

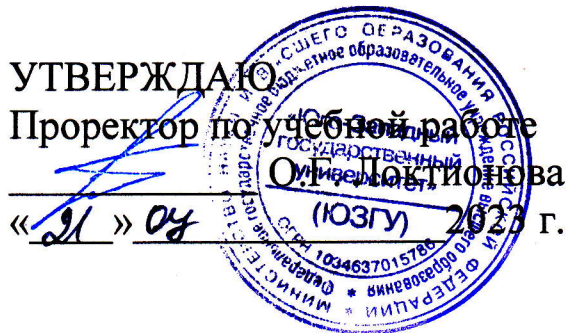
Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Локтионова Оксана Геннадьевна
Должность: проректор по учебной работе
Дата подписания: 07.09.2023 09:41:04
Уникальный программный ключ:
0b817ca911e6668abb13a5d426d39e5f1c11eabbf73e945df4a4851fda56d089

МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Юго-Западный государственный университет»
(ЮЗГУ)

Кафедра биомедицинской инженерии

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по учебной работе
О.Г. Локтионова
« 21 » 09 2023 г.



ИММУНОЛОГИЯ

Методические указания для выполнения практических работ
студентов направления 30.05.03 «Медицинская кибернетика»

Курск 2023

УДК 575

Составитель: Н.М. Агарков

Рецензент

Доктор медицинских наук, профессор *Л.В. Шульга*

Иммунология : методические указания для выполнения практических работ студентов направления 30.05.03 «Медицинская кибернетика» / Юго-Зап. гос. ун-т; сост.: Н.М. Агарков, Курск, 2023. 21с.

Содержат методические рекомендации к выполнению занятий по дисциплине «Иммунология». Приведены примеры решения типовых задач.

Методические указания по структуре, содержанию и стилю изложения материала соответствуют методическим и научным требованиям программы, предъявляемым к учебным и методическим пособиям.

Предназначены для студентов специальности 30.05.03 «Медицинская кибернетика».

Текст печатается в авторской редакции

Подписано в печать _____ . Формат 60x84 1/16.
Усл.печ. л. __. Уч.-изд. л. __. Тираж 30 экз. Заказ *614*. Бесплатно.
Юго-Западный государственный университет.
305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.

Раздел 1. Введение. Возникновение и развитие иммунологии. Теории иммунитета.

Иммунология как определенное направление исследований возникла из практической необходимости борьбы с инфекционными заболеваниями.

Имеются свидетельства тому, что первые прививки оспы проводили в Китае за тысячу лет до Рождества Христова. Инокуляция содержимого оспенных пустул здоровым людям с целью их защиты от острой формы заболевания распространилась затем в Индию, Малую Азию, Европу, на Кавказ. Однако прием искусственного заражения натуральной (человеческой) оспой не во всех случаях давал положительные результаты. Иногда после инокуляции отмечалась острая форма заболевания и даже смерть.

На смену инокуляции пришел метод [вакцинации](#) (от лат. vacca - корова), разработанный в конце XVIIIв. английским врачом Э.Дженнером (E.Jenner). Он обратил внимание на тот факт, что молочницы, ухаживавшие за больными животными, иногда заболевали в крайне слабой форме оспой коров, но при этом никогда не болели натуральной оспой. Подобное наблюдение давало в руки исследователя реальную возможность борьбы с болезнью людей. В 1796г., через 30 лет после начала своих изысканий, Э.Дженнер решился апробировать метод вакцинации коровьей оспой. Эксперимент прошел успешно, и с тех пор способ вакцинации по Э.Дженнеру нашел широкое применение во всем мире.

Несмотря на большой практический вклад Э.Дженнера в борьбу с оспой, его исследования носили частный характер и касались лишь одного конкретного заболевания.

Рождение инфекционной иммунологии связывают с именем выдающегося французского ученого Луи Пастера (Louis Paster). Первый шаг к целенаправленному поиску вакцинных препаратов, создающих устойчивый иммунитет к инфекции, был сделан после хорошо известного наблюдения Пастера над патогенностью возбудителя куриной холеры. Было показано, что заражение кур ослабленной (аттенуированной) культурой возбудителя создает невосприимчивость к патогенному микробу (1880г). В 1881г. Пастер продемонстрировал эффективный подход к иммунизации коров против сибирской язвы, а в 1885г. ему удалось показать возможность защиты людей от бешенства.

К 40-50-м годам нашего столетия принципы вакцинации, заложенные Пастером, нашли свое проявление в создании целого арсенала вакцин против самого широкого набора инфекционных заболеваний ([табл. В.1.](#)).

Хотя Пастер считается основателем инфекционной иммунологии, он ничего не знал о факторах, включенных в процесс защиты от инфекции. Первыми, кто пролил свет на один из механизмов невосприимчивости к инфекции, были Беринг (Behring) и Китазато (Kitasato). Они продемонстрировали, что сыворотка от мышей, предварительно иммунизированных столбнячным токсином, введенная интактным животным, защищает последних от смертельной дозы токсина.

Образовавшийся в результате иммунизации сывороточный фактор - антитоксин - представлял собой первое обнаруженное специфическое [антитело](#). Работы этих ученых положили начало изучению механизмов [гуморального иммунитета](#).

У истоков познания вопросов [клеточного иммунитета](#) стоял русский биолог-эволюционист Илья Мечников. В 1883 году он сделал первое сообщение по [фагоцитарной \(клеточной\) теории иммунитета](#) на съезде врачей и естествоиспытателей в Одессе. Мечников утверждал тогда, что способность подвижных клеток беспозвоночных животных поглощать пищевые частицы, т.е. участвовать в пищеварении, есть фактически их способность поглощать вообще все "чужое", не свойственное организму: различных микробов, инертных частиц, отмирающих частей тела. У человека также есть амебоидные подвижные клетки - [макрофаги](#) и [нейтрофилы](#). Но "едят" они пищу особого рода - патогенных микробов. Эволюция сохранила поглотительную способность амебоидных клеток от одноклеточных животных до высших позвоночных, включая человека. Однако функция этих клеток у высокоорганизованных многоклеточных стала иной - это борьба с микробной агрессией.

Параллельно с Мечниковым разрабатывал свою теорию иммунной защиты от инфекции немецкий фармаколог Пауль Эрлих. Он знал о том факте, что в сыворотке крови животных, зараженных бактериями, появляются белковые вещества, способные убивать патогенные микроорганизмы. Эти вещества впоследствии были названы им "[антителами](#)". Самое характерное свойство антител - это их ярко выраженная специфичность. Образовавшись как защитное средство против одного микроорганизма, они нейтрализуют и разрушают только его, оставаясь безразличными к другим. Пытаясь понять это явление специфичности, Эрлих выдвинул [теорию "боковых цепей"](#), по которой антитела в виде рецепторов присутствуют на поверхности клеток. При этом [антиген](#) микроорганизмов выступает в качестве селективного фактора. Вступив в контакт со специфическим рецептором, он обеспечивает усиленную продукцию и выход в циркуляцию только этого конкретного рецептора (антитела).

Прозорливость Эрлиха поражает, поскольку с некоторыми изменениями эта в целом умозрительная теория подтвердилась в настоящее время.

Две теории - [клеточная](#) (фагоцитарная) и [гуморальная](#) - в период своего возникновения стояли на антагонистических позициях. Школы Мечникова и Эрлиха боролись за научную истину, не подозревая, что каждый удар и каждое его парирование сближало противников. В 1908г. обоим ученым одновременно была присуждена Нобелевская премия.

Новый этап развития иммунологии связан в первую очередь с именем выдающегося австралийского ученого М.Бернета (Macfarlane Burnet; 1899-1985). Именно он в значительной степени определил лицо современной иммунологии. Рассматривая иммунитет как реакцию, направленную на

дифференциацию всего "своего" от всего "чужого", он поднял вопрос о значении иммунных механизмов в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития. Именно Бернет обратил внимание на [лимфоцит](#), как на основного участника специфического иммунного реагирования, дав ему название "[ИММУНОЦИТ](#)". Именно Бернет предсказал, а англичанин Питер Медавар и чех Милан Гашек экспериментально подтвердили состояние, противоположное иммунной реактивности - [толерантности](#). Именно Бернет указал на особую роль [тимуса](#) в формировании иммунного ответа. И наконец, Бернет остался в истории иммунологии как создатель [клонально-селекционной теории иммунитета](#) ([рис. В.9](#)). Формула такой теории проста: один клон лимфоцитов способен реагировать только на одну конкретную антигенную специфическую детерминанту.

Особого внимания заслуживают взгляды Бернета на иммунитет как на такую реакцию организма, которая отличает все "свое" от всего "чужого". После доказательств Питером Медавара иммунной природы отторжения чужеродного трансплантата и накопления фактов по иммунологии злокачественных новообразований стало очевидным, что иммунная реакция развивается не только на микробные антигены, но и тогда, когда имеются любые, пусть незначительные антигенные различия между организмом и тем биологическим материалом (трансплантатом, злокачественной опухолью), с которым встречается организм.

Строго говоря, ученые прошлого, включая Мечникова, понимали, что предназначение иммунитета - не только борьба с инфекционными агентами. Однако интересы иммунологов первой половины нашего столетия концентрировались в основном на разработке проблем инфекционной патологии. Необходимо было время, чтобы естественный ход научного познания позволил выдвинуть концепцию роли иммунитета в индивидуальном развитии. И автором нового обобщения был Бернет.

Большой вклад в становление современной иммунологии внесли также Роберт Кох (Robert Koch; 1843-1910), открывший возбудитель туберкулеза и описавший кожную туберкулиновую реакцию; Жюль Борде (Jules Bordet; 1870-1961), сделавший важный вклад в понимание [комплемента](#) -зависимого лизиса бактерий; Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner; 1868-1943), получивший Нобелевскую премию за открытие групп крови и разработавший подходы к изучению тонкой специфичности антител с помощью [гаптен](#)ов; Родни Портер (Rodney Porter; 1917-1985) и Джеральд Эдельман (Gerald Edelman; 1929), изучившие структуру [антител](#); Джордж Снелл (George Snell), Барух Венацераф (Baruj Benacerraf) и Жан Доссе (Jean Dausset), описавшие [главный комплекс гистосовместимости](#) у животных и человека и открывшие [гены иммунного ответа](#). Среди отечественных иммунологов особенно значительны исследования Н.Ф.Гамалея, Г.Н.Габричевского, Л.А.Тарасевича, Л.А.Зильбера, Г.И.Абелева.

Вопросы для обсуждения на занятии:

1. Вклад Э. Дженнера в истории развития иммунологии.
2. Значение работ Луи Пастера.
3. Первый период развития иммунологии.
4. Инструктивные и селективные теории иммунитета.
5. Клеточная теория иммунитета И.И. Мечникова.
6. Гуморальная теория иммунитета П. Эрлиха.
7. Клонально-селекционная теория иммунитета М.Ф. Бернета.
8. Развитие иммунологии на современном этапе.

Раздел 2. Антигены. Антитела.

Антигены представляют собой чужеродные вещества или структуры, которые способны вызывать иммунный ответ. Теоретически любая молекула может быть антигенной, попав в организм, который воспринимает ее как чужеродную и дает на нее иммунный ответ. В этом определении скрыты две основные характеристики антигена: иммуногенность и антигенная специфичность.

Иммуногенность - это свойство антигена вызывать иммунный ответ. Степень иммуногенности зависит от ряда факторов: чужеродность, молекулярный вес, химический состав, вид животного и его генетическая конституция, способ введения антигена, чувствительность к катаболическому разрушению, действие адъювантов.

Специфичность антигена - это способность антигена избирательно реагировать с антителами или сенсibilизированными лимфоцитами, которые появились в результате иммунизации. За специфичность антигена ответственны определенные участки его молекулы, называемые детерминантами (или эпитопами). Специфичность антигена определяется набором детерминант. **Детерминанта** - область молекулы антигена, к которой выработаны специфические антидетерминанты (активные центры антител). Специфичность выражается в том, насколько точно антигенная детерминанта <пригнана> к антиген - связующему центру (антидетерминанте).

Специфичность взаимодействия антигена с антителом зависит от пространственной конфигурации детерминант. Различают:

- **секвенциальную** (англ. sequence - последовательность), представленную определенной аминокислотной последовательностью в произвольно свернутой молекуле белка;
- **конформационную**, представленную определенными областями белков, расположенными на поверхности молекул.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИГЕНОВ

При классификации антигенов учитывают не только химический состав, происхождение, но и генетические взаимоотношения между антигенами донора и реципиента, устанавливаемые трансплантационной иммунологией.

Название	Антигены
Корпускулярные антигены	Различные клетки и крупные частицы: бактерии, грибки, простейшие, эритроциты
Растворимые антигены	Белки различной степени сложности, полисахариды
Трансплантационные антигены	Антигены клеточной поверхности, контролируемые ГКГС
Ксеноантигены (гетерологичные)	Антигены тканей и клеток, отличающиеся от реципиента на видовом уровне (донор и реципиент разных видов)
Аллоантигены (гомологичные)	Антигены тканей и клеток, отличающиеся от реципиента на внутривидовом уровне (донор и реципиент принадлежат к генетически неидентичным индивидам одного и того же вида)
Сингенные	Донор и реципиент принадлежат к одной и той же инбредной линии животных
Изогенные (изологичные)	Генетическая идентичность индивидов (н-р, однояйцевые близнецы)
Аутоантигены	Антигены собственных клеток организма
Аллергены	Антигены пищи, пыли, пыльцы растений, ядов насекомых, вызывающие повышенную реактивность
Толерогены	Антигены клеток, белков, вызывающие ареактивность
Синтетические антигены	Искусственно синтезированные полимеры аминокислот, углеводов
Гаптены	Простые химические соединения в основном ароматического ряда
Тимус - зависимые	Полноценное развитие специфического иммунного ответа этих антигенов начинается только после подключения Т-клеток
Тимус - независимые	Полисахариды, с повторяющимися структурно идентичными эпитопами, стимулируют В- клетки; способны инициировать иммунный ответ в отсутствие Т- хелперов

Вопросы для обсуждения на занятии:

1. Классификация антигенов.
2. Структура антигенов HLA.

Раздел 3. Иммунная система. Эволюция иммунитета.

Иммунная система осуществляет защиту организма от проникновения в организм генетически чужеродных тел: микроорганизмов, вирусов, чужих клеток, инородных тел. Ее действие основано на способности отличать собственные структуры от генетически чужеродных, элиминируя их. В эволюции сформировалось три главных формы иммунного ответа:

- 1) фагоцитоз - или неспецифическое уничтожение генетически чужеродного материала;
- 2) клеточный иммунитет, основанный на специфическом распознавании и уничтожении такого материала Т-лимфоцитами;
- 3) гуморальный иммунитет, осуществляемый путем образования потомками В-лимфоцитов, так называемыми, плазматическими клетками иммуноглобулинов и связывания ими чужеродных антигенов.

В эволюции выделяют три этапа формирования иммунного ответа: I этап - квазииммунное (лат. квази - наподобие, как бы) распознавание организмом своих и чужеродных клеток. Этот тип реакции наблюдается от кишечнополостных до млекопитающих. Эта реакция не связана с выработкой иммунных тел, и при этом не формируется иммунной памяти, то есть еще не происходит усиления иммунной реакции на повторное проникновение чужеродного материала.

II этап - примитивный клеточный иммунитет обнаружен у кольчатых червей и иглокожих. Он обеспечивается целомоцитами - клетками вторичной полости тела, способными уничтожать чужеродный материал. На этом этапе появляется иммунологическая память.

III этап - система интегрированного клеточного и гуморального иммунитета. Для нее характерны специфические гуморальные и клеточные реакции на чужеродные тела. Характерно наличие лимфоидных органов иммунитета, образование антител. Такого типа иммунная система не характерна для беспозвоночных.

Круглоротые способны формировать антитела, но вопрос о наличии у них вилочковой железы, как центрального органа иммуногенеза, является пока открытым. Впервые тимус обнаруживается у рыб. Эволюционные предшественники лимфоидных органов млекопитающих - тимус, селезенка, скопления лимфоидной ткани обнаруживаются в полном объеме у амфибий. У низших позвоночных (рыбы, амфибии) вилочковая железа активно выделяет антитела, что не характерно для птиц и млекопитающих.

Особенность системы иммунного ответа птиц состоит в наличии особого лимфоидного органа - фабрициевой сумки. В этом органе образуются В-лимфоциты, которые после антигенной стимуляции способны трансформироваться в плазматические клетки и вырабатывать антитела. У млекопитающих органы иммунной системы разделяют на два типа: центральные и периферические. В центральных органах созревание лимфоцитов происходит без существенного влияния антигенов. Развитие периферических органов, наоборот, непосредственно зависит от антигенного

воздействия - лишь при контакте с антигеном в них начинаются процессы размножения и дифференциации лимфоцитов. Центральным органом иммуногенеза у млекопитающих является тимус, где образуются Т-лимфоциты, а также красный костный мозг, где образуются В-лимфоциты.

На ранних стадиях эмбриогенеза из желточного мешка в тимус и красный костный мозг мигрируют стволовые лимфотические клетки. После рождения источником стволовых клеток становится красный костный мозг. Периферическими лимфоидными органами являются: лимфоузлы, селезенка, миндалины, лимфоидные фолликулы кишечника. К моменту рождения они еще не сформированы практически и образование в них лимфоцитов начинается только после антигенной стимуляции, после того, как они заселяются Т- и В-лимфоцитами из центральных органов иммуногенеза.

Вопросы для обсуждения на занятии:

1. В-лимфоциты. Субпопуляции В-лимфоцитов. Функция.
2. В-лимфоциты. Рецепторы. Дифференцировка.
3. Т-лимфоциты. Субпопуляции. Рецепторы.
4. Т-лимфоциты. Дифференцировка. Функции.

Анатомо-морфологическая характеристика органов иммунной системы.

Органы иммунной системы, их классификация. Закономерности их строения в онтогенезе человека.

Иммунная система объединяет органы и ткани, обеспечивающие защиту организма от генетически чужеродных клеток или веществ, поступающих извне или образующихся в организме.

Органы иммунной системы, содержащие лимфоидную ткань, выполняют функцию «охраны постоянства внутренней среды организма в течение всей жизни индивидуума». Они вырабатывают иммунокомпетентные клетки, в первую очередь лимфоциты, а также плазматические клетки, включают их в иммунный процесс, обеспечивают распознавание и уничтожение проникших в организм или образовавшихся в нем клеток и других чужеродных веществ, «несущих на себе признаки генетически чужеродной информации» [Петров Р. В., 1976]. Генетический контроль осуществляют функционирующие совместно популяции Т- и В-лимфоцитов, которые при участии макрофагов обеспечивают иммунный ответ в организме.

Иммунную систему, по современным данным, составляют все органы, которые участвуют в образовании клеток лимфоидного ряда, осуществляют защитные реакции организма, создают и м-мунитет — невосприимчивость к веществам, обладающим чужеродными антигенными свойствами. Паренхима этих органов образована лимфоидной тканью, которая представляет собой морфофункциональный комплекс лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов и других клеток, находящихся в петлях ретикулярной ткани. К органам

иммунной системы принадлежат костный мозг, в котором лимфоидная ткань тесно связана с кроветворной, тимус (вилочковая железа), лимфатические узлы, селезенка, скопления лимфоидной ткани в стенках полых органов пищеварительной, дыхательной систем и мочевыводящих путей (миндалины, лимфоидные — пейеровы — бляшки, одиночные лимфоидные узелки) (рис. 98). Эти органы нередко называют лимфоидными органами, или органами иммуногенеза.

В отношении функции иммуногенеза перечисленные органы подразделяют на центральные и периферические. К центральным органам иммунной системы относят костный мозг и тимус. В костном мозге из его стволовых клеток образуются В-лимфоциты (бурсазависимые), независимые в своей дифференцировке от тимуса. Костный мозг в системе иммуногенеза у человека в настоящее время рассматривается в качестве аналога сумки (*Бйгса*) Фабрициуса — клеточного скопления в стенке клоачного отдела кишки у птиц.

В тимусе происходит дифференцировка Т-лимфоцитов (тимусзависимых), образующихся из поступивших в этот орган стволовых клеток костного мозга. В дальнейшем обе эти популяции лимфоцитов с током крови поступают в периферические органы иммунной системы, к которым относят миндалины, лимфоидные узелки, расположенные в стенках полых органов пищеварительной и дыхательной систем, мочевыводящих путей, лимфатические узлы и селезенку. Функции периферических органов иммунной системы находятся под влиянием центральных органов иммуногенеза.

Т-лимфоциты заселяют тимусзависимую зону лимфатических узлов (паракортикальная зона), селезенки (периартериальные лимфоидные муфты и периартериальная часть лимфоидных узелков) и обеспечивают осуществление клеточного иммунитета путем накопления и ввода в действие сенсibilизированных (с повышенной чувствительностью) лимфоцитов, а также гуморального иммунитета (путем синтеза специфических антител).

В-лимфоциты являются предшественниками антителообразующих клеток — плазмочитов и лимфоцитов с повышенной активностью. Они поступают в бурсазависимые зоны лимфатических узлов (лимфоидные узелки, мягкотные тяжи) и селезенки (лимфоидные узелки, кроме их периартериальной части). В-лимфоциты выполняют функции гуморального иммунитета, в котором основная роль принадлежит крови, лимфе, секрету желез, содержащему вещества (антитела), участвующие в иммунных реакциях.

Т- и В-лимфоциты в световом микроскопе отличить друг от друга невозможно. Лимфоциты на своей поверхности несут рецепторы (чувствительные аппараты), распознающие антигены — сложные вещества, вызывающие в организме иммунную реакцию. Эта реакция заключается в образовании антител клетками лимфоидной ткани. Количество (плотность расположения) таких рецепторов на поверхности В-лимфоцитов в 100—200 раз больше, чем на поверхности Т-лимфоцитов. Клетки, выполняющие

иммунные реакции, получили также название иммуноком-петентных клеток (иммуноциты).

Органы иммунной системы локализируются в теле человека не беспорядочно, а в определенных местах. Центральные органы расположены в хорошо защищенных местах: костный мозг — в костномозговых полостях, тимус — в грудной полости позади рукоятки грудины. Периферические органы иммунной системы находятся на границах сред обитания микрофлоры, в участках возможного внедрения в организм чужеродных образований. Здесь формируются как бы пограничные, охранные зоны — «сторожевые посты», «фильтры», содержащие лимфоидную ткань. Миндалины залегают в стенках начального отдела пищеварительной трубки и дыхательных путей, образуя так называемое глоточное лимфоидное кольцо (кольцо Пирогова — Валь-дейера). Лимфоидная ткань миндалин имеется на границе полости рта, полости носа, с одной стороны, и полости глотки и гортани — с другой. Лимфоидные (пейеровы) бляшки располагаются в стенках тонкой кишки, главным образом подвздошной, вблизи места впадения ее в слепую, возле границы двух различных отделов пищеварительной трубки: тонкой и толстой кишки. По другую сторону илеоцекального клапана многочисленные плотно лежащие друг возле друга лимфоидные узелки находятся в стенках червеобразного отростка. Одиночные лимфоидные узелки как бы рассеяны в толще слизистой оболочки органов пищеварения, дыхательных и мочевыводящих путей для осуществления иммунного надзора на границе организма и внешней среды, представленной воздухом, содержимым пищеварительного тракта, выводимой из организма мочой.

Многочисленные лимфатические узлы лежат на путях следования лимфы от органов и тканей в венозную систему. Чужеродный агент, попадающий в ток лимфы, задерживается в них и обезвреживается. На пути тока крови из артериальной системы (из аорты) в систему воротной вены, разветвляющейся в печени, лежит селезенка, функцией которой является иммунный контроль крови.

Характерным морфологическим признаком органов иммунной системы являются ранняя закладка (в эмбриогенезе) и состояние зрелости их уже у новорожденных, а также значительное развитие их в детском и подростковом возрасте, т. е. в период становления и созревания организма и формирования его защитных систем. В дальнейшем постепенно происходит возрастная инволюция как центральных, так и периферических органов иммунной системы. В них довольно рано (начиная с подросткового и юношеского возраста) уменьшается количество лимфоидной ткани, а на ее месте разрастается соединительная (жировая) ткань.

Для лимфоидной ткани органов иммунной системы свойственно наличие лимфоидных узелков как без центра размножения, так и с таким центром (центр деления клеток и образования новых лимфоцитов).

Общая масса органов иммунной системы в теле человека составляет (без костного мозга) около 1,5—2 кг (примерно 10^{12} лимфоидных клеток).

Вопросы для обсуждения на занятии:

1. Строение и функции центральных органов иммунной системы: красного костного мозга, тимуса.
2. Строение и функции периферических органов иммунной системы: селезенки, лимфатического узла.
3. Строение и функции системы лимфоэпителиальных образований.

Раздел 4. Основные феномены клеточного и гуморального иммунитета.

Аллергия. Анафилаксия. Аутоиммунитет.

Это тяжелая, угрожающая жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности. Термин «аллергическая анафилаксия» следует использовать тогда, когда можно подтвердить значимость иммунологических механизмов, с участием IgE антител. Примером такой реакции является пищевая анафилаксия, вызванная арахисом, или анафилаксия, вызванная укусом пчелы. Пищевые продукты могут вызвать анафилактическую реакцию со смертельным исходом. Наиболее частой причиной анафилаксии являются орехи, рыба, морепродукты, молоко, яичный белок, бобовые, некоторые фрукты (киви), ягоды, семена (кунжут). Развитие анафилактической реакции на пищу может спровоцировать прием некоторых пищевых продуктов после физической нагрузки (сельдерей, креветки, яблоки, греча, орехи, курица). Возможно развитие перекрестных реакций между антигенами различных пищевых продуктов, относящихся к одному семейству, например, между семенами подсолнуха и ромашковым чаем. Тяжелые аллергические реакции могут вызывать различные консерванты, красители, стабилизаторы, антисептики, антиоксиданты, ферменты, используемые в качестве пищевых добавок (папаин, сульфиты, диоксид серы). Отмечено высокое содержание сульфитов в пище, приготовленной в ресторане, они присутствуют в пиве, вине, ракообразных, салате, свежих фруктах и овощах. На анафилактогенные свойства пищевых продуктов могут оказывать влияние условия их хранения. Сходная симптоматика может быть обусловлена токсическим действием тех или иных веществ, содержащихся в продуктах (отравление стафилококковым токсином, содержащимся в несвежих продуктах, химическими веществами, попавшими в грибы, моллюски, рыбу и др.). Среди лекарственных средств наиболее часто анафилактические реакции вызывает применение антибиотиков, особенно пенициллинового ряда, а также цефалоспоринов, имеющих риск перекрестной реакции к пенициллину

от 0 до 30%. Перекрестная реактивность наблюдается у пенициллинов и с другими антибиотиками (имипенем, меропенем). Описаны случаи анафилаксии при назначении таких антибиотиков, как стрептомицин, ванкомицин, тетрациклин, других противомикробных средств (хлорамфеникол, нитрофураны, сульфаниламиды), противогрибковых средств (амфотерицин В, трихофитин), гормонов (кортикотропин— АКТГ, прогестерон, паратгормон, тимостимулин, гидрокортизон, инсулин). С появлением рекомбинантных инсулинов аллергические реакции стали встречаться реже. Зарегистрированы анафилактические реакции на ранитидин, кромоглициновую кислоту, ферменты (трипсин, химотрипсин, пенициллиназа, аспарагиназа, стрептокиназа, химопапаин, гепарин). Частые причинные факторы анафилактического шока—гетерологичные антисыворотки (лошадиные) до настоящего времени используются в лечении и профилактике столбняка, дифтерии, бешенства, ботулизма, газовой гангрены, реакций от укуса змей и пр. Редкие случаи анафилаксии на вакцины могут быть связаны и с потенциально аллергенными продуктами культурной среды, такими, как аллергены куриных или перепелиных яиц в составе многих вирусных вакцин (против кори, паротита, краснухи, гриппа, бешенства), антибиотики, белковые примеси.

При проведении гемодиализа причиной аллергических и анафилактоидных реакций может быть этиленоксид, применяемый для стерилизации, и использование диализных мембран AN69, особенно у пациентов, получающих ингибиторы АПФ (например, капотен). Возможна анафилаксия во время общей или местной анестезии. Аллергические реакции на местные анестетики чаще всего проявляются в виде аллергического контактного дерматита, реакции немедленного типа встречаются крайне редко.

Большинство побочных эффектов связано с вегетативно-сосудистыми расстройствами, токсическими, истерическими реакциями. У пациентов с реакцией на рентгеноконтрастные вещества в анамнезе риск развития анафилактического шока на их применение повышен. Бывает латексная (резиновая) анафилаксия. В группу риска входят: пациенты, постоянно пользующиеся катетерами; работники здравоохранения; занятые на производстве резины. Примеси белков каучукового дерева содержатся в каучуковых перчатках, презервативах, катетерах и других резиновых изделиях. Аллерген может воздействовать контактно через кожу и слизистые, ингаляционным путем, при катетеризации вен, во время хирургических и стоматологических процедур. Анафилаксия физического усилия обычно развивается после продолжительного физического напряжения и проявляется ощущением жара, зудом, крапивницей, отеком Квинке, тошнотой, рвотой, спастическими болями в животе, диареей и сосудистым коллапсом. Реакция развивается во время или сразу после физической нагрузки. Для больных с подобными реакциями характерна семейная предрасположенность к атоническим

заболеваниям. Описан эпизод со смертельным исходом. Холодовая анафилаксия характеризуется появлением зуда, эритемы и отека кожи, подвергшейся охлаждению. Холодная пища может вызвать отек губ и языка. Воздействие холода на все тело (например, во время плавания) может вызвать генерализованную крапивницу, снижение артериального давления и обморок. Описаны случаи утопления. Анафилактический шок от укуса перепончатокрылыми (медоносной пчелой, осой, шмелем, шершнем) встречается нередко и может явиться причиной летальных исходов. Самое частое местное проявление анафилаксии — крапивница. Системные проявления характеризуются поражением органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, кожи и центральной нервной системы. Выделяют три степени тяжести анафилактических реакций. Легкие анафилактические реакции: в течение 2-х часов после контакта с аллергеном появляется покраснение и ощущение тепла в конечностях, отеки век, слизистой рта, горла, носа, зуд, слезотечение, чихание. Длительность симптомов обычно 1—2 суток. Анафилактические реакции средней тяжести: наблюдается одышка, кашель, свистящее дыхание вследствие отека гортани, бронхов, бронхоспазма. Может появляться генерализованная крапивница, отеки Квинке, тошнота, рвота, кожный зуд, ощущение жара, беспокойство. Тяжелые анафилактические реакции: появляется осиплость голоса, выраженная одышка, свистящее дыхание, цианоз, иногда—остановка дыхания (асфиктический вариант анафилактического шока). Со стороны желудочно-кишечного тракта—схваткообразные боли в животе, понос, рвота, дисфагия (абдоминальный вариант). Возможны эпилептические припадки, непроизвольное мочеиспускание (церебральный вариант). Артериальная гипотония и дыхательная недостаточность развиваются очень быстро (гемодинамический вариант). Чем быстрее развиваются анафилактические реакции, тем они тяжелее. Постепенно все симптомы стихают, но надо иметь в виду, что через 2—24 часа они могут усилиться вновь. Самая частая причина смерти у детей — отек гортани, у взрослых — отек гортани и нарушение сердечного ритма. Диагноз ставится на основании клинических симптомов.

Вопросы для обсуждения на занятии:

1. Гиперчувствительность немедленного типа.
2. Классификация аллергенов.
3. Механизм развития аллергического процесса.
4. Гиперчувствительность замедленного типа.

Трансплантационный иммунитет.

Трансплантационный иммунитет — состояние повышенной иммунной реактивности организма, возникающее в ответ на пересадку

органа или ткани, взятых от другой, генетически отличающейся особи. Реакции трансплантационного иммунитета тем сильнее, чем больше выражены генетические различия между донором и реципиентом. Развитие Т. и. приводит к гибели пересаженной ткани. Состояние иммунитета при аллотрансплантации развивается в основном по типу гиперчувствительности замедленного типа. Повышенная чувствительность к пересаженной ткани возникает примерно через 1—2 нед. после трансплантации и сохраняется в течение от 1 мес. до нескольких лет. На протяжении этого периода повторная трансплантация сопровождается отторжением пересаженной ткани в более короткий срок. Сенсибилизация обусловлена в первую очередь реакцией регионарных к трансплантату лимфатических узлов, через которые происходит отток лимфы от пересаженной ткани: далее включаются другие участки лимфоидной ткани хозяина. Иммунитет при аллотрансплантациях не обладает органной специфичностью, реакция имеет индивидуально специфический характер. Она направлена как против той ткани, которая пересаживалась, так и против других тканей того же донора. Основным клеточным компонентом при этом является Т-популяция стимулированных лимфоцитов, хотя гуморальные факторы реципиента также принимают участие в формировании трансплантационного иммунитета. В период реакции тканевой несовместимости установлено появление в крови реципиента антител, оказывающих комплементзависимое цитотоксическое, а также агглютинирующее действие на клетки донорской антигенной принадлежности. Антитела обнаружены также в трансплантате во время его гибели. При аллотрансплантации почек отмечено быстрое отторжение пересаженного органа из-за воздействия на него а- и b-антител в высоком титре. Полной ясности в механизме отторжения трансплантатов еще нет. Полагают, что генетически чужеродный трансплантат отторгается в результате инфильтрации пересаженной ткани лимфоцитами — Т-киллерами, которые оказывают разрушающее действие на клетки-мишени, выделяя биологически активное вещество — лимфотоксин. Разрушение лимфоцитами усиливается при воздействии иммунных антител (антителозависимый цитолиз).

В результате клеточной инфильтрации местно (в области трансплантата) достигается высокая концентрация иммунологических эффекторов, приводящая к его гибели. Иммунологическая реакция при пересадке аллогенных клеток может иметь прямо противоположную форму и исходить со стороны иммунокомпетентных клеток пересаженной ткани против организма реципиента — реакция трансплантата против хозяина (РТПХ). Эта реакция наблюдается преимущественно при трансплантации костного мозга, когда иммунная реактивность реципиента понижена (гомологичная, «вторичная» болезнь), или при трансплантации иммунокомпетентных клеток в организм животного в период эмбрионального развития (рант-болезнь, или болезнь отставания), когда иммунная реактивность организма еще не до конца сформирована. Одним из

основных признаков развития рант-болезни является отставание в массе тела и росте животного — феномен карликовости.

Клинически РТПХ может протекать в двух формах. Для первой характерна гемолитическая анемия, при которой на эритроцитах обнаруживаются неполные аутогемагглютинины (положительная прямая проба Кумбса), наличие в крови антител, реагирующих с собственными лимфоцитами (аутолимфоцитотоксины). Кроме того, нередки дерматиты с гиперкератозом и гиперпигментацией, спленомегалия, поражения суставов. Для второй формы характерна аплазия как лимфоидной, так и миелоидной ткани. Первую форму РТПХ связывают с преобладанием в организме хозяина лимфоцитов преимущественно хелперного типа, а вторую — объясняют активацией Т-лимфоцитов супрессорного типа.

Реакции Т. и к пересаженным тканям и РТПХ могут быть ослаблены путем подбора донора по антигенам гистосовместимости, в результате облучения организма реципиента, применения адренокортикотропных гормонов, антиметаболитов, антилимфоцитарной сыворотки, ингибирующих различные стороны обменных процессов и оказывающих иммунодепрессивное действие.

Необходимым условием возникновения Т. и. и реакции трансплантат против хозяина являются различия между организмом больного и пересаженной тканью по антигенам гистосовместимости, которые представляют собой самую сложную систему среди известных генетических маркеров человека и контролируются генами, расположенными на хромосоме рядом или в тех же областях. Эти гены определяют силу иммунного ответа, продукцию антител и клеточные реакции. В первую очередь к антигенам совместимости относится система HLA (Human leucocyte antigens), в которой насчитывают приблизительно 120 антигенов.

Вопросы для обсуждения на занятии:

1. История развития трансплантологии.
2. Общая характеристика отторжения.
3. Иммунные механизмы отторжения. Клинические проблемы трансплантации.

Иммунитет к опухолям.

Иммунитет против опухолей у человека имеется, именно он предотвращает развитие раковых заболеваний, в то время как количество факторов, которые могут их вызвать, очень велико. Страдания онкологических больных часто вызваны именно иммунной реакцией организма, как и при других болезнях. В то же время применение иммунотерапии при онкологических заболеваниях не всегда дает положительный эффект и иногда наоборот, способствует росту опухоли. Это связано со сложностью иммунной реакции организма на опухоль. Ряд иммунных реакций, наоборот, способствуют развитию опухоли, и ее рост

объясняется смещением равновесия между факторами иммунного надзора и пробластомными факторами.

В целом можно выделить четыре группы иммунных факторов, влияющих на опухоль:

1. Антибластомные, подавляют опухоль:

I. Клеточные:

1. Т-лимфоциты киллеры;
2. ЕК- и К-клетки;
3. активированные макрофаги.

II. Гуморальные:

1. специфические антитела;
2. интерлейкин 1;
3. интерлейкин 2;
4. фактор некроза опухолей (ФНО);
5. интерфероны.

2. Факторы иммунорезистентности опухоли (способствуют сопротивлению антибластомным факторам со стороны самой опухоли:

1. Слабая иммуногенность опухолевых антигенов.
2. Модификации антигенов опухоли.
3. Селекция иммунологически устойчивых клеток в опухоли.
4. Выделение растворимых опухолевых антигенов.
5. Экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов к различным ростовым факторам.
6. Приобретение резистентности к апоптозу: потеря рецептора к ФНО, появление на мембране FasL.
7. Продукция опухолевыми клетками ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО.

3. Пробластомные факторы, подавляющие иммунитет:

1. Супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами.
2. Блокирующие антитела.
3. Циркулирующие иммунные комплексы.
4. Простагландины ПГЕ2.
5. Интерлейкин 10.
6. Трансформирующий фактор роста бета (TGFbeta), подавляющий продукцию цитокинов (ИЛ-12) и созревание Т-киллеров

4. Пробластомные факторы, усиливающие рост опухоли.

1. Фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами.
2. Интерлейкин 2.
3. Интерлейкин 6.
4. Гамма-интерферон.
5. Фактор роста сосудистого эндотелия.
6. Нарушение созревания Т-киллеров
7. Нарушение функции антигенпредставляющих клеток.

Антигены, ассоциированные с опухолью

Превращение нормальной клетки в опухолевую сопровождается появлением новых антигенов на ее поверхности, по которым иммунная

система начинает распознавать опухоль. Антигены часто специфичны для конкретного вида опухоли (что позволяет в последнее время разрабатывать вакцины против некоторых видов рака). Данные специфические антигены могут быть обнаружены в крови на ранних стадиях рака. К таким видам рака относятся:

- Рак предстательной железы
- Опухоль мочевого пузыря
- Плоскоклеточный рак легкого, пищевода, прямой кишки
- Рак поджелудочной железы
- Рак яичников
- Рак молочной железы

Часть антигенов могут экспрессироваться на нормальных клетках в эмбриональном периоде, но могут также появляться при развитии рака. Сюда относятся следующие антигены:

- Альфа-фетопротеин - первичный рак печени, герминативные опухоли яичка, рак предстательной железы, цирроз печени.
- Раковоэмбриональный - рак толстой кишки, поджелудочной железы.
- Бета-хорионический гонадотропин - трофобластические опухоли матки, яичников, яичек.

Иммунотерапия опухолей

При иммунотерапии опухолей следует учитывать, что на онкологического больного действует много иммуносупрессивных факторов: стресс; операционная травма; наркоз; возраст; степень радикального удаления опухоли; химиотерапия; лучевая терапия; степень нарушения питания.

Поэтому нужно как поддерживать нарушенную иммунную систему, так и осуществлять иммунотерапию против собственно опухоли. Необходимо учитывать степень действия этих факторов и стадию рака при назначении терапии. В любом случае необходим постоянный иммуномониторинг. До операции назначаются иногда иммуномодуляторы широкого спектра действия, после операции проводится назначение длительных курсов иммуномодуляторов (с учетом результатов обследования иммунного статуса больного).

Собственно опухоли подвергаются следующим видам иммунотерапии:

1. Использование цитокинов: а) интерлейкина 2; б) интерферонов; в) комбинации цитокинов (ИЛ-2 + гамма-ИНФ; ИЛ-2 + ИЛ-4 + ИЛ-12; ФНО + ИЛ-2. Цитокины имеют различные побочные эффекты, прежде всего депрессивные. Могут применяться в комбинации с цитостатиками.
2. Использование иммунцитов: а) лимфокинактивированных клеток (ЛАК); б) ЛАК + цитокинов; в) лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО); г) аутолимфоцитотерапии.
3. Аппликационное применение: ЛАК с малыми дозами цитокинов.
4. Введение иммунодоминантного опухолевого пептида в антигенпредставляющие клетки.

5. Превращение опухолевой клетки в антигенпредставляющую с помощью трансфекции генов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, гамма-ИНФ и В7.1. Доказана эффективность иммунотерапии при следующих видах рака:

- меланома;
- рак почки;
- неходжкинская лимфома;
- волосатоклеточный лейкоз;
- рак прямой кишки;
- рак яичника;
- глиома;
- саркома мягких тканей.

Вопросы для обсуждения на занятии:

1. Иммунологический надзор и механизмы противоопухолевого иммунитета.
2. Факторы, способствующие развитию злокачественных опухолей.

2. МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ

В соответствии с планом практического занятия, студент обязан повторить основные вопросы, рассматриваемы на лекции, проработать самостоятельно литературу к занятию (литературные источники даны для каждой темы), выучить необходимые термины. По каждой теме приведены вопросы для обсуждения на занятии. Программу практического занятия и задание для студентов можно высылать по электронной почте.

3. ТРЕБОВАНИЯ К ОТЧЕТУ

Для получения зачета по занятию студенту необходимо выполнить следующие требования:

- принимать участие в обсуждении вопросов практического занятия, анализировать и дополнять ответы других участников занятия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Основная литература

1..Ярилин, Александр Александрович . Иммунология [Текст]: учебник / А. А. Ярилин. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.

2. Вайнер, Эдуард Наумович. Валеология [Текст]: учебник для вузов / Э. Н. Вайнер. - 10-е изд. - Москва: Флинта: Наука, 2013. - 446 с.

3. Щанкин, А.А. Курс лекций по основам медицинских знаний и здорового образа жизни [Электронный ресурс]: учебное пособие /

А.А. Щанкин. - М.; Берлин: Директ-Медиа, 2015. - 97 с. // Режим доступа - <http://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=362685>

Дополнительная литература:

4. Марчук, Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты [Текст] / Г. И. Марчук. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Наука, 1991. - 304 с.

5. Недоспасов, Сергей Артурович. Врожденный иммунитет и его механизмы [Текст] / С. А. Недоспасов ; Ин-т молекул. биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. - Москва : Научный мир, 2012. - 100 с.

Информационные ресурсы:

<http://www.aids.ru/>

<http://medbiol.ru/>

<http://www.who.int/ru/>

<http://meduniver.com/Medical/Microbiology/6.html>

<http://www.medicum.nnov.ru/doctor/library/immunology/Lolor/index.php>

http://humbio.ru/Humbio/01122001/canc_sv/00014b2c.htm

<http://immunologia.ru/>

<http://www.immunoanaliz.ru/>

<http://immunology.agava.ru/>

<http://immuno.health-ua.com/>

<http://www.raaci.ru/>

<http://www.immunologylink.com/>

<http://www.immunology.edu.ru/>

<http://www.biology.arizona.edu/immunology/immunology.html>

<http://www.immunology.org/>

http://www.immunology.klimov.tom.ru/Demo_ru/Index.html

<http://www.mcb.harvard.edu/BioLinks/immunology.html>

<http://pathmicro.med.sc.edu/book/immunol-sta.htm>

<http://www.keratin.com/am/>

<http://bcs.whfreeman.com/immunology5e/default.asp?s=&n=&i=&v=&o=&ns=0&t=&uid=0&rau=0>

<http://immune.uchc.edu/>

<http://www.immunology.utoronto.ca/Page223.aspx>

<http://www.biomedcentral.com/bmcimmunol/>

<http://www.cehs.siu.edu/fix/medmicro/genimm.htm>

<http://www.whfreeman.com/Catalog/static/whf/kuby/>

<http://www.immunologyclinic.com/>

<http://www.clinimmsoc.org/>

<http://www.bsaci.org/>

<http://www.allergy.org.au/>

<http://www.eaaci.net/index.php>

<http://www.microbiologybytes.com/iandi/ClinicalI.html>

<http://medicine.yale.edu/intmed/allergy/index.aspx>

<http://www.medscape.com/allergy-immunology>