с гидрофобностью микробных клеток, суммой энергий отталкивания и притяжения. С другой стороны, способность к адгезии определяется специфическими химическими группировками определенного строения – лигандами, находящимися на поверхности микроорганизмов, и рецепторами клеток, которые должны соответствовать друг другу. В противном случае адгезия не происходит.

Адгезины, отвечающие за прилипание возбудителя к клеткам микроорганизма, очень разнообразны. Их уникальное строение, свойственное определенным видам и даже штаммам, обуславливает определенную специфичность данного процесса. Этим объясняется способность одних микроорганизмов прикрепляться и колонизировать преимущественно эпителий дыхательных путей. Других – кишечного тракта, третьих – мочевыделительной системы и т.д.

Адгезины многих грамотрицательных бактерий связаны с пилями разных видов. Их обозначают номерами, символами пилей или колонизирующих факторов. Которые они содержат.

У грамположительных бактерий эта функция связана с тейхоевыми и липотейхоевыми кислотами клеточной стенки, капсулой и капсулоподобной оболочкой.

Рецепторы клеток тканей человека также неоднородны по своему составу. Их подразделяют на нативные, индуцированные и приобретенные. Нативные рецепторы располагаются на эпителиальных клетках, участвуя в адгезии соответствующих бактерий.

Индуцированные рецепторы образуются только после адсорбции вирусов (например, вируса гриппа) на чувствительных клетках, после чего на них могут адгезироваться стафилококки и другие бактерии. Это объясняется тем, что рецептором для этих бактерий служит вирусный гемагглютинин, который встраивается в ЦМ эпителиальных клеток. Данное положение приобретает важное значение для понимания механизмов возникновения вторичных бактериальных инфекций при первичных вирусных заболеваниях, например при гриппе.

Приобретенные рецепторы появляются при определенных условиях. Они представляют собой «мостики», связывающие эпителиальные бактериальные клетки, которые состоят из иммуноглобулинов разных классов, альбуминов, фибронектина или других соединений, способных взаимодействовать с комплиментарными бактериальными адгезинами.

**Колонизация**

Представляет собой процесс размножения микробов в месте адгезии. Эта стадия обеспечивает накопление микроорганизмов до такой критической концентрации, которая способна вызвать патологическое действие.

**Инвазия**

Вирулентность патогенных микроорганизмов может проявиться в инвазии, т.е. проникновении через слизистые и соединительнотканные барьеры в подлежащие ткани. Эту способность связывают с продукцией таких ферментов, как гиалуронидаза и нейраминидаза. Гиалуронидазу образуют Clostridium perfringens, некоторые бактерии родов Streptococcus,Staphylococcus и др. Данный фермент специфически расщепляет гиалуроновую кислоту, входящую в состав межклеточного вещества, тем самым повышая проницаемость слизистых оболочек и соединительной ткани.

1. ***Понятие об иммунитете. Классификация различных форм иммунитета.***

Иммунитет – совокупность свойств и механизмов, обеспечивающих постоянство состава организма и его защиту от инфекционных и других для него чужеродных агентов.

* Врожденный, естественный иммунитет (неспецифическая резистентность) - филогенетически более древний. Составляют неспециализированные защитные механизмы, действующие против любого чужеродного фактора. Действуют постоянно.
* Приобретенный или специфический иммунитет – механизмы, определяющие способность организма к избирательному ( специфическому) ответу на конкретные чужеродные структуры, именуемые антигенами. Эта способность формируется в каждом организме в ответ на воздействие конкретного антигенного вещества.
* Врожденный и приобретенный иммунитет реализуются действием клеток и гуморальных факторов, что привело к формулировке терминов – ***клеточный*** и ***гуморальный*** иммунитет.
* При некоторых заболеваниях ( туберкулез, сифилис) устойчивость к повторному заражению сохраняется на протяжении того времени, пока в организме присутствует возбудитель болезни. Такой иммунитет называют ***инфекционным***, или ***нестерильным***.
* Формирование приобретенного иммунитета – процесс активной перестройки иммунной системы, приводящий к образованию гуморального либо клеточного иммунитета – антител и клеток, способных эффективно взаимодействовать с антигенами, вызвавшими развитие иммунной реакции. В этих случаях иммунитет называют ***активным***.
* Антитела и клетки иммунного организма способны вызвать состояние иммунитета в другом организме. Если будут перенесены искусственно или попадут естественным путем. Такой иммунитет получил название ***пассивный.***
* Пассивный иммунитет формируется у новорожденного ребенка за счет поступления материнских антител через плаценту при беременности – ***плацентарный иммунитет***, либо с молозивом и молоком при кормлении ребенка. Иммунитет, воспринятый от матери, может быть назван ***материнским иммунитетом***.
* Для создания пассивного иммунитета используют пересадку лимфоцитов иммунного организма или клеток самого пациента, активированных антигеном или цитокинами вне организма. Такой иммунитет получил название ***адаптивного*** (воспринятого).
* При трансплантации несовместимых тканей возникает трансплантационный иммунитет ( реакция отторжения трансплантата).
* Поступление в организм антигена через дыхательные пути, пищеварительный тракт и другие участки слизистых поверхностей и кожи нередко обуславливает развитие выраженной локальной иммунной реакции. В таких случаях речь идет о ***местном*** иммунитете. Поступление антигена в одни участки слизистых поверхностей обуславливает развитие ***секреторного иммунитета***, связанного с образованием секреторных иммуноглобулинов класса А, защищающих все слизистые поверхности.

1. ***Неспецифические факторы защиты организма. Факторы резистентности врожденного иммунитета.***

Это неспецифические механизмы, реакции, которые направлены против многих воздействий ( физиологией, биологией, химией, против микробов)

Это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями строения и функцией любых органов и тканей. Очень много механизмов, некоторые дублируются, не все изучены.

Факторы резистентности.

* Арреактивность клеток – отсутствие рецепторов клеток тканей к определенным токсинам, ядам, за чет них проникновение в организм невозможно. Генотипичный признак. Обусловлен фенотипом человека.
* Лихорадка
* Барьерные функции кожи и слизистой, целостность этих структур – защитная функция организма. Механичный барьер. Наличие желез – отрицательная кислая среда. На коже и слизистой – нормальная микрофлора; защитная, антагонистична для патогенных бактерий.
* Воспаление ( ацидоз, гипоксия, гипертермия );
* Выделение секретов кожи и слизистой;
* Выделительная функция клеток и органов;
* Дезотоксикационная функция печени – обезвреживание вредных и токсичных веществ.
* Общий синдром адаптации Силье – на любой раздражитель организм отвечает формированием этого синдрома, активируется гипофизарно-надпочечная система, вырабатываются гормоны, за счет этого активируются защитные функции организма.
* Наличие лимфоцитов
* Фагоцитарная функция клеток.

***11.Фагоцитоз. Фагоцитирующие клетки. Основные стаи фагоцитоза и их характеристика. Фагоцитарные показатели. Завершенный и незавершенный фагоцитоз. Ферменты фагоцитов. Значение факторов приобретенного иммунитета в фагоцитозе.***

Стадии фагоцитоза:

1. Хемотаксис и опсонизация.
2. Хемотаксис – приближение фагоцита к объекту фагоцитоза. Индуцируется хемоатрактантами.

Хемоатрактанты.

|  |  |
| --- | --- |
| Эндогенные | Экзогенные |
| Белки в плазме крови С5, каллекреин, фибриноген  - продукты распада нейтрофилов – лимфокины, монокины  -простагландины | ЛПС Гр «- « бактерий  -некоторые лекарства  -иммностимуляторы |

Опсонизация – окружение объект фагоцитоза молекулами комплемента, а в иммунном организме молекулами антител.

1. Прикрепление и прилипание опсонизированных частиц к фагоциту. Есть рецепторы к такой клетке.
2. Поглощение частиц и формирование фагосомы – внутри находятся микробы для уничтожения.

Фагоциты:

-микрофаги

-макрофаги

Макрофаги – морфологически разнородные, но одинаково функционирующие клетки, способны к фагоцитозу

Свободно-циркулирующие – моноциты, подвижны.

Фиксированные (сидят в органах) – альвеолярные, перитонеальные, никроглия, остеокласты, куперовские клетки долго живущие, живут до нескольких месяцев, до 2-3 лет.

Микрофаги:

-нейтрофилы

- базофилы

- эозинофилы.

Бактерицидная система фагоцитов

1. Миелопероксидазная система в результате окисления субстратов образуется биооксиданты ( перекись водорода, вода).
2. Лактоферрин
3. Лизоцим – повреждает КС
4. Катионы белка – повреждают КС
5. Слияние фагосомы с лизосомами и переваривание убитых микробов.

Фагоцитоз может быть незавершенным, микробы не погибают, а размножаются в организме. Погибает фагоцит; при патологии; хронизация инфекционного процесса.

***12.Гуморальные факторы неспецифической защиты: пропердин, лизоцим, лизины. трансферрин, лактоферрин, ОРВ. Значение оценки этих показателей в клинической практике.***

**Лизоцим**

Лизоцим представляет собой термостабильный белок типа муколитического фермента. Он содержится в тканевых жидкостях животных и человека – в слезах, слюне, перитонеальной жидкости, плазме и сыворотке крови, в лейкоцитах, материнском молоке и др.

Лизоцим продуцируется моноцитами крови и тканевыми макрофагами. Он вызывает лизис многих сапрофитных бактерий, оказывая менее выраженное литическое действие на ряд патогенных микроорганизмов и не активен в отношении вирусов.

Механизм бактериологического действия лизоцима состоит в гидролизе связей между М 0 ацетилмурамовой кислотой и N – ацетилглюкозамином в полисахаридных цепях пептидогликанового слоя клеточной стенки бактерий. Это приводит к изменению ее проницаемости, сопровождающемуся диффузией клеточного содержимого в окружающую среду, и гибели клеток.

**Основные конституциональные гуморальные защитные факторы организма**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Ионы и низкомолекулярные соединения | Источник | Результат |
| Снижение рО2 в тканях; супероксидные кислородные продукты (Он, О2,Н2О2) | Фагоциты, иногда бактерии | Снижение содержания О2 угнетает рост многих бактерий; супероксиды проявляют антимикробный эффект |
| Ионы галогенов ( преимущественно Cl) | Тканевые жидкости. | Cl взаимодействует с миелопероксидазой и Н2О2, проявляя антимикробный действие |
| Ионы Н | Фагоциты и другие клетки | В высоких концентрациях проявляют антимикробный эффект |
| Жирные кислоты | Метаболиты фагоцитов и других клеток | Проявляют антимикробный эффект при низких значениях pH |
| Фактор активации тромбоцитов | Фагоциты и другие клетки | Вызывает агрегацию и дегрануляцию тромбоцитов. Активирует макрофаги и ингибирует пролиферацию Т-клеток |
| **Простые белковые молекулы** |  |  |
| Лактоферрин | Полиморфноядерные лейкоциты | Подавляет рост бактерий, связывая Fe |
| Трансферрин | Печень | Подавляет рост бактерий, связывая Fe |
| Интерфероны | Клетки, инфицированные вирусами | Ингибируют размножение вирусов |
| ИЛ-1 | Клетки макрофагально- моноцитарной системы | Вызывает развитие лихорадочной реакции и образование белков острой фазы воспаления, проявляющих антимикробный эффект; повышает адгезивность эндотелия |
| ИЛ-6 | Фагоциты, эндотелиоциты | Стимулирует реакции острой фазы воспаления; фактор роста В-клеток |
| ИЛ-8 | Активированные фагоциты и другие клетки | Хемоаттрактант для фагоцитов |
| Фактор некроза опухолей | Макрофаги | Проявляет множественный цитотоксический эффект, также активирует различные клетки воспаления |
| Лизоцим | Фагоциты | Проявляет множественное антимикробное действие, гидрализуя муреин |
| Фибронектин | Макрофаги, фибробласты | Опсонизирует стафилококки |
| **Сложные белковые молекулы** |  |  |
| Система комплемента | Макрофаги, гепатоциты | Повышает проницаемость сосудов, вызывает спазм гладкой мускулатуры, проявляет бактерицидный эффект, действует как проявление болевого синдрома |
| Свертывающая система крови | Печеночные кининогены, трансформированные специфическими протеазами ( калликреинами) | Повышает проницаемость сосудов и вызывает их дилатацию, обусловливает проявление болевого синдрома. |
| Фибринопептиды | Фибриноген | Проявляют свойства хемоаттрактанта и опсонина |
| Фактор *Хагемана* | Печень(?), свертывающий каскад | Пусковой фактор для многих реакций. Обуславливающих нарушение кровоснабжения в очаге воспаления |

**Трансферрин** – растворимый в воде железопротеид. Обнаруженный главным образом в сыворотке крови в составе В-глобулинов. Служит физиологическим переносчиком железа в организме.

**Лактоферрин** – железосодержащий транспортный белок, бактериостатическое действие которого связано с его способностью конкурировать с бактериями за железо. Отмечен синергизм лактоферрина с антителами. Его роль в местном иммунитете полости рта четко проявляется в условиях грудного вскармливания. Когда новорожденные получают с молоком матери высокие концентрации этого белка в сочетании с секреторными иммуноглобулинами . Лактоферрин синтезируется в гранулоцитах.

***13.Комплемент. Его значение в иммунологических реакциях. Фракции блоки комплемента, их роль в лизисе клетки. Классический и альтернативный путь активации комплемента. Клинико-лабораторная оценка активности комплемента.***

Системой комплемента называют многокомпонентную, самособирающуюся систему белков сыворотки крови, которая играет важную роль в поддержании гомеостаза. Она способна активироваться в процессе самосборки, т.е последовательного присоединения к образующемуся комплексу отдельных белков, которые называются *компонентами*, или *фракциями комплемента*. Таких фракций известно девять. Они продуцируются клетками печени. Мононуклеарными фагоцитами и содержатся в сыворотке крови в неактивном состоянии.

Процесс активации комплемента может запускаться двумя разными путями. Получившими названия *классический* и *альтернативный*.

При активации комплемента классическим путем инициирующим фактором является комплекс антиген-антитело ( иммунный комплекс). Причем антитела только двух классов IgG и IgM в составе иммунных комплексов могут инициировать активацию комплемента благодаря наличию в структуре их Fс-фрагментов, связывающих Cl- фракцию комплемента. При присоединении Cl к комплексу антиген-антитело образуется фрагмент (Cl-эстераза), под действием которого формируется энзиматически активный комплекс (C4b, С4а), называемый С3 – конвертазой. Данный фрагмент расщепляет С3 на С3а и С3b. При взаимодействии субфракций С3b с С4 и С2 образуется пептидаза, действующая на С5. Ели инициирующий иммунный комплекс связан с клеточной мембраной, то самособирающийся комплекс С1, С4,С2, С3 обеспечивает фиксацию на ней активированной фракции С5, а затем С6 и С7. Последние три компонента совместно способствуют фиксации С8 и С9. при этом два набора фракций комплемента – С5а, С6, С7, С8 и С9 – составляют мембраноатакующий комплекс, после присоединения которого к клеточной мембране клетка лизируется из-за необратимых повреждений структуры ее мембраны. В том случае. Ели активация комплемента по классическому пути происходит при участии иммунного комплекса эритроцит – антиэритроцитарный Ig. Происходит гемолиз эритроцитов; если иммунный комплекс состоит из бактерий и антибактериального Ig, происходит лизис бактерий (бактериолизис).

Таким образом, при активации комплемента классическим путем ключевыми компонентами являются С1 и С3. продукт расщепления которого C3b активирует терминальные компоненты мембраноатакующего комплекса (С5 –С9).

Существует возможность активации С3 с образованием C3b при участии С3-конвертазы альтернативного пути. Т.е минуя первые три компонента: С1, С4 и С2. Особенность альтернативного пути активации комплемента состоит в том, что инициация может происходить без участия комплекса антиген – антитело за счет полисахаридов и ЛПС бактериального происхождения – ЛПС КС Гр»-« бактерий. Поверхностных структур вирусов, иммунных комплексов. Включающих IgA  и IgE.

В альтернативном пути активации комплемента необходимо участие сывороточного белка. Названного пропердином, который активен лишь в присутствии ионов Mg и требует участия еще двух сывороточных белков: факторов B и D. Фактор D в активной форме является протеиназой, расщепляющей фактор В с образованием фрагмента Bb. Последний способен в комплексе с С3b играть роль С3 – конвертазы альтернативного пути. Функция самого пропердина заключается в стабилизации комплекса C3b Bb.

Фракции комплемента при их активации классическим или альтернативным путем выполняют ряд эффекторных функций:

1. Мембраноатакующий комплекс опосредует цитолитическое или цитотоксическое действие специфических антител на клетки –«мишени»;
2. Анафилотоксины участвуют в иммунопатологических реакциях;
3. Компоненты комплемента изменяют физико-химические свойства иммунных комплексов; уменьшают степень агрегации и эффективность их фагоцитоза через Fc-рецепторы;
4. Фрагмент C3b способствует связыванию и захвату иммунных комплексов фагоцитами, опсонизируя объекты фагоцитоза; фрагменты C3b,С5а иBb. Обладающие свойствами хемоаттрактантов. Участвуют в развитии воспаления.

В здоровом организме идет довольно интенсивное потребление комплемента за счет постоянного формирования иммунных комплексов, например с антителами против антигенов бактериальной аутофлоры. Поэтому белки системы комплемента быстро обновляются, отличаясь высокой скоростью катаболизма. Потребление комплемента может резко возрастать при разных видах патологии. Связанных с усиленным образованием иммунных комплексов при инфекциях и иммунопатологических состояниях.

Функции комплемента:

1. Участвует в реакциях иммунного лизиса, лизирует Гр»-« бактерии, клетки.
2. Участвует в реакциях гиперчувствительности нормального типа
3. Индуцирует воспаление в месте наличия иммунных комплексов антиген-антитело
4. Участвует в работе свертывающей системы крови
5. Является мощным хемоаттрактантом усиления фагоцитоза. С3а-C3b,С5а,С4а.

- Опсонизирует объекты фагоцитоза

-Т-проницаемость сосудов

- вызывает дегрануляцию тучных клеток

- стимулирует систему свертывания крови

***15.Антигенная структура бактериальной клетки. Основные свойства микробного антигена. Протективные свойства микробных антигенов. Микробная мимикрия***.

Антигенами называют вещества любого происхождения. В том числе и микробного, которые способны вызвать в организме специфическую иммунную реакцию и принимать участие в е осуществлении. Антигены могут оказывать иммунногенное действие – вызывать гуморальный иммунный ответ и клеточный ответ либо толерогенное действе, т.е. обуславливать развитие иммунологической толерантности – ареактивности к последующему иммуногенному воздействию антигена.

Различают полные и неполные антигены, или гаптены. Последние – относительно простые вещества, способные участвовать в иммунологических реакциях, но не способны активировать АПК и самостоятельно индуцировать иммунный ответ. Лишь после присоединения к крупным, обычно белковым молекулам (носителям), гаптен сможет приобрести свойства полного антигена.

Практически все природные субстраты. Обладающие антигенными свойствами. Являются комплексами нескольких антигенов. Микробная клетка обладает множеством антигенов, свойственных отдельным ее структурам. Даже индивидуальные молекулы могут обладать несколькими антигенами.

Основными свойствами антигена являются:

**Специфичность**. Уникальное биологическое явление, которое лежит в основе иммунологических взаимодействий в организме, а также лабораторных методов определения разных антигенов, серодиагностики, методов специфической профилактики и терапии инфекционных заболеваний.

Структура, обладающая антигенной специфичностью, называется *антигенным детерминантом*, или *эпитопом*. Антигенной активностью обладают только структуры, лежащие на поверхности молекулы.

**Чужеродность**. Антиген вызывает позитивный иммунный ответ только в тех случаях, когда он чужероден, т.е. обладает структурами, отсутствующими в данном организме. К собственным антигенам организм толерантен.

Собственные антигены организма могут подвергаться модификации при действии внешних химических или физических факторов или вступать в контакт с чужеродными веществами гаптенной природы. В результате формируются антигены, гаптенная часть которых – чужеродная структура, а носитель – собственный антиген. Такие модификационные антигены часто служат причиной развития аллергических реакций.

**Иммуногенность и толерантность** – альтернативные свойства антигенного субстрата. Для индукции иммунного ответа и толерантности необходимо воздействие антигена на лимфоцит, обладающий рецепторами для данного антигена – антиген-реактивную клетку (АРК). Отличия состоят в том, что при индукции позитивной иммунной реакции АРК получает стимулы от цитокинов. Обеспечивающие из пролиферацию и формирование клона эффекторных клеток. При индукции иммунологической толерантности АРК не подвергается дальнейшей стимуляции и либо погибает, либо лишается рецепторов к антигену.

Формирование иммунологической толерантности Т-ив-лимфоцитов к собственным антигенам, как уже отмечалось, происходит в организме постоянно и созревающие лимфоциты. Обладающие рецепторами к аутоантигенам, гибнут в результате контакта с ними в тимусе или костном мозге. Чужеродные антигены в иммунологически полноценном организме встречают преимущественные условия для иммуногенного действия и лишь при особых ситуациях проявляют толерогенные свойства. Это наблюдается:

1. При действии антигена в условиях неспособности организма обеспечить стимуляцию клеток. Вошедших в контакт с антигеном в случаях действия иммунодепрессивных факторов, способствующих иммуногенезу (незрелость организма, беременность).
2. При отсутствии стимуляции активного иммунного ответа, вследствие недостаточной дозы антигена (« низкодозная» толерантность), сверхбольшой дозы антигена ( «высокодозная» толерантность ли иммунологический паралич)
3. При попадании антигена в структуры, не формирующие позитивный иммунный ответ ( « пероральная» толерантность).

Для характеристики иммунологической толерантности следует отметить, что чувствительность Т- и В-лимфоцитов к индукции толерантности различна: Т-лимфоциты более чувствительны к индукции толерантности, чем В-лимфоциты. И сохраняются толерантными более длительное время. Поэтому в организме может возникнуть ситуация, когда Т-лимфоциты толерантны к данному антигену, а В- лимфоциты не толерантны.

1. **Сенсибилизирующая активность** – повышенная чувствительность организма. Антигены. Которые могут вызвать гиперчувствительность немедленного типа или замедленного типа.
2. **Адъювантность** – способность некоторых антигенов усиливать иммунный ответ на другие иммунные антигены.
3. **Иммунодепрессантное действие**.
4. **Толерантность** – на них иммунная система не отвечает иммунной реакцией – заболевание протекает длительно.

**Протективные свойства** – свойства, которые стимулируют реакции, носящие замкнутый характер.

Антигенная мимикрия – когда микробы маскируются под антигенный состав некоторых тканей – аутоиммунный ответ.

***16.Антитела как факторы гуморального противомикробного и антитоксического иммунитета. Основные классы иммуноглобулинов.***

Антителами называют белки, образование которых индуцируются антигенами и основным свойством которых является способность к специфическому взаимодействию с антигеном. Антитела – это свободные молекулы гликопротеидов, по электрофоретической подвижности относятся к гамма-глобулинам и по международной классификации именуются иммуноглобулинами. Они составляют 1/3 всех белков сыворотки крови ( около 16 г/л).

Иммуноглобулины

Иммуноглобулины подразделяются на классы в зависимости от структуры. Свойств и антигенных способностей их тяжелых цепей. 5 классов иммуноглобулинов: G, M,A,D,E.

**Иммуноглобулины класса G (IgG)** составляют около 80% сывороточных иммуноглобулинов ( в среднем 12 г/л). С молекулярной массой 16000 и скоростью седиментации 7S. Они образуются на высоте первичного иммунного ответа и при повторном введении антигена ( вторичный ответ). IgG обладают весьма высокой авидностью (скорость и прочность связывания с молекулой антигена), т.е. высокой скоростью связывания с антигеном. Особенно бактериальной природы. При связывании активных центров IgG с эпитопами антигена в области его Fc-фрагмента обнажается участок, ответственный за фиксацию первой фракции системы комплемента, с последующей активацией системы комплемента по классическому пути. Этим обуславливается способность IgG участвовать в защитных реакциях бактериолиза. IgG является единственным классов антител, проникающим через плаценту в организм плода. Через некоторое время после рождения ребенка содержание его в сыворотке крови падает и достигает минимальной концентрации к 3-4 мес., после чего начинает возрастать за счет накопления собственных IgG, достигая нормы к 7-летнему возрасту. Около 48% IgG содержится в тканевой жидкости. В которую он диффундирует из крови. IgG так же как и иммуноглобулины других классов. Подвергаются катаболическому распаду, который происходит в печени, макрофагах, воспалительном очаге под действием протеаз.

**Иммуноглобулины класса М ( IgM)** – первыми начинают синтезироваться в организме плода и первыми появляются в сыворотке крови после иммунизации людей большинством антигенов. Они составляют около 13% сывороточных иммуноглобулинов при средней концентрации 1г/л. По молекулярной массе они значительно превосходят все другие классы иммуноглобулинов. Это связано с тем, что IgМ являются пентамерами, т.е. состоят из 5 субъединиц, каждая из которых имеет молекулярную массу, близкую к IgG. IgM принадлежит большая часть нормальных антител – изогемагглютининов, которые присутствуют в сыворотке крови в соответствии с принадлежностью людей к определенным группам крови. Эти агглютинические варианты IgM играют важную роль при переливании крови. Они не проходят через плаценту и обладают наиболее высокой авидностью. При взаимодействии с антигенами в пробирке вызывают их агглютинацию, преципитацию или связывание комплемента. В последнем случае активация системы комплемента ведет к лизису корпускулярных антигенов.

Иммуноглобулины класса А ( IgA) встречаются в сыворотке крови и на поверхности слизистых оболочек. В сыворотке крови присутствуют мономеры Ig A с константой седиментации 7S в концентрации 2,5 г/л. Данный уровень достигается к 10 годам жизни ребенка. Сывороточный IgA синтезируется в плазматических клетках селезенки, лимфатических Злов и слизистых оболочек. Они не агглютинируют и не преципитируют антигены, не способны активировать комплемент по классическому пути, вследствие чего не лизируют антигены.

**Секреторные иммуноглобулина класса А (SIgA)** отличаются от сывороточных наличием секреторного компонента, связанного с 2 или 3 мономерами иммуноглобулина А. Секреторный компонент является бета – глобулином с молекулярной массой 71 KD. Он секретируется клетками секреторного эпителия и может функционировать в качестве их рецептора, а к IgA присоединяется при прохождении последнего через эпителиальные клетки.

Секреторный IgA грает существенную роль в местном иммунитете, поскольку препятствует адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках слизистых оболочек рта, кишечника, респираторных и мочевыводящих путей. Вместе с тем SIgA в агрегированной форме активирует комплемент по альтернативному пути, что приводит к стимуляции местной фагоцитарной активности.

Секреторные IgA препятствуют адсорбции и репродукции вирусов в эпителиальных клетках слизистой оболочки, например при аденовирусной инфекции, полиомиелите, кори. Около 40% общего IgА содержится в крови.

**Иммуноглобулины класса D (IgD**). До 75 % IgD содержится в крови, достигая концентрации 0,03 г/л. Он имеет молекулярную массу 160000 D и скорость седиментации 7S.

IgD не проходит через плаценту и не связывает комплемент. До сих пор не ясно, какие функции выполняет IgD. Полагают, что он является одним из рецепторов предшественников В-лимфоцитов.

Иммуноглобулины класса Е 9IgE). В норме содержится в крови в концентрации 0, 00025 г/л. Они синтезируются плазматическими клетками в бронхиальных и перитонеальных лимфатических узлах, в слизистой оболочке ЖКТ со скоростью 0,02 мг/л массы в сутки. Иммуноглобулины класса Е называют также реагинами, поскольку, они принимают участие в анафилактических реакциях, обладая выраженной цитофильностью.

**18.Гуморальный иммунный ответ**– это один из механизмов специфического иммунитета, возникающего в организме под влиянием антигенного стимула. Осуществляется в периферической лимфоидной ткани при участии 3 типов клеток: АПК, Т-лимфоцитов хелперов, В-лимфоцитов.Определяет иммунитет прибольшинстве бактериальных и вирусных инфекций, антитоксический иммунитет, аллергию немедленного типа, ряд аутоиммунных заболеваний. При гуморальном иммунном ответе есть две фазы: индуктивная и продуктивная. Индуктивная фаза – это время от момента попадания антигена в организм до начала выработки антител, она включает клеточную перестройку, восприятие антигена АПК, пролиферацию и трансформацию определенного клона лимфоцитов. Продуктивная фаза – это выработка антител и уничтожение антигена. Формирование гуморального ответа определяется кооперацией В-лимфоцитов с другими клетками иммунной системы и в первую очередь с Т-лимфоцитами-хелперами, в стимуляции которых принимают участие и сами В-лимфоциты. В-лимфоцит воспринимает антиген путем прямого контакта рецепторов с антигеном. Антиген проходит тот же путь, что и в любой другой АПК: подвергается эндоцитозу, фрагментируется и экспрессируется на поверхности В-клетки в комплексе с белком МНС II класса. Этот комплекс воспринимается рецептором Т-лимфоцита и служит сигналом развития Т-клеточного ответа, так же как после стимуляции через другие АПК. Одновременно Т-лимфоциты начинают функционировать как хелперы, продуцируя лимфокины (ИЛ-2, -4, -5), обеспечивающие способность В-клетки, поглотившей антиген, пролиферировать и дать начало клону антителообразующих клеток, продуцирующих Ig (Т-зависимый ответ). Как уже отмечалось, содружество группы цито-кинов - ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-2 и у-интерферона - способствуют переключению синтеза IgM антител на IgG. Преобладающее действие ИЛ-5 и трансформирующего фактора роста-(3 приводит к формированию антител класса IgA, а преобладающее действие ИЛ-4 переключает синтез иммуноглобулинов на IgE.

**19 Динамика антител при инфекционных заболеваниях.**На скорость образования антител ( АТ ) влияет ряд факторов: доза Аг (сила Аг-воздействия), частота Аг-стимуляции и состояние иммунной системы индивида (то есть его иммунный статус). Если организм впервые встречается с Аг, то развивается первичный иммунный ответ, а при повторном контакте — вторичный ответ (рис. 10-11).

*Первичный иммунный ответ*

Появлению антител ( АТ ) предшествует латентный период продолжительностью 3~5 сут. В это время происходит распознавание Аг и образование клонов плазматических клеток. Затем наступает логарифмическая фаза, соответствующая поступлению антител ( АТ ) в кровь; её продолжительность — 7-15 сут. Постепенно титры антител ( АТ ) достигают пика и наступает стационарная фаза, продолжительностью 15-30 сут. Её сменяет фаза снижения титров AT, длящаяся 1-6 мес. В основу пролиферации клеток-продуцентов AT заложен принцип селекции. В динамике антителообразования титры высокоаффинных AT постепенно нарастают: после иммунизации аффинность AT к Аг постоянно увеличивается. Первоначально образуются IgM, но постепенно их образование уменьшается и начинает преобладать синтез IgG. Так как переключение синтезов от IgM к IgG не меняет идиотипа AT (то есть его специфичность по отношению к конкретному Аг), то оно не связано с клональной селекцией. Особенности первичного ответа — низкая скорость антитело -образования и появление сравнительно невысоких титров AT.

по оси ординат — титр AT (разведения).

*Вторичный иммунный ответ*

После антигенной стимуляции часть В- и Т-лимфоцитов циркулирует в виде клеток памяти. Особенности вторичного иммунного ответа — высокая скорость антителообразования, появление максимальных титров антител ( АТ ) и длительное (иногда многолетнее) их циркулирование.

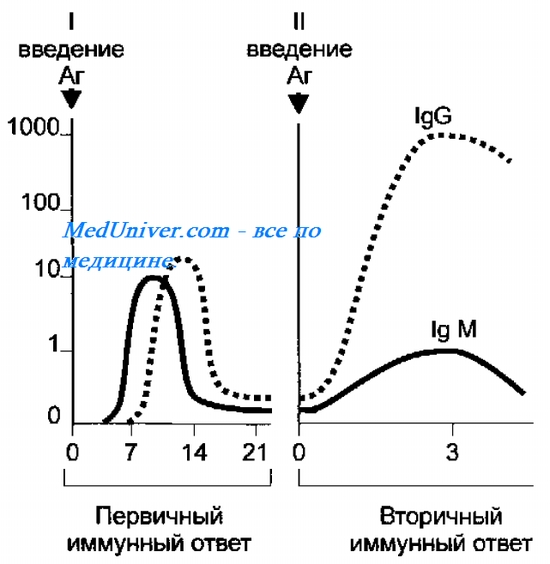
Основные характеристики вторичного имунного ответа:

• образование антител ( АТ ) индуцируется значительно меньшими дозами Аг;

• индуктивная фаза сокращается до 5-6 ч;

• среди антител ( АТ ) доминируют IgG с большой аффинностью, пик их образования наступает раньше (3-5 сут);

• Антитела ( АТ ) образуются в более высоких титрах и циркулируют в организме длительное время.



***20.Клеточный иммунный ответ в антиинфекционной защите. Способы его выявления. Аллергический метод диагностики. Механизмы цитотоксических реакций.***

Клеточный иммунный ответ возникает к возбудителям, которые паразитируют Внутриклеточно ( вирусы, риккетсии, хламидии).

Клеточный иммунный ответ лежит в основе противоопухолевого, противовирусного, трансплацитарного, осуществляется Т –лимфоцитами – эффекторами, его результат – появление Т-киллеров.

Осуществляется макрофагами – Т-клетками эффекторными.

Макрофаг захватывает антиген, перерабатывает его же антигены на поверхности NH- антигенами 1 клетки. В таком виде они воспринимают клонами Т-лимфоцитов эффектора, у которого есть антиген, специфичный к данной антигенной детерминанте.

Макрофаг выделяет ИЛ, который воздействует на этот клон Т-лимфоцитов, в этом случае под действием антиген, медиатора Т- лимфоциты иммунной памяти.

Т-киллеры способны находить, узнавать, убивать клетку, созданный антиген, вызывающий их образование.

Т-киллеры, Т-лимфоциты гиперчувствительности замедленного типа. Т- лимфоциты иммунной памяти.

Т-лимфоциты замедленного типа – секретируют множество лимфокинов, которые усиливают действие других иммунных и неиммунных клеток для уничтожения антигена.

Т-лимфоциты иммунной памяти не этом этапе перестают дифференцировать, хранят антигенную информацию – они первые воспринимают информацию об антигене.

**22 цитоки́ны**-белки, синтезированные активированными клетками иммунной системы и обусловливающие межклеточные взаимодействия при кроветворении, воспалении, иммунном ответе и межсистемных контактах. Как правило, это локальные гормоны, действующие на основе рецепторного механизма. В кровотоке их концентрация обычно ниже эффективного порога, но она резко возрастает при развитии иммунного ответа. К цитокинам относятся интерлейкины, интерфероны, хемокины, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы. Они составляют цитокиновую систему, характеризующуюся активным взаимодействием компонентов. Некоторые цитокины используют в качестве иммунотерапевтических препаратов при вирусных, аллергических, онкологических заболеваниях.

К системе цитокинов в настоящее время относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ. Среди всех из-вестных к настоящему времени секретируемых клетками регуляторных факторов две группы цитокинов являются наи-более хорошо изученными и, в связи с этим, наиболее часто используемыми в диагностических целях. Это факторы роста и цитокины иммунной системы (ИС). Цитокины ИС характеризуются следующими общими свойствами:

синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета;

проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10-11 моль/л);

служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной ак-тивностью;

действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток (при этом вызывают преимущественно медленные клеточные реакции, требующие синтеза новых белков);

образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим дейст-вием;

обладают плейотропной (полифункциональной) активностью.

В зависимости от того, ка-кие клетки ИС преимущественно синтезируют тот или иной цитокин, различают интерлейкины, монокины и лимфоки-ны.

Цитокины ИС можно условно подразделить на 4 следующие группы:

- Гемопоэтические факторы (CSF-G,-M,-GM, IL-3 и IL-7, эритропоэтин) – стимуляторы роста и созревания не-зрелых кроветворных клеток.

- Регуляторы естественного иммунитета – провоспалительные цитокины (IFNα, β, IL-1 и IL-6, TNFα, хемокины - IL-8, MCP-1, RANTES и др.). Они участвуют в неспецифической защите организма от бактериальных и ви-русных инфекций. Их основными мишенями являются клетки-фагоциты – макрофаги и гранулоциты.

- Цитокины, регулирующие специфические иммунные реакции (IL-2 и IL-4, трансформирующий фактор роста (TGFβ) и др.). Эти белки участвуют в активации, росте и дифференцировке зрелых лимфоцитов.

- Цитокины, регулирующие воспалительные реакции, развивающиеся в процессе специфического иммунного ответа (INFγ, лимфотоксин,IL-5, IL-10 и др.). Их основная функция – активация неспецифических эффектор-ных клеток: цитотоксических макрофагов и естественных киллеров.

***23.Реакции агглютинации в диагностике инфекций. Механизмы, диагностическое значение. Агглютинирующие сыворотки, диагностикумы. Нагрузочные реакции иммунитета.***

Агглютинация – склеивание микробов или других клеток при воздействии на них иммунной сыворотки, содержащей антитела – агглютинины. Реакция агглютинации проявляется в том, что равномерной взвеси клеток, например бактерий, при добавлении иммунной сыворотки происходит скручивание клеток, образование зернышек или хлопьев, которые постепенно оседают на дно, жидкость же над осадком совершенно просветляется. Однако зернышки или хлопья образуются только в том случае, если реакция происходит в присутствии электролитов. Таким образом, для проявления реакции агглютинации нужно иметь: 1) антиген (агглютиноген) в виде взвеси клеток; 2)антитела (агглютинины) в виде иммунной сыворотки; 3) электролиты ( физиологический раствор).

Внешнее проявление положительной реакции агглютинации бактерий имеет двоякий характер в зависимости от свойств антигена: у безжгутиковых бактерий, имеющих только один соматический или О-антиген, происходит склеивание непосредственно самих микробных клеток, и образующиеся кучки имеют вид мелких компактных зерен. Такая агглютинация называется тонкозернистой; она происходит медленно – в течение 18-22 часов. У бактерий со жгутиками имеются два антигена – соматический, О-антиген, в самой клетке и жгутиковый, Н-антиген, находящийся в жгутиках. Клетки склеиваются друг с другом жгутиками и образуют рыхлые крупные хлопья. Такая агглютинация называется крупнохлопчатой; она наступает быстро – в течение 2-4 часов.

Реакция аггютнации благодаря своей специфичности, простоте и постановке и демонстративности получила широкое распространение в микробиологической практике для диагноза многих инфекционных заболеваний: брюшного тифа, сыпного тифа, паратифов, дизентерии, холеры, бруцеллеза и др. Ею пользуются с диагностической целью в 2 направлений.

1. Для определения выделения выделенного из какого-либо субстрата неизвестного микроба. В этом случае агглютинацию ставят с определенной, заранее приготовленной агглютинирующей сывороткой, полученной путем иммунизации кроликов определенным видом бактерий и, следовательно, содержащей агглютинины в отношении этих бактерий.

В качестве антигена берут культуру неизвестного исследуемого микроба. Положительный результат реакции указывает, что неизвестный микроб идентичен тому, который был взят в качестве антигена для приготовления агглютинирующей сыворотки.

2. Для обнаружения агглютининов к тому или другому определенному виду бактерий в сыворотке больного. В этом случае для агглютинации берут определенную лабораторную культуру бактерий ( или несколько культур бактерий разных видов) в качестве в качестве антигена и сыворотку больного. Положительный результат агглютинации указывает на то, что сыворотке больного имеются агглютинины к определенному , известному, виду микроба, т.е. данный микроб является возбудителем заболевания, в процессе которого в сыворотке больного накопились защитные антитела.

Механизм: «теория решетки».

Активный центр АТ соединяется с 1 антигенной детерминантой, 2-ой активный центр реагирует с антигенной детерминантой, находящейся на 2 молекуле АГ, в результате происходит склеивание. Если в качестве АТ взята безжгутиковая бактерия, то зернистость мелкая – агглютинация., если жгутиковая – Н-агглютинация (крупная зернистость).

Варианты агглютинации:

1. Ориентировочная на стекле – для выявления серологических свойств бактерий, для выявления признаков, для идентификации.
2. Развернутая в пробирках – мало чувствительна и невысоко специфична. Определяется титр АТ (это максимальное разведение сыворотки, в которой обнаружена агглютинация).
3. РНГА (нагрузочная реакция) – реакция непрерывной Геной агглютинации – используется АГ, абсорбированный на эритроцитах барана, т.о. перевод из растворимого в корпускулярный – агглютинация эритроцитов.

Агглютинирующая диагностическая сыворотка готовится путем иммунизации кроликов.

Сыворотка от больного для постановки реакции агглютинации получается из его крови, взятой стерильно на локтевой вене в количестве 5-10 мл. одновременно часть крови употребляется для посева. Если же кровь нужна только для постановки реакции, вполне достаточно 1-2 мл. тогда берут кровь из пальца проколом иглой Франка.

АГ для реакции агглютинации являются соответствующие живые ил убитые культуры бактерий. Живыми культурами пользуются тогда, когда агглютинация ставится с целью определения вида бактерий, выделенных из какого-либо субстрата.

Диагностикумы – диагностические препараты, содержащие АГ и используемые для обнаружения АТ.

***24.Реакция преципитации и ее значение, область применения. Методы постановки. Преципитирующие сыворотки, их получение и титрование. Использование реакции преципитации в диагностике инфекций.***

Реакции преципитации основаны на феномене образования видимого осадка ( преципитата) после взаимодействия растворимых либо находящихся в коллоидном дисперсном состоянии АГ с АТ. РП позволяют выявлять незначительные количества АГ. Они очень чувствительны, и их применяют для тонкого иммунохимического анализа, выявляющего отдельные компоненты в смеси с АГ. Метод имеет много разновидностей.

Реакция кольцепиципитации. На слой антисыворотки наслаивают жидкость, содержащую АГ, и чрез несколько секунд наблюдают образование кольца преципитата.

Реакции микропреципитации применяют для нефелометрического выявления АТ в небольших образцах сыворотки.

Преципитация в геле – на агаре с ее помощью определяют токсигенность выделенных бактерий. При дифтерии, стаф.токсикозе, для определения клеточного иммуноглобулина в сыворотке крови.

Реакция преципитации характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Она позволяет обнаружить минималейшие следы белка – антигена ( до разведения 1:100000 и выше), благодаря чему преципитация практически стала важной реакцией в химии, биологии и т.д.

Чрезвычайно большое значение реакция преципитации имеет в судебномедицинской практике для распознавания видовой принадлежности крови не только в свежем и жидком состояниях, но также и в высушенном, например, в пятнах очень давнего происхождения на одежде.

В санитарной практике реакция преципитации является методом для определения фальсификации мясных, мучных и других препаратов.

Для серологического диагноза пользуются реакцией преципитации в тех случаях, когда АГ может быть получен только в жидком состоянии, например в вытяжке из инфицированных органов, в спинномозговой жидкости, в моче больного и т.д.

Реакции преципитации можно ставить как с веществами белковой природы – полноценными АГ, так и гаптенами – неполноценными АГ, которые сами по себе не могут вызывать образование АТ, но могут вступать в соединение с ними.

Постановка реакции. Для постановки реакции преципитации необходимо иметь:

1. преципитирующую сыворотку, приготовленную путем иммунизации кроликов соответствующим антигеном;
2. исследуемый АГ в виде отцентрифугированного или профильтрованного прозрачного раствора ( экстракт их микробных тел, патологических субстратов от больного, органов, кровяных пятен, сывороточные белки и т.д.) Перед постановкой реакции разводят АГ – физиологическим раствором не менее чем на 1:1000;
3. физиологический раствор ( для разведения сыворотки и АГ);
4. специальные узкие (не шире 0,75 см) пробирки с конусообразным дном и очень прозрачного стекла;
5. пастеровские пипетки;

Обязательным условием является полная прозрачность участвующих в реакции агглютинации ингредиентов – сыворотки и АГ. В противном случае результаты реакции будут не ясны.

В пробирку наливают 0,2 мл преципитирующей сыворотки; затем при помощи пастеровской пипетки осторожно наслаивают на сыворотку 0,2 мл АГ ( спускают жидкость по стенке пробирки так, чтобы она не смешивалась с сывороткой, а образовала над ней верхний слой). Добавив АГ. Пробирку ставят в штатив. При положительном результате реакции сразу же или в течение 5-10 минут на границе обеих жидкостей образуется мутное кольцо от выпавшего в осадок АГ. Степень реакции оценивается по величине кольца и времени его проявления.

К опыту ставится несколько контролей, а именно: 1) заведомо известны АГ + специфическая преципитирующая сыворотка; 2) преципитирующая сыворотка + физиологический раствор; 3) нормальная сыворотка + исследуемый АГ.

***25.***.***Реакция иммунного лизиса как один из механизмом иммунитета. Компоненты реакции, практическое использование.***

Одним из защитных свойств иммунной сыворотки при инфекции является ее способность растворять (лизировать) м/о или другие клеточные элементы, поступившие в организм. Специфические АТ, обуславливающие лизис ( растворение) клеток, носят названия лизинов. В зависимости от АГ они точнее называются бактериолизинами, спирохетолизинами, цитолизинами и т.д.

Лизины способны проявлять свое лизирующее действие на АГ только в присутствии дополнительного фактора – комплемента. Комплемент является составной частью любой свежей сыворотки, как нормальной, так и иммунной. При хранении или подогревании сыворотки комплемент разрушается.

Т.о. реакция лизиса происходит при участии двух компонентов: одного специфического, содержащегося в иммунной сыворотке (АТ), и другого неспецифического, присущего любой сыворотке, как иммунной, так и нормальной (комплемент).

Свежеизвлеченная из организма иммунная сыворотка способна к лизису, так как содержит и АТ и комплемент. Если же пользуются иммунной сывороткой, стоявшей или подвергнутой подогреванию и вследствие этого утратившей комплемент, то лизис произойдет только при условии добавления комплемента, т.е. свежей сыворотки. Для обеспечения постоянства результатов иммунную сыворотку заранее инактивируют нагреванием при 56 градусов в течение 30 минут ( для разрушения имеющегося в ней комплемента) и прибавляют к ней строго определенное количество комплемента. В качестве комплемента принято пользоваться свежей сывороткой нормальной морской свинки.

При дифференциации холерных и холероподобных вибрионов.

***26. Реакция связывания комплемента в диагностике инфекционных заболеваний. Практическое применение, компоненты реакции.***

Данная реакция используется для серодиагностики и обнаружения АГ в исследуемом материале, сероидентификации выделенных культур. Она характеризуется высокой чувствительностью и достаточной специфичностью, а также возможностью применения как корпускулярных, так и растворимых Г. Последнее связано с тем, что комплемент связывается с Fc- фрагментом АТ независимо от их специфичности. Таким образом, способность комплемента связываться только с комплексом АГ-АТ за счет Fc-фрагментов последнего и на вызывать гемолиз сенсибилизированных эритроцитов (тест-система) послужила основой для широкого применения РСК в лабораторной практике в течение прошедшего столетия.

Для постановки РСК требуется предварительная подготовка ингредиентов реакции, особенно комплемента, в качестве которого используют сыворотку морской свинки с установкой рабочей дозы. Однако за последние десятилетия выпускается сухой оттитрованный комплемент, что значительно облегчило постановку реакции. Исследуемые сыворотки крови и антигены обязательно контролируются на антикомплиментарность.

Постановку основного опыта производят в пробирках путем внесения в нее определенных объемов сыворотки крови, антигена и рабочей дозы комплемента. Смесь инкубируют в термостате при температуре 37 градусов в течение часа. Регистрацию результатов реакции проводят по гемолизу сенсибилизированных эритроцитов барана. Их приготавливают при смешивании гемолитической сыворотки кролика с эритроцитами барана. При внесении комплемента в эту смесь происходит реакция гемолиза. Т.о в тех случаях, когда комплемент не связывается с исследуемой системой АГ-АТ, т.е. остается свободным, наблюдается полный гемолиз бараньих эритроцитов, который свидетельствует об отрицательной реакции. Отсутствие гемолиза указывает на связывание комплемента системой АГ-АТ, т.е на положительную реакцию, которая обозначается крестами. Интенсивность задержки гемолиза оценивается по четырехкратной системе, при этом полное отсутствие гемолиза обозначается ++++

***27. Неполные антитела. Реакция Кумбса (прямая и непрямая). Обнаружение антител к резус фактору у беременных женщин.***

Неполные АТ – АТ, имеющие только один активный центр – являются одновалентными.

Реакция Кумбса.

Метод выявляет неполные (одновалентные) АТ, образующиеся при бруцеллезе, резус-конфликте или системных коллагенозах. Для постановки реакции необходима антиглобулиновая сыворотка, содержащая полные ( как минимум двухвалентные) АТ.

Неполные антитела в отличии от нормальных моновалентны, поскольку они имеют один активный центр, способный взаимодействовать только с одним эпитопом: в то время как другие эпитопы остаются не связанными. В результате этого не происходит образования крупных комплексов, выпадающих в осадок в растворе электролита. Последние проявляются только в реакциях с бивалентными АТ. Для исправления этого положения вводится антиглобулиновая сыворотка (АГС), содержащая бивалентные АТ к глобулину, которая свяжет между собой моновалентные АТ. Содержащиеся в исследуемом материале. Таким образом произойдет визуально видимая гемагглютинации или агглютинация, свидетельствующая о наличии в исследуемой сыворотке неполных (моновалентных) антител. Например, в случае беременности резус-отрицательной женщины резус-положительным плодом у нее в сыворотке крови появятся неполные антитела. Для их выявления в пробирку с исследуемой сывороткой крови вносят резус- положительные эритроциты, а затем АГС.

Появление гемагглютинации свидетельствует о положительной реакции.

**28. Реакция иммунофлюоресценции** (РИФ). Разработана А. Кунсом и носит его имя (метод Кунса). Это один из методов исследования, в котором используются меченные антитела. В качестве метки используется краситель, дающий свечение в ультрафиолетовых лучах (изоцианат флюоресцеина или просто флюорохром). Риф используется в двух модификациях: прямой метод Кунса и непрямой метод Кунса. Прямой метод: исследуемый материал, зафиксированный на предметном стекле, обрабатывается меченой флюорохромом диагностической сывороткой; обязательный этап реакции – отмывка от непрореагировавших антител; если в исследуемом материале есть искомый антиген, меченные антитела фиксируются на антигене и после отмывки такой комплекс выявляется по свечению при просматривании препарата под люминесцентным микроскопом. Непрямой метод: в этом случае реакция идет в два этапа – на первом этапе используется немеченая диагностическая сыворотка, на втором этапе используется меченая флюорохромом антиглобулиновая сыворотка; с помощью непрямого метода можно выявлять в исследуемом материале как наличие антигена, так и наличие и титр специфических антител.

Люминесцирующие (флюоресцирующие) сыворотки представляют собой иммунные сыворотки, содержащие специфические антитела, меченые флюоресцирующими красителями. При приготовлении люминесцирующих сывороток проводят присоединение к глобулиновой фракции иммунной сыворотки флюорохромов путем прочной химической связи. Люминес

цирующие сыворотки используют при постановке РИФ.

***29. Реакция нейтрализации токсина анатоксином. Практическое применение.***

1 мл столбнячного токсина смешивают с заведомо нейтрализующей его дозой сыворотки. Смесь ставят в термостат на 1 час, после чего 0,2 мл ее вводят в мышцы бедра белой мыши. Контрольной мыши вводят тот же объем смеси токсина с физиологическим раствором. Через 2-4 дня наблюдается гибель контрольной и выживание подопытной мыши.

Реакция токсина с антитоксином методом преципитации в агаре.

Проводится для обнаружения экзотоксина у токсигенных культур – дифтерийной палочки, стафилококков и др.; на поверхность агара ( ли другой специальной среды) в чашку Петри накладывают в центре полоску фильтрованной бумаги размером 1,5\*6 см, пропитанную антитоксической сывороткой. Выделенные от больных ( или бактерионосителей) культуры засевают штрихами перпендикулярно к полоске бумаги. Если исследуемая культура токсигенна, то выделяемый ею токсин, диффундируя в агар, встречается с антитоксином, также распространяющимся от полоски бумаги в толщу агара. На месте соединения токсина и антитоксина появляются белые линии преципитата, получившие название «стрелок» или «усов».

Или: . Реакция нейтрализации – способность антител нейтрализовать токсины,

вирусы, яды змей. Используется для индикации и идентификации токсинов,

для идентификации вирусов, и др. РН не дает видимого результата in vitro,

поэтому она учитывается по биопробе на животных или в культуре ткани. РН

in vivo может быть использована для определения степени напряженности

антитоксического иммунитета в организме человека (проба Шика).

Токсин – яд микробного происхождения. Токсины микробов делятся на

эндотоксины и экзотоксины. Характеристика токсинов см. тема №6.

Анатоксин – обезвреженный токсин. Получают из экзотоксинов путем их

обработки формалином и теплом. Анатоксин не обладает ядовитостью, при

этом сохраняет антигенные и иммуногенные свойства токсина. Сила

действия анатоксина измеряется в ИЕ. ИЕ (иммуногенная единица) – это

такое количество анатоксина, которое в смеси с 1 АЕ сыворотки дает

инициальную флоккуляцию. Титр анатоксина – количество ИЕ в 1 мл.

Анатоксины титруют в реакции флоккуляции. Анатоксин используется в

качестве вакцины для создания активного антитоксического иммунитета.

Примером таких вакцин являются дифтерийный анатоксин, столбнячный

анатоксин и др. Анатоксин используется также дл получения

антитоксических сывороток.

Антитоксин или антитоксическая сыворотка – сыворотка, содержащая

антитела к токсину. Антитоксические сыворотки – это гетерологичные

сыворотки, их получают путем гипериммунизации лошадей

соответствующими анатоксинами с последующим взятием у животных крови

и получения сыворотки. Содержание антитоксина в антитоксических

сыворотках выражается в международных единицах (ME), принятых ВОЗ.

Например, 1 ME противостолбнячной сыворотки соответствует ее

минимальному количеству, нейтрализующему 1000 минимальных

смертельных доз (DLm) столбнячного токсина для морской свинки массой

350 г. 1 ME противоботулинического антитоксина - наименьшее количество

сыворотки, нейтрализующее 10000 DLm ботулинического токсина для

мышей массой 20 г. 1 ME противодифтерийной сыворотки соответствует ее

минимальному количеству, нейтрализующему 100 DLm дифтерийного токси-

на для морской свинки массой 250 г.

**30. Реакция флоккуляции** (РФ) - используется для титрования

антитоксических сывороток, токсинов и анатоксинов. В реакции

флоккуляции в качестве антигена участвует токсин или анатоксин. При

смешивании их в эквивалентных соотношениях с антитоксической

сывороткой появляется помутнение, а затем рыхлый осадок. Реакции возможны только с лошадиными (но не с кроличьими) антитоксическими сыворотками или антитиреоглобулиновыми человеческими антисыворотками. Механизм РФ

сходен с таковым реакции преципитации.

В реакциях нейтрализации и флоккуляции участвуют в качестве компонентов

токсины, анатоксины, антитоксины (антитоксические сыворотки

**31. Иммуноферментный анализ** — лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция [антиген](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%B5%D0%BD)-[антитело](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE). Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала.

**Классификация по типу иммунохимического взаимодействия** на первой стадии анализа (в которой происходит связывание определяемого вещества). Если в системе присутствуют только анализируемое соединение и соответствующие ему центры связывания (антиген и специфические [антитела](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE)), то метод является *неконкурентным*. Если же на первой стадии в системе одновременно присутствует анализируемое соединение и его аналог (меченное ферментом анализируемое соединение или анализируемое соединение, иммобилизованное на твердой фазе), конкурирующие за ограниченное количество центров специфического связывания, то метод является *конкурентным*.

Среди *конкурентных* схем твердофазного ИФА существует два основных формата:

1. *Прямой конкурентный* формат ИФА использует иммобилизованые на твердой фазе специфические [антитела](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE), а меченый ферментом и немеченый [антиген](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%B5%D0%BD) конкурируют за связь с иммобилизованным [антителом](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE).  
   В *непрямом конкурентном* формате ИФА используются меченные ферментом [антитела](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE) (специфические или вторичные) и иммобилизованный на твердой фазе конъюгат [антиген](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%B5%D0%BD)-белок-носитель.  
   Таким образом, за счёт несомненных преимуществ иммуноферментного анализа: удобства в работе, быстроты, объективности за счёт автоматизации учёта результатов, возможности исследования иммуноглобулинов различных классов (что важно для ранней диагностики заболеваний и их прогноза) в настоящее время является одним из основных методов лабораторной диагностики.

**33. 1) Эрлиха теория иммунитета** ( теория боковых цепей) — одна из первых теорий антителообразования, согласно которой у клеток имеются антигенспецифические рецепторы, высвобождающиеся в качестве антител под действием антигена.

**2)Теория Ерне** многого не объясняет: иммунологической толерантности, распознавания «своего». Она имеет серьезные возражения: одна клетка вырабатывает только один тип антител, увеличение количества клеток продуцентов происходит постепенно, а не одновременно и т. д. Но теория Ерне избежала основного противоречия иструктивных теорий, поскольку не предполагает направленного вмешательства антигена в генетически контролируемый процесс белкового синтеза.

**3) Клонально-селективная теория**, **теория Бернета** — теория, согласно которой в [организме](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC) возникают клоны клеток, иммунокомпетентных в отношении различных антигенов; [антиген](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B3%D0%B5%D0%BD) избирательно контактирует с соответствующим клоном, стимулируя выработку им [антител](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%BE).

1. Антитела и лимфоциты с необходимой специфичностью уже существуют в организме до первого контакта с антигеном.
2. Лимфоциты, участвующие в иммунном ответе, имеют антигенспецифичные рецепторы на поверхности своих мембран. В случае B-лимфоцитов рецепторами являются молекулы той же специфичности, что и антитела, которые эти лимфоциты впоследствии продуцируют и выделяют.
3. Каждый лимфоцит несет на своей поверхности рецепторы только одной специфичности.

[Лимфоцит](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9B%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82), [сенсибилизированный](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D0%B5%D0%BD%D1%81%D0%B8%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D0%B7%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_(%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F)&action=edit&redlink=1) антигеном, проходит несколько стадий пролиферации и формирует клон [плазматических клеток](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%BB%D0%B0%D0%B7%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B0). Плазматические клетки синтезируют антитела только той специфичности, на которую был запрограммирован лимфоцит-предшественник. Сигналами к пролиферации служат связывание антигена и [цитокины](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%B8%D0%BD), выделяемые другими клетками (в первую очередь, [Т-хелперами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2-%D1%85%D0%B5%D0%BB%D0%BF%D0%B5%D1%80). Сами активированные В-лимфоциты также выделяют цитокины.

***34. Иммунологическая толерантность, ее виды. Иммунологический паралич***.

Состояние ареактивности к собственным антигенам носит название естественной иммунологической толерантности. Наличие естественной толерантности организма к собственным антигенам – необходимое условие для развития способности к иммунному ответу на чужеродные антигены. Естественная иммунологическая толерантность к собственным антигенам закладывается в каждом организме в эмбриональном периоде благодаря контакту элементов формирующейся иммунной системы к собственным антигенам. Утрата естественной иммунологической толерантности к свои антигенам создает предпосылки для развития аутоиммунных реакций, а перспективы искусственного создания или восстановления иммунологической толерантности позволяют найти новые пути лечения аутоиммунных болезней и трансплантации несовместимых органов и тканей. Иммунологическая толерантность рассматривается как противоположность активному иммунитету – «иммунитет со знаком минус».

**35.** **Иммунологическая память** (вторичный иммунный ответ) представляет собой способность **иммунитета** человека эффективно и быстро отвечать на [патоген](http://medside.ru/patogen) ([антиген](http://medside.ru/antigenyi)), с которым был предварительный контакт у организма. Данная память осуществляется специфическими клонами **Т-клеток и В-клеток**, которые из-за первичной адаптации к антигену являются более активными.

**Механизмы формирова­ния иммунологической памяти.**

1)длительное сохранение анти­гена в организме. Этому имеется множество примеров: инкапсулированный возбудитель туберкулеза, персистирующие вирусы кори, полиомиелита, ветряной оспы и некоторые другие патогены длительное время, иногда всю жизнь, сохраняются в организме, под­держивая в напряжении иммунную систему. Вероятно также наличие долгоживущих де­ндритных АПК, способных длительно сохра­нять и презентировать антиген.  
2) в про­цессе развития в организме продуктивного им­мунного ответа часть антигенореактивных Т- или В-лимфоцитов дифференцируется в малые покоящиеся клетки, или клетки иммунологической памяти.Эти клетки отличаются высокой спе­цифичностью к конкретной антигенной детер­минанте и большой продолжительностью жизни (до 10 лет и более). Они активно рециркулируют в организме, распределяясь в тканях и органах, но постоянно возвращаются в места своего про­исхождения за счет хоминговых рецепторов. Это обеспечивает постоянную готовность иммунной системы реагировать на повторный контакт с антигеном по вторичному типу.  
Феномен иммунологической памяти широко используется в практике вакцинации людей для создания напряженного иммунитета и под­держания его длительное время на защитном уровне. Осуществляют это 2—3-кратными при­вивками при первичной вакцинации и перио­дическими повторными введениями вакцинно­го препарата — ревакцинациями.  
Однако феномен иммунологической памяти имеет и отрицательные стороны. Например, повторная попытка трансплантировать уже однажды отторгнутую ткань вызывает быст­рую и бурную реакцию — криз отторжения.

**36. Вакцины живые, убитые, хим, анатоксины, синтетич современ рекомбинантные вакц.Принципы получения, механизмы создаваемого иммунитета, адъюванты.** Вакцинация обеспечивает специф иммун отв с формированием активн противоинфекц иммун-та за счет мобилизации иммун памяти. сыв и иммуноглобулины обесп пассивн гумор иммун-тнемедленно т.к. вводят готовые Ат и иммуноглобулины.Вакц-яобесп-ет проф-ку.Вакц 1 поколения-бешенство, туляремия, сиб язва, чумы, паротита, кори, полиомиелита *Убитые*-убивают микроорганизмы прогреванием, УФ-лучами или хим в-вами-против коклюша, лептоспироза, клещ. энц В убитой лишь немногие детерминанты могут индуцировать имммун-т. В качестве Аг можно использовать как целые тела м.о., так иотдельн компоненты-полисахаридная пневмококковая в. и иммунологич активные фракции –гепатитВ .*Живые-например антирабическая* создают напря иммун-т , сходный с постинфекционным, применение опасно т.к. у людей с иммуно дефицитами б особенно у детей виру может персистировать в ор-ме .Ослабленные-полностью сохраняют Аг состав возбудителя и более длит д-ют-БЦЖ для проф туберкулеа, есть для брюш тифа используют мутантно ослаблены с пониженной вирулентностью. Вакцины 2 поколения-хим они менее реактогенны , так холерная(холероген-анатоксин +ЛПС, извлеченный из холер вирионов).Противогрипозная-субъединичная, включает гемагглютинин и нейроменидазу. Для повыш иммуногенности используют *адьюванты* гидроксид алюминия, алюминиево-калиевые хлебцы, фосфат алюминия. *Анатоксины* –обработка формалином , утрата ядовитости и способность индуцировать антитокс Ат-для спецеф проф столбняка , дифтерии т.е. с экзотоксинами.*Генноинженерные-гепатитВ-*картирование геномов м.о., контролирующие нужные Аг детерминанты, пореносят в геном др. м.о. и клонируют , добиваясь экспрессии этих генов в новых условиях. *Антиидиоптическая, липосомальная* в стадии разработки. *Рекомбинантная*-гриппозная, гепатитВ , столбняк-введение генов патогенных вирусов в геном вируса вакцины так в геном

**37.** **Принципы иммупрофилактики и иммунотерапии-вакцины, сыворотки, иммуноглобулины** Вакцинация обеспечивает специф иммун отв с формированием активн противоинфекциммун-та за счет мобилизации иммун памяти. сыв и иммуноглобулины обесп пассивн гумор иммун-тнемедленно т.к. вводят готовые Ат и иммуноглобулины.Вакц-яобесп-ет проф-ку.солержитАг. Вакц 1 поколения-бешенство, туляремия, сиб язва, чумы, паротита, кори, полиомиелита *Убитые*-убивают микроорганизмы прогреванием, УФ-лучами или хим в-вами-против коклюша,гонококковая, лептоспироза, клещ. энц В убитой лишь немногие детерминанты могут индуцировать имммун-т. В качестве Аг можно использовать как целые тела м.о., так иотдельн компоненты-полисахаридная пневмококковая в. и иммунологич активные фракции –гепатитВ .*Живые-например антирабическая* создают напря иммун-т , сходный с постинфекционным, применение опасно т.к. у людей с иммуно дефицитами б особенно у детей виру может персистировать в ор-ме .Ослабленные-полностью сохраняют Аг состав возбудителя и более длит д-ют-БЦЖ для проф туберкулеа, есть для брюш тифа используют мутантно ослаблены с пониженной вирулентностью, полиомиелит. Вакцины 2 поколения-хим они менее реактогенны , так холерная(холероген-анатоксин +ЛПС, извлеченный из холер вирионов).Противогрипозная-субъединичная, включает гемагглютинин и нейроменидазу. Для повыш иммуногенности используют *адьюванты* гидроксид алюминия, алюминиево-калиевые хлебцы, фосфат алюминия. *Анатоксины* из экзотоксинов–обработка формалином , утрата ядовитости и способность индуцировать антитокс Ат-для спецеф проф столбняка , дифтерии т.е. с экзотоксинами.1ИЕ иммуноген ед-ца-мин кол-воанатоксина, которое при добавлении 1АЕ сыв дает р-ю инициальной флокуляции, р-я происходит с мин кол-ком компоентов за самое короткое время.1АЕ мин кол-во антитокс сыв , которая инактивирует опред число DLM, происходит р-я нейтр имунологич. *Генноинженерные-гепатитВ-*картирование геномов м.о., контролирующие нужные Аг детерминанты, пореносят в геном др. м.о. и клонируют , добиваясь экспрессии этих генов в новых условиях.*Антиидиоптическая, липосомальная* в стадии разработки. *Рекомбинантная*-гриппозная, гепатитВ , столбняк-введение генов патогенных вирусов в геном вируса вакцины так в геном сальмонелл.

Сыв и иммун глоб как ср-ва серопроф и серотерапии . Действие быство-сразу после введения, но срок д-я ограничен периодом сохранения в организме. Все сыв препараты деля т на гетеро- и гомологичтые. 1-из кровиживотных, 2-из человека. из животных они иммуногены , а от чел-нет.Кроме того эти препараты содержат др. Ат, так противокоревой Iq для проф гепетита, коклюша, менингита.

**Серотерапия и серопрфилактика. Характеристика антитоксических, антимикробных сыв и им глоб. Их приготовлиние и титрование.**

Сыв и иммун глоб как ср-ва серопроф и серотерапии . Действие быстро-сразу после введения, но срок д-я ограничен периодом сохранения в организме. Все сыв препараты деля т на гетеро- и гомологичтые. 1-из кровиживотных, 2-из человека. из животных они иммуногены , а от чел-нет.Кроме того эти препараты содержат др. Ат, так ротивокоревой Iq для проф гепетита, коклюша, менингита. сыв препараты это--иммун сыв -Ig-,,чистые Ат,,-моноклональные Ат. Все они могут быть гетеро-и гомологичные.Гетеро явл для ор-ма чел чужеродны поэтому сопровождается развитием Ат ни не только нейтр д-е препарата, но и вызвать тяжел аллергич и иммунокомплексн р-и.Гетеро получают из крови животных гипериммунизированных, нонеочищенные почти не применяют, Так пртиводифт антитокс сыв лошадиная, очищенная диаферм (диализа и ферментации). Предпочтительнее использ-е глобул фракций с содержанием белков не более 20%, но они все равно иммуногены. Преимущество в высокой концентрации А т и нет ограничений в подборе продуцентов.Необходимо проводить пробы .Препараты Ig от чел неиммуногены, готовят из донорской или плацентарной крови, смеш сыв от разных лиц и поэтому концентрация низк, для получения с высок содерж Ат проводят предварительный отбор сырья и для групп особого риска –новорожд, тяжелобольн