

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки
з курсом мікробіології та вірусології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
_____ Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

«01» вересня 2023 р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА
ДО ПРАКТИЧНИХ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ
ЗМІСТОВНИЙ МОДУЛЬ 2.
ІНФЕКЦІЯ. ІМУНІТЕТ.

Факультет, курс Фармацевтичний, 2 курс

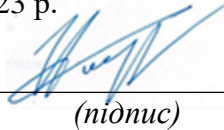
Навчальна дисципліна «Мікробіологія з основами імунології»

Затверджено:

Засіданням кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки
з курсом мікробіології та вірусології
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від “01” вересня 2023 р.

Завідувач кафедри _____



(підпис)

Микола ГОЛУБЯТНИКОВ

Розробники:

Голубятников М.І., зав. кафедри, д.мед.н., професор, Грузевський О.А., д.мед.н., професор, Головатюк О.Л., к.мед.н., доцентка; Кольцова І.Г., к.мед.н., доцентка, Куртова М.М., к.мед.н., доцентка, Шевчук Г.Ю., к.б.н., доцентка, Дениско Т.В., асистентка, Дубіна А.В., асистентка, Кагляк М.Д., асистентка, Кобильник С.Н., асистентка, Табуліна А.М., асистентка, Тарасов Є.В., асистент.

ПРАКТИЧНІ ЗАНЯТТЯ

Практичне заняття

Тема: Вчення про інфекцію. Біологічний метод дослідження. Поняття імунітету. Види імунітету. Антигени. Антитіла. Клітинні і гуморальні фактори неспецифічного захисту. Фагоцитоз. Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів. Визначення лізоциму.

Мета: Ознайомити студентів з існуванням різних форм симбіозу, поняттям “інфекція” та “інфекційний процес”, з властивостями мікроорганізмів, які забезпечують їх патогенність, вірулентність з основними поняттями імунітету. Отримати певні знання про окремі складові системи імунітету, їх біологічну роль, механізми і структурні детермінованості імунітету.

Основні поняття: інфекція, інфекційний процес, імунітет, антигени, антитіла, клітинні і гуморальні фактори неспецифічного захисту, фагоцитоз.

Обладнання: Таблиці, мікроскопи, обладнання для приготування мазків, демонстраційні препарати

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми):

Інфекційні захворювання займають 5 місце серед причин смертності після серцево-судинних захворювань, злоякісних новоутворень та інших. Інфекційний процес – це складний комплекс, зв'язаний з взаємовідносинами між патогенними мікробами макроорганізмом, які склалися в процесі еволюції. Інфекція виникає в певних умовах оточуючого середовища, яке у ряді випадків може бути вирішальним фактором у розповсюдженні хвороби. Для вирішення запитань щодо зниження та ліквідації інфекційних хвороб необхідні чіткі знання про причини та особливості, заходи боротьби і профілактики.

Імунітет - одна з найважливіших життєзабезпечуючих фізіологічних функцій організму, знання по імунології необхідні для вивчення всіх розділів медицини і наступної медичної діяльності. Актуальність теми обумовлюється необхідністю знати теоретичні питання імунології для розуміння і вирішення прикладних питань у медицині.

2. Контроль опорного рівня знань:

Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять:

– вимоги до знань:

- 1. Знати форми симбіозу (коменсалізм, мутуалізм, паразитизм).
- 2. Визначити поняття інфекція, інфекційний процес. Фактори інфекційного процесу (патогенний мікроорганізм, сприйнятливий організм, умови зовнішнього і соціального середовищ).
- 3. Описати патогенність, вірулентність, одиниці вимірювання вірулентності, токсини бактерій (хімічна природа, властивості екзотоксинів і ендотоксинів), засоби вивчення патогенності мікроорганізмів, види лабораторних тварин, методику приготування бактеріальної суспензії.
- 4. Надати визначення понять «антиген», «гаптен», «антитіло».
- 5. Описати антигенну специфічність, антигенну структуру бактерій, антигени

- людини, структуру і функції антитіл (імуноглобулінів).
- 6. Описати клітинні та гуморальні фактори захисту організму, види фагоцитів, етапи фагоцитозу, завершений та незавершений фагоцитоз.
 - 7. Описати особливості гуморальних факторів неспецифічного захисту: лізоциму, компонентів системи компліменту, бета-лізину, білків гострої фази, інтерферонів та ін.
 - 8. Надати розрахунки показників фагоцитарної активності – фагоцитарне число та фагоцитарний індекс.
- перелік дидактичних одиниць:
- Форми симбіозу
 - Інфекція, інфекційний процес.
 - Складові інфекційного процесу.
 - Патогенність. Вірулентність. Одиниці виміру вірулентності.
 - Токсини бактерій. Токсигенні бактерії.
 - Патогенез інфекції. Динаміка інфекційного процесу. Три ланки епідемічного процесу.
 - Форми інфекції і їх класифікація.
 - Способи вивчення патогенності.
 - Біологічний метод дослідження (призначення, способи зараження тварин). Лабораторні тварини. Методика приготування бактерійної суспензії..
 - Бактеріологічне дослідження трупа лабораторної тварини.
 - Антигени. Їх властивості.
 - Форми імунітету: природний, штучний, активний, пасивний.
 - Клітинна форма захисту.
 - Гуморальна імунна відповідь.
 - Антитіла (Імуноглобуліни). Класи Імуноглобулінів.
 - Гуморальні чинники неспецифічного захисту.
 - Природні (нормальні) антитіла.
 - Лізоцим, функція, механізм дії.
 - Комплемент, його компоненти. Функції комплементу. Активація комплементу (класична і альтернативна колії).
 - Система пропердину.
 - Інші гуморальні чинники.
 - Бактерицидна активність сироватки крові як інтегральний показник активності гуморальних чинників захисту.
 - Значення визначення гуморальних чинників захисту для оцінки імунного статусу організму і виявлення імунодефіцитів.
 - Показники фагоцитарної активності – фагоцитарне число та фагоцитарний індекс.
- питання для перевірки базових знань за темою заняття:
- Теоретичні питання:
 1. Поняття про «інфекцію», «інфекційний процес», «інвазію».
 2. Поняття про збудника інфекційного захворювання. Класифікація мікроорганізмів за здатністю викликати інфекційні захворювання.
 3. Поняття про патогенність. Методи її визначення - перерахувати.
 4. Перерахувати чинники інфекційного процесу.
 5. Перерахувати види інфекційного процесу.
 6. Поняття про вірулентність. Одиниці вимірювання вірулентності. Перерахувати, дати стисло характеристику.

7. Перерахувати чинники вірулентності.
8. Механізми інвазивності. Види ферментів патогенності, місце їхньої дії в тканинах макроорганізму.
9. Агресивність-поняття і механізми. Токсичність (токсигенність) мікроорганізмів - поняття, приклади. Основні відмінності між ендо- і екзотоксинами.
10. Динаміка розвитку інфекційного захворювання, коротка характеристика періодів. Шляхи розповсюдження інфекції в макроорганізмі (перерахувати, дати стисло характеристику).
11. Виходи інфекційного захворювання і види одужання - коротка характеристика.
12. Поняття про бактеріємію, септицемію, септикопіємію, сепсис.
13. Класифікація форм інфекції по числу видів збудника, гостроті клінічних виявів. Класифікація форм інфекції за природою збудника, походженню, локалізації в організмі.
14. Поняття про антропонози, зоонози, сапронози. Приклади.
15. Повторні форми інфекційних захворювань (суперінфекція, реінфекція, рецидив)- поняття, приклади.
16. Мікробоносійство - поняття, види. Поняття про вхідні ворота і критичну дозу інфекції. Приклади. Роль реактивності макроорганізму у виникненні інфекційного захворювання.
17. Форми імунітету за походженням, за спрямованістю, за механізмом. Приклади.
18. Центральні і периферичні органи імунної системи. Особливості клітин імунної системи (рециркуляція і репопуляція).
19. Основні форми захисту організму (клітинна, гуморальна, функціональна).
20. Різниця специфічного імунітету від неспецифічного?
21. Перерахувати гуморальні форми неспецифічного захисту комплемент, пропердин, опсоніни, В- і Х- лізини, лізоцим, інтерферон, туберкулоостатичний фактор, білки гострої фази.
22. Поняття про систему комплементу. Шляхи активації комплементу та їх механізми.
23. Поняття про білки гострої фази.
24. Механізм дії лізоцима, інтерферонів, опсонинів.
25. Інтерферони. Їх особливості.
26. Фагоцитоз як основний фактор неспецифічного клітинного захисту.
27. Визначення і основні стадії фагоцитозу.
28. Характеристика хемотаксису і адгезії. Механізм.
29. Механізм ендоцитозу і внутріклітинного переварювання.
30. Поняття про незавершений фагоцитоз.
 1. Тестові завдання:
 - У динаміці інфекційного процесу розрізняють такі періоди, крім:
 - a) продромального
 - b) інкубаційного
 - c) інвазійного
 - d) розпалу
 - e) виходу
 - Тривалість інкубаційного періоду інфекційного захворювання найбільш істотно залежить від:
 - a) біологічного виду збудника
 - b) вірулентності збудника

- c) вхідних воріт
- d) дози мікроорганізмів
- e) віку людини
- Ендемія - це
 - a) захворювання, характерне для певної місцевості
 - b) захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
 - c) зараження асоціацією збудників
 - d) повторне зараження тим же видом збудника після одужання
 - e) інфекція, для передачі якої необхідна комаха-переносник
- Трансмисивна інфекція
 - a) інфекція, при передачі якої необхідна комаха-переносник
 - b) повторне зараження тим же видом збудника після одужання
 - c) зараження асоціацією збудників
 - d) захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
 - e) захворювання, характерне для певної місцевості
- Вторинна інфекція
 - a) приєднання інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою
 - b) повторне зараження тим же видом збудника після одужання
 - c) зараження декількома збудниками одночасно
 - d) захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
 - e) захворювання, характерне для певної місцевості
- Рецидив це:
 - a) захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
 - b) захворювання, характерне для певної місцевості
 - c) приєднання інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою
 - d) повторне зараження тим же видом збудника після одужання
 - e) зараження декількома збудниками одночасно
- Реінфекція це:
 - a) повторне зараження тим же видом збудника після одужання
 - b) зараження декількома збудниками одночасно
 - c) приєднання інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою
 - d) захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
 - e) захворювання, характерне для певної місцевості
- У складі бактерій можуть бути наступні антигени, за винятком:
 - a) ізоантигенів
 - b) капсульних
 - c) оболонкових
 - d) групових
 - e) протективних антигенів
- Імунітет - це:
 - a) спосіб захисту від речовин з ознаками генетичної чужерідності
 - b) несприйнятливість до інфекційного захворювання
 - c) несприйнятливість до збудника
 - d) спосіб підтримки гомеостазу внутрішнього середовища організму
 - e) здатність організму виробляти антитіла у відповідь на антигенну стимуляцію
- Найбільш правильно назвати антигеном:
 - a) речовину, що спричиняє формування імунної відповіді

- b) високомолекулярну речовину
- c) речовину білкової природи
- d) речовину, чужерідну для організму
- e) мікроб-збудник захворювання
- Активний центр антитіла (паратоп) утворений:
 - a) варіабельними частинами обох ланцюгів
 - b) L - ланцюгом імуноглобуліну
 - c) H - ланцюгом імуноглобуліну
 - d) константними частинами обох ланцюгів
 - e) Fc - фрагментом імуноглобуліну
- Штучний активний імунітет розвивається внаслідок введення
 - a) вакцин
 - b) сироваток
 - c) антитоксинів
 - d) антибіотиків
 - e) імуноглобулінів
- Для лікування ураження слизової оболонки в ротовій порожнині хворому призначений препарат, який є термостабільним білком, що міститься у людини в слюзах, слині, грудному молоці матері, а також його можна виявити у свіжознесеному курячому яйці. Відомо, що він є чинником природної резистентності організму і має назву:
 - a) Лізоцим
 - b) Інтерферон
 - c) Іманін
 - d) Інтерлейкін
 - e) Комплімент
- Школяру поставили пробу Манту, яка виявилась негативною. Результат проби свідчить про такі особливості імунітету до туберкульозу:
 - a) Відсутність клітинного імунітету
 - b) Наявність гуморального імунітету
 - c) Відсутність антитоксичного імунітету
 - d) Наявність клітинного імунітету
 - e) Відсутність гуморального імунітету
- У новонародженого в сироватці крові виявлені антитіла до вірусу кору. Про наявність якого імунітету це може свідчити?
 - a) Природного пасивного
 - b) Штучного активного
 - c) Природного активного
 - d) Штучного пасивного
 - e) Спадкового
- Запропоновані для роботи наступні препарати: 1.Нашкірна вакцина бруцельозу. 2.Лептоспирозная вакцина. 3.Вакцина БЦЖ. 4.Адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина АКДП. 5.Адсорбований правцевий анатоксин. Який імунітет створюють ці препарати.
 - a) Штучний активний
 - b) Нестерильний (інфекційний)
 - c) Антитоксичний
 - d) Штучний пасивний
 - e) Антибактеріальний

- З гнійного відокремлюваного уретри пацієнта лікар приготував мазок, пофарбував за Грамом. Під час мікроскопії в препараті виявлена маса лейкоцитів, в цитоплазмі яких знаходилася велика кількість грамнегативних диплококів бобовидної форми. Результати якого процесу спостерігаються в препараті?
 - a) Фагоцитозу
 - b) Капсулоутворення
 - c) Спороутворення
 - d) Метаболізму
 - e) Малигнізації
- Для вирішення питання про необхідність ревакцинації при оформленні дитини до школи була поставлена проба Манту, яка виявилась негативною. Про що свідчить цей результат проби?
 - a) Про відсутність клітинного імунітету до туберкульозу
 - b) Про відсутність антитіл до туберкульозних бактерій
 - c) Про наявність антитіл до туберкульозних бактерій
 - d) Про наявність клітинного імунітету до туберкульозу
 - e) Про відсутність антитоксичного імунітету до туберкульозу
- Півторарічна дитина, яка не отримувала планові щеплення, контактувала з хворим на кір. З метою екстреної специфічної профілактики дитині був введений донорський гаммаглобулін. Який вид імунітету був створений при цьому?
 - a) Пасивний
 - b) Антитоксичний
 - c) Місцевий
 - d) Поствакцинальний
 - e) Природний
- Проводячи з батьками бесіду про профілактику кору, лікар-педіатр сказав, що певна категорія дітей має природний пасивний імунітет до цього захворювання. Яких саме дітей мав на увазі лікар?
 - a) Новонароджених
 - b) Тих, які отримали планові щеплення
 - c) Старших 14 років
 - d) Тих, чиї батьки не хворіли кором
 - e) Тих, які перенесли кір на першому році життя
- Активність токсину найбільш точно вимірюється в:
 - a) LD50
 - b) DIm
 - c) LD25
 - d) LD80
 - e) DCL

3. Формування професійних вмінь, навичок:

Зміст завдань:

Задача 1. Пацієнтові, що звернувся до травмпункту у зв'язку з травмою, отриманою під час роботи на присадибній ділянці, лікар призначив введення правцевого анатоксину.

Який імунітет сформується у даного пацієнта після введення препарату?

Антитоксичний активний

Задача 2. У хворого після травми виникла необхідність введення протиправцевої сироватки, але проба на чутливість до сироватки виявилася позитивною.

Що треба зробити такому хворому?
Специфічну гіпосенсибілізацію за допомогою введення мінімальних доз специфічного алергену.

Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань:

Симбіоз – одна з форм міжвидових відносин, в процесі якої із співіснування набувають користі обидві популяції. Приклади симбіозу між рослинами - лишайники – це симбіоз грибів та водоростей; співіснування бобових рослин з азотфіксуючими клубеньковими бактеріями; перебування в кішківнику людини та тварин багаточисельних мікроорганізмів. Термін “симбіонти” застосовується до всіх організмів, які знаходяться у стані симбіозу, однак частіше відноситься до мікроорганізмів, які живуть в організмі вищих тварин. Бактерії – симбіонти утворюють деякі ферменти, вітаміни групи В. Поняття “симбіоз” трохи умовне, тому що воно може при певних умовах перетворитися в паразитизм.

Коменсалізм – форма міжвидових відносин, при яких одна зі співіснуючих популяцій дістає для себе користь, не наносячи шкоду іншій популяції (більшість сапрофітних мешканців тіла людини).

Мутуалізм – одна з форм симбіозу, при якій продукт життєдіяльності одного виду використовується іншими у якості джерела харчування. Наприклад: амоніфікуючі види розщеплюють білки з утворенням амонійних солей, які слугують джерелом харчування для нітрифікуючих бактерій.

Паразитизм – широко розповсюджена форма міжвидових екологічних зв'язків, при якій один вид (паразит) використовує інший у якості середовища проживання та джерела харчування.

Організм-паразит, постійний (облігатний) або тимчасовий (факультативний), який живе на кожних, слизових покровах (ектопаразит) або у внутрішньому (ендопаразит) середовищі хазяїна. Паразит може наносити суттєву шкоду хазяїну, тоді він визначається як патогенний, але може не спричинювати її.

Одні мікроорганізми викликають у людини хвороби (патогенні), інші приносять користь (симбіонти), треті – залежно від умов можуть приносити користь або спричиняти шкоду (умовно патогенні, опортуністичні).

Більшість дослідників розглядають інфекцію як прояв паразитизму з його виявленими антагоністичними відносинами між мікро- та макроорганізмами (І.І. Мечников, Н.Ф. Гамалея). При такому понятті інфекції порівнюється з поняттями паразитизм та патогенність, паразит і збудник інфекції.

Друга точка зору відхиляє антагоністичний (отож, і паразитичний) характер відносин між збудником інфекції і організмом та розглядає інфекцію випадково зруйноване гармонічного симбіозу й перехід його у хворобу (І.В. Давидовський). Цим заперечується патогенність як видовий признак мікроорганізм.

Патогенність (від грец. Pathos – хвороба, gennos- породжую) – видова ознака збудника, яка визначає його потенціальну здатність спричинити інфекційний процес у хазяїна, тобто проникати в організм, розмножуватись у ньому і чинити в ньому ушкоджуючу дію.

Поняття патогенність розповсюджується на всі види мікроорганізмів (віруси, бактерії, гриби, протозоа), на гельмінти. Патогенність – поняття відносне, зв'язане для кожного мікробу з певним видом, віком, фізіологічним станом організму. Патогенність мікроорганізмів виникла у процесі еволюції та тривалої адаптації їх до певного кола хазяїв і до тих біологічних змін, які виникають у тканинах під дією самих мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності (ексудат, некротичні тканини і т.д.). матеріальні носії патогенності називаються факторами патогенності: агресин, пілі, фактори адгезії та ін.

В одних випадках патогенність пов'язана з ураженням певних тканин, в інших – інфекційний

агент розповсюджується по всьому організму.

Вибіркова локалізація збудника у ряді випадків обумовлена здатністю виробляти ферменти – коагулазу, стрептокіназу, дезоксирибонуклеазу, мезомуциназу та ін. Для патогенних мікроорганізмів більше значення має наявність на його поверхні речовин, які володіють некробіотичними властивостями. Через ушкодження тканин макроорганізму звільнюються активні ендogenous речовини, які пригнічують фагоцитоз і захисні реакції організму (повні антигени, антигени патогенних серотипів кишкової палички, VI – антиген черевнотифозних бактерій, антиген М /мукоїд/ сальмонел, речовина М-гемолітичних стрептококів та ін.)

Патогенність вірусів забезпечується через їх здатність проникати до сприйнятливих клітин, порушувати їх обмін речовин, спричинювати ушкодження мембран і т.д.

По відношенню до людини або інших хазяїнів усі мікроорганізми можна поділити на 3 групи:

- патогенні
- непатогенні
- умовно-патогенні.

Вірулентність – ступінь, міра патогенності. На відміну від патогенності являється властивістю того чи іншого штаму (культури). Вірулентність визначається сукупністю факторів патогенності. Штами того чи іншого виду за цією ознакою можуть підрозділятися на :

- високо вірулентні
- помірно вірулентні
- слабо вірулентні
- авірулентні.

Високо вірулентні штами викликають більш тяжкі хвороби і більш швидко розповсюджуються, ніж слабо вірулентні. Зниження вірулентності відбувається при багаторазовому пасивуванні культур на поживних середовищах і малосприйнятливих тваринах, дії хімічних, фізичних та біологічних факторів. Підвищення вірулентності спостерігається при пасивуванні культур через організм високосприйнятливих тварин, при лізогенії, мутаціях, генетичних рекомбінаціях.

Прикладом авірулентних штамів можна назвати вакцинні штами збудника чуми, туляремії, поліомієліту.

Визначення вірулентності проводять в дослідах зараження лабораторних тварин. При цьому необхідно враховувати, що вірулентність залежить від стану макроорганізму і від полу, ваги, харчування тварин та ін.

Мінімальна кількість летальних доз, які викликають загибель 95% (DLM), 100% (DCL) dosis certa letalis або саме точне визначення – загибель 50 % експериментальних тварин (LD50).

Вірулентність визначається комплексом властивостей мікробів, обумовлюючих їх здатність розмножуватись в організмі хазяїна і викликати патологічний процес.

Фактори вірулентності:

1. компоненти бактеріальної клітини (капсули пневмококів, бацил сибірки, чумних бактерій, М-антиген стрептококів, O- та VI-антиген ентеробактерій та ін.)
2. продукти життєдіяльності мікробу (токсини, ферменти – гіалуронідаза, колагеназа, дезоксирибонуклеаза, уреаза, декарбоксілаза.).

Токсини бактеріальні – (від грец. Toxikon-отрута) – речовини, що входять до складу структур мікробної клітини, або виробляються ними у зовнішнє середовище, які спричиняють ушкоджуючу дію на організм людини та тварин.

Бактеріальні токсини поділяють на екзотоксини та ендотоксини. Перші продукуються

мікробом в зовнішнє середовище, другі є структурними компонентами бактеріальної клітини і надходять в зовнішнє середовище тільки після зруйнування мікробної клітини.

До екзотоксинів відносять правцевий, дифтерійний, ботуліністичний, стафілококовий та ін. Ендотоксини виробляють збудники черевного тифу і паратифів, дизентерійні бактерії та ін. Речовини, подібні токсинам, знайдені не тільки у бактерій, але також у рикетсій, вірусів та простійших.

Екзотоксини – речовини білкової або поліпептидної природи з м.м. у 10-90 тис. Молекула екзотоксину звичайно складається з 2-х поліпептидних ланок. Один поліпептид виконує транспортну функцію, додаючи і прикріплюючи токсин на рецептори чутливих клітин. Другий поліпептид виконує токсичну дію на клітини хазяїна, тобто володіє вираженою специфічністю і патогенністю (імуногенністю). Вони високо токсичні, чутливі до нагрівання, світла, формаліну. Останній може призводити до втрати екзотоксином токсичних властивостей зі зберіганням імуногенних.

Екзотоксини термолабільні. Більшість з них повністю руйнуються за температури 60-80 С упродовж 20 хвилин. Вони лабільні й по відношенню до інших фізико-хімічних факторів. Екзотоксини діють на організм після певного інкубаційного періоду і він помітно скорочується при збільшенні дози токсину. Відносно механізму утворення екзотоксинів нема єдиної думки. Слід вважати доведеною теорію внутріклітинного утворення токсину.

У деяких бактерій (*Cl. perfringens*, тип А, збудник дифтерії, стафілокок) токсин вільно виділяється у зовнішнє середовище в процесі росту клітин. В інших випадках (збудник ботулізму, правцю, деякі збудники газової гангрени) токсин повністю переходить у середовище після повного лізису клітин.

Крім того, існують бактерії (*Cl. perfringens*, тип Д, Е, протоксини, *Cl.botulinum*, тип А, В та Е), які виробляють отруйні протоксини, які надходять у такому вигляді в оточуюче середовище й вже в ньому під дією власних ферментів мікробів перетворюються в справжній токсин.

Ендотоксини – токсичні субстанції, які входять до складу бактерій (зазвичай клітинної стінки) і звільнюються з них після лізису бактерії. Частіше це ліпополісахариди клітинної стінки грам- бактерій з м.м. 100-900 тис., які з білками і ліпідами утворюють складний макромолекулярний комплекс. Токсична дія екзотоксину проявляється одразу ж після його введення. Ендотоксини відрізняються терморезистентністю. Більшість з них повністю руйнується тільки після довгого кип'ятіння.

Інфекція (інфекційний процес), від лат. “infectio” – зараження, це проникнення збудника в організм людини або тварини і виникнення складного комплексу взаємодії інфекційного агента й організму, який супроводжується розмноженням й хвороботворною дією мікроорганізмів.

Інфекційний процес – це динаміка патологічних змін організму в зв'язку з інфекцією:

- адаптація збудника
- регіональна локалізація
- розмноження збудника
- виникнення осередків в паренхіматозних та інших органах

У силу різних причин (природний імунітет та резистентність організму, недостатність вірулентності мікроорганізму, його мала доза) інфекційний процес переривається на початкових стадіях й не завершується розвитком хвороби. Виникнення, течія та наслідки інфекції визначається 3 групами факторів:

1. Кількість та якість мікроба-збудника
2. Ступінь сприйняття макроорганізму- хазяїна
3. Фактори зовнішнього середовища.

Три ланки епідемічного процесу:

1. Джерело інфекції – мікробоносії або хворі, тварини, від яких збудники хвороб (віруси, бактерії, гриби, протозоа, метазоа) передаються іншим.
В залежності від джерела інфекції інфекційні хвороби людини можна поділити на 2 групи: антропонозні та зоонозні.

II. Механізми передачі – кожний збудник у ході еволюції пристосувався до певних заходів переходу зараженого організму у незаражений.

Відрізняють 4 загальних механізмів передачі:

- кишковий
- крапельний
- інфекція зовнішніх покривів
- трансмісивний

III. Сприйнятливий організм.

Реакція організму на проникнення збудника не залишається байдужим і складається з природної резистентності. Важливе значення мають природні бар'єри - шкіра та слизові оболонки, секреті желез (слиз, шлунковий сік, жовч, сльози), які мають бактерицидні властивості. Значення надається клітинам РЕС, лейкоцитам пропердинової системи та інш. А також слід відмітити роль імунітету.

Патогенез інфекції – можуть бути відокремлені 2 сторони патогенезу:

1) доля мікроба-збудника й 2) зрушення з боку імунної системи організму (вхідні ворота, місце його первинної локалізації, шляхи розповсюдження в організмі й видалення з нього, місце вторинної локалізації, механізми ушкодження, зміна якостей збудника, зрушення у факторах природного імунітету, динаміка, зміни імунологічної реактивності організму і т.д.

Динаміка інфекційного процесу:

- інкубаційний період
- продромальний період
- період розпаду
- наслідок.

Види та форми інфекції в залежності від:

1. хазяїна – інфекції людей, рослин, тварин, грибів, бактерій
2. збудника – бактеріальні, вірусні, грибкові
3. важкості – мікробоносійство, безсимптомні та інфекційні хвороби
4. розповсюдження процесу – локальна, загальна (генералізована)
5. тривалість перебігу – гостра, підгостра, хронічна
6. механізму появи – екзогенна, ендогенна, аутоінфекція
7. кількості збудників – моно- та змішана
8. місця інфікування – позалікарняна, лікарняна, природновогнищева.

Мікробоносійство – це одна з форм інфекції, при якій збудник живе на шкірі, слизистій, але не викликає патологічних змін у тканинах хазяїна. У біологічному плані такий стан можна розглядати як стан тимчасової рівноваги між паразитом та хазяїном. В залежності від групи, до якої відноситься збудник розрізняють:

- бактеріоносійство
- паразитоносійство
- міконосійство
- вірусоносійство.

За тривалістю видалення збудника розрізняють гостре та хронічне мікробоносійство (межа між цими формами період 1-3-6 міс.)

Бактеріємія – стан організму, при якому в крові циркулюють бактерії, але на відміну від сепсису та септикопемії бактерії в крові не розмножуються. Більше того, кров цих хворих

зберігає бактерицидні якості, що призводить до зруйнування надходячих в організм бактерій, видалення ендотоксину й попередження розвитку інтоксикації.

Причиною бактеріємії можуть бути хірургічні втручання, ендоскопічні процедури, масаж інфікованих органів, голодування, переохолодження, фізичне перенапруження і т.д.

Сепсис – тяжке генералізоване гостре або хронічне захворювання, збудник якого розмножується в кровоносній та лімфатичній системах.

На відміну від бактеріємії при сепсисі в крові присутній збудник, який може розмножуватись, кров втрачає бактерицидні якості, гектична температура, виражена інтоксикація, схильність до утворення вторинних осередків інфекції, поява тромбозів, набряків, виснаження. Сепсис відноситься до поліетіологічних захворювань і може спричинятись стафілококами, кишковою паличкою, бактеріоїдами, пневмококами, менінгококом, анаеробами й т.д. Спостерігаються випадки сепсису, при яких вхідні ворота збудника не відомі або на їх місці відсутній інфекційний осередок (септицемія).

В залежності від джерела відокремлюють:

- уросепсис, - опіковий
- стоматогенний, - генітальний
- отогенний, - легеневий
- раньовий, - пупочний и т.д.

Септикопемія – одна з форм сепсису, при якому первинна та вторинна локальні інфекційні осередки сполучаються присутністю та розмноженням в крові, лімфі збудника.

Септицемія – одна з форм сепсису, при якій єдиним місцем локалізації та розмноження збудника являється кровоносна та лімфатична системи організму.

Інфекційний процес. Фактори інфекційного процесу:

- патогенний мікроорганізм
- сприйнятливий макроорганізм
- умови зовнішньої та соціальної середовищ.

Інфекційний процес – процес взаємодії між сприйнятливим організмом і патогенним мікроорганізмом в певних умовах зовнішньої і соціальної середовищ, який склався еволюційно, крайнім ступенем якого є інфекційне захворювання.

Ланки інфекційного процесу.

1. Джерело інфекції – це організм, який є біологічним середовищем для природного накопичування, розмноження патогенних мікробів і видалення їх у зовнішнє середовище.

2. Сприйнятливє населення.

3. Фактори зовнішнього та соціального середовищ.

Залежно від інтенсивності розповсюдження і локалізація захворювань використовують назви:

- спородичне захворювання
- епідемії
- пандемії
- ендемії.

Послідовність розвитку інфекційного процесу.

1. Інкубаційний період – це час, коли відбувається адаптація патогенних мікробів до нових умов середовища, тобто до організму людини. Для більшості інфекційних форм інкубаційний період дорівнює 7-14 днів. В цей період відбувається кількісне та якісне накопичування збудників шляхом розмноження, накопичування токсинів. В інкубаційному періоді заразливість та небезпека джерела інфекції для оточуючих різна. Так, хворий брюшним тифом майже безпечний. При поліомієліті, грипі небезпека зараження виникає наприкінці інкубаційного періоду, а при кору – з першого ж дня захворювання. Необхідно враховувати, що у зв'язку з деякими змінами реактивності організму тривалість інкубаційного періоду може бути різною. Вона коливається, наприклад, при ботулізмі від 1-3 до 30-60 годин; при

черевному тифі від 7-20 днів.

2. Продромальний період характеризується початковими ознаками інфекційного захворювання. Клінічні прояви в продромальному періоді слабо виражені, неспецифічні. При багатьох інфекційних формах спостерігаються майже одні й ті ж явища, до яких нерідко відносять головний біль, зниження або відсутність апетиту, загальне нездужання, слабкість и т.д.

3. Період розпалу характеризується прогресивним розвитком хвороби. Спостерігається лихоманка, зміни з боку крові, іноді з'являються висипи різного характеру на шкірі і слизових, порушення з боку центральної та периферичної нервової системи. Підвищення температури має безпосередній зв'язок з проникненням у кров мікроорганізмів, токсинів. При деяких бактеріальних та вірусних захворюваннях спостерігається стан бактеріємії та вірусемії. У зв'язку з широким застосуванням вакцин, сироваток, антибіотиків та різних препаратів змінились деякі біологічні, біохімічні та інші властивості збудників, а також стан мікроорганізму.

4. У період реконвалесценції організм поступово звільнюється від збудника і цей процес закінчується через 7-10 днів. З перебігом декількох днів зберігається в'ялість, слабкість. В період видужання зникають специфічні для даного захворювання клінічні симптоми, поступово відновлюються порушення діяльності клітин та органів.

Патогенез інфекції – розділ, що вивчає питання розвитку як окремих патологічних процесів, так і хвороби у цілому. У поняття етіології укладається поняття вивчення зовнішніх ушкоджуючих факторів, діючих на організм, і цей термін відповідає на питання, чим викликаний той чи інший патологічний процес. Вивчаючи патогенез, виявляють сутність процесу, його динаміку.

На прикладі інфекційних захворювань (черевний та висипний тифи, пневмонія, малярія і т.д.) може бути показано, що у відповідності зі збудником інфекції в патогенез включаються певні системи організму і причому у різних послідовностях. Вивчення патогенезу має велике практичне значення. Знаючи патогенез хвороби можна успішно втручатися в її розвиток, руйнуючи ті чи інші ланки процесу за допомогою різних хіміотерапевтичних засобів, антибіотиків.

Шляхи розповсюдження мікробів в організмі.

Деякі мікроби (токсинуотворюючі), наприклад, збудник дифтерії, ботулізму – проникаючи у організм діють на нього своїми екзотоксинами.

Такий стан називається токсинемія або токсичемія.

Форми інфекційного процесу.

Безсимптомна (інапаратна) форма являє собою гостре захворювання при відсутності симптомів. Інфекція завершується видужанням і звільненням організму від збудника.

Латентна інфекція протікає потай, без клінічних проявів. У ряді випадків передається крізь плаценту (токсоплазмоз, сифіліс та інш.)

Моноінфекція викликана одним видом збудника (чума, холера, туляремія).

Змішана інфекція викликана двома або кількома видами збудників (туберкульоз, грип)

При змішаній інфекції шкідлива дія метаболізму одного виду посилює дію іншого виду мікроба й сприяє більш тяжкому перебігу хвороби.

Вторинна інфекція – це нова інфекція, яка з'явилась в ослабленому первинною хворобою організмі. Приклад: при корі може розвинутих запалення легень, іноді з появою гнійного плевриту.

Реінфекція – повторне ураження організму, який ще не видужав від загального захворювання.

Рецидиви – періодичні появи симптомів того ж захворювання (черевний тиф, паратиф)

За характером локалізації патогенних мікроорганізмів розрізняють місцеві,

опосередковані й загальні (генералізовані) інфекції.

Місцева інфекція розвивається в місті проникнення патогенного мікробу в організм, де запальний процес набуває строго обмеженого характеру (абсцес, флегмона).

Осередкова інфекція – особливий вид місцевої інфекції, яка виникає в певному органі й має характер прихованого осередку. Виявляється при спеціальному обстеженні.

Біологічний метод дослідження

Тварини лабораторні – (експериментальні, піддослідні).

Традиційними являються пацюки, криси, морські свинки, кролики. Можуть використовуватися собаки, кішки, бавовняні щури, хом'яки, дикі гризуни, великий та малий рогатий скот (вівці, кози, теля), коні, свині, птиці (кури, курячі ембріони), жаби та ін.

Для проведення високо стандартних і повторюваних результатів в дослідах використовують лінійних (гомозиготних) тварин, яких отримують шляхом багаторазового близькородинного схрещування. Назви ліній пишуться великими літерами латинськими (напр. G57, VI, CBA та ін.). Лінійні тварини характеризуються певними біологічними властивостями.

По мікробній кількості виділяють:

-Конвекційні тварини – мають звичайний склад мікрофлори

-Гнотобіотичні тварини – безмікробні, стерильні (або мають лаб. штами)

Зараження лабораторних тварин. Цей метод використовують з метою відтворення хвороби або її ознак, а також для ідентифікації виділеної культури, визначення вірулентності, токсичності, токсигенності досліджуваної культури, контролю нешкідливості, стерильності та ін. Крім того, за допомогою цього методу досліджують лікарські препарати та дистильовану воду на пірогенність. Вибір лабораторних тварин базується на знанні чутливості певних видів тварин до мікроорганізмів.

Антиген – речовина з ознаками генетичної чужерідності, здатна спричиняти в організмі імунопатологічні реакції. Антиген виявляє себе в імунітеті подвійно: він викликає вироблення антитіл й антигенреактивних лімфоцитів та здатний взаємодіяти з активними центрами антитіл і специфічних рецепторів лімфоцитів. Для більшої точності в даний час найчастіше при вживанні терміна «антиген» мають на увазі речовину, що виявляється при його взаємодії з антитілом чи лімфоцитом. Для позначення речовин, що викликають імунну відповідь і проявляють себе в цьому, вживають термін «імуноген». Крім того, термін «антиген» може й узагальнювати ці два поняття. Для прояву зазначених двох функцій антиген повинен задовольняти умовам: мати достатню молекулярну масу, твердість структури, забезпечувану ароматичними амінокислотами в пептидних ланцюгах. Антиген з низкою молекулярною масою позбавлений функції імуногена, але зберігає здатність реагувати з антитілами, функцію антигену. Такий неповноцінний антиген називається гаптенем. Для придбання імуногенності гаптен повинен бути зв'язаний з високомолекулярним антигеном або бути полімеризованим. Комплекс гаптена з високомолекулярною речовиною (шлеппером) стимулює вироблення антитіл до гаптenu і до носія (шлеппера, провідника), але молекули антитіл до цих частин комплексу самостійні.

Гаптени - низькомолекулярні білки, полісахариди, ліпіди, нуклеїнові кислоти, повноцінні, повні антигени - високомолекулярні (більш 10 000 Д) білки, полісахариди (більш 400 000 Д), ліпополісахариди, гліко- і ліпопротеїди. Під антигеном можуть розуміти індивідуальну хімічну речовину і природний комплекс різноманітних речовин - мікробні клітини, еритроцити і т.п.

2. Антиген характеризується такими властивостями: чужерідність, антигенність, імуногенність, специфічність. Про генетичну чужерідність говорилось раніше, чим вище ступінь чужерідності, тим більш сильним є антиген для цього організму. Під антигенністю розуміють здатність проявляти себе як антиген. Наприклад, глобулін більш антигенний чим альбумін або желатин. Звичайно мається на увазі здатність речовини викликати імунну

відповідь. Імуногенність - властивість, що характеризує вакцинні препарати як здатність викликати стан несприйнятливості до хвороби. Наприклад, для створення протидифтерійного імунітету високоімуногенний анатоксин - вакцина з токсину і слабоімуногенні мікробні клітини, тому що імунітет при дифтерії є антитоксичним. Ті антигени мікробної клітини, що створюють імунітет до відповідного захворювання, називаються протективними (захисними). Протективні антигени не обов'язково високоантигенні, вони високоімуногенні. Специфічність антигену обумовлює його відмінність від всіх інших антигенів. Кожен індивідуальний антиген строго специфічний, його специфічність обумовлюється хімічною структурою.

3. Окремі ділянки молекули антигену нерівноцінні в прояві антигенних властивостей. В молекулі антигену існують групи атомів, які обумовлюють специфічність цього антигену. Такі групи називають антигенною детермінантою або епітопом. Антигенна детермінанта невелика за розміром, для білкових антигенів вона може складатись з 3-5 амінокислотних залишків. Природні антигени завжди мають трохи антигенних детермінант, їх може бути від двох до декількох десятків в одній молекулі. Чим вище валентність антигену, тим сильніше він проявляє антигенні та імуногенні властивості. Епітоп може бути структурним, тобто залежати тільки від первинної структури молекули антигену, але частіше він - конформаційний чи конформаційнозалежний. При цьому детермінанта може бути утворена в результаті конформації пептидного ланцюга таким чином, що в нього входять амінокислоти, які далеко відстоять у пептидному ланцюзі, але в результаті конформації потрапляють поруч і утворюють детермінанту антигену.

4. Антигени бактерій прийнято поділяти на соматичні "О", джгутикові "Н" і оболонкові чи капсульні "К". Незважаючи на те, що «О»-антигени називаються соматичними, насправді вони розташовані поверхнево і проявляють себе в реакціях з антитілами як оболонкові. Хімічна природа антигенів, їхня стійкість до температури різна. Антиген-проантигени - гліколіпідні комплекси, Н-антигени білкові, К-антигени можуть бути різними по хімічній природі. Важливо розуміти, що в складі бактеріальної клітини є складний комплекс багатьох речовин: як розташованих у цитоплазмі й оболонках, так і тих, що виділяються назовні. Кожен індивідуальний антиген високоспецифічний, але різні види мікроорганізмів можуть містити не тільки специфічні для цього виду, але й однакові з іншими видами компоненти. Тому виділяють: видову специфічність і відповідні видоспецифічні антигени, варіантну специфічність (вароспецифічність) - визначальні антигенні відмінності варіантів мікробів усередині виду. Крім того, є групова специфічність - загальні антигени для групи видів мікроорганізмів, що володіють генетичним спорідненням. У патогенних мікроорганізмів можуть бути також антигени мімікрії - антигени, подібні з антигенами людини. Ці антигени маскують присутність мікроорганізму, імунна система пізно розпізнає такі мікроорганізми, коли вони встигають розмножитись в достатній кількості, щоб викликати захворювання.

5. У людському організмі розрізняють: еритроцитарні антигени, лейкоцитарні антигени (антигени ядерних клітин) і сироваткові антигени. Антигени еритроцитів класифіковані в ізоеритроцитарні системи. Їх 20, вони поєднують біля 100 антигенів еритроцитів. Найбільш значимі системи: АВ0 і резус. Вивчено закони спадкування еритроцитарних антигенів, що дозволяє вирішувати питання виключення батьківства і материнства. Особливе значення системи АВ0 і резус мають при гемотрансфузіях. Антигени ядерних клітин поєднуються в HLA - систему: А, В, С, D і DR. Усього цих антигенів відомо більше 60. Але навіть по відомих антигенах можна теоретично знайти лише дві однакові по системі HLA людини з 5 млрд. Вони утворюють ГКС - головний комплекс гістосумісності. Це має значення для підбору трансплантата. Деякі антигени HLA - системи зв'язують зі схильністю до деяких захворювань. Антигени D мають відношення до імунної відповіді - їхній комплекс з антигеном на поверхні макрофага включає в імунну відповідь і лімфоцити.

Антитіла, імуноглобуліни складаються з двох основних типів ланцюгів - легких (20 кд) і важких (40 кд). Зв'язані між собою дисульфідними зв'язками, відновлення яких приводить до розпаду молекули на ланцюги. Амінокислотна послідовність 1/2 легких і 3/4 важких ланцюгів однакова незалежно від специфічності антитіла до антигену. Це - константна частина ланцюгів. Варіабельна частина легкого і варіабельна частина важкого ланцюга утворюють активний центр імуноглобулінів (паратоп). Думають, що це - щілина в молекулі імуноглобуліну, комплементарна просторово і електрохімічно антигенній детермінанті. Якщо молекулу імуноглобуліну розщепити пепсином, вона розпадається на Fc-фрагмент і (Fav)₂-фрагмент, папаїн - Fc- і 2 Fav- фрагменти. Імуноглобуліни поділяються на класи, субкласи, аллотипи по особливостях будови важких ланцюгів. Легкі ланцюги незалежно від класу імуноглобуліну можуть бути двох варіантів - каппа і лямбда. IgG- основний клас, IgA - секреторні антитіла, IgM - макроглобуліни, філогенетично найбільш давні, IgE - цитотропні, алергійні, IgD - поки недостатньо вивчені. Характеристика фізико-хімічних і біологічних властивостей імуноглобулінів добре описана. Кожна молекула імуноглобуліну має активні центри тільки однієї специфічності. Валентність антитіл може бути різною: IgG - 2-х, IgM - до 10-ти, IgA - 2,4,6, інші - двувалентні. Неповні антитіла - це такі, які мають тільки один активний центр, інші блоковані чи неактивні.

Імунна відповідь на антиген виражається в утворенні антигенспецифічних молекул імуноглобуліну і лімфоцитів з рецепторами до антигену. Це - Т-лімфоцити хелпери, супресори, кіллери, клітини пам'яті, ефектори гіперчутливості уповільненого типу, ампліфайери - ефекторні клітини. Це В-лімфоцити з імуноглобуліновими рецепторами до антигену. Дія цих двох антигенреактивних факторів забезпечують 6 форм імунної відповіді: утворення антитіл, формування ГНТ і ГУТ, імунологічну пам'ять, толерантність і ідіотип-антиідіотипічну взаємодію. Синтез антитіл здійснюється плазматичними клітинами, продуктами диференціювання В-лімфоцитів. У продукції антитіл виділяють індуктивну і продуктивну фази. Індуктивна фаза - від введення антигену до появи антитілпродукуючих клітин, перші 24-72 г. У цей період відбувається засвоєння антигенної інформації і диференціювання і проліферація необхідних клітин, продуктивну фазу можна розділити на клітинну стадію, коли з'являються антитілоутворюючі клітини, але секреція антитіл незначна, у сироватці антитіл мало. Потім - видільна фаза (з 7 доби) - швидке нагромадження антитіл у крові. Максимум антитіл накопичується на 10-15 добу, до кінця місяця після введення антигену зміст антитіл, їхній титр (максимальне розведення сироватки, що ще дає позитивну реакцію з антигеном), падає майже до первинного рівня. Це - при однократному первинному введенні антигену - первинна імунна відповідь.

При повторному введенні того ж антигену - вторинна імунна відповідь що характеризується більш швидким і більш інтенсивним синтезом антитіл. Скорочується індуктивна фаза, підвищення титрів антитіл реєструється уже через добу, однак максимум накопичення все одно приходить на 10-15 добу після повторного введення антигену. Наступне зниження титрів антитіл буде уповільненим, на тривалий час зберігаються досить високі титри антитіл. При первинній імунній відповіді спочатку виробляються IgM, пізніше їхній синтез змінюється на синтез IgG, що більш стабільні і довгостроково зберігаються в організмі, у той час як IgM після припинення дії антигену швидко виводяться з організму. При вторинній імунній відповіді відразу йде вироблення IgG. Зазначені розходження між первинною і вторинною імунною відповіддю відділяють поняття імунологічної пам'яті як форми імунної відповіді: прискорена і посилена імунна відповідь на повторний контакт з антигеном.

Форма імунної відповіді у виді розвитку ГНТ і ГУТ буде предметом спеціального розгляду на заняттях.

Імунологічна толерантність - нездатність організму давати видиму імунну відповідь на

деякі антигени. Природна толерантність - до власних антитіл. Але антигени «забар'єрних» органів - тканини ока, мозку, міокарда, статеві залози є в нормі аутоантигенними, до них немає толерантності. Штучна імунологічна толерантність створюється введенням антигену в ембріональному періоді, а також введенням занадто великої дози антигену - високодозова толерантність (раніш говорили про «імунологічний параліч», що не відповідає сучасним уявленням про механізм розвитку толерантності). Толерантність - стан активної реакції імунної системи на толероген, пов'язане зі специфічною функцією антигенреактивних Т-супресорів, що пригнічують відповідь на антиген. Толерантність може розвиватись й у зв'язку з особою толерогенною формою введеного антигену - низкодозова толерантність. Наприклад, низькомолекулярний антиген може стати толерогеном.

Якщо перераховані форми імунної відповіді на антиген є результатом роботи імунної системи проти антигену і спрямованих на розпізнавання і видалення чужорідного антигену, то б-а форма імунної відповіді є формою роботи імунної системи для власних нестатків, здійснення саморегуляції імунної системи.

Клітинна форма захисту, або тканинна, включає захисні механізми, зв'язані з фагоцитозом, бар'єрною функцією шкіри, слизових, лімфовузлів та інших тканин, а також діяльністю спеціалізованих клітин лімфоїдної системи (антиген-реактивних Т-лімфоцитів).

Фагоцитоз - поглинення та перетравлення часток спеціалізованими клітинами-фагоцитами. Фагоцитоз був відкритий І. І. Мечниковим. Дату відкриття зв'язують з 1882 р., коли І. І. Мечников вперше оприлюднив свою фагоцитарну теорію імунітету на засіданні Одеського товариства лікарів та природознавців. Ось чому 100-річчя фагоцитарної теорії весь науковий світ святкував в Одесі, на базі Одеського науково-дослідницького інституту епідеміології та вірусології ім. І. І. Мечникова – спадкоємця створеної Мечниковим бактеріологічної станції.

Процес фагоцитозу включає декілька стадій:

1. Хемотаксис (наближення) - цілеспрямований рух фагоцита до об'єкту фагоцитозу за рахунок дії хімічних речовин у навколишньому середовищі, що стимулюють цей спрямований рух. Здатність до хемотаксису обумовлена специфічними рецепторами до хемоатрактанту у мембрані фагоцита.
2. Адгезія (прикріплення) здійснюється або за рахунок неспецифічної фізико-хімічної взаємодії мембрани фагоцита та об'єкту фагоцитозу, або за рахунок взаємодії рецепторів фагоцита і мікроорганізму.

Клітинні мембрани, в тому числі і фагоцитів, несуть сумарний негативний заряд, що забезпечує їх відособленість і гальмує аутофагоцитоз (фагоцитування клітин макроорганізму своїми фагоцитами). Гідрофільність деяких компонентів клітинної стінки бактерій перешкоджає їх проходженню крізь гідрофобну мембрану фагоцита. Для подолання цього на поверхні фагоцитів розташовані рецептори, що забезпечують ефективне зв'язування частинок, покритих відповідними лігандами (молекулами, здатними зв'язуватися з рецепторами, від лат. *ligo* – зв'язую); фагоцити мають рецептори для Fc-фрагмента деяких ізотипів імуноглобуліну, а також для C3 компоненту комплементу і інших факторів. Присутність на поверхні мікробної клітини імуноглобуліну і комплементу, що виконують роль опсонінів (*opso* в перекладі з латинської - готую їжу), помітно збільшує процес поглинання і, у деяких випадках, і переварювання. Взаємодія опсонізуючих факторів з рецепторами на мембрані фагоцита носить характер регулярних зв'язків і нагадує дію застібки «молнії».

3. Ендоцитоз - занурення частки, що підлягає фагоцитозу, всередину фагоцита. Цей процес йде по відношенню до інертних часток і непатогенних мікроорганізмів без участі додаткових факторів. Патогенні мікроорганізми, як правило, фагоцитуються тільки після їх опсонізації факторами, які стимулюють фагоцитоз.

Зв'язана зі специфічними рецепторами мембрани фагоцита, чи ні, чужорідна частка або мікробна клітина оточується мембраною фагоциту. Вона внаслідок інвагінації утворює усередині фагоцита фагоцитарну вакуоль, чи фагосому.

4. Внутрішньоклітинне перетравлення відбувається в фаголізосомах, які утворюються в результаті злиття фагосоми з клітинними лізосомами, всередині яких знаходяться бактерицидні фактори фагоциту. У фаголізосомах об'єкт фагоцитозу вбивається і перетравлюється різними ферментними системами. Мікробіцидні механізми фагоцитів різноманітні.

Кисень-залежні мікробіцидні механізми.

Фагоцитоз супроводжується збільшенням гліколізу і збільшенням синтезу білків і мембранних фосфоліпідів. Після поглинання відбувається респіраторний вибух, що полягає в різкому підвищенні споживання кисню. Це супроводжується збільшенням активності багатьох ферментів і веде до відновлення молекулярного кисню у різні високо реактивні проміжні продукти, наприклад, супероксид аніон (O_2^-), перекис водню (H_2O_2), синглетний кисень (O^{\cdot}), гідроксильний радикал (OH^{\cdot}). Вони мають бактерицидну активність і формують кисень-залежні бактерицидні механізми. Супероксид аніон - вільний радикал, що утворюється відновленням молекулярного кисню одним електроном, реакційно високоактивний і високотоксичний як для тваринних кліток, так і для мікроорганізмів. Він є також субстратом супероксиддисмутази, яка продукує перекис водню для подальшого вбивання мікробів. Мієлопероксидаза використовує перекис водню та іони йоду і хлору для утворення принаймні двох бактерицидних систем. Одна з них, галогенування (включення йоду або хлору) бактерійної клітинної стінки спричиняє загибель мікроорганізму. У другому механізмі, мієлопероксидаза і перекис водню ушкоджують клітинну стінку, перетворюючи амінокислоти в альдегіди, які володіють антимікробною активністю.

У фагоцитів є також кисень-незалежні механізми, які також є здібними до руйнування поглиненого матеріалу. Деякі з цих ферментів можуть пошкоджувати мембрани. Наприклад, лізоцим і еластаза діють на пептидоглікан клітинної стінки бактерій, а потім гідролітичні ферменти забезпечують повне перетравлення інактивованих мікроорганізмів. Катіонні білки лізосом пошкоджують клітинні стінки бактерій і деяких вірусів, які мають суперкапсид, наприклад, вірусу простого герпесу. Антимікробну дію має також білок лактоферин. Він зв'язується із залізом, роблячи його недоступним для тих бактерій, які вимагають для розмноження заліза. Висока кислотність всередині фаголізосом (рН 3,5 - 4,0) може мати бактерицидний ефект: це ймовірно є наслідком утворення молочної кислоти при гліколізі. Крім того, багато які лізосомальні ферменти мають оптимум рН в кислому середовищі. Після умертвіння, яке триває близько 15 хвилин, більшість мікроорганізмів перетравлюється і розчиняється лізосомальними ферментами. Продукти деградації виводяться назовні шляхом екзоцитозу.

Однак, фагоцитоз може бути незавершеним. Незавершеність фагоцитозу може бути наслідком високих захисних властивостей мікроорганізму, наявності капсули, щільної клітинної оболонки, продукції агресинів, ушкоджуючої дії мікробів на фагоцити, здатності мікробів до внутрішньоклітинного паразитизму. В цьому разі опсонізуюча дія антитіл та комплементу може приводити до завершеності фагоцитозу.

З іншого боку, незавершеність фагоцитозу може бути наслідком вади з боку фагоцита - нестача його бактерицидних механізмів.

В деяких випадках, при незавершеному фагоцитозі бактерії можуть навіть розмножуватися всередині фагоцитів, причому фагоцитуючі клітини можуть гинути, а при їхньому розпаді іде вивільнення в тканині живих мікроорганізмів.

І. І. Мечников виділив дві форми фагоцитів - макрофаги та мікрофаги, визначив головну відміну макрофагів - здатність фагоцитувати не тільки мікроорганізми, але й клітини

організму, на відміну від мікрофагів, активних переважно проти мікроорганізмів. До мікрофагів відносять нейтрофільні гранулоцити. Виділяють рухомі макрофаги (моноцити, полібласти, гістіоцити) та нерухомі (купферовські клітини печінки, клітини ендотелію капілярів, клітини строми селезінки та лімфовузлів, альвеолярні макрофаги та ін.).

Є значні відмінності між макрофагами і нейтрофілами в їхній бактерицидній дії на мікроорганізми. Хоч лізосоми макрофагу містять різні ферменти, включаючи лізоцим, у них відсутні катіонні білки і лактоферин. Тканинні макрофаги не мають мієлопероксидази, але ймовірно використовують каталазу для утворення перекісної системи. Макрофаги мають менший бактерицидний ефект відносно деяких хвороботворних мікроорганізмів, наприклад, грибів, ніж нейтрофіли. Бактерицидна дія макрофагів може, однак, бути значно поліпшена після контакту з продуктами лимфоцитів - лімфокінами.

Необхідно зупинитися на ролі еозинофілів. Згідно з сучасними уявленнями еозинофіли беруть участь у позаклітинному знищенні великих об'єктів фагоцитозу (найпростіших, гельмінтів). Еозинофіли оточують паразитів та виділяють токсичні речовини, які їх вбивають, а макрофаги поглинають та перетравлюють уже тіла загиблих паразитів.

До клітинних факторів необхідно віднести також шкіру та слизові, які виконують не тільки механічну бар'єрну функцію, але й мають виражений мікробіцидний ефект.

Усі ці клітинні фактори є неспецифічними захисними факторами. До них також треба віднести нульові лімфоцити-кілери.

Специфічні клітинні захисні фактори - сенсibiliзовані антигенреактивні Т-лімфоцити.

Гуморальна форма захисту обумовлена неспецифічними (системою комплементу, лізоцимом, бета-лізінами тощо) та специфічними (антитілами) речовинами, що циркулюють у рідинах організму.

З неспецифічних факторів гуморального захисту найбільшу роль відіграє система комплементу. Комплемент - складний комплекс білків плазми (близько 20), який має протимікробну та цитотоксичну дію. Для нього є характерним те, що цей комплекс звичайно знаходиться у неактивному стані та не чинить будь-якої помітної дії. Дія системи комплементу зв'язана з каскадною активацією його компонентів. Каскадна активація - це така, при якій продукт однієї реакції служить каталізатором наступної.

Відомі два шляхи активації комплементу - класичний та альтернативний. Класичний шлях активації комплементу здійснюється комплексом антиген-антитіло. Коли антитіло взаємодіє з антигеном, який міститься у мембрані мікроорганізму, активується перший компонент комплементу (він позначається С1), продукти активації С1 активують С4, далі активується С2 - С3 - С5 - С6 - С7 - С8 - С9. Останній компонент, С9, збирається внаслідок активації з двох молекул в «мембран-атакуючий комплекс» у вигляді трансмембранного каналу в оболонці клітини. Цей канал повністю пропускає воду та електроліти, через нього усередину клітини надходять іони Na^+ та вода, що призводить до лізису клітини.

Так відбувається загибель та лізис мікроорганізмів, еритроцитів та інших клітин. У даному випадку необхідна обов'язкова дія антитіл, які відносяться до імуноглобулінів класів G та M (інші класи імуноглобулінів не активують комплемент за класичним шляхом).

Альтернативний шлях активації комплементу відбувається без участі антитіл. Полісахариди багатьох бактерій (в основному - непатогенних, патогенні бактерії стійкі до дії комплементу та навіть можуть його інактивувати) зв'язують та активують С3, до С3 приєднується та стабілізує його пропердин - ще один фактор неспецифічного гуморального захисту. Надалі каскадна активація комплементу відбувається аналогічно класичному шляху активації: С3 @ С5 @ С6 @ С7 @ С8 @ С9 з утворенням мембран-атакуючого комплексу.

Таким чином, комплемент виконує важливу захисну роль в організмі. Як було зазначено вище, комплемент бере участь також в активуванні фагоцитозу. Тому ми визначаємо вміст комплементу у сироватці крові людей для оцінки стану опірності організму.

У рідинах організму циркулюють й інші активні компоненти.

Лізоцим - фермент мурамідаза, який розщиплює пептидоглікановий шар оболонки бактерій, що призводить до їх загибелі. До речі, мембран-атакуючий комплекс комплементу забезпечує доступ лізоциму до внутрішнього пептидогліканового шару. Лізоцим знаходиться у великій кількості в сироватці крові, слині, слюзі. Він продукується лейкоцитами і є мікробіцидним фактором всередині фагоцитів, бере участь в умиротворенні фагоцитованих мікроорганізмів.

Бета-лізини - антимікробні компоненти плазми, активні відносно грампозитивної мікрофлори. Х-лізини активні відносно грамнегативної флори, туберкулостатичний фактор - відносно мікобактерій туберкульозу, інтерферони - блокують репродукцію вірусів.

Білки гострої фази - комплекс білків плазми, вміст яких різко збільшується при інфекційному процесі або пошкодженні тканин. До них зараховують С-реактивний протеїн (важлива діагностична ознака запалення), церулоплазмін та ряд інших. С-реактивний протеїн сполучується при участі іонів кальцію з мембраною деяких бактерій, що приводить до активації комплементу по класичному, а не альтернативному шляху.

Це лише на головні гуморальні фактори неспецифічного захисту, їх значно більше.

Специфічні фактори гуморального захисту - антитіла.

Нижче наводяться основні фактори захисту організму від інфекційних та неінфекційних чужорідних агентів. Ми поділяємо їх на фактори неспецифічного захисту і фактори імунної реактивності (табл. 2). У таблиці перелічені далеко не усі, а тільки головні фактори захисту організму. Усі шість форм імунної відповіді будуть обговорені детальніше на наступних заняттях.

Таблиця 2. ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ

Неспецифічні фактори захисту	Імунна реактивність
Непроникливість покривів	1. Синтез антитіл
Бактерицидність покривів	2. Гіперчутливість
Травні соки	негайного типу (ГНТ)
Гідролітичні ферменти	3. Гіперчутливість
Лізоцим	уповільненого типу (ГУТ)
Пропердин	4. Імунологічна пам'ять
Бета-лізини, Х-лізини	5. Імунологічна
Туберкулостатичний фактор	толерантність
Інтерферон	6. Ідіотип-антиідіотипові
С-реактивний протеїн та ін.	взаємодії
к о м п л е м е н т	
ф а г о ц и т о з	
(беруть участь як в неспецифічному захисті, так і в імунній реактивності)	

У наведеній таблиці перелічені також фактори неспецифічного захисту організму від інфекційних агентів. Першим бар'єром на шляху патогенного мікроорганізму є шкіра та слизові оболонки.

Слід зупинитись ще на одному важливому питанні - про співвідношення неспецифічних факторів захисту та імунологічної реактивності.

Важливо чітко зрозуміти, що несприйнятливість до інфекційних захворювань, як і функція імунологічного нагляду над генетичною стабільністю власних клітин організму забезпечується спільною дією специфічних та неспецифічних факторів захисту, тобто механізмами імунологічної реактивності та механізмами неспецифічної резистентності.

Імунологічна реактивність проявляється у специфічній відповіді організму на антиген. Необхідно одразу зрозуміти головне положення імунології - специфічність імунної відповіді. Воно означає, що антитіло або антигенреактивна клітина, сформовані в організмі у відповідь на певний антиген і можуть реагувати тільки з цим антигеном. Це - закон, якого неухильно дотримуються в імунології (про можливі відхилення ми поговоримо пізніше).

Неспецифічні фактори захисту - неспецифічні по відношенню до антигенів, вони рівною мірою спрямовані проти різних речовин та клітин, відмінність залежить від хімічного складу клітин та здатності їх протистояти дії факторів резистентності організму.

Неспецифічні фактори захисту - перший бар'єр на шляху збудника. Звичайно цей бар'єр є непереборним для непатогенних мікроорганізмів, патогенні мікроби його переборюють. Тоді вмикаються імунологічні механізми. Однак, їх вмикання проявляється пізніше, коли збудник вже викликає пошкодження в організмі, іноді таке запізнення виявляється фатальним.

Крім того, самі по собі імунологічні механізми звичайно не забезпечують знищення та виведення з організму патогенного мікроба-збудника. Роль імунних механізмів частіше за все зводиться до виявлення «чужого» та «позначення» його для механізмів неспецифічного захисту - фагоцитозу та комплементу. У зв'язку з викладеним, необхідно внести ясність у термінологію. На думку академіка Р. В. Петрова, не можна говорити про «неспецифічний імунітет», необхідно використовувати термін «неспецифічна резистентність», «неспецифічний захист», «природна несприйнятливість», «видова несприйнятливість». Використання терміна «імунітет», «імунологічний» вказує на специфічний процес.

Слід пам'ятати, що обидва механізми, специфічний та неспецифічний, взаємозв'язані та спрямовані, кожний по-своєму, на вирішення завдань нагляду над генетичною стабільністю внутрішнього середовища організму.

Вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення:

1. Описати складові інфекційного процесу
2. Описати патогенез інфекції, динаміку інфекційного процесу
3. Описати біологічний метод дослідження
4. Описати форми імунітету: природний, штучний, активний, пасивний.
5. Описати клітинну форму захисту
6. Описати гуморальну імунну відповідь.
7. Описати гуморальні чинники неспецифічного захисту.
8. Описати бактерицидну активність сироватки крові як інтегрального показника активності гуморальних чинників захисту.
9. Описати значення визначення гуморальних чинників захисту для оцінки імунного статусу організму і виявлення імунодефіцитів.

1. Підведення підсумків:

Поточний контроль: усне опитування, тестування, оцінювання виконання практичних навичок, розв'язання ситуаційних завдань, вміння аналізувати і інтерпретувати результати досліджень і правильно зробити обґрунтовані висновки, оцінювання активності на занятті.

Оцінювання поточної навчальної діяльності на практичному занятті:

1. Оцінювання теоретичних знань з теми заняття:
 - методи: індивідуальне опитування, виконання тестових завдань, перевірка ведення протоколу досліджень;
 - максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.
2. Оцінка практичних навичок з теми заняття:
 - методи: оцінювання правильності виконання практичних робіт (досліджень)
 - максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

Оцінка за одне практичне заняття є середньоарифметичною за всіма складовими і може мати лише цілу величину (5, 4, 3, 2), яка округлюється за методом статистики.

Критерії поточного оцінювання на практичному занятті

Оцінка	Критерії оцінювання
«5»	Здобувач бере активну участь у практичному занятті, демонструє глибокі знання, дає повні та детальні відповіді на запитання. Бере активну участь у обговоренні проблемних ситуацій, демонструє гарні навички та вміння при виконанні практичного завдання, правильно оцінює отримані результати. Тестові завдання виконані в повному обсязі.
«4»	Здобувач бере участь у практичному занятті; добре володіє матеріалом. Демонструє необхідні знання, але дає відповіді на запитання з деякими помилками; бере участь у обговоренні проблемних ситуацій. Тестові завдання виконані в повному обсязі, не менш ніж 70% відповідей на запитання є правильними.
«3»	Здобувач іноді бере участь в практичному занятті; частково виступає і задає питання; допускає помилки під час відповідей на запитання; показує пасивну роботу на практичних заняттях. Демонструє навички та вміння при виконанні практичного завдання, однак оцінює отримані результати недостатньо повно і точно. Тестування виконано в повному обсязі, не менш ніж 50% відповідей є правильними, відповіді на відкриті питання - не логічні, з явними суттєвими помилками у визначеннях.
«2»	Здобувач не бере участь у практичному занятті, є лише спостерігачем; ніколи не виступає і не задає питання, незацікавлений у вивченні матеріалу; дає неправильні відповіді на запитання, демонструє недостатні навички та вміння, не може впоратися з практичною роботою і оцінкою отриманих результатів.. Тестування не виконано.

2. Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман & Шив Піллай. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання. Київ: Медицина, 2020, 328 с.

2. Майкл Р Барер, Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн & Нелюн Перера. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах. Київ: Медицина, 2021, 434 с.
3. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія» - 3-тє видання., оновлено та доповнено // Ширококов В.П за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. 920 с.
4. Review of Medical Microbiology and Immunology, 12 edition/ Warren E. Levinson. McGraw-Hill Prof Med.-Tech., 2012. 688 p.
5. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition, 2012, English. 880 p

Додаткова:

1. Anantharyan R. Jayaram Paniker C. K. Textbook of Microbiology. 12-th Edition.- Orient Longman, 2022.
2. Burrell, C. J., Howard, C. R. & Murphy, F. A. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition (Elsevier Inc., 2016).
3. Cann, A. J. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-01081-7.
4. Louten, J. & Reynolds, N. Essential Human Virology. (2016).
5. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
6. Abbas, A., Litchman, A. H. & Pillai, S. Basic Immunology - 6th Edition. (Elsevier Ltd, 2019).
7. Male, D., Peebles, S. & Male, V. Immunology. (2020).
8. Ream, Walt. Molecular microbiology laboratory : a writing-intensive course. (Academic Press, 2013).
9. Nath, S. K. & Revankar, S. G. Problem-based microbiology. (Saunders, 2006).
10. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.
11. Marsh D, P., Lewis A O, M., Rogers, H., Williams W, D. & Wilson, M. Marsh and Martin's Oral Microbiology. (Elsevier Limited, 2016).
12. Wilson, J. (Nurse) & Stucke, V. A. Clinical microbiology : an introduction for healthcare professionals. (Baillière Tindall, 2000).
13. Barer, M. & Irving, W. L. Medical Microbiology 19th Edition A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Investigation and Control. vol. 19 (2018).

Електронні інформаційні ресурси:

1. <http://moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України
2. <http://www.microbiologybook.org> - Microbiology and immunology on-line
3. <http://www.microbiologyinfo.com> - On-line microbiology note
4. www.cdc.gov - Centers for diseases control and prevention
5. www.ama-assn.org – Американська медична асоціація / American Medical Association
6. www.who.int – Всесвітня організація охорони здоров'я
7. www.dec.gov.ua/mtd/home/ - Державний експертний центр МОЗ України

Практичне заняття

Тема: Імунна система організму. Біологія імунної відповіді Гуморальна імунна відповідь. Клітинна імунна відповідь.

Мета: Ознайомити студентів з основними поняттями в імунології. Отримати певні знання про будову імунної системи людини, розглянути схему імунної відповіді.

Основні поняття: імунітет, синтез антитіл, гіперчутливість негайного типу, гіперчутливість сповільненого типу, імунологічна пам'ять, імунологічна толерантність, ідіотип - антиідіотипова взаємодія, імуногенез.

Обладнання: Таблиці, мікроскопи, обладнання для приготування мазків, демонстраційні препарати.

План:

4. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми):

Імунітет - одна з найважливіших життєзабезпечуючих фізіологічних функцій організму, знання по імунології необхідні для вивчення всіх розділів медицини і наступної медичної діяльності. Актуальність теми обумовлюється необхідністю знати теоретичні питання імунології для розуміння і вирішення прикладних питань у медицині.

5. Контроль опорного рівня знань:

Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять:

– вимоги до знань:

- 1. Знати центральні і периферичні органи імунної системи. Особливості клітин імунної системи (рециркуляція і репопуляція).
- 2. Описати основні форми захисту організму (клітинна, гуморальна, функціональна).
- 3. Описати основні функції фагоцитів (захисну, антигенпрезентуючу, «гормональну»).
- 4. Описати варіанти імунної відповіді
- 5. Описати біологію імунної відповіді при клітинному і гуморальному варіантах імунітету.
- 6. Описати роль цитокінів та інтерлейкінів.
- 7. Описати теорії імуногенезу.

– перелік дидактичних одиниць:

- Варіанти імунної відповіді
Динаміка утворення антитіл. Індуктивна і продуктивна фази імуногенезу.
- Імунологічна пам'ять.
- Імунологічна толерантність.
- Біологія імунної відповіді при клітинній і гуморальній імунній відповіді.
- Нульові лімфоцити і їх роль в імунітеті
- Регуляція імунної відповіді.
- Теорії імуногенезу.
- Природа різноманіття клонів лімфоцитів

– питання для перевірки базових знань за темою заняття:

○ Теоретичні питання:

1. Імунологічні реакції організму: утворення антитіл, формування гіперчутливості негайного і сповільненого типів, імунологічна пам'ять, імунологічна толерантність, ідіотип-антиідиотипові взаємодії.
2. Первинна і вторинна імунна відповідь. Відмінності в накопиченні IgM і IgG - антитіл і їх значення в діагностиці.
3. Прискорена і посилена імунна відповідь на повторний контакт з антигеном.
4. Природна і штучна імунологічна толерантність. Механізм розвитку.
5. Взаємодія кліток при імунній відповіді (макрофаг, Т - і В - лімфоцити). Субпопуляції Т - лімфоцитів (хелпери, супресори, кілери, клітини пам'яті). Антитілоутворюючі клітини (плазматичні).
6. Антитілозалежні кілери (К-клітини) і натуральні кілери (NK-лімфоцити).
7. Генетична регуляція, роль Ig - генів. Роль антигена і антитіл в регуляції.
8. Ідіотип-антиідиотипова регуляція імунної відповіді. Значення антиідиотипічних антитіл в медицині.
9. Теорії інструктивними і селективними. Клонально- селекційна теорія Бернета. Теорія П.Ф. Здродовського.
10. Комбінаторний механізм (випадкове з'єднання фрагментів генів, нестандартність з'єднання), мутаційний механізм. Роботи С. Тенегави.

2. Тестові завдання:

- Імунітет – це
 - a) спосіб захисту від речовин з ознаками генетичної чужерідності
 - b) несприйнятливість до збудника
 - c) спосіб підтримки сталості внутрішнього середовища організму
 - d) здатність організму виробляти антитіла у відповідь на антигенну стимуляцію
 - e) несприйнятливість до інфекції
- Який інтерлейкін продукує макрофаг при завершенні фагоцитозу для початку імунної відповіді
 - a) ІЛ-1
 - b) ІЛ-5
 - c) ІЛ-3
 - d) ІЛ-2
 - e) ІЛ-6
- Відомо, що плазмоцити виробляють специфічні антитіла на даний антиген. При введенні антигену кількість плазмоцитів збільшується. За рахунок яких клітин крові відбувається збільшення кількості плазмоцитів
 - a) В-лімфоцити
 - b) Базофіли
 - c) Нейтрофіли
 - d) Еозинофіли
 - e) Т-лімфоцити
- Система В-лімфоцитів забезпечує гуморальний імунітет проти більшості бактеріальних інфекцій. В організмі людини В-лімфоцити дозрівають в
 - a) Кістковому мозку
 - b) Селезінці
 - c) Печінці
 - d) Лімфовузлах

- е) Тимусі
- Яка роль макрофагів у гуморальній імунній відповіді
 - а) Процесінг та презентація антигену
 - б) Синтез антитіл
 - в) Лізис інфікованих клітин
 - г) Активація цитотоксичних Т-лімфоцитів
 - д) Активація натуральних кілерів

6. Формування професійних вмінь, навичок:

Зміст завдань:

Задача 1. Для прискорення загоєння рани слизової оболонки в ротовій порожнині хворому призначено препарат, який являє собою термостабільний білок, що міститься у людини в слюзах, слині, грудному молоці матері, а також його можна виявити в свіжознесеному курячому яйці. Відомо, що він є фактором природної резистентності організму.

Який це білок?

Лізоцим

Задача 2. У клініці хворому було пересаджено нирку. Які клітини імунної системи можуть безпосередньо впливати на клітини трансплантату?

Т-кілери

Рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань:

Біологія імунної відповіді. Первинна та вторинна імунна відповідь.

Індуктивна та продуктивна фази імуногенезу.

Виділяють шість форм імунної відповіді організму на антиген: синтез антитіл, формування ГНТ, ГСТ, імунологічної пам'яті, імунологічної толерантності, ідіотип - антиідіотипові взаємодії. Всі ці 6 форм фактично зводяться до двох: формування антигенреактивних молекул (антитіл - імуноглобулінів) та антигенреактивних клітин - сенсibiliзованих лімфоцитів зі специфічними до антигену рецепторами.

Найбільш легко демонструється імунна відповідь у формі синтезу антитіл. Динаміка накопичення титрів антитіл (після першого введення антигену -первинна імунна відповідь) характеризується наступними закономірностями. Антитіла в певних кількостях з'являються з 7 дня, максимуму титр антитіл досягає на 10-15 день, до кінця місяця титри антитіл падають і лише незначно перевищують фонові.

При вторинній імунній відповіді титри антитіл збільшуються з другого дня, а зниження титрів антитіл відбувається значно повільніше, рівень титрів набагато вище.

Це - прояв імунологічної пам'яті - прискореного і посиленого синтезу антитіл на повторний контакт з антигеном. Обумовлена імунологічна пам'ять формуванням антиген-реактивних Т і В лімфоцитів - клітин пам'яті. Короткочасна імунологічна пам'ять обумовлена обома типами лімфоцитів, а довгострокова пам'ять пов'язана переважно з Т-лімфоцитами. Довго живучі клітини пам'яті можуть спочивати більше десяти років без мітозів, що підтверджується даними хромосомного аналізу лімфоцитів у осіб, які отримували радіотерапію.

Має значення вид антигену і його агрегатний стан. Так, корпускулярний антиген зазвичай викликає більш тривалий антигенний вплив, ніж розчинений антиген. Має значення і спосіб введення антигену - підшкірно або в потік крові. Підвищують імунну відповідь ад'юванти, наприклад, стимулятор Фрейнда, адсорбція антигену на гелі гідроксиду алюмінію і ін.

Практичні висновки з такої картини динаміки синтезу антитіл:

- для створення імунітету вакцину потрібно вводити завчасно, щоб встиг виробитися імунітет до початку епідемії;
- необхідно повторно вводити антиген, використовуючи посилений синтез антитіл при вторинній імунній відповіді (наприклад, імунізація вакциною АКДП проводиться трикратно з

перервою в 1 місяць);

- необхідно використовувати ад'юванти (вакцини адсорбують на гідроокисі алюмінію - адсорбовані вакцини);

- якщо організм був раніше імунізований, повторне введення вакцини може створити імунітет в більш ранні терміни (наприклад, при екстреній профілактиці правця у раніше щеплених обмежуються тільки введенням анатоксину, в той час як неприщепленим паралельно вводять і готові антитіла у вигляді проти правцевої сироватки).

Виділяють дві фази синтезу антитіл: індуктивну і продуктивну.

Індуктивна фаза - перші 24-72 години, йде засвоєння антигенної інформації, розмноження і диференціювання клітин. Продуктивна фаза складається з двох стадій - клітинна (до 6-х діб після введення антигену) і видільна (викид антитіл в кровотік).

Імунологічна толерантність - нездатність імунної системи відповідати видимою імунологічною реакцією на деякі антигени. Природна імунологічна толерантність є до власних антигенів, штучна (П. Медавар, 1953) формується при контакті імунної системи з антигеном у стані імунологічної незрілості організму (в ембріональному періоді).

На думку Бернета стан імунологічної толерантності пов'язано з видаленням відповідних клонів лімфоцитів під впливом контакту незрілих клітин з великою дозою антигену. Однак, в даний час імунологічна толерантність розглядається як активний стан імунної системи, обумовлений дією антигенреактивних Т-супресорів. Зрив толерантності призводить до розвитку аутоагресії імунної системи проти власного організму.

Форми імунної відповіді у вигляді гіперчутливості негайного (ГНТ) та сповільненого (ГСТ) типів будуть розглянуті докладно при викладі теми "Алергія".

Клітинні основи імунної відповіді.

Гуморальна імунна відповідь виражається в синтезі антитіл.

Антиген поглинається макрофагом (А-клітина) і піддається переробці (процесингу). Імунологічно значимі компоненти антигену виводяться на мембрану макрофага і розташовуються на ній в комплексі з антигеном гістосумісності D (він називається Ia-білок, імунітет - асоційований). Тільки в такому комплексі антиген ефективно розпізнається лімфоцитами. Макрофаг виконує не тільки підготовчу, а й антигенпрезентуючу функцію - представляє антиген іншим клітинам. Крім макрофага значну роль антигенпрезентації виконують також дендритні клітини, в петлях яких затримуються клітини.

В організмі є велика кількість антигенпрезентуючих клітин, на яких представлені молекули МНС класу II. Інші клітини, подібно Т лімфоцитам та клітинам ендотелію, можуть бути індуковані до синтезу молекул МНС класу II відповідною стимуляцією лімфокінами (таблиця 2).

Таблиця 2. Антигенпрезентуючі клітини

Група	Тип	Місцезнаходження	Молекули МНС класу II
Фагоцитуючі клітини	Моноцити	Кров	+
	Макрофаги	Тканини	+
	Макрофаги красвих зон	Селезінка та лімфатичні вузли	+
	Клітини Купфера	Печінка	

	Мікроглія	Мозок	+ +++++
Лімфоцити	В клітини Т клітини	Лімфоїдна тканину і місця імунної реакції	+ (+++) 0 (++)
Нефагоцитуючі антигенпрезентуючі клітини	Клітини Лангерганса Інтердигітальні клітини Фолікулярні дендритні клітини	Шкіра Лімфоїдна тканина Лімфоїдна тканина	++ ++ 0
Факультативно-презентуючі клітини	Астроцити Фолікулярні клітини Ендотелій Фібробласти	Мозок Щитовидна залоза Судинна та лімфоїдна тканина Сполучна тканина	0 0 0 ++

Відносна роль кожного типу клітин залежить від того, чи йде первинна або вторинна імунна реакція і від місця її прояви. Найбільш вивчені антигенпрезентуючі клітини - макрофаги і дендритні клітини. Однак тепер очевидно, що в деяких ситуаціях В клітини можуть відігравати суттєву роль в презентації антигену. Роль В клітин стає особливо суттєвою при вторинних імунних реакціях, особливо, якщо концентрація антигену низька. При первинній реакції, специфічних В клітин мало, і їх рецептори мають низьку афінність, при цьому найбільш важлива роль макрофагів.

Ключова особливість всіх антигенпрезентуючих клітин - те, що вони можуть поглинати антиген, розщеплювати і представляти його Т клітинам в комплексі з Іа антигеном.

Надалі клітинні взаємодії йдуть так: Т-лімфоцит - хелпер, що має специфічний до антигену рецептор, реагує своїм рецептором з антигеном, представленим антигенпрезентуючою клітиною в комплексі з Іа-білком. Т-хелпер розпізнає чужорідний антиген тільки в такому комплексі, у нього є подвійний рецептор до чужорідного антигену і до свого Іа-білку. До сих пір не зовсім ясно, йде таке подвійне розпізнавання одночасно антигену та Іа білка, поруч розташованих на мембрані антигенпрезентуючої клітини, або необхідна взаємодія антигену з Іа-білком зі взаємною зміною їх структури. В цьому випадку розпізнавання повинно йти одним зміненим рецептором Т-хелпера. В результаті Т-хелпер отримує перший специфічний активує сигнал від антигену.

Необхідно ще два сигнали. Один з них - адгезивні молекули на поверхні макрофага і Т-хелпера. Ці молекули називають в загальному вигляді інтегринами. Тільки комплементарна взаємодія адгезивних молекул на поверхні цих клітин дає можливість ефективної їх взаємодії. Другий - це ІЛ-1 (інтерлейкін 1), який продукується й іншими клітинами і до якого є рецептор у Т-хелпера.

Обидва названих сигнали неспецифічні по відношенню до антигену, але необхідні для активації Т-хелпера. В результаті Т-хелпер активується специфічним сигналом і двома неспецифічними, що призводить до проліферації Т-клітин і продукції ними інших лімфокінів: фактора росту В-клітин - ІЛ-4, фактора росту і диференціювання В-клітин - ІЛ-5 та ін. Ці лімфокіни (інтерлейкіни) являються неспецифічним активуючим фактором для проліферації і диференціювання В-лімфоцитів. Але В-лімфоциту необхідний також і специфічно активуючий сигнал - взаємодія його імуноглобулінового рецептору з антигеном на макрофазі, або навіть в деяких випадках - з розчинним антигеном. Реагувати буде тільки той В-лімфоцит, імуноглобуліновий рецептор якого специфічний по відношенню до антигену. А рецептор В-лімфоцита вже є "заякореним" антитілом. В-лімфоцит, який отримав два активуючих сигнали через свої рецептори (від антигену і від фактору росту В-клітин - ІЛ-4), починає проліферувати і диференціюватися в антитілоутворюючу плазматичну клітину, що синтезує антитіла до того антигену, який викликав стимуляцію цієї клітини. В результаті продукуються специфічні імуноглобуліни, реалізується гуморальна імунна відповідь.

Клітинна імунна відповідь формується дещо раніше. Точно також йде активація Т-хелпера антигеном та ІЛ-1, в результаті активований Т-хелпер / індуктор продукує ІЛ-2, лімфокін Т-Т взаємодії. ІЛ-2 викликає проліферацію Т-хелперів і диференціацію їх в ефекторні Т-клітини (кілери, супресори, клітини пам'яті, ампліфайери, ефектори ГСТ), Т-лімфоцити також активуються за принципом подвійного сигналу - специфічного, взаємодії рецептора з антигеном і неспецифічного, взаємодії рецептора з ІЛ-2.

Таким чином, імунна відповідь зводиться до відбору і стимуляції розмноження (проліферації) і диференціювання лімфоцитів, здатних реагувати з антигеном предетерміновано, до контакту з антигеном. Роль антигену зводиться до вибору і підтримці розмноження і диференціювання відповідного клону лімфоцитів. Так формується і клітинний, і гуморальний імунітет.

Однак, не всі лімфоцити периферичної крові є Т- або В-лімфоцитами. Сумарно кількість Т- і В-клітин ніколи не досягає 100%. Частина (до 10%) клітин не мають ознак ні Т-, ні В-клітин. Це - нульові лимфоцити. Серед них виділяють К-клітини (кілери), які здійснюють антитілозалежний кілерний ефект, тобто К-лімфоцит активується комплексом АГ-АТ на поверхні клітини і здійснює кілерну дію - впорскує в клітку-мішень лімфотоксин, вбиває клітину, атаковану антитілом.

Але є і нульові лімфоцити, які не активуються комплексом антиген-антитіло. Це - природні, натуральні кілери (НК, ПК). Природні кілери, на думку ряду дослідників, є головним неспецифічним чинником протипухлинного захисту. Вони мають неспецифічну протипухлинну активність, розпізнають будь-яку пухлинну клітину і знищують її, з'єднуючись з її поверхнею і продукуючи лімфотоксин.

Однак, для здійснення такого ефекту, ПК-лімфоцит має бути активованим. Активація ПК-лімфоцита здійснюється в результаті з'єднання його рецептора з γ -інтерфероном. Гамма-інтерферон утворюється активованим Т-хелпером. Для дозрівання і диференціювання ПК-лімфоцита абсолютно необхідний ІЛ-2, також продукт активованого Т-хелпера. Отже, імунний процес призводить до підтримки на високому рівні протипухлинного захисту за допомогою ПК. Натуральні кілери, по суті, виконують проти пухлинних клітин таку ж функцію, що і нейтрофіли проти інфекційних агентів - неспецифічну бар'єрну.

Слід гадати, що стимуляція імунної системи, як і введення ІЛ-2 і гамма-інтерферону, підвищують протипухлинний захист організму, що і використовується при терапії онкозахворювань.

Регулювання імунної відповіді

Імунна відповідь регулюється організмом за допомогою різних механізмів. Перш за все, є

генетичний контроль сили імунної відповіді на певний антиген. Наприклад, сила імунної відповіді на антиген А може бути вищою, а на антиген В - нижче в цьому організмі, а в іншому організмі можуть бути зворотні відносини. Існують гени імунної відповіді (Iг-гени), зв'язані з генами головного комплексу гістосумісності на 6-ій хромосомі. Це - генотипічний контроль відповіді організму на антиген.

Регулятором сили імунної відповіді є також сам антиген. У визначених межах чим вище доза антигену - тим сильніше імунна відповідь. Однак, існують низькодозова і високкодозова толерантність (раніше називалася імунологічним паралічем). Має значення також характер введення антигену, його агрегатний стан, кратність введення.

Регулює імунну відповідь також і його кінцевий продукт - антитіла. Накопичення антитіл призводить до гальмування імунної відповіді. Має велике значення ізотип (класи імуноглобулінів називають ще ізотипами) імуноглобулінів. Відомо, що наявність Iг М стимулює, а Iг G - гальмує синтез антитіл. Це обумовлено тим, що Т-лімфоцити-хелпери мають рецептор до Iг М, а супресори - до Iг G. При первинній імунній відповіді спочатку йде синтез Iг М, потім йде перемикання на синтез Iг G, отже фазність продукції Iг G є і фактором регуляції імунної відповіді. Така динаміка синтезу Iг G та Iг М використовується при серологічній діагностиці - одним із критеріїв діагнозу є синтез антитіл класу Iг М, наявність тільки Iг G може свідчити про анамнестичні реакції.

Ідіотип-антиідіотипові взаємодії

Якщо всі перераховані вище форми імунної відповіді є результатом роботи імунної системи проти антигену і спрямовані на розпізнавання і видалення чужорідного антигену, то б-а форма імунної відповіді є форма роботи імунної системи для власних потреб: здійснення саморегуляції імунної системи.

Теорія ідіотип-антиідіотипових взаємодій (теорія імунологічної мережі по Ерне) складна. У повному обсязі уявити її важко да в цьому і немає необхідності, тим більше що триває розвиток цієї теорії. Для викладу теорії досить дати спрощене схематичне поняття хоча б про основні її аспекти, що дозволяє розуміти використання цієї теорії у практиці.

У відповідь на антиген імунна система виробляє антигенреактивні продукти, які призводять до видалення антигену з організму.

Коли антиген буде видалений, залишаються тепер уже непотрібні клітинні системи для продукції антитіл і антигенреактивних лімфоцитів, а також готові анти-тіла. Якщо не буде механізму регуляції, то імунна система буде "засмічена" такими молекулами і клітинами, і не зможе оперативно реагувати на постійно мінливу антигенну ситуацію в організмі.

Механізми регуляції функції імунної системи (саморегуляція за принципом зворотного зв'язку, регуляція концентрацією антигену), грає роль також нейрогуморальна регуляція фізіологічних функцій організму. Однак найбільш ефективна і тонка регуляція імунної відповіді здійснюється ідіотип - антиідіотиповим механізмом.

Імуноглобуліни, які утворюються у відповідь на антиген, розрізняються за класами і субкласами (ізотипами), алотипами (варіантами будови білків усередині виду), хоча мають однакову специфічність взаємодії з цим антигеном. Але, з іншого боку, імуноглобуліни можуть відноситися до одного класу, субкласу і алло-типу, проте мати активний центр до різних антигенних детермінант. Такі відмінності отримали назву "ідіотипові" відмінності. Ідіотипові відмінності обумовлені будовою активного центру (паратопа), комплементарного антигенній детермінанті (епітопу). Тому структура активного центру антитіла несе відбиток генетично чужорідної антигенної детермінанти, хоча і є результатом роботи власних генів організму.

З цього випливає, що можна імунологічно розрізнити антитіла до різних антигенів. Дійсно, в експериментах на лінійних тваринах доведена можливість отримання антитіл, здатних розрізнити імуноглобуліни з різною специфічністю до антигену, синтезовані в

одному організмі. Отже, імунна система розрізняє імуноглобуліни по їх активних центрах і здатна утворювати антитіла, що реагують з цими активними центрами. Вони отримали назву "антиідиотипові" антитіла, експериментально це повністю підтверджено.

Коли антиген зв'язаний з антитілами і виведений з організму, надлишок антитіл до цього антигену (ідиотипопозитивні молекули) викликає вироблення антиідиотипових антитіл, що нейтралізують імуноглобуліни до цього антигену і пригнічують клітини, що утворюють антитіла до цього антигену. У результаті синтез антитіл припиняється, імунна відповідь на антигенний стимул припиняється.

Після пригнічення ідиотипопозитивних молекул і клітин (аналогічні процеси йдуть і в відношенні специфічних клітинних рецепторів проти антигенреактивних клітин) з'являється надлишок антиідиотипових антитіл, які стимулюють роботу імунної системи проти своїх специфічних активних центрів, продукуються антиідиотипові антитіла. І так відбувається декілька разів (6-8 разів), йде зміна антиідиотипових продуктів по затухаючій, до тих пір, поки імунна відповідь остаточно не припиниться на пороговому рівні. Складається складна імунологічна мережа з ідіотипових і антиідиотипових молекул і клітин, що знаходяться в динамічній рівновазі.

Повторне введення антигену призводить до зрушення рівноваги між цими продуктами, знову розвивається імунна відповідь у вигляді продукції ідіотипопозитивних антитіл і подальшої антиідиотипової реакції.

Отже, маючи в своєму розпорядженні антиідиотипові антитіла можна направлено регулювати функцію імунної системи за окремими клонами імунокомпетентних клітин. Можна пригнічувати аутоагресивні клони при аутоімунних процесах, можна стимулювати протипухлинний і антимікробний імунітет. Експериментально це доведено. Наприклад, створюється несприйнятливість до інфекційного захворювання введенням не вакцини з мікробних антигенів, а антиідиотипових антитіл, так званих "антиідиотипових вакцин". Доведено і розвиток протипухлинної резистентності при введенні антиідиотипових антитіл.

З урахуванням можливості отримання моноклональних антитіл таке управління функцією імунної системи реально вже в даний час.

Однак теорія імунологічної мережі значно складніше, ніж ми її через виклали вище. Має значення доза антиідиотипових антитіл. Крім того, активний центр антиідиотипового антитіла не завжди повторює структуру антигенної детермінанти. Йде також і синтез антиідиотипових антитіл до інших ділянок молекули імуноглобуліну. Паралельно мережеві взаємодії йдуть і на рівні рецепторів Т-лімфоцитів. Тому райдужні перспективи імунорегуляції вимагають обережної оцінки і коректної клінічної апробації перед широким впровадженням в практику.

Теорії імуногенезу

Серед безлічі теорій імуногенезу, запропонованих за всю історію розвитку імунології, тільки деякі зберегли значення до теперішнього часу, хоча багато теорій були удостоєні Нобелівської премії. Звичайно, перша з серйозних теорій імунітету - фагоцитарна теорія І.І.Мечникова (1882 г.) не тільки не втратила свого значення, але і отримує все більше підтверджень і подальшого розвитку. Але ця теорія не пояснює головного питання імунології - яким чином імунна система розпізнає "не своє" і утворює строго специфічні до антигену антитіла та сенсibilізовані лімфоцити. Теорія бічних ланцюгів П. Ерліха (1901 г.), удостоєна Нобелівської премії разом з теорією Мечникова, втратила своє значення в даний час, так як не підтвердилася при поглибленні наших знань про структуру і функції клітин. Але один з головних принципів цієї теорії - відбір передіснуючого, був використаний при побудові ряду сучасних теорій імуногенезу, в тому числі і найбільш популярної в наш час теорії Бернета. Суть теорії Ерліха в тому, що в клітині передіснують рецептори для зв'язування з різними речовинами, антиген взаємодіє зі специфічним рецептором до нього, викликає руйнування

рецептора, а клітина починає гіперпродукцію саме цього рецептора. Рецептор відділяється від клітини і циркулює в якості антитіла в рідинах організму. Імунологія тривалий час розвивалася в руслі теорії Ерліха, багато імунологічних термінів введені Ерліхом. Але на одній клітині не можуть бути рецептори до будь-якого антигену, не буде місця для такої кількості рецепторів.

Інструктивні та селективні теорії

Прийнято ділити все теорії імуногенезу на інструктивні, постулюючи участь антигену в якості матриці для синтезу антитіл і селективні, постулюючи відбір передіснуючого. Найбільш розвинутою була інструктивна теорія Полінга-Гауровітца, удостоєна Нобелівської премії. За цією теорією пептидний ланцюг імуноглобуліну, який формується, згортається навколо антигену як навколо матриці, замикаються водневі зв'язки і виходить молекула антитіла, точно відповідна конфігурації молекули антигену. Але ми сьогодні знаємо, що матрицею для синтезу білка служить інформаційна РНК, а не білок, і конформація молекули визначається її первинною структурою, а не постсинтетичними змінами. Тому навіть автори цієї теорії офіційно визнали її неспроможність.

З селективних теорій найбільш популярною і відповідною до сучасних фактів є клонально-селекційна теорія австралійського вченого Ф. Бернета (1957 р). Теорія в подальшому уточнювалася і переглядалась в світлі нових даних як автором, так і іншими дослідниками. У цій теорії використаний принцип Ерліха про відбір передіснуючого, але не готових антитіл, а антитілоутворюючих клітин.

Клонально-селекційна теорія Бернета

Бернет розвинув модифікацію теорії Ерліха, яка отримала назву клонально-селекційної теорії (клон - популяція клітин, попередником яких є одна клітина).

Основні постулати клонально-селекційної теорії Бернета:

1. Лімфоїдна тканина клонована, вона складається з безлічі родин (клонів) клітин, кожен з яких має предетерміновану (заздалегідь причинно обумовлену) здатність продукувати антитіла до одного і тільки до одного якого-небудь антигену.

Оскільки лімфоїдна тканина має безліч таких клонів, то в цілому імунна система може реагувати на будь-який антиген. Бернет вважав, що можливих антигенів на Землі не більше 5-10 тис. Тепер кількість можливих антигенів оцінюють приблизно в 100 тис.

2. Антиген відбирає і викликає проліферацію тільки того клону клітин, який заздалегідь здатний продукувати антитіла до цього антигену, тобто проводить селекцію клонів.

Це можливо тому, що відповідний клон лімфоцитів генетично наділений здатністю синтезувати антитіла до цього антигену. У спокої, нестимульований антигеном, продукуються тільки дуже мале кількість імуноглобуліну. Вони знаходяться на поверхні лімфоциту як IgM і IgD. При контакті з відповідним антигеном ці імуноглобулінові рецептори лімфоцита викликають проліферацію і диференціацію в клон імуноглобулін-секретуючих плазматичних клітин. Клон клітин, який утворюється, знаходиться вже в вигляді досить великої популяції, щоб антитіла які продукуються могли бути виявлені в крові.

Ці два постулати теорії Бернета цілком узгоджуються з сучасними знаннями по клітинним основам імунної відповіді. У цьому легко переконатися, беручи до уваги вищевикладене. Необхідно лише зробити деякі доповнення.

Клонально-селекційна теорія цілком підтверджується морфологічно. Коли антитілоутворюючі клітини ідентифікуються у високо імунізованих тварин за допомогою флуоресцентних антитіл, клітини мають тенденцію групуватися в кластери. При світловій мікроскопії ці клони виглядають як типові гермінативні центри з окремими клітинами в центрі, оточені по периферії лімфоцитами, імунобластами і плазматичними клітинами.

Клональна теорія узгоджується з динамікою імунної реакції при первинній і вторинній

імунній відповіді. Прихований період первинної відповіді - час, необхідний для перетворення лімфоцитів в клітини пам'яті і плазматичні клітини. Окремі клони клітин відповідають кожному типу імуноглобулінів (IgG, IgA, IgM) і повинні формуватися для кожної антигенної детермінанти. Експерименти показали, що одна клітина лімфоїдної тканини, культивована поза організмом, утворює антитіло тільки до одного антигену.

Визнання того, що В клітини нормальної, не імунізованої тварини мають IgM і IgD молекули, розсіяні по їх поверхні, було прийнято, як фізична присутність рецепторів, постульованих раніше Ерліхом і включених в селекційні теорії утворення антитіл.

Новим підтвердженням клонально-селекційної теорії виявилось відкриття, що зрілі клітини містять структурні гени для імуноглобулінів до впливу антигену, і що зрілі клітини використовують ті ж самі біохімічні процеси для синтезу імуноглобулінів, що і для синтезу інших білків.

3. Контакт з антигеном в періоді імунологічної незрілості (в ембріогенезі) призводить не до стимуляції, а до пригнічення відповідного клону. На цій основі Бернет пояснював імунологічну толерантність відсутністю клонів лімфоцитів, здатних реагувати на антигени, з якими організм зіштовхується в періоді імунологічної незрілості.

Цей постулат в даний час не поділяється більшістю дослідників, а механізм розвитку толерантності пояснюється дією специфічних лімфоцитів-супресорів.

4. Різноманіття клонів формується, по теорії Бернета, в результаті соматичних мутацій в ембріогенезі. Цей здавна критикований постулат теорії в теперішній час визнається лише частково.

Сучасна імунологія пояснює різноманітність передіснуючих клонів клітин з урахуванням декількох механізмів. У 1986 р японський дослідник Тенегава був удостоєний Нобелівської премії за великий внесок у вивчення цього питання.

За допомогою методів генної інженерії доведено, що число генів, контролюючих синтез імуноглобулінів та рецепторів Т-лімфоцитів, специфічно реагуючих з антигеном, обмежена. Однак, на відміну від генів інших білків, вони мають фрагментарну організацію, фрагменти генів розкидані в хромосомі в багатьох примірниках. В ході розвитку плазматичної клітини ці фрагменти збираються в функціонуючий ген випадковим чином. Не вдаючись в кількісні подробиці про структуру сегментів ДНК для різних ділянок ланцюгів імуноглобулінів і рецепторів лімфоцитів, скажімо, що в результаті може утворитися 10 млн. варіантів генів для імуноглобуліну. Та ще число варіантів може збільшуватися через нестандартність з'єднання сегментів. Цей процес завершується до зустрічі клітин з антигеном. До цього часу формується популяція імунокомпетентних клітин з широким діапазоном специфічності, але з конкретним антигеном взаємодіють лише найбільш адекватні клітини. Потім, під час проліферації відібраних клонів лімфоцитів під впливом антигену, включається мутаційний механізм. Мутації здійснюють тонке налаштування рецепторів лімфоцитів (в тому числі і імуноглобулінових рецепторів В-лімфоцитів) таким чином, що утворюються гени, продукти яких найбільш підходять для взаємодії з даним антигеном. Якщо комбінаторний механізм до контакту з антигеном дає приблизно 10 млн типів імуноглобулінів, то після соматичних мутацій їх число зростає в 100 разів. А цього більш ніж достатньо.

Теорія П.Ф. Здродовського

Вищеописані теорії розглядають імуногенез у відриві від цілісного організму. Теорія вітчизняного вченого П.Ф. Здродовського вдало об'єднала теорію Бернета з теорією нейрогуморальної регуляції фізіологічних функцій організму Г. Сельє. За Здродовським антиген, як стресор, викликає роздратування гіпофіза неантигенспецифічно. Гіпофіз продукує соматотропний гормон (СТГ) і адренкортикотропний гормон (АКТГ). СТГ викликає стимуляцію розмноження клітин, а АКТГ через посилення продукції надпочечником кортикостероїдів - пригнічує розмноження клітин. Превалювання одного процесу над іншим

залежить від дози антигену, стану організму, умов. Йде нейрогуморальна регуляція імуногенезу. А специфічну дію антигену полягає у відборі відповідного клону лімфоцитів по Бернету.

Вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення:

1. Описати варіанти імунної відповіді
2. Описати динаміку утворення антитіл, індуктивну і продуктивну фази імуногенезу.
3. Описати механізм імунологічної пам'яті.
4. Описати імунологічну толерантність.
5. Описати біологію імунної відповіді при клітинній і гуморальній імунній відповіді.
6. Описати роль в імунитеті нульових лімфоцитів.
7. Описати регуляцію імунної відповіді.
8. Описати різноманіття клонів лімфоцитів

3. Підведення підсумків:

Поточний контроль: усне опитування, тестування, оцінювання виконання практичних навичок, розв'язання ситуаційних завдань, вміння аналізувати і інтерпретувати результати досліджень і правильно зробити обґрунтовані висновки, оцінювання активності на занятті.

Оцінювання поточної навчальної діяльності на практичному занятті:

3. Оцінювання теоретичних знань з теми заняття:

- методи: індивідуальне опитування, виконання тестових завдань, перевірка ведення протоколу досліджень;
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

4. Оцінка практичних навичок з теми заняття:

- методи: оцінювання правильності виконання практичних робіт (досліджень)
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

Оцінка за одне практичне заняття є середньоарифметичною за всіма складовими і може мати лише цілу величину (5, 4, 3, 2), яка округлюється за методом статистики.

Критерії поточного оцінювання на практичному занятті

Оцінка	Критерії оцінювання
«5»	Здобувач бере активну участь у практичному занятті, демонструє глибокі знання, дає повні та детальні відповіді на запитання. Бере активну участь у обговоренні проблемних ситуацій, демонструє гарні навички та вміння при виконанні практичного завдання, правильно оцінює отримані результати. Тестові завдання виконані в повному обсязі.
«4»	Здобувач бере участь у практичному занятті; добре володіє матеріалом. Демонструє необхідні знання, але дає відповіді на запитання з деякими помилками; бере участь у обговоренні проблемних ситуацій. Тестові завдання виконані в повному обсязі, не менш ніж 70% відповідей на запитання є правильними.
«3»	Здобувач іноді бере участь в практичному занятті; частково виступає і задає питання; допускає помилки під час відповідей на запитання; показує пасивну роботу на практичних заняттях. Демонструє навички та вміння при виконанні практичного завдання, однак оцінює отримані результати недостатньо повно і точно. Тестування

	виконано в повному обсязі, не менш ніж 50% відповідей є правильними, відповіді на відкриті питання - не логічні, з явними суттєвими помилками у визначеннях.
«2»	Здобувач не бере участь у практичному занятті, є лише спостерігачем; ніколи не виступає і не задає питання, незацікавлений у вивченні матеріалу; дає неправильні відповіді на запитання, демонструє недостатні навички та вміння, не може впоратися з практичною роботою і оцінкою отриманих результатів.. Тестування не виконано.

4. Список рекомендованої літератури:

Основна:

2. Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман & Шив Піллай. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання. Київ: Медицина, 2020, 328 с.
3. Майкл Р Барер, Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн & Нелюн Перера. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах. Київ: Медицина, 2021, 434 с.
4. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія» - 3-тє видання., оновлено та доповнено // Ширококов В.П за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. 920 с.
5. Review of Medical Microbiology and Immunology, 12 edition/ Warren E. Levinson. McGraw-Hill Prof Med.-Tech., 2012. 688 p.
6. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition, 2012, English. 880 p

Додаткова:

2. Anantharyan R. Jayaram Paniker C. K. Textbook of Microbiology. 12-th Edition.- Orient Longman, 2022.
3. Burrell, C. J., Howard, C. R. & Murphy, F. A. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition (Elsevier Inc., 2016).
4. Cann, A. J. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-01081-7.
5. Louten, J. & Reynolds, N. Essential Human Virology. (2016).
6. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
7. Abbas, A., Litchman, A. H. & Pillai, S. Basic Immunology - 6th Edition. (Elsevier Ltd, 2019).
8. Male, D., Peebles, S. & Male, V. Immunology. (2020).
9. Ream, Walt. Molecular microbiology laboratory : a writing-intensive course. (Academic Press, 2013).
10. Nath, S. K. & Revankar, S. G. Problem-based microbiology. (Saunders, 2006).
11. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.
12. Marsh D, P., Lewis A O, M., Rogers, H., Williams W, D. & Wilson, M. Marsh and Martin's Oral Microbiology. (Elsevier Limited, 2016).
13. Wilson, J. (Nurse) & Stucke, V. A. Clinical microbiology : an introduction for healthcare professionals. (Baillière Tindall, 2000).

14. Barer, M. & Irving, W. L. Medical Microbiology 19th Edition A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Investigation and Control. vol. 19 (2018).

Електронні інформаційні ресурси:

2. <http://moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України
3. <http://www.microbiologybook.org> - Microbiology and immunology on-line
4. <http://www.microbiologyinfo.com> - On-line microbiology note
5. www.cdc.gov - Centers for diseases control and prevention
6. www.ama-assn.org – Американська медична асоціація / American Medical Association
7. www.who.int – Всесвітня організація охорони здоров'я
8. www.dec.gov.ua/mtd/home/ - Державний експертний центр МОЗ України

Практичне заняття

Тема: Реакції «антиген-антитіло» (серологічні реакції): Реакція аглютинації (РА), реакція преципітації (РП). Реакція нейтралізації (РН). Серологічні реакції з використанням мітки: реакція імунофлюоресценції (РІФ), імуноферментний аналіз (ІФА), радіоімунний аналіз (РІА). Серологічна діагностика інфекційних захворювань. Діагностикуми. Діагностичні сироватки.

Мета: Ознайомити студентів з теоретичними основами та практичним значенням серологічних методів дослідження для діагностики інфекційних захворювань та серологічної ідентифікації чистих культур мікроорганізмів. Вивчити механізм та принципи постановки реакцій преципітації, аглютинації, біологічної нейтралізації, РЗК, РІФ, ІФА, РІА.

Основні поняття: серологічні реакції, реакції «антиген-антитіло», реакція аглютинації (РА), реакція преципітації (РП), реакція нейтралізації (РН), серологічні реакції з використанням мітки, реакція імунофлюоресценції (РІФ), імуноферментний аналіз (ІФА), радіоімунний аналіз (РІА), серологічна діагностика інфекційних захворювань, діагностикуми, діагностичні сироватки.

Обладнання: Структурно-логічні схеми, таблиці, відеоматеріали, результати лабораторних, ситуаційні задачі. Досліджувана сироватка, діагностикум, фізіологічний розчин, скляні платівки, пробірки, піпетки градуйовані, штативи, спиртівки, бактеріологічні петлі.

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

Серологічні реакції відбуваються в організмі для нейтралізації та виведення антигену, а також у лабораторних умовах, як найважливіший метод діагностики інфекційних захворювань. Їх застосовують для діагностики інфекційних та неінфекційних захворювань: серологічна ідентифікація, серологічна діагностика, експрес-індикація збудника в організмі або у зовнішньому середовищі. У реакціях імунітету як АТ обов'язково беруть участь сироватка хворої людини або імунізованої тварини, тому вони мають назву серологічних (від латинського "serum" - сироватка).

Серологічні реакції мають застосування у двох випадках: 1. Для виявлення АТ у сироватці хворого, тобто з метою серодіагностики інфекцій. Так для виявлення АТ у сироватці хворого беруть відомі культури мікроорганізмів-збудників інфекційних захворювань (часто використовують отримані на виробництві АГ-діагностикуми. Якщо сироватка хворого реагує з певними АГ, значить вона містить відповідні АТ і можна зробити висновок, що даний мікроорганізм є збудником захворювання у обстежуваного хворого. 2. Для визначення виду, типу АГ, тобто з метою ідентифікації збудника хвороби. При цьому невідомий компонент визначають по відомому. З метою ідентифікації (визначення виду, типу АГ) мікроорганізмів використовують імунні діагностичні сироватки. Позитивний результат реакції свідчить про те, що вилучений збудник захворювання ідентичний тому, котрим імунізували тварину для отримання діагностичної сироватки.

Тема необхідна для засвоєння розділів мікробіології, що стосуються питань серотерапії, серопротекції, вакцинотерапії, вакцинопротекції, приватної мікробіології та вірусології. Знання, отримані по даній темі необхідні для засвоєння матеріалу по імунології й оволодіння практичними навичками й уміннями у визначенні гуморальних факторів неспецифічного захисту організму.

2. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності).

Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять:

– вимоги до знань:

1. Описати механізм і принцип постановки РП, РА і їх використання для виявлення антигену й антитіл.
2. Знати варіанти проведення РА, РП. Переваги й недоліки кожного виду реакцій, коло їх застосування.
3. Описати механізм і принцип постановки РН, РІА, ІФА, РІФ і їхнє використання для виявлення антигену й антитіл.
4. Знати варіанти проведення РН, РІА, ІФА, РІФ. Переваги й недоліки кожного виду реакцій, коло їх застосування.
5. Описати функції і роль основних гуморальних факторів неспецифічного захисту: лізоциму, комплементу, пропердину, нормальних антитіл, бета-лізінів, інтерферону, лейкоцинів і ін.
6. Знати теоретичні основи реакції імунного лізису, реакції зв'язування комплементу.
7. Мати поняття про практичне застосування зазначених реакцій.

– перелік дидактичних одиниць:

1. Серологічні реакції як реакції взаємодії активних центрів антитіл антигенними детермінантами (паратопів з епітопами).
2. Реакція преципітації (РП). Компоненти, застосування.
3. Реакції аглютинації (РА). Компоненти, облік, застосування.
4. Варіанти постановки реакції аглютинації (на склі, в пробірках). РНГА.
5. Реакція біологічної нейтралізації (РН). Механізм реакції. Реакція нейтралізації в організмі. Постановка реакції нейтралізації для діагностики.
6. Реакція флокуляції.
7. Реакція нейтралізації гемолітичної дії токсинів. Антистрептолізинова реакція.
8. Анатоксини. Отримання. Титрування. Одиниці активності (ЛФ, ЕС).
9. Отримання антитоксичних сироваток. Одиниці вимірювання активності (МЕ).
10. Застосування реакції нейтралізації токсину антитоксином в діагностиці захворювань. Реакція Шика.
11. Серологічні реакції з використанням мітки - РІФ, РІА, ІФА.
12. Реакція імунного лізису. Механізм. Застосування. Техніка постановки і обліку.
13. РЗК. Механізм. Застосування. Техніка постановки і обліку.
14. Серологічний метод дослідження.
15. Ціль серологічного дослідження.
16. Серологічні реакції для визначення антигена з метою: а) ідентифікації виділеної чистої культури; б) експрес-діагности.
17. Діагностичні сироватки, їхнє отримання, титрування. Моноклональні антитіла. Мічені антитіла.
18. Серологічні реакції для визначення АТ з метою серодіагностики захворювань (серологічна діагностика).
19. Діагностикуми.

– Теоретичні питання

1. Поняття про серологічні реакції.
2. Основні цілі постановки серологічних реакцій (серодіагностика і серологічна ідентифіка-

ція).

3. Основні компоненти серологічних реакцій (Аг, Ат, електроліти).
4. Поняття про РА. Поняття про аглютиніни, аглютиногени, аглютинат.
5. Теорія решітки при серологічних реакціях.
6. Варіанти постановки РА (орієнтовна розгорнена), їхня доцільність.
7. Поняття про титр сироватки, що аглютинує.
8. Можливі помилки при постановці РА
9. Поняття про діагностикуми. Принципи виготовлення.
10. Поняття про О- і Н- аглютинацію. Діагностичне значення.
11. Перерахувати і стисло охарактеризувати різновиди «прямі» РА (РГА; РТГА)
12. Перерахувати і стисло охарактеризувати «непрямі» варіанти постановки РА (РНГА; РОНГА; РТНГА; РТОНГА).
13. Облік РА (++++-різко позитивна; +++-позитивна; ++-слабкопозитивна; +-сумнівна; - - негативна). Чутливість різних методів РА.
14. Уявлення про РН. Механізм реакції.
15. Реакція біологічної нейтралізації. РН в діагностиці захворювань людини.
16. РН токсина антитоксином.
17. Реакція флокуляції.
18. Анатоксини (токсоїди). Отримання. Застосування в медицині.
19. Одиниці дії анатоксинів (LF; ЕС).
20. Принцип одержання антитоксичних і антимікробних гіперімунних сироваток.
21. Імуноглобуліни - отримання, призначення, переваги і недоліки.
22. Антигени. Хімічна природа. Антигенна детермінанта.
23. Антитіла. Їхні класи.
24. Структура імуноглобуліну.
25. Комплемент, його компоненти. Активація комплекменту.
26. Визначення титру комплекменту.
27. Поняття про серологічний метод дослідження. Цілі серологічного дослідження.
28. Поняття серологічної діагностики. Нормальні, перехресно-реагуючі антитіла, причини появи і значення при серологічній діагностиці.
29. Поняття про діагностичний титр. Анамнестичні і прищепні реакції.
30. Поняття про метод парних сироваток. Критерії оцінки титрів антитіл в них.
31. Основні критерії серологічного діагнозу. (виявлення антитіл в діагностичному титрі; виявлення наростання титру антитіл в парних сироватках більш ніж в 4 рази; виявлення IgM до збудника).
32. Поняття про діагностикум. Початкові компоненти для його приготування. (мікроби, токсини, хімічні антигени, еритроцити).
33. Правила отримання і зберігання сироваток для серологічної діагностики.
34. Поняття про експрес - діагностику інфекційних захворювань. Реакції, вживані для цього (РЗК, РА, РНГА, РН, ІФА, РІА).
35. Поняття про серологічну ідентифікацію збудників. Експрес - індикація, її задачі і методи.
36. Діагностичні сироватки, їхнє отримання, титр.

– Тестові завдання: * - вірна відповідь

У складі бактерій можуть бути наступні антигенні, за винятком:

капсульних

оболонкових

групових

*ізоантигенів

протективних антигенів

Імунітет - це:

несприйнятливість до інфекційного захворювання несприйнятливість до збудника

*спосіб захисту від речовин з ознаками генетичної чужерідності

спосіб підтримки сталості внутрішнього середовища організму

здатність організму виробляти антитіла у відповідь на антигенну стимуляцію

Найбільш правильно назвати антигеном:

високомолекулярну речовину

речовину білкової природи

*речовину, що спричинює імунну відповідь

речовину, чужерідну для організму

мікроб-збудник захворювання

Активний центр антитіла (паратоп) утворений:

L - ланцюгом імуноглобуліну

H - ланцюгом імуноглобуліну

*варіабельними частинами обох ланцюгів

константними частинами обох ланцюгів

Fc - фрагментом імуноглобуліну

Штучний активний імунітет розвивається внаслідок уведення

сироваток

антитоксинів

антибіотиків

*вакцин

імуноглобулінів

При дослідженні матеріалу трупів гризунів, що загнили для виявлення антигенів збудника чуми застосовують реакції:

аглютинації

нейтралізації

преципітації у гелі

*термокільцепреципітації

Імуноелектрофорез

У реакції зв'язування комплементу

*знешкоджуються токсини і мікроби

антигенні склеюються

лізис кліток під впливом антитіл і комплементу

антигенні осаджуються

адсорбція комплементу на комплексі антигенний- антитіло

У реакції імунного лізису:

знешкоджуються токсини і мікроби

антигенні склеюються

*відбувається лізис кліток під впливом антитіл і комплементу

антигени осаджуються

адсорбція комплекменту на комплексі антиген-антитіло

Серологічний метод діагностики - це діагностика захворювання шляхом виділення збудника в чистій культурі і його ідентифікації зараження лабораторних тварин матеріалом, що досліджується виявлення і ідентифікації збудника в мікроскопічному препараті виявлення інфекційної алергії до збудника
*виявлення в організмі хворого антитіл до збудника

Діагностичний титр - це титр антитіл до ізоеритроцитарних антигенів
*титр антитіл до збудника, що зустрічається у хворих, але не у здорових титр антитіл до збудника найбільше розведення сироватки, що дає реакцію з діагностикумом мінімальна кількість сироватки, що дає серологічну реакцію з антигеном

Для отримання аглютинуючої сироватки треба імунізувати екзотоксином
ендотоксином
анатоксином
антитоксином
*суспензією мікроорганізмів

Після уведення антигену в сироватці крові можна виявити антитіла традиційними серологічними реакціями не менш, ніж через:
2-3 години
добу
*тиждень
місяць
півроку

Діагностикум використовують для визначення титру комплекменту
*для визначення антитіл для визначення циркулюючих імунних комплексів для визначення імунологічної толерантності для визначення титру гемолізину

3. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками, проведення курації, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо):
 - зміст завдань (задачі, клінічні ситуації тощо);
1. Поставити і РА на склі для серологічної ідентифікації сірочара культури бактерій.
2. Поставити і врахувати реакцію кільцепреципітації.
3. Врахувати і оцінити результат РНГА, РП в гелі по демонстраційних препаратах.
4. Врахувати результат титрування антитоксичної сироватки в реакції флокуляції.
5. Ознайомитися з результатом РІФ.
6. Врахувати результат ІФА.

- рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтуючі карти для формування практичних вмінь та навичок тощо);

Реакція преципітації - осадження антигену під дією антитіл. РП, як і будь-яка інша серологічна реакція, є реакцією взаємодії антигену з антитілом, антигенної детермінанти з активним центром антитіла. У цьому вона нічим не відрізняється від інших реакцій АГ-АТ. Розходження - у зовнішньому результаті реакції, що обумовлений агрегатним станом антигенів. Якщо при РА корпускулярний антиген значно перевищує по розмірах розміри молекул, антитіл, при РП, АГ і АТ порівнянні по розмірах. По суті - це єдине розходження. При РА зовнішнім результатом реакції буде утворення видимих неозброєним оком пластівців зі склеєних чи клітин-часток, при РП - осад. Для РП необхідно дотримання умов: 1. Антиген повинний бути багатовалентним, щоб утворилися грати з молекул АГ і АТ. Одновалентний АГ з'єднується з АТ, але не дає преципітації, комплекси плавають у розчині. 2. Антитіло також повинне бути як мінімум 2-х валентним по тій же причині. Крім того, антитіло повинне бути досить багато, інакше видимого осаду не буде. РП обмежений тим, що преципітуюча сироватка повинна бути концентрованою, тому титр преципітуючої сироватки визначається не її розведенням, а розведенням антигену, з яким вона ще дає РП. 3. Для РП необхідно присутність електролітів, інакше преципітат не утвориться. 4. РП дуже чутлива до співвідношення антигену й антитіла, більше, ніж інші серологічні реакції. У надлишку чи антигену надлишку антитіла преципітат не тільки не утвориться, але навіть може відбуватися розчинення осаду при підвищенні концентрації одного з реагентів, що обумовлено конкуренцією між молекулами антигену на невелике число молекул антитіл, яких не вистачає для встановлення зв'язку між молекулами антигену. Аналогічно відбувається і при недоліку антигену.

Реакція преципітації ставиться у варіанті реакції кільцепреципітації, реакції преципітації в гелі і імуноелектрофореза один з варіантів РП у гелі). Реакція кільце-преципітації - один з варіантів постановки РП без застосування підтримуючого се-редовища. Наприклад, реакція термокільцепреципітації по Асколі, застосовується для виявлення антигенів сибіроязвених бацил у досліджуваному матеріалі (вовна, шкіра, органи тварин). - профільтований, прокип'ячений екстаркт фізіологічним розчином нашаровується на противосибіроязвену сироватку, результат враховується через кілька хвилин. Аналогічно застосовується ця реакція і для виявлення туляремії і чумних антигенів. РП також використовується для виявлення менінгококкових антигенів у лікворі хворих менінгітом. Реакція кільцепреципітації проста в постановці й обліку, чутлива і специфічна. Реакція загальної преципітації - ставиться шляхом змішування, а не нашаровування реагентів. Вимагає більш тривалого часу. Найчастіше - у варіанті реакції флокуляції.

РП у підтримуючій середовищі - РПГ - більш надійна, тому що еквівалентні спів-відношення антигену й антитіл встановлюються автоматично при дифузії в гелі агар-агарі). Використовується в діагностиці для виявлення токсиноутворення корі-нобактерій дифтерії, стафілокока. Техніка постановки проста: на поверхню живильного агару кладуть фільтрувальний папір, змочений протидифтерійною сироваткою і поруч засівають випробувані культури коринобактерій. Після добового культивування в термостаті з'являються лінії преципітації а випадку утворення дифтерійного токсину. РПГ використовується також для виявлення вірусу гепатиту в сироватках людини, РПГ використовується також для аналізу антигенної структури складних сумішей з антигенів. При зустрічній дифузії антитіл і антигенів утворюються лінії преципітації в різних ділянках простору між антигеном і антитілом. Місце смуги преципітації залежить від швидкості дифузії антигену і його концентрації - оптимальні відносини встановлюються з антитілом на різній відстані. При імуноелектрофорезі проводять спочатку електрофоретичний поділ антигенів, а потім вносять паралельно лінії поділу відповідну сироватку. У результаті реакції преципітації виявляється місце розташування АГ. Цей метод володіє ве-

ликою здатністю, що дозволяє, для аналізу антигенних сумішей, використовується для контролю чистоти ряду речовин.

РА полягає у склеюванні корпускулярних антигенів за допомогою антитіл в результаті чого відтворюються великі конгломерати, видимі неозброєним оком. Конгломерати мають вигляд зерен або пластівців. Антитіла, які беруть участь у РА зветься аглютинінами, корпускулярні антигени – аглютиногенами. До таких антигенів належать мікробні, тваринні або людські клітини, агрегати макромолекул або хімічні частки (латекс, желатин) з адсорбованими антигенами або антитілами. РА застосовують для визначення в сироватці крові хворих антитіл до збудника за допомогою діагностикумів, ідентифікацію збудників, виділених у хворих за допомогою відомих діагностичних сироваток, визначення груп крові людини. Виділяють реакції прямої аглютинації – як що не модифікований антиген взаємодіє з аглютинінами і реакції непрямой аглютинації, коли використовують носії, на яких адсорбовано антиген або антитіла. Реакції прямої аглютинації поділяють на якісні - орієнтовні, та кількісні – розгорнуті.

Реакція імунного лізису.

Одним з найважливіших захисних властивостей імунної сироватки при інфекції є здатність розчиняти (лізувати) мікроорганізми чи інші клітинні.

Специфічні антитіла що обумовлюють лізис клітин, називаються лізінами. У залежності від антигену вони точніше називаються бактеріолізінами, спірохетолізінами, гемолізінами, цитолізінами і т.д.

Лізини здатні виявляти свою лізуючу дію на антиген тільки у присутності комплекменту.

У мікробіологічній практиці застосовується реакції бактеріолізу і гемолізу.

Як імунобіологічний процес бактеріоліз яскраво виражений при холері і тифо- пара-тифозних інфекціях. Літичні властивості сироваток зазначені також при захворюваннях, викликаних спірохетами і трипоносами. При штучній імунізації відбувається нагромадження строго специфічних бактеріолізинів.

У практиці реакцією бактеріолізу користаються для:

- 1) визначення виду невідомого мікроба за допомогою специфічної бактеріолітичної сироватки;
- 2) визначення в досліджуваній сироватці наявності бактеріолізинів до заздалегідь відомого мікроба.

Реакція бактеріолізу відтворюється в пробірці (*in vitro*) і в організмі тварини (*in vivo*).

Реакція бактеріолізу *in vivo*. Феномен Исаева-Прейффера. Метод визначення холерного вібріона шляхом уведення виділеної культури в черевну порожнину морської свинки, попередньо імунізованої холерним вібріоном, чи введенням у черевну порожнину нормальної морської свинки суміші, що складає з імунної протихолерної сироватки і виділеної культури.

Реакція імунного гемолізу. Гемолізینی з'являються в організмі при штучній імунізації чужорідними еритроцитами. Імунна сироватка утримуюча гемолізینی, називається гемолітичною сироваткою. Реакція гемолізу полягає в тому, що при впливі гемолітичної сироватки на відповідні еритроцити в присутності комплекменту відбувається їхній гемоліз – лакова кров.

Реакція імунного гемолізу використовується для визначення титру комплекменту як індикаторну систему в РЗК, у реакції Вассермана.

Комплемент (від лат. *complementum* - доповнення) це складна система білкових фракцій крові, обумовлює запалення, активує макрофаги, здатний лізувати мікроорганізми та інші чужорідні клітини, наприклад еритроцити (приєднуючись до комплексу еритроцит-антитіло). Розрізняють декілька компонентів комплекменту: С-1, С-2, С-3 і т.д. Комплекмент руйнується при температурі 55°C за 30хв. Ця властивість називається термолабільністю. Руйнується також при струшуванні, під впливом УФ-променів та ін. Крім сироватки крові, комплекмент виявлений в різних рідинах організму і в запальному ексудаті, та відсутній в передній камері ока і спинномозкової рідини.

Пропердін (від лат. *properde* - готувати) – захисний білок, який складається з 5-ти компонентів. Три з них специфічні, а два інших є фракціями комплементу. Спільно діючи з комплементом, цей захисний білок також руйнує бактерії, посилює фагоцитарну реакцію і запальний процес.

Звичайно в реакції гемолізу використовуються баранячі еритроцити. Гемолітичну сироватку одержують шляхом імунізації кроликів еритроцитами барана. Гемолітичну сироватку випускають в ампулах. На етикетці зазначений титр.

РЗК. У РЗК беруть участь дві системи: специфічна (антиген, антитіло, комплемент) і індикаторна (3% еритроцитів барана в гемолітичній сироватці).

Комплекси антиген-антитіло в специфічній системі не дають видимого ефекту, однак вони зв'язують комплемент. Якщо в даній системі міститься обмежена кількість комплементу, то імунні комплекси, що утворилися, його чи цілком частково зв'язують. Утрата комплементу пропорційна кількості комплементів, що утворилися. Індикаторами зв'язування комплементу служать еритроцити, сенсibiliзовані гемолізінами. Комплемент, що залишився незв'язаним викликає гемоліз (негативна реакція). При фіксації всього комплементу комплексами антиген-антитіло гемоліз відсутній (позитивна реакція).

Перед постановкою РЗК виробляється титрування комплементу, титрування антигену.

РЗК дає достовірні результати лише за умови оптимальної взаємодії всіх реагентів.

Самий відповідальний момент РЗК – титрування комплементу. Воно значною мірою визначає точність і відтворюваність остаточного результату. У залежності від задачі дослідження в серодіагностиці й у вірусології використовуються різні її модифікації. У різних модифікаціях РЗК, умови інкубації можуть істотно розрізнятися. Часто реакційну суміш на етапі зв'язування комплементу інкубують або 1 годину при 37 С, або протягом ночі при 4 С. Для кожної системи антиген-антитіло існує своя оптимальна температура і свій оптимальний час інкубації, яке варто підібрати в попередньому досліді.

Реакція біологічної нейтралізації – знешкодження токсину чи мікроорганізму антитілами (антитоксинами антимікробними). Реакція біологічної нейтралізації проводиться тільки *in vivo* на біологічних об'єктах: лабораторних тварин, живих клітинах, в організмі людини. Строго говорячи будь-яка реакція між антигеном і антитілом є реакція нейтралізації якихось проявів активності антигенів, але РБН рахується тільки в тому випадку, коли нейтралізуються шкідливі дії антигену на біологічні об'єкти. Загальний принцип постановки РБН: до токсину або мікроба додають відповідну сироватку і вводять суміш лабораторній тварині. Про РБН судять по відсутності шкідливої дії токсину або мікроба. Механізм РБН полягає в тому, що комплекс токсин-антитоксин (мікроб - антимікробне антитіло) у наступному піддається знищенню в організмі – знешкоджується в печінці, під дією комплементу, фагоцитозу. Крім того, токсин, нейтралізований антитоксином, утрачає здатність робити свою специфічну токсичну дію на організм, не може зв'язуватися з чутливими системами. У випадку нейтралізації мікроба й особливо, вірусу, він утрачає здатність викликати захворювання через швидке фагоцитування чи нездатності зв'язуватися клітинними рецепторами, блокується адгезія.

Реакція нейтралізації токсину антитоксином може проводитися так, як описано вище, але РН можливо при попереднім введенні в організм тварини антитоксичної сироватки, а потім уже вводиться токсин. Крім того, нейтралізація токсину можлива і шляхом уведення сироватки в організм, уже підданий дії токсину. Застосовується РН для діагностики захворювань (біопроба для визначення ботулінічного токсину в організмі або харчових продуктів, визначення антитоксину для серодіагностики стафілококових захворювань, ревматизму, діагностики вірусних інфекцій – поліомієліту), визначення токсигенності виділених чистих культур і ідентифікації токсигенних мікроорганізмів, ідентифікації вірусів. Реакція Шіку – раніше застосовувалася для встановлення протидифтерійного імунітету – РН ставилося в організмі людини. Крім того РН лежить в основі серотерапії і стрептопрофілактики захворювань, викликаними

токсигенними бактеріями – дифтерії, клостридіозів, стафілококових інфекцій.

Анатоксин – знешкоджений формаліном токсин. Синонім – токсойд. Застосовується для імунізації тварин з метою одержання анитоксичних сироваток, імунізації людини для створення штучного анитоксичного імунітету. Для визначення активності використовується РФ і РН. Одиниці активності – ЛФ – доза анатоксину, що дає ініціальну флокуляцію з однієї МЕ сироватки; ЄС (одиниця зв'язування) – доза анатоксину яка зв'язує одну МЕ сироватки. У ЛФ найчастіше на практиці титрують дифтерійний анатоксин, всі інші в ЄС. Відомі анатоксини: дифтерійний, правцевий, ботулінічний, гангренозний, стафілококовий і холероген - анатоксин. Розробляються й інші. Тільки один анатоксин – стафілококовий – використовується для лікування.

Антитоксичні сироватки одержують шляхом гіперімунізації тварин анатоксином. Титрування анитоксичних сироваток проводять у РН чи в РФ із відповідним токсином. Вимірюють активність анитоксичної сироватки в МЕ. 1 МЕ сироватки відповідає однієї МЕ еталонної сироватки по здатності нейтралізувати визначену кількість відповідного токсину. По суті, 1 МЕ – це умовна кількість сироватки, тому що здатність її нейтралізувати токсин кількісно не можна врахувати через розходження в біологічному ефекті різних серій токсину й у різних умовах. Орієнтовно 1 МЕ повинна нейтралізувати 100 ДЛМ дифтерійного чи 1000 ДЛМ всіх інших токсинів. Анитоксичні сироватки використовують для лікування, профілактики і діагностики інфекційних захворювань.

Реакції з міченими реагентами засновані, на використанні антитіл, позначених для їхнього виявлення. Ці реакції вимагають, як правило, щоб один з компонентів був фіксований - твердофазний аналіз. У якості мітки використовують: люмінісцюючий барвник (**РІФ**), радіоізотоп (**РІА** - радіоімунний аналіз), фермент, (**ІФА**). Люмініс-цюючі антитіла одержують обробкою відповідної специфічної сироватки ізоціанатом флуоресцеїну. По суті - фарбують антитіла люмінесцентною фарбою. АТ здобувають здатність давати світіння в люмінесцентному мікроскопі. Якщо таке антитіло зв'язується з антигеном і не віддаляється при промиванні, то антиген починає світитися. **Варіанти РІФ:** пряма і непряма. При прямий РІФ мазок на предметному склі обробляють люмінісцюючою сироваткою проти того мікроорганізму, що хочуть знайти в мазку з досліджуваного матеріалу. Після промивання проводять дослідження препарату, під люмінісцентним мікроскопом і виявляють світні мікроорганізми, При непрямий РІФ мазки обробляють нелюмінісцюючою сироваткою проти мікроорганізму, а потім додатково обробляють люмінісцюючою сироваткою проти імуноглобуліну тієї тварини, із сироватки якого отримана антимікробна сироватка. Світіння при непрямий РІФ може бути навіть більш інтенсивної, реакції більш чут-тевої, а головне - зручніше в лабораторних умовах мати тільки одну люмінісцюючу сироватку, що використовують для діагностики різних захворювань. Непряма РІФ може бути використана і для виявлення антитіл до мікробів, при цьому використовують мазки з відомих мікробів і люмінісцючу сироватку проти імуноглобулінів людини. На мазок наносять досліджувану сироватку хворого, після контакту, промивають і обробляють люмінісцюючою сироваткою проти імуноглобулінів людини.

РІА заснована на використанні мічених реагентів, вимагає застосування дорогої високочутливої апаратури. Незважаючи на високу чутливість РІА (найвища чутли-вість) у даний час вона усе рідше використовується у виді її дорожнечі і через ро-зуміння екологічної безпеки. РІА намагаються замінити ІФА.

Імуноферментний аналіз заснований на застосуванні ферментної мітки -антитіло зв'язують з ферментом пероксидазою, пеницилиназою і ін.), присутність мітки ви-значається по дії ферментів. Субстрат для ферменту може бути безбарвним він стає жовтим під дією пероксидази)чи пофарбованим (жовтий пеніцилін знебарвлюється при дії пеніцилінази - беталактамази). При ІФА також необхідна фіксація компонентів на твердій основі. ІФА ставлять у спеціальних полістиролових планшетах, що мають лунку з плоским дном. На дно лунки адсорби-

рують антиген (можуть бути заводські планшети з уже фіксованим антигеном, або адсорбцією можна проводити самостійно). Для виявлення антитіл до цього антигену в лунку вносять досліджувану сироватку у визначеному розведенні), дають час для контакту, промивають від антитіл, що незв'язалися, на дні залишаються специфічні антитіла, що зв'язалися з фіксованим антигеном. Потім додає мічені ферментом моноклональне антитіло проти імуноглобулінів людини, промивають після інкубації, далі додають субстрат для ферменту і через визначений час враховують результат по появі жовтого фарбування у випадку пероксидазної мітки). Облік може бути візуальним, а також фотометричним. Спеціальні фотометри автоматично вимірюють фарбування в кожній лунці інтенсивність фарбування, а потім розраховується концентрація антитіл за допомогою комп'ютера. Результат фіксується автоматично на принтері. При дослідженні для виявлення антигену реакція ставиться інакше, використовуючи принцип конкуренції шуканого антигену з доданим стандартним за антитіла. ІФА - високочутливий, точний і надійний метод серологічного аналізу. В даний час стає усе більш використовуваним. У нас застосовується для діагностики Віл-інфекції, вірусних гепатитів. Крім того, для діагностики ранньої вагітності (до 2-х тижнів після зачаття, на-віть до першої затримки місячних). Розробляються і налагоджуються виробництва усе більшого числа тест-систем з використанням ІФА.

- вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Результати спостережень необхідно занести до протоколу лабораторної роботи.

- матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності).

4. Підведення підсумків:

Поточний контроль: усне опитування, тестування, оцінювання виконання практичних навичок, розв'язання ситуаційних завдань, вміння аналізувати і інтерпретувати результати досліджень і правильно зробити обґрунтовані висновки, оцінювання активності на занятті.

Оцінювання поточної навчальної діяльності на практичному занятті:

1. Оцінювання теоретичних знань з теми заняття:

- методи: індивідуальне опитування, виконання тестових завдань, перевірка ведення протоколу досліджень;
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

2. Оцінка практичних навичок з теми заняття:

- методи: оцінювання правильності виконання практичних робіт (досліджень)
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

Оцінка за одне практичне заняття є середньоарифметичною за всіма складовими і може мати лише цілу величину (5, 4, 3, 2), яка округлюється за методом статистики.

Критерії поточного оцінювання на практичному занятті

Оцінка	Критерії оцінювання
«5»	Здобувач бере активну участь у практичному занятті, демонструє глибокі знання, дає повні та детальні відповіді на запитання. Бере активну участь у обговоренні проблемних ситуацій, демонструє гарні навички та вміння при виконанні практичного завдання, правильно оцінює отримані результати. Тестові завдання виконані в повному обсязі.
«4»	Здобувач бере участь у практичному занятті; добре володіє матеріалом. Демонструє необхідні знання, але дає відповіді на запитання з деякими помилками; бере участь у обговоренні проблемних ситуацій. Тестові завдання виконані в повному обсязі, не менш ніж 70% відповідей на запитання є правильними.
«3»	Здобувач іноді бере участь в практичному занятті; частково виступає і задає питан-

	ня; допускає помилки під час відповідей на запитання; показує пасивну роботу на практичних заняттях. Демонструє навички та вміння при виконанні практичного завдання, однак оцінює отримані результати недостатньо повно і точно. Тестування виконано в повному обсязі, не менш ніж 50% відповідей є правильними, відповіді на відкриті питання - не логічні, з явними суттєвими помилками у визначеннях.
«2»	Здобувач не бере участь у практичному занятті, є лише спостерігачем; ніколи не виступає і не задає питання, незацікавлений у вивченні матеріалу; дає неправильні відповіді на запитання, демонструє недостатні навички та вміння, не може впоратися з практичною роботою і оцінкою отриманих результатів.. Тестування не виконано.

5. Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман & Шив Піллай. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання. Київ: Медицина, 2020, 328 с.
2. Майкл Р Барер, Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн & Нелюн Перера. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах. Київ: Медицина, 2021, 434 с.
3. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія» - 3-тє видання., оновлено та доповнено // Широбоков В.П за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. 920 с.
4. Review of Medical Microbiology and Immunology, 12 edition/ Warren E. Levinson. McGraw-Hill Prof Med.-Tech., 2012. 688 p.
5. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition, 2012, English. 880 p

Додаткова:

1. Anantharyan R. Jayaram Paniker C. K. Textbook of Microbiology. 12-th Edition.- Orient Longman, 2022.
2. Burrell, C. J., Howard, C. R. & Murphy, F. A. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition (Elsevier Inc., 2016).
3. Cann, A. J. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-01081-7.
4. Louten, J. & Reynolds, N. Essential Human Virology. (2016).
5. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
6. Abbas, A., Litchman, A. H. & Pillai, S. Basic Immunology - 6th Edition. (Elsevier Ltd, 2019).
7. Male, D., Peebles, S. & Male, V. Immunology. (2020).
8. Ream, Walt. Molecular microbiology laboratory : a writing-intensive course. (Academic Press, 2013).
9. Nath, S. K. & Revankar, S. G. Problem-based microbiology. (Saunders, 2006).
10. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.
11. Marsh D, P., Lewis A O, M., Rogers, H., Williams W, D. & Wilson, M. Marsh and Martin's Oral Microbiology. (Elsevier Limited, 2016).
12. Wilson, J. (Nurse) & Stucke, V. A. Clinical microbiology : an introduction for healthcare professionals. (Baillière Tindall, 2000).

13. Barer, M. & Irving, W. L. Medical Microbiology 19th Edition A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Investigation and Control. vol. 19 (2018).

Електронні інформаційні ресурси:

1. <http://moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України
2. <http://www.microbiologybook.org> - Microbiology and immunology on-line
3. <http://www.microbiologyinfo.com> - On-line microbiology note
4. www.cdc.gov - Centers for diseases control and prevention
5. www.ama-assn.org – Американська медична асоціація / [American Medical Association](http://www.ama-assn.org)
6. www.who.int – Всесвітня організація охорони здоров'я
7. www.dec.gov.ua/mtd/home/ - Державний експертний центр МОЗ України

Практичне заняття

Тема: Імунопатологія: Алергія, тощо. Імунопрофілактика. Імунотерапія. Методи оцінки імунологічного статусу організму. Імунодефіцити.

Мета: Ознайомити студентів з характеристикою алергії та її значення в патології людини. Вивчити методи оцінки імунного статусу організму людини та ознайомитися з механізмом розвитку основних форм імунодефіцитного стану. Ознайомити студентів з принципами специфічної профілактики та специфічної терапії інфекційних захворювань.

Основні поняття: Імунопатологія, алергія, алерген, анафілактичний шок, сенсibilізація, десенсибілізація, гіперчутливість негайного та сповільненого типу, цитотоксичні та імунокомплексні реакції, імунопрофілактика, імунотерапія, вакцини, сироватки, специфічні імуноглобуліни, методи оцінки імунологічного статусу організму, імунодефіцити, імунний статус.

Обладнання: Структурно-логічні схеми, таблиці, відеоматеріали, результати лабораторних, ситуаційні задачі.

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

Імунопатологія (від імунітет і патологія) — розділ імунології, присвячений вивченню процесів, що виникають внаслідок ушкоджувальної дії на клітини і тканини організму імунологічних реакцій.

Порушення розвитку, диференціювання імунокомпетентних клітин, їх функціонування, синтезу їх продуктів або регуляції цих процесів ведуть до порушень імунологічних функцій. Ці порушення можуть залишатися безсимптомними або виявляються клінічно, і за тяжкістю клінічні прояви коливаються від м'яких до фатальних. Такі порушення можуть стосуватися основних клітин імунної системи: Т- і В-лімфоцитів, фагоцитів, природних кілерів та їх продуктів: білків системи комплементу, імуноглобулінів, цитокінів. Значна частина порушень пов'язана з уродженими або набутими дефектами продукції імунокомпетентних клітин або їх функцій. Інші випадки імунодефіцитів пов'язані з малігнізацією імунокомпетентних клітин та їх неконтрольованою проліферацією, надмірним накопиченням їх продуктів. Різноманітними можуть бути клінічні прояви порушень регуляції імунологічних функцій: нерегульованої активації системи комплементу, нерегульованої продукції і рецепції цитокінів. Імунна система складається з таких органів, як кістковий мозок, тимус, селезінка, лімфатичні вузли, скупчення лімфоїдної тканини. Розрізняють первинні – центральні (кістковий мозок і тимус) і вторинні – периферичні (селезінка, лімфатичні вузли, скупчення лімфоїдної тканини) органи імунної системи. Всі вони взаємозв'язані системою кровообігу, лімфотокую і єдиною системою імунорегуляції.

Актуальність теми визначається зростанням рівня порушень імунного статусу різного ступеню важкості, важливістю урахування стану імунологічної реактивності організму при різних захворюваннях людини, у діагностиці та лікуванні імунологічних захворювань. Тема має значення для засвоєння послідовних розділів мікробіології, які відносяться до вивчення окремих інфекцій, їх діагностики та лікування. Матеріал теми необхідно використовуватися при опануванні матеріалу на кафедрах патологічної фізіології, клінічної імунології, інфекційних хвороб, епідеміології, дитячих хвороб, дитячих інфекційних хвороб, нервових хвороб, туберкульозу, терапії, хірургії, шкірних хвороб та ін.

2. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності).

Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять:

– вимоги до знань:

1. Дати визначення понять «алергія», «алерген».
2. Описати класифікація алергійних реакцій, механізм і динаміка розвитку алергічних реакцій.
3. Знати методи діагностики і лікування алергічних захворювань, поняття про аутоімунні реакції.
4. Знати методи приготування різного виду вакцин і сироваток для профілактики і лікування інфекційних захворювань.
5. Знати метод приготування гаммаглобулінів (імуноглобулінів) і їх застосування.
6. Знати класифікацію вакцинних препаратів.
7. Знати календар планових щеплень та основні щеплення за епідеміологічними показниками.
8. Знати основні ускладнення при введенні імунологічних препаратів та методи їх попередження.
9. Імунний статус організму як показник реактивності організму.
10. Знати принципи і основні методи оцінки імунного статусу організму. Показники тестів I рівня. Показники тестів II рівня.
11. Описати принципи класифікації імунодефіцитів.
12. Поняття про основні форми імунодефіцитів.
13. Знати принципи діагностики і терапії імунодефіцитів

– перелік дидактичних одиниць:

1. Алергія. Алерген.
2. Алергічні реакції I типу (анафілактичні і atopічні).
3. Анафілактичний шок.
4. Atopічні хвороби.
5. Реакції II типу (цитотоксичні і цитолітичні). Гемотрансфузійний шок. Гемолітичні лейкопенії і тромбоцитопенії. Лікарська алергія.
6. Реакції III типу (імунокомплексні). Сироваткова хвороба. Феномен Артюса.
7. Реакції IV типу (гіперчутливість сповільненого типу - ГСТ). Інфекційна алергія. Контактна алергія. Трансплантаційний і протипухлинний імунітет.
8. Методи діагностики алергічних захворювань.
9. Принципи терапії алергічних захворювань.
10. Профілактика анафілактичного шоку.
11. Імунопрофілактика. Імунотерапія.
12. Вакцини, їхнє призначення, види, способи отримання.
13. Вакцинопрофілактика і вакцинотерапія.
14. Анатоксини, отримання, застосування, одиниці вимірювання активності.
15. Імунні сироватки як лікувально-профілактичні препарати.
16. Імуноглобуліни (гаммаглобуліни), застосування, види.
17. Імунний статус організму як показник реактивності організму.
18. Оцінка імунного статусу організму людини.
19. Методи виділення лейкоцитів з крові.

20. Тести I рівня визначення імунного статусу організму:
 - А) відносний і абсолютний зміст лімфоцитів крові;
 - Б) відносний і абсолютний зміст т- і в-лімфоцитів;
 - В) концентрація в сироватці імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA);
 - Г) фагоцитарна функція лейкоцитів.
21. Тести II рівня оцінки імунного статусу організму - аналітичні тести.
22. Імунодефіцити первинні і вторинні імунодефіцити (ІД).. Принципи класифікації, діагностики. Принципи терапії.

Теоретичні питання

1. Дати визначення понять «алергія» і «алерген».
2. Перерахувати основні типи алергічних реакцій.
3. Поняття «анафілаксії» і «атопії». Механізм розвитку. Приклади захворювань (сінна лихоманка, алергічний кон'юнктивіт, кропив'янка, набряк Квінке).
4. Поняття про анафілактичний шок. Механізм розвитку.
5. Поняття сенсibiliзуючої і роздільної доз в розвитку анафілактичного шоку. Поняття про анафілаксію і умови її виникнення.
6. Основні клінічні вияви анафілактичного шоку.
7. Основні принципи профілактики алергічних реакцій I типу.
8. Техніка десенсибілізації за Безредко. Механізм.
9. Основні принципи лікування алергічних реакцій
10. Основні механізми цитотоксичних і імунокомплексних реакцій.
11. Поняття і механізм розвитку лікарської алергії.
12. Основні механізми реакцій клітинного типу. Приклади (контактний дерматит, туберкульоз, трансплантаційний імунітет, протипухлинний імунітет).
13. Поняття про ГНТ і ГСТ, основні механізми.
14. Поняття про інфекційну алергію. Практичне застосування.
15. Роль алергії в імунітеті.
16. Поняття про аутоімунні захворювання.
17. Поняття про «забар'єрні» органи. Перерахувати.
18. Поняття про імунопрофілактику і імунотерапію.
19. Поняття про вакцини. Основний принцип приготування. Поняття про аттенуацію.
20. Класичні вакцини першого (живі і вбиті) і другого (хімічні: анатоксини, компоненти мікроорганізмів, вірусів) поколінь.
21. Анатоксин (токсоїд) отримання, одиниці активності.
22. Поняття про моно-, полівалентні і асоційовані вакцини. Приклади.
23. Поняття про ад'юванти. Механізм дії. Значення адсорбції вакцин.
24. «Нові» види вакцин (синтетичні, живі генноінженерні, антиідиотипові).
25. Чесноти і недоліки різних видів вакцин.
26. Поняття про вакцинопрофілактику і вакцинотерапію.
27. Види вакцинації (обов'язкова, по епід. свідченнях, лікувальна).
28. Поняття про «календар щеплень»
29. Поняття про «лікувальні» вакцини. Специфічна і неспецифічна дія. Приклади. Аутовакцини - їхні чесноти.

30. Джерела отримання імунних сироваток. Гетеро- і гомологічні сироватки, переваги і недоліки. Правила введення сироваткових препаратів.
31. Види сироваткових препаратів (сироватки: антимікробні і антитоксичні; імуноглобуліни). Механізм їхньої дії і сфери застосування.
32. Перерахувати основні типи можливих алергічних реакцій при введенні вакцин та імунних сироваток (анафілактичний шок, сироваткова хвороба).
33. Поняття сенсibiliзуючої і дозволяючої доз в розвитку анафілактичного шоку.
34. Основні принципи профілактики алергічних реакцій при введенні сироваток, правила безпечного використання імунних сироваток та імуноглобулінів (введення за методом Безредка).
35. Техніка десенсибілізації по Безредка. Механізм.
36. Поняття про календар щеплень
37. Поняття про 1 МЕ антитоксичної сироватки.
38. Застосування сироваток (лікувальне і профілактичне). Навести приклади.
39. Поняття про імуноглобуліни як засоби імунотерапії і імунопрофілактики. Переваги й недоліки. Приклади застосування.
40. Поняття про імунний стан організму. Роль обстеження імунного статусу в оцінці імунологічної реактивності і виявленні імунодефіцитів.
41. Оцінка Т і В систем, факторів неспецифічного захисту (Фагоцитоз, комплімент).
42. Оцінка тестів першого рівня
43. За якими показниками визначають функціональну активність Т і В -лімфоцитів, їх популяцій, вміст компліменту та його компонентів, шкірних тестів ГЧНТ та ГЧЗТ.
44. Класифікація імунодефіцитів.

Тестові завдання: * - вірна відповідь

Імунні комплекси грають роль у патогенезі
 постстрептококового гломерулонефриту
 реакції Артюса
 гломерулонефриту при системній червоній волчанці
 сироватковій хворобі
 *усе перерахованого вище

Позитивна алергічна проба Манту пояснюється
 взаємодією антигенів, IgE і лимфокинов
 *взаємодією антигенів, Т-лімфоцитів і лимфокинов
 взаємодією антигенів, IgM і макрофагів
 взаємодією антигенів, Т-лімфоцитів і IgE
 взаємодією антигенів, тканинними базофілів і IgM

Хворому зроблена трансплантація серця донора. Через 3 тижні хворий помер внаслідок відторгнення пересадженого органу Причиною відторгнення є несумісність за системою

- * HLA
- ABO
- Rh
- MNSs
- еритроцитарних антигенів

Після вакцинації БЦЖ формується "нестерильний" або "інфекційний" імунітет. Це зумовлене:

- *Тривалим знаходженням в організмі живих бактерій вакцинного штама
- Швидкою загибеллю живих бактерій БЦЖ в організмі
- Тривалим знаходженням в організмі продуктів розпаду клітин БЦЖ
- Формуванням антитіл до мікобактерій
- Наявністю туберкулоостатичного фактору

Для специфічної профілактики туберкульозу використовується

- *вакцина Кальметта і Герена
- туберкулін Коха
- вакцина АКДП
- обчищений туберкулін
- сироватка

Основа специфічної терапії дифтерії складає

- *серотерапія
- антибіотикотерапія
- вакцина АКДС
- инфузійна терапія
- фаготерапія

У травматологічному відділенні хворому з раньовими ушкодженнями провели первичну обробку рани, а для створення штучного пасивного імунітету призначено введення

- *Імунної сировитки
- Вітамінів
- Антибіотиків
- Анатоксину
- Вакцини

В період спалаху дифтерії для імунізації дорослих був використан анатоксин дифтерійний. Який тим імунітету сформує цей препарат.

- *Антитоксичний
- Природний
- Клітинний
- Пасивний
- Нестерильний

Для планової специфічної профілактики у пологовому будинку використовують наступну живу вакцину:

- *БЦЖ
- АКДС
- Поліомелітна вакцина
- Проти гепатиту В
- Проти гепатиту А

Функціональна оцінка Т-лімфоцитів включає

*реакцію трансформації лімфоцитів фітогемаглютенином
Е-розеткоутворення
оцінку вмісту імуноглобуліну на поверхні клітин
визначення імуноглобуліну сироватки
підрахунок кліток, що мають тета-антигени

У забезпеченні місцевого імунітету грають найбільшу роль

*Імуноглобуліни А
Імуноглобуліни М
Імуноглобуліни G
Імуноглобуліни D
Імуноглобуліни E

В трансплацентарному імунітеті грають роль

*Імуноглобуліни G
Імуноглобуліни А
Імуноглобуліни М
Імуноглобуліни D
Імуноглобуліни E

У дитини, яка часто хворіє простудними захворюваннями треба визначити імунний стан. До якого класу належить біля 75% імуноглобулінів у нормальних та імунних осіб.

*IgG

IgE

IgA

IgM

IgD

Кількісні методи визначення рівня Т-лімфоцитів

*Е-РОК

РБТЛ

ЕАС-РОК

Антитіла

Фагоцитарне число.

У жінки на протязі року виникали часті захворювання бактеріального генезу. При обстеженні була виявлена гіпогемаглюбунемія. Порушення функцій яких клітин може бути пов'язане з цим станом

*Плазматичні клітини

Лімфоцити

Макрофаги

Фагоцитоз

Нейтрофіли

3. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками, проведення курації, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо):

– зміст завдань (задачі, клінічні ситуації тощо);

а) Вміти визначити загальний і відносний зміст лімфоцитів крові.

б) Вміти визначити загальний і відносний вміст Т і В -лімфоцитів.

с) Вміти визначити концентрацію IgM і IgG у сироватці крові.

d) Показники фагоцитарної активності (фагоцитарне число та фагоцитарний індекс).

- рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтуючі карти для формування практичних вмінь та навичок тощо);

АЛЕРГІЯ. АЛЕРГЕН.

Реакції імунної системи на антиген можуть бути виражені не тільки в синтезі антитіл, імунологічної пам'яті, імунологічної толерантності, ідіотип-антиідіотипових, а також і в алергічних реакціях. Алергія є однією з форм імунних реакцій організму.

Імунна система організму виконує переважно захисну функцію, здійснюючи генетичний гомеостаз, включаючи і захист від інфекційних агентів. Однак, не завжди робота імунної системи виявляється тільки корисною для організму. Імунні реакції на чужорідні для організму, як інфекційні, так і неінфекційні антигени можуть супроводжуватися пошкодженням тканин, а іноді імунна система розвиває аутоагресію проти власних тканин. Такі реакції відносять до імунопатологічних. Серед них виділяють реакції, обумовлені повторним контактом організму з чужорідним антигеном, звані алергічними реакціями. Якщо алергічні реакції відіграють помітну роль в патогенезі захворювання, то говорять про алергічні хвороби.

Алергічні хвороби у даний час широко поширені. Важність проблеми алергічних захворювань зумовила необхідність виокремлення самостійної науки - алергології, існує лікарська спеціальність - алерголог, створені і функціонують алергологічні кабінети в системі практичної охорони здоров'я. В тій чи іншій формі алергічні процеси відзначаються при багатьох захворюваннях, застосування ряду лікарських і профілактичних засобів може супроводжуватися небажаними алергічними ускладненнями, тому лікар повинен мати досить повне уявлення про механізми алергії і способи попередження та боротьби з алергічними процесами.

А л л е р г і я - підвищена чутливість організму до повторного контакту з антигеном. Термін був запропонований віденським педіатром К.Пірке у 1906 році і в перекладі означає "змінена реактивність" (allos - інший, ergo - реагує). Пірке вважав, що змінена чутливість може бути як підвищеною, так і зниженою, причому до останньої відносив стан несприйнятливості організму, імунітет. В даний час під алергією розуміють тільки підвищену чутливість. Тому нерідко, як синонім терміну алергія вживають терміни "гіперчутливість", "гіперсенсібілізація".

А л л е р г е н - антиген, що викликає розвиток підвищеної чутливості і дає алергічні реакції при контакті з сенсібілізованим організмом, тобто, який має підвищену чутливість. Алергени властивості - здатність антигену викликати і виявляти стан гіперчутливості.

АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ І ТИПУ (АНАФІЛАКТИЧНІ ТА АТОПІЧНІ). АНАФІЛАКТИЧНИЙ ШОК. АТОПІЧНІ ХВОРОБИ.

КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПО COOMBS I GELL.

ТИПИ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ

Тип р-ції	Найменування типу реакції	Основні механізми імуно-патологічних реакцій	Приклади клінічних проявів
I	Анафілактичний	Реакція антигену з цитотропними IgE-атитілами, фіксованими на тучних клітинах і базофілах, з вивільненням медіаторів типу гістаміну і пошкодженням тканин ор-	Атопічна бронхіальна астма, інші атопічні хвороби, анафілактичний шок

		ганізму	
II	Цитотоксичний	Взаємодія IgG - антитіл з антигенами, фіксованими на клітинних мембранах, цитоліз в результаті активації комплексу комплексом антиген-антитіло	Лікарська алергія, аутоімунні хвороби, гемотрансфузійні ускладнення
III	Імунокомплексний	Циркуючі комплекси преципітуючих антитіл з надлишком антигену осідають на стінках дрібних судин, пошкоджуючи ендотелій внаслідок активації комплексу і лейкоцитів	Сироваткова хвороба, колагенози ускладнення інфекційних хвороб
IV	Клітинний (Реакції сповільненого Типу)	Реакція антигену з рецепторами сенсibilізованих Т-лімфоцитів, виділення лімфокінів, розвиток гіперергічного запалення за участю цитотоксичних реакцій макрофагів	Інфекційна алергія, контактна алергія, транс-плантаційний імунітет, імунітет до пухлин

Існує багато різних класифікацій алергії. Ми будемо користуватися класифікацією Кумбса і Джеллі, що якнайкраще відповідає запитам клініки. Нижче наводимо таблицю типів алергічних реакцій (табл.1), яка демонструє характеристику 4-х основних типів алергічних реакцій. Наведена вище класифікація алергічних реакцій використовується клініцистами і патологами, однак зберігається також розподіл алергічних реакцій на реакції гіперчутливості негайного типу (ГНТ) і реакції сповільненого типу (ГСТ). Такий поділ базувався на часі настання алергічних реакцій після контакту антигена-алергену з сенсibilізованим організмом. Алергія негайного типу проявляється через 15 - 30 хвилин, а алергія сповільненого типу через 24 - 48 - 72 години після контакту з алергеном. Основні прояви реакції ГНТ - гіперемія, набряк на місці реакції, ГЗТ - припухлість внаслідок інфільтрації моноцитарними клітинними елементами. Реакції ГНТ розвиваються в органах, які багаті кровоносними судинами і гладкою мускулатурою. Реакції ГЗТ часто розвиваються при тривалому контакті алергену зі шкірою і органами. Пасивна передача ГНТ може бути при введенні сироватки крові сенсibilізованого організму, ГСТ - при введенні лейкоцитів крові і лімфоїдних органів. Антигістамінні препарати часто допомагають при лікуванні ГНТ, але не ГЗТ.

Основна відмінність ГНТ від ГСТ - механізм реакції. Реакції негайної гіперчутливості розвиваються в результаті взаємодії антигену - алергену з антитілами, а реакції сповільненого типу - клітинні, що розвиваються внаслідок специфічної взаємодії алергену з рецепторами сенсibilізованих лімфоцитів, що призводить до виділення лімфокінів і формуванню гіперергічного запалення.

Реакції I типу називаються анафілактичними і atopічними. Як правило, вони викликаються парентеральним введенням чужорідних сироваток, антибіотиків або інших лікарських засобів (анафілактичні), або контактом з екзогенними алергенами - пилом рослин, компонентами домашнього пилу (зокрема - екскрементами будинкового кліща *Dermatophagoides pteronyssinus*) та ін.

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Алергічні хвороби - найпоширеніші захворювання. Вони вимагають точної діагностики для ефективної боротьби з ними.

Діагностика алергічних захворювань ґрунтується, головним чином, на виявленні специфічної сенсibilізації людини до певного алергену. З цією метою застосовують два основні методи - шкірне тестування і серологічну діагностику.

Для шкірного тестування застосовують діагностичні алергени, які готуються на виробництвах. Випускається кілька десятків видів діагностичних алергенів. Серед них є алергени неінфекційні (з вовни тварин, пір'я птахів, пилку рослин, домашнього пилу та ін.) і інфекційні - з бактерій (в основному-непатогенних і умовно-патогенних - стафілокока, стрептокока, кишкової палички та ін.) та грибів (пеніцилл, стрептоміцетів, аспергілл і ін.). Діагностика алергії за допомогою шкірних проб проводиться в спеціалізованих алергологічних кабінетах. Недоліком шкірного тестування є його недостатня специфічність і небезпека ускладнень від внутрішнього введення алергену в сенсibilізований організм.

Більш надійно і нешкідливо проводити визначення в сироватці хворого антитіл класу IgE, специфічних по відношенню до передбачуваного алергену. Для цього використовують імуноферментний аналіз. В даний час випускаються відповідні тест-набори для ІФА, що дозволяють одночасно визначати сенсibilізацію до багатьох алергенів, але ці набори коштують дорого, а їх використання вимагає застосування дорогої апаратури для ІФА.

Ще більш трудомістким і складним методом є використання клітинних тестів виявлення алергії - реакції бласттрансформації, реакції пригнічення міграції, реакції імунолейколіза. Ці методи застосовуються в певних випадках при комплексному обстеженні хворих.

ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Високий відсоток алергічних захворювань серед людей викликає необхідність розробити на сучасному науковому рівні такі важливі питання, як районування алергічної захворюваності (встановлення географічної карти алергенів), діагностика, терапія та профілактика алергічних захворювань.

Для лікування і профілактики хворих на алергію важливе значення мають такі заходи: виявлення алергенів і припинення контакту з ними (харчові продукти, лікарські препарати, побутові, виробничі та ін. алергени); іноді доцільно змінена місця проживання хворого. Досить гарні результати дає застосування гормональних препаратів (АКТГ і ін.), що пригнічують процес антитілоутворення.

З метою зниження чутливості організму і зменшення сприйнятливості до алергену хворим проводять десенсibilізацію тим алергеном, до якого є підвищена чутливість. При цьому з'являються неповні (одновалентні) антитіла, які фіксують алергени і тим самим попереджають взаємодію їх з двовалентними антитілами. При захворюваннях, що супроводжуються виробленням клітинами великої кількості гістаміна і інших речовин, призначають протигістамінні препарати: димедрол, піпольфен, супрастин, тавегіл і ін. Ці лікарські засоби, не завжди запобігають розвитку серйозних алергічного стану), іноді викликаючи їх наростання через пору-

шення захисних бар'єрів. Більш докладно питання лікування алергічних захворювань будуть вивчатися на клінічних кафедрах.

Імунологічні препарати.

Серед імунологічних препаратів розрізняють: 1) вакцини та анатоксини –препарати для створення в організмі специфічної імунної відповіді з формуванням активного протиінфекційного імунітету; 2) імунні сироватки та імуноглобуліни – препарати, що містять готові специфічні антитіла, введення яких в організм приводить до негайного пасивного гуморального імунітету, здатного захистити організм від токсинів чи інфекції.

Теоретичні основи для створення штучного імунітету (матеріали лекції).

Основоположники специфічної профілактики в терапії інфекційних хвороб: Е. Дженнер, Л.Пастер, І.Мечников, П.Ерліх. Профілактичні і лікувальні препарати: вакцини, імунні сироватки і імуноглобуліни.

Вакцини і їхнє призначення: антигенні препарати, одержані з мікроорганізмів, їхніх антигенів і токсинів, застосовуються для створення активного імунітету.

Види вакцин і способи їхнього отримання: живі, вбиті, хімічні, асоційовані, полівалентні, анатоксини, аутовакцин.

Живі аттенуєвані вакцини готують з живих мікроорганізмів, вірулентність яких ослаблена дією фізичних, хімічних, біологічних чинників (вакцина БСЖ, вакцина супроти сказу), а також шляхом селекції (відбору) природних культур мікроорганізмів, мало сприйнятливих для людини (вакцина супроти чуми).

Вбиті вакцини: культури мікроорганізмів інактивовані дією високої температури, хімічних речовин (формалін, фенол, спирт, ацетон), УФ проміння. До вбитих вакцин відносяться вакцини супроти тифу черевця і паратифов, холери, кашлюку і ін.

Хімічні вакцини – окремі компоненти мікробної клітки (антигени), володіють самими виразними імуногенними властивостями, отримані шляхом спеціальної обробки. Найбільш широко використовуються хімічні вакцини, отримані з черевцетифозних і паратифозних бактерій, бацил себірської язви.

Анатоксини – це екзотоксини, що втратили токсичність, але антигенні імуногенні властивості зберегли. Одержують шляхом тривалої (3-4 тижні) дії (0,3 –0,4 %) формаліну при температурі 38-40С.. Анатоксини очищають від баластних білків живильного середовища і адсорбують на депонуючих речовинах. Випускають дифтерійні, правцеві, ботулінічні і ін. анатоксини.

Полівалентні вакцини – вакцини, що містять антигени супроти декількох інфекцій (моно-, ди-, три- і тд.).

Асоційовані вакцини містять антигени різних бактерій і анатоксинів, наприклад, АКДС – містить вбиті бактерії кашлюків і анатоксини: правцеві і дифтерійні.

Аутовакцини – готують із збудника, виділеного від хворого і вводять тому ж хворому. Застосовують для лікування інфекції хронічним перебігом (стафи-лакоккова, гонорея). Стимулюють захисні сили організму, ніж сприяють одужанню.

Сироваткові препарати: імунні сироватки і імуноглобуліни – застосовують для створення штучного пасивного імунітету (серопротекція і серотерапія) одержують шляхом гіперімунізації тварин.

Види: Антибактеріальні (обмежене застосування) і антитоксичні. Ці сироватки випускають з певним змістом антитоксинів, що вимірюється міжнародних одиницях (МЕ).

Можливі ускладнення при застосуванні. Препарати, отримані з крові тварин (коней), містять для людини чужорідні білки, які при повторному введенні можуть викликати алергічні реакції: сироваткову хворобу і анафілактичний шок. Для попередження ускладнень сироваткові препарати потрібно вводити по Безредку.

Імуноглобуліни (гаммаглобуліни) готують з сироваток крові донорів (гомологічні), а

також з сироваток крові гіперімунізованих тварин (гетерологічні). Для звільнення сироваток тварин від баластних білків і концентрації антитіл застосовують метод «Діаферм – 3», включаючий ферментативний гідроліз баластних білків.

Переваги иммуноглобулінів перед сироватками – ефективність гараздо вище, а ускладнень спостерігається невимірне менше. Використовують для профілактики корі, грипу, гепатиту, краснухи та ін. Сироватки і иммуноглобуліни вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Своєчасне і правильне використання сироваткових препаратів дозволяє понизити захворюваність багатьма інфекціями.

Переваги і негативні сторони активної і пасивної імунізації (динаміка формування і тривалість збереження активного і пасивного імунітету). Застосування з метою планової, екстреної імунізації.

Частина вакцин використовується для обов'язкового планового щеплення: протитуберкульозна вакцина БЦЖ, поліомієлітна вакцина, вакцина проти кору та паротиту, АКДП.

Інші вакцини обов'язкові для введення деяким контингентам населення в ендемічних районах (наприклад вакцина проти клещового енцефаліту) або при небезпеці професійних контактів із збудником (наприклад, проти зооантропонозних інфекцій, гепатиту В). Тільки за епідеміологічними показниками починають робити щеплення при загрозі розповсюдження епідемій, наприклад епідемії грипу.

Загальними вимогами до вакцинних препаратів належать: висока імуногенність (здатність забезпечити надійний проти інфекційний захист), ареактогенність (відсутність небажаних реакцій), безпечність та мінімальна сенсibiliзуюча дія. Застосування багатьох вакцинних препаратів у частини вакцинованих осіб викликає побічні ефекти та ускладнення. Частково ускладнення є наслідком антигенного переважання, особливо у дітей першого року життя. Наслідком може бути сенсibiliзація та алергічні стани. Деякі живі вакцини (наприклад антирабічна, проти жовтої лихорадки) у людей з імунодефіцитами можуть бути енцефалітогенними. Ускладнення при проведенні планових щеплень можуть бути пов'язані із недотриманням правил зберігання та транспортування, та протипоказань.

Значно більш обмежено використання вакцин з метою імунотерапії, загалом при хронічних, із затяжним перебігом. З цією метою використовують вбиті вакцини: стафілококову, гонококову, бруцельозну.

При багатьох бактеріальних та вірусних захворюваннях використовують імунні сироватки. Їхні антитіла грають захисну роль, нейтралізують екзотоксини та позаклітинні віруси. Штучне створення пасивного імунітету завдяки введенню імуних сироваток або иммуноглобулінів бажано при багатьох інфекціях як для серотерпії так і з метою негайної серопротекції (при безпосередній загрозі захворювання).

Перспективи подальшого вдосконалення препаратів для створення пасивного імунітету пов'язані з отриманням моноклональних антитіл на основі гібридом із клітин людини. Такі препарати будуть мати найбільш цілеспрямовану дію при мінімальних ускладненнях.

Імунодефіцити. Функціональний стан імунової системи визначається комплексом специфічних та неспецифічних показників, які характеризують роботу як окремих ланок, так і системи в цілому. Ці показники можуть бути відображені у кількісній формі, так як відомий їх рівень при нормальному функціонуванні імунової системи і можна бачити відхилення при порушенні її роботи. Сукупність показників специфічного та неспецифічного характеру визначає імуний стан організму, тобто імуний стан.

Існує група спадкових і набутих захворювань, загальною ознакою яких є дефекти гуморальної або клітинної ланки імунітету (імунодефіцитний стан). Розрізняють **первинні** (вроджені) і **вторинні** (набуті) імунодефіцити. Перші зумовлені мутаціями генів імунової відповіді або ушкодженнями анатомічного і функціонального розвитку органів імунітету. І первинні і вто-

ринні імунodefіцити можуть бути залежними або від дефекту Т-системи, або від дефекту В-системи, або бути комбінованими. Прикладом вродженої недостатності В-системи є агамаглобулінемія (нездатність продукувати γ -глобуліни), а недостатність Т-системи – гіпоплазія вилочкової залози (синдром Ді Джорджи). Імунodefіцитні стани, спричинені мутаціями, проявляються у вигляді дефектів дозрівання, диференціації та функції Т- і В-клітин, а також синтезу певних класів імуноглобулінів. Усі дефекти імунної системи розділяють на такі основні види: 1) імунodefіцити В-системи імунітету, 2) імунodefіцити Т-системи, 3) комбіновані імунodefіцити, 4) вади системи фагоцитозу, 5) вади системи комплементу. Будь-який дефект дозрівання чи диференціації В-лімфоцитів спричиняє пригнічення синтезу антитіл і підвищує схильність до гнійно-септичних захворювань. Хвороби, зумовлені дефіцитом Т-лімфоцитів, більш небезпечні. Цей дефект асоціюється не тільки з бездіяльністю Т-системи, але й з порушенням функції В-лімфоцитів. Хворі на Т-клітинний дефіцит переважно страждають вірусними, грибковими й протозойними інфекціями. При комбінованих імунodefіцитах мають місце вади розвитку як В-, так і Т-системи імунітету. Такі діти, як правило, гинуть у перші місяці свого життя. Дефекти системи фагоцитозу й комплементу теж проявляються схильністю до стафілококових, протейних та ешерихіозних інфекцій. Набуті або вторинні імунodefіцити є постійними супутниками інвазій, вірусних і бактерійних інфекцій, будь-якого хронічного процесу, тривалого прийому гормонів, антибіотиків, голодування тощо.

Імунокорекція. Для нормалізації функції імунної системи існують певні засоби й методи впливу. Для цього використовують різноманітні препарати: імуномодулятори, ад'юванти, імуностимулятори, імунодепресанти. Імуномодулятори впливають на імунну систему як у позитивному, так і негативному напрямках, усуваючи її дисбаланс (гормони тимусу, монокіни, лімфокіни, інтерферони, нуклеїнат натрію). Речовини, які пригнічують імунітет (імунодепресанти), набули особливої актуальності у зв'язку із збільшенням пересадок органів, тканин. Останнім часом з великим успіхом у трансплантології використовується циклоспорин А, дія якого обмежується тільки імунокомпетентними клітинами.

Дослідження імунного статусу. Постійність імунологічного нагляду організму здійснюється за рахунок балансу між різними рівнями активності компонентів імунної системи. Але при різних патологічних станах показники імунітету можуть відхилятися від нормальних величин, що має як діагностичне, так і прогностичне значення й часто вимагає імунокорекції (медикаментозного втручання). Тому визначення стану окремих ланок імунної системи має велике значення. Оцінку імунологічного статусу проводять при необхідності детального обстеження стану здоров'я, імунодефіцитних і алергічних станах, трансплантації органів і тканин, онкологічних та інших захворюваннях. ВОЗ рекомендує двоетапний принцип обстеження. На першому етапі виявляють загальні характеристики або грубі дефекти гуморального й клітинного імунітету, а також системи фагоцитозу за допомогою простих загальнодоступних орієнтовних тестів: -визначення відносного й абсолютного числа лімфоцитів у периферичній крові; визначення кількості Т- і В-лімфоцитів; концентрації сироваткових імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA); -визначення фагоцитарної активності лейкоцитів. Більш детальний аналіз імунологічного статусу проводиться на другому етапі, якщо виявлені відхилення в результатах орієнтовних тестів або при наявності спеціальних показань. До аналітичних тестів відносяться: визначення кількості Т-хелперів і Т-супресорів; дослідження проліферативної активності Т- і В-лімфоцитів у реакції бласттрансформації на мітогени й антигени; визначення спонтанної міграції лейкоцитів і тест гальмування міграції лейкоцитів; постановка шкірних тестів гіперчутливості; оцінка синтезу імуноглобулінів у культурі В-лімфоцитів; оцінка активності К-клітин і ПК-клітин; визначення різних компонентів комплементу й оцінка окремих етапів фагоцитозу. Тести першого рівня дають змогу визначити абсолютну й відносну кількість Т і

В-лімфоцитів. Для підрахунку Т-лімфоцитів застосовують тест виявлення клітин, які утворюють розетки з еритроцитами барана (Е-РОК). У здорової людини кількість Т-лімфоцитів (Е-РОК) складає 40—70 %. Більш точним є метод виявлення Т-лімфоцитів за допомогою специфічних анти-Т-сировоток (моноклональних антитіл). Кількість В-лімфоцитів визначається по наявності на них рецепторів до С3 –компоненту компліменту за допомогою методу ЕАС-розеткоутворення. Кількість ЕАС-РОК має бути 10—30% загальної кількості лімфоцитів. На підставі одержаних даних можна достовірно оцінити стан імунної системи організму й застосувати конкретні підходи для корекції. У даний час імунологами і клініцистами розробляються інші напрямки об'єктивної оцінки стану імунітету, які враховують функціональний стан системи й встановлюють рівень патогенетичного дефекту. Вважають, що в недалекому майбутньому буде застосовуватися кількісна оцінка розпізнавальних механізмів імунної системи, визначення генів, які контролюють силу імунної відповіді на будь-який антиген, генів імуноглобулінів та інше.

- вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;

Результати спостережень необхідно занести до протоколу лабораторної роботи.

- матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності).

4. Підведення підсумків:

Поточний контроль: усне опитування, тестування, оцінювання виконання практичних навичок, розв'язання ситуаційних завдань, вміння аналізувати і інтерпретувати результати досліджень і правильно зробити обґрунтовані висновки, оцінювання активності на занятті.

Оцінювання поточної навчальної діяльності на практичному занятті:

1. Оцінювання теоретичних знань з теми заняття:

- методи: індивідуальне опитування, виконання тестових завдань, перевірка ведення протоколу досліджень;
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

2. Оцінка практичних навичок з теми заняття:

- методи: оцінювання правильності виконання практичних робіт (досліджень)
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

Оцінка за одне практичне заняття є середньоарифметичною за всіма складовими і може мати лише цілу величину (5, 4, 3, 2), яка округлюється за методом статистики.

Критерії поточного оцінювання на практичному занятті

Оцінка	Критерії оцінювання
«5»	Здобувач бере активну участь у практичному занятті, демонструє глибокі знання, дає повні та детальні відповіді на запитання. Бере активну участь у обговоренні проблемних ситуацій, демонструє гарні навички та вміння при виконанні практичного завдання, правильно оцінює отримані результати. Тестові завдання виконані в повному обсязі.
«4»	Здобувач бере участь у практичному занятті; добре володіє матеріалом. Демонструє необхідні знання, але дає відповіді на запитання з деякими помилками; бере участь у обговоренні проблемних ситуацій. Тестові завдання виконані в повному обсязі, не менш ніж 70% відповідей на запитання є правильними.
«3»	Здобувач іноді бере участь в практичному занятті; частково виступає і задає питання; допускає помилки під час відповідей на запитання; показує пасивну роботу на практичних заняттях. Демонструє навички та вміння при виконанні практичного завдання, однак оцінює отримані результати недостатньо повно і точно. Тестування виконано в повному обсязі, не менш ніж 50% відповідей є правильними, відповіді на відкриті питання - не логічні, з явними суттєвими помилками у визначеннях.

«2»	Здобувач не бере участь у практичному занятті, є лише спостерігачем; ніколи не виступає і не задає питання, незацікавлений у вивченні матеріалу; дає неправильні відповіді на запитання, демонструє недостатні навички та вміння, не може впоратися з практичною роботою і оцінкою отриманих результатів.. Тестування не виконано.
-----	--

5. Список рекомендованої літератури:

Основна:

2. Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман & Шив Піллай. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання. Київ: Медицина, 2020, 328 с.
3. Майкл Р Барер, Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн & Нелюн Перера. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах. Київ: Медицина, 2021, 434 с.
4. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія» - 3-тє видання., оновлено та доповнено // Широбоков В.П за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. 920 с.
5. Review of Medical Microbiology and Immunology, 12 edition/ Warren E. Levinson. McGraw-Hill Prof Med.-Tech., 2012. 688 p.
6. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition, 2012, English. 880 p

Додаткова:

2. Anantharyan R. Jayaram Paniker C. K. Textbook of Microbiology. 12-th Edition.- Orient Longman, 2022.
3. Burrell, C. J., Howard, C. R. & Murphy, F. A. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition (Elsevier Inc., 2016).
4. Cann, A. J. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-01081-7.
5. Louten, J. & Reynolds, N. Essential Human Virology. (2016).
6. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
7. Abbas, A., Litchman, A. H. & Pillai, S. Basic Immunology - 6th Edition. (Elsevier Ltd, 2019).
8. Male, D., Peebles, S. & Male, V. Immunology. (2020).
9. Ream, Walt. Molecular microbiology laboratory : a writing-intensive course. (Academic Press, 2013).
10. Nath, S. K. & Revankar, S. G. Problem-based microbiology. (Saunders, 2006).
11. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.
12. Marsh D, P., Lewis A O, M., Rogers, H., Williams W, D. & Wilson, M. Marsh and Martin's Oral Microbiology. (Elsevier Limited, 2016).
13. Wilson, J. (Nurse) & Stucke, V. A. Clinical microbiology : an introduction for healthcare professionals. (Baillière Tindall, 2000).
14. Barer, M. & Irving, W. L. Medical Microbiology 19th Edition A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Investigation and Control. vol. 19 (2018).

Електронні інформаційні ресурси:

2. <http://moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України

3. <http://www.microbiologybook.org> - Microbiology and immunology on-line
4. <http://www.microbiologyinfo.com> - On-line microbiology note
5. www.cdc.gov - Centers for diseases control and prevention
6. www.ama-assn.org – Американська медична асоціація / [American Medical Association](http://www.ama-assn.org)
7. www.who.int – Всесвітня організація охорони здоров'я
6. www.dec.gov.ua/mtd/home/ - Державний експертний центр МОЗ України

Практичне заняття

Тема: Відрацювання алгоритму застосування загальних методів дослідження в імунології.

Мета: Здійснити контроль знань студентів з метою корекції учбового процесу та рівня знань студентів по загальним методам дослідження в імунології.

Основні поняття: інфекція, імунітет, антиген, антитіла, вакцини, сироватки, діагностикуми, серологічні реакції, імунодефіцити, алергія.

Обладнання: Структурно-логічні схеми, таблиці, відеоматеріали, результати лабораторних, ситуаційні задачі.

План:

1. Організаційні заходи (привітання, перевірка присутніх, повідомлення теми, мети заняття, мотивація здобувачів вищої освіти щодо вивчення теми).

Заняття «Відрацювання алгоритму застосування загальних методів дослідження в імунології» є вельми актуальним у процесі навчання, оскільки являє собою заліковий контроль знань та практичних навичок з мікробіології. Готуючись до нього, студенти мають можливість ще раз звернутися до пройденого матеріалу, надолужити незасвоєне та закріпити одержані знання. Все це сприятиме успішному засвоєнню подальших розділів медичної мікробіології, вірусології та імунології, а також матеріалу позааудиторної підготовки студентів.

2. Контроль опорного рівня знань (письмова робота, письмове тестування, фронтальне опитування тощо) (у разі необхідності).

Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять:

вимоги до знань:

-Знати теоретичний зміст тем №№ 6-9

перелік дидактичних одиниць:

1. Вчення про інфекцію. Біологічний метод дослідження. Поняття імунітету. Види імунітету. Антигени. Антитіла. Клітинні і гуморальні фактори неспецифічного захисту. Фагоцитоз. Визначення фагоцитарної активності нейтрофілів. Визначення лізоциму.
2. Імунна система організму. Біологія імунної відповіді. Гуморальна імунна відповідь. Клітинна імунна відповідь.
3. Реакції «антиген-антитіло» (серологічні реакції): Реакція аглютинації (РА), реакція преципітації (РП). Реакція нейтралізації (РН). Серологічні реакції з використанням мітки: реакція імунофлюоресценції (РіФ), імуноферментний аналіз (ІФА), радіоімунний аналіз (РІА). Серологічна діагностика інфекційних захворювань. Діагностикуми. Діагностичні сироватки.
4. Імунопатологія: Алергія, тощо. Імунопрофілактика. Імунотерапія. Методи оцінки імунологічного статусу організму. Імунодефіцити.

Теоретичні питання

1. Поняття «інфекція (інфекційний процес)». Фактори, які призводять до виникнення інфекційного процесу. Періоди розвитку інфекційного процесу.
2. Роль мікроорганізмів в інфекційному процесі. Патогенність, вірулентність, одиниці виміру вірулентності, методи дослідження.
3. Фактори вірулентності мікроорганізмів, їх характеристика.
4. Токсини мікробів. Властивості, хімічна природа, отримання, визначення активності. Токсигенні бактерії. Роль токсинів в патогенезі захворювань.

5. Класифікація інфекцій за видами збудника, характером інфекції, особливостей патогенезу і проявів. Рецидив, повторне зараження, суперінфекція, вторинна інфекція. Епідеміологічна класифікація інфекційних захворювань за шляхами передачі.
6. Поняття імунітету, основні поняття імунології (імунітет, антиген, антитіло, імунна система). Етапи розвитку імунології. Види імунітету і форми його прояву.
7. Неспецифічні фактори захисту організму і їх відмінність від імунної реактивності. Гуморальні фактори неспецифічного захисту. Шляхи активації комплементу.
8. Клітинні фактори неспецифічного захисту. Фагоцитоз. Дослідження фагоцитарної активності. І.І. Мечников - засновник фагоцитарної теорії імунітету.
9. Антиген - поняття, характеристика. Гаптени. Антигенна структура бактерій.
10. Антитіла (імуноглобуліни). Місце синтезу, динаміка продукції, аутоантитіла.
11. Класи імуноглобулінів, їх фізико-хімічні властивості і роль в імунітеті. Активні центри антитіла.
12. Імунна система організму, центральні і периферичні органи. Макрофаги, Т- і В-лімфоцити та їх роль в імуногенезі.
13. Клітинні основи імунної відповіді. Взаємодія клітин під час формування гуморальної та клітинної імунної відповіді. Роль медіаторів.
14. Сироваткові препарати для лікування і профілактики, принципи отримання та застосування.
15. Вакцини, історія отримання, класифікація. Живі вакцини. Принципи застосування. Використання живих вакцин для планової профілактичної вакцинації.
16. Токсоїди (анатоксини). Отримання, одиниці виміру, використання.
17. Корпускулярні вакцини з убитих мікробів. Асоційовані вакцини. Абсорбовані вакцини.
18. Принципи специфічної етіотропної терапії інфекційних захворювань.
19. Серологічні реакції, основні види. Принципи застосування.
20. Серологічна ідентифікація. Серологічна діагностика.
21. Реакція аглютинації, варіанти, практичне застосування.
22. Реакція преципітації, варіанти, практичне використання.
23. Реакції з міченими антитілами – реакція імунофлюоресценції, радіоімунний аналіз, їх практичне використання.
24. Імуноферментний аналіз, принцип проведення, значення в діагностиці, практичне використання.
25. Реакція імунного лізису, реакція зв'язування комплементу, принципи проведення і практичного використання. Значення в патології людини
26. Серологічний метод діагностики - поняття. Серологічна ідентифікація і діагностика. Критерії серологічного діагнозу.
27. Алергічні реакції I типу - анафілактичні та atopічні – гіперчутливість негайного типу.
28. Профілактика анафілактичного шоку при введенні гетерологічних сироваткових препаратів і антибіотиків.
29. Алергічні реакції II типу - цитотоксичні і цитолітичні - гіперчутливість негайного типу - механізм розвитку.
30. Алергічні реакції III типу - імунокомплексні - гіперчутливість негайного типу - механізм розвитку.
31. Алергічні реакції IV типу - реакції уповільненого типу - механізм розвитку.
32. Первинні і вторинні імунодефіцити.

Тестові завдання: * - вірна відповідь

Тривалість інкубаційного періоду інфекційного процесу залежить від:

*біологічного виду збудника

вірулентності збудника
вхідних воріт
دوزи мікроорганізмів
віку людини

Рецидив це -

*захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
зараження декількома збудниками одночасно
повторне зараження тим же видом збудника після одужання
приєднання інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою
захворювання, характерне для певної місцевості

Реінфекція це -

*повторне зараження тим же видом збудника після одужання
зараження декількома збудниками одночасно
приєднання інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою
захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
захворювання, характерне для певної місцевості

Вірулентність найбільш точно вимірюється в

*LD50

D_{1m}

LD25

LD80

DCL

Вторинна інфекція це -

*приєднання інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою
зараження декількома збудниками одночасно
повторне зараження тим же видом збудника після одужання
захворювання, спричинене збудником, що залишився в організмі
захворювання, характерне для певної місцевості

Який з перерахованих ферментів забезпечує інвазивні властивості бактерій?

*Гіалуронідаза

Плазмокоагулаза

Лактаза

Каталаза

Оксидоредуктаза

Дитина одужувала після кору, але у неї розвинулась пневмонія, викликана умовно-патогенними бактеріями. Яка найбільш вірогідна форма цієї інфекції?

*Вторинна інфекція

Суперінфекція

Реінфекція

Госпітальна інфекція

Персистуюча інфекція

У досліджуваному матеріалі від хворої людини знайдені декілька видів мікроорганізмів (стафілококи і стрептококи різних видів), які стали причиною захворювання. Як називається такий вид інфекції?

*Мікст-інфекція

Реінфекція

Суперінфекція

коінфекція

Вторинна інфекція

Хворий повністю вилікувався від сифілісу. Через деякий час він знову був інфікований *Treponema pallidum*. Як називається така форма інфекції?

*Реінфекція

Рецидив

Ускладнення

Вторинна інфекція

Суперінфекція

Зворотний тиф, збудником якого є *B. caucasica*, зустрічається лише на певних територіях, де є переносник -кліщ роду *Alectorobius*. Як можна назвати таку інфекцію?

*Ендемічною

Пандемічною

Епідемічною

Спорадичною

Екзотичною

В результаті активації власних мікроорганізмів, які входять до складу мікрофлори слизової оболонки рота, у пацієнта виник гнійно-запальний процес тканин пародонту. До якої форми інфекції належить захворювання?

*Аутоінфекція

Рецидив

Суперінфекція

Екзогенна інфекція

Реінфекція

В ході визначення вірулентності збудника дифтерії проводили внутрішньо черевне інфікування лабораторних тварин і встановлена доза бактерій, яка викликає загибель 95% тварин. Яку одиницю виміру вірулентності визначали в лабораторії?

*DLM

DCL

ІД

LD50

LD50

Джерелом інвазії малярійного плазмодія, остриці дитячої завжди є людина. Такі специфічні паразити людини викликають захворювання, які називаються :

*Антропонозні

Мультифакторні

Зоонозні

Антропозоонозні

Інфекційні

Людина перехворіла 3-денною малярією. Після переїзду в іншу місцевість, де малярія не зустрічалася, через півтора роки після переїзду захворіла малярією знову. Яка найбільш достовірна форма цього захворювання?

*Рецидив

Суперінфекція

Реінфекція

Вторинна інфекція

Персистуюча інфекція

Пацієнт повністю видужав після перенесеної дизентерії Зонне і повторно інфікувався цим же збудником. Як називається така форма інфекції?

*Реінфекція.

Суперінфекція

Персистируюча інфекція

Рецидив

Хронічна інфекція

У досліджуваному матеріалі від хворої людини знайдені декілька видів мікроорганізмів (стафілококи і стрептококи різних видів), які стали причиною захворювання. Як називається такий вид інфекції?

*Мікст-інфекція

Реінфекція

Вторинна інфекція

Коінфекція

Суперінфекція

Вірус пташиного грипу може викликати масові захворювання серед людей у всіх країнах світу. У цьому випадку мова піде про

*Пандемії

Суперінфекції

реінфекцій

Епізоотії

Епідемії

В лабораторії особливо небезпечних інфекцій застосовують біологічний метод дослідження. Які властивості збудників не визначають в процесі відтворення біологічного методу?

*фаголізабельність

Морфологічні

Біологічні

Тинкторіальні

Антигенні

При дифтерії мікроби, як правило, з вогнища дифтеритичного запалення в кров не потрапляють, а надходять туди їх екзотоксини. Отже, в цьому випадку можна говорити про

*Токсинемію

септикопемію

Бактеріємію
септицемію
Інтоксикацію

Трансмісивна інфекція - це

*Інфекція, при передачі якої необхідно комаха-переносник

Повторне зараження тим же видом збудника після одужання

Захворювання, викликане збудником, які залишилися в організмі

Зараження асоціацією збудників

Захворювання, характерне для певної місцевості

3. Формування професійних вмінь, навичок (оволодіння навичками, проведення курації, визначення схеми лікування, проведення лабораторного дослідження тощо):

- зміст завдань (задачі, клінічні ситуації тощо);
- рекомендації (інструкції) щодо виконання завдань (професійні алгоритми, орієнтуючі карти для формування практичних вмінь та навичок тощо);

Для виконання завдань з метою підготовки до заняття, використовувати попередні методичні розробки, матеріали лекцій, презентації лекцій, тестові завдання, орієнтувальні карти і протоколи практичних занять.

- вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;
- матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо (у разі необхідності).

4. Підведення підсумків:

Поточний контроль: усне опитування, тестування, оцінювання виконання практичних навичок, розв'язання ситуаційних завдань, вміння аналізувати і інтерпретувати результати досліджень і правильно зробити обґрунтовані висновки, оцінювання активності на занятті.

Оцінювання поточної навчальної діяльності на практичному занятті:

1. Оцінювання теоретичних знань з теми заняття:

- методи: індивідуальне опитування, виконання тестових завдань, перевірка ведення протоколу досліджень;
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

2. Оцінка практичних навичок з теми заняття:

- методи: оцінювання правильності виконання практичних робіт (досліджень)
- максимальна оцінка – 5, мінімальна оцінка – 3, незадовільна оцінка – 2.

Оцінка за одне практичне заняття є середньоарифметичною за всіма складовими і може мати лише цілу величину (5, 4, 3, 2), яка округлюється за методом статистики.

Критерії поточного оцінювання на практичному занятті

Оцінка	Критерії оцінювання
«5»	Здобувач бере активну участь у практичному занятті, демонструє глибокі знання, дає повні та детальні відповіді на запитання. Бере активну участь у обговоренні проблемних ситуацій, демонструє гарні навички та вміння при виконанні практичного завдання, правильно оцінює отримані результати. Тестові завдання виконані в повному обсязі.
«4»	Здобувач бере участь у практичному занятті; добре володіє матеріалом. Демонструє необхідні знання, але дає відповіді на запитання з деякими помилками; бере участь у обговоренні проблемних ситуацій. Тестові завдання виконані в повному обсязі, не менш ніж 70% відповідей на запитання є правильними.
«3»	Здобувач іноді бере участь в практичному занятті; частково виступає і задає питан-

	ня; допускає помилки під час відповідей на запитання; показує пасивну роботу на практичних заняттях. Демонструє навички та вміння при виконанні практичного завдання, однак оцінює отримані результати недостатньо повно і точно. Тестування виконано в повному обсязі, не менш ніж 50% відповідей є правильними, відповіді на відкриті питання - не логічні, з явними суттєвими помилками у визначеннях.
«2»	Здобувач не бере участь у практичному занятті, є лише спостерігачем; ніколи не виступає і не задає питання, незацікавлений у вивченні матеріалу; дає неправильні відповіді на запитання, демонструє недостатні навички та вміння, не може впоратися з практичною роботою і оцінкою отриманих результатів.. Тестування не виконано.

5. Список рекомендованої літератури:

Основна:

3. Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман & Шив Піллай. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання. Київ: Медицина, 2020, 328 с.
4. Майкл Р Барер, Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн & Нелюн Перера. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах. Київ: Медицина, 2021, 434 с.
5. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія» - 3-тє видання., оновлено та доповнено // Широбоков В.П за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. 920 с.
6. Review of Medical Microbiology and Immunology, 12 edition/ Warren E. Levinson. McGraw-Hill Prof Med.-Tech., 2012. 688 p.
7. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition, 2012, English. 880 p

Додаткова:

3. Anantharyan R. Jayaram Paniker C. K. Textbook of Microbiology. 12-th Edition.- Orient Longman, 2022.
4. Burrell, C. J., Howard, C. R. & Murphy, F. A. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition. Fenner and White's Medical Virology: Fifth Edition (Elsevier Inc., 2016).
5. Cann, A. J. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition. Principles of Molecular Virology: Sixth Edition (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-01081-7.
6. Louten, J. & Reynolds, N. Essential Human Virology. (2016).
7. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
8. Abbas, A., Litchman, A. H. & Pillai, S. Basic Immunology - 6th Edition. (Elsevier Ltd, 2019).
9. Male, D., Peebles, S. & Male, V. Immunology. (2020).
10. Ream, Walt. Molecular microbiology laboratory : a writing-intensive course. (Academic Press, 2013).
11. Nath, S. K. & Revankar, S. G. Problem-based microbiology. (Saunders, 2006).
12. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.
13. Marsh D, P., Lewis A O, M., Rogers, H., Williams W, D. & Wilson, M. Marsh and Martin's Oral Microbiology. (Elsevier Limited, 2016).
14. Wilson, J. (Nurse) & Stucke, V. A. Clinical microbiology : an introduction for healthcare professionals. (Baillière Tindall, 2000).

15. Barer, M. & Irving, W. L. Medical Microbiology 19th Edition A Guide to Microbial Infections: Pathogenesis, Immunity, Laboratory Investigation and Control. vol. 19 (2018).

Електронні інформаційні ресурси:

3. <http://moz.gov.ua> – Міністерство охорони здоров'я України
4. <http://www.microbiologybook.org> - Microbiology and immunology on-line
5. <http://www.microbiologyinfo.com> - On-line microbiology note
6. www.cdc.gov - Centers for diseases control and prevention
7. www.ama-assn.org – Американська медична асоціація / [American Medical Association](http://www.ama-assn.org)
8. www.who.int – Всесвітня організація охорони здоров'я
6. www.dec.gov.ua/mtd/home/ - Державний експертний центр МОЗ України