

ЛЕКЦИЯ 6

**Иммуноглобулины (антитела) и их классы.
Реакции гиперчувствительности, их типы.
Иммунодиагностика.
Иммунопрофилактика и иммунотерапия.
Вакцины и иммунные сыворотки.**

План лекции

1. Антителообразование, антитела (иммуноглобулины), природа и молекулярное строение. Классы иммуноглобулинов, строение и основные функции; виды антител (рецепторные, нормальные, моноклональные, полные и неполные) и их особенности. Динамика антителообразования. Динамика образования антител.
2. Иммунологическая память (первичный и вторичный иммунный ответ) . Иммунологическая толерантность (естественная и приобретенная).
3. Патологии иммунной системы. Иммунодефициты (первичные и вторичные) Аутоиммунные реакции, аутоиммунные заболевания (органоспецифические и системные).
4. Понятие о гиперчувствительности (аллергия). Аллергены. Классификация реакций гиперчувствительности:
 - реакции I типа - анафилактические;
 - реакции II типа - цитотоксические;
 - реакции III типа - иммунореактивные;
 - реакции IV типа – замедленного типа
5. Иммунопрофилактика, иммунодиагностика, иммунотерапия. Вакцины: живые (ослабленные), убитые, химические, рекомбинантные вакцины, анатоксины. Требования к вакцинам. Возможные осложнения вакцинации. Вакцинопрофилактика, аутовакцины.

Серологические реакции и их механизмы.

Серопрофилактика и серотерапия. иммунные сыворотки- антитоксические, антибактериальные, противовирусные сыворотки, гомологичные и гетерологичные сыворотки. Иммуномодуляторы.

Основные формы иммунного реагирования

- Антителообразование
- Иммунный фагоцитоз
- Опосредованный клетками киллинг (антителозависимая и антителонезависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность)
- Реакции гиперчувствительности
- Формирование иммунологической памяти
- Формирование иммунологической толерантности

Антителообразование – как форма иммунного реагирования

- **Антитела** – это **γ-глобулины**, вырабатываемые в ответ на введение антигена, способные специфически связываться с антигеном и участвовать во многих иммунологических реакциях.
- **Антитела** — важнейший компонент **гуморального специфического иммунитета**. Синтезируются **В-лимфоцитами** и их потомками — **плазматическими клетками**.
- Составляют **15-25%** белков сыворотки крови, что составляет **10-20 г/л**.
- **Каждое антитело распознаёт** уникальный элемент патогена, отсутствующий в самом организме, — **антиген**, а в пределах данного антигена — определённый его участок, **эпитоп**.
- Связываясь с антигенами на поверхности патогенов, антитела могут либо непосредственно **нейтрализовать** их, либо **привлекать другие компоненты иммунной системы**, такие как система комплемента и фагоциты, чтобы уничтожить чужеродные клетки или вирусные частицы.

ИЗУЧЕНИЕ ПРИРОДЫ АНТИТЕЛ

ФРАКЦИОНИРОВАННОЕ
ОСАЖДЕНИЕ (1908 г)

Глобулиновая
фракция

УЛЬТРАЦЕНТРИФУГИРОВАНИЕ
(1930 г)

2 типа глобулинов:
тяжелые (930000),
легкие (157000)

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ (1937 г)

γ -глобулины

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ
МЕТОД (1950 г)

IgA, M, G



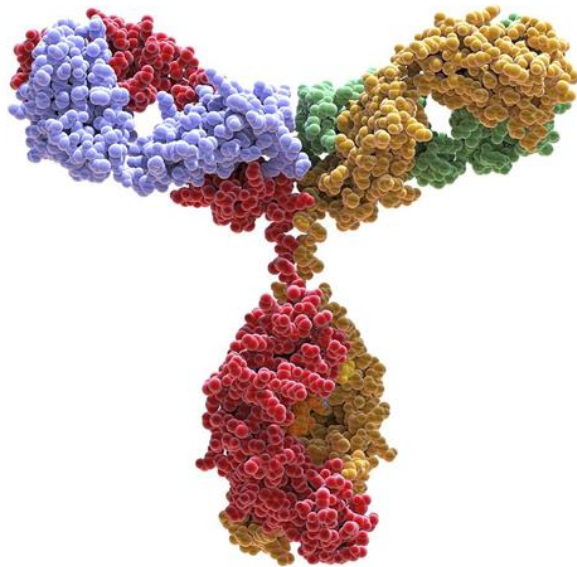
1972 – Нобелевская премия
за РАСШИФРОВКУ СТРУКТУРЫ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ



Дж. М. Эдельман
1929

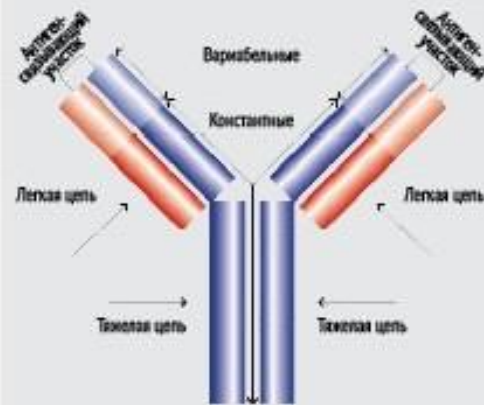


Р.Р. Портер
1917-1985



Строение антител

- Работами Дж.Эдельмана и Р.Портера было установлено, что молекула антитела имеет **Y-образную** форму, на двух концах молекулы располагаются **два одинаковых сайта связывания антигенов**, а третий конец бывает одного из нескольких видов, в зависимости от него антитела относят к тому или иному классу.
- В состав одного антитела в большинстве случаев входят **две тяжёлые цепи и две лёгкие цепи**.



Молекулярное строение антител (1)

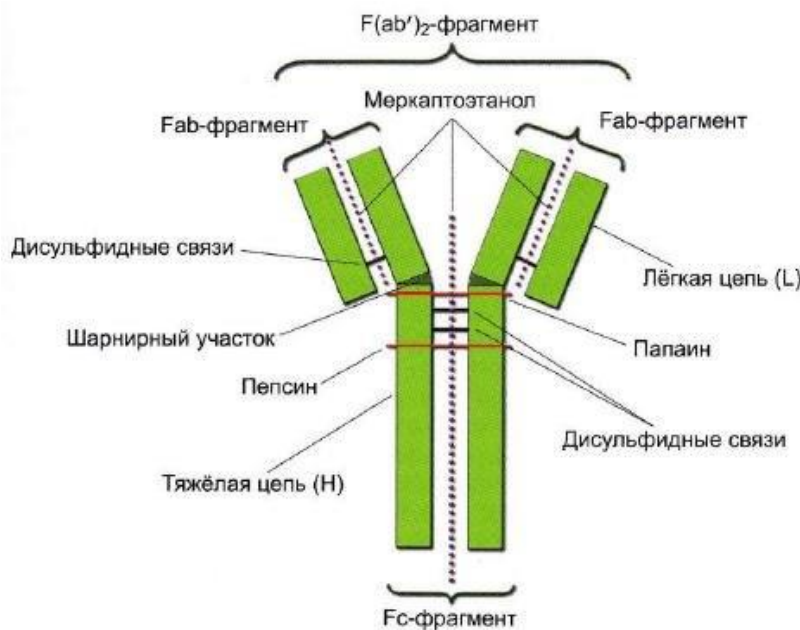
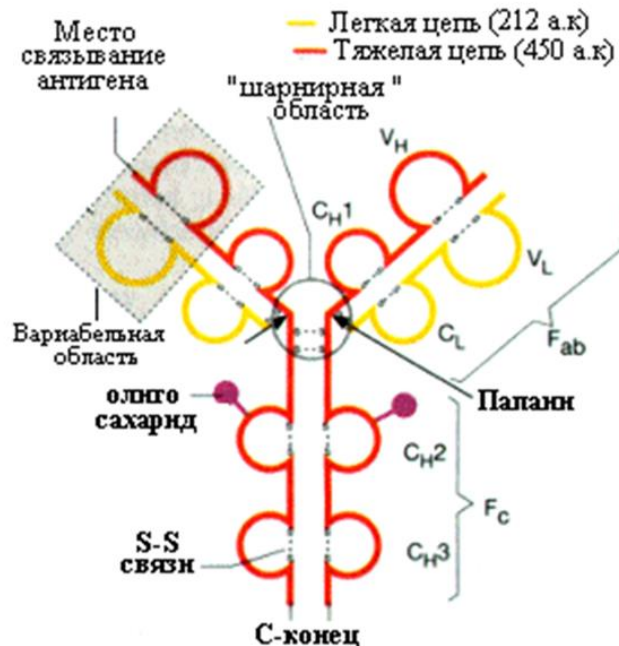


Рис. 11.2. Основные структурные компоненты молекулы иммуноглобулина, определенные с помощью протеолитических ферментов (папаин, пепсин) и меркаптоэтанола



- Обработка молекулы Ig меркаптоэтанолом и ферментами (папаин и пепсин) приводит к ее распаду и гидролизу на определенные фрагменты.

- Если молекулу Ig обработать 2-меркаптоэтанолом, то она распадется на 2 пары полипептидных цепей:

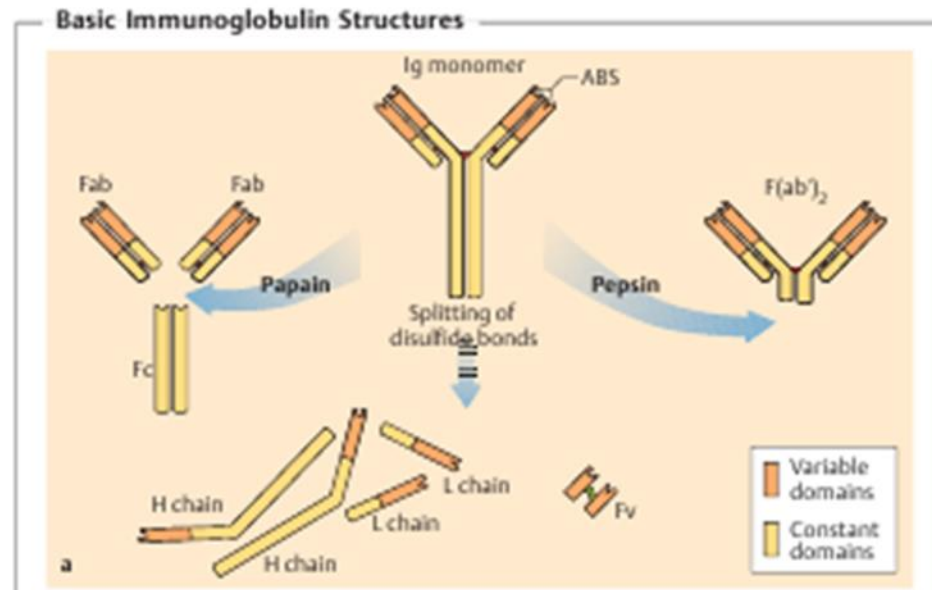
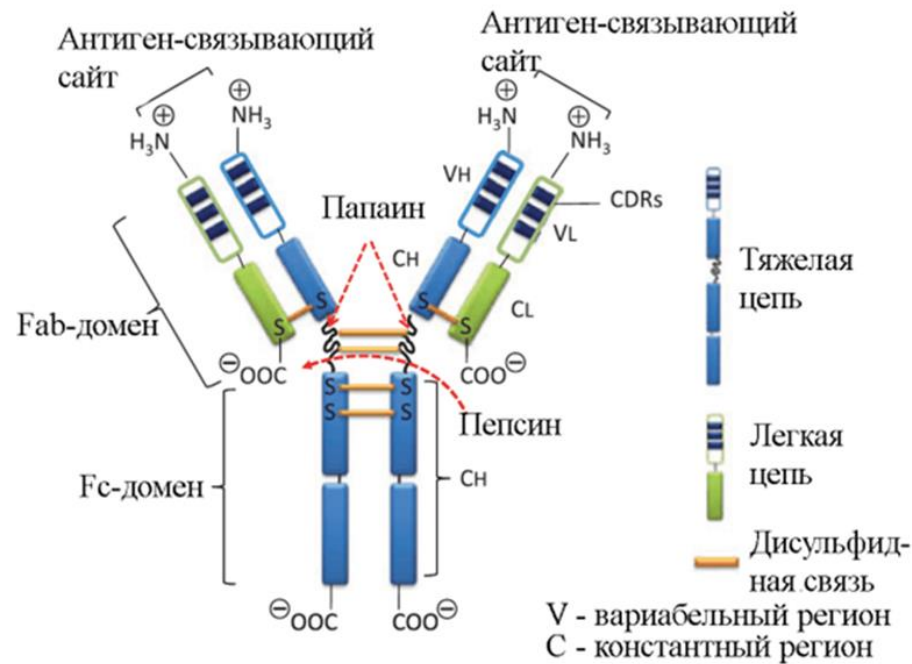
1. две тяжелых (550-660 аминокислотных остатков, молекулярный вес 50 кДа)

2. две легких (220 аминокислотных остатков, молекулярный вес — 20—25 кДа). Обозначают их как H- (от англ. *heavy* — тяжелый) и L- (от англ. *light* — легкий) цепи.

- Тяжелые и легкие цепи связаны между собой попарно дисульфидными связями (-S-S-).

Между тяжелыми цепями также есть дисульфидная связь. Это так называемый «шарнирный» участок.

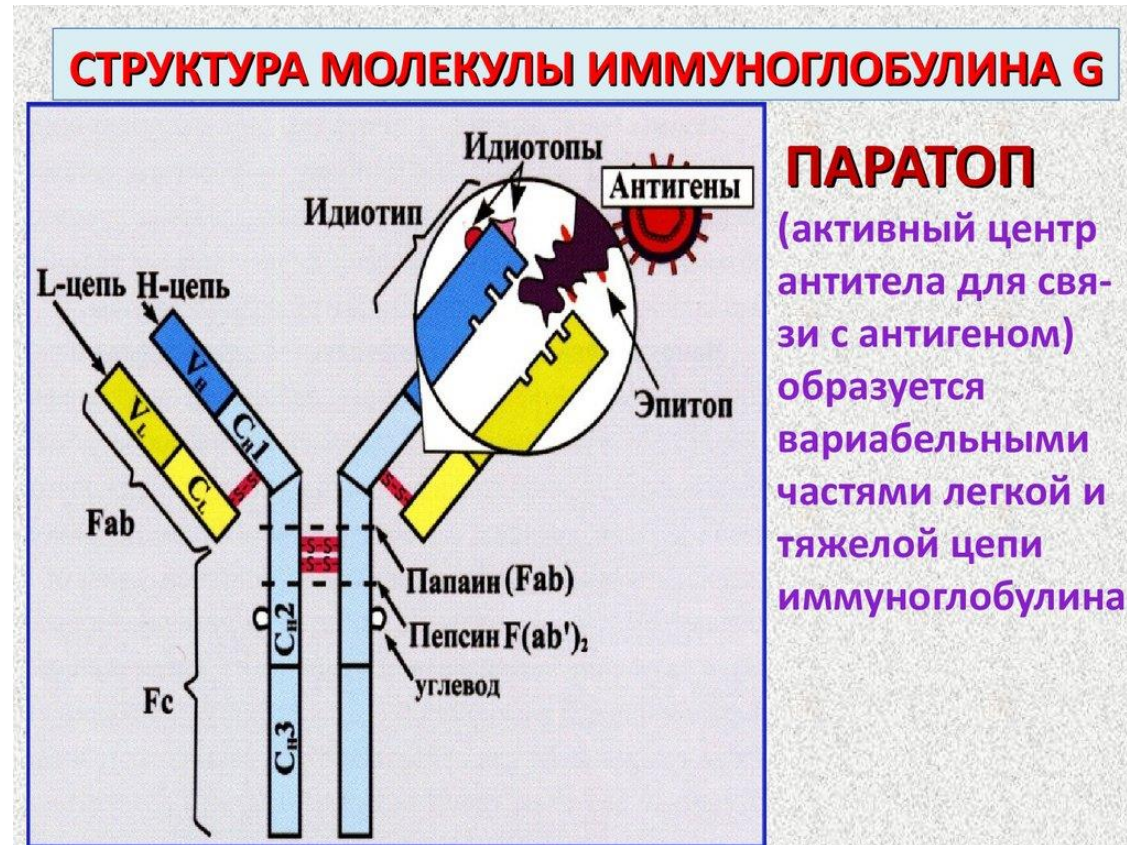
Молекулярное строение антител (2)



- **Папаин** разрывает молекулу выше шарнирного участка и ведет к образованию **трех фрагментов**.
- Два из них способны специфически связываться с антигеном.
- Они состоят из **цельной легкой цепи и участка тяжелой**, и в их структуру входят антигенсвязывающие участки.
- Эти фрагменты получили название **Fab** (от англ. «фрагмент, связывающийся с антигеном»).
- **Третий фрагмент**, способный образовывать кристаллы, получил название **Fc** (от англ. «фрагмент кристаллизующийся»).
- Он ответствен за связывание с рецепторами на мембране клеток макроорганизма) и некоторыми микробными суперантигенами.
- **Пепсин** расщепляет молекулу Ig ниже шарнирного участка и ведет к образованию **2 фрагментов: двух сочлененных Fab и Fc**.

Антигенсвязывающий центр молекулы Ig, или паратоп.

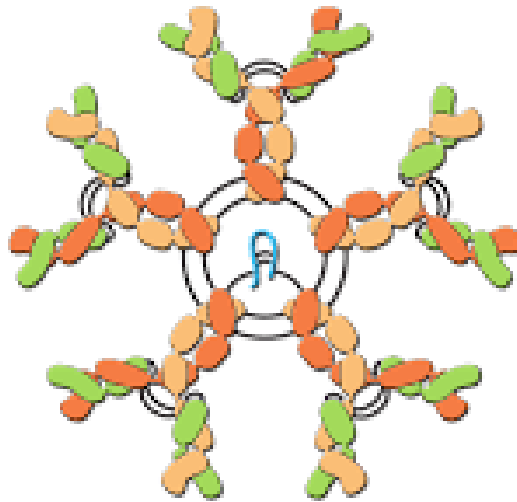
- Вариабельные домены легкой и тяжелой цепи совместно образуют участок, который специфически связывается с антигеном. Это **антигенсвязывающий центр молекулы Ig. или паратоп.**
- **Гипервариабельные области** тяжелой и легкой цепи определяют индивидуальные особенности строения антигенсвязывающего центра для каждого клона Ig и многообразие их специфичностей.



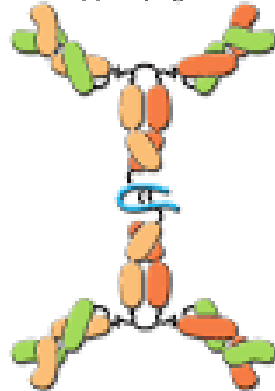
Мономер: IgG, IgD, IgE



Пентамер IgM

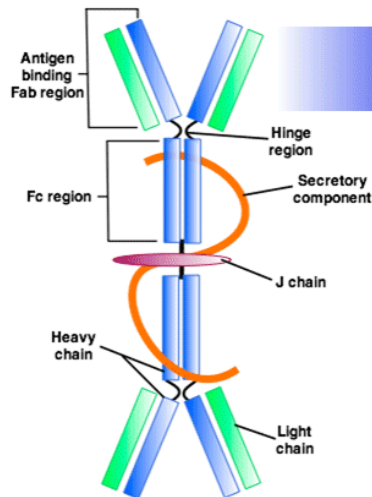


Димер IgA



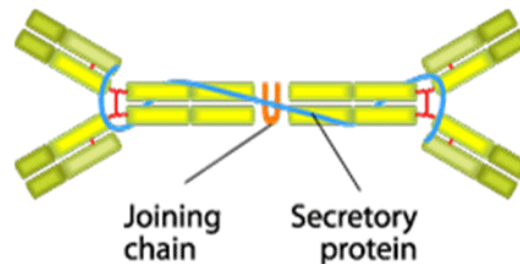
Дополнительные полипептидные цепи

- ❖ В структуре молекул Ig обнаруживают **дополнительные полипептидные цепи**.
- ❖ Так, **полимерные молекулы IgM и IgA** содержат **J-пептид** (от англ. join — соединяю).
- ❖ Молекулы **секреторных Ig** в отличие от сывороточных обладают особым **S-пептидом** (от англ. secret — секрет), т.е. секреторным компонентом. Он обеспечивает перенос молекулы Ig через эпителиальную клетку в просвет органа (транцитоз) и предохраняет ее в секрете слизистых от ферментативного расщепления.
- ❖ **Рецепторный Ig**, который локализуется на цитоплазматической мембране В-лимфоцитов и плазматических клеток, имеет дополнительный гидрофобный трансмембранный **M-пептид** (от англ. membrane — мембрана).



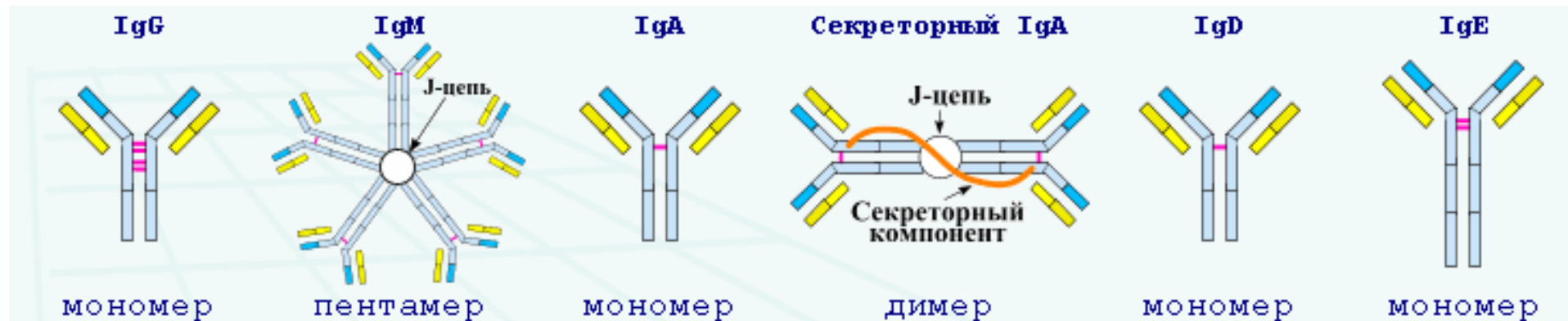
Immunoglobulin A

(IgA)



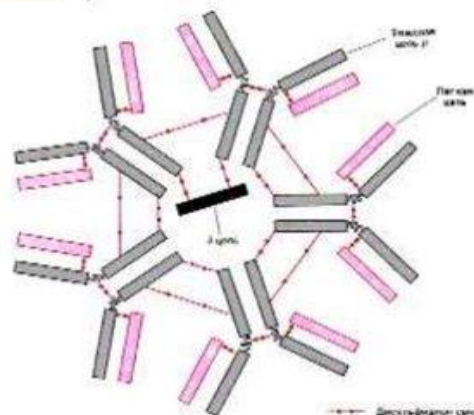
Классы иммуноглобулинов

- **Классы** иммуноглобулинов отличаются **строением тяжелых цепей**.
- **Тяжелых цепей известно 5 типов: α , γ , μ , ϵ и δ** (альфа, гамма, мю, эпсилон и дельта), которым соответствуют пять изотипов (классов) антител — **IgA, IgG, IgD, IgE и IgM**. Тяжелые цепи иммуноглобулинов обозначаются буквами греческого алфавита соответственно латинской аббревиатуре класса: IgG – γ -цепи, IgM – μ -цепи, IgA – α -цепи, IgE – ϵ -цепи, IgD – δ -цепи.
- **Легкие цепи бывают 2 типов: κ и λ** (каппа и лямбда).
- Антитела каждого изотипа отличаются от других функциями и особенностями структуры.
- В порядке снижения процентного содержания в сыворотке крови: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE
- В порядке времени начала синтеза: IgM, IgG, IgA.



Ig M (иммуноглобулин M) –

- ✓ макроглобулин, пентамер,
- ✓ на В-лимфоците -мономер
- ✓ период полураспада 5-8 дней,
- ✓ синтезируется на ранних стадиях иммунного ответа (первичный ИО)
- ✓ эффективно агглютинирует антигены: бактерии, нейтрализует вирусы
- ✓ активатор классического пути комплемента
- ✓ эффективный опсонин
- ✓ относятся специальные АТ : холодовые агглютинины, гетерофильные АТ и изогемагглютинин
- ✓ ИО на Т-независимые АГ , по преимуществу проявляется в синтезе IgM

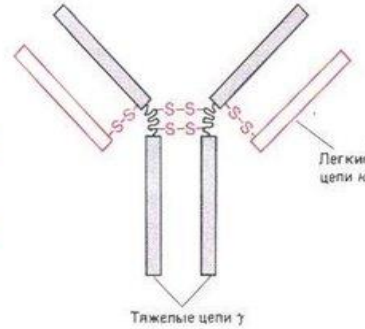


Иммуноглобулин M

- IgM- наиболее ранний класс антител, образующихся при первичном попадании антигена в организм
- Наличие IgM- антител к соответствующему возбудителю свидетельствует о свежем инфицировании (текущем инфекционном процессе)
- Антитела к антигенам грамотрицательных бактерий, жгутиковым антигенам- преимущественно IgM- антитела.
- IgM- основной класс иммуноглобулинов, синтезируемых у новорожденных и младенцев.
- IgM у новорожденных- это показатель внутриутробного заражения (краснуха, ЦМВ, токсоплазмоз и другие внутриутробные инфекции), поскольку материнские IgM через плаценту не проходят.

Ig G (иммуноглобулин G) –

- ✓ имеет 4 подкласса: IgG_1 , IgG_2 , IgG_3 , IgG_4 ,
- ✓ период полураспада 24 дня
- ✓ обеспечивает защиту от микроорганизмов и токсинов
- ✓ единственный класс АТ-нейтрализатор токсинов.
- ✓ важный противовирусный и противобактериальный фактор
- ✓ потенциальный опсонин
- ✓ главный участник вторичного ИО
- ✓ активирует компоненты комплемента
- ✓ проникает через плаценту (пассивный иммунитет новорожденным от 3 до 6 месяцев.)
- ✓ составляет 75% от всех Ig (от 8 до 17 г/л)



Подклассы IgG

- В зависимости от типа тяжелой цепи, IgG подразделяются на 4 подкласса: IgG_1 – IgG_4
- **IgG_1 (70%) > IgG_2 (20%) > IgG_3 (6%) > IgG_4 (4%)**
- Структура шарнирного участка заметно отличается у представителей различных подклассов иммуноглобулина G (наиболее длинный – у **IgG_3** , самый короткий – у **IgG_2**).
- В целом, гибкость и подвижность частей молекулы относительно друг друга у подклассов иммуноглобулина G снижается в ряду:

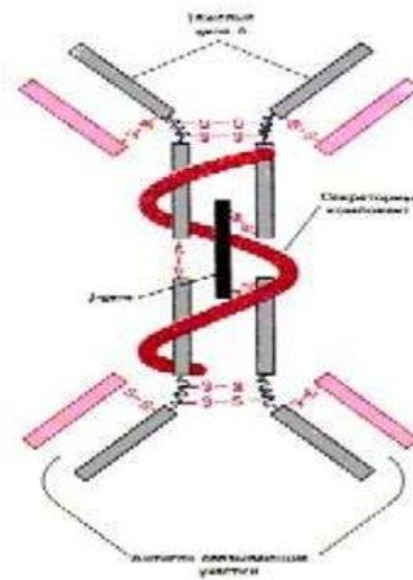
$IgG_3 > IgG_1 > IgG_4 > IgG_2$

Трансплацентарный перенос различных подклассов IgG

- Единственный Ig, проникающий через плаценту с помощью плацентарного FcRn-Re для IgG (защищает от катаболизма IgG) в III-триместре беременности
- Обеспечивает ребенка противoinфекционной защитой в течение нескольких месяцев после рождения (до наступления момента достаточного синтеза собственных IgG)
- Недоношенные дети имеют высокий риск развития инфекций в постнатальном периоде
- За исключением IgG_2 все подклассы IgG эффективно транспортируются к плоду
- Материнский IgG_2 содержит преимущественно АТ к бактериальным полисахаридам, поэтому ребенок недополучает антиполисахаридные антитела во время беременности и не синтезирует их на протяжении 2-х лет

Ig A(иммуноглобулин A) –

- ✓ Существует в двух формах: сывороточной и секреторной. Период полураспада 6 суток.
- ✓ Обеспечивает защиту слизистых оболочек от инфекции.
- ✓ Составляет 10-15% от всех иммуноглобулинов.
- ✓ **неэффективный опсонин и слабый активатор комплемента, но активный нейтрализатор бактериальных токсинов**
- ✓ **Взаимодействие IgA с рецепторами на эозинофилах ведет к их дегрануляции - важный элемент противогельминтной защиты!**

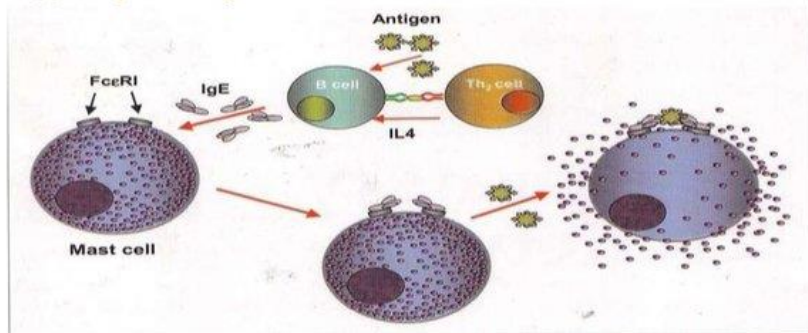


(SIgA) -содержит 2 IgA молекулы, соединенные специальной полипептидной цепью, и этот участок и называется секреторным.

- В секретах слизистых и желез (молозиво, женское молоко, слюна, секреты кишечника, бронхиального дерева и др.) содержится **секреторный Ig A (sIg A)** в наибольших концентрациях.
- Он состоит из двух мономеров IgA, соединенных **j-цепью и молекулы секреторного компонента**. Последний предохраняет иммуноглобулин от разрушающего действия различных ферментов, секретов слизистых оболочек.
- Секреторный компонент синтезируется в эпителиальных клетках слизистых. **sIg A** играет особую роль в обеспечении **местной защиты** от инфекций бактериальной природы. Он препятствует внедрению бактерий в эпителиальные клетки слизистых.
- **Дети** рождаются без IgA и **получают его с молоком матери**. Дети, находящиеся на естественном вскармливании, значительно реже болеют кишечными инфекциями и заболеваниями дыхательных путей по сравнению с детьми, получающими искусственное питание.

Ig E (иммуноглобулин E) —

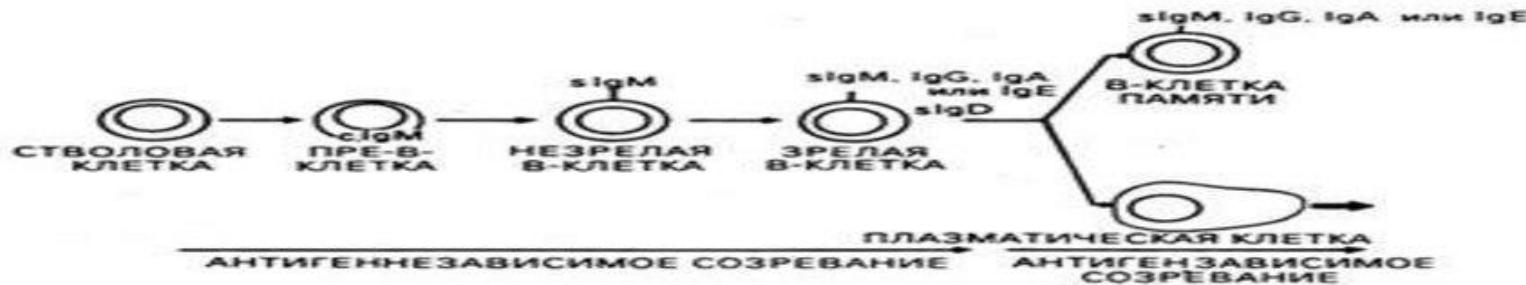
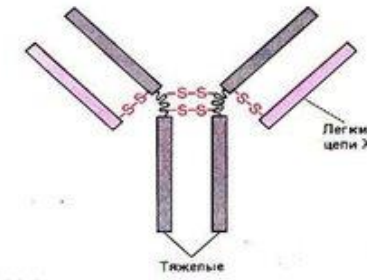
- ✓ Реагин, период полураспада – 2-5 суток
- ✓ Уровень в крови увеличивается при аллергических заболеваниях
- ✓ классические кожно-тропные АТ, играющие важную роль в реакциях анафилактической гиперчувствительности I типа
- Ig E — это поверхностный клеточный рецептор.
- Fc-фрагмент цепи IgE прочно связывается с Fcε-1 рецепторами тучных клеток (мастоцитов) и базофилов.
- Когда Fab-фрагмент этих, связанных с клеткой IgE специфически связывается с соответствующим АГ (аллергеном), происходит дегрануляция тучных клеток и высвобождение медиаторов анафилаксии.



- Ig E содержится в сыворотке в очень небольшом количестве.
- Ig E не активирует систему комплемента.
- Его особенность состоит в том, что он СПОСОБЕН ФИКСИРОВАТЬСЯ НА БАЗОФИЛАХ И ТУЧНЫХ КЛЕТКАХ, что объясняется наличием в большом количестве на указанных клетках рецепторов к Fc-фрагментам Ig E.
- При последующем соединении фиксированных на тучных клетках или базофилах Ig E с антигеном возникает дегрануляция этих клеток с высвобождением гистамина.
- Ig E называют цитотропным иммуноглобулином, или РЕАГИНОМ за способность фиксироваться на названных клетках.
- Он играет ведущую роль в патогенезе аллергических заболеваний (1 тип) и в противогельминтном иммунитете. Концентрация в сыворотке здоровых людей 0,000014 – 0,00045 г/л.

Ig D (иммуноглобулин D) –

- ✓ большая часть связана с поверхностной мембраной В-л,
- ✓ участвует в антигензависимой дифференцировке В-л
- ✓ резко увеличивается при беременности, миеломной болезни
- ✓ взаимодействие с БА3 и с ТК и стимуляция продукции IL-1, IL-4
- ✓ стимуляция мононуклеаров ПК к синтезу TNFα, IL-1b, рецепторного антагониста IL-1 (IL-1RA), IL-6, IL-10
- ✓ иммуномодуляторная молекула, способствующая иммунной защите, развитию воспаления, активации клеток врожденной ИС и продукции ими факторов, активирующих реакции адаптивного иммунитета.



- Молекулы IgD (вместе с IgM) присутствуют на поверхности В-лимфоцитов
- Составляет 0-1% сывороточных Ig, или 0,003-0,4 мг/л, время полураспада – 3 суток.
- Мономер с молекулярной массой 175 кДа и константой седиментации 7S.
- Бивалентен.
- Выполняет функцию рецептора на поверхности В-лимфоцитов.



Основная функция:

Ig G → вторичный иммунный ответ

Ig A → **IgAS** – местный иммунитет
слизистых оболочек

Ig M → первичный иммунный ответ

Ig D → **Ag**-распознающий рецептор
зрелых В-лимфоцитов

Ig E → анафилаксия

Свойства антител

специфичность - способность взаимодействовать только с комплементарным антигеном.

валентность - это количество антидетерминант в молекуле антитела; как правило они бивалентны, хотя существуют 5- и 10-валентные антитела.

Аффинность (сродство) - прочность связи между детерминантами антигена и антидетерминантами антитела.

Авидность (жадность) характеризует прочность связи антигена с антителом в реакции антиген-антитело (определяется аффиннитетом и валентностью антигена).

Антигенность антител

В молекуле иммуноглобулина различают 4 типа антигенных детерминант: видовые, изотипические, аллотипические и идиотипические.

- **Видовые** эпитопы характерны для иммуноглобулинов особей **одного вида**. Они определяются строением тяжелой и легкой цепей.
- **Изотипические** (групповые) эпитопы расположены в тяжелых цепях и подразделяют иммуноглобулины на 5 **изотипов** (классы IgA, IgG, IgD, IgE и IgM) и подклассы.
- **Аллотипические** эпитопы определяют индивидуальную специфичность - отдельные особи одного вида продуцируют отличающиеся варианты иммуноглобулинов (**аллотипы**) в пределах **одного изотипа** (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4).
- **Идиотипические** эпитопы – это специфичность, связанная со строением **активного центра**. Идиотип антитела (idiotypic- уникальный) – это уникальные вариабельные участки молекул иммуноглобулинов.



2. ВАЛЕНТНОСТЬ

✓ КОЛИЧЕСТВО ДЕЙСТВУЮЩИХ
ПАРАТОПОВ

✓ $Ig\ G \Rightarrow 2$

✓ $Ig\ A \Rightarrow 2 (4 - IgAS)$

✓ $Ig\ M \Rightarrow 10$

✓ $Ig\ D \Rightarrow 2$

✓ $Ig\ E \Rightarrow 1$ (реагин)

Аффинность – сродство антигенсвязывающего участка антитела к эпитопу антигена

Низкая
аффинность



Высокая
аффинность



Авидность

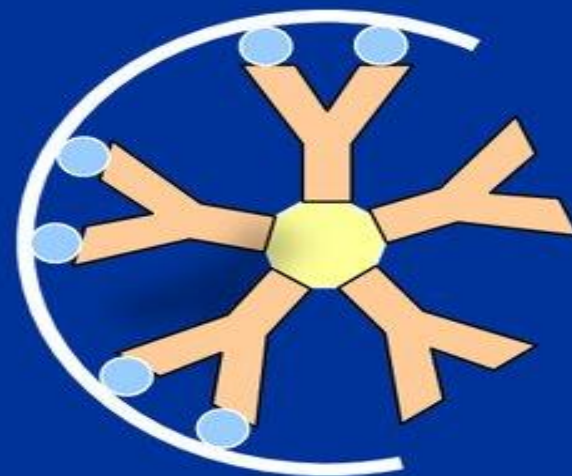
- Суммарное сродство всех антигенсвязывающих участков антитела и эпитопов антигена



Аффинность



Авидность



Авидность

Динамика антителообразования

- **Антителопродукция** в ответ на антигенный стимул имеет характерную динамику. Ее можно проследить на примере сывороточных Ig .
- **Выделяют**
 - латентную (индуктивную),
 - логарифмическую,
 - стационарную фазы и
 - фазу снижения.



Динамика антителообразования при первичном и вторичном иммунном ответе

- Первичный иммунный ответ
 - Латентная фаза (3-5 суток)
 - Логарифмическая фаза (7-15 суток)
 - Стационарная фаза (15-30 суток)
 - Фаза снижения (1-6 мес)
- Вторичный иммунный ответ
 - Латентная фаза (1-2 суток)
 - Логарифмическая фаза (2-7 суток)
 - Стационарная фаза (неск.мес или лет)
 - Фаза снижения (неск.мес.или лет)



Нормальные антитела

Направленность

- изогемагглютинины (против эритроцитарных Ag групп крови системы АВ0),
- против бактерий кишечной группы,
- против кокков,
- против некоторых вирусов



Моноклональные антитела

- ✓ антитела, продуцируемые одним клоном плазмочитов.
- ✓ *Главное достоинство* — высокая специфичность

Полные и неполные антитела

- **Полные АТ** – способны образовывать в РА или РП хорошо различимую глазом макромолекулярную структуру гигантского иммунного комплекса. Полимерные молекулы IgM, некоторые IgA и IgG.
- **Неполные антитела** лишены такой способности несмотря на то, что они специфически связываются с АГ (непреципитирующие или блокирующие АТ).
- Причины: **экранирование** или **дефект** второго антигенсвязывающего центра, недостаточное число или экранирование антигенных детерминант на молекуле АГ.
- Выявление – **реакция Кумбса** (использование «вторых», антииммуноглобулиновых АТ).

Иммунологическая память

Способность иммунной системы отвечать на вторичное проникновение антигена быстрым развитием специфических реакций по типу вторичного иммунного ответа

Механизмы иммунологической памяти:

1. Т- и В-клеткам памяти, которые после 2-3 делений переходят в состояние покоя и циркулируют в организме.
2. Длительное сохранение антигена в организме, что поддерживает в напряжении иммунную систему



Т- и В-клетки памяти

- Долгоживущие лимфоциты (CD8+,CD4+Th1,CD4+Th2, В-л), **примированные АГ**, но не достигшие стадии дифференцировки в клетку-эффектор
- Экспрессируют CD45RO ,CD44 которые поддерживают их длительную рециркуляцию и самоподдержание
- При повторном контакте с тем же АГ формируют быстрый и активный ответ за счет аутоstimуляции секретируемым ИЛ2

Т-клетки памяти могут формировать и при отсутствии контакта с чужеродными АГ:

- У здорового новорожденного – их до 20%,
- Образуются после лимфопении при регенерации иммунной системы
- С возрастом их количество растет, а спектр антигенного распознавания сужается

Иммунологическая толерантность

- **Иммунологическая толерантность** - явление, противоположное иммунному ответу и иммунологической памяти: на введение АГ вместо выработки иммунитета в организме развиваются ареактивность, инертность, отсутствие ответа на АГ.
- **Иммунологическую толерантность** вызывают АГ, которые получили название **толерогенов**.
- Ими могут быть практически все АГ, однако наибольшей толерогенностью обладают **полисахариды**.

Иммунологическая толерантность

- **Иммунологическая толерантность** бывает врожденной и приобретенной.
- Примером **врожденной толерантности** является отсутствие реакции иммунной системы на свои собственные АГ.
- **Приобретенную толерантность** можно создать, вводя в организм вещества, подавляющие иммунитет (**иммунодепрессанты**), а также путем введения АГ в эмбриональный период или в первые дни после рождения человека или животного.
- Возникновение толерантности происходит в результате блокирования или элиминации **антигенспецифичных Т-хелперов**.

Иммунодефициты

- **Первичные, или врожденные иммунодефициты (ПВД)** – наследственные заболевания, связанные с дефектами (делеция, транслокация, точечная или блоковая мутация) тех или иных генов.
- **Вторичные, или приобретенные иммунодефициты (ВИД)** – возникают, если здоровый от рождения организм подвергается определенным патогенным воздействиям, которые вызывают функциональный «парез» или гибель лимфоцитов.

Классификация первичных иммунодефицитов

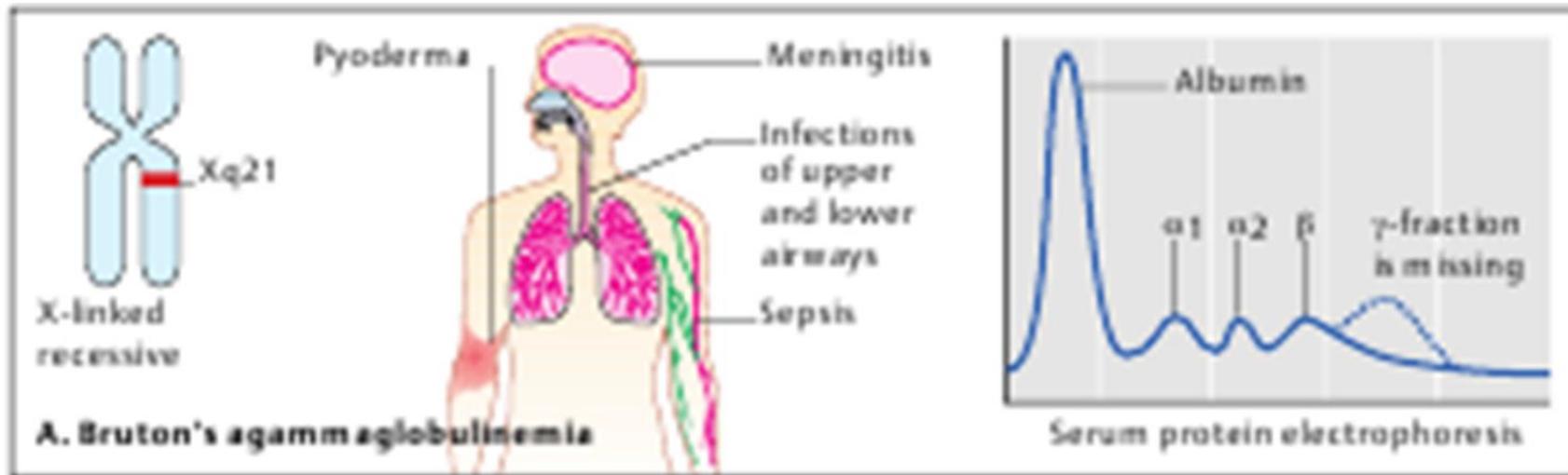
- Недостаточность механизмов врожденного иммунитета.
- Первичная В-клеточная недостаточность (дефицит иммуноглобулинов)
- Первичная Т-клеточная недостаточность
- Комбинированные Т- и В-дефициты.
- Другие типы комбинированных иммунодефицитов

ПИД с недостаточностью механизмов врожденного иммунитета

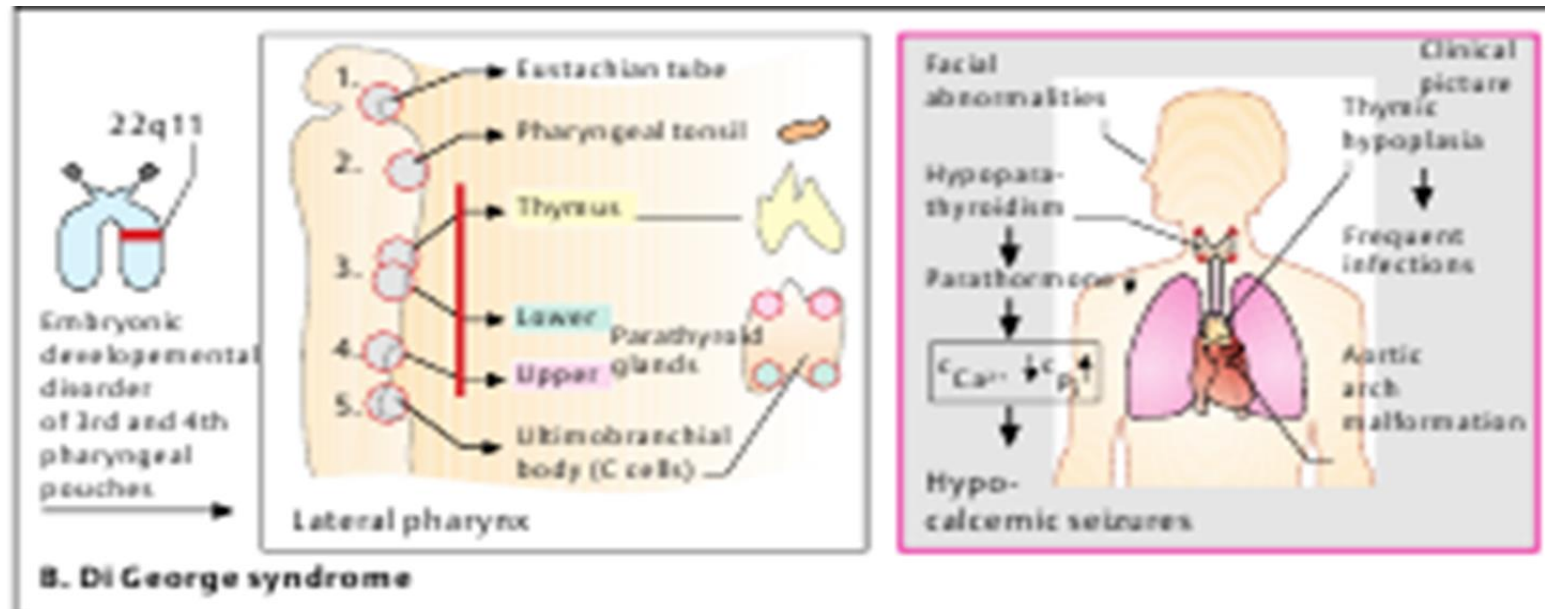
- *Дефекты фагоцитарных клеток:* недостаточность численности нейтрофилов, дефекты функции фагоцитов (хронический гранулематоз, б-нь Чедиака-Хигаши), недостаточность адгезии лейкоцитов .
- *Дефекты системы комплемента:* недостаточность маннозосвязывающего лектина (нарушение лектинового пути активации комплемента), недостаточность компонентов комплемента C3 (нарушение опсонизирующей и хемоаттрактивной активности), C5-C8 (повышенная чувствительность к нейссериям), C1-ингибитора (ангионевротический отек).

ПИД с В-клеточной недостаточностью

- *Х-сцепленная агаммаглобулинемия Брутона* (отсутствуют периферические В-лимфоциты, нет IgM и IgA, IgG мало).
- *Х-сцепленная агаммаглобулинемия с синдромом гиперпродукции IgM* (нет IgG, IgA и IgE, повышен уровень IgM).
- *Дефицит иммуноглобулина А.*
- *Общий переменный иммунодефицит* (снижены уровни IgG и IgA, в 50% случаев – и IgM. Число В-лимфоцитов в крови в норме).



- *Синдром Ди Джорджи* - аплазия или гипоплазия тимуса, и как следствие, отсутствие в крови Т-лимфоцитов, отсутствие паращитовидных желез, пороки сердечно-сосудистой системы.
- *Синдром Нозелофа* – нарушение развития тимуса.
- *Первичная дисфункция Т-клеток* - Т-клетки присутствуют в периферической крови, но наблюдается дефект тирозиназы или недостаточность продукции ИЛ2.



Вторичные иммунодефициты (ВИД)

Причинами развития ВИД являются:

- Факторы, вызывающие обратимые дисфункции (иммунодефициты) иммунной системы;
- Факторы, вызывающие физическую «ампутацию» в той или иной степени лимфоидной ткани (и следовательно, необратимый иммунодефицит).

Факторы , вызывающие обратимые ВИД

- Голодание или дефицит в диете жизненно важных компонентов;
- Курабельные болезни метаболизма (диабет, синдром Иценко-Кушинга и др.);
- Психическая депрессия;
- Курабельная ожоговая болезнь;
- Временный дистресс любой природы.

Факторы , вызывающие необратимые ВИД

- ВИЧ-инфекция;
- Повреждение иммунной системы при других инфекциях (корь, гепатиты, ЦМВ-инфекция, краснуха, инфекция, вызванная вирусом Эпштейн-Барр, стафилококковые инфекции, туберкулез, лепра, кокцидиомикоз, аспергиллез и др.);
- Ионизирующая радиация в запороговых дозах;
- Химические вещества с лимфотоксическим действием;
- Лимфопролиферативные заболевания и некоторые другие злокачественные опухоли.

Классификация ВИД

- *Физиологические*: новорожденности, пубертантного периода, беременности и лактации, старения, биоритмичности.
- *Экологические*: сезонные, эндогенные интоксикации, радиационные, СВЧ.
- *Патологические*: постинфекционные, стрессовые, регуляторно-метаболические, медикаментозные, онкологические.
- *По времени возникновения*: антенатальные, перинатальные, постнатальные.
- *По клиническому течению*: компенсированная, субкомпенсированная и декомпенсированная формы.

Аутоиммунные процессы

- Развитие аутоиммунных процессов обусловлено аутореактивными компонентами иммунной системы.
- Различают аутоиммунные реакции и аутоиммунные заболевания.
- **Аутоиммунные реакции** направлены на удаление отмирающих, стареющих, больных, модифицированных какими-либо воздействиями клеток.
- **Аутоиммунные болезни** – это те, в патогенезе которых компоненты иммунной системы взаимодействуют с собственными здоровыми клетками и тканями.

Классификация аутоиммнных болезней

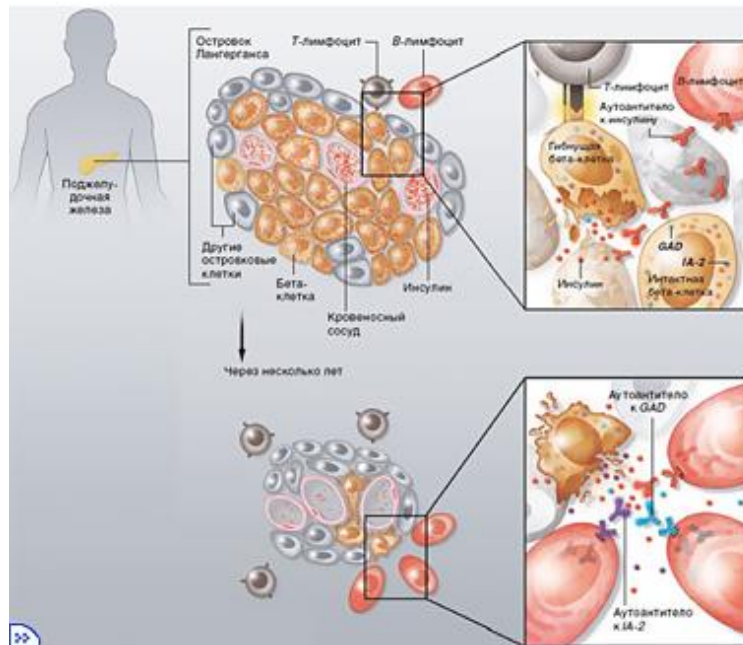
- *Органоспецифические* – аутоиммунные реакции специфичны к одному или группе структурных элементов клеток и тканей одного органа. Чаще всего это забарьерные антигены, толерантность к которым отсутствует, напр. при тиреоидите Хашимото.
- *Органонеспецифические* – аутоиммунные реакции специфичны к структурным элементам клеток и тканей данного или другого организма, имеющего перекрестные антигены, напр. антинуклеарные антитела при системной красной волчанке.

Аутоиммунные болезни, обусловленные комплексами аутоантиген-аутоантитело

- Системная красная волчанка (СКВ) - образуются антитела к растворимым компонентам клеток и тканей, в первую очередь, к двухцепочечной ДНК, а образующиеся комплексы откладываются во многих органах, чаще всего в почках, сосудах, суставах.



Системная красная волчанка -
начало и итог заболевания



Сахарный диабет 1 типа

Ревматоидный артрит



▲ Figure 18.9 The crippling distortion of joints characteristic of rheumatoid arthritis.

Рассеянный склероз

Дегенеративное заболевание, поражающее центральную нервную систему

- Иммунная система атакует нервные клетки
- На месте повреждения образуется рубцовая ткань, затрудняющая прохождение нервного сигнала

Здоровый миелин

Нейрон

Нервные волокна, которые передают нервные импульсы

Разрушенная или поврежденная миелиновая оболочка

Нервные сигналы замедляются или блокируются



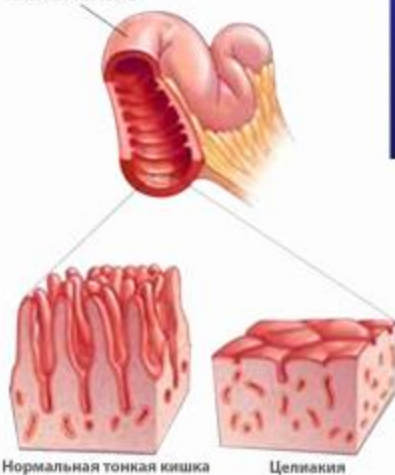
Болезнь Крона

Воспалительные заболевания кишечника



Целиакия

Тонкая кишка



Нормальная тонкая кишка

Целиакия



Синдром Шегрена (вторичный «сухой» синдром)

Синдром Шегрена — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез, главным образом слюнных и слезных.



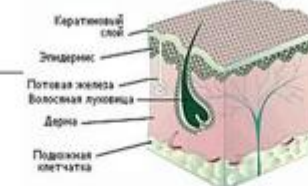
Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото)



- Клинически болезнь проявляется в виде диффузного увеличения щитовидной железы со снижением ее функции.
- У девочки увеличение щитовидной железы III степени.

Псориаз

Здоровая кожа



Псориаз



Гиперчувствительность

- явление чрезмерного или неадекватного проявления реакций приобретенного иммунитета

Понятие об аллергии

- **Гиперчувствительность** – чрезмерное или неадекватное проявление реакций приобретенного иммунитета. В основе лежит полезный в норме для организма иммунный ответ, но действующий неадекватно, иногда с развитием воспаления и повреждением тканей.
- Впервые понятие «**аллергия**» от греч. *allos* — иной и *ergon* — действие) было введено в практику французским ученым **К. Пирке** (1906). Он понимал **аллергию как измененную реакцию макроорганизма на повторное введение антигена**. При этом к аллергии относил как гипер-, так и гипореактивность.
- Современный термин понимает **аллергию как повышенную извращенную реакцию макроорганизма на повторный контакт организма с антигеном (аллергеном)**.

Аллергены



- Это вещества антигенной или гаптенной природы, вызывающие аллергию
- По химическому составу:
 - белки
 - белково-полисахаридные и белково-липидные комплексы
 - сложные соединения небелковой природы (полисахариды)
 - простые химические вещества
 - отдельные химические элементы (бром, никель, марганец и др.)

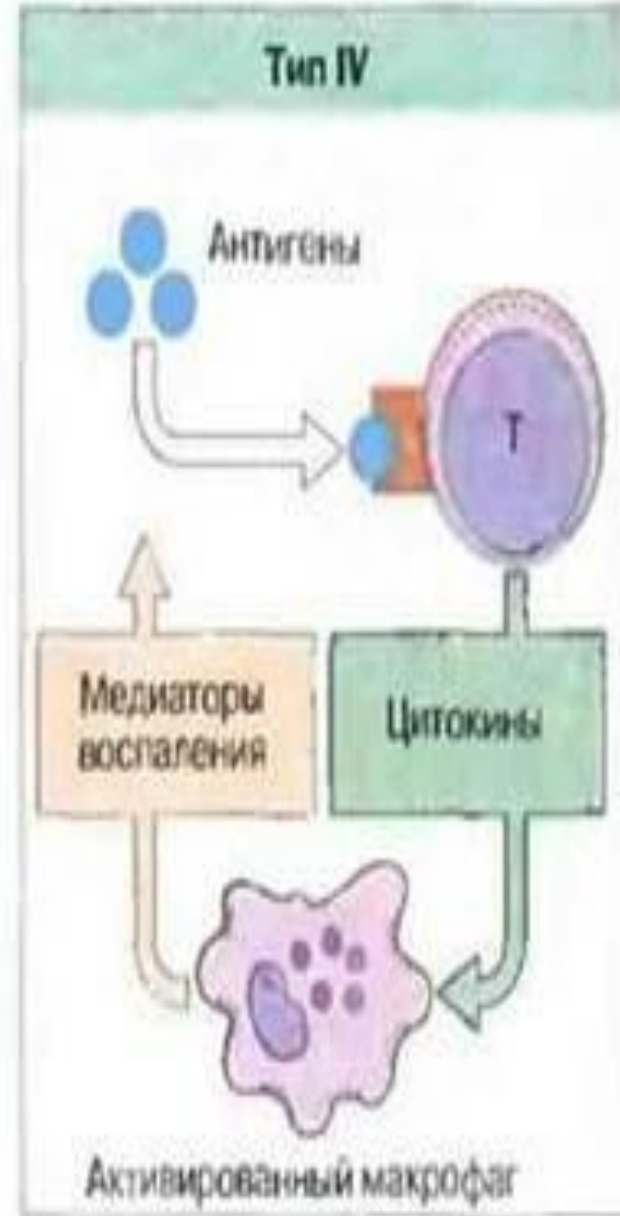
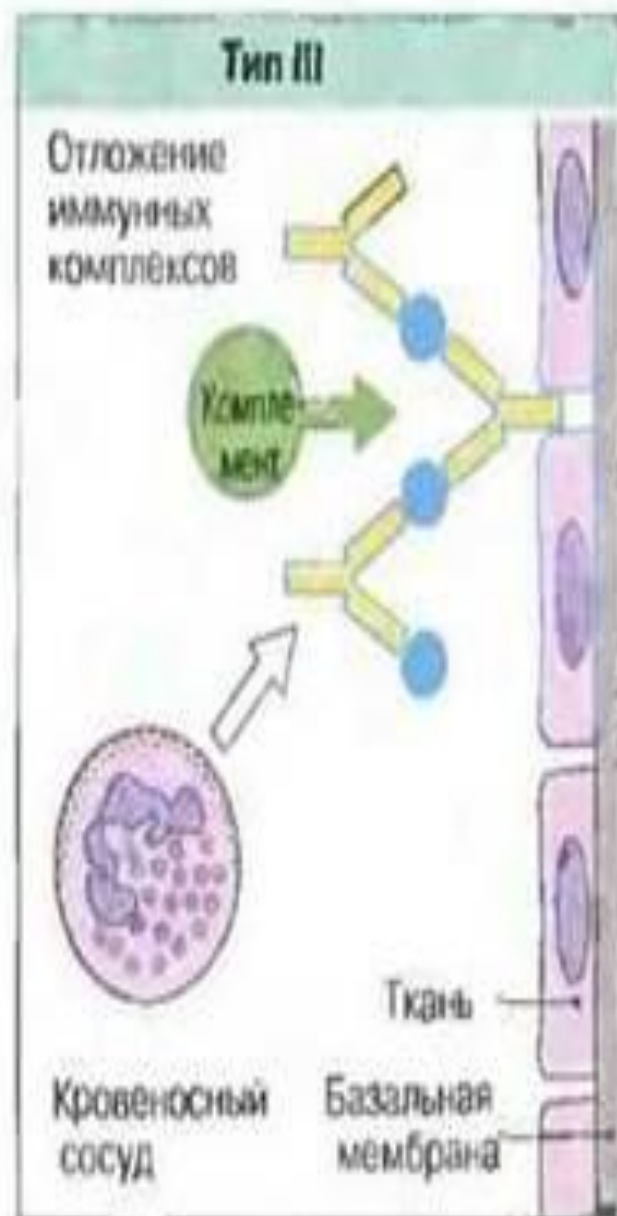
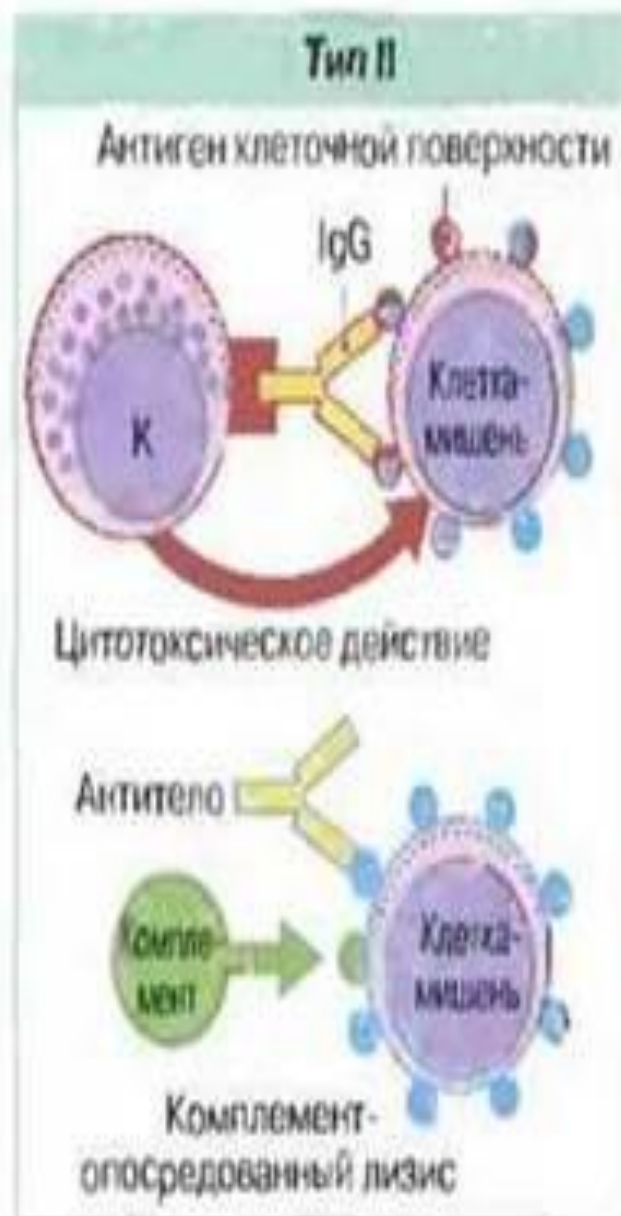
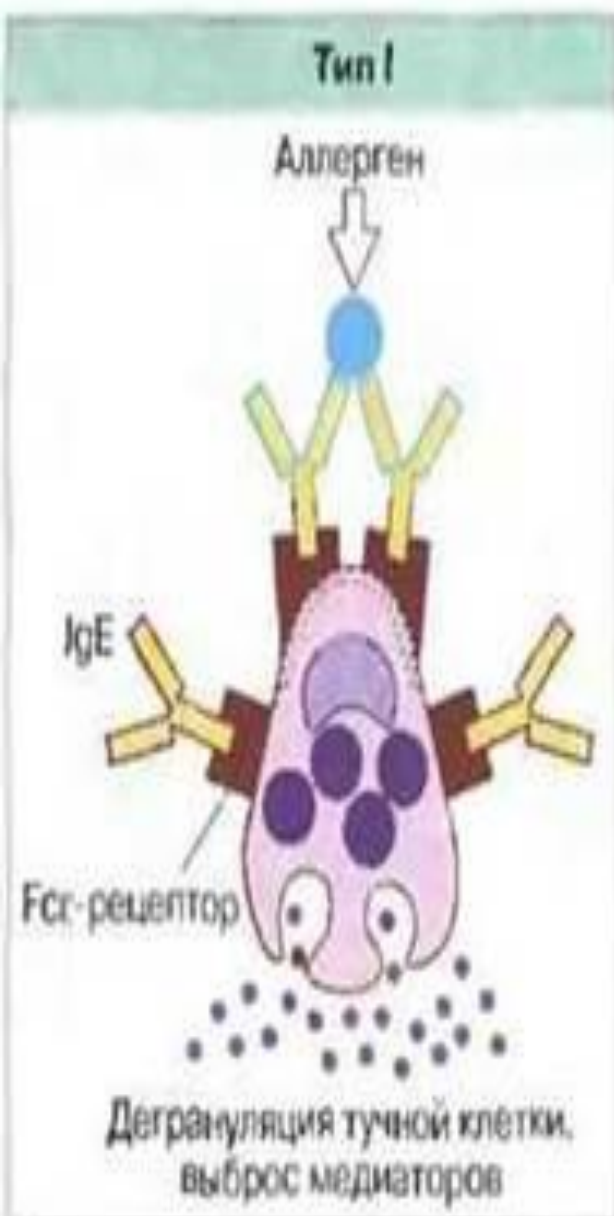
Типы аллергических реакций

Аллергические реакции		Примеры	Механизм
I типа	Немедленного типа	Анафилаксия Крапивница Отек Квинке	Реакция антигена с IgE на тучных клетках, выброс медиаторов воспаления из тучных клеток
II типа	Цитотоксические	Аутоиммунная гемолитическая анемия Интерстициальный нефрит	Реакция IgG или IgM с антигеном на поверхности клетки, активация комплемента
III типа	Имунокомплексные	Сывороточная болезнь Васкулит Гемолитическая анемия	Образование иммунных комплексов, активация комплемента и миграции нейтрофилов
IV типа	Замедленного типа	Аллергический контактный дерматит Фотодерматит	Реакция Т-лимфоцитов с антигеном на поверхности клетки

Основные типы реакции гиперчувствительности (P. Gell, R. Coombs, 1969)

Показатель	Тип I	Тип II	Тип III	Тип IV
Название реакции	Анафилактическая (гиперчувствительность немедленного ответа)	Цитотоксическая	Иммунокомплексная	Гиперчувствительность замедленного типа
Антиген	Растворимый, обычно экзогенный	Связан с поверхностью клетки	Внеклеточный, растворимый	Растворимый, презентуется антигенпрезентирующими клетками
Антитело	IgE, IgG4-антитела	Антитела субтипов IgG1, IgG3	Обычно IgG-антитела	Антител нет, TCR
Эффекторный механизм	Выброс активных молекул тучными клетками	Комплемент-зависимый цитолиз	Реакция на отложение иммунных комплексов	Клеточноопосредованная реакция (эффекторы - макрофаги)
Срок развития реакции	Ранняя фаза 5-30 мин, последняя фаза – от 2 часов до 2 суток	2-5 час	3-8 час	24-48 час
Примеры	Атопическая бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз, атопический дерматит, анафилактический шок, крапивница и др.	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, некоторые формы миокардитов	Иммунокомплексный гломерулонефрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит	Контактный дерматит, некоторые формы лекарственной аллергии, реакции на туберкулин, ревматоидный артрит, гранулемы при шистосоматозе

Четыре типа реакций гиперчувствительности



Гиперчувствительность немедленного типа (ГНТ)

- ГНТ - гиперчувствительность, обусловленная антителами (IgE, IgG, IgM) против аллергенов. Развивается через несколько минут или часов после повторного воздействия аллергена: расширяются сосуды, повышается их проницаемость, развиваются зуд, бронхоспазм, сыпь, отеки. Поздняя фаза ГНТ дополняется действием продуктов эозинофилов и нейтрофилов.
- К ГНТ относятся следующие типы реакций :
 - I тип — медиаторный (анафилактический)
 - II тип — цитотоксический
 - III тип — иммунокомплексный

I тип реакций гиперчувствительности – анафилактический (медиаторный)

- Возникает на экзогенные Т-зависимые аллергены (лекарственные, пищевые, пыльцевые, микробные).
- При первичном контакте с аллергеном образуются **IgE**, концентрация которого превышает в 20-40 раз норму. **IgE прикрепляются Fc-фрагментом к тучным клеткам и базофилам** шоковых органов (слизистые оболочки, соединительная ткань разных органов).
- **Повторно введенный антиген** перекрестно связывается с IgE на клетках, вызывая их **дегрануляцию, выброс гистамина и других медиаторов** аллергии.

Стадия разрешения I типа ГНТ

- **Иммунологическая фаза** - При повторном поступлении аллергена на тучных клетках и базофилах образуются комплексы аллерген-IgE, вызывающие изменения свойств ЦПМ.
- **Патохимическая фаза**– наступает после дегрануляции базофилов и тучных клеток. Из гранул в ткани выбрасываются биологически активные медиаторы: гистамин, серотонин, ацетилхолин, гепарин, лейкотриены, простагландины, ферменты и цитокины (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, ФНО-альфа).
- **Патофизиологическая фаза**– Перечисленные компоненты вызывают сокращение гладких мышц, ослабление сердечной деятельности, развитие коллапса, повышение сосудистой проницаемости, отек, зуд и т. д.

Клинические проявления гиперчувствительности 1 типа

- **Атопия**— наследственная предрасположенность к развитию ГНТ, обусловленная повышенной выработкой IgE-антител к аллергену, повышенным количеством Fc-рецепторов для этих антител на тучных клетках, особенностями распределения тучных клеток и повышенной проницаемостью тканевых барьеров.
- **Формы атопий – бронхиальная астма, крапивница, сенная лихорадка (аллергический ринит), отек Квинке, детская экзема.**

Кожные пробы с атопическими аллергенами. Скарификационная кожная проба. Аллергены – пыльцевые, бытовые, пищевые, эпидермальные и др. Реакцию учитывают через 15—20 мин после внесения в царапину аллергена: при положительной реакции появляется волдырь (от 2 до 10 мм и более) с гиперемией; при отрицательной реакции — волдырь, выраженная гиперемия отсутствуют.

- **Анафилактический шок**— алергенами чаще выступают лекарства, яд пчел. Протекает остро с развитием коллапса, отеков, спазма гладкой мускулатуры, потерей сознания, часто заканчивается смертью.

1 тип гиперчувствительности можно пассивно перенести с помощью антител.

Впервые пассивный перенос иммунореагента аллергии с сывороткой крови больного продемонстрировал Праустниц. Он вводил в собственную кожу сыворотку крови Кюстнера, страдавшего аллергией к рыбе. Введение в тот же участок кожи аналогичного аллергена приводило к развитию волдырей. Данная проба получила название реакция Праустница - Кюстнера: IgE-антитела к аллергену, введенные от больного здоровому животному, фиксируются на тучных клетках и при последующем введении аллергена происходит его связывание с данными тучными клетками с освобождением гистамина и других активных субстанций.

Признаки и симптомы анафилаксии



МЕТОД БЕЗРЕДКО

I. Внутрикожно в сгибательную поверхность предплечья — 0,1 мл разведенной в 100 раз лошадиной сыворотки. Наблюдают за реакцией 30 мин:

1. «—» проба — папула до 0,9 см
2. «+» проба — папула 1 см и более

II. Подкожно в плечо — 0,1 мл неразведенной ПДС при «—» внутрикожной пробе. Наблюдение 30 мин.

III. Внутримышечно — лечебную дозу ПДС при отсутствии симптомов анафилактического шока.

II тип ГНТ (цитотоксический)

- Развивается на простые химические вещества, лекарства, бактериальные, вирусные антигены, которые сорбируются или связываются мембранами клеток, а также аутоантигены.
- При первичном контакте с аллергеном образуются антитела классов **IgG и IgM, способные активировать систему комплемента** по классическому пути.
- На стадии разрешения аллерген, расположенный на клетке, «узнается» указанными антителами. При взаимодействии **«клетка-антиген-антитело» происходит активация комплемента и разрушение клетки** (комплементзависимый цитолиз).
- Помимо комплемент-зависимого цитолиза лизис клеток-мишеней может так же быть вызван фагоцитами и естественными киллерами, несущими на мембране рецепторы к Fc-фрагменту антитела.

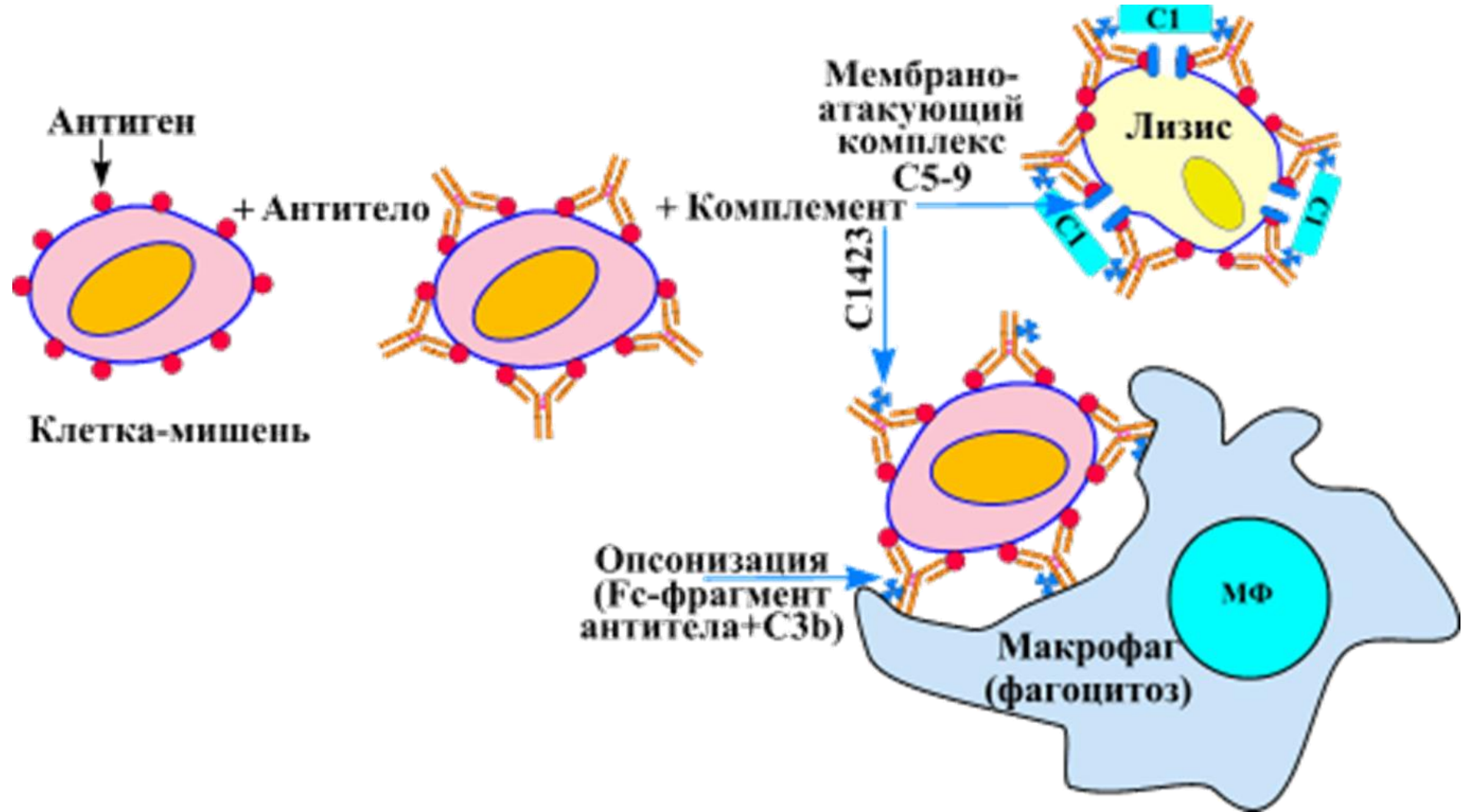
СТАДИЯ РАЗРЕШЕНИЯ II ТИПА ГНТ

1. **Иммунологическая фаза** - IgM и IgG связываются Fab-фрагментами с АН, находящимся на мембранах клеток (клетки крови, гепатоциты, клетки эндотелия сосудов, эпителия почек)
2. **Патохимическая фаза** - комплекс «клетка-АН+АТ» активирует систему комплемента → образование МАК → образование анафилатоксинов (C3a, C5a, Ba), действие перфорина
3. **Патофизиологическая фаза – цитолиз клеток-мишеней различных органов**

Механизмы цитолиза:

- А. комплементзависимый
- Б. АЗКЦ, опосредуемая фагоцитами, несущими на мембране рецепторы к Fc-фрагменту АТ
- В. ЕКК

Механизм реакций гиперчувствительности II типа

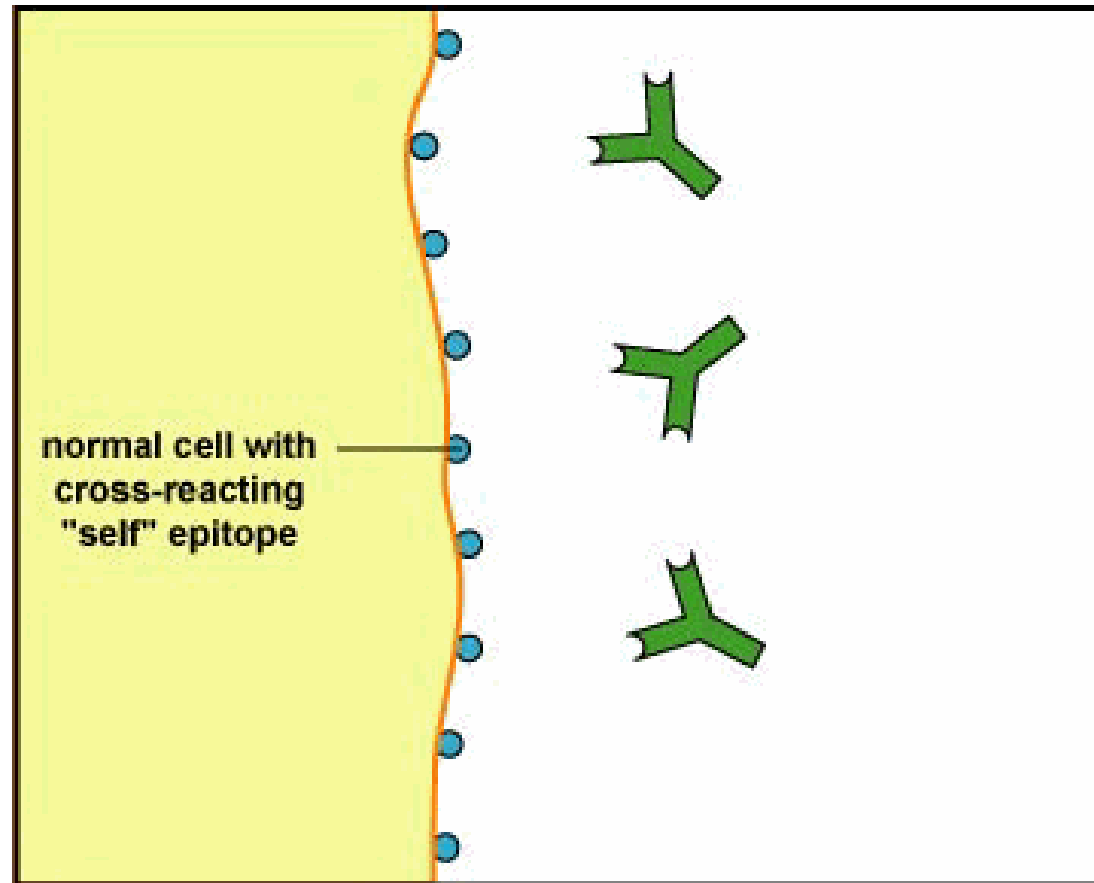


Клинические проявления гиперчувствительности II типа

Некоторые аутоиммунные болезни, обусловленные появлением аутоантител к антигенам собственных тканей: злокачественная миастения, аутоиммунная гемолитическая анемия, вульгарная пузырчатка, нефрит, аутоиммунный гипертиреозидизм, инсулинозависимый диабет II типа.

Лекарственно-индуцируемые гемолитическая анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения сопровождаются появлением антител против лекарства — гаптена и цитолизом клеток, содержащих этот антиген.

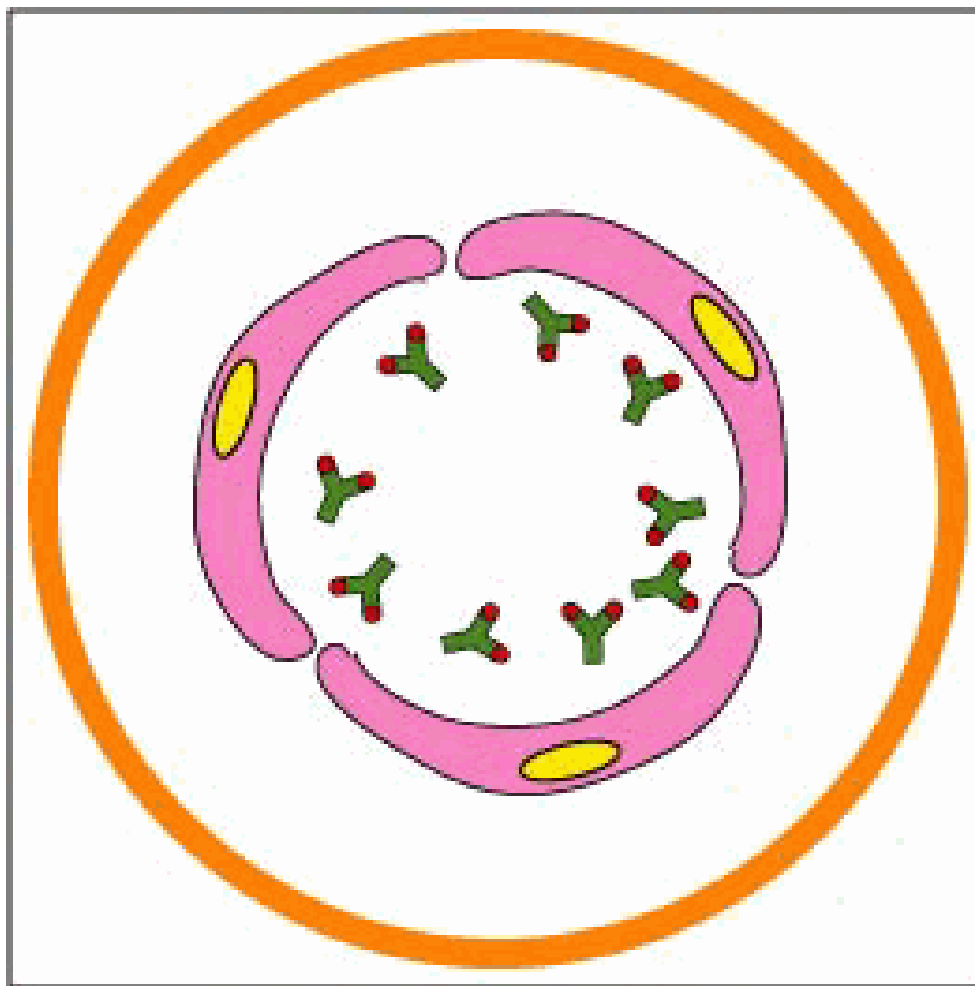
II –тип реакций гиперчувствительности - цитотоксический



III тип ГНТ (иммунокомплексный)

- Развивается на многие гетеро-, алло-, и аутоаллергены, длительно и в больших количествах циркулирующих в организме. Может быть обусловлена многими микроорганизмами и имеет место при хронических бактериальных, вирусных, грибковых, протозойных инфекциях.
- При первичном контакте с аллергеном синтезируются антитела классов IgG, IgM, IgA.
- На стадии разрешения антитела образуют с растворимыми антигенами иммунные комплексы, которые активируют комплемент. При избытке антигенов или недостатке комплемента иммунные комплексы откладываются на стенке сосудов, базальных мембранах, т. е. структурах, имеющих Fc-рецепторы. Развивается воспалительная реакция.

III –тип реакций гиперчувствительности - иммунокомплексный



Клинические проявления гиперчувствительности III типа

- Реакция может быть общей (например, сывороточная болезнь) или вовлекать отдельные органы, ткани, включая кожу (системная эритематозная волчанка, реакция Артюса), почки (нефрит), легкие (например, аспергиллез) или другие органы.
- Поскольку место фиксации иммунных комплексов внутренняя оболочка сосудов, то основной клинический синдром – васкулиты различной локализации.
- Когда аллергеном являются чужеродные сыворотки, некоторые лекарства развивается сывороточная болезнь. Иммунные комплексы, откладываются в стенках кровеносных сосудов и тканях. Развиваются системные васкулиты, артриты (отложение комплексов в суставах), нефрит (отложение комплексов в почках).
- Реакция Артюса развивается при повторном введении антигена, который локально образует иммунные комплексы с ранее накопившимися антителами. Проявляется отеком, геморрагическим воспалением и некрозом.

Гиперчувствительность замедленного типа (IV тип)

- Развивается по механизму клеточного иммунного ответа. Обусловлена (фаза сенсibilизации) взаимодействием аллергена с макрофагами и Th1-лимфоцитами, стимулирующими клеточный иммунитет, заканчивающийся образованием Т-эффекторов и Т-киллеров.
- Аллергенами чаще всего являются: простые химические вещества (гаптены), микробные аллергены, лекарства, аутоаллергены.
- Фаза разрешения развивается через 1—3 суток после повторного попадания аллергена.

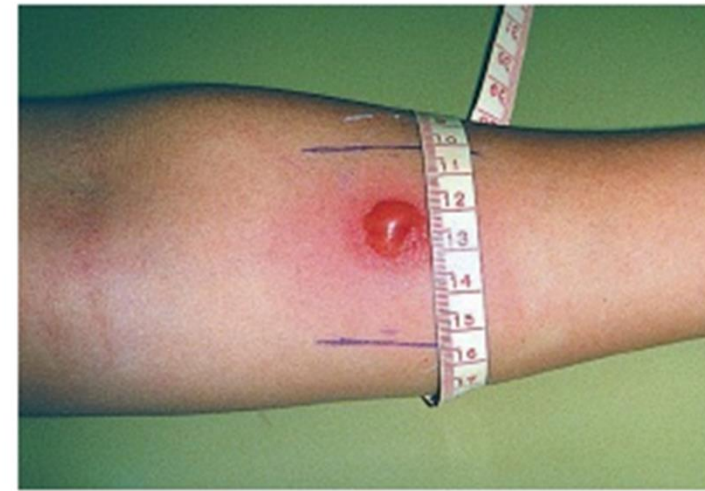
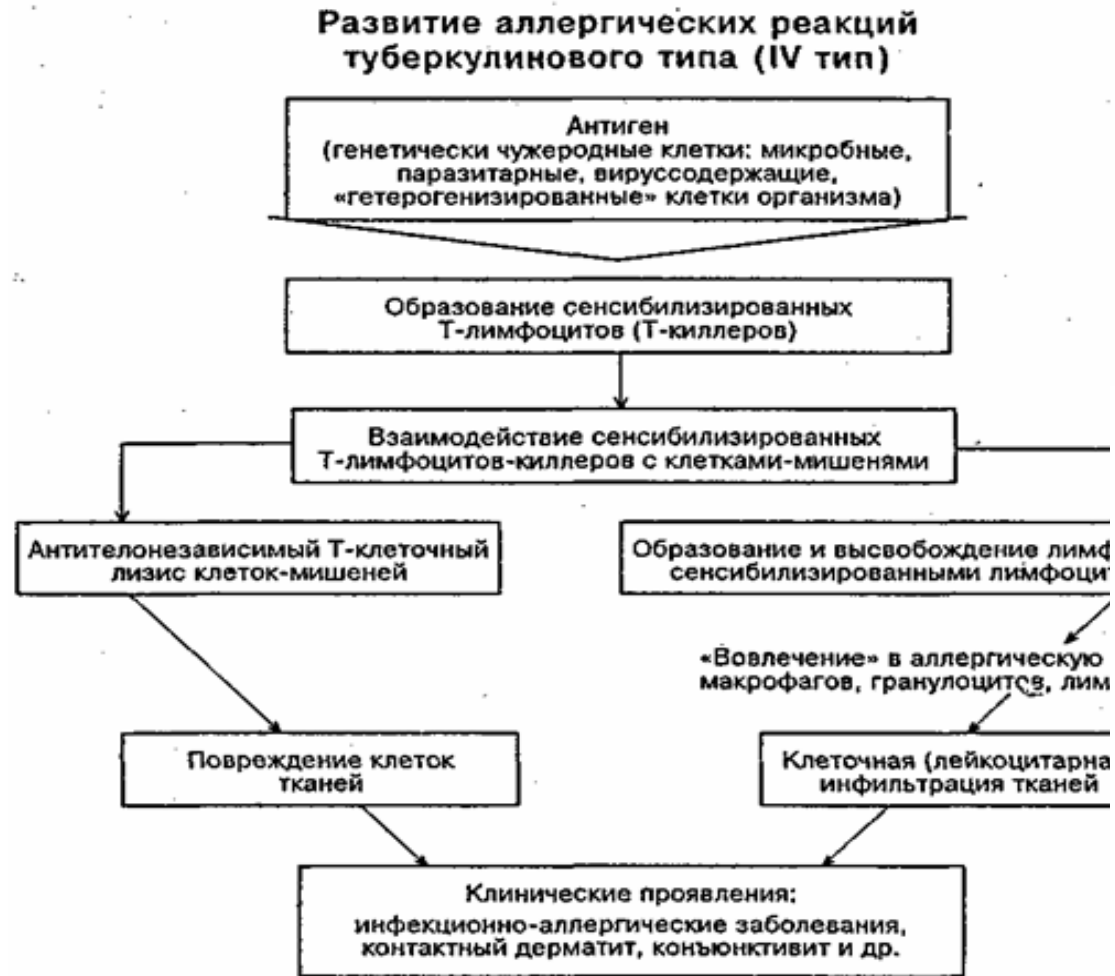
Формы гиперчувствительности IV типа

Форма ГЗТ		аллерген	гистология	клиника
<u>Контактная</u>		Простые хим. вещества (гаптены)	Лимфоциты, макрофаги	Контактный дерматит, экзема, отеки
<u>Инфекционная</u>	<u>Туберкулиновая</u>	Микробные (туберкулез, проказа, бруцеллез)	Лимфоциты, моноциты, макрофаги	Местный инфильтрат
	<u>Гранулема-тозная</u>	Микробные (туберкулез, проказа, сифилис)	Макрофаги, эпителиоидные клетки, гигантские клетки, фиброз	Гранулема, уплотнение в легких, коже и др.

Контактная и инфекционная формы ГЗТ

- **Контактная форма** - лекарства, косметические препараты в эпидермисе кожи соединяются с белками тканей и образуют комплексный антиген. В региональных лимфоузлах происходит антигенспецифическая дифференцировка Т-лимфоцитов, их миграция в кожу и на повторное воздействие аллергена они индуцируют контактный дерматит.
- **Инфекционная форма.**
 - *Туберкулиновая форма*— микробные антигены индуцируют в месте нахождения микроба специфическую дифференцировку Т-лимфоцитов с дальнейшим формированием воспалительного очага, инфильтрата с преобладанием мононуклеаров. В диагностической практике используют кожноаллергические пробы с аллергенами возбудителей: туберкулином, бруцеллином и др.
 - *Гранулематозная форма*— развивается как продолжение туберкулиновой формы при длительном нахождении микроба в организме. Образуются гранулемы – крупные очаги инфильтративного воспаления, отграниченные от окружающей ткани. В центре гранулемы микробы, макрофаги, эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки. По периферии пролиферируют фибробласты, секретирующие коллаген. В дальнейшем гранулема подвергается фиброзу (благоприятный исход) или распаду, некрозу (прогрессирование инфекции).

Развитие туберкулиновой реакции



▲ **Figure 18.11** A positive tuberculin test. The hard, red swelling 10 mm or greater in diameter that is characteristic of the tuberculin response indicates that the individual has been vaccinated against *Mycobacterium tuberculosis* or is now or has been previously infected with the bacterium.

Лекарственная и пищевая аллергия

- **Лекарственная аллергия**

- Развивается на лекарственные препараты или их метаболиты.
- Механизм – I,II,III,IV типы гиперчувствительности.
- Выявляется у 4% больных аллергией.
- Основные аллергены – поливитамины, антибиотики, сульфаниламиды, анальгетики, сердечнососудистые, инсулин, сыворотки, вакцины.
- Выделяют два типа реакций А и В: А – наиболее общие и предполагаемые, дозозависимые реакции (80%), В – необычные, непредполагаемые и дозозависимые
- Лекарства с большей мол. массой более аллергенны (сыворотка, инсулин). Низко-молекулярные должны предварительно соединиться с носителем, представляющим структуры пациента.

- **Пищевая аллергия**

- Развивается на пищевые аллергены (белки, углеводы, жиры, витамины). Наиболее распространенные – коровье и козье молоко, куриное яйцо, рыба, морепродукты, бобовые, орехи, овощи.
- Встречается у 20-40% детей и 10% взрослых.
- Механизм – I,II,III,IV типы гиперчувствительности. Основной механизм - I тип – IgE зависимый.
- Аллергенные компоненты – гликопротеиды с мол.массой 10000-67000 кD, обычно термостабильны и устойчивы к протеолизу в ЖКТ.
- Адсорбируются на слизистой ЖКТ и транспортируются внутрь организма.
- Поскольку редкие больные реагируют более чем на один аллерген лучшим терапевтическим и профилактическим средством будет исключение употребления аллергенного продукта.

Иммунодиагностика - это совокупность иммунологических методов, позволяющих выявить то или иное заболевание или определить возбудителя в исследуемом материале. Все методы иммунодиагностики делятся на 2 группы:

1. Общие неспецифические методы, характеризующие состояние различных звеньев системы иммунитета: лимфоцитов, гранулоцитов, макрофагов, комплемента. Обычно применяют для выявления дефекта в СИ, т. е. при иммунодефицитах.
2. Специфические методы, позволяющие выявить антитела, иммунные Т-лимфоциты, антигены в организме человека или антигены возбудителя во внешней среде. Эти методы используют для диагностики инфекций, аллергии, аутоиммунных заболеваний.

Все методы используют для оценки иммунного статуса человека, т. е. для характеристики состояния иммунной системы.

Иммунодиагностические реакции

- **Иммунная реакция** - реакция между антигеном и антителом, протекающая *in vivo*.
- **Серологическая реакция** - реакция между антигеном и антителом, протекающая *in vitro*.
- Определение антител в сыворотке крови больного - **серологическая реакция**.
- Идентификация выделенного от больного микроба по антигенным свойствам – **серологическая идентификация**.

Виды серологических реакций

- **Реакция агглютинации**, реакция непрямой гемагглютинации, реакция торможения геагглютинации, реакция Кумбса.
- **Реакция преципитации**, реакция двойной иммунодиффузии, реакция радиальной иммунодиффузии, иммуноэлектрофорез.
- **Реакция связывания комплемента**, реакция лизиса, реакция радиального гемолиза.
- **Реакция нейтрализации** токсинов и вирусов.
- **Реакции с использованием меченых антигенов и антител** - реакция иммунофлюоресценции, иммуноферментный анализ, радиоиммунологический метод, иммуноблоттинг

РЕАКЦИЯ АГГЛЮТИНАЦИИ

- ❑ Реакция агглютинации (agglutinacio — склеивание) внешне проявляется в склеивании и выпадении в осадок корпускулярных антигенов: бактерий, эритроцитов, а также частиц с адсорбированными на них антигенами под влиянием антител в среде с электролитом.
- ❑ Реакция протекает в две фазы.
- ❑ В первой фазе происходит специфическая адсорбция антител на поверхности клетки или частицы, несущей соответствующие антигены,
- ❑ Во второй — образование агрегата (агглютината) и выпадение его в осадок, причем этот процесс происходит только в присутствии электролита (раствор хлорида натрия).

РЕАКЦИЯ АГГЛЮТИНАЦИИ-ТИПЫ

- ❑ Все реакции агглютинации подразделяются на два типа:
- ❑ ориентировочные (ОРА), которые выполняются на стекле,
- ❑ развернутые (РРА) – выполняются в пробирках с титрованием сыворотки.

Ориентировочная РА (на предметном стекле).

К капле агглютинирующей сыворотки (разведение 1:20) добавляют взвесь бактерии, выделенных от больного животного. Образуется хлопьевидный осадок.



Развернутая реакция агглютинации.

Определение у больного антител.

Разведения сыворотки крови больного

+

Диагностикум (взвесь убитых микробов)

инкубация при 37 °С

Отмечают наибольшее разведение сыворотки (титр сыворотки), при котором произошла агглютинация (осадок).

Характер и скорость агглютинации зависят от вида антигена и антител:

О-диагностикум

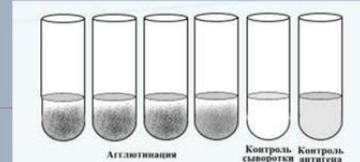
(бактерии, убитые нагреванием, => О-антиген)

- мелкозернистая агглютинация.

Н-диагностикум

(бактерии, убитые формалином, => Н-антиген)

- крупнохлопчатая агглютинация, протекает быстрее.

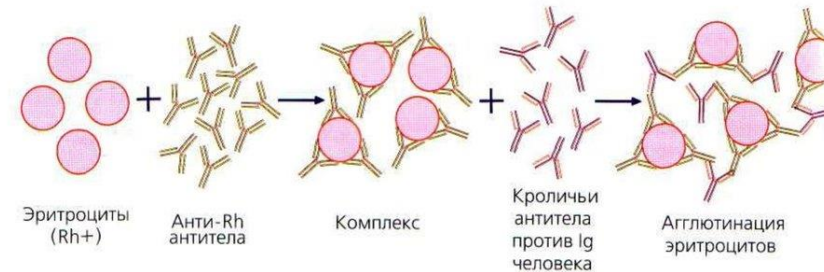


Полные и неполные антитела

- **Полные АТ** – способны образовывать в РА или РП хорошо различимую глазом макромолекулярную структуру гигантского иммунного комплекса. Полимерные молекулы IgM, некоторые IgA и IgG.
- **Неполные антитела** лишены такой способности несмотря на то, что они специфически связываются с АГ (непреципитирующие или блокирующие АТ).
- Причины: **экранирование** или **дефект** второго антигенсвязывающего центра, недостаточное число или экранирование антигенных детерминант на молекуле АГ.
- Выявление – **реакция Кумбса** (использование «вторых», антииммуноглобулиновых АТ).

Реакция Кумбса

- **Реакция Кумбса** - непрямая реакция агглютинации для определения антирезусных (неполных) антител. У некоторых больных обнаруживают антирезусные антитела, которые являются неполными, одновалентными. Они специфически взаимодействуют с резус-положительными эритроцитами (Rh +), но не вызывают их агглютинации. Для этого в систему «антирезусные антитела + резус-положительные эритроциты» добавляют антиглобулиновую сыворотку (антитела против иммуноглобулинов человека), что вызывает агглютинацию эритроцитов.



Проба Кумбса

- Антиглобулиновый тест, предназначенный для выявления неполных антиэритроцитарных антител
- Предложен Кумбсом, Морантом, Рейс в 1945 г.
- Суть данного метода: антиглобулиновая сыворотка, содержащая антитела к иммуноглобулинам человека, при реакции с эритроцитами, сенсibilизированными неполными антителами, приводит к их агглютинации.
- В зависимости от того, фиксированы ли антитела на поверхности эритроцитов или находятся в свободном состоянии в плазме крови, применяется прямая или непрямая проба Кумбса.

ПРОБА КУМБСА

Кумбса — антиглобулиновый тест для определения неполных антиэритроцитарных антител. Тест Кумбса используется для выявления антител к резус-фактору у беременных женщин и определения гемолитической анемии у новорождённых детей с резус-несовместимостью, влекущей разрушение эритроцитов.

Прямая реакция Кумбса

Антитела, находящиеся на поверхности эритроцитов, могут быть как статичным, так и в свободном состоянии в плазме крови. В зависимости от состояния антител проводится прямая или непрямая реакция Кумбса. Если есть основания для предположения, что антитела зафиксированы на поверхности эритроцитов, проводится прямой тест Кумбса. В этом случае тест проходит в один этап — добавляется антиглобулиновая сыворотка. Если на поверхности эритроцитов присутствуют неполные антитела, происходит агглютинация эритроцитов.

Непрямая реакция Кумбса

Непрямая реакция Кумбса протекает в 2 этапа. Сначала необходимо искусственно осуществить сенсibilизацию эритроцитов. Для этого эритроциты и исследуемую сыворотку крови инкубируют, что вызывает фиксацию антител на поверхности эритроцитов. После чего проводится второй этап теста Кумбса — добавление антиглобулиновой сыворотки.

Реакция преципитации

- **Реакция преципитации** - РП (от лат praecipilo осаждать) - это формирование и осаждение комплекса растворимого молекулярного антигена с антителами в виде помутнения, называемого *преципитатом*.

Компоненты реакции:

1. Антиген – мелкодисперсный, растворимый
 2. Антитело – IgG (валентность 2)
 3. Физраствор
- Преципитат образуется при смешивании антигенов и антител в эквивалентных количествах, избыток одного из них снижает уровень образования иммунного комплекса.
 - Реакцию преципитации ставят в пробирках (**реакция кольцепреципитации**), в гелях, питательных средах и др.
 - Широкое распространение получили разновидности реакции преципитации в полужидком геле агара или агарозы **двойная иммунодиффузия по Оухтерлони, радиальная иммунодиффузия, иммуноэлектрофорез** и др.

Реакция кольцепреципитации.

Ставится в узких преципитационных пробирках: на иммунную сыворотку *осторожно* наслаивают растворимый антиген. При оптимальном соотношении антигена и антител на границе этих двух растворов образуется непрозрачное кольцо *преципитата*.



Реакции преципитации (РП) в геле

Широкое распространение получили модификация реакции преципитации (РП) в геле; методически они отличаются от РП тем, что преципитирующая сыворотка уплотняется добавлением геля (агар, агароза, карбоксиметилцеллюлоза и др.). Существует несколько видов:

простая одномерная
иммунодиффузия (по Удену)

двойная (встречная) одномерная
иммунодиффузия

радиальная иммунодиффузия (по
Манчини)

двойная (встречная) радиальная
иммунодиффузия (по Оухтерлони)

MyShared

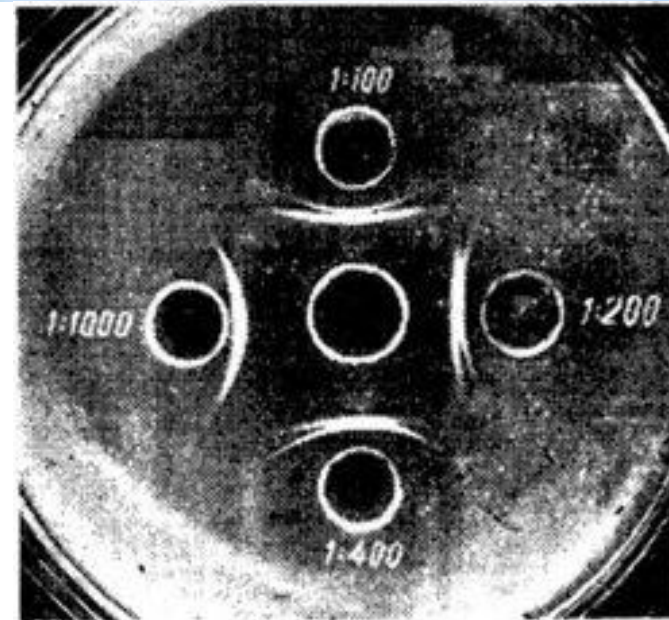


Рис. 55. Реакция преципитации в геле. В центральной лунке — иммунная сыворотка, в крайних — разведения антигена.

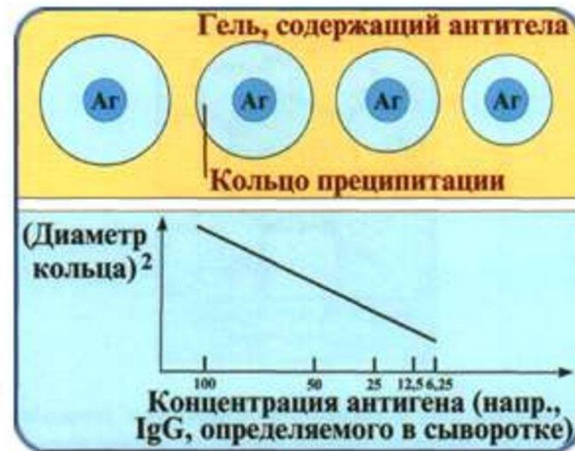
Реакция нейтрализации токсина *in vitro* Реакция преципитации в геле

- Штаммы возбудителя дифтерии — *C. diphtheriae* могут быть токсигенными (продуцирующими экзотоксин) и нетоксигенными.
- Образование экзотоксина зависит от наличия в бактериях профага, несущего *tox*-ген, кодирующий образование экзотоксина.
- При заболевании все изоляты тестируются на токсигенность — продукцию дифтерийного экзотоксина с помощью реакции преципитации в агаре
- Главное преимущество — отсутствие необходимости выделения чистой культуры



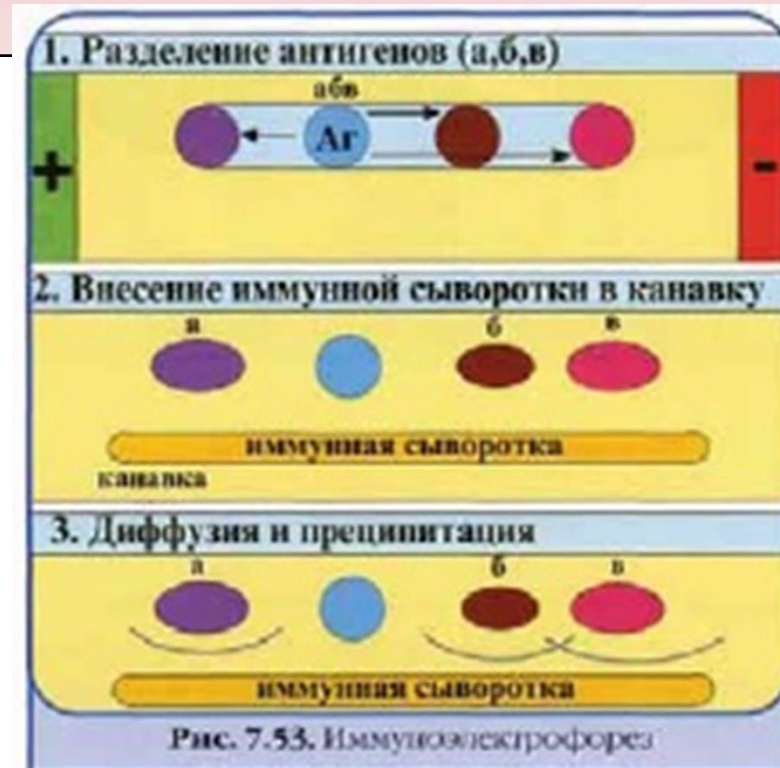
Реакция радиальной иммунодиффузии (по Манчини).

В геле, содержащем антитела, вырезают лунки и заполняют их раствором антигена. Молекулы антигена радиально диффундируют из лунки и, встретившись с антителами,



ИММУНОЭЛЕКТРОФОРЕЗ

- Метод объединяет реакцию преципитации в геле с электрофорезом.
- Для этого слой агара наносят на предметное стекло, на его разных краях вырезают две лунки, а в центре — разделяющую канавку.
- В лунки вносят смесь антигенов и проводят электрофорез в течение 1-2 часов.
- Различные антигены с разной скоростью перемещаются между катодом и анодом.
- Затем в канавку вносят преципитирующую сыворотку и через 5-7 суток в геле образуются зоны преципитации.
- Для лучшей визуализации агар окрашивают красителями (например, амидо черным).



Реакция лизиса (иммунный цитолиз) - РЛ.

- Иммунный лизис - это растворение клеток под воздействием антител при обязательном участии комплемента
- 1) Реакция **бактериолиза** при диагностике холеры. Результат наблюдают в пробирке или организме животного – феномен Исаева.
- 2) Реакция **гемолиза** при воздействии на эритроциты специальной, иммунной по отношению к ним сыворотки, в присутствии комплемента наблюдается их растворение – гемолиз («лаковая» кровь).

Р-ция лизиса (иммунный цитолиз) - РЛ.

Растворение комплекса клеточного АГ и АТ под действием комплемента.

- 1) Реакция бактериолиза при диагностике холеры. Рез-тат наблюдают в пробирке или орг-ме жив-ного – феномен Исаева.
- 2) Реакция гемолиза при воздействии на эритроциты специальной, иммунной по отношению к ним сыворотки, в присутствии комплемента наблюдается их растворение – гемолиз («лаковая» кровь).

Принцип реакций иммунного лизиса.



В РЕАКЦИИ ГЕМОЛИЗА

- ❑ антигеном служат эритроциты, антителом – антигемолитические антитела.
- ❑ При образовании комплекса антиген-антитело начинается активация комплемента, в результате чего мутная взвесь эритроцитов превращается в ярко-красную прозрачную жидкость – «лаковую» кровь вследствие выхода гемоглобина.
- ❑ При постановке диагностической реакции связывания комплемента (РСК) реакция гемолиза используется как индикаторная: для тестирования присутствия или отсутствия (связывания) свободного комплемента.

Реакция связывания комплемента (РСК)

- РСК - сложная серологическая реакция. В ней участвуют комплемент и две системы антиген - антитело.
- **Первая система** – *специфическая*: **антиген, антитело (испытуемая сыворотка) и комплемент** (сыворотка морских свинок)
- **Вторая система** – неспецифическая индикаторная – *гемолитическая* (эритроциты барана с гемолитической сывороткой, лишенной собственной активности комплемента).

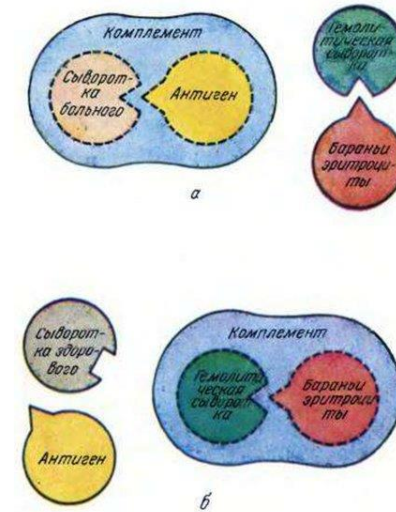
Схема реакции связывания комплемента.

а — реакция положительная; б — реакция отрицательная.

Результат реакции обозначается или словами «положительная», «отрицательная» реакция, или знаком плюс (+) или минус (-). Но так как степень задержки гемолиза может колебаться в пределах от полной задержки до очень слабой, обозначения могут быть следующие:

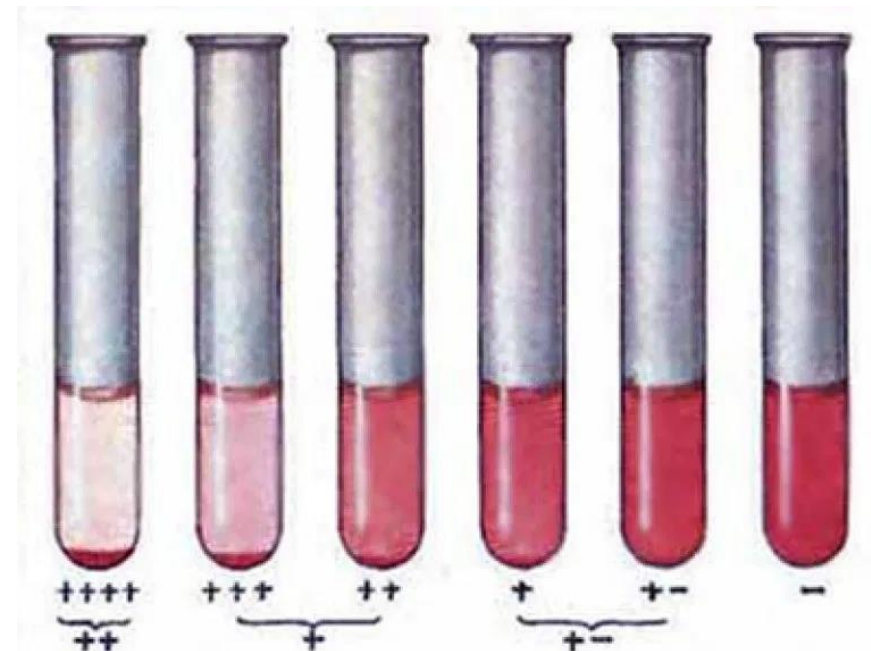
(++++)—полная задержка гемолиза; жидкость не окрашена, значительный осадок эритроцитов;
 (+++) —ясная задержка гемолиза; жидкость окрашена, осадок эритроцитов;
 (++)—частичная задержка гемолиза; жидкость окрашена интенсивно; компактный осадок эритроцитов;
 (+)—очень слабая задержка гемолиза; жидкость окрашена интенсивно, осадок небольшой;
 (±) —следы задержки гемолиза, при взбалтывании заметен незначительный осадок;
 (—)—полный гемолиз (отрицательная реакция).

РСК



РЕАКЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ КОМПЛЕМЕНТА (РСК).

- ❑ При образовании комплекса антиген - антитело к нему всегда присоединяется комплемент.
- ❑ Если антиген и антитело не отвечают друг другу, то комплемент не связывается, остается свободным в системе.
- ❑ При добавлении комплекса эритроциты барана - гемолитины свободный комплемент, связываясь с ним, вызывает гемолиз эритроцитов.
- ❑ Этот принцип и положено в основу РСК.
- ❑ При соответствии антигена антителу с ним связывается комплемент. Чтобы убедиться в этом, добавляют эритроциты барана и гемолитическую сыворотку.
- ❑ При отсутствии гемолиза заключают, что реакция положительная, при наличии гемолиза - реакция негативная.

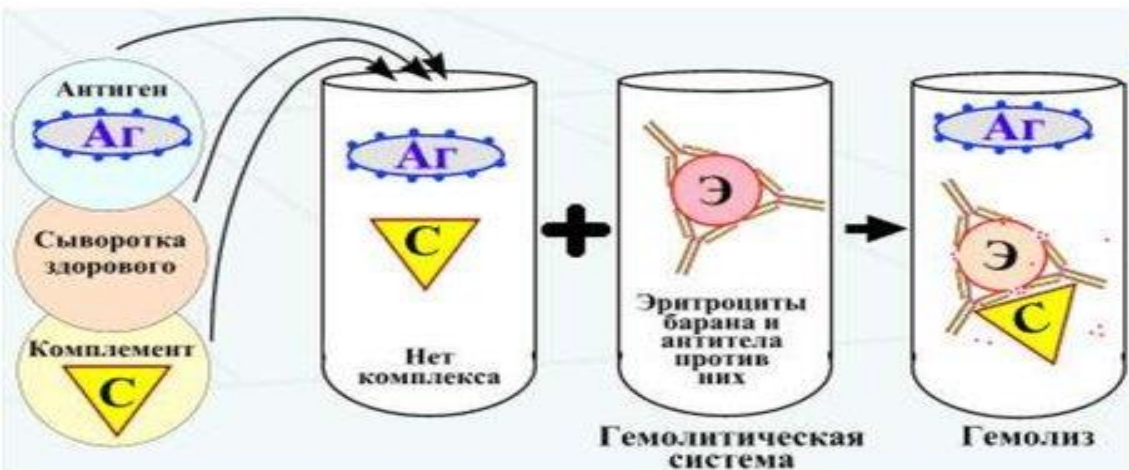


Реакция связывания комплемента (РСК)

- ❖ РСК проводят в две фазы 1-я фаза - инкубация смеси, содержащей антиген + антитело + комплемент, 2-я фаза (индикаторная) - выявление в смеси свободного комплемента путем добавления к ней гемолитической системы, состоящей из эритроцитов барана, и гемолитической сыворотки, содержащей антитела к ним.



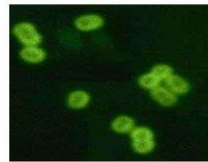
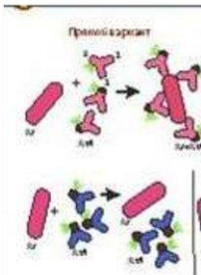
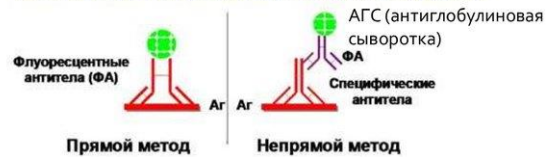
- ❖ При соответствии друг другу **антигенов** и **антител** они образуют **иммунный комплекс**, к которому через Fc-фрагмент антител присоединяется **комплемент (С)**, таким образом происходит связывание комплемента комплексом **антиген - антитело**, и тогда во 2-й фазе гемолиз сенсibilизированных антителами эритроцитов не произойдет (реакция положительная)



- ❖ Если антиген и антитело не соответствуют друг другу (в исследуемом образце нет антигена или антитела), комплемент остается свободным и во 2-й фазе присоединится к комплексу эритроцит - антиэритроцитарное антитело, вызывая гемолиз (реакция отрицательная).

Реакция иммунофлюоресценции (метод Кунса)

Схема Реакции иммунофлюоресценции (РИФ) (Кунса)



- Различают две разновидности метода: прямой, непрямой.

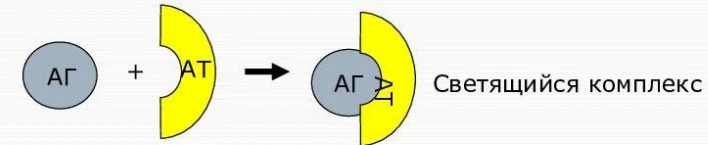
- Прямой метод РИФ** основан на том, что антигены тканей или микробы, обработанные иммунными сыворотками с антителами, меченными флюорохромами, способны светиться в УФ-лучах люминесцентного микроскопа.

- Бактерии в мазке, обработанные такой люминесцирующей сывороткой, светятся по периферии клетки в виде каймы зеленого цвета.

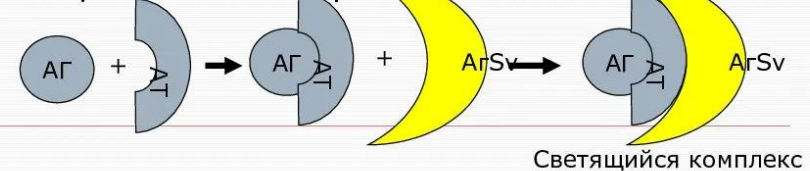


Иммунофлюоресцентный анализ или реакция иммунофлюорисценции(РИФ):

- Прямой (метод Кунса)-** флюорисцирующие АТ+исследуемый АГ

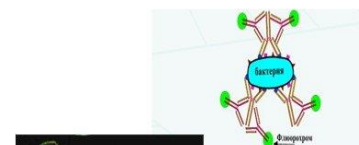
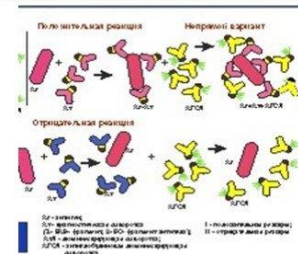
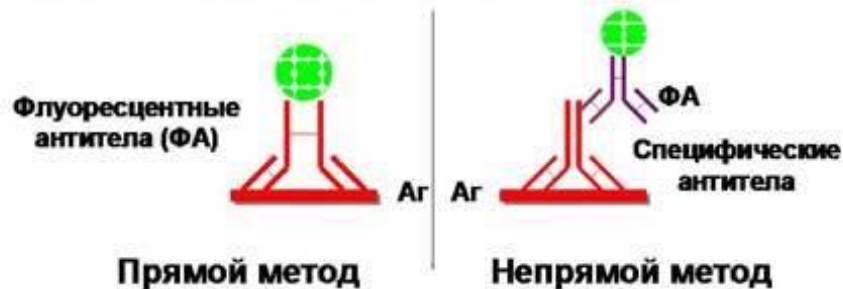


- Непрямой** – универсальная флюорисцирующая сыворотка + специфические АТ+исследуемый АГ



Реакция иммунофлюоресценции (метод Кунса)

Схема Реакции иммунофлюоресценции (РИФ) (Кунса)



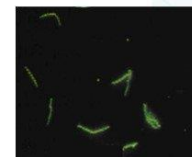
- Непрямой метод РИФ** заключается в выявлении комплекса антиген - антитело с помощью антиглобулиновой (против антитела) сыворотки, меченной флюорохромом.

- Для этого мазки из взвеси микробов обрабатывают специфическими антителами антимикробной кроличьей диагностической сыворотки.

- Затем антитела, не связавшиеся антигенами микробов, отмывают, а оставшиеся на микробах антитела выявляют, обрабатывая мазок антиглобулиновой (антикроличьей) сывороткой, меченной флюорохромами.

В результате образуется комплекс микроб + антимикробные кроличьи антитела + антикроличьи антитела, меченные флюорохромом.

- Этот комплекс наблюдают в люминесцентном микроскопе, как и при прямом методе..



Treponema pallidum

Иммуноферментный анализ (сокращённо ИФА, англ. *enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA*)

лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция **антиген-антитело**. Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала.

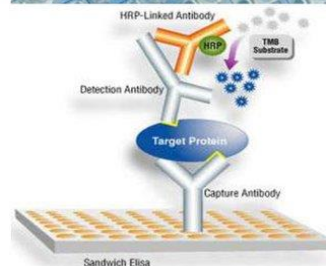
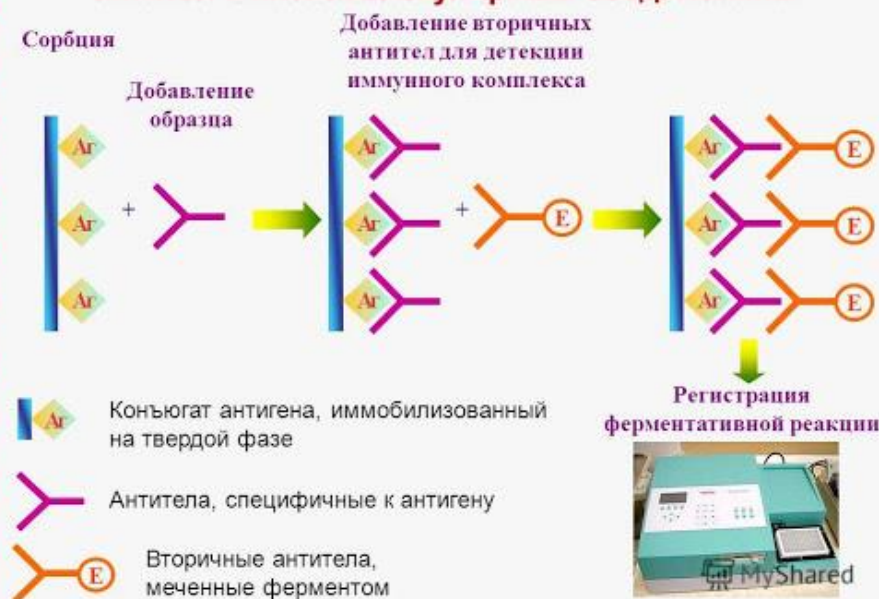
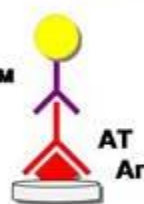


Схема твердофазного ИФА для определения антител к низкомолекулярным соединениям



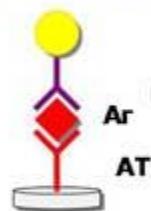
Иммуноферментный анализ (ИФА)

Антитела к АТ,
меченные ферментом



Выявление антител

Антитела к Аг,
меченные ферментом



Выявление антигена



Радиоиммунологический анализ (РИА)

- РИА – количественное определение антител или антигенов, меченных радионуклидом, с применением аналогичных антител или антигенов: например, искомого антигена с применением иммунной сыворотки и аналогичного антигена, меченного радионуклидом.

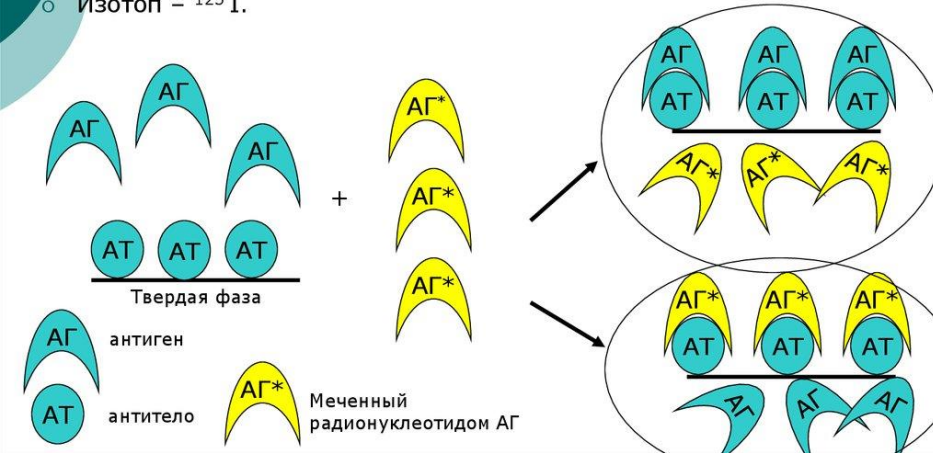
Радиоиммунный анализ (РИА)

Высокочувствительный метод используется и для определения антигенов и антител. Существует несколько модификаций метода. Основные недостатки метода — необходимость дорогостоящего оборудования и реактивов, а также условий для работы с радиоактивными изотопами.

Радиоиммунный анализ (РИА) твердофазный

Высоко чувствительный метод. Применяют для количественного определения различных веществ : гормонов, белков сыворотки крови, лекарственных препаратов, микробных антигенов.

- Изотоп – ^{125}I .



Конкурентный радиоиммунный анализ



Высокий титр антител - низкая радиоактивность

Низкий титр антител - высокая радиоактивность



Принцип: антитела пациента конкурируют с мечеными антителами за связывание с антигеном на твердой фазе

Иммунопрофилактика, Иммунотерапия

- науки,
разрабатывающие
средства и методы
специфической
профилактики и
лечения
инфекционных и
неинфекционных
болезней с
иммунными
нарушениями



- **Иммунопрофилактика** направлена на создание *активного или пассивного иммунитета* к возбудителю инфекционной болезни, или его антигену, а также патогену с целью предупреждения возможного заболевания путем формирования невосприимчивости к ним организма.

ГРУППЫ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (по А.А. Воробьеву)

- 1 группа** – ИБП из живых или убитых микроорганизмов или микробных продуктов для специфической профилактики и лечения: вакцины, бактериофаги, пробиотики;
- 2 группа** – ИБП на основе антител: сыворотки, иммуноглобулины, иммунотоксины, антитела-ферменты, рецепторные антитела, мини-антитела;
- 3 группа** – иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, иммунодефицитов: экзо- и эндогенные иммуномодуляторы;
- 4 группа** – адаптогены – сложные химические вещества растительного происхождения, обладающих широким спектром биологической активности, действующие на иммунную систему;
- 5 группа** – диагностические препараты и системы для специфической диагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний.

ВАКЦИНЫ -

- ❑ Иммунобиологические препараты на основе живых аттенуированных или инактивированных микроорганизмов, токсинов, микробных антигенов
- ❑ Применяются для создания активного искусственного иммунитета



Классификация вакцин

Классификация	Виды вакцин
По механизму действия	- Профилактические - Лечебные
По механизму развития иммунитета	- Для активной иммунизации - Для пассивной иммунизации (иммуноглобулины)
По типу возбудителя	- Бактериальные - Вирусные - Анатоксины
По состоянию вакцинного штамма возбудителя в готовом препарате	- Живые - Инактивированные
Инактивированные вакцины: По виду презентации антигена	- Цельноклеточные (цельновирсионные) - Расщепленные - Субъединичные
По методу получения антигена	- Культуральные - Рекомбинантные - Химические - Векторные
По содержанию адъюванта	- С адъювантом (адсорбированные)



Живые вакцины

- **Аттенуированные** - ослабленные штаммы микробов (туберкулезная, чумная, полиомиелитная вакцины).
- **Дивергентные** – штаммы близкородственных в антигенном отношении непатогенных для человека микробов – оспенная вакцина – вирус коровьей оспы)
- **Рекомбинантные (векторные)** - в геном вакцинного штамма микроба генно-инженерным методом встраивают ген чужеродного антигена (вирус осповакцины с встроенным антигеном вируса гепатита В - HBsAg)

ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

- ☐ Живые вакцины представляют собой взвесь вакцинных штаммов микроорганизмов: бактерий, вирусов, риккетсий
- ☐ Основа живых вакцин – аттенуированные вакцинные штаммы со сниженной вирулентностью или авирулентные
- ☐ Аттенуированные штаммы вирусов и бактерий получают путем инактивации генов, ответственных за образование фактора вирулентности или за счет мутаций в генах, неспецифически снижающих эту вирулентность.
- ☐ Принцип аттенуации- многократные пассажи в неблагоприятных условиях или на неприродном хозяине, снижение вирулентных свойств возбудителя инфекции, достигается путем создания условий, неблагоприятных для размножения и развития микроорганизма, но не вызывающих его гибель

ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

❑ Недостатки:



- Для обеспечения безопасности живых вакцин необходимо иметь генетически стабильный гомогенный аттенуированный штамм и проводить постоянный контроль *реверсии вирулентности* возбудителя.
- В связи с тем, что действующим началом вакцин являются живые микроорганизмы, следует строго соблюдать требования, обеспечивающие сохранение жизнеспособности микроорганизмов и специфической активности препарата.



ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ



Инфекции, для профилактики которых применяются живые вакцины

- ☐ **Бактериальные:** бруцеллез, сибирская язва (споры бескапсульного штамма), туляремия, чума, туберкулез,
- ☐ **Вирусные:** грипп, корь, желтая лихорадка, полиомиелит, эпидемический паротит, гепатит А, ветряная оспа
- ☐ **Риккетсиозы:** сыпной тиф, лихорадка КУ





Инактивированные (убитые) вакцины

- **Корпускулярные:**

- **цельноклеточные и цельновирионные** (коклюшная вакцина, вакцина против гепатита А)
- **субклеточные и субвирионные** (брюшнотифозная и гриппозная вакцины).

- **Молекулярные:**

- **биосинтетические природные** (анатоксины)
- **генно-инженерные биосинтетические** (дрожжи выделяют генно-инженерный HBsAg гепатита В)
- **химически синтезированные** – детерминанты ВИЧ

ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

- ❑ Убитые вакцины готовятся из инаktivированных культур вирулентных штаммов бактерий и вирусов, обладающих полным набором необходимых антигенов.
- ❑ Для инаktivации возбудителей применяют нагревание, обработку формалином, ацетоном, спиртом, которые обеспечивают надежную инаktivацию и минимальное повреждение структуры антигенов.
- ❑ Высушивание вакцин обеспечивает высокую стабильность препаратов и снижает концентрацию некоторых примесей (формалина, фенола).
- ❑ Храниться вакцины должны при температуре 4—8 °С, замораживание жидких убитых вакцин ведет к уменьшению активности препаратов и повышению их реактогенности за счет выхода отдельных компонентов в жидкую фазу, конформационных изменений белков и других причин.

ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

☐ Преимущества:

- Не вызывают инфекционных заболеваний

☐ Недостатки:

- Стимулируют развитие только общего гуморального иммунитета
- Требуется 2-3х-кратное введение
- Иммуитет менее напряженный и длительный
- Выраженная токсичность и аллергенность



ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

- ❑ - препараты, содержащие наиболее активные по иммунологическим свойствам (протективные) антигены, извлекаемые из микробных клеток различными методами (например, ферментативным перевариванием с последующим осаждением антигена этиловым спиртом)
- ❑ - и продукты жизнедеятельности м/о - анатоксины

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ - АНАТОКСИНЫ

- ☐ **Анатоксины** (токсоиды) представляют собой препараты, полученные путем обезвреживания токсинов соответствующих видов возбудителей формалином и теплом и сохраняющие антигенные и иммуногенные свойства.
- ☐ В качестве токсинов используют фильтраты культур специально отобранных штаммов-продуцентов, полученных на соответствующих средах путем выращивания в стационарных условиях или в реакторах.
- ☐ Анатоксины используют в виде очищенных и концентрированных препаратов, адсорбированных на гидроокиси алюминия; как исключение в нативном виде применяют стафилококковый анатоксин.
- ☐ Стафилококковый анатоксин используют в лечебных целях

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ - АНАТОКСИНЫ

- ❑ Выпускают анатоксины в виде моно- или комбинированных препаратов:
 - анатоксин дифтерийный (очищенный, адсорбированный гидроокисью алюминия) сокращенно АД;
 - анатоксин столбнячный (очищенный, адсорбированный гидроокисью алюминия) -АС;
 - анатоксин дифтерийно-столбнячный (очищенный, адсорбированный гидроокисью алюминия) - АДС;
 - вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная (адсорбированная гидроокисью алюминия) -АКДС.

- ❑ Используют для создания активного искусственного антитоксического иммунитета

АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

- **Ассоциированные вакцины** – препараты, включающие несколько разнородных антигенов и позволяющие проводить иммунизацию против нескольких инфекций одновременно.
- Если в препарат входят однородные антигены, то такую ассоциированную вакцину называют **поливакциной**.
- Если же ассоциированный препарат состоит из разнородных антигенов, то его целесообразно называть **комбинированной вакциной**.



АССОЦИИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ



- ❑ **АКДС** - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина- взвесь убитых коклюшных микробов и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на алюминия гидроксиде.



- ❑ **Инфанрикс** - *бесклеточная* вакцина для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка
Состав: филаметозный гемагглютинин (ФГА), коклюшный анатоксин, пертактин; очищенный дифтерийный анатоксин; очищенный столбнячный анатоксин

Генно-инженерные вакцины



Содержат АГ возбудителей, полученные с использованием методов генной инженерии, и включают только высокоиммуногенные компоненты, способствующие формированию защитного иммунитета.

ВИДЫ ГЕННОИНЖЕНЕРНЫХ ВАКЦИН

ГЕН ПРОТЕКТИВНОГО АНТИГЕНА

В составе генетического аппарата дрожжевых клеток

Культивирование дрожжей с накоплением в среде целевого антигена, выделение его, очистка, приготовление вакцины путем связывания с **адъювантом**

РЕКОМБИНАНТНЫЕ СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: вакцины против гепатита В, вируса папилломы человека (ВПЧ), ротавирусов.

В составе генетического аппарата непатогенных для человека бактерий

Введение трансформированного микроорганизма (сальмонелл, осповакцины, вирусов птичьей оспы, аденовирусов) в организм человека, продукция ими целевого антигена в самом организме

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: вирус коровьей оспы применен для создания вакцины против ВИЧ-инфекции; сальмонеллы использованы как носители антигенов вируса гепатита В

В составе генетического аппарата непатогенных для человека вирусов

В составе «химерного» вируса

Введение плазмиды с геном протективного антигена в клетки макроорганизма с последующим синтезом этого антигена в организме (около года)

ДНК-ВАКЦИНЫ

Примеры: на стадии испытаний вакцины против гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, ВИЧ, энцефалита, сальмонеллеза, туберкулеза, лейшманиоза, малярии

В составе плазмиды, введенной в липосому

В составе генома растений, употребляемых человеком в пищу

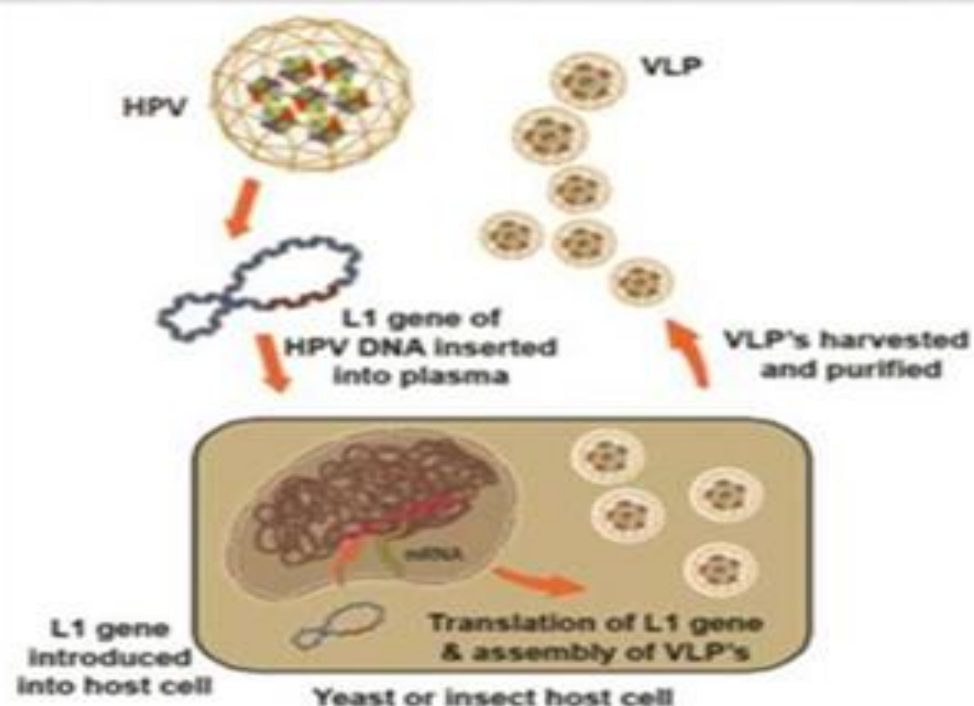
Употребление в пищу трансгенных растений, не требующих термической обработки и содержащих ген протективного антигена

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: «картофельные» вакцины, содержащие HBsAg, В-субъединицу холерного анатоксина, антигены патогенной кишечной палочки

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВАКЦИНЫ

- Последнее поколение профилактических вакцин против ВПЧ основано на пустых вирусоподобных частицах (ВПЧ), собранных из рекомбинантных капсидных белков ВПЧ. Эти вакцины нацелены на два наиболее частых и высокого риска вируса ПЧ, а именно, типов 16 и 18. В настоящее время эти типы ВПЧ вместе взятые вызывают приблизительно 70 % всех случаев рака шейки матки.^[30] Гардасил также нацелен против типов 6 и 11 вируса ПЧ.



...емя вызывают приблизительно 90 ондилом.^[16] Гардасил и Церварикс в привитом организме вызывать ответы в л, которые предупредят начальную нными в вакцине.



ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ.



Особенности ДК, позволяющие им захватывать и представлять АГ более эффективно по сравнению с другими АПК

- Незрелые ДК могут не только фагоцитировать экзогенные АГ, но и образовывать везикулы для микро- и макро-пиноцитоза растворимых форм АГ
- ДК экспрессируют рецепторы, опосредующие адсорбцию экзогенных АГ
- ДК способны экспрессировать на плазмолемме комплексы АГ-МНСII, содержащие крупные пептидные фрагменты (до 26 аминокислот)
- ДК способны продуцировать большие количества молекул МНСII
- ДК обладают несколькими дополнительными механизмами, позволяющими им представлять экзогенные АГ в комплексе с молекулами МНСI
- Зрелые ДК, созревая приобретают многочисленные цитоплазматические отростки, значительно увеличивающие поверхность клетки
- Зрелые ДК направленно мигрируют в лимфоидные органы
- ДК экспрессируют более широкий набор молекул адгезии и костимуляции

Виды вакцин против COVID-19



Субъединичные

На основе различных антигенных компонентов, например, синтетически полученных пептидов и белков

При попадании в организм вирусных антигенов происходит формирование эффективного противовирусного иммунного ответа



Векторные

Реплицирующиеся и нереплицирующиеся

Используется безопасный вирус (вектор), который доставляет в клетку специфические субэлементы (белки) соответствующего микроорганизма



**На основе
нуклеиновых
кислот**

ДНК- и РНК-вакцины

Используется участок генетической структуры на основе ДНК и РНК, содержащий программу синтеза специфических белков для иммунного ответа



**На основе
вирусоподобных
частиц**

Вирусоподобные частицы имитируют структуру целевого вируса, но не содержат его генетического материала, при этом способны формировать иммунный ответ



Цельновирионные

Инактивированные и живые ослабленные

Для выработки противовирусного иммунитета вводится ослабленный вирус или вирус, инактивированный термически или с применением химикатов

Azərbaycanda peyvənd təqvim

Yaşı	Peyvəndlər	Xəstəliklərin profilaktikası	Vaksinlərin ölçü vahidi	İstehsalçı
Doğumdan sonra 12 saat ərzində	HepB	hepatit B xəstəliyinə qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	LG Life Sciences/ Cənubi Koreya
4-7-ci gün	BCG	vərəm əleyhinə peyvənd	10 dozalıq flakonlar	Bio Farma Limited/Hindistan
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
2 aylıqda	AGDT HepB Hib	difteriya, göyöskürək, tetanus, hepatit B və B tipli hemofil infeksiyaya qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
	Pk	pnevmonok infeksiyaların qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Pfizer/USA
3 aylıqda	AGDT HepB Hib	difteriya, göyöskürək, tetanus, hepatit B və B tipli hemofil infeksiyaya qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
4 aylıqda	AGDT HepB Hib	difteriya, göyöskürək, tetanus, hepatit B və B tipli hemofil infeksiyaya qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	Pk	pnevmonok infeksiyaların qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Pfizer/USA
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
6 aylıqda	Pk	pnevmonok infeksiyaların qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Pfizer/USA
	İPV	poliomielitə qarşı inaktivləşdirilmiş peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Hollandiya
12 aylıqda	QPM	qızılça, parotit və məxmərəyə qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	Vit A	vitamin A		Kanada
18 aylıqda	AGDT	difteriya, göyöskürək və tetanus qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	Biofarma/Indoneziya
	OPV	poliomielitə qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	GSK/Belçika
	Vit A	vitamin A		Kanada
6 yaşında	QPM	qızılça, parotit və məxmərəyə qarşı peyvənd	1 dozalıq flakonlar	Serum/Hindistan
	DT	difteriya və tetanus qarşı peyvənd	10 dozalıq flakonlar	Bolqarıstan
	Vit A	vitamin A		Kanada

- ▶ Иммуноterapia — способ лечения и предупреждения заболеваний человека лекарственными и другими средствами, направленными на усиление, подавление или замещение функций иммунной системы.

Иммуотропные лекарственные средства — препараты, лечебный эффект которых связан с их преимущественным или селективным действием на иммунную систему человека.

```
graph TD; A[Иммуотропные лекарственные средства] --> B[Иммуномодуляторы]; A --> C[Иммуностимуляторы]; A --> D[Иммунодепрессанты];
```

Иммуномодуляторы — лекарственные средства, восстанавливающие функции иммунной системы. Их действие зависит от исходного состояния иммунной системы пациента, а именно, они нормализуют пониженные и повышенные иммунные показатели.

Иммуностимуляторы преимущественно усиливают иммунный ответ, доводя пониженные показатели до нормы; активируют иммунные реакции или отдельные их звенья, как поврежденные, так и неповрежденные.

Иммунодепрессанты — лекарственные средства, подавляющие иммунный ответ. Применяют при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях, при трансплантации.



Иммуномодуляторы

- **По происхождению:**

- гомологичные (цитокины)
- гетерологичные (химические вещества – левамизол, циклоспорин)

- **По оказываемому эффекту:**

- иммуностимуляторы (иммуноцитокины)
- иммунодепрессанты (глюкокостероиды, антиметаболиты, иммунотоксины, циклоспорин, циклофосфамид)
- средства заместительной терапии ()

- **По механизму действия:**

- на Т-систему (пептиды тимуса)
- на В-систему (пептиды костного мозга)
- на систему фагоцитов



Иммунобиологические препараты на основе антител

- Иммунные сыворотки (лечебные и диагностические)
- Иммуноглобулины
- Моноклональные антитела
- Иммунотоксины, иммуноадгезины
- Абзимы (антитела-ферменты)

По направленности действия

- на антитоксические
- антимикробные.

Антитоксическая сыворотка нейтрализует токсин в стадии образования, циркуляции в крови, и не действует на ту часть токсина, которая связалась с клетками и тканями организма.



- Гомологичные сыворотки получают из крови переболевших людей (коревая, паротитная, оспенная сыворотки) или специально иммунизированных доноров (противостолбнячная, противоботулическая и другие сыворотки), либо сыворотки из плацентарной, а также абортной крови, содержащие антитела к ряду возбудителей инфекционных болезней вследствие вакцинации или перенесенного заболевания.

Гетерологические сыворотки

получают путем гипериммунизации (многократной иммунизации) животных (чаще всего лошади, ослы, мулы) специфическим антигеном (анатоксином, бактериальными или вирусными культурами или их антигенами) с последующим, в период максимального антителообразования, кровопусканием и выделением из крови иммунной сыворотки.



Иммуноглобулины

- получают из сывороток, путем очистки и концентрирования.
- для повышения специфичности и активности антител, из молекулы иммуноглобулина выделяют только антигенсвязывающий участок (Fab-фрагменты) такие иммуноглобулины получили название доменных антител.