**I. Актуальність теми**: Не зважаючи на значні успіхи фундаментальної медицини, в тому числі імунології, розробку нових технологій діагностики та лікування імунопатології впродовж останніх десятиліть, поширеність імунопатології (імунодефіцитні, алергічні, аутоімунні, лімфопроліферативні) набула масштабу глобальної медико-соціальної проблеми. У більшості розвинених країн світу, в тому числі в Україні, спостерігається зниження рівня імунологічної реактивності, обумовлене різними причинами: генетичними, екологічними, соціальними тощо.

Специфіка сучасних умов та проблем медичної діяльності потребує розуміння та застосування в клінічній практиці лікаря необхідних сучасних, поглиблених знань з основ фундаментальної імунології. Особливо важливим є сучасне розуміння процесів, які лежать в основі формування імунної відповіді.

**ІІ. Навчальні цілі заняття.**

1. Ознайомитись з основними сучасними даними про будову та функції усіх ланок імунної системи, віковими особливостями її розвитку, критичними періодами розвитку імунної відповіді у дітей.

2. Знати зміст таких понять як імунітет (вроджений, набутий), імунна система, імунна відповідь: етапи та типи її регуляції, імунний статус, антигени головного комплексу гістосумісності (ГКС): структура та функції.

3. Засвоїти такі поняття як основні підсистеми імунної системи, клітинні та гуморальні фактори вродженого та набутого імунітетів їх функції.

4. Знати структуру імунопатології.

5. Самостійно опрацювати і підготувати виступ до 5 хвилин про імунні механізми розвитку патології у хворих по майбутньому профілю спеціальності ( дитяча неврологія, пульмонологія, ревматологія, пульмонологія, гастроентерологія, та ін.). При можливості продемонструвати на курованому хворому.

**ІІІ. Цілі розвитку особистості (виховні цілі)**

Ознайомити студента з віковими особливостями, етапами імунної відповіді типами її регуляції та на матеріалі теми розвинути почуття відповідальності за своєчасність і правильність професійних дій в плані діагностики імунопатології. На основі деонтологічних принципів навчити молодого спеціаліста встановлювати психологічний контакт з хворим на імунопатологію та його родичами.

**IV.****Інтегративні зв’язки теми:**

4.1.Внутрішньопредметна інтеграція: тема даного практичного заняття пов’язана із

темами, викладеними в курсі загальної імунології:

органи і клітини імунної системи, структура

і функції імуноглобулінів, види імунної відповіді,

антигени, вроджений і набутий імунітет

4.2.Міждисциплінарна інтеграція:

| Дисципліни | Знати | Вміти |
| --- | --- | --- |
| Біологія | Еволюцію розвитку імунної системи живих організмів | Оцінити особливості імунної системи різних тварин |
| Анатомія | Органи імунної системи | Описати будову органів імунної системи |
| Гістологія | Тканини і клітини імунної системи | Мікроскопічно розрізняти імунокомпетентні клітини та тканини імунної системи |
| Фізіологія | Основні функції імунної системи | Оцінити основні функції імунної системи |
| Біохімія | Будова і функція імуно залежних білків | Інтерпретувати рівні основних імунозалежних білків |
| Генетика | Особливості успадкування ознак | Оцінити типи успадковування ознак |
| Патофізіологія | Види імунологічної реактивності | Трактувати зміни загальних імунологічних показників крові (лейкограма, протеїнограма) за умов імунопатології |
| Пропедевтична терапія | Особливості обстеження органів імунної системи у дорослих та дітей | Пальпація, перкусія органів імунної системи, оцінка результатів загальнолабораторних та інструментальних методів їх обстеження |

**V. Зміст теми заняття**

Після знайомства зі студентами, викладач показує студентам клінічну базу на якій розташований курс клінічної імунології та алергології, і розповідає про порядок навчання студентів на кафедрі після чого приступають до вивчення першої теми.

6.1 Навчальні питання теми:

6.1.1. Структура імунної системи, її властивості та основні функції

6.1.2. Основні фактори природженого імунітету

6.1.3. Синергічна взаємодія факторів природженого імунітету

6.1.4. Антигени, алергени, гаптени: види, клінічне значення. Суперантигени

6.1.5. Набутий (адаптивний) імунітет

6.1.6. Популяції та субпопуляції лімфоцитів, їх функції в імунній відповіді

6.1.7. Імуноглобуліни, їх види та функції

6.1.8. Регуляція імунної відповіді людини

6.1.9. Етапи імунної відповіді.

***5.1.1.Структура імунної системи, її властивості та основні функції***

**Викладач нагадує студентам про такі основні поняття: Імунна система** – це сукупність лімфоїдних органів, тканин та клітин, що забезпечують біохімічну, структурну та функціональну індивідуальність організму шляхом елімінації з нього носіїв чужорідної генетичної інформації. **Структура імунної системи:** центральні органи (тимус, кістковий мозок), периферичні - (селезінка, лімфовузли, пейєрові бляшки, мигдалики, аденоїди, апендикс, скупчення лімфоїдної тканини (NALT, BALT, GALT, MALT тощо). **Властивості імунної системи (**специфічність**,** пам’ять**,** мобільність**,** репродуктивність**,** здатність передавати сигнал всередині системи**,** автономність. Наголошує, що **основною функцією імунної системи** є – імунний нагляд, тобто захист організму від ендо- та екзоантигенів, що несуть ознаки чужорідної генетичної інформації

Далі викладач розповідає, що загальну систему імунітету можна розділити на 2 великих відділи (частини, підсистеми), спільне функціонування яких створює дуже потужний мультифакторний захист:

**- природжений імунітет** (неспецифічні фактори природньої резистентності)

- **набутий адаптивний імунітет** (забезпечення специфічного імунологічного нагляду)

***5.1.2. Основні фактори природженого імунітету***

До факторів природженого імунітету відносяться*: механічні*: шкіра та слизові; очисні рефлекси; секрети організму; *хімічні:* рН секретів, молочна та жирні кислоти, ферменти тощо; *фізичні:* температура тіла; *біологічні:* мікрофлора.

**Клітинна ланка природженого імунітету** представлена наступними клітинами: мононуклеарні фагоцити (моноцити, тканинні макрофаги); гранулоцити (нейтрофіли, еозинофіли); базофіли та тучні клітини, лімфоцити (натуральні кілери (НК), власне кілери (К), лімфокінактивовані клітини (ЛАК)).

**Функції фагоцитів:** приймають участь в безпосередньому захисті організму від чужорідних речовин за допомогою фагоцитозу та антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності**;** взаємодіють з лімфоїдними клітинами, “включаючи” та регулюючи механізми адаптивного імунітету (презентація антигену, продукція цитокінів).Функції моноцитів/макрофагів можна розділити на: локомоторні (міграція та хемотаксис); секреторні (синтез цитокінів та інших імунологічно активних речовин)**;** здатність до фагоцитозу**;** здатність до презентації та процесінгу антигену**;** здатність до спонтанної та антитілозалежної цитотоксичності. **Антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність** – цитотоксична реакція, при якій клітини-мішені, покриті антитілами, руйнуються завдяки тому, що до Fc-рецептору антитіл, покриваючих клітину-мішень, прикріплюються цитотоксичні клітини, котрі мають рецептор до Fc-фрагменту імуноглобулінів – макрофаги, нейтрофіли, природні кілерні клітини.

**Функції нейтрофільних гранулоцитів:** хемотаксис; фагоцитоз; секреція; участь в патогенезі гострого запалення; реалізація імунокомплексного пошкодження тканин.

**Функції еозинофільних гранулоцитів:** знищення великих паразитів типу гельмінтів**;** протиалергічна активність**;** хемотаксис**;** фагоцитоз.

**Функції базофільних гранулоцитів (базофілів) та тканинних базофілів:** володіють здатністю до хемотаксису і фагоцитозу**;** мають на своїй поверхні рецептор для Fc-фрагменту IgЕ, який після зв’язування з комплексом IgЕ-алерген приводить до дегрануляції клітин і вивільнення активних компонентів гранул в середовище**;** сприяють стимуляції та гальмуванню процесів згортання крові**;** сприяють запуску калікреїн-кінінової системи**;** активують тромбоцити за рахунок продукції специфічного фактору.

**Функції лімфоцитів:** природні або натуральні кілери (НК), просто кілерні клітини (К) та лімфокінактивовані кілерні клітини (ЛАК):

*1\ природні або натуральні кілери (НК)*

- здійснюють функцію імунного нагляду, лізуючи клітини-мішені (практично всі ядровмісні клітини, в першу чергу пухлинні та уражені вірусом) без попередньої сенсибілізації, цей процес називається **спонтанною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю**

- здійснюють регуляторну функцію, виділяючи різні імунологічно активні речовини (цитокіни, простагландини, інгібітори протеаз)

- здійснюють антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність

*2\ кілери (К)*

- здійснюють антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність

- приймають участь в розвитку автоімунних хвороб

- приймають участь в реакціях відторгнення трансплантату

*3\ лімфокінактивовані кілерні клітини (ЛАК)*

- здійснюють кілінг після активації IL-2

- протипухлинний нагляд

**Антигенрозпізнаючі рецептори на клітинах неспецифічної ланки імунітету** називаються PRR (pattern recognition receptors). Ці рецептори реагують на відповідні структури на клітинах мікроорганізмів PAMP ( pathogen associated molecular patterns) і діляться на групи:

- рецептори вивільнені (синтезовані), котрі є найчастіше опсонінами

- поверхневі рецептори (на фагоцитах та антигенпрезентуючих клітинах)

- поверхневі активуючі рецептори на епітеліоцитах, ендотеліоцитах, адипоцитах, кардіоміоцитах, фібробластах, тобто клітинах, котрі здатні також знищувати мікроорганізми

Також на епітеліоцитах, ендотеліоцитах та адипоцитах містяться Toll-подібні рецептори, названі TLR (Toll-like-receptors). Ці рецептори служать для розпізнавання і звязування пептидогліканів, ліпопротеїнів, нуклеїнових кислот бактерійних клітин, котрі після цього підлягають фагоцитозу. Особливо багато цих рецепторів є на дендритних клітинах.

**Функції дендритних клітин:** ендоцитоз і піноцитоз**,** фагоцитоз**,** депонування в лімфовузлах**;** синтез цитокінів**;** презентація антигенів.

**Гуморальна ланка природженого імунітету:**

**Система комплементу** - це термолабільна система глікопротеїнових та білкових факторів сироватки крові, котрі виконують такі функції:

- цитоліз та бактерицидність;

* утворення анафілатоксинів;
* хемотактичний вплив на нейтрофіли, еозинофіли,моноцити;
* забезпечення адгезії, опсонізації та фагоцитозу;
* забезпечують неспецифічну резистентність проти вірусів;
* беруть участь у елімінації імунних комплексів;
* впливають на активність факторів згортання крові.

Активація системи комплементу може здійснюватися двома шляхами –**класичним**, або імунним, та **альтернативним**, або пропердиновим.

Відмінності класичного шляху активації системи комплементу від альтернативного :

- для активації системи комплементу за класичним шляхом необхідне утворення специфічних імуноглобулінів (IgG або IgМ) та ім. комплексів, що вимагає певного часу

- класичний шлях активації системи комплементу починається з перших, так званих ранніх, компонентів комплементу: С1, який складається з трьох субкомпонентів (С1q, C1r, C1s), і далі С4, С2, і С3.

Альтернативний шлях активації комплементу спрацьовує відразу після потрапляння антигену і є свого роду “швидкою допомогою” для негайного захисту, поки не утворилися специфічні імуноглобуліни та імунні комплекси.

Біологічні наслідки активації системи комплементу: утворення анафілатоксинів (С3а, С4а і С5а); утворення опсонінів (С3b тощо); утворення С3-нефротичного фактору; утворення хемотактичних факторів для нейтрофілів (Ва і Вb); утворення мембраноатакуючого комплексу (С5b6789).

**Лізосомальні ферменти** діляться на дві групи (кисневозалежні та кисневонезалежні):

- кисневозалежні (мієлопероксидаза, лактопероксидаза) викликають утворення активних форм кисню з перекису водню, що сприяє “респіраторному вибуху” та кіллінгу патогену

- кисневонезалежні (протеїнази, катіонні білки, лізоцим, лактоферин) мають протеолітичну дію на патоген.

**Запальні білки** (білки гострої фази запального процесу) - чотири групи білків, котрі утворюють окремі фракції при електрофоретичному розділенні сироватки, названі альфа-1, альфа-2, бета і гамма. Дедалі частіше визначаються окремо: С-реактивний протеїн, Альфа-2-макроглобулін, Бета-2 –мікро глобулін, антитрипсин, трансферин тощо.

**Природні антитіла** - це група молекул мономерного Ig М, котра знаходиться на поверхні зрілих В-лімфоцитів, мають полівалентну специфічність.

**Гемолізини** – антитіла проти антигенів еритроцитів, діляться на: гетеролізини (лізини проти чужорідних еритроцитарних антигенів, ізолізини (лізини проти еритроцитарних антигенів свого виду); аутолізини (лізини проти еритроцитарних антигенів свого організму).

**Гемаглютиніни –** характерний компонент багатьох вірусів, котрий in vitro неспецифічно зв’язується з мембраною еритроцитів, викликаючи їх аглютинацію і седиментацію.

**Цитокіни** – це спільна назва групи біологічно активних речовин (факторів неспецифічної імунної відповіді), котрі продукуються різними клітинами та здатні стимулювати або пригнічувати диференціювання, проліферацію імунних клітин, регулюючи міжклітинну взаємодію. Особливості цитокінів:

-один цитокін може продукуватися більш ніж одним типом клітин;

- одна клітина може продукувати більш ніж один цитокін;

- один цитокін може діяти на більш ніж один тип клітин;

- декілька цитокінів можуть індукувати однакову функцію в конкретно взятого типу клітин.

Види цитокінів:

1/. Інтерлейкіни – їх відомо близько 40. Основні:

* + IL-1- лімфоцитатакуючий, синтезується в основному моноцитами/макрофагами, є прозапальним
  + IL-2- фактор росту Т-лімфоцитів, продукується Т-хелперами 1, є прозапальним
  + IL-3- колонієстимулюючий
  + IL-4- стимулюючий В-лімфоцити, протизапальний, переключає синтез IgG1 на IgG4 і IgЕ
  + IL-5- еозинофільний фактор, переключає синтез Ig G на IgЕ та sIgА, є протизапальним
  + IL-6- фактор диференціації В-лімфоцитів
  + IL-7- лімфопоетин
  + IL-8- нейтрофільний фактор
  + IL-9- фактор росту Т-хелперів
  + IL-10- супресорний фактор, протизапальний
  + IL-11- тромбоцитарний фактор
  + IL-12- підтримує баланс між Т-хелперами 1 та Т-хелперами 2
  + IL-13- індукує синтез IgЕ
  + IL-14- фактор В-клітинної памяті.

2/. Ростові фактори: G-CSF – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; M-CSF- моноцитарний колонієстимулюючий фактор; TGF-бета – трансформуючий фактор росту (негативний регулятор імунологічних реакцій; сприяє регенерації ран); Еритропоетин; протипухлинними властивостями; TNF-бета- лімфотоксин, сприяє апоптозу.

3/. Хемокіни: CXC – альфа-хемокіни; CC- бета-хемокіни; С – гамма-хемокіни; СХ3С – дельта-хемокіни.

4/. Інтерферони:1-й тип: альфа-лейкоцитарний, продукується макрофагами; 2-й тип: бета – фібробласний, продукується фібробластами; 3-й тип: гамма – продукується активованими Т-хелперами 1-го порядку і натуральними кілерами після стимуляції антигеном.

5/. Фактори некрозу пухлин (TNF) – альфа та бета. TNF-альфа – кахексин, потужний прозапальний цитокін, володіє цитостатичними, імуномодулюючими, противірусними властивостями.

**Молекули клітинної адгезії** (адгезивні молекули) – біологічно активні речовини, котрі сприяють прикріпленню (адгезії) однієї клітини до іншої при виконанні своїх функцій, діляться на три великі групи:

- суперсімейство імуноглобулінів (ICAM-1, LFA-3, VCAM-1, N-CAM)

- інтегрини (LFA-1, VLA-1, VNR, MAC-1)

- селектини (LECAM-1, GMP-140, ELAM-1, PECAM)

**Відмінності між природженою та набутою імунною відповіддю**.

Природжена відповідь Набута відповідь

1. Дуже швидка (часом негайна), не по- Розвивається повільно, часом кілька днів

требує попередньої активації

2. Рецептори, розпізнаючі мікроорганіз- Рецептори, розпізнаючі антиген, створю-

ми, є незмінні на протязі життя особи ються заново на протязі кожної первин-

ної імунної відповіді

3. Є селективною ( не атакує власні Є специфічною, але можуть виникнути

структури) аутореактивні процеси

4. Не залишає за собою імунологічної Після неї залишається часом багаторічна

памяті імунологічна память

5. Розвивається незалежно від Для розвитку завжди потрібна неспеци-

специфічної імунної відповіді фічна імунна відповідь.

* + 1. ***Антигени, алергени та гаптени: види, клінічне значення. Суперантигени.***

**Антигени** - це речовини, які можуть бути розпізнані антитілами або антигенрозпізнаючим Т-клітинним рецептором, можуть мати як екзогенне, так і ендогенне походження. Вони володіють двома основними властивостями:

- імуногенністю (здатністю індукувати специфічну імунну відповідь, в результаті чого продукуються антитіла чи специфічні лімфоцити);

- антигенністю (здатністю специфічно реагувати з антитілами чи клітинами, які продукувалися на введення даного антигену).

**Суперантиген** – антиген, котрий реагує з Т-клітинним розпізнаючим рецептором CD 4+ лімфоцитів, оминаючи традиційний механізм презентації за допомогою молекул головного комплексу гістосумісності, що приводить до стимуляції більшої кількості Т-лімфоцитів, ніж при стимуляції антигеном, котрий представляється та процесінгується звичайним способом.

Існують суперантигени і для В-лімфоцитів. На відміну від звичайних антигенів, котрі можуть розпізнаватися тільки специфічними до них клітинами, супреантигени можуть взаємодіяти з любим з лімфоцитів, у якого бета-ланцюги рецепторів містять певні типи варіабельних доменів. За ступенем чужорідності антигени поділяються на: автологічні; сингенні; алогенні; ксеногенні; секвестровані. За хімічним складом: білки; нуклеопротеїни; глікопротеїни; полісахариди.

**Антигени поділяються на тимуснезалежні та тимусзалежні**.

Тимуснезалежними називаються ті антигени, синтез антитіл до яких здійснюється В-лімфоцитами без участі Т-лімфоцитів.

Тимусзалежні – це антигени, імунна відповідь на які здійснюється з обовязковою участю Т-лімфоцитів-хелперів та макрофагів.

**Ад’юванти** – це субстанції, які індукують імунну відповідь за рахунок посилення експресії імуногенних молекул без зміни їх хімічних властивостей.

* + 1. ***Набутий (адаптивний) імунітет***

**Набутий імунітет** – це спосіб захисту, яким здійснюється процес розпізнавання антигену, диференціювання свого від чужого та продукція антитіл (імуноглобулінів), специфічних до антигену, котрий викликав їх утворення.

Набутий (адаптивний) імунітет поділяється на:

- гуморальний імунітет (здійснюється за допомогою продукції антитіл В-лімфоцитами);

- клітинний імунітет (представлений популяцією Т-лімфоцитів, серед яких виділяють хелпери 1-го та 2-го типу, цитотоксичні, регуляторні/супресори, пам’яті).

Особливості набутого імунітету:

- Т- і В-лімфоцити мають спеціальні антигенрозпізнаючі рецептори, за допомогою яких здійснюється процес розпізнавання антигену, диференціювання “свого” від “чужого”

- При необхідності включаються механізми продукції антитіл – імуноглобулінів або Т-лімфоцитів-цитотоксичних, специфічних до антигенів, котрі викликали їх утворення

- В міру стихання імунної реакції залишається специфічна імунологічна память, існування якої дозволяє імунній системі набагато швидше відреагувати при повторному потраплянні в організм вже “знайомого” антигену

***5.1.5. Популяції та субпопуляції лімфоцитів, їх функції в імунній відповіді.***

Всі клітини імунної системи походять з єдиної попередниці – гемопоетичної поліпотентної стовбурової клітини. Диференціація клітин проходить під впливом різних ростових факторів. Клітини, які утворилися, відрізняються між собою наявністю різних поверхневих антигенів – молекул, які формують фенотип лімфоцита. CD-антигени називають кластерами диференціації (claster of differentiation), тобто молекулами, котрі можуть бути ідентифіковані за допомогою певної групи специфічності моноклональних антитіл.

**Т-лімфоцити**

Частина імунологічно незрілих стовбурових клітин мігрує з кісткового мозку до тимусу, де під впливом тимічного мікрооточення (епітеліальних клітин та гормонів тимуcу тимозину, тимопоетину, тимічного гуморального фактору, тимуліну) дозрівають до імунокомпетентних Т-лімфоцитів. Після закінчення етапу антигеннезалежного диференціювання в тимусі зрілі Т-лімфоцити через кровотік розселяються в певних областях периферичної лімфатичної системи – тимуснезалежних зонах вторинних лімфоїдних органів. На поверхні всіх Т-лімфоцитів є інструмент, за допомогою якого відбувається розпізнавання чужорідного матеріалу – Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор. Це – гетеродимер, який складається з двох поліпептидних ланцюгів. Більша частина кожного з двох ланцюгів рецептора знаходиться поза клітиною і скручена у вигляді двох доменів – варіабельного (V) та константного (С). Більшість Т-лімфоцитів несуть рецептори, котрі складаються з альфа- і бета-ланцюгів. Часом такі Т-лімфоцити називають “альфа-бета-Т-лімфоцити”. Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор звязаний в єдиний комплекс з 5 трансмембранними білками: гамма, дельта, епсилон, дзета, ета, які на сьогоднішній день позначуються як єдина диференційована молекула CD 3. Інша група Т-лімфоцитів несуть рецептори, котрі складаються з гамма- та дельта-ланцюгів.

Таким чином, **Т-клітинний антигенрозпізнаючий рецептор (TCR)** – це комплекс, котрий складається з:

* альфа, бета ланцюгів
* гамма, дельта ланцюгів
* молекули CD 3, котра містить 5 трансмембранних білків

На сьогоднішній день (знаючи будову TCR), Т-лімфоцити можна поділити на:

* + Т-альфа-бета (хелпери, цитотоксичні та супресори/регуляторні)
  + Т-гамма-дельта (інтраепітеліальні)

Після розпізнавання антигену для реалізації повноцінної імунної відповіді Т-лімфоцит підлягає проліферації (поділу), в результаті чого з одного Т-лімфоцита утворюється клон (група) клітин, котрі мають ту ж специфічність, що і їх предок.

Функції Т-лімфоцитів:

* забезпечення формування клітинної ланки імунітету
* приймають участь в регуляції клітинного і гуморального імунітету через хелперні та супресорні субпопуляції та синтезовані ними цитокіни
* забезпечують противірусний, протипухлинний, трансплантаційний імунітет

На Т-лімфоцитах присутні такі CD-антигени: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 тощо.

Т-лімфоцити діляться на субпопуляції: Т-хелпери, Т-цитотоксичні, Т-регуляторні/супресорні, Т-лімфоцити памяті.

## **Т-лімфоцити-хелпери (CD 3+/4+)**

Функції Т-хелперів:

* стимулюють перетворення В-лімфоцитів в плазматичні клітини
* стимулюють утворення Т-цитотоксичних лімфоцитів
* стимулюють макрофаги
* сприяють формуванню реакції гіперчутливості сповільненого типу

В залежності від продукції цитокінів Т-хелпери поділяють на Т-хелпери 1-го порядку та Т-хелпери 2-гого порядку.

| Функції Т-хелперів | Т-хелпери 1-го порядку | Т-хелпери 2-го порядку |
| --- | --- | --- |
| 1. Синтез цитокінів   IL-2  IL-3  IL-4  IL-5  IL-6  IL-9  IL-10  IL-13  IFN-гамма  TNF-альфа  GM-CSF | +  +  -  -  -  -  -  -  +  +  + | -  +  +  +  +  +  +  ++  -  -  + |
| 1. Допомога В-лімфоцитам у синтезі антитіл   Ig M, A, G1  Ig E | +  - | ++  ++ |
| 3. Участь у клітинній імунній відповіді | + | - |
| 4. Здатність до активації макрофагів та НК-клітин | + | - |
| 5. Стимуляція еозинофілів та мастоцитів | - | ++ |

Баланс між Т-хелперами 1 та Т-хелперами 2 підтримують IL-12 та IFN-гамма.

**Т-лімфоцити регуляторні/супресорні (CD 3+/4+/25+)**

Функції Т-регуляторних/супресорних лімфоцитів:

1. Гальмування активності автореактивних Т-лімфоцитів
2. Толерантність до антигенів, котрі потрапляють через шлунково-кишковий канал (так звана “харчова толерантність”)
3. Толерантність до “змінених” антигенів
4. Толерантність до алогенних трансплантатів (наприклад, при вагітності)
5. “Інфекційна” толерантність (перенесення толерантності від однієї особи до іншої)

Ці функції виконують:

* Т-лімфоцити-хелпери 2-гого порядку, котрі синтезують IL-4 (гальмують реакції клітинного та гуморального імунітету)
* Т-лімфоцити-хелпери 3-го порядку, котрі синтезують TGF-бета
* Т-лімфоцити-регуляторні/супресорні 1-го порядку, котрі синтезують TGF-бета та IL-10
* Т-лімфоцити CD4+CD25+CD62L+ - їх активність не залежить від синтезованих цитокінів
* Т-лімфоцити CD8+CD28- - приймають участь у розвитку трансплантаційної толерантності

**Т-цитотоксичні лімфоцити (CD 3+/8+)**

Функції Т-цитотоксичних лімфоцитів:

1. Знищують клітини, презентуючі чужі (алогенні) молекули головного комплексу гістосумісності (клас 1)
2. Знищують антигени, поєднані з власними (автоантигенними) молекулами головного комплексу гістосумісності (клас 1)
3. Знищують автологічні клітини, заражені вірусами та іншими мікроорганізмами
4. Знищують пухлинні клітини

Механізми знищення (індукції апоптозу) Т-цитотоксичними лімфоцитами:

\*залежний від виділення перфоринів, гранзимів та гранулізину

\*залежний від взаємодії молекул TNF в мембранах цитотоксичних клітин та TNF-рецептора в мембранах клітин-мішеней (APO-1L/CD95L).

По фенотипу Т-лімфоцити-цитотоксичні поділяються на:

* Т-лімфоцити альфа-бета (CD8+)
* Т-лімфоцити гамма-дельта
* Лімфоцити NKT

Щодо здатності синтезувати цитокіни Т-цитотоксичні лімфоцити поділяються на:

* Т-цитотоксичні 1-го порядку (синтезують IL-4,5; не синтезують IFN-гамма)
* Т-цитотоксичні 2-го порядку (не синтезують цитокіни).

**Т-лімфоцити памяті (CD 4+/40+)**

Продукція Т-лімфоцитів памяті (Тm) індукується первинною імунною відповіддю.

Функції:

1. Розпізнають специфічний антиген
2. Беруть участь в анамнестичній (вторинній) імунній відповіді

По фенотипу відносяться до CD4+/40+, і, так як Т-хелпери, підлягають рестрикції молекулами головного комплексу гістосумісності класу 2.

Тривалість життя – біля 40 років, проте ефективна память утримується 10-15 років,

її можна продовжити додатковою імунізацією антигеном.

**В-лімфоцити**

Функції В-лімфоцитів:

- диференціювання в плазматичні клітини і продукція антитіл

- представлення антигенів

- антибактеріальний захист

- антитоксичний захист

Після народження людини В-лімфоцити утворюються із стовбурової клітини в кістковому мозку під впливом кістковомозкового мікрооточення. Дозрівання В-лімфоцитів відбувається у дві фази:

- антигеннезалежну (відбувається у кістковому мозку і закінчується утворенням зрілого В-лімфоцита);

- антигензалежну (після звязування антигенів В-лімфоцити активуються, починають проліферувати і формують клон специфічних плазматичних клітин);

Характерна риса – наявність на поверхні **В-клітинного антигенрозпізнаючого рецептора.** Він є мономерним Ig М, має важкі та легкі ланцюги, з’єднані між собою дисульфідними мостиками. Легкі і частина важких ланцюгів формують антигензв’язуючі фрагменти (Fab), за допомогою яких відбувається розпізнавання та зв’язування антигену. На відміну від Т-клітинного антигенрозпізнаючого рецептора, В-клітинний рецептор не вимагає перетворення антигену в пептиди, а може розпізнавати цільний антиген. Частина важких ланцюгів утворює Fc фрагмент В-клітинного рецептора, який має бокові білкові молекули: Ig–альфа та Ig-бета. Вони виконують таку ж функцію, як і CD 3 структура у Т-клітинного антигенрозпізнаючого рецептора. За кластерами диференціації В-лімфоцитів розрізняють CD 19,CD 20, CD 21 ,CD 22, CD 23, CD 24 тощо. Їх можна поділити на групи в залежності від синтезованих ними антитіл – В1 та В2.

В1 – синтезують в основному антитіла класу М із широкою специфічністю до різних антигенів та природні антитіла (без стимуляції антигеном).

В2 – переважають у дорослих осіб, приймають сигнали щодо антигенспецифічного диференціювання та проліферації, синтезу імуноглобулінів різних класів високої специфічності, переважають при вторинній імунній відповіді.

***5.1.6. Імуноглобуліни, їх види та функції***

| Вміст у сироватці | Функції | Час дозрівання | Період піврозпаду |
| --- | --- | --- | --- |
| Ig М – 10%  (),4-2,2 г/л | Є пентамером. Малоспецифічний, приймає участь у первинній імунній відповіді. Не проникає через судинну стінку та плаценту. Активує систему комплементу по класичному шляху. До цього класу відносяться: бактеріолізини, цитолізини, резус-фактор, ревматоїдний фактор, ізогемаглютиніни, антитіла проти грам-негативних бактерій, шигел | До 1-го року життя | 4-5 діб |
| Ig G – 75%  (7-18 г/л); 4 ізотипи  (IgG1,IgG2,IgG3,IgG4) | Мономер, приймає участь у вторинній імунній відповіді, активує систему комплементу по класичному шляху, входить в склад імунних комплексів. До цього класу відносяться: антитіла проти вірусів, нейротоксинів, правця, грам-позитивних бактерій, малярійного плазмодія | До 4-х років життя | 21-23 доби |
| Ig А – 15%  (0,7-5 г/л); 2 ізотипи  Ig А1, Ig A2 | Сироватковий – мономер, секреторний – полімер (димер). Сироватковий активує систему комплементу по альтернативному шляху та формує секреторний Ig А. Сироваткова форма властива антитілам проти вірусів і бактерій, ізогемаглютинінам. Секреторний Ig А не активує систему комплементу, не проникає через плаценту | До 13 років життя | 5-6 діб |
| Ig Е  (0,02-0,04 г/л) | Нормальні антитіла вогнища альтерації, активують макрофаги, мастоцити та еозинофіли, посилюють фагоцитоз та активність нейтрофілів, забезпечують антигельмінтний та антипаразитарний захист. Не активують систему комплементу, не проникають через плаценту. | До 15 років | 2-3 доби |
| Ig D  (0,000001-0,0003 г/л) | Функція повністю не відома, володіє антивірусною активністю, рівень зростає при вагітності та пухлинах. Виявляють в тканині мигдаликів та аденоїдів. Не активує системи комплементу, є маркером зрілих В-лімфоцитів. | - | 3 доби |

Імуноглобуліни виконують в організмі функцію антитіл і синтезуються плазматичними клітинами, котрі є кінцевим етапом диференціювання В-лімфоцита внаслідок антигенного стимулу та хелперного сигналу.

Імуноглобуліни відносяться до поліфункціональних білків та реалізують основні функції:

- специфічно розпізнають різноманітні антигени та гаптени;

- взаємодіють з іншими імунокомпетентними клітинами, котрі мають до них відповідні рецептори

- активують систему комплементу

Мономерна одиниця імуноглобуліну складається з двох ідентичних важких (Н) та двох ідентичних легких (L) ланцюгів, котрі утримуються разом ковалентними та нековалентними звязками. Важкі ланцюги визначають клас імуноглобулінів (А, М, G, D, Е).

Молекула імуноглобуліну складається з двох видів фрагментів: Fab – антигензв’язуючого, та Fc – кристалізуючого.

**Специфічність антитіл** обумовлюється первинною послідовністю розташування амінокислот у варіабельній області Fab-фрагменту, котра забезпечує зв’язок з антигеном і вважається активним центром молекули імуноглобуліну.

Здатність імуноглобулінів зв’язуватися з антигенами забезпечується такими їх властивостями: авідністю та афінітетом.

Авідність – це сумарна сила, з якою зв’язуються між собою складні антигенні молекули з усією популяцією антитіл, котра вироблялася на на всі епітопи (антигенні детермінанти), наявні на цій антигенній молекулі

Афінітет – це ступінь відповідності, котра визначає силу зв’язку між епітопом та антигензв’язуючим центром, або місцями молекули антитіла, котре виробилося до цього епітопу (антигенної детермінанти)

Крім вищеперелічених функцій імуноглобулінів, зв’язаних з їх біохімічною структурою та здатністю звязувати антиген, виділяють групи антитіл по функціональних особливостях участі у різних імунологічних процесах: аглютиніни; преципітини; опсоніни, гемолізини.

**Т-залежна та Т-незалежна продукція антитіл**

Т-залежна продукція антитіл - для дозрівання клону В-лімфоцитів потрібно:

- зв’язування антигену В-клітинним розпізнаючим рецептором;

- поглинання, процесінгування антигену та подача його на поверхню клітини у вигляді пептиду в поєднанні з молекулою MHC класу II;

- розпізнавання пептиду Т-клітинним антигенрозпізнаючим рецептором CD4+ Тh;

- продукція Т-лімфоцитом-хелпером інтерлейкінів 2,4,5, котрі впливають на В-лімфоцит;

-зв’язування костимуляційних молекул CD40L (Т-лімфоцити) та CD40 (В-лімфоцити);

- синтез В-лімфоцитами Ig M, переключення синтезу з Ig M на Ig G і далі на Ig A.

**Т-незалежна продукція антитіл** (не залежна від Т-лімфоцитів-хелперів). Це – швидкий способ збільшення кількості природніх антигенспецифічних АТ класу IgM. Особливості:

- індукується за рахунок одночасного звязування великої кількості В-клітинних

антигенрозпізнаючих рецепторів одинаковими антигенними детермінантами збудника;

- не вимагає для активації В-лімфоцитів поглинання такого антигену та його процесінгу;

- не створює імунологічної памяті.

**Розрізняють два варіанти імунної відповіді**, зумовленої продукцією антитіл:

* + первинна імунна відповідь
* біосинтез антитіл починається не відразу після контакту з антигеном, а після деякого латентного періоду (3-5 днів)
* швидкість синтезу антитіл відносно невелика
* титри синтезованих антитіл не досягають максимальних значень
* першими синтезуються антитіла класу Ig M, а пізніше - Ig G
* найпізніше зявляються (і не завжди) антитіла класів Ig А та IgЕ
  + вторинна імунна відповідь
* латентний період дуже короткий, в межах кількох годин
* крива, котра характеризує швидкість накопичення антитіл, іде значно крутіше

догори, ніж при первинній імунній відповіді, і має логарифмічний характер

* титри антитіл досягають максимальних значень
* синтезуються відразу антитіла класу Ig G

Однією з найважливіших біологічних функцій імуноглобулінів є звязування антигену та утворення **імунного комплексу (ІК).** Утворення ІК – один із компонентів нормальної імунної відповіді, перманентно протікаючий в організмі людини та направлений на подтримку стабільності його внутрішнього середовища.Формування та біологічна активність ІК в першу чергу залежать від природи антитіл, антигену та співвідношення між ними. В першу чергу мають значення:

- властивості антитіл (клас, афінітет, валентність, здатність звязувати комплемент, швидкість синтезу);

- властивості антигену (розмір, валентність, заряд, розчинність, просторове розміщення та щільність епітопів – антигенних детермінант);

- присутність в імунному комплексі компонентів комплементу (C3, C4,C1q).

Імунні комплекси транспортуються в кровотоку еритроцитами, в нормі фагоцитуються моноцитами та макрофагами, депонованими в печінці, нирках, легенях, селезінці.

**Гіперімунокомплексемія** формується при:

* + підвищеній швидкості утворення імунних комплексів
  + зниженій здатності імунної системи до їх елімінації
  + дефіциті компонентів комплементу
  + дефекті фагоцитозу

Помірна кількість імунних комплексів стимулює імунну відповідь, надмірна кількість – пригнічує імунну відповідь, сприяє формуванню імунного запалення, підвищує проникливість судинної стінки, активує згортання крові, може спровокувати розвиток ДВЗ-синдрому.

* + 1. ***Регуляція імунної відповіді людини.***

Здійснюється за допомогою багатьох факторів. Відомі: генетичний, цитокіновий,

гормональний, ідіотип-антиідіотипічний види регуляції імунної відповіді.

## **Генетична регуляція імунної відповіді**

Суть генетичної регуляції:

- трансплантаційні антигени детермінують міжклітинну кооперацію і забезпечують реалізацію імунної відповіді

- HLA-регіон визначає в цілому імунологічну реактивність організму та схильність до ряду захворювань

Генетична регуляція імунної відповіді є однією з найважливіших. Цей тип регуляції здійснюється молекулами **головного комплексу гістосумісності (ГКГ)** в літературі часто вживається англійська абревіатура **MHC (major histocompability complex).** Це – комплекс генів на короткому плечі 6-ї хромосоми, який кодує молекули білків, частина з яких приймає участь в презентації антигенів при імунному розпізнаванні. Білки, котрі кодуються генами ГКГ, відіграють надзвичайно важливу роль у формуванні імунної відповіді. Найперше, вони є маркерами “свого” (self) для імунної системи, за допомогою них імунна система розрізняє “своє”(self) від не-свого (non-self). Розрізняють три класи молекул гістосумісності. Молекули ГКГ першого класу присутні на всіх ядерних клітинах організму і кодуються у людини переважно “ класичними” локусами A, B, C, відомі також “некласичні” локуси Е, F, G. Перший клас антигенів гістосумісності приймає участь в презентації антигену Т-лімфоцитам цитотоксичним (CD8+ клітинам). Молекули ГКГ другого класу експресуються на антигенпрезентуючих клітинах – макрофагах, В-лімфоцитах та дендритних клітинах і кодуються у людини локусами DR, DP, DQ. Другий клас антигенів гістосумісності приймає участь в презентації антигенів для Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+клітин). Перший та другий клас молекул головного комплексу гістосумісності обєднаний спільною назвою – HLA-комплекс (Human Leukocyte Antigens). Третій клас молекул головного комплексу гістосумісності приймає участь у детермінації синтезу компонентів С2 та С4, фактору В системи комплементу, TNF-альфа, мікроглобуліну, ензиму цитохрому Р450, білків теплового шоку HSP70.

**Цитокінова регуляція імунної відповіді.**

Цитокіни в імунній відповіді можуть виявляти:

- аутокринну дію, звязуючись з рецепторами на мембранах тих самих цитокінпродукуючих клітин

- паракринну дію, з’єднавшись з рецепторами на клітинах-мішенях, котрі знаходяться безпосередньо біля цитокінпродукуючих клітин

- ендокринну дію, вступаючи в циркуляцію і звязуючись з віддаленими клітинами

Регуляція цитокінами клітинної активності

| Функція цитокінів | Цитокін | Клітина-мішень | Дія |
| --- | --- | --- | --- |
| 1. **Плейотропність**   Т-h 2-го порядку | IL-4  IL-4  IL-4 | В-лімфоцит  Тимоцит  Тромбоцит | Активація, проліферація, диференціювання  Проліферація  Проліферація |
| 1. **Надлишковість**   Т-h 1-го порядку  Т-h 2-го порядку  Т-h 2-го порядку | IL-2  IL-4  IL-5 | В-лімфоцит  В-лімфоцит  В-лімфоцит | Проліферація  Проліферація  Проліферація |
| 1. **Синергізм**   Т-h 2-го порядку | IL-4 + IL-5 | В-лімфоцит | Переключення синтезу імуноглобулінів на Ig Е-клас |
| 1. **Антагонізм**   Т-h 2-го порядку  Т-h 1-го порядку | IL-4  IFN -гамма | В-лімфоцит  В-лімфоцит | Блокування переключення синтезу Ig, котрий індукований IL-4, на Ig Е клас |

**Гормональна регуляція імунної відповіді.**

| Активація імунної відповіді | Соматотропний гормон, вазопресин, окситоцин, мелатонін, тимозин, тироксин, інсулін, альдостерон, пролактин |
| --- | --- |
| Пригнічення імунної відповіді | Адренокортикотропний гормон, альфамеланоцитостимулюючий гормон, кортикостероїди, катехоламіни, гестагени, андрогени |

**Ідіотип-антиідіотипічна регуляція імунної відповіді.**

Ідіотип – це ділянка амінокислотних послідовностей в межах варіабельного регіону антитіл або Т-клітинного розпізнаючого рецептора, яка є для них специфічною і здатна викликати продукцію антиідіотипічних антитіл.

Ідіотип-антиідіопатична сітка – це регуляторна взаємодія, котра грунтується на тому, що антиідіопатичні антитіла та ідіотипи, котрі знаходяться на імуноглобулінах та Т-клітинних розпізнаючих рецепторах, взаємодіють між собою та регулюють “вираженість” імунної відповіді.

* + 1. ***Етапи імунної відповіді.***

Виділяють такі етапи імунної відповіді:

* + антигенна стимуляція
  + процесінг та презентація антигену
  + антигенспецифічне диференціювання Т-лімфоцитів
  + утворення субпопуляцій Т-лімфоцитів, продукція цитокінів
  + передача антигенів В-лімфоцитам
  + антигенспецифічна диференціація та проліферація В-лімфоцитів
  + утворення плазматичних клітин та синтез ними імуноглобулінів
  + первинна та вторинна імунна відповідь
  + утворення імунних комплексів

формування імунологічної памяті до антигену

* + 1. **Вікові особливості імунної відповіді**

**У дітей** на першому році життя імунна відповідь переважно індукована через Тh2 типу, тобто спостерігається фізіологічна схильність до гіперчутливих реакцій негайного типу; з 2-го року життя і в подальшому імунна відповідь опосередкована через Тh1; переважають неспецифічні гуморальні фактори вродженого імунітету (лізоцим, пропердин тощо); знижені кількісні та функціональні характеристики набутого клітинного і гуморального імунітету; імунна відповідь на АГ носить, переважно, первинний характер; становлення набутого клітинного імунітету закінчується до 4-х років, гуморального – до 10-14 років. Виділяють критичні періоди розвитку імунної системи у дітей.

**У дорослих** спостерігається різке зниження вроджених факторів неспецифічної резистентності; набутого клітинного імунітету (за рахунок інволюції тимусу), підвищена кількість імуноглобулінів, спостерігаються ознаки аутоагресії.

**VІ. План та організаційна структура заняття**

| Основні етапи заняття, їх функції та зміст | Рівні засвоєння | Методи контролю і навчання | Матеріали методичного забезпечення | Час в хв. |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. **Підготовчий етап**   Організація заняття  Учбові завдання  Контроль вхідного рівня знань, навичок:  -органи імунної системи  -антигени  -природжений імунітет  -набутий імунітет | 1 | Фронтальне опитування  Експрес-опитування  Тестовий контроль  (вхідний) | Тести  Схеми | 25 |
| 1. **Основний етап**   Формування професійних знань, вмінь, навичок:  -описати структуру та функцію ланок імунної системи  -сформувати властивості імунної системи  -проаналізувати функції всіх груп факторів природженого імунітету  -оцінити функції клітинних та гуморальних факторів адаптивного імунітету  -описати будову і властивості імунних комплексів  -зобразити схеми гормональної, цитокінової регуляції імунної відповіді  -відтворити суть генетичної та ідіотип-антиідіотипічної регуляції імунної відповіді | 2  2  3  3  3 | Індивідуальне опитування (контрольні питання)  Професійний тренінг у вирішенні типових задач (“Крок-2”) | Таблиці  Схеми  Карти імунологічного спостереження  Типові ситуаційнй задачі  Гістологічні та цитологічні препарати, імунограми | 210 |
| 1. **Заключний етап**   Контроль і корекція професійних знань, вмінь, навичок  -види імунної відповіді, зумовлені продукцією антитіл  -етапи формування імунної відповіді | 3 | Тестування (вихідний рівень)  Індивідуальне опитування  Вирішення нетипових ситуаційних задач | Схеми  Тести  Нетипові ситуаційні задачі | 35 |
| Проведення підсумків заняття.  Домашнє завдання для наступної теми. |  |  |  |  |

**VII. Методика організації навчального процесу на практичному (семінарському) занятті.**

**7.1. Підготовчий етап.**

Будова і функції імунної системи, вікові особливості, імунна відповідь: види, типи регуляції, види імунітету та його клітинні і гуморальні фактори, антигени головного комплексу гістосумісності. Структура імунопатології.

***Ознайомити студентів з конкретними цілями та планом заняття.***

Провести знайомство студентів з клінічною базою на якій розташований курс клінічної імунології та алергології. Провести початковий контроль рівня підготовки студентів за допомогою тестових завдань 1-го та 2-го рівня.

**7.2. Основний етап**

Цей етап передбачає виконання кожним студентом самостійно і під наглядом викладача нижче

зазначених практичних робіт.

***Завдання 1***

*Студенти проводять опитування та об’єктивне обстеження хворого з імунологічною патологією , застосовуючи огляд, пальпацію, аускультацію, перкусію.*

***Завдання 2***

| **№** | **Завдання** | **Еталони відповіді** |
| --- | --- | --- |
| 1. | Назвати центральні органи імунної системи? | Кістковий мозок, тимус |
| 2. | Набутий (адаптивний) імунітет реалізується завдяки…? | Синтезу специфічних антитіл та утворенню клону специфічних лімфоцитів |
| 3. | Де проходить дозрівання Т-лімфоцитів ? | В тимусі |
| 4. | Яка з перерахованих субстанцій є найсильнішим антигеном | Білки |
| 5. | Де проходить дозрівання В-лімфоцитів? | В кістковому мозку |
| 6. | Яка з перерахованих речовин є продуктом виключно специфічної імунної відповіді? | Ig M |
| 7. | Великі гранулярні лімфоцити це…? | Природні кілери (NК-клітини) |
| 8. | Які клітини є основним депо гістаміну, гепарину, серотоніну? | Базофіли |
| 9. | До опсонінів відносяться…? | Фібриноген, компонент комплементу С3, білки гострої фази, фібронектин |
| 10. | Біологічні функції природніх кілерів: | Контроль проліферації та диференціювання клітин, цитотоксичні реакції, продукція цитокінів, продукція ферментів |
| 11. | Реакція гострої фази – це…? | Дуже швидке зростання синтезу багатьох білків, особливо гострофазових |
| 12. | Дефект системи комплементу виявляється у пацієнтів з…?: | схильністю до постійно рецидивуючих бактеріальних інфекцій |
| 13. | Продукти активації системи комплементу здатні…? | стимулювати хемотаксис нейтрофілів |
| 14. | Які клітини здійснюють синтез антитіл? | Плазмоцити |
| 15. | Які клітини є вторинним джерелом біологічно-активних речовин при розвитку реакції реагінового типу? | Еозинофіли |

***Завдання 3***

*Вирішити тестові завдання:*

1. Які захворювання входять до сфери імунопатології?

***Відповідь*** *– алергічні, аутоімунні, , лімфопроліферативні, інфекційні.*

2*.* Визначте основні причини росту імунозалежних захворювань і станів?

***Відповідь*** *– екологічне забруднення, поліпрагмазія, ендокринопатії, дістрес.*

3. Дайте визначення предмету «*Клінічна імунологія»*

***Відповідь –*** *це клінічна медична спеціальність, предметом вивчення якої є фактори імунітету та імунний гомеостаз в умовах норми, етіологія, патогенез і клінічні прояви імунозалежних захворювань і станів, їх терапія, профілактика та імунореабілітація.*

4. Які функції імунної системи ви знаєте?

***Відповідь :***

*- Імунний нагляд*

*- Цитокринна*

*- Секреторна*

*- Цитотоксична*

***Задачі 2--го рівня***

***Завдання 4***

| ***№/№*** | ***Завдання*** | ***Відповідь*** |
| --- | --- | --- |
| 1. | Назвіть біологічні функції природніх кілерів? | Контроль проліферації та диференціювання клітин, цитотоксичні реакції, продукція цитокінів. |
| 2. | Які основні функції системи комплементу? | Бактеріоліз, нейтралізація вірусу, участь у фагоцитозі (опсонізація), участь в елімінації імунних комплексів |
| 3. | Які характерні особливості мають еозинофіли, якими відрізняються від інших поліморфно-ядерних лейкоцитів? | Містять в гранулах білки з протиалергічною активністю |
| 4. | Які імунокомпетентні клітини не приймають участь у формуванні автоімунного процесу? | Природні кілери |
| 5. | Назвіть основну функцію імунної системи? | Контроль за антигенною сталістю організму |
| 6. | На якій стадії розвитку алергічних реакцій утворюються антитіла і/або сенсибілізовані лімфоцити і здійснюється їх з'єднання з повторно надійшовшим або персистуючими в організмі алергенами? | На імунологічній |
| 7. | Основні функції цитокінів: | - Проліферація  - Диференціювання  - Апоптоз  - Життєздатність клітин |
| 8. | Найточнішим методом виявлення специфічних IgE є: | RAST (радіоалергосорбентний тест) |
| 9. | Яка з функцій не характерна для клітинного імунітету? | Участь в реакціях негайного типу |
| 10. | Для визначення активності місцевого імунітету необхідні наступні дослідження: | Вмісту секреторного IgА в біологічних рідинах організму |
| 11. | Назвіть функції еозинофільних гранулоцитів? | Знищення великих паразитів типу гельмінтів**;** протиалергічна активність**;** хемотаксис**;** фагоцитоз. |
| 12. | Назвіть функції нейтрофільних гранулоцитів? | Хемотаксис; фагоцитоз; секреція; участь в патогенезі гострого запалення; реалізація імунокомплексного пошкодження тканин |
| 13. | Назвіть структуру імунної системи? | Центральні органи (тимус, кістковий мозок), периферичні - (селезінка, лімфовузли, пеєрові бляшки, мигдалики, аденоїди, апендикс, скупчення лімфоїдної тканини (NALT, BALT, GALT, MALT тощо). |
| 14. | Назвіть властивості імунної системи? | специфічність**,** пам’ять**,** мобільність**,** репродуктивність**,** здатність передавати сигнал всередині системи**,** автономність. |

**7.3. Заключний етап.**

Оцінюється поточна діяльність кожного студента упродовж заняття, проводиться аналіз успішності студентів, оголошується оцінка діяльності кожного студента і виставляється у журнал обліку відвідувань і успішності студентів. Староста групи одночасно заносить оцінки у відомість обліку успішності і відвідування занять студентами, викладач завіряє їх своїм підписом.

Доцільно коротко інформувати студентів про тему наступного заняття і методичні прийоми щодо підготовки до нього.

**VIII. Додатки**

**8.1. Теоретичні питання підготовчого етапу:**

1. Трактувати поняття «імунітет», види імунітету.

2. Перерахувати фактори природженого та набутого імунітету.

3. Етапи імунної відповіді.

4. Типи регуляції імунної відповіді.

5. Особливості імунного статусу у дітей та людей похилого віку.

6. Антигени головного комплексу гістосумістності.

7. Імуноглобуліни, їх види і функції.

8. Види клітин вродженого та набутого імунітету, їх функції.

9. Структура імунопатології.

**8.2 Сформулюйте клінічний діагноз**

***Задачі 3-го рівня***

***Задача №1.***

Хворий П., 12 років, скаржиться на підвищення температури до 38оС, на сухий кашель з утрудненим відділенням харкотиння, біль у грудній клітці при кашлі, ринорею, слабкість. Занедужав біля 3-х днів тому після переохолодження. Об'єктивно: носовий подих утруднений. У легких при перкусії притуплення перкуторного звука в нижніх відділах обох легень. При аускультації в легенях жорсткий подих, у нижніх відділах - крепітація. Діяльність серця ритмічна, ЧСС-88 уд/хвил, АТ-125/85 мм рт.ст. Рентгенологічно: ОГК - двостороннє нижньодольове запалення легень. Які зміни в гуморальному імунітеті в хворого?

**Відповідь:** Зниження IgG, значний підйом IgM, нормальний рівень IgA

***Задача №2.***

У хворого Н, 15 років, діагностований нефротичний синдром. Які будуть спостерігатися у хворого зміни гуморального імунітету?

**Відповідь:** Зниження IgG, IgA; нормальна і підвищена концентрація IgM

***Задача №3.***

Дівчинка 14 років доставлена в хірургічне відділення у важкому стані зі скаргами на сильний розлитий біль по всьому животу, нудоту, блювання. Погіршення стану настало за 2 дні до госпіталізації, коли на шкірі кінцівок з’явилася дрібнокрапчаста геморагічна висипка, виникли болі в животі, кров’янисті виділення з прямої кишки.

За 2 тижні до цього перенесла гостру вірусну інфекцію. Об’єктивно: АТ 90/60 мм рт. ст., ЧСС 95 за хв, живіт при пальпації напружений, є симптоми подразнення очеревини. При дослідженні крові спостерігаються нейтрофільний лейкоцитоз та еозинофілія, зменшення кількості еритроцитів та гемоглобіну. Які основні патогенетичні механізми цього захворювання?

**Відповідь:** Імунокомплексне ураження судин

***Задача №4.***

У хлопчика 13 років, на фоні задовільного загального стану з’явилася болюча висипка в порожнині рота, а згодом - і на шкірі тулуба. Дерматологом діагностовано вульгарну міхурчатку. При обстеженні виявлено хронічний гастрит. Який з механізмів розвитку дерматозу можна вважати найбільш ймовірним у даному випадку?

**Відповідь:** Аутоімунний

***Задача №5.***

До алерголога звернулась мама з дитиною 10 років. Скарги: на сльозотечу при виході з будинку на вулицю, недостачу повітря, почервоніння і сверблячка шкірних покровів. Діагностована сезонна алергія. Назвіть загальні риси атопічних захворювань:

**Відповідь:** Наявність (продукція) IgE – реагінів

***Задача №6.***

У дитини 17р дифузний токсичний зоб. Отримує мерказоліл у дозі 50 мг на добу. Через 3 тижні від початку лікування підвищилася температура тіла до 38,1 С, з'явився біль у горлі, болючі виразки в роті. Загальний аналіз крові: ер. – 3,1×1012/л; Нв – 94 г/л; КП – 1,0; лейк. 1,0×109/л; ШОЕ – 28 мм/год. Яка найімовірніша причина погіршення стану дитини?

**Відповідь:** Розвиток агранулоцитозу.

**ХI.** **Висновки:**

9.1. Опановані знання про структуру та функції імунної системи.

9.2. Сформоване розуміння природженого та набутого (адаптивного) імунітету.

9.3. Сформоване початкове розуміння студентами основних видів регуляції імунної системи.

9.4. Набуте розуміння етапів імунної відповіді.

**Завдання для самостійної роботи по даній темі:**

1. Скласти перелік характерних вікових особливостей розвитку центральних та периферичних органів імунної системи

2. Розробити таблицю (схему) головних відмінностей у функціонуванні органів та клітин імунної системи залежно від віку

3. Сформувати основні особливості функціонування імунної системи в старечому віці

**Х. ПЕРЕЛІК НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

**Основна:**

1. Основи імунології /Функції та розлади імунної системи/ Абул К. Аббас та спіавтори. Науковий редактор перекладу Валентина Чопяк/ 2020. - Медицина. - 327с.

2. Дитяча імунологія.//За редакцією проф. Чернишової Л.І., Волохи А.П.– Київ: ,,Медицина». - 2013.-719с.

3. Клиническая иммунология и аллергология.// Г.Н. Дранник: – К. – 2009.- 357с.

4. Иммунология по Ярилину: учебник/ под ред.С.А.Недоспасова, Д.В. Купраша.-Москва, ГЭОТАР, Медиа, 2021.- 808 с.

**Додаткова**

1.Аллергология и клиническая аллергология// под ред. акад. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И// ГЭОТАР “ Медиа “, 2018.- 352с.

2..Гэвин Спикетт. Клиническая иммунология и аллергология. Оксфордский справочник. – 2019, 832 с.

3. Імунологія.- Нац. підручник// під ред. Кузнецової Л.В., Бабаджана В.Д., Літус В.І. – Київ.- 2015.-584 с.

4.. Клінічна імунологія та aлергологія (посібник для практичних занять// Чопяк В.В., Потьомкіна Г.О., Гаврилюк А.М. – 2017. – 224с.

5. Основи клінічної імунології. Принципи діагностики та лікування імунопатології (посібник для позааудиторної роботи студентів, лікарів інтернів)/ Бондарчук О.Б. - 2016. - 52с.

6. Allergy. Official Journal of the European Academy of Allergy and Clin Immunol.- 2019

7. Singh A.B. Allergy and allergen immunotherapy new mechanizms and strategies.-2017., Edition 1, publ Apple Academic Press Inc. , pades 528.

**16. Інформаційні ресурси**

**Адреса сайту:** [**www.phthisiatry.at.ua**](http://www.phthisiatry.at.ua)/кафедри/ кафедри фтизіатрії з курсом клінічної імунології.

**Бібліотеки: library.vsmu.edu.ua**

**Методична:**

Мілерян В.Є. Методичні основи підготовки та проведення навчальних занять

у медичних вузах (методичний посібник).-К.: “Хрещатик”, 2014.-80 с.

**Посібники для навчання:**

1. Набір презентацій занять для мультимедійного використання.
2. Тестовий контроль Крок-2 (комп’ютерний варіант) та збірник ситуаційних задач для засвоєння знань.
3. Методрозробки для проведення практичних занять.
4. Набір слайдів

**Методичні рекомендації підготувала**

**К. мед. н., доцент І.В. Корицька**

**Методичні рекомендації переглянуті та затверджені на засіданні кафедри**

**“ 27 ” 08 ” 20201р. Протокол № 1**

**Завідувач кафедри**

**к. мед. н. доцент Кулик Л.Г.**