Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
Факультет терапії та реаюілітації

Кафедра терапії та реабідітації

Дисципліна «Основи імунології»

ЛЕКЦІЯ №1

ТЕМА ЛЕКЦІЇ

ІМУНОЛОГІЯ ЯК НАУКА. ПРЕДМЕТ ТА ЗАВДАННЯ ІМУНОЛОГІЇ.

План лекції.

1. Вступ. Коротка історія Імунології.
2. Сучасне визначення імунітету. Види імунітету.
3. Поняття про імунні реакції.

Тривалість лекції – 2 академічні години.

Лекцію підготувала доктор медичних наук, професор Мазепа Марія Андріївна.

Вступ. Ще в глибоку давнину було відомо, що людський або тваринний організм, який переніс ту чи іншу інфекційну хворобу, вдруге на неї майже ніколи не хворіє. З розвитком мікробіології виявилось також, що проникнення в організм збудника інфекції не завжди призводить до захворювання. Це залежить від багатьох причин і насамперед від стану організму. За нормального стану організм виявляє активну специфічну стійкість проти того чи іншого виду інфекції. Стан організму, за якого він протистоїть шкідливій дії патогенних мікробів, їхніх токсинів або будь-яких інших сторонніх тіл, назвали імунітетом (від лат. імунітет — звільнення). Видатний вітчизняний вчений І.І. Мечников головну роль в природженій і набутій несприйнятливості до інфекцій відводив організмові і його специфічним клітинам — фагоцитам. «Під несприйнятливістю до заразних захворювань, — писав він, — потрібно

розуміти загальну систему явищ, завдяки яким організм може витримувати напад хвороботворних мікробів».

Імунологія тепер є галуззю науки, що вивчає не тільки поняття боротьби організму з інфекційними агентами, але і більш ширше поняття - різницю між “своїм” (індивідуальним) та “несвоїм” (зовнішнім світом).

Імунна система та центральна нервова система є двома системами, що визначають індивідуальне положення по відношенню до оточуючого світу.
Головна функція імунної системи – розпізнавання, переробка та видалення всього чужорідного що потрапляє в організм або утворюється у ньому.

Імунітет грунтується на двох оборонних системах: неспецифічний чи природній імунітет та специфічний чи “пам’ятний” імунітет. Ці дві системи є тісно взаємопов’язані.

Неспецифічний імунітет (неспецифічна резистентність) є першим на стадії імунної відповіді. Він здійснюється як перша лінія боротьби і допомагає зупинити найбільш інфекційні агенти, поки вони не спричинили розвиток інфекційної недуги. Тільки коли неспецифічний захист стає виснаженим, вступає в роль специфічний імунітет.

Специфічний імунітет використовує механізми, вибірково спрямовані проти інфекційного агенту. Його мета досягається не тільки в знищенні інфекційного агенту, але також в розвитку “імунологічної пам’яті”, яка дозволяє ефективно протидіяти аналогічним агентам в майбутньому.

Неспецифічний імунітет здійснюється через:

- природні бар’єри, такі як шкіра та слизові оболонки;
- фагоцитоз, в якому нейтрофіли поглинають і руйнують сторонні агенти;
- запальна відповідь.

Специфічний імунітет здійснюється лімфоїдною системою та антигенпрезентуючими клітинами. Є два види його:

- *гуморальний імунітет*, який включає продукцію антитіл В-клітинами та плазматичними клітинами;
- *клітинний імунітет,* при якому ефекторні Т-клітини продукують медіатори запалення і\чи специфічно руйнують клітини-мішені.

Природний імунітет — несприйнятливість до інфекційних захворювань, яка передалась у спадок дитині від матері (природжений) або виникла після перенесення хвороби (набутий).

До 1885 р. у вивченні імунітету визначалися два конкуруючі напрями. Перший очолював 1.1.Мечников. Він розвивав теорію клітинного імунітету і розглядав фагоцитоз як основний фактор захисту організму від інфекції. Представником другого напряму був П.Ерліх, який вважав, що основним захисним механізмом від інфекцій є гуморальні фактори сироватки крові. Інтенсивні дослідження цієї важливої проблеми ще до кінця XIX ст. показали, що ці дві точки зору не є протилежними, а доповнюють одна одну. В 1908 р. Т.І.Мечников і П.Ерліх за розробку вчення про імунітет були удостоєні Нобелівської премії. Тепер наука імунологія вивчає широке коло біологічних явищ: механізми захисту від інфекцій, пухлин, встановлення генетичних зв'язків між тваринами і рослинами, питання імуногенетики, імуногематології, імуногістохімії, імунодіагностики, імунотерапії, імунопрофілактики тощо. Знання з галузі сучасної імунології останніми роками значно розширились і переросли рамки старої класичної імунології, що була визначена її засновниками як наука про несприйнятливість організму до інфекції. Нині особливо інтенсивного розвитку набула молекулярна імунологія, яка вивчає хімічні, біохімічні і молекулярно-біологічні основи реакцій імунітету. Вона стала однією з провідних галузей сучасної біології. Ґрунтуючись на досягненнях імунології, акад. Р. В. Петров (1982) дав визначення імунітету як способу захисту організму від живих тіл і речовин, які несуть на собі ознаки генетичної чужорідності. Ознаки роботи чужорідного генома несуть бактерії, віруси, найпростіші, черви, білки, тканини, змінені аутоантигени (в тому числі ракові). **Головним завданням імунітету є знищення клітин, що генетичне відрізняються від власних, нехай то буде чужа клітина чи клітина свого тіла, яка змінилася генетично.**

1. Поняття клітинного імунітету

Імунітет (лат. immunitas — звільнення) — прояв спрямованих на збереження сталості внутрішнього середовища захисних реакцій організму проти генетичне чужорідних речовин (антигенів). Якщо антигенами є мікроорганізми або токсини, розвивається інфекційний, або антитоксичний, імунітет; при пересаджуванні чужорідних клітин, тканин і органів — трансплантаційний імунітет; у відповідь на виникнення пухлин — протипухлинний імунітет тощо. Найчастіше поняття "імунітет" означає несприйнятливість до збудників інфекційних хвороб. Розрізняють такі форми імунітету:

Природний імунітет — несприйнятливість до інфекційних захворювань, яка передалась у спадок дитині від матері (природжений) або виникла після перенесення хвороби (набутий).

До 1885 р. у вивченні імунітету визначалися два конкуруючі напрями. Перший очолював 1.1.Мечников. Він розвивав теорію клітинного імунітету і розглядав фагоцитоз як основний фактор захисту організму від інфекції. Представником другого напряму був П.Ерліх, який вважав, що основним захисним механізмом від інфекцій є гуморальні фактори сироватки крові. Інтенсивні дослідження цієї важливої проблеми ще до кінця XIX ст. показали, що ці дві точки зору не є протилежними, а доповнюють одна одну. В 1908 р. Т.І.Мечников і П.Ерліх за розробку вчення про імунітет були удостоєні Нобелівської премії. Тепер наука імунологія вивчає широке коло біологічних явищ: механізми захисту від інфекцій, пухлин, встановлення генетичних зв'язків між тваринами і рослинами, питання імуногенетики, імуногематології, імуногістохімії, імунодіагностики, імунотерапії, імунопрофілактики тощо. Знання з галузі сучасної імунології останніми роками значно розширились і переросли рамки старої класичної імунології, що була визначена її засновниками як наука про несприйнятливість організму до інфекції. Нині особливо інтенсивного розвитку набула молекулярна імунологія, яка вивчає хімічні, біохімічні і молекулярно-біологічні основи реакцій імунітету. Вона стала однією з провідних галузей сучасної біології. Ґрунтуючись на досягненнях імунології, акад. Р. В. Петров (1982) дав визначення імунітету як

способу захисту організму від живих тіл і речовин, які несуть на собі ознаки генетичної чужорідності. Ознаки роботи чужорідного генома несуть бактерії, віруси, найпростіші, черви, білки, тканини, змінені аутоантигени (в тому числі ракові). **Головним завданням імунітету є знищення клітин, що генетично відрізняються від власних, нехай то буде чужа клітина чи клітина свого тіла, яка змінилася генетично.**

Під ***набутим імунітетом*** розуміють специфічний захист проти генетичне чужорідних субстанцій (антигенів), який здійснюється імунною системою організму через вироблення антитіл або нагромадження сенсибілізованих лімфоцитів. Набутий імунітет виробляється в результаті перенесеного захворювання або вакцинації здорового організму.

Розрізняють ***природний і набутий штучний*** імунітет. Природний буває активним і пасивним. Природний активний імунітет може виникати після перенесення інфекції і тривати місяцями, роками або все життя. Природний пасивний імунітет має новонароджений організм, набуваючи його від матері в період внутрішньоутробного розвитку.

Набутий штучний імунітет виробляється в результаті активної або пасивної імунізації організму. Штучний активний імунітет формується під впливом вакцин і може тривати від кількох місяців до кількох років. Імунітет, зумовлений введенням в організм готових захисних речовин (антитіл) у вигляді сироваток, дістав назву набутого штучного пасивного імунітету. Набутий імунітет не успадковується. Він формується щодо конкретного виду патогенного мікроба в результаті контакту з ним, тобто є суворо специфічним. Цей вид імунітету дуже стійкий; наприклад, після віспи він зберігається все життя, а після кору, висипного тифу — тривалі роки.

Неспецифічна резистентність (опірність). Під нею розуміють відносний рівень природженої стійкості організму щодо дії різних чинників: механічних, фізичних, хімічних, біологічних, у тому числі мікробів, їхніх токсинів тощо. Резистентність може бути властивою всьому організму або його окремим системам, тканинам і органам. Вона пов'язана з анатомо-фізіологічними і генетичними особливостями організму, з його механічними

гуморальними і клітинними неспецифічними факторами захисту тощо. Неспецифічна резистентність організму зумовлена такими факторами захисту, як бар'єрна функція шкіри, слизових оболонок, лімфатичних вузлів, бактерицидних речовин слини, крові, видільна система, температурна реакція тощо. Ці фактори не потребують спеціальної перебудови, а знешкоджують чужорідні тіла і речовини в основному за рахунок механічної або фізико-хімічної дії.

2. Види клітинного імунітету. Природжений (видовий або спадковий) імунітет — стійкість організму до певних патогенних агентів, яка властива даному виду і передається спадково. Вважають, що цей вид імунітету зв'язаний з особливостями генотипу даного конкретного виду макроорганізму (несприйнятливість людини до чуми рогатої худоби, курячої холери, а тварин — до скарлатини, кору). Видовий імунітет є наслідком тривалої еволюції взаємовідносин організму і патогена. Він може бути абсолютним і відносним та залежить від тих біологічних особливостей цих організмів, які сформувалися у процесі історичного розвитку в ході природного добору, мінливості й генетичної адаптації до умов довкілля. Основу механізмів природженого імунітету до інфекцій становить відсутність у клітинах макроорганізму рецепторів і субстратів, які необхідні для адсорбції і розмноження збудника інфекції, наявність речовин, що блокують його репродукцію, здатність організму-хазяїна синтезувати різні інгібітори у відповідь на проникнення патогенних мікроорганізмів.

Під ***набутим імунітетом*** розуміють специфічний захист проти генетичне чужорідних субстанцій (антигенів), який здійснюється імунною системою організму через вироблення антитіл або нагромадження сенсибілізованих лімфоцитів. Набутий імунітет виробляється в результаті перенесеного захворювання або вакцинації здорового організму.

Розрізняють ***природний і набутий штучний*** імунітет. Природний буває активним і пасивним. Природний активний імунітет може виникати після перенесення інфекції і тривати місяцями, роками або все життя. Природний

пасивний імунітет має новонароджений організм, набуваючи його від матері в період внутрішньоутробного розвитку.

Набутий штучний імунітет виробляється в результаті активної або пасивної імунізації організму. Штучний активний імунітет формується під впливом вакцин і може тривати від кількох місяців до кількох років. Імунітет, зумовлений введенням в організм готових захисних речовин (антитіл) у вигляді сироваток, дістав назву набутого штучного пасивного імунітету. Набутий імунітет не успадковується. Він формується щодо конкретного виду патогенного мікроба в результаті контакту з ним, тобто є суворо специфічним. Цей вид імунітету дуже стійкий; наприклад, після віспи він зберігається все життя, а після кору, висипного тифу — тривалі роки.

Неспецифічна резистентність (опірність). Під нею розуміють відносний рівень природженої стійкості організму щодо дії різних чинників: механічних, фізичних, хімічних, біологічних, у тому числі мікробів, їхніх токсинів тощо. Резистентність може бути властивою всьому організму або його окремим системам, тканинам і органам. Вона пов'язана з анатомо-фізіологічними і генетичними особливостями організму, з його механічними гуморальними і клітинними неспецифічними факторами захисту тощо. Неспецифічна резистентність організму зумовлена такими факторами захисту, як бар'єрна функція шкіри, слизових оболонок, лімфатичних вузлів, бактерицидних речовин слини, крові, видільна система, температурна реакція тощо. Ці фактори не потребують спеціальної перебудови, а знешкоджують чужорідні тіла і речовини в основному за рахунок механічної або фізико-хімічної дії.

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
Факультет терапії та реабілітації
Кафедра терапії та реабілітації

Дисципліна «Основи імунології»
ЛЕКЦІЯ №2

ТЕМА ЛЕКЦІЇ

СТРУКТУРА ТА ФУНКЦІЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ.

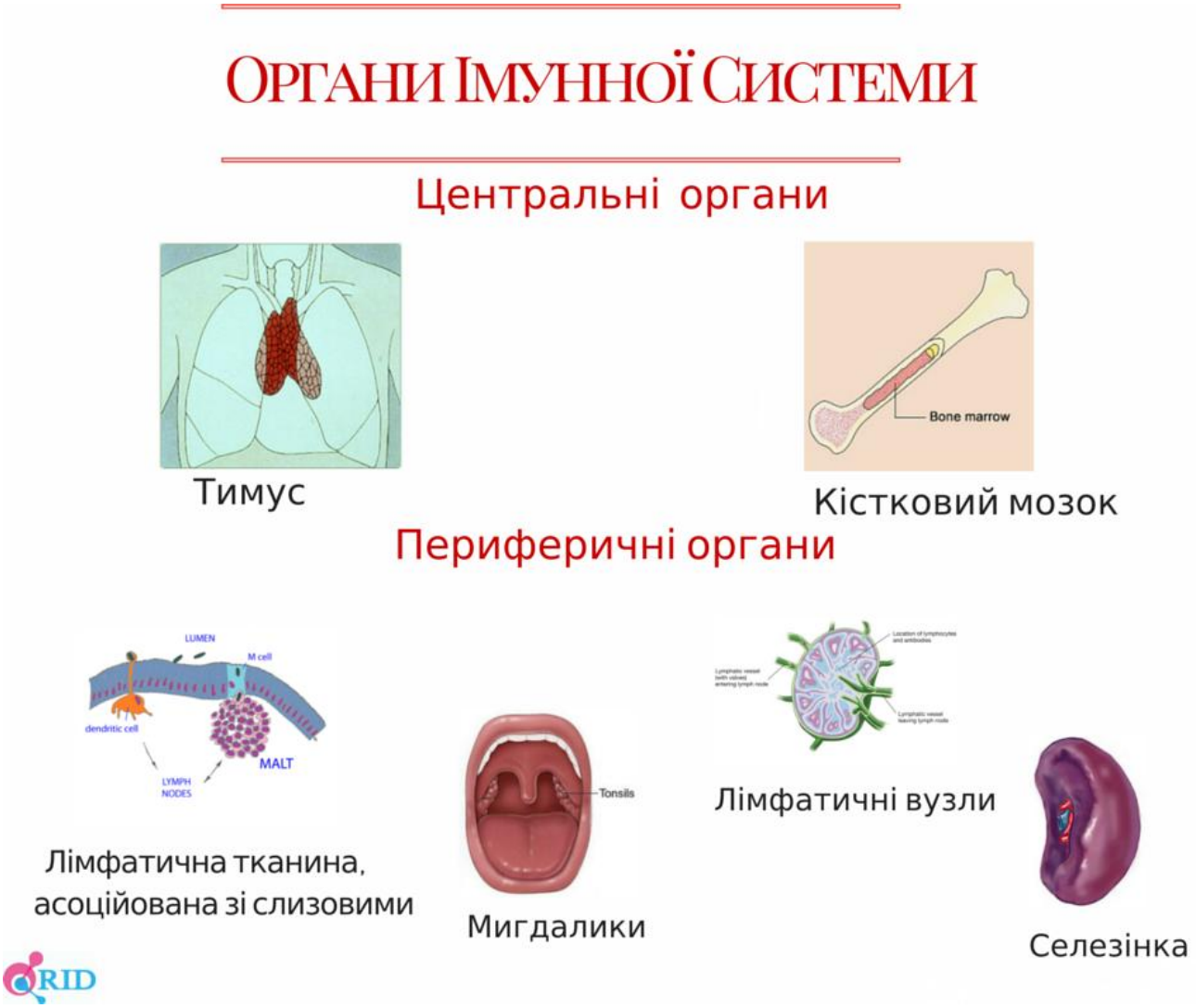
План лекції.

4. Центральні органи імунної системи – кістковитй мозок, тимус.
5. Перифкрійні органи імунної системи – лімфатичні вузли, седезінка, мигдалики, апендикс)..
6. Клітини імунної системи.

Тривалість лекції – 2 академічні години.

Лекцію підготувала доктор медичних наук, професор Мазепа Марія Андріївна.

1. ЦЕНТРАЛЬНІ ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ- кістковий мозок вилочкова залоза, або тімус. Це органи відтворення клітин імунної системи.



Тут відбуваються «народження», розмноження (проліферація), диференціювання й навчання імунокомпетентних клітин. У птахів до центральних органів імунної системи відносять сумку Фабриціуса (bursa Fabricii), локалізовану в області клоаки. У цьому органі відбуваються дозрівання й розмноження популяції лімфоцитів - продуцентів антитіл, внаслідок чого вони одержали назву «В-лімфоцитів».

КІСТКОВИЙ МОЗОК локалізується в губчатій речовині кісток (епіфізи трубчастих кісток, грудина). У кістковому мозку перебувають поліпотентні стовбурні клітини, які є родоначальницями всіх формених елементів крові й відповідно імунокомпетентних клітин. У стромі кісткового мозку відбуваються диференціювання й розмноження популяції В-лімфоцитів, які потім розносяться по всьому організму кровотоком. Тут же утворюються попередники лімфоцитів, які згодом мігрують у тимус, - це популяція Тлімфоцитів. Фагоцити і їхні попередники також утворюються в кістковому мозку. –

ВИЛОЧКОВА ЗАЛОЗА, АБО ТИМУС розташовується у верхній частині загрудинного простору. Попередники Т-лімфоцитів, які утворилися із стовбурної клітини в кістковому мозку, надходять у корковий шар тимуса. Тут під впливом гормонів тимуса (тимозин, тимопоетин і ін.) імуноцитокинів і ін. факторів попередники активно розмножуються й диференціюються (перетворюються) у зрілі Т-лімфоцити. Крім того, у цій зоні 2 відбувається «навчання» Тлімфоцитів розпізнаванню чужорідних антигенних детермінант. Зрілі форми Т-лімфоцитів мігрують із кровотоком з тимуса в інші органи й тканини.

2. ПЕРИФЕРИЧНІ ОРГАНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ До них відносять:

•селезінку,

•апендикс,

•мигдалини глоткового кільця,

•групові лімфатичні фолікули (пейєрові бляшки),

•лімфатичні вузли,

•кров, лімфу й ін.

У цих органах локалізуються імунокомпетентні клітини, які безпосередньо здійснюють імунний нагляд, а також розмножуються й перетерплюють остаточне диференціювання.

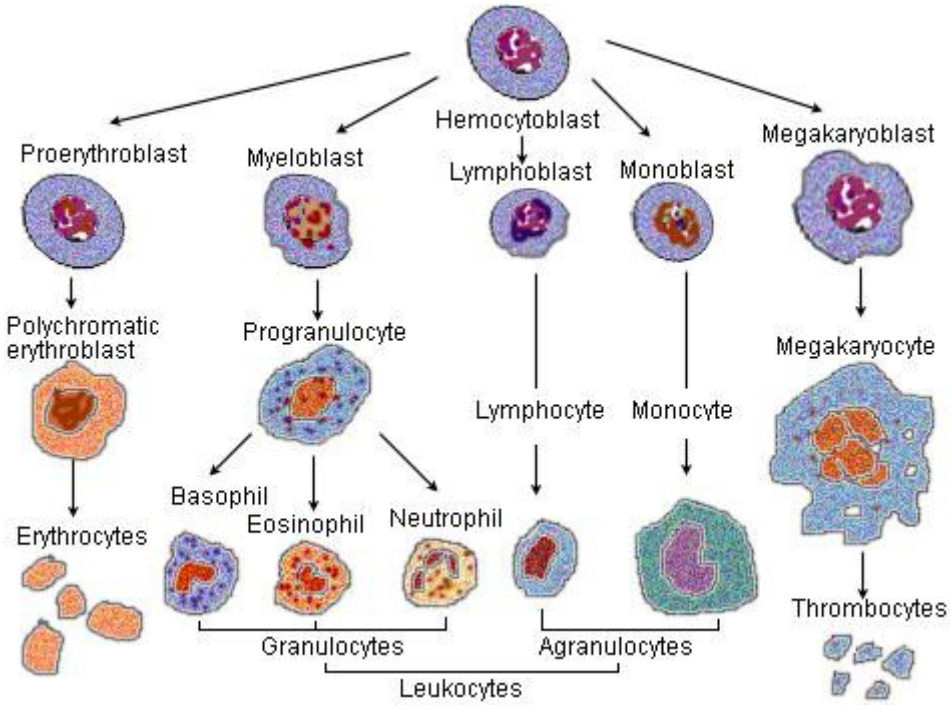
ЛІМФАТИЧНІ ВУЗЛИ 1. Виконують регіонарну барєрну функцію знищення мікроорганізмів – фільтрація лімфи і затримка Аг, які містяться в ній. Являються місцем розвитку клітинної і гуморальної імунної відповіді. У людини від 500 до 1000 лімфовузлів розмірами 0,5-1 см. Попадаючі з лімфою в лімфатичний вузол чужорідні частини, мікроби, перероблюються макрофагами і представляються Т і В лімфоцитами.

СЕЛЕЗІНКА В селезінці знищуються мікроорганізми, що потрапили в кров.

3. КЛІТИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Клітини імунної системи, які циркулюють в крові.

-Нейтрофіли; -Еозинофіли; -Базофіли; -Лімфоцити; -Моноцити; -Макрофаги



Як видно зі схеми, всі клітини крові розвиваються зі стовбурових клітин гемоцитобластів, що розташовані в кістковому мозку. Дивимось на останній рядох схеми: це ті клітини, що визріли і їх можна побачити в мікроскоп на цитологічному препараті крові і це якраз те, що у нас малюють на аналізах крові. Еритроцити і тромбоцити до уваги не берем, концентруєм нашу увагу на лейкоцитах. На малюнку їх зображено п’ять типів, але з моноцита при потребі виростає великий пожирач макрофаг.

Антигенпрезентуючі клітини (АПК) – макрофаги, дендритні клітини.

Лімфоцити можна умовно розділити на дві великі групи: Т-лімфоцити і В-лімфоцити. Спочатку докладно познайомимось з Т-лімфоцитами. Літеру Т у своїй назві вони отримали від того, що у дорослої людини вони дозрівають в вилочковій залозі, тімусі (у ссавців розташований за грудиною). Отже, визрівші у вилочковій залозі, Т-лімфоцити, які іноді ще називають наївними, “незайманими”, які ще не мали жодного контакту з антигеном, з плином лімфи розповюджуються по тілу, іноді збираючись в лімфатичних вузлах. Особливість Т-лімфоцитив полягає в тому, що на їх поверхні розташований спеціальний рецепторний комплекс. Фактично всі імунологічні події відбуваються на поверхні клітин. Рецептор на Т-лімфоцитах розпізнає величезну білкову молекулу з власного організму, яка називається великий комплекс гістосумісності. Це той самий комплекс, який задіяний в процессі відторгнення щойно пересаджених органів, він також задіяний у розпізнаванні власних хворих або клітин, які неправильно розвиваються. Цей комплекс ми успадковуємо від батьків і він кодується десь 140 генами, його молекули розташовані у вигляді рецепторів на поверхні всіх клітин організму, а окремий тип зустрічається на поверхні деяких клітин імунної системи. Він ніби говорить імунним клітинам - це наші клітини, свої, нашого організму, не чіпайте їх! Що ж відбувається, коли наша клітина раптом захворіла, або в неї потрапив збудник? Тоді конфігурація молекули цього комплексу гістосумісності міняється таким чином, що його миттєво розпізнають Т-лімфоцити. Подальша доля цих клітин зрозуміла. Виникає питання, чому це називається адаптивною імунною системою, оскільки всі події запрограмовані комплексом

гістосумісності і виглядають як цілком вроджені. Певний тип імунних клітин, які також несуть на своїй поверхні комплекс гістосумісності і переваги яких полягають в тому, що вони можуть мандрувати з лімфою по всьому організму – це антигенпрезентуючі клітини. Ці клітини поглинають збудника всередину і тягнуть його в собі до лімфатичних вузлів, де сидять незаймані наївні Т-лімфоцити. І вона ніби робить презентацію: дивіться, якого ворога я вам принесла. Ця клітина так і називається – клітина, що презентує антиген (antigen-presenting cell (APC). Що ж роблять Т-лімфоцити? Вони “обмацують” видозмінений комплекс гістосумісності на APC своїм рецептором. Одна клітина несе тільки один тип рецепторів.

В-лімфоцити. Вони і їхні нащадки відповідальні за біосинтез імуноглобулінів, беруть участь у формуванні гуморального імунітету, імунологічної пам'яті й гіперчутливості негайного типу. На частку цих клітин доводиться близько 15 % всієї лімфоїдної популяції. Диференціювання й дозрівання відбуваються спочатку в кістковому мозку, а потім у периферичних органах імунної системи. В-лімфоцит може жити до 10 років і більше (клітина імунної пам'яті). Нащадками В- лімфоцитів є антитілопродукуючі клітини імунної пам'яті й плазматичні клітини. Активно синтезуюча плазматична клітина живе недовго, не більше 2 - 3 діб. Активністю В- лімфоцитів «управляють» молекулярні антигени й клітини-регулятори: Т-хелпери й фагоцити.

Т-ЛІМФОЦИТИ - це складна популяція, що походить із поліпотентної стовбурної клітини кісткового мозку, а дозріває й диференціюється в тимусі з попередників (пре-Тлімфоцитів). Т-лімфоцити забезпечують клітинну імунну відповідь (ГУТ, 3 трансплантаційний імунітет, протипухлинний імунітет і т.д.), визначають силу й тривалість імунної реакції. Існують субпопуляції Т-лімфоцитів, що різняться за специфічними продуктами біосинтезу, рецепторним апаратом й функціональною активністю: Т-хелпери (помічники) - стимулюють В-лімфоцити, Т-супресори - придушують функції В-лімфоцитів, Т-кілери (убивці) - руйнують клітини-мішені (мутантні клітини, клітини, уражені вірусом, або клітини аллогенного трансплантанта), Т-ефектори - здатні

руйнувати чужорідний антиген, Т-лімфоцити, що володіють імунологічною пам'яттю.

Сформовані в кістковому мозку попередники Т-лімфоцитів прямують до тимуса. Тимусні лімфоцити (тимоцити) експресують TCR вже на цій ранній стадії і, в результаті, формується один Т-клітинний клон (із специфічними TCR) для кожного можливого HLA-різновиду. Макрофаги, епітеліальні клітини, дендритичні тимусні клітини характеризуються різновидами HLA, певними для окремого індивіду.

Близько 99% тимоцитів індивіду помирає в тимусі. Ті, що залишились, розпізнають власні HLA-молекули і проліферують. Ці клітини здатні розпізнати будь-який антиген, представлений одним з різновидів молекул HLA.

Цей позитивний процес відбору чимось нагадує процес навчання. Головна роль тимуса – навчати Т-клітини.

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
Факультет терапії та реабілітації

Кафедра ї терапії та реабілітації

Дисципліна «Основи імунології»

ЛЕКЦІЯ №3

ТЕМА ЛЕКЦІЇ

НЕСПЕЦИФІЧНА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ. ВЧЕННЯ І.І. МЄЧНІКОВА ПРО ФАГОЦИТОЗ.

План лекції.

1. Поняття неспецифічної резистентності.
2. Гуморальні фактори.
3. Клітинні факцтори.
4. Фагоцитоз. Етапи фагоцитозу.

Тривалість лекції – 2 академічні години.

Лекцію підготувала доктор медичних наук, професор Мазепа Марія Андріївна.

Вступ. В строгому розумінні слова поняття “неспецифічний імунітет” або “неспецифічна імунологічна реактивність” не існує, оскільки вже саме поняття “імунний” або “імунологічний” передбачає здійснення специфічної реакції організму на антиген, а сам термін “імунітет” означає високоспецифічну здатність організму реагувати на антигенний матеріал. Правильніше вживати термін неспецифічні фактори захисту або природня, вроджена або неспецифічна резистентність організму. Відмінність між неспецифічною резистентністю і системою імунітету – останній високоспецифічний по відношенню до даного конкретного збудника і до нього розвивається імунологічна пам’ять. Вроджена резистентність організму до того чи іншого інфекційного збудника успадковується. Окрім цього, специфічний імунітет недивлячись на анатомічну розділенісь, реагує як єдине ціле завдяки рециркуляції лімфоцитів, а неспецифічні фактори захисту реагують незалежно один від одного. 2. Неспецифічні фактори захисту і резистентність до інфекції. 2 Природня несприйнятливість організму до інфекцій зумовлена дією великої кількості клітинних і гуморальних неспецифічних факторів захисту, до яких відносяться: фізіологічні бар’єри (шкіра, слизові), шлунковий сік, жирні та молочна кислоти у виділеннях сальних та потових залоз, гуморальні фактори біологічних рідин, фагоцити та природні кілери. Природня резистентність може коливатись від повної несприйнятливості (кролячий насморк не передається людині) до настільки високої сприйнятливості, коли захворюють всі, хто заразився (кір, тиф). Неспецифічна резистентність може поширюватись на клас, родину, рід, бути видовою або внутрішньовидовою. Так щурі несприйнятливі до дифтерії, а риби та ящірки – до правцевого токсину в зв’язку з відсутністю рецепторів на клітинах до відповідних екзотоксинів Однак, тварини, що резистентні до збудників одного виду можуть виявитись абсолютно беззахисними перед іншими видами. Наприклад, миші лінії PRI абсолютно стійкі до вірусу жовтої лихоманки, а миші Swiss абсолютно чутливі до нього.

До сибірки стійка алжирська порода овець і сприйнятлива європейська. 3. Роль гуморальних факторів в неспецифічному захисті організму від інфекції: лізоцим, комплемент, пропердин, бета-лізини, інтерферони, цитокіни. Бактерицидні властивості цільної сироватки визначаються комплексом неспецифічних факторів захисту, дія яких взаємопов'язана, але разом з тим спрямована на певні види мікробів та їх дисоціації. Лізоцим. Відкритий Флемінгом в 1922 році. Фермент мурамідаза , що присутній в усії біологічних рідинах і в усіх тканинах всіх тепло- та холоднокровних тварин та комах. Фізіологічні ефекти: антибактеріальна дія (головним чином на грамнегативні мікроорганізми), антивірусна дія, сприяння репаративним процесам, активація фагоцитів, посилення хемотаксису та опсонізації. Джерело лізоциму: гранулоцити та моноцити крові, макрофаги кісткового мозку та селезінки. 4. Взаємодія клітин з мікроорганізмами: фагоцитоз, природні кілери, ЛАК-клітини. 3 Фагоцитоз – найефективніший компонент захисту від патогенних мікроорганізмів після того, як вони проривають епітеліальні бар'єри. Філогенетично це найраніша форма захисту, зумовлена функціонуванням внутрішньоклітинних систем фагоцитів та дією гуморальних факторів. Мечніков (1905) описав фагоцитуючі клітини у різних видів тварин – від черв'яків і актиній до ссавців. Дехто вважає, що Мєчніков зміг зробити таке відкриття тому, що не був медиком і був вільний від медичних догм того часу. "Идите от морской звезде к человеку, но не забудьте вернуться обратно". Фагоцитарна теорія Мєчнікова є і внаш час основою наших уявлень про природну резистентність. Іноді лише одна фагоцитарна реакція повністю забезпечує несприйнятливість організму до певного виду збудника. Так вроджена резистентність у курей до сибірки повністю опосередкована активним фагоцитозом палички сибірської виразки і варто лише знизити температуру тіла і, відповідно, активність фагоцитозу, і кури зразу ж захворіють. Клітини-фагоцити: поліморфноядерні лейкоцити, моноцити і макрофаги. Термін ретикулоендотеліальна система замінений на термін система мононуклеарних фагоцитів. Макрофагам належить ключова роль встійкості організму до потогенів. Патогенні мікроорганізми зтикаються з макрофагами з

моменту їх проникнення в організм у вогнищі запалення, що розвивається в тканинах та в регіональних лімфатичних вузлах. При генералізації інфекції основну захисну функцію виконують селезінкові макрофаги та клітини Купфера, а також моноцити крові. У випадках повітряно-крапельної інфекції – альвеолярні макрофаги, шлунково-кишкового тракту – макрофаги пейєрових бляшок. Травлення мікроорганізмів у фагоцитах забезпесують два механізми, які поділяють на кисневозалежні та кисневонезалежні. В тканинних реакціях проти паразитів часто приймають участь еозинофіли, вони є важливим компонентом природної резистентності у 4 випадках паразитарних інвазій. В їх гранулах містяться унікальні лужні поліпептиди, що приймають участь в лізисі паразитів. Однак здатність до фагоцитозу у еозинофілів значно нижча, ніж у поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів. Етапи фагоцитозу: ¬ Хемотаксис ¬ Прикріплення ¬ Поглинання і утворення фагосоми ¬ Злиття фагосом з лізосомамо ¬ Травлення. Всі ці 5 етапів фогоцитозу забезпечуються участю антитіл, комплементу та активацією внутрішньоклітинного травлення. Це було встановлено ще в 1895 році, коли помітили посилення травлення мікробів лейкоцитами після додавання імунної сироватки, а в 1903 році з’явився термін “опсоніни”, роль яких окрім антитіл виконують деякі компоненти комплементу. При недостатності опсонінів розвиваються рецидивуючі інфекції, що спричинені сильними безкапсульними патогенами, пневмококами, стрептококами. В результаті конетакту мікроорганізмів з макрофагами можливі такі наслідки: 1) захоплені мікроби гинуть і повністю травляться в макрофагах; 2) мікроби не гинуть і тривало персистують в макрофагах; 3) не гинуть і зберігають здатність до розмноження всередині клітини; 4) гинуть, але компоненти мікробних клітин тривало зберігаються без травлення – незавершений фагоцитоз. Природні кіллери знищують клітини інфіковані вірусами, клітини трансплантату та онкоклітини неспецифічно за рахунок розпізнавання і перфорації мембран клітин-мішеней перфорином та іншими ферментами. Протимікробні пептиди. Ефекторні молекули вродженого імунітету з прямою антимікробною дією і функціями медіаторів. Запускають запуск механізмів 5 захисту слизових оболонок та зовнішніх епітеліальних

поверхонь багатоклітинних організмів. Поділяються на дефенсини, колективи та ністатини. Мають широкий спектр властивостей, скерованих проти бактерій, вітусів та грибів. Мінімальна інгібітор на концентрація цих пептидів – 0,1 – 100, 0 мкг/мл. Більшість з них є каніонні білки з поверхнею, зо розділена на гідрофобні та катіонно заряджені ділянки. В грам негативних бактеріях пептиди зв’язуються з негативно зарядженими частинами зовнішньої мембрани, в грампозитивних – з внутрішніми компонентами мікробу, наприклад, тейхоєвою кислотою. Механізм дії антимікробних пептидів ненадійний і може пригнічуватись простим порушенням концентрації іонів. Поліморфно ядерні лейкоцити та епітеліальні клітини продукують також різні протимікробні субстанції.

2. Фагоцитоз

Засновником вчення про роль клітин у виробленні стійкості організму проти інфекції (фагоцитарна теорія імунітету) є І. І. Мечников, який довів, що несприйнятливість організму до інфекційних хвороб пов'язана з діяльністю спеціальних рухомих клітин (білих кров'яних тілець) — фагоцитів. Серед клітин, які можуть здійснювати фагоцитоз, 1.1.Мечников розрізняв мікрофаги (нейтрофіли і еозинофіли) і макрофаги. Мікрофаги першими проникають в осередок запалення. Макрофаги бувають рухомі (моноцити крові, полібласти, гістоцити тощо) і нерухомі (клітини селезінки, купферівські клітини печінки, клітини лімфатичних вузлів, кісткового мозку та ін.). Саме макрофаги (за І.І.Мечниковим) створюють природну резистентність. ВООЗ у 1973 р. запропонувала всі високофагоцитуючі клітини виділити в систему мононуклеарних фагоцитів (СМФ), до якої входять клітини-попередники і промоноцити кісткового мозку, моноцити крові і макрофаги, що походять з них. Механізм фагоцитозу.

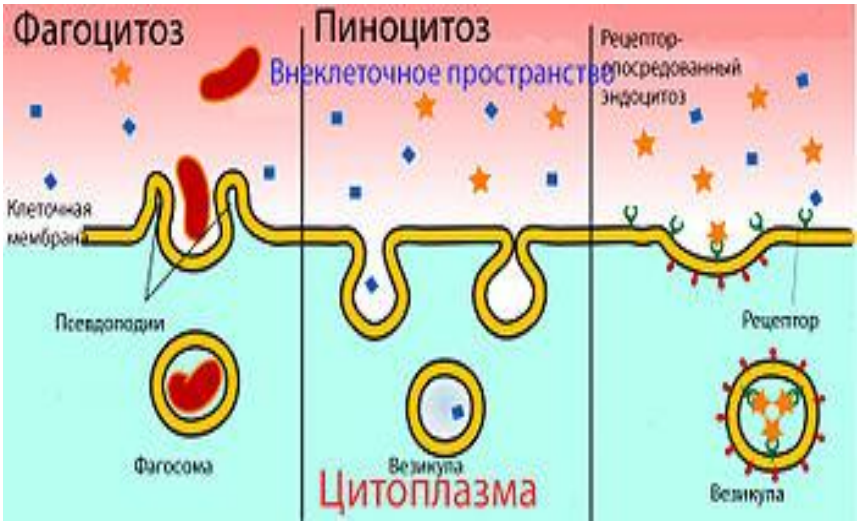


Рис.1. Етапи фагоцитозу.

І.І.Мечников розрізняв низку стадій фагоцитарного процесу, яких тепер виділяють п'ять: 1) наближення фагоцита до мікроба; 2) поглинання мікроба; 3) утворення фагосоми і злиття з лізосомою; 4) внутрішньоклітинна інактивація мікроба; 5) ферментативне перетравлення збудника і видалення його решток. При завершеному фагоцитозі відбувається злиття вакуолі з лізосомами клітини, які містять активні протеолітичні ферменти.

При деяких інфекційних захворюваннях (туберкульоз, черевний тиф, мікози тощо) може спостерігатися незавершений фагоцитоз, при якому збудники інфекції поглинаються фагоцитами, але не гинуть і не перетравлюються, а в окремих випадках навіть розмножуються. Описано і виштовхування фагоцитованих мікробів (наприклад стафілококів). Фагоцитоз більш енергійно відбувається в імунному організмі, ніж в неімунному. Макрофаги, які здійснюють фагоцитоз, беруть участь в імунологічних реакціях. Доведено рефлекторне активування фагоцитозу і його регуляцію за допомогою медіаторів, що свідчить про роль нервової системи у фагоцитозі. Однак є чимало даних про те, що в людини і вищих тварин нервова система — це апарат інших механізмів захисту, які не зв'язані з фагоцитозом. Видільна функція дихальної системи, нирок, шлунка, кишок, різних залоз тощо також є проявом неспецифічної опірності і сприяє звільненню організму від різних шкідливих факторів. До неспецифічних факторів відносять захисно-адаптаційні механізми, які дістали назву стресу (Г.Сельє). Стресорами можуть бути холод,

тепло, радіація, патогени та їхні токсини, інші чинники, здатні викликати подразнення організму.

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
Факультет терапії та реабілітації

Кафедра терапії та реабілітації

Дисципліна «Основи імунології»

ЛЕКЦІЯ №4.

ТЕМА ЛЕКЦІЇ

СПЕЦИФІЧНА ІМУННА ВІДПОВІДЬ.

План лекції.

1. Гуморальна імунна відповідь.
2. Клітинна імунна відповідь
3. Первинна імунна відповідь. Процесинг і презентація антигенів.
4. Формування імунологічної памяті.
5. Імунобіологічна суть щеплення.
6. Вторинна імунна відповідь.

Тривалість лекції – 2 академічні години.

Лекцію підготувала доктор медичних наук, професор Мазепа Марія Андріївна.

Розрізняють *первинну і вторинну імунну відповідь*: ***первинна відповідь*** – розвивається при первинному контакті зі збудником (антигеном), ***вторинна*** - при повторному контакті. Після первинного контакту з збудником кількість В-лімфоцитів у крові і вироблюваних ними антитіл через певний проміжок часу різко зростає. Антитіла нейтралізують антиген, з'єднуючись з ним у комплекс антиген-антитіло, а фагоцити, що знаходяться в крові, знищують ці комплекси

(перетравлюють них). Коли той самий антиген потрапляє в організм удруге, антитіла утворяться значно швидше і в більшій кількості - це вторинна імунна відповідь, яка обумовлена формуванням *клітин імунної пам'яті* (Т- і В-лімфоцитів), які, на відміну від звичайних лімфоцитів, живуть в організмі довго (роками) і здатні швидко реагувати на повторне вторгнення антигену. Тому імунітет може зберігатися на протязі всього життя організму. Приклад вторинної імунної відповіді - зустріч зі збудником після вакцинації.

Форма імунної відповіді, гуморальна чи клітинна, залежить від того, в якій формі потрапляє антиген в організм. Розчинні антигени: білки, токсини бактерій, продукти розщеплення бактерій чи вірусів, викликають гуморальну імунну відповідь, а інфіковані, трансформовані клітини або клітини трансплантату – клітинну. Антитіла є першим бар'єром на шляху інфекції, вони знищують токсини і метаболіти, що продукуються бактеріями. Для знищення інфікованих клітин антитіла не є ефективними. У цьому випадку розвивається клітинна відповідь.

При первинній гуморальній імунній відповіді синтезуються антитіла класу М (див.вище), які пізніше переключаються на клас G. Вона відбувається при першій зустрічі організму з антигеном (також інколи при повторній - реінфекція, загострення інфекційного процесу, тоді частина антигену по новому розпізнається з запуском первинної ІВ, свідченням чого є підвищені титри специфічних IgM). Для запуску первинної гуморальної імунної відповіді необхідна презентації антигену антигенрозпізнаючою клітиною, переважно макрофагом (при Т-незалежній АПК є сам -лімфоцит) Т-клітинами з наступним розпізнанням та передачею сигналу на В-лімфоцит, що проліферує в плазмачну клітину та після соматичного мутагенезу синтезує антитіла заданої специфічності. Від моменту першого потрапляненя антигену до появи перших антиті проходить в середньому 5-7 днів (кажуть: "скільки грип не лікуй - хворітимеш тиждень"). Після первинної імуної відповіді залишаються клітини імунологічної пам'яті (довгоживучі В-лімфоцити з імуноглобуліновим рецептором на відміну від наївник класу не М, а G) та антитіла класу G, що може зберігатися в залежності від антигену впродовж кількох місяців або

всього життя, так званий нестійкий чи стійкий імунітет (нестійкий імунітет викликають більшість збудників венеричних захворювань, стійкий - практично всі дитячі інфекції).

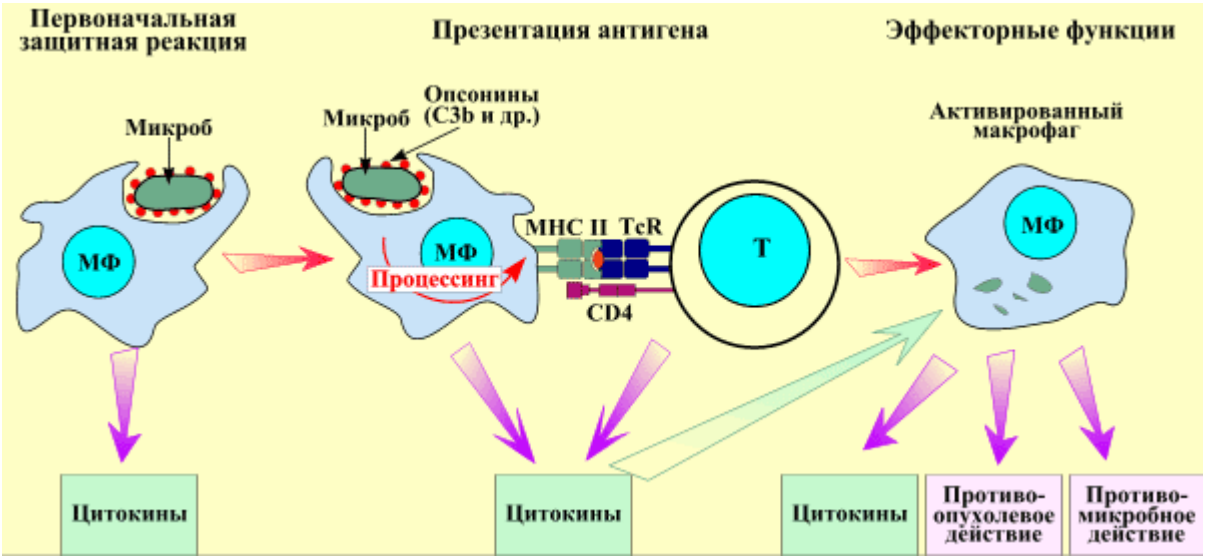


Рис. 2. Роль макрофагів в імунітеті.

Вторинна гуморальна імунна відповідь розпочинається при повторній зустрічі організму з антигеном за умови наявності клітин імунної пам'яті та незначної кількості специфічних до антигену антитіл класу G, які починають швидко наростати з перших днів. Тому ми в більшості випадків переносимо повторні інфікування незамітно - інфекція не встигає викликати захворювання. При вторинній імунній відповіді антитіла мають більшу афінність, за рахунок переключення класів. Ступінь підвищення афінності прямо пропорційна дозі антигену. Прямопорційна високій дозі спроріденість зростає значно слабше ніж при малій дозі. Це тому, що при низькій дозі його зв'язують лише високоафінні антитіла.

Гуморальна імунна відповідь перебігає у 4 фази:

1-а - лаг фаза коли Ат немає.

2-а - лог фаза - Ат зростають логарифмічно (пропорційно кількості антигену).

3-я - фаза плато -стабілізація титру антитіл.

4-а - фаза затухання імунної відповіді, коли проходить виведення чи катаболізм антитіл.

Основні відмінності первинної та вторинної імуної відповіді: при вторинній імунній відповіді скорочена Лаг фаза, і триваліша фаза плато і затухання. Рівень антитіл при вторинній імунній відповіді у фазі плато вище в 10 раз ніж при первинній імунній відповіді. При первинній імунній відповіді синтезуються антитіла класу М (потім класу G) при вторинній імунній відповіді - антитіла класу G і рідко М. При вторинній імунній відповіді вища афінність антитіл та дозрівання афінності.

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
Факультет ї терапії та реабілітації

Кафедра терапії та реабілітації

Дисципліна «Основи імунології»

ЛЕКЦІЯ №5.

ТЕМА ЛЕКЦІЇ

АНТИГЕНИ. АНТИТІЛА.

План лекції.

1. Поняття антигенності та імуногенності.
2. Класифікація антигенів. Термінологічна різноманітність антигенів.
3. Антигенна детермінанта.
4. Вимоги до антигену: чужорідність, молекулярна маса, хімічна будова.
5. Антитіла. Будова.
6. Класи антитіл. Вміст в сироватці.

Тривалість лекції – 2 академічні години.

Лекцію підготувала доктор медичних наук, професор Мазепа Марія Андріївна.

Антигени

Антигени характеризуються такими властивостями як антигенність та імуногенність. Антигенність (антигенна спецефічність) – здатність зв'язуватись із специфічними рецепторами В- і Т-лімфоцитів. Це здатні робити практично всі відомі речовини: амінокислоти, пептиди, вітаміни, АТФ, іони металів. Але при будь-якому введенні в організм вони не здатні викликати імунну відповідь. Імуногенність – здатність запускати імунну відповідь, тобто, запускати каскад реакцій, в результаті яких, клітини імунної системи активуються, проліферують і створюють імунну пам'ять.

Класифікація:

- розчинні та корпускулярні;
- екзогенні та ендогенні;
- Т-залежні та Т-незалежні;
- гетеро-, ізо (ало)-, аутогенні;

Розчинні – чужорідні білки, токсини, продукти деградації клітин бактерій, вірусів.

Корпускулярні – бактерії, віруси, чужорідні еукаріотичні клітини.

Реакція збоку ІС різна: на розчинні – Th1 тип (клітинна), на корпускулярні – Th2 тип (гуморальна).

Розчинні сприймаються і презентуються як екзоантигени і результат – розпізнавання В-лімфоцитами, їх активація, синтез антитілю.

Корпускулярні, особливо ті бактерії, що проникають всередину клітини, віруси – сприймаються як ендоантигени. Результат – розпізнавання і активація цитотоксичних Т-лімфоцитів і кілінг.

Т-залежні. Переважна більшість потребують розпізнавання Т-л.
Т-незалежні – полісахариди бактерій, активують В-л без участі Т-л.

Ауто- (ало-), гетеро- або ксеноантигени.

Аутоантигени – це власні білки організму. Алоантигени – це білки організмів, що відносяться до одного виду. Гетероантигени – це білки організмів різних видів.

Антигенні детермінанти знаходяться на поверхні білкових молекул, мають певну конформацію і несуть амінокислотні залишки, що здатні утворювати не ковалентні зв'язки із антитілом. Вся поверхня білка в принципі може бути антигенною, але антитіла утворюються до окремих епітопів, імунодомінантність яких їх структурними особливостями: гідрофільністю, атомною рухомістю або гнучкістю. Перша визначальна вимога до антигену – це його чужорідність по відношенню до реціпієнта. В усіх випадках, за винятком аутоімунітету, антиген повинен сприйматись організмом як not self. Однак чужорідність є обовязковою, але не єдиною умовою імуногенності. Для того, щоб викликати імунну відповідь, антиген повинен мати певну молекулярну масу. Є пряма залежність між цією величиною і силою імунної відповіді. Третьою умовою імуногенності є доступність антигену для ферментативних систем антигенпрезентуючих клітин.

Переробка антигену у фаголізосомах до пептидів і вихід цих фрагментів на поверхню клітини в комплексі з молекулами ГКГС в імуногенній формі створює умови для запуску імунної реакції.

Термінологічна різноманітність антигенів.

Назва	Приклади антигенів
Корпускулярні антигени	Клітини і великі частинки: бактерії, гриби, найпростіші, еритроцити
Розчинні антигени	Білки різного ступеня складності, полісахариди, ліпополісахариди
Ксеноантигени	Антигени клітин та тканин, що відрізняються від реципієнта на видовому рівні
Алоантигени	Антигени клітин та тканин, що відрізняються від реципієнта на внутрішньовидовому (індивідуальному) рівні
Трансплантаційні антигени	Антигени клітинної поверхні, що контролюються ГКГС
Ауто антигени	Антигени власних клітин, полімерних

	молекул
Алергени	Антигени іжі, пилу, пилку рослин, отрут комах, що викликають підвищену реактивність
Толерогени	Антигени клітин, білків, що викликають ареактивність
Синтетичні антигени	Штучно синтезовані полімери амінокислот, вуглеводів
Гаптени	Прості хімічні сполуки, в основному ароматичного ряду

Вимоги до антигену: чужорідність, молекулярна маса, хімічна будова.

Зміна конформації власних білків (теплова, хімічна денатурація) робить їх чужорідними і викликає синтез антитіл. При автоімунних захворювання спостерігають синтез авто антитіл, однак це залежить від порушень в імунній системі.

АНТИТІЛА, ЇХ БУДОВА І ВЛАСТИВОСТІ

Антитіла – це специфічні білки, що утворюються в організмі під впливом антигенів, мають здатність специфічно з ними зв'язуватись, відрізняються від звичайних глобулінів наявністю активного центру. Антитіла відносяться до γ-глобулінової фракції сироватки, їх називають також імуноглобулінами (Ig). Антитіла є одним з головних механізмів захисту проти організмів, що розмножуються поза клітиною. Виробляються антитіла В-клітинами та плазматичними клітинами у відповідь на інфікування організму (природна імунізація), вакцинацію (штучна імунізація), на ало- та гетеро трансплантати та авто антигени.

В більшості випадків антитіла допомагають руйнувати інфекційні агенти, полегшуючи їх фагоцитоз поліморфоядерними клітинами та макрофагами. В присутності комплементу антитіла покривають інфекційний агент, таким чином покращуючи його зв'язуванню фагоцитарними клітинами. Цей процес називається опсонізацією. Антитіла також задіяні в зв'язках між лімфоцитами.

Імуноглобуліни являють собою поліпептидні ланцюги, зв'язані між собою дисульфідними містками. Ці ланцюги поділяються на легкі (L) та важкі (H).

Важкі та легкі ланцюги складаються з доменів – компактно згорнути х ділянок білкової молекули, скріпленої дисульфід ним зв'зком.

Різні ділянки Ig відповідають за різні функції. Fab-фрагмент зв'язує антиген, а Fc фрагмент виконує інші ефекторні функції: період напіввиведення, фіксацію комплементу (за класичним шляхом), цитофілію (зв'язування з поверхнею різних клітин , перехід крізь плаценту.

Властивості антитіл: 1)афінність (афінітет) – сила зв'язування між окремими ділянками антигена і антитіла; 2) авідність – сумарна с ила взаємодій між різними ділянками молекул антитіла та антигену; 3) специфічність – визначається їх здатністю взаємодіяти тільки з тими антигенами, проти яких вони виробились і підходять для них за просторовою структурою.

Класи імуноглобулінів.

IgM – антигенспецифічні молекули В-лімфоцитів мають будову IgM, тільки у вигляді мономеру і з додатковим цитоплазматичним доменом. Ig M складають 6–10 % усіх імуноглобулінів. IgM є першим бар'єром на шляху інфекції. Він має невисоку специфічність, але завдяки пентамерній будові може зв'язати велику кількість бактерій. Не приймає участі в алергійниї реакціях, не проходить через плаценту. Сприяє аглютинації мікробів, що сприяє їх знищенню макрофагами. Еволюційно цей клас Ig з'явився першим. Концентрація IgM в сироватці крові в нормі 0,5 - !.9 г\л.

IgG – головний клас сироваткових антитіл при вторинній імунній відповіді. Ig G складає 70 – 80 % усіх імуноглобулінів людської сироватки. Ig G є антибактеріальними та антивірусними антитілами. Завдяки невеликій молекулярній м (150 тис Кда) проходить через плаценту і в перші тижні життя є головним засобом захисту новонародженого від інфекції. Входить до складу молозива. Виступає як опсонін, сприяє знищенню мікробів фагоцитами, через Fc фрагмент звязується з Fc рецепторами на поверхні макрофагів та природних кілерів. Існу. 4 підкласи Ig G: Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4. Підкласи відрізняються за своїми властивостями, їх синтез регулюється різними механізмами за участю різних Т-клітин.

Вміст IgG в сироватці в нормі 8,0 – 16,8 г\л, з них підклас Ig G1 – 70%, Ig G2 – 20%, Ig G3 – 6%, Ig G4 – 4%.

Ig A складають 10 – 20%. Їх знаходять не тільки в сироватці (циркулюючі Ig A) але і в секретах (секреторний Ig A). Захисний ефект секреторного Ig A зараз широко підтверджений. Ig A присутній в плазмі в мізерно малій кількості, проте він є домінуючим класом Ig в слизових та зовнішніх секретах (слина, молоко, секрет бронхів та кишок).

Гастро-інтестинальний тракт немовлят, які вигодовуються природним шляхом, захищений Ig A_s грудного молока.

Ig A_s робить значний внесок в боротьбу з інфекціями, елімінуючи більшість бактерій та вірусів з мембран слизових, особливо тих, які вкривають дихальний тракт.

В бронхах Ig A_s впливає на бактеріальну інфекцію на різних ланках та різними механізмами. По-перше, він блокує адгезію бактерій до мембрани, пригнічуючи чи нейтралізуючи рецептори, задіяні в процесі адгезії. По-друге, його аглютинуюча властивість покращує елімінацію бактерій мукоциліарною системою. По-третє, він нейтралізує токсини, що виділяються деякими бактеріями, а також пригнічують бактеріальний ріст.

Ig A_s також захищає від багатьох вірусних інфекцій, обмежуючи реплікацію вірусів, чий реплікаційний цикл є початково місцевим та обмеженим мембраною слизових, таких як вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси, коронавіруси, вірус грипу.

Між продукцією Ig A та Ig E, здається, існує “рівновага”. Фізіологічна незрілість продукції Ig A_c у немовлят асоційована із підвищеним виробленням Ig E та вищим відсотком алергічних маніфестацій. На противагу цьому, Ig A_s може обмежувати розвиток алергії, пригнічуючи поступлення харчових чи повітряних алергенів через гастроінтестинальний та респіраторний тракти.

Вміст IgA в сироватці в нормі 1,4 – 4,2 г\л, або 13% від загальної кількості Ig.

Ig D складає блилько 0,2% від кількості всіх сироваткових імуноглобулінів. Його роль невідома. Проте, доведено, що Ig D є на поверхні багатьох В-клітин, зате відсутній на моноцитаї, нейтрофілах та Т-клітинах.

Вміст IgD в сироватці в нормі 0,03 – 0,04 г\л, або 1% від загальної кількості Ig.

Ig E – алергійні антитіла(реагіни), складають лише 0,01% усіх імуноглобулінів. Вони відповідають за прояв негайної гіперчутливості, такої як анафілактичний шок та атопія.

Визначення показника загального рівня Ig E є корисним, та не може розглядатись як специфічний тест при алергії, хоча в більшості хворих на алергію спостерігається високий рівень Ig E. Деякі з них мають низький рівень Ig E (< 20.0 чи навіть 10.0 *KIU/L*), з іншого боку, в деяких пацієнтів без алергії може відмічатись підвищений рівень Ig E (при паразитарних інфекціях). Крім того, значна кількість вірусів (вірус кору, аденовірус, епідпаротиту) та деякі бактерії (стрептокок, гемофільна паличка) можуть спричинити транзиторне підвищення його рівня.

Проби з Ig E, що є специфічними до даного алергену, вимагають більш точних технологій, які включають зв’язування специфічних Ig E, присутніх в сироватці пацієнта, з алергеном, зв’язаним з твердою фазою. Реакцію виявляють анти- Ig E антитілами, що зв’язуються з ферментом.

Вміст IgE в сироватці крові в нормі 0,00005 – 0, 0003 г\л.

Середні вікові рівні Ig сироватки (г/л).

Вік	Ig A	Ig G	Ig M	Ig E

кров з пуповини	0.01	12.0	0.07	15
0 – 4 міс.	0.12	5.0	0.5	20
4 – 9 міс.	0.18	5.2	0.5	30
9міс. – 3 роки	0.18	8.4	0.6	– 45
3 – 5 років	0.5	9.0	0.6	60
дорослі	0.6	8.0	0.5	– 100
	0.9	– 12.0	– 2.5	до 150
	– 4.2			

Рівні Ig E відображені в *міжнародних кг/л (KIU/L)*. Ці рівні часом подаються в *нг/мл*.

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
Факультет терапії та реабілітації

Кафедра терапії та реабілітації

Дисципліна «Основи імунології»

ЛЕКЦІЯ №6

ТЕМА ЛЕКЦІЇ

ІМУНОПАТОЛОГІЯ.

План лекції.

1. Імунна недостатність (імунодефіцитний стан).
2. Алергія,
3. Аутоімунні хвороби.

Тривалість лекції – 2 академічні години.

Лекцію підготувала доктор медичних наук, професор Мазепа Марія Андріївна.

1. Імунодефіцитний стан.

Імунна недостатність (імунодефіцитний стан, ІДС) — це нездатність організму розвивати захисні реакції проти агентів, що несуть ознаки сторонньої генетичної інформації. Розрізняють три види імунної недостатності:

• первинну (спадкову, природжений імунодефіцитний стан, ПІДС), вона зустрічається в 1–2 % випадків.

Первинні імунодефіцити, зумовлені порушенням розвитку органів імунної системи у період ембріогенезу та розвитку плода внаслідок недостатньої і неповноцінної годівлі, порушенням умов утримання та використання тварин. У новонароджених імунодефіцит може виникнути через несвоєчасне і недостатнє споживання ними молозива, при порушенні засвоєння імуноглобулінів, які містяться в молозиві, у старих тварин він буває внаслідок інволюції органів імунної системи.

• вторинну (набуту, вторинний імунодефіцитний стан, ВІДС).

Імунний дефіцит виникає також внаслідок виснаження імунної системи після тяжкої хвороби тварин, при хронічному враженні їхнього організму мікотоксинами та іншими токсичними речовинами, при неправильному, нераціональному застосуванні лікарських засобів, особливо гормонів, антибактеріальних препаратів, вакцин при дії на організм стрес-факторів тощо. Такий імунодефіцит називається набутим — вторинний імунодефіцит. Він буває стійким, з’являється внаслідок структурних змін у центральних органах імунної системи, і тимчасовим, внаслідок тимчасової втрати утворення гуморальних або зниження клітинних факторів захисту .

• інфекційну, коли сама імунна система стає мішенню для дії інфекційного агенту (ВІЛ, Т-клітинна лейкемія і т. п.)

2. **Характеристика алергії**

Алергія (гіперчутливість) -- стан підвищеної чутливості у окремих осіб і тварин різних видів (ссавців) на повторне введення антигенів (алергенів), супроводжується пошкодженням шокових тканин і органів.

Алерген -- речовина, що викликає розвиток алергії. Чим алерген відрізняється від антигену? Головне -- кінцевим результатом своєї дії. Якщо речовина призводить до розвитку алергії, то її називають алергеном, якщо до розвитку нормального імунітету -- антигеном. А тип імунної відповіді залежить від спадкової конституції імунної системи даного організму. Алергію викликають повні антигени, але частіше неповні антигени, тобто гаптени.

Виходячи з визначення алергії і алергенів, усі алергени прийнято ділити на дві групи: екзо- і ендоалергени (аутоалергени). Існує декілька класифікацій екзогенних алергенів. Найбільш зручна і загальноприйнята із них запропонована А. Д. Адо і А. А. Польнером (1963) заснована на походженні екзогенних алергенів:

- алергени неінфекційного походження -- побутові, епідермальні, пилкові, харчові, промислові;
- алергени інфекційного походження: бактеріальні, грибкові, вірусні.

2.1. Стадії розвитку алергії: сенсибілізація і ефекторні реакції

Стадії розвитку алергії: сенсибілізація і ефекторні реакції.

Потрапляння в організм антигена викликає сенсибілізацію - підвищену чутливість до антигенів (алергенів) екзогенного або ендогенного походження. Ця стадія виникає після первинного потрапляння в організм алергена і закінчується утворенням до нього антитіл або сенсибілізованих лімфоцитів.

Друга стадія - ефекторна - розвиток власне алергічних реакцій на повторне потрапляння алергенів або на персистуючі (що переживають, тривало зберігаються) алергени. Ключовим сигналом даної стадії є зв'язок алергена з антитілами або сенсибілізованими лімфоцитами, за якою відбуваються інші імунопатологічні процеси, які закінчуються пошкодженням тканини.

1.2.Типи алергічних реакцій

Існує декілька класифікацій алергій, заснованих на різних її ознаках. За ефекторними чинниками розрізняють алергічні процеси, обумовлені антитілами

(алергія негайного типу - хвилини, декілька годин) і сенсибілізованими лімфоцитами (алергія сповільненого типу - 24-48 годин, туберкуліновий тип). Найбільш загальноприйнятою є класифікація К. Кумбса і Р. Джелла (Coombs, Gell, 1968) із сучасними доповненням. Вона заснована на механізмах алергічних реакцій. Спочатку вказана класифікація включала чотири типи гіперчутливості. У справжній класифікації додані ще два типи атопій і на даний момент розрізняють шість типів алергічних реакцій.

Розрізняють 6 типів алергічних реакцій:

I тип або анафілактичний тип, анафілаксія -- гостра алергічна реакція.

Утворюються антитіла Ig E класу і деяких субкласів IgG, які фіксуються на тучних клітинах та базофілах через відповідний Fc-рецептор. При повторному потраплянні антигена вони з'єднуються з цитофільними антитілами, що призводить до вивільнення з цих клітин біологічно активних речовин, основною з яких є гістамін, з яким пов'язана більшість симптомів захворювання. Приклади: бронхіальна астма, кропивниця, полінози, анафілактичний шок.

II тип або цитотоксичний тип, обумовлений АТ.

При даному типі імунопатології утворюються антитіла (лізини), що відносяться до імуноглобулінів G або M класу, направлені проти антигенів клітинних мембран (клітин-мішеней). Після утворення комплексу антиген-антитіло за участю системи комплементу відбувається лізис цих клітин. Приклади: гемолітична анемія, постінфекційна лімфоцитопенія, колагенози (ревматоїдний артрит та ін.), ревматизм, лікарські алергії.

III тип. Імунокомплексний тип або алергічні реакції Артюса.

Даний тип імунопатологічних реакцій обумовлений пошкодженням тканин циркулюючими імунними комплексами в присутності активізованого комплементу. Імунні комплекси з'єднуються з клітинами-мішенями через рецептори до Fc-фрагмента імуноглобулінів та через рецептор до третього компоненту комплементу. Приклади: сироваткова хвороба, алергічний гломерулонефрит, феномен Артюса.

IVтип. Клітинний цитотоксичний тип, обумовлений сенсибілізованими лімфоцитами (туберкуліновий тип). Реакція відбувається між

сенсибілізованими лімфоцитами з субпопуляції Т-кілерів та мембранними антигенами клітин мішеней. Приклади: контактні дерматити, екземи, енцефаломієліти, хронічні вірусні інфекції.

V тип або рецепторний тип. Характеризується наявністю антитіл до фізіологічно важливих структур клітинної мембрани (рецепторів).

VI тип -- антитілозалежна і АТ-незалежна клітинна цитотоксичність, обумовлена О-клітинами.

3. Характеристика аутоімунітету

Аутоімунні захворювання - патологічний процес, що індукується аутоантигенами, здатними викликати цитотоксичну імунну відповідь (клітинну або гуморальну), направлену проти власних органів, тканин і клітин. При аутоімунних захворюваннях аутоімунна реакція є його причиною. Аутоімунні захворювання слід відрізняти від аутоімунних процесів.

Аутоімунні хвороби - це атака імунної системи проти органі в і тканин власного організму, в результаті якої відбувається їх структур но-функціональний пошкодження.Ці хвороби бувають органні та системні, до органни х відносяться аутоімунні тиреоїдит, енцефаломієліт, хвороби органів травлення, обумовлені хронічними інтоксикаціями і порушенням обміну речовин, гломерулонефрит, пов'язаний з відкладенням імунних комплексів; до системних - аутоімунні хвороби сполучної тканини, ревматоїдний артрит та ін Вони можуть бути первинними і вторинними, але частіше вторинними. Первинні аутоімунні хвороби виникають в результаті вроджених і набутих порушень в імунній системі, що супроводжуються втратою толерантності імунокомпетентних клітин до власних антигенів і появою заборонених клонів лімфоцитів. Вони також виникають при порушенні фізіологічної ізоляції аутоантигенов (кришталик ока, спермії, мієлін, нерозчинний колаген та ін), до яких немає імунної толерантності. Найчастіше зустрічаються вторинні аутоімунні хвороби, пов'язані з частковою зміною власних антигенів під впливом токсинів, лікарських речовин, мікроорганізмів, паразитів,

денатурацією білків пошкоджених клітин і тканин та іншими факторами, а також з імунізацією антигенами мікроорганізмів.

Етіологія. Аутоімунні захворювання можуть виникати в результаті вроджених або набутих порушень в імунній системі, що супроводжуються втратою толерантності імунокомпетентних клітин до власних антигенів і появою заборонених клонів лімфоцитів. Розвиток аутоімунної патології можливо при порушеннях фізіологічної ізоляції аутоантигенов, до яких відсутня імунологічна толерантність: кришталик ока, сперм ії, м ієлін, нерозчинний колаген, приховані детермінанти білків і клітин. Часто їх розвиток пов'язаний із зміною власних антигенів під впливом токсинів, лікарських речовин, вірусів, протеолітичної обробки та денатурації білкі в пошкоджених клітин і тканинанізмів має подібні детермінанти з антигенами клітин тварин.

Залежно від локалізації патологічного процесу АІЗ поділяють на **органоспецифічні** і **системні (неорганоспецифічні**). При органоспецифічних хворобах патологічний процес має локальний характер і розвивається у певному органі. Яскравим прикладом органоспецифічного аутоімунного захворювання є тиреоідит Хашімото, при якому вироблені аутоантитіла реагують тільки з тиреоглобуліном і мікросомами клітин щитовидної залози. І навпаки, при типовій системній (неорганоспецифічній) хворобі – червоній вовчанці – аутоантитіла реагують з усіма ядровмісними клітинами будь-якої тканини чи органа. Але існують і змішані типи АІЗ. Тому весь спектр аутоімунних хвороб можна уявити як варіаційний ряд (із зростаючим рівнем системності), на початку якого стоїть тиреоідит, а в кінці – червона системна вовчанка. Органами-мішенями при органоспецифічних АІЗ стають частіше щитовидна залоза, шлунок, підшлункова та надниркові залози. При системних хворобах, в тому числі ревматологічних, звичайно уражуються шкіра, нирки, сустави і м’язи.

При органоспецифічних АІЗ аутоантигени локалізовані в окремих органах і саме в них розвивається аутоімунний процес. Він може бути відтворений

шляхом введення відповідних антигенів (з повним ад’ювантом Фрейнда) експериментальним тваринам. Окрім аутоімунного тиреоідиту, до органоспецифічних АІЗ належать: первинна мікседема, тиреотоксикоз, атрофичний гастрит (аутоімунний), хвороба Адісона (бронзова хвороба, зв'язана з недостатнім синтезом кортикоїдного гормон’ корою надниркових залоз); рання менопауза, чоловіче безпліддя, симпатична офтальмія, розсіяний склероз та ін..

Більшість органоспецифічних АІЗ розвивається у так званих **“забар’єрних" органах і тканинах**, які відмежовані від крові гісто-гематичним бар’єром і не контактують з лімфоцитами. Завдяки цьому природна толерантність до них в ембріогенезі не розвивається. До таких “забар’єрних" антигенів відносять тканини мозку, щитовидної та паращитовидної залоз, тестикули, сперматозоїди, кришталик ока. У нормі аутоантитіла до них не утворюються, але у разі будь-яких пошкоджень (травм, операцій, геморагічних інфекцій), які супроводжуються крововиливом, відбувається контакт цих тканин з лімфоцитами. Це приводить до утворення аутоантитіл і розвитку таких аутоімунних захворювань, як: аутоімунний енцефаліт, аутоімунні хвороби щитовидної та паращитовидної залоз, симпатична офтальмія, чоловіче безпліддя.

Прикладом органоспецифічного АІЗ є також поствакцинальний енцефаліт, що розвивається у деяких людей після імунізації антирабічною вакциною (проти сказу). Цю вакцину готують шляхом розмноження вірусу у кролячому спинному мозку, тому вона містить домішку антигенів мозку, які саме і сприяють індукції синтезу аутоантитіл.

При системних (неорганоспецифічних) АІЗ аутоантигени реагують з різними тканинами даного чи навіть іншого виду тварин. Аутоантигени в цьому випадку не ізольовані від контакту з лимфоїдними клітинами, і аутоімунізація розвивається внаслідок зриву існуючої раніше толерантності. Експериментально відтворення системної аутоімунізації на тваринах

ускладнено, але в деяких випадках захворювання може розвиватися спонтанно. Типовими системними аутоімунними хворобами є: системна червона вовчанка, дискоїдна еритематозна вовчанка, дерматоміозит, склеродермія, ревматоїдний артрит. Системні АІЗ частіше виникають у людей похилого віку.

До змішаних АІЗ можна віднести: виразковий коліт, первинний біліарний цироз, міастенію гравіс, аутоімунну гемолітичну анемію, синдром Сьйогрена, ідіопатичну тромбопенічну пурпуру, ідіопатичну лейкопенію тощо.

Відомий російський імунолог, один із засновників алергології А. Д. Адо запропонував називати аутоантигени "**ендоантигенами**" або "**ендоалергенами**", підкреслюючи, таким чином, зв'язок між аутоімунними і алергічними захворюваннями. Він підрозділяє аутоантигени на дві основні групи:

1) **природні**(**первинні**) аутоантигени – антигени "забар'єрних" органів і тканин;

2) **набуті** (**вторинні**) аутоантигени – антигени патологічних тканин, які утворюються під впливом різних факторів; вони, у свою чергу, поділяються на:

- **інфекційні аутоантигени**, що виникають в результаті дії на тканини мікробних токсинів, ферментів та інших факторів патогенності;
- **неінфекційні аутоантигени**, що утворюються внаслідок дії фізичних факторів (холод, тепло, іонізуюче випромінювання, УФП, тиск) або хімічних (ліки, отруйні та інші хімічні речовини).

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського
Факультет терапії та реабілітації

Кафедра терапії та реабілітації

Дисципліна «Основи імунології»

ЛЕКЦІЯ №7

ТЕМА ЛЕКЦІЇ

ВАКЦИНИ.

.

План лекції.

1. Вакцини.
2. Імунопрофілактика.
3. Імунобіологічна суть щеплення.

Тривалість лекції – 2 академічні години.

Лекцію підготувала доктор медичних наук, професор Мазепа Марія Андріївна.

Вакцинологія – розділ профілактичної імунології, завдання якого створення запасу міцності ІС проти екстремального антигенного впливу. Це торкається збудників інфекційних захворювань: пандеміків, що актуальні для жителів планети (поліомієліт, дифтерія, туберкульоз, кір, грип тощо), ендеміки – актуальні для певних регіонів або країн (кліщовий енцефаліт, лептоспіроз, Кулихоманка, бруцельоз тощо).

Арсенал вакцинології великий, клінічні випробування вже пройшли вакцини проти 60 захворювань. Інтенсивно проводиться пошук вакцин проти ендоантигенів, наприклад, проти пухлинних антигенів, розробляються терапевтичні вакцини, які, окрім протективної дії проти конкретного антигену, мають виражений загальний імуномодулюючий ефект.

В 1980 році ВООЗ оголосила ліквідацію натуральної віспи, що стало можливим завдяки щепленню проти неї, в найближчі 10 – 15 років передбачається попередити загибель близько 8 млн дітей завдяки щепленню, прибуток від вакцинації на 1 долар 7,7 – 14,4 дол.

Вакцини.

Вакцини – це спеціально розроблені форми імуногенів, що призначені для імунізації людини і тварини з метою продукції протективного по відношенню до певної хвороби імунітету.

Вакцини поділяють на живі та вбиті.

Вбиті (інактивовані) вакцини за допомогою хімічного або фізичного впливу на мікроорганізми чи їх токсини. Ці вакцини стабільні, безпечні, однак слабо імуногенні, стійкий ефект можливий при повторному введенні (бустер-ефект). Вони частіше вводяться парентерально і вони досить реактогенні. До таких вакцин відносяться: АКДС, АДС, АДС-М, антирабічна, черевнотифозна, проти кліщового енцефаліту, лептоспірозна, менінгококова, інактивована поліомієлітна, правцевий анатоксин, холерна, проти японського енцефаліту, інактивована грипозна.

Живі вакцини – це завис вакцинних (апатогенних) штамів мікроорганізмів. Оскільки ці збудники позбавлені лише патогенних властивостей, імуногенність їх дуже велика, протективний імунітет на їх основі міцний і тривалий, наближається до постінфекційного. Для отримання захисного ефекту достатньо одного введення, яке може бути і парентеральним і оральним. Протективний імунітет живих вакцин повязаний з розмноженням вакцинних штамів, тому не варто за 1 – 2 дні до і впродовж 7 днів після вакцинації призначати антибактеріальні препарати. Живі вакцини добрі і достатньо поширені, однак є певні застереження. Живі вакцини отримують на основі атенуації, маніпуляцій in vitro або in vivo з генами, що відповідають за вірулентність, тобто, позбавляють збудників патогенних властивостей. Однак вводячи такий штам в живий організм не можна контролювати його подальшу еволюцію як в сторону набуття патогенності так і в сторону генетичних рекомбінацій з іншими мікроорганізмами і утворення нових форм життя. Добре відомий факт виникнення паралітичних форм поліомієліту, що викликані вакцинними штамами. Тому застосування живих вакцин – це завжди ризик і для конкретної людини і для людства в цілому.

Аналогічна ситуація складається з новим напрямком розробки вакцин – ДНК-вакцин. При введенні препаратів ДНК, що містять певну послідовність

нуклеотидів, які кодують задані білки-антигени, після їх проникнення в клітини організму відбувається синтез антигенів і розвиток специфічної імунної відповіді на них. За висловом Хаїтова Р.М. “...як тільки людина випускає ДНК-вакцину з рук, в прямому розумінні проводить інєкцію препарату в живе тіло, в той же момент вона втрачає контроль над цією ДНК: вона може почати рекомбінуватись з нашим геномом або вірусними чи бактеріальними нуклеїновими кислотами, мутувати, розмножуватись. Наслідки для організму в цілому і для виду (якщо технології ДНК-вакцинації стануть масовими) в принципі прогнозувати неможливо”. Фактично ДНК-вакцини – це рукотворні віруси.

До живих атенуйованих вакцин відносяться: бруцельозна, жива грипозна, проти жовтої лихоманки, протикорова, проти коревої краснухи, проти Ку-лихоманки, паротитна, жива поліомієлітна, проти сибірки, проти висипного тифу, протитуберкульозна (БЦЖ), туляремійна, протичумна.

Ідеальна вакцина повинна бути абсолютно безпечною, дуже ефективною, однак сьогодні таких вакцин не існує, проводяться пошуки ідеальних вакцин.

Одним з перспективних напрямків цього плану є генно-інженерна або рекомбінантна технологія (рекомбінантні вакцини), що базуються на клонуванні і вклиненні генів, які відповідають за синтез необхідних антигенів в клітини-продуценти або спочатку в носій (вектор) а потім в клітини-продуценти. В подальшому відділяють і очищають антиген і звязують його з адювантом для отримання вакцини. (Адювант – речовина, що неспецифічно посилює імунну відповідь). Можливо також використання клітин - продуцентів або векторів як вакцин. Як вектори використовують послаблені віруси чи бактерії, в геном яких вбудований генний матеріал, що забезпечує синтез необхідних антигенів. Як вектор використовують, наприклад, вірус коров’ячої віспи. При цьому імунна відповідь розвивається не тільки проти продуктів вбудованого гену, але і проти вектора.

В принципі, отримання різноманітних високоочищених антигенів, в тому числі і рекомбінантною технологією, не є проблемою. Однак відомий факт зниження імуногенності антигену в залежності від ступеня його чистоти і

виникає проблема оптимального ад'юванту. Створюються полімерні молекули-носії для цільових антигенів. Приклад – російська вакцина "Гриппол", створена на основі кон'югації основних антигенів грипу (гемаглютинін, нейрамінідаза) і полімерного імуномодулятора поліоксидонію. Аналогічні вакцини розробляються в Росії проти бруцельозу, туберкульозу, лепри та інших інфекцій. Це перспективно, особливо у імунокопрометованих осіб, кількість яких в популяції невпинно зростає.

Близький до цього напрямок – створення кон'югованих вакцин, в основі яких лежить принцип звязування антигенів, що погано розпізнаються імунною системою і проти яких потрібно створити протективний імунітет з протеїнами або анатоксинами інших мікроорганізмів, що добре розпізнаються. Прикладом конюгованої вакцини є вакцина проти H. Influenzae typ b.

Синтетичні пептидні вакцини.

Базуються на отриманні штучних антигенів. У цих вакцин практично немає недоліків: вони безпечні, неможлива реверсія патогенних властивостей, слабореактогенні, без консервантів, відзначаються високим ступенем стандартності. Однак синтетичні пептиди слабоімуногенні і подальші дослідження проводяться саме в цьому напрямку – забезпечення їх високої імуногенності.

Антиідіотипові вакцини, базуються на внутрішніх образах антигену – антиідіотипових антитілах, що є дзеркальним відображенням антигену. Їх також можна було б віднести до ідеальних вакцин, однак виникає та ж сама проблема низької імуногенності, що гальмує їх впровадження в практику.

Рослинні вакцини. Їх поява стала можливою завдяки розвитку нової науки – геноміки. На відміну від генетики (науки про спадковість та мінливість живих систем) геноміка – наука про структури і механізми функціонування геному в живих системах. Досягненням геноміки є трансгенні тварини і рослини. Якщо ввести структурний ген, що кодує необхідний нам вірусний чи бактеріальний антиген в рослинний вектор (наприклад вірус рослин), то вклинення цього вектора в генетичний апарат рослин призведе до продукції необхідних нам антигенів рослинами. Вживання в їжу таких рослин викликає

вироблення слизовою шлунка та кишечника так званих мукозальних антитіл. Сьогодні вирощені банани, що експресують антигени холерного вібріону, вірусу гепатиту А. Такі рослинні вакцини вже проходять клінічні випробування.

Проблема рослинних вакцин тісно повязана з проблемою мукозальних вакцин, що застосовуються перорально або назально. Основу таких вакцин складає білок-адгезин, який присутній, зокрема, у холерного вібріона і сприяє прикріпленню вібріона до слизових. При кон'югації цього білка з будь-яким іншим антигеном і попаданні його на слизові викликається сильна імунна реакція не тільки на ділянці контакту, але й в усій системі слизових оболонок, а також в лімфоїдній тканині, не зв'язаній із слизовими. При цьому утворюються специфічні антитіла переважно із класів Ig A та Ig G. Відомо, що при оральному введенні антигену до нього достатньо швидко формується імунологічна толерантність, особливо якщо він викликає клітинну імунну відповідь. На цьому засновані спроби створення мукозальних вакцин для пригнічення запальних реакцій при аутоімунних захворюваннях і гіперчутливості сповільненого типу.

Б.Ф. Семенов, Г.Г. Онищенко і співавт. (1996) на XXI століття дають наступний прогноз відносно вакцин: вакцини будуть містити антигени багатьох збудників (комплексні вакцини), що дозволить значно збільшити число інфекцій, що контролюються за допомогою вакцинації, без істотної корекції календаря щеплень. Вакцини дозволять створювати протективний імунітет при непарентеральних методах введення (в основному через рот), будуть володіти активністю, достатньою для створення протективного імунітету після однієї, максимум двох аплікацій. Вакцини будуть мати вартість, сприйнятливу для різних умов розвитку економіки, і, звичайно ж, вони будуть нешкідливі.

Попередня характеристика нових напрямків створення вакцин дозволяє вважати цей прогноз реальним, необхідне тільки уточнення з приводу комплексних вакцин.

В своєму докладі на 4-му конгресі Російської асоціації алергологів і клінічних імунологів Н.В. Медуніцин (2001) сформулював наступні положення, які характеризують імуногенні особливості комплексних вакцин:

- “сильні” антигени можуть пригнічувати активність “слабких” антигенів. Це залежить не від числа антигенів, а від їх властивостей. При введенні комплексних препаратів може відбуватись запізнення і швидке згасання імунної відповіді на окремі компоненти вакцини порівняно з моновакцинами;
- в деяких випадках спостерігається феномен синергії, активації одним компонентом вакцини іншого антигенного компонента;
- імунізація комплексною вакциною істотно не впливає на інтенсивність імунної відповіді на введення інших вакцин при умові дотримання визначеного проміжку часу після вакцинації комплексним препаратом;
- реактогенність комплексної вакцини може бути рівною, дещо вищою або навіть нижчою реактогенності окремих вакцин.

На думку Н.В. Медуніцина, це створює ряд труднощів в розробці та застосуванні комплексних вакцин: можливість конкуренції антигенних компонентів вакцин, фізико-хімічна несумісність компонентів вакцин, недостатня стабільність складних комбінацій із антигенів, різна тривалість набутого імунітету до окремих компонентів вакцини і в звязку з цим невизначеність оптимального інтервалу між повторними введеннями.

Частина з цих труднощів може бути вирішена з допомогою нових технологій, зокрема з допомогою мікрокапсулювання. Для отримання мікрокапсульованих вакцин використовують біодеградуючі мікросфери, які оберігають антиген від впливу середовища і вивільняють його в заданий час. Кожна мікрокапсула може містити декілька антигенів, а для імунізації можна брати суміш різних мікрокапсул (Медуніцин Н.В., 1999).

В сучасних умовах при вакцинації враховують:

- появу нових знань про особливості формування протективного імунітету;

- суттєве погіршення екологічної ситуації і збільшенням числа імунокопрометованих осіб;

- необхілністю охоплення викцинопрофілактикою 95% населення.

Особливості формування протективного імунітету.

Встановлення центральної ролі генів ГКГС в імунній відповіді у кожного окремо взятого індивіда і на кожний конкретний антиген дозволило дати другу назву цьому комплексу – гени імунної відповіді.

Наявність чи відсутність генів імунної відповіді (Ir - генів), асоційованих з певними алелями ГКГС у конкретної людини проти конкретних антигенів визначає можливість розвитку протективного імунітету, в тому числі на вакцини.

Поліморфізм генів ГКГС надзвичайно великий. Вже ідентифіковано близько 1000 алелів гені ГКГС. Цей поліморфізм визначає імунну гетерогенність популяції

Встановлена наступна важлива закономірність: імунокомпетентність кожної окремої людини регіонально адаптована в низці поколінь (спадково) до того інфекційного тиску, який віками був і залишається характерним для регіонального природного середовища. Як приклад можна навести частіше виздоровлення від малярії у аборигенів Центральної Африки і високу смертність від малярії у приїзших. Встановлено, що це пояснюється високою частотою у аборигенів алелю ГНКС-В53. Цей білок утворює комплекси з пептидами малярійного плазмодію, які будучи протективними антигенами, забезпечують імунну відповідь і виздоровлення. З іншими варіантами молекул HLA малярійний плазмодій протективні антигени не утворює, імунна відповідь не розвивається і тому така висока смертність. У аборигенів алель В53 закріпився природнім шляхом і забезпечує виживання популяції в умовах високовірулентної тропічної малярії. У приїждших за відсутністю В53 малярія розвивається на тлі дефіцитності імунної відповіді до плазмодію, тому вакцинація проти малярії у цих осіб не має сенсу.

Таким чином, регіональні особливості імунної відповіді визначають титр захисних антитіл проти конкретного антигену, а їх відсутність може бутипов'язана не лише з якістю вакцини. Це означає, що перед проведенням вакцинації бажано вивчити алелі HLA-комплексу в представницьких вібірках даного регіону.

КАЛЕНДАР ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЩЕПЛЕНЬ

Вік	Найменування щеплення
Новонароджені (в перші 12 год.)	перше щеплення проти ВГВ
Новонароджені (3-7 днів)	проти туберкульозу
1 місяць	друге щеплення проти ВГВ
3 місяці	перше щеплення проти дифтерії, коклюшу, правця, поліомієліту
4,5 місяця	друге щеплення проти дифтерії, коклюшу, правцю та поліомієліту
6 місяців	третє щеплення проти дифтерії, коклюшу, правця, поліомієліту, проти ВГВ
12 місяців	щеплення проти кору, краснухи, епідемічного паротиту
18 місяців	перша ревакцинація проти дифтерії, коклюшу, правця, поліомієліту
20 місяців	друга ревакцинація проти поліомієліту
6 років	ревакцинація проти кору, краснухи, епідемічного паротиту
7 років	ревакцинація проти туберкульозу, друга ревакцинація проти дифтерії, правцю
13 років	вакцинація проти краснухи (дівчатка). Вакцинація проти ВГВ (не щеплених)

14 років	третя ревакцинація проти дифтерії, правця, ревакцинація проти туберкульозу. Третя ревакцинація проти поліомієліту
Дорослі	ревакцинація проти дифтерії, правця - кожні 10 років від часу останньої ревакцинації