



Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
Навчально-науковий медичний інститут

Голубнича В. М., Івахнюк Т. В., Штайнбергер Р. М.

ІНТЕГРОВАНІЙ КУРС ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДИСЦИПЛІН

РОЗДІЛ «МІКРОБІОЛОГІЯ»

Конспект лекцій

Суми
Сумський державний університет
2025

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
Навчально-науковий медичний інститут

ІНТЕГРОВАНІЙ КУРС ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДИСЦИПЛІН

РОЗДІЛ «МІКРОБІОЛОГІЯ»

Конспект лекцій

для здобувачів спеціальностей *I2 Медицина,*
I9 Громадське здоров'я, II Стоматологія

Затверджено
на засіданні
кафедри громадського здоров'я
як конспект лекцій
із дисциплін «Інтегрований курс
фундаментальних дисциплін»,
«Мікробіологія, вірусологія та імунологія»
Протокол № 7 від 01.02.2025.

Суми
Сумський державний університет
2025

Інтегрований курс фундаментальних дисциплін. Розділ «Мікробіологія» :
конспект лекцій /укладачі: В. М. Голубнича, Т. В. Івахнюк, Р. М. Штайнбергер. – Суми :
Сумський державний університет, 2025. – 75 с.

Кафедра громадського здоров'я НН МІ



Цей твір ліцензовано на умовах
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International
(Із Зазначенням Авторства-Некомерційна-Поширення
на тих самих умовах 4.0 Міжнародна)

Зміст

	С.
Перелік умовних позначень, скорочень, термінів.....	4
Вступ.....	5
Тема 1 Будова бактеріальної клітини та методи її дослідження.....	6
Тема 2 Фізіологія бактерій: живлення, ріст та метаболізм.....	14
Тема 3 Антибіотики.....	18
Тема 4 Генетика бактерій.....	23
Тема 5 Мікрофлора тіла людини.....	28
Тема 6 Інфекції.....	30
Тема 7 Уроджена (неспецифічна) імунна відповідь.....	35
Тема 8 Адаптивна імунна відповідь.....	45
Тема 9 Практичне застосування імунологічних реакцій із діагностичною метою.....	52
Тема 10 Використання імунної відповіді з профілактичною / лікувальною метою.....	58
Тема 11 Порушення функціонування імунної системи.....	62
Список рекомендованої літератури.....	75

Перелік умовних позначень, скорочень, термінів

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота.

РНК – рибонуклеїнова кислота.

АТФ – аденозинтрифосфат.

ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція.

МІК – мінімальна інгібуюча концентрація.

Вступ

У сучасному світі людське життя є найвищою цінністю. Лікарі повинні бути професіоналами щодо фахових і предметних компетентностей, від рівня яких залежать якість і тривалість людського життя. На сучасному етапі науково-технічного прогресу суспільство потребує фахівців, які матимуть глибоку професійну підготовку. Якість цієї підготовки контролює та регламентує держава. Метою навчального курсу є підготовка фахівців, здатних вирішувати складні завдання та проблеми у сфері охорони здоров'я з формуванням і набуттям ними навичок та розумінням фундаментальних дисциплін, а також здатних до дослідницької й інноваційної діяльності. Цей курс спрямований на узагальнення та агрегацію знань, здобутих під час вивчення базових медико-біологічних дисциплін, і підвищення загального рівня підготовки здобувачів, які навчаються за спеціальністю «Медицина».

Мета запропонованого конспекту лекцій полягає у висвітленні основних понять медичної мікробіології, вірусології та імунології, які повинен знати майбутній лікар. Це сприятиме, з одного боку, кращій підготовці здобувачів до складання ліцензійних інтегрованих іспитів ЄДКІ КРОК 1 «Медицина», а з іншого – формуванню професіоналів, озброєних сучасними знаннями та вміннями. У конспекті лекцій розглянуті важливі питання, що стосуються будови й фізіології прокаріотів, антимікробної терапії, генетики мікроорганізмів та особливостей функціонування імунної системи в нормі та патології.

Після успішного вивчення навчальної дисципліни здобувач вищої освіти зможе аналізувати клінічні дані та наявну медичну інформацію про пацієнта й використовувати здатність до абстрактного мислення та синтезу для виділення провідних клінічних синдромів і симптомів; умітиме оцінювати вплив довкілля та біологічних детермінант на стан здоров'я індивідуума, сім'ї, популяції; матиме здатність планувати та втілювати систему санітарно-гігієнічних та профілактичних заходів, спрямованих на запобігання виникненню та поширенню інфекційних захворювань серед населення.

Тема 1 Будова бактеріальної клітини та методи її дослідження

Медична мікробіологія як наука вивчає мікроскопічний розмір організмів, які впливають на здоров'я населення та можуть бути використані для лікування й профілактики інфекційних захворювань. Основними цільовими групами мікроорганізмів для медичної мікробіології є бактерії, мікроскопічні гриби та віруси.

Бактерії є прокаріотами, в яких відсутні чітко визначені ядра та мембранні органели. Відмінності між прокаріотичними та еукаріотичними клітинами відображено в таблиці 1.1, та є основою для антимікробної терапії.

Таблиця 1.1 – Відмінності будови у прокаріотів та еукаріотів

Ознака / складова клітини	Прокаріот	Еукаріот
Розмір (мкм)	0,5–3	> 5
Клітинна стінка	Складна структура, яка містить білки, ліпіди та специфічну сполуку – пептидоглікан	Відсутня у тварин, але є у рослин та грибів. Хімічною складовою притаманною для клітинної стінки грибів є хітин, а для рослин – целюлоза.
Цитоплазматична мембрана	Не містить стеролів (виключення – мікобактерії)	Містить стероли
Ядерна мембрана	Відсутня	Наявна
Геном	Одинична кільцева ДНК (нуклеоїд)	Множинна лінійна ДНК у ядрі
Органели	Відсутні	Наявні
Рибосоми	70S (50S + 30S субодиниці)	80S (60S + 40S субодиниці)
Поділ клітин	Поділ після подвоєння	Мітоз та мейоз

Довжина бактерій коливається приблизно від 0,2 мкм до понад 10 мкм, а ширина приблизно від 0,2 мкм до 1,5 мкм. Вони бувають різної форми – сферичні, паличкоподібні, спіральні (рис. 1.1).

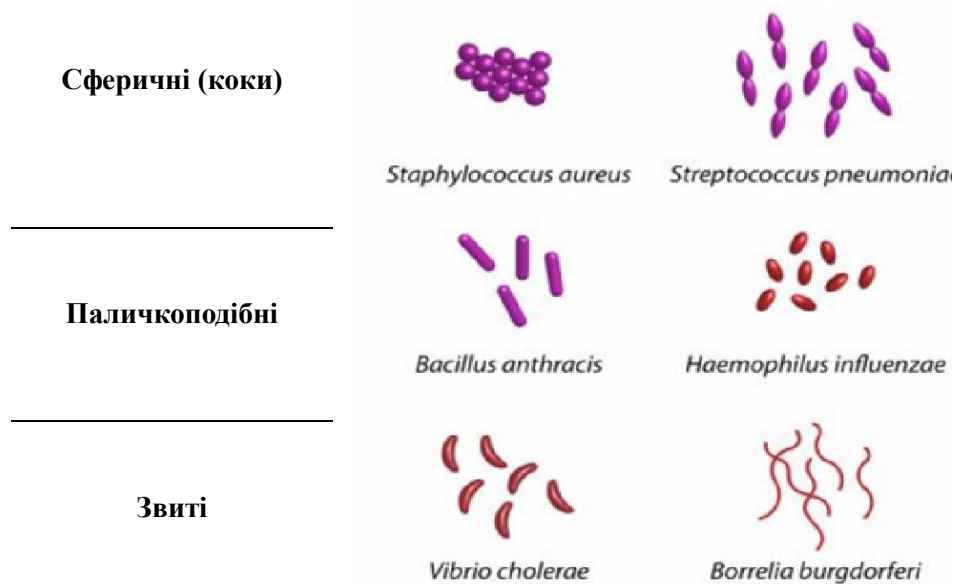


Рисунок 1.1 – Морфологічні типи бактерій

Основними структурними складовими (облігатними) бактерій є клітинна стінка, цитоплазматична мембрана, цитоплазма, нуклеоїд, рибосоми та мезосоми. Факультативними органелами вважають капсулу, джгутики, пілі, спори. Схематично будова бактерій подана на рисунку 1.2.

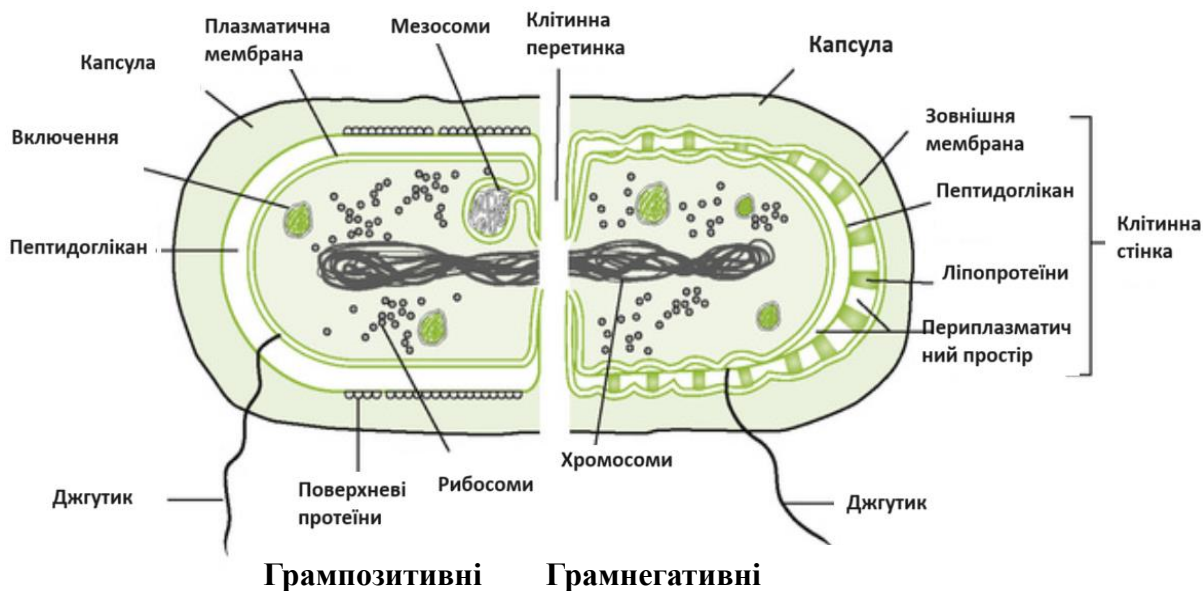


Рисунок 1.2 – Ультраструктура бактеріальної клітини

Клітинна оболонка є складною динамічною структурою, яка оточує бактеріальну клітину ззовні та складається з двох-трьох шарів: внутрішньої цитоплазматичної мембрани, клітинної стінки та в деяких видів бактерій – із зовнішньої капсули.

Клітинна стінка (КС) – це складна сітчаста структура, яка в більшості бактерій необхідна для підтримки форми клітини та структурної цілісності. Вона складається з пептидоглікану, білково-цукрової (полісахаридної) молекули. КС надає клітині форму й оточує цитоплазматичну мембрану, захищаючи її від зовнішнього середовища. Вона слугує місцем прикріплення пілей та джгутиків, які беруть початок у цитоплазматичній мембрані та виступають через стінку назовні. КС забезпечує стійкість бактерій до змін осмотичного тиску ззовні та всередині клітини. Склад КС бактерій дуже різниться і є одним із найважливіших факторів у аналізі та диференціації видів бактерій. Наприклад, фарбування за Грамом дозволяє поділити всі бактерії залежно від будови КС на грампозитивні (забарвлюються у фіолетовий колір) та грамнегативні (забарвлюються в рожевий колір).

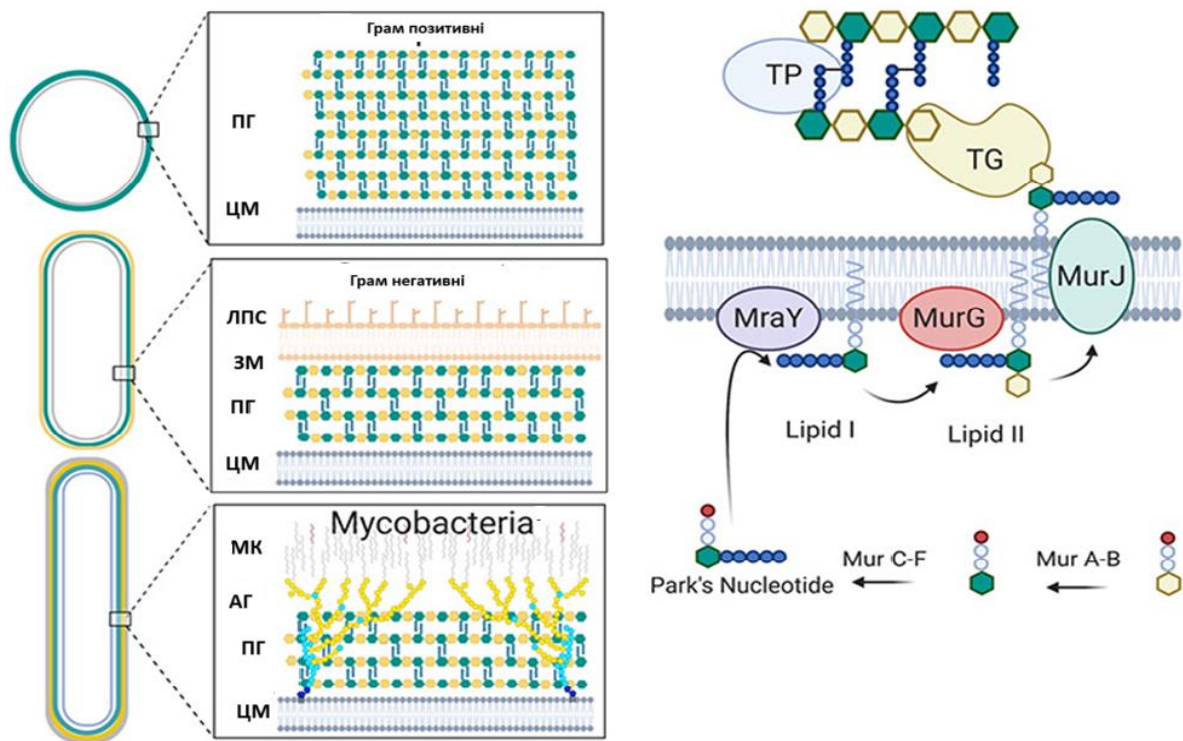


Рисунок 1.3 – Особливості будови клітинної стінки мікроорганізмів

Таблиця 1.2 – Порівняльна характеристика грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів

Ознака	Грампозитивний	Грамнегативний
Внутрішня мембрана	Наявна	Наявна
Зовнішня мембрана	Відсутня	Наявна
Шар пептидоглікану	Товстий	Тонкий
Ліпополісахариди	Відсутні	Наявні
Тейхоеві кислоти	Наявні	Відсутні
Капсули, пілі, джгутики	Наявні в деяких видів	Наявні в деяких видів
Функції		
Чутливість до лізоциму	Чутливі	Резистентні
Проникність для антибіотиків	Прониклі	Непрониклі
Спороутворення	Деякі види	Немає
Продукція екзотоксину	Деякі види	Деякі види

Цитоплазматична мембрана (ЦМ) – утворена бішаром фосфоліпідів із включеннями білків, який охоплює внутрішню частину бактерії, регулюючи потік матеріалів у клітину та з неї. Це структурна частина бактерій, яка подібна для всіх живих клітин та є бар'єром, що дозволяє їм вибірково взаємодіяти з навколишнім середовищем. ЦМ є високоорганізованою та асиметричною структурою, дві сторони якої мають різну поверхню й різні функції.

Капсула – додаткова захисна оболонка в деяких бактерій, що складається з полісахаридів. Вона забезпечує захист бактерій від висихання та фагоцитозу (поглинання) іншими мікроорганізмами, а також є фактором вірулентності для деяких хвороботворних бактерій (*Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*).

Цитоплазма є місцем у клітині, де виконуються функції клітинного росту, метаболізму та реплікації. Це гелеподібна матриця, що складається з води, ферментів, поживних речовин, відходів та газів і містить такі клітинні структури, як рибосоми, хромосоми й плазмід.

Геном бактерій складається з декількох елементів – нуклеоїда та плазмід. Нуклеоїд – це ділянка клітини, де розміщена кільцева ДНК. Більшість бактерій мають одну кільцеву хромосому, яка відповідає за реплікацію, хоча деякі види мають дві або більше. Плазмід є невеликими позахромосомними генетичними структурами, наявними в багатьох бактерій. Вони складаються з кільцевої частини ДНК меншого розміру, які не беруть участі в розмноженні. Плазмід експлікуються незалежно від нуклеоїда та передаються іншим бактеріям двома способами. Здебільшого копії плазмід передаються дочірнім клітинам під час бінарного поділу. Деякі плазмід кодують здатність утворювати на поверхні клітини трубчасту структуру, яку називають пілюсом, вона слугує для передавання плазмід іншим бактеріям під час кон'югації. Плазмід відіграють важливу роль у передаванні особливих властивостей: стійкість до дії антибіотиків та важких металів, здатність інфікувати інші організми й використовувати як середовище існування.

Рибосоми – немембранні органели клітин, що складаються з рРНК та рибосомних білків (протеїнів). Рибосома здійснює біосинтез білків, транскрибуючи з мРНК поліпептидний ланцюг. Рибосоми бактерій схожі на рибосоми еукаріотів, але менші за розміром і мають дещо інший склад та молекулярну структуру. Бактеріальні рибосоми ніколи не зв'язуються з іншими органелами, як це іноді відбувається (пов'язано з ендоплазматичним ретикуломом) в еукаріотів, а є окремими структурами, розподіленими по всій цитоплазмі. Бактеріальні рибосоми є основною мішенню для антибіотиків; на субодиницю 30S спрямована дія тетрацикліну та аміноглікозидів, на субодиницю 50S – хлорамфеніколу, макролідів, кетолідів й азалідів.

Джгутики – рухома структура, що слугує для пересування бактерій у рідкому середовищі або поверхнею вологих твердих середовищ. Джгутики бактерій складаються з трьох субструктур:

1) нитки (філамент, пропелер) – це порожнисте білкове волокно товщиною 10–20 нм і довжиною 3–15 μm , що складається з білків FlaA (флагелін) та FlaB. Субодиниці FlaA укладені по спіралі, яка відходить від поверхні клітини. Під час синтезу джгутикової нитки молекули джгутиків, що відходять від рибосом, транспортуються через порожнисту серцевину нитки, де вони прикріплюються до зростаючого кінчика нитки, змушуючи її подовжуватися;

2) гачка, що має вигляд гнучкої муфти (товстіший, ніж філамент, – 20–45 нм), яка складається з білка FlgE;

3) базального тіла, яке складається зі стрижня й низки кілець, які кріплять джгутик до клітинної стінки та цитоплазматичної мембрани. Базальне тіло діє як обертовий молекулярний двигун, дозволяючи джгутику обертатися й просувати бактерію через оточуючу рідину. Білки MotA і MotB

утворюють статор джгутикового двигуна та функціонують для генерації крутного моменту, щоб обертати джгутик. Кільця MS і C функціонують як ротор. Енергія для обертання надходить від рушійної сили протона, що забезпечується протонами, які рухаються через білки Mot уздовж градієнта концентрації від пептидоглікану та периплазми до цитоплазми.

Пілі – невеликі волосиноподібні виступи, що виходять із зовнішньої поверхні клітини. Ці вирости допомагають бактеріям прикріплюватися до інших клітин і поверхонь. Спеціалізовані пілі використовуються для кон'югації, під час якої дві бактерії обмінюються фрагментами плазмідної ДНК.

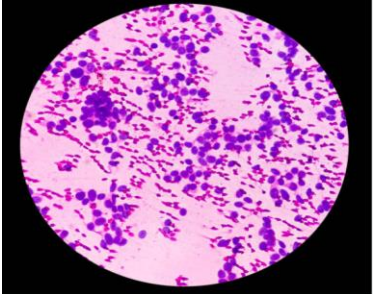
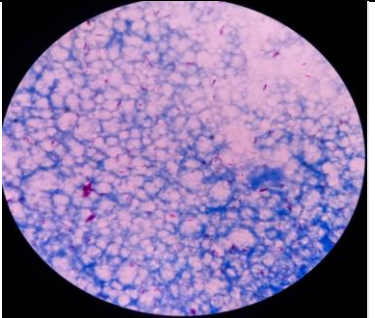
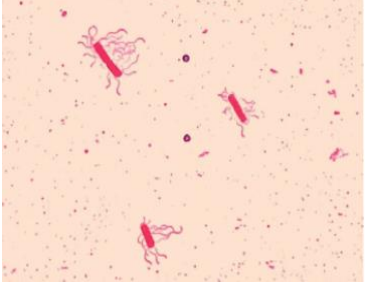
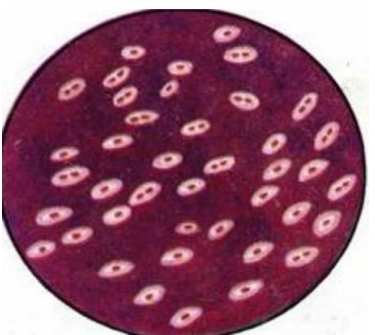
Спори – тілця сферичної або еліптичної форми, стійкі до впливу несприятливих факторів. Вони складаються з ДНК, оточеної багат шаровою оболонкою – кортексом, який складається з пептидоглікану певної структури. Спори утворюють бактерії для захисту від несприятливих впливів зовнішніх факторів у разі перебування бактерії поза людським організмом, зокрема, під час культивування на штучних живильних середовищах. Підвищена стійкість до негативних впливів зумовлена особливостями хімічної будови спори – мінімальна кількість вільної води, високий уміст кальцію, наявність дипіколінової кислоти, які надають спорі високої термостійкості, кислотостійкості, лугостійкості. Розміщення й розміри спор у різних мікроорганізмів відрізняються, що має диференціально-діагностичне (таксономічне) значення. Розрізняють центральне, субтермінальне (ближче до одного з кінців клітини), термінальне розміщення спор. Процеси спороутворення та проростання спори є генетично обумовленими та складаються з п'яти стадій (табл. 1.3).

Таблиця 1.3 – Етапність спороутворення та проростання спори

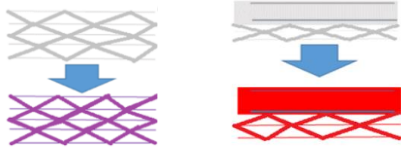
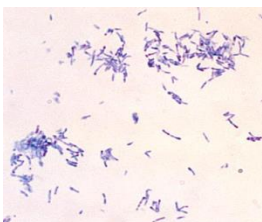
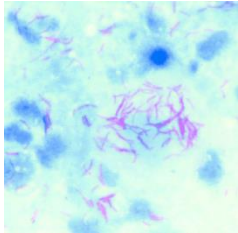
Стадія	Спороутворення	Проростання спори
1	Утворення спорогенної зони навколо нуклеоїда	Набрякання спори
2	Утворення проспори	Активация в спорі ферментативних процесів
3	Формування кортексу	Руйнування щільної оболонки спори
4	Утворення зовнішньої оболонки	Формування протопласта вегетативної бактеріальної клітини
5	Відмирання вегетативної частини клітини	Синтез клітинної стінки

Для виявлення різних структур бактеріальної клітини використовують різні методи фарбування (табл. 1.4).

Таблиця 1.4 – Методи забарвлення бактерій

Тип забарвлення	Барвник та особливість техніки фарбування	Мета використання	Вигляд бактерій	
За Грамом	Генціан віолет, люголь, спирт (деколюрант), фуксин	Диференціювання клітин за структурою клітинної стінки	Грампозитивні бактерії фіолетового кольору, грамнегативні – рожевого кольору	
За Цилем – Нільсеном	Фуксин (нагрівають), кислота (сірчана) для знебарвлення, метиленовий синій	Диференціювання стійких бактерій та структур бактеріальної клітини, стійких до впливу кислот	Кислотостійкі – червоні, не стійкі до дії кислот – голубі	
Фарбування джгутиків	Дубильна кислота, або калієві галуни, фуксин	Виявлення джгутиків	Видно джгутики	
Бурі – Гінса	Чорнила, фуксин	Виявлення капсули	Видно незабарвлену капсулу навколо червоної вегетативної клітини	

Таблиця 1.5 – Будова бактеріальної клітини та методи її дослідження в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
На практичному занятті з мікробіології студентам запропоновано пофарбувати суміш бактерій за методикою Грама та пояснити механізм фарбування. Які морфологічні структури бактерій зумовлюють грамнегативне та грампозитивне фарбування бактерій: 1) +клітинна стінка; 2) ЦПМ; 3) капсула; 4) джгутики; 5) цитоплазма?	Клітинна стінка Фарбування бактерій за Грамом базується на здатності генціанвіолету в поєднанні з люголем утворювати нерозчинну сполуку з пептидогліканом. Пептидоглікан значною кількістю входить до складу клітинної стінки грампозитивних бактерій та його майже немає в грамнегативних мікроорганізмів Грампозитивні Грамнегативні 
У мазку з нальоту на мигдаликах хворого з імовірною дифтерією виявлено палички синього кольору з потовщеннями на полюсах. Який метод фарбування мазків було використано:  1) +Леффлера; 2) Буррі; 3) Гінса; 4) Грама; 5) Нейссера?	Метод Леффлера Фарбування за Лефлером є простим методом, що ґрунтується на використанні одного барвника – метиленового синього, який забарвлює матеріал у синій колір. Усі інші перелічені методи фарбування належать до складних і не забарвлюють матеріал у синій колір
Встановлено, що в клітинах організмів немає мембранних органел та їх спадковий матеріал не має нуклеосомної організації. Що це за організми: 1) +прокаріоти; 2) віруси; 3) аскоміцети; 4) еукаріоти; 5) найпростіші?	Прокаріоти Те, що немає мембранних органел та нуклеосомної організації генетичного матеріалу, є відмінною ознакою прокаріот від еукаріот. Аскоміцети та найпростіші є представниками еукаріот. Віруси не є клітинами, тому ця відповідь також неправильна
Для проведення бактеріологічного дослідження на туберкульоз до лабораторії доставлено харкотиння хворого. За якою методикою лікар-лаборант повинен зафарбувати препарат для виявлення мікобактерій:  1) +Циля – Нільсена; 2) Романовського – Гімзи; 3) метиленовим синім; 4) Грама; 5) фуксином?	За методикою Циля – Нільсена Будова клітинної стінки мікобактерій є унікальною за хімічним складом та містить велику кількість ліпідів, воску та оксикислот, що забезпечують їм кислотостійкість. Ця властивість є основою для застосування методів фарбування з використанням кислот, за допомогою яких можна виявляти саме цей тип мікроорганізмів. Серед перелічених методів лише в разі фарбування за методикою Циля – Нільсена використовують сірчану або соляну кислоту

Продовження таблиці 1.5

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У лікарні вирішено проводити контроль якості стерилізації інструменту в автоклаві за допомогою біологічного методу. Які мікроорганізми найдоцільніше використати як тест-культури: 1) +спорові; 2) патогенні; 3) термофільні; 4) капсульні; 5) кислотостійкі? 	Спорові Спори є спеціальними органелами, утворюваними в бактеріальній клітині для її захисту від негативних зовнішніх впливів. Спороутворювальні мікроорганізми є надзвичайно стійкими до зовнішніх впливів. Лише поєднання підвищеного атмосферного тиску та високих температур ($> 100^{\circ}\text{C}$) під час автоклавування може знешкодити спороутворювальні організми (стерилізувати матеріал). Саме тому їх використовують як індикатори ефективності проведеної стерилізації

Тема 2 Фізіологія бактерій: живлення, ріст та метаболізм

Ріст та розмноження бактерій є фундаментальними особливостями живих організмів. Ріст завжди передує розмноженню та полягає в збільшенні розміру мікроорганізму. Бактерії розмножуються поперечним бінарним розподілом, під час якого з однієї материнської клітини утворюються дві однакові дочірні. Процес поділу бактеріальної клітини починається з реплікації хромосомної ДНК. Подвоєння генетичного матеріалу є сигналом для подвоєння кількості органел. У септальних мезосомах йде побудова перегородки, що ділить клітину навпіл та закінчується утворенням двох дочірніх клітин. Швидкість розмноження бактерій визначається часом генерації – періодом, упродовж якого здійснюється поділ клітини. Тривалість генерації залежить від виду бактерій, віку, складу живильного середовища, температури та ін.

Ріст і розмноження мікроорганізмів відбуваються з використанням різних сполук та енергії. Обмін речовин та енергії називають метаболізмом, який складається з анаболізму та катаболізму. **Анаболізм** (пластичний або конструктивний обмін) – це синтез компонентів клітини з хімічних сполук, які транспортуються в бактерію. **Катаболізм**, або енергетичний обмін, пов'язаний з окисно-відновними реакціями, розщепленням органічних сполук та утворенням енергії у вигляді АТФ. Основними видами пластичного обміну є білковий, вуглеводний, ліпідний, нуклеїновий. У процесі катаболізму бактерії розкладають білки під дією протеаз з утворенням пептидів та амінокислот, які в подальшому використовуються для формування власних білків (анаболізм). Розпад білків в аеробних умовах називають горінням, в анаеробних – гниттям. Обмін вуглеводів у бактерій супроводжується переважанням катаболізму над анаболізмом. У цьому разі розпад вуглеводів за відсутності кисню (анаеробні умови) називають бродінням (гліколіз), а за наявності кисню (аеробні умови) – горінням. Залежно від кінцевих продуктів розрізняють такі види бродіння: спиртове (у грибів), пропіоновокисле (в клостридій, пропіонових бактерій), молочнокисле (у стрептококів), маслянокисле (у сарцин), бутиленгліколеве (у бацил). Поряд з основним типом анаеробного розпаду (гліколізом) можуть бути допоміжні шляхи розщеплення вуглеводів (пентозофосфатний, кетодезоксифосфоглюконатний та ін.). Ліпідний обмін здійснюється розщепленням жирів, яке супроводжується утворенням енергії, та синтезом насичених і ненасичених кислот. Нуклеїновий обмін бактерій пов'язаний із процесом розмноження та поділом клітин.

Усі хімічні реакції в мікробній клітині відбуваються за участі ферментів, які є біологічними каталізаторами. Набір ферментів у клітині є специфічним для кожного виду та визначає його біохімічні властивості. Цю ознаку використовують для видової ідентифікації мікроорганізмів.

За часом утворення виділяють **конститутивні** ферменти (синтезуються постійно незалежно від наявності субстрату) та **індуцибельні** ферменти (синтезуються лише за наявності субстрату). За місцем дії розрізняють **екзоферменти** (діють поза клітиною, розщеплюють великі молекули) та **ендоферменти** (діють у самій клітині, забезпечують синтез і розпад різних речовин). Екзоферменти часто продукуються паразитами та визначають здатність бактерій здійснювати руйнівний вплив на організм хазяїна, забезпечують їх захист та поширення. Залежно від типу каталізованої хімічної реакції ферменти поділяють на шість класів: оксидоредуктази, трансферази, гідролази, ліази, ізомерази, лігази, синтетази.

Потрапляння хімічних речовин у клітину відбувається через цитоплазматичну мембрану чотирма шляхами:

– пасивною дифузією – відбувається за градієнтом концентрації, є енергонезалежним процесом, не має субстратної специфічності;

– полегшеною дифузією – також відбувається за градієнтом концентрації, однак є енергонезалежною та потребує участі спеціалізованих білків пермеаз, субстратоспецифічна;

– активним транспортом – відбувається проти градієнта концентрації, субстратоспецифічний (спеціальні зв'язувальні білки в комплексі з пермеазами), енергозалежний (за рахунок АТФ), речовини потрапляють у клітину в хімічно незмінному вигляді;

– транслокацією (перенесення груп) – здійснюється проти градієнта концентрації за допомогою фосфотрансферазної системи, енергозалежна, речовини (переважно цукри) потрапляють у клітину в форфорильованому вигляді.

У своїй життєдіяльності мікроорганізми потребують два типи хімічних сполук – органогени, макроелементи та мікроелементи. **Органогенами** є вуглець, кисень, водень, азот, сірка, фосфор, концентрація яких у бактеріальній клітині становить 98 %. Макроелементами є калій, магній, кальцій, концентрація яких становить більше ніж 0,001 % від маси клітин. **Мікроелементи** (цинк, марганець, молибден, кобальт, мідь, нікель, вольфрам, натрій, хлор) містяться в клітині в незначній кількості та забезпечують активність ферментів.

Залежно від джерела вуглецю мікроорганізми поділяють на **аутотрофи** (використовують CO_2) та **гетеротрофи** (використовують готові органічні сполуки). Бактерії, здатні самостійно синтезувати все необхідне для життєдіяльності, є **прототрофами**, а бактерії, які потребують додаткових речовин (факторів росту), є **ауксотрофами**. Основними факторами росту для бактерій є пуринові та піримідинові основи, вітаміни, деякі незамінні амінокислоти, кров'яні фактори (гемін).

Для отримання енергії мікроорганізмами використовують дихання, яке полягає в перенесенні електронів через дихальний ланцюг від донорів до акцепторів з утворенням АТФ. Залежно від механізму одержання енергії мікроорганізми поділяють на **фототрофи** (енергію одержують завдяки фотосинтезу) й **хемотрофи** (енергію одержують завдяки окисно-відновним реакціям). Якщо донорами електронів є неорганічні сполуки, то це **літотрофи**, якщо органічні – **органотрофи**. Залежно від акцептора електронів виділяють аеробне та анаеробне дихання. У разі аеробного дихання кінцевим акцептором електронів є молекулярний кисень (O_2), анаеробного – зв'язаний кисень ($-\text{NO}_3$, $=\text{SO}_4$, $=\text{SO}_3$). Біохімічно анаеробне дихання відбувається за типом бродильних процесів, молекулярний кисень у цьому разі не використовується. Аеробне дихання є енергетично ефективнішим (синтезується більша кількість АТФ) та призводить до утворення токсичних продуктів окиснення (H_2O_2 , $-\text{O}_2$), які нейтралізуються ферментами (каталаза, пероксидаза, пероксиддисмутаза). В анаеробів цих ферментів немає, так само як і системи регуляції окисно-відновного потенціалу ($r\text{H}_2$).

За типом дихання розрізняють чотири групи мікроорганізмів:

– облигатні (суворі) **аероби** – потребують молекулярний (атмосферний) кисень для дихання;

– **мікроаерофіли** – потребують зменшеної концентрації (низького парціального тиску) вільного кисню;

– **факультативні анаероби** – не потребують атмосферного кисню, можуть існувати за його наявності та відсутності;

– **суворі анаероби** – розмножуються лише за повної відсутності кисню в атмосфері (анаеробних умовах), який є токсичним для них.

Знання та розуміння основ метаболічних процесів у бактеріальній клітині використовують у медицині для штучного вирощування (культивування) мікроорганізмів. Основними умовами культивування мікроорганізмів є:

- використання спеціальних живильних середовищ, що містять повний набір необхідних поживних компонентів;
- підтримання оптимальної температури, рН, rH_2 , концентрації іонів, насичення киснем, газового складу та атмосферного тиску.

У практиці широко використовують два способи культивування мікроорганізмів: стаціонарне та проточне. Ці способи відрізняються за часом надходження поживних речовин та видалення метаболітів із середовища. У разі стаціонарного культивування поживні речовини надходять одномоментно до внесення в живильне середовище мікроорганізмів, а метаболіти їх життєдіяльності не видаляються, а накопичуються під час культивування в культуральному середовищі. Під час культивування мікроорганізмів у стаціонарних умовах виділяють чотири основні фази:

- лаг-фазу (фазу спокою), тривалість 3–4 години, відбувається адаптація бактерій до живильного середовища, починається активне зростання клітин, проте активного розмноження ще немає; в цей час збільшується кількість білка, РНК;
- лог-фазу – активно відбуваються процеси розмноження клітин у популяції, кількість клітин, що розмножуються, переважає над кількістю тих, які гинуть;
- стаціонарну фазу – кількість бактерій у середовищі досягає максимуму, тобто кількість загинувших бактерій дорівнює кількості новоутворених; подальшого збільшення кількості особин немає;
- фазу прискореної загибелі – швидкість загибелі бактерій переважає над швидкістю їх розмноження, відбувається виснаження живильних середовищ та накопичення метаболітів.



Рисунок 2.1 – Крива росту бактеріальної культури під час стаціонарного культивування

У разі використання проточного культивування з живильного середовища постійно видаляються продукти метаболізму та додаються поживні речовини, а фази прискореної загибелі мікроорганізмів немає.

Живильні середовища, використовувані для культивування мікроорганізмів, є штучно створеними наборами хімічних сполук, що задовольняють усі потреби для росту бактерій. Ріст бактерій на щільних та рідких живильних середовищах може відбуватися у вигляді суцільного зростання, утворення колоній, осаду, плівки, помутніння та є видоспецифічною ознакою. Вивчення особливостей

росту бактерій на певних типах живильних середовищ (культуральних властивостей) використовують для видової ідентифікації мікроорганізмів та встановлення їх шкідливого потенціалу (патогенності).

Таблиця 2.1 – Фізіологія бактерій: живлення, ріст та метаболізм, у питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Патогенні бактерії здатні активно проникати у внутрішнє середовище організму та інтенсивно поширюватися в тканинах. Який із перелічених ферментів забезпечує інвазивні властивості бактерій: 1) +гіалуронідаза; 2) оксидоредуктаза; 3) лактаза; 4) каталаза; 5) плазмокоагулаза?	Гіалуронідаза Патогенні (шкідливі) бактерії забезпечують власне існування в організмі хазяїна за допомогою продукування ферментів патогенності. Назва таких ферментів часто утворена поєднанням назви субстрату, на який діє фермент, та суфікса «аза». У запропонованому варіанті відповідей лише два є ферментами патогенності – плазмокоагулаза та гіалуронідаза. Гіалуронідаза діє на складову сполучної тканини – гіалуронову кислоту, та сприяє поширенню мікроорганізмів у тканинах організму
Випорожнення дитини, яка хворіє на ентерит, емульгують у фізіологічному розчині й краплю емульсії наносять на елективне середовище: 10%-й жовтково-сольовий агар. Який фермент патогенності виявляють на цьому середовищі: 1) стрептокіназу; 2) +лецитиназу; 3) гемолізину; 4) гіалуронідазу; 5) коліцини? 	Лецитиназа Усі перелічені відповіді, крім коліцину, є ферментами патогенності. До складу жовтково-сольового середовища входить яєчний жовток, збагачений на лецитин. Фермент патогенності лецитиназа руйнує його та спричиняє специфічне помутніння середовища навколо колоній, утворених бактеріями-продуцентами

Тема 3 Антибіотики

Існування антагонізму у світі мікроорганізмів стало основою для специфічної протимікробної терапії. Вона передбачає лікування інфекцій із використанням хіміотерапевтичних препаратів, дія яких спрямована на знищення збудників інфекції та інвазій. Особливостями цих препаратів є вибірковість їх етіотропної дії та низька токсичність, тобто діючи в дуже низькій концентраціях вони не завдають шкоди макроорганізму.

Таблиця 3.1 – Основні групи хіміотерапевтичних препаратів

Сульфаніламід	Діамінопіримідин	Антибіотики	Солі важких металів	Ізоніазиди
Порушують отримання мікробами ростових факторів (фолієвої кислоти). До них відносять стрептоцид, норсульфазол, сульфаметизол	Порушують метаболізм мікробної клітини. До них відносять триметоприм, піриметамін	Порушують синтез та функціонування різних частин бактерій. До них відносять сполуки природного та синтетичного походження	Вісмут, сурма, ртуть та алкалоїди (іпекакуана, хінін), мають протистогіцидну та спірохетогіцидну дію	Фтивазид, ларусан та сульфони (діафенілсульфон, солісульфон), що пригнічують мікобактерії туберкульозу та лепри

Антибіотики – речовини природного або синтетичного походження, що мають виражену антагоністичну активність щодо мікроорганізмів, гальмують розмноження та ріст мікроорганізмів (бактеріостатична дія) або вбивають їх (бактерицидна дія). Антибіотики можуть синтезуватися бактеріями (поліміксин, грамідин), актиноміцетами, (стрептоміцин, левоміцетин, еритроміцин), грибами (пеніцилін), рослинами (рафанін, фітонциди), тваринами (еритрин, екмолін).

За спектром дії антибіотики поділяють на:

- вузького спектра дії (діють переважно на грампозитивну мікрофлору (пеніцилін, еритроміцин) або діють переважно на грамнегативну мікрофлору (поліміксин));
- широкого спектра дії (стрептоміцин, неоміцин).

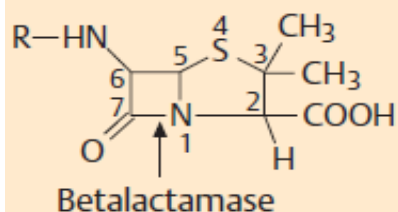
За типом дії на мікроорганізми антибіотики поділяють на:

- бактерицидні – спричиняють загибель мікроорганізмів (впливають на клітинну стінку та цитоплазматичну мембрану);
- бактеріостатичні – приводять до гальмування розмноження мікроорганізмів (впливають на синтез макромолекул).

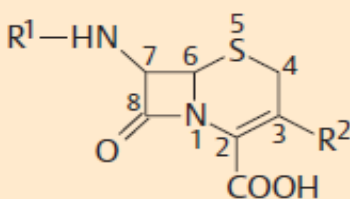
За хімічною будовою антибіотики поділяють на:

β-Лактамні антибіотики

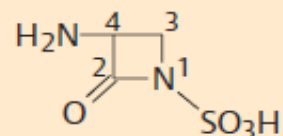
Penicillins



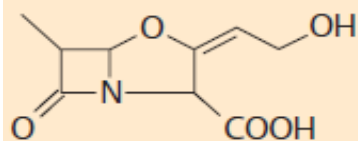
Cephalosporins



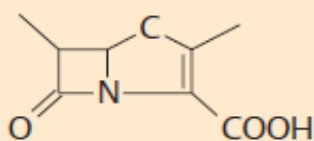
Monobactams



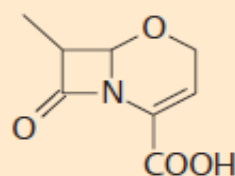
Oxapenams (clavulanic acid)



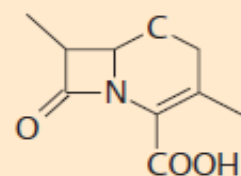
Carbapenems (thienamycin)



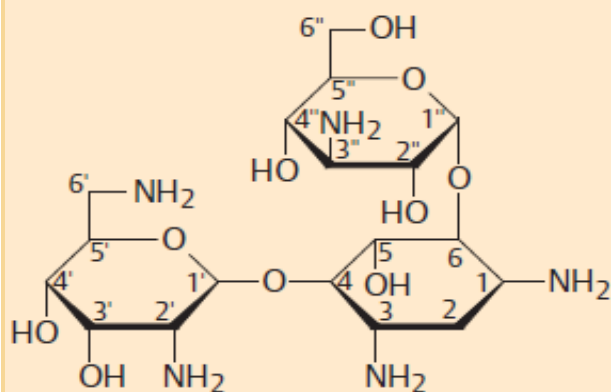
Oxacephems (flomoxef)



Carbacephems (loracarbef)

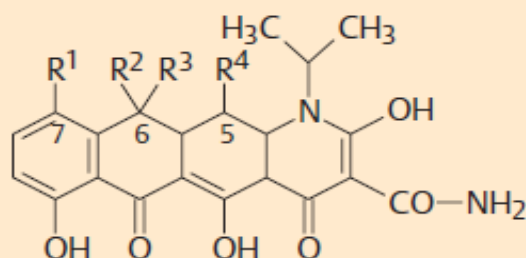


Аміноглікозиди

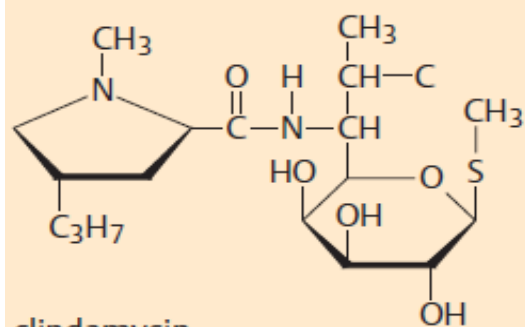


tobramycin

Тетрацикліни

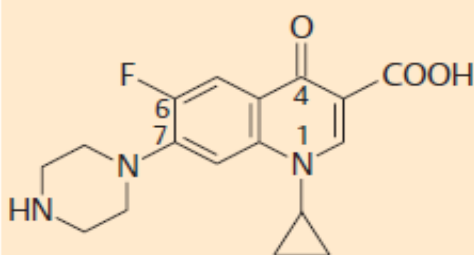


Лінкозаміди



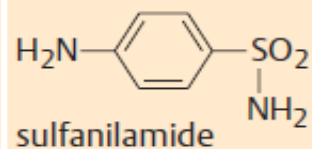
clindamycin

Хінолони

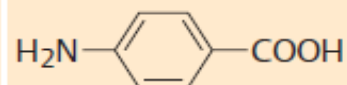


ciprofloxacin

Сульфонаміди



Sulfonamides are antagonists of *p*-aminobenzoic acid



a)

Антибіотики на мікробну клітину діють шляхом руйнування її компонентів або пригнічення їх синтезу.

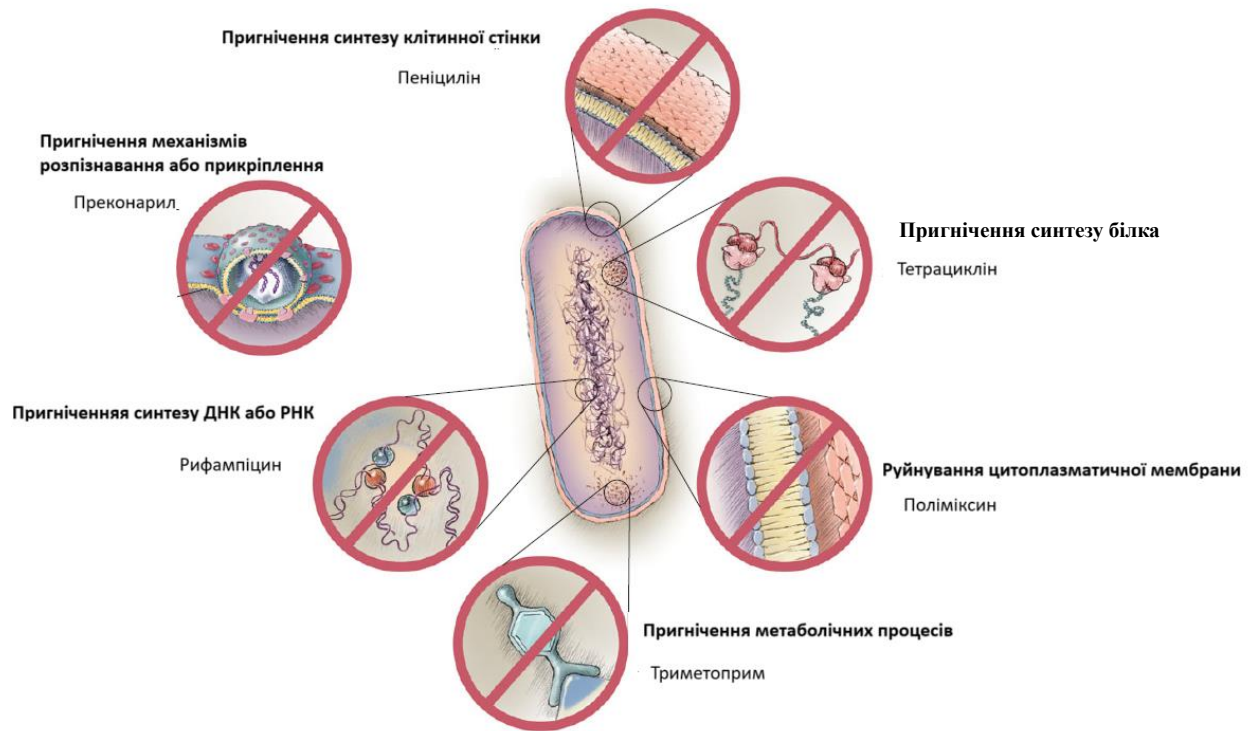


Рисунок 3.1 – Механізми дії антибіотиків на бактеріальну клітину

Незважаючи на низьку токсичність антибіотиків у разі їх використання, можуть виникнути ускладнення як із боку макроорганізму, так і з боку мікроорганізмів.

Ускладнення з боку макроорганізму:

- 1) алергічні реакції;
- 2) пряма токсична дія – аміноглікозиди мають ототоксичність і нефротоксичність, тетрацикліни порушують формування кісткової тканини й зубів. Ципрофлоксацин може чинити нейротоксичну дію, фторхінолони – спричиняти артропатії;
- 3) імуносупресивний вплив – хлорамфенікол може пригнічувати синтез білків у клітинах кісткового мозку;
- 4) тератогенний вплив – фурагін, проникаючи через плаценту, може спричиняти гемолітичну анемію в плода;
- 5) дисбіотичні порушення;
- 6) ендотоксичний шок.

Ускладнення з боку мікроорганізмів:

- 1) формування атипичних форм мікробів;
- 2) формування антибіотикорезистентних (стійких) мікроорганізмів.

Існує два типи стійкості мікроорганізмів до антибіотиків – природна й набута. Природна антибіотикорезистентність є видовою ознакою, найчастіше пов'язаною з відсутністю мішені для антибіотика, тобто неможливістю реалізації його механізму дії. Природна резистентність до антибіотиків у мікробів може бути також пов'язана з негенетичними факторами (низька метаболічна активність, перехід у L-форму). Будь-яка популяція бактерій завжди містить клітини з фенотипічною стійкістю, так звані персистери, які виникають *in vitro* з частотою від $1:10^6$ до $1:10^8$. Причиною їх

стійкості до антибіотиків зазвичай є низька метаболічна активність цього типу бактерій, що не дає бактерицидним речовинам їх знищити. Після припинення терапії такі персистери можуть бути причиною виникнення рецидивів інфекційного захворювання.

Набута антибіотикорезистентність зумовлена змінами геному мікроорганізмів унаслідок мутацій та генетичних рекомбінацій. Генетичні зміни реалізуються у виникненні низки механізмів, що забезпечують антибіотикорезистентність:

- 1) інактивації або модифікації антибіотиків бактеріальними ферментами;
- 2) зміни проникності клітинної стінки для антибіотика або порушення його транспорту до бактеріальних клітин;
- 3) зміни структурних компонентів мікробної клітини (білків 70 S рибосом, гіраз, РНК-полімераза, пеніцилінозв'язувальних білків – транспептидаз).

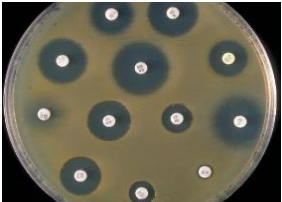
З огляду на значне поширення антибіотикорезистентності у світі для забезпечення ефективного лікування антибіотиками необхідно попередньо визначати чутливість збудника до них. Основними методами визначення антибіотикочутливості бактерій *in vitro* є метод серійних розведень, дифузії в агар (паперових дисків), визначення здатності до продукції бета-лактамази. Значно рідше проводять визначення концентрації антибіотиків у крові та сечі на моделі безмікробних тварин *in vivo*.

Метод дифузії в агар із застосуванням стандартних дисків, просочених різними антибіотиками в певних концентраціях, є якісним тестом. Його використання ґрунтується на здатності антибіотиків пригнічувати видимий ріст мікроорганізмів на щільних живильних середовищах. Оцінювання результатів дослідження пов'язане з існуванням залежності між розміром зони пригнічення росту досліджуваних культур навколо дисків і значеннями мінімальних інгібуючих концентрацій (МІК) відповідних антибіотиків. Є спеціальні таблиці для оцінювання результатів, відповідно до яких культури визначають як чутливі, помірно стійкі та стійкі (резистентні) до тестованого антибіотика. Метод серійних розведень антибіотиків є кількісним тестом, що дозволяє точно визначити МІК, проте через громіздкість його застосовують рідко. Бета-лактамазний тест (визначення здатності до утворення бета-лактамаз) найчастіше визначають методом дисків із нітроцефіном – цефалоспорином, що змінює забарвлення дисків під час гідролізу. Позитивний тест свідчить про резистентність бактерій до всіх бета-лактамазчутливих пеніцилінів.

Таблиця 3.2 – Антибіотики в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Для лікування урогенітальних інфекцій використовують хінолони – інгібітори ферменту ДНК-гірази. Який процес порушується під дією хінолонів насамперед: 1) +реплікація ДНК; 2) репарація ДНК; 3) ампліфікація генів; 4) рекомбінація генів; 5) зворотна транскрипція?	Реплікація ДНК Хінолони – це синтетичні препарати, які порушують реплікацію ДНК за допомогою пригнічення синтезу ферменту гірази. З перелічених варіантів лише реплікація (подвоєння) ДНК є основою для розмноження бактерій. Вплив саме на цей процес приведе до зменшення кількості мікроорганізмів, що є основною метою під час лікування інфекційних захворювань із використанням антибіотиків
Юнак 17 років страждає на фурункульоз, спричинений умовно-патогенними <i>S. epidermidis</i> . Яке дослідження доцільно	Скласти антибіотикограму Для забезпечення ефективного лікування антибіотиками необхідно попередньо визначити

Продовження таблиці 3.2

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
провести, щоб правильно вибрати препарат для лікування цього пацієнта: 1) +скласти антибіотикограму; 2) дослідити біохімічні властивості; 3) визначити фаговар; 4) виявити фактори патогенності; 5) визначити антигенні властивості?	чутливість збудника до антибіотиків. Це дослідження називають антибіотикограмою
У лабораторії визначено чутливість стафілокока до антибіотиків та отримано такі результати дослідження щодо діаметра зон затримки росту: пеніцилін – 8 мм, оксацилін – 8 мм, ампіцилін – 25 мм, гентаміцин – 22 мм. Який метод дослідження використано: 1) +паперових дисків; 2) біометричний; 3) бактеріоскопічний; 4) біохімічний; 5) серійних розведень?	Паперових дисків Дискодифузійний метод, або метод паперових дисків, є якісним тестом для визначення чутливості до антибіотиків. Оцінку чутливості мікроорганізмів до певних антибіотиків здійснюють за наявності зон затримки мікробного росту навколо дисків, просочених цими антибіотиками на щільних живильних середовищах 
Чоловік з уретритом упродовж одного тижня самостійно лікувався антибіотиком пеніцилінового ряду, але це не поліпшило його стану. Проведене бактеріологічне дослідження показало, що збудником захворювання є мікоплазми. Чому препарат, який приймав пацієнт, виявився неефективним: 1) +мікоплазми не мають клітинної стінки; 2) збудник розмножується всередині клітин; 3) мембрана мікоплазм містить холестерин; 4) мікоплазми не утворюють відповідних транспортних білків; 5) мікоплазми утворюють фермент, який руйнує пеніцилін?	Мікоплазми не мають клітинної стінки У мікоплазм є природна стійкість до антибіотиків пеніцилінового ряду, оскільки механізм дії цих препаратів базується на їх зв'язуванні та деактивації ферменту, який впливає на перехресне поєднання одиниць N ацетилмурамової кислоти під час синтезу пептидоглікану. Ця сполука є складовою клітинної стінки. У мікоплазм клітинної стінки немає, тому вони не чутливі до пеніцилінів

Тема 4 Генетика бактерій

Генетичний матеріал бактерій представлений нуклеїдом (хромосомна ДНК) та позахромосомними елементами. У бактерій є одна кільцева хромосома довжиною близько 1 000 мкм, вона складається з окремих генів (близько 4 тисяч). Гістоноподібні білки зв'язуються з ДНК, поділяючи молекулу ДНК на близько 50 хромосомних доменів і роблячи її більш компактною. Фермент ДНК топоізомерази називають ДНК-гіразою, кожний домен суперкотулює навколо себе, утворюючи ущільнену масу ДНК діаметром приблизно 0,2 мкм. Механізм реплікації ДНК зображено на рисунку 4.1.

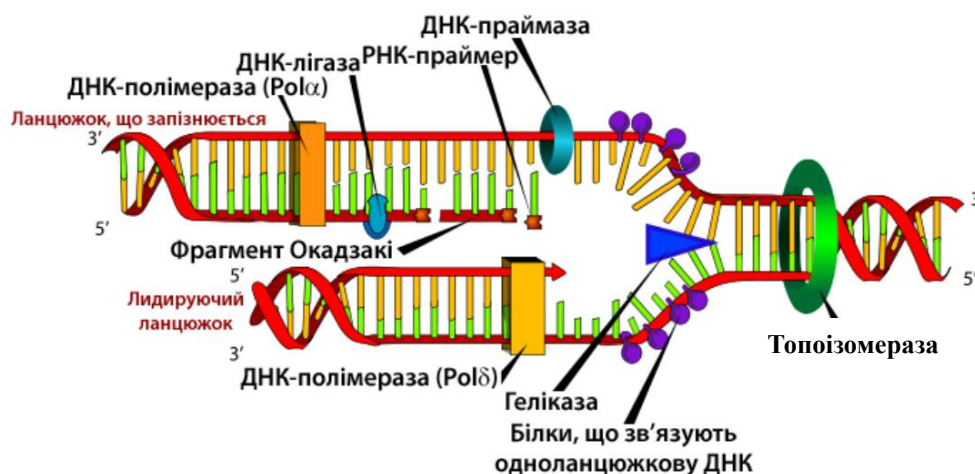


Рисунок 4.1 – Механізм реплікації ДНК

Позахромосомні молекули ДНК представлені плазмідами, мігруючими генетичними елементами транспозонами та інсерційними (вставковими) або IS-послідовностями. Передавання генетичної інформації в прокаріотів може відбуватися вертикально від материнської клітини до дочірньої та горизонтально внаслідок кон'югації, трансдукції, трансформації.

Плазміди – позахромосомна ДНК, що містить від 40 до 50 генів, які не мають жодної оболонки, їх реплікація не потребує синтезу структурних білків і процесів самозбирання. Плазміди можуть вбудовуватися в хромосому бактерії – інтегративні плазміди, або бути окремою структурою – автономні плазміди (епісоми). Вони можуть поширюватися по вертикалі та горизонталі в бактеріальній популяції. Горизонтальне передавання плазмід реалізується під час кон'югації та потребує наявності механізму самоперенесення (контролюється генами траперону). З огляду на цю властивість розрізняють кон'югативні й некон'югативні плазміди. Плазміди надають бактеріям додаткових властивостей – здатність продукувати екзотоксини й ферменти, стійкість до лікарських препаратів, синтез бактеріоцинів. Функціональна класифікація плазмід розрізняє F-плазміди (індукують поділ, фертильність), R-плазміди (визначають стійкість, резистентність до лікарських препаратів), Col-плазміди (кодують синтез коліцинів ((бактеріоцинів), Hly-плазміди (кодують синтез гемолізинів), Ent-плазміди (синтез ентеротоксинів), Tox-плазміди (кодують токсиноутворення).

Мігруючі генетичні елементи – окремі ділянки ДНК, здатні регулювати перенесення частин геному в середині нуклеїду або між бактеріальною хромосомою й плазмідами за допомогою ферменту транспозази. Інсерційні послідовності (IS-елементи), або вставні елементи, несуть лише один ген

транспозази, що дозволяє їм вбудовуватися в різні частини хромосоми. Їх функції такі: координація взаємодії плазмід, помірних фагів, транспозонів і геному для забезпечення репродукції, регуляції активності генів, індукції мутацій. Розмір IS-елементів не перевищує 1 500 пар нуклеотидів.

Транспозони (Tp-елементи) містять до 25 000 пар нуклеотидів, які кодують специфічні гени та два IS-елементи. Кожний транспозон містить гени, що надають важливі для бактерій властивості. Транспозони можуть вбудовуватися в ДНК і переміщуватися між хромосомами, плазмідами, помірними фагами бактерій.

Генотип є сукупністю всіх генів, а фенотип – сукупністю всіх реалізованих (зовнішніх) генетично детермінованих ознак. У разі зміни умов існування фенотип бактерій змінюється із збереженням генотипу. Мінливість у бактерій може бути фенотипічною (модифікаційною) та генотипічною (мутації, рекомбінації). Тимчасові спадково не закріплені зміни, що виникають як адаптивні реакції бактерій на зміну навколишнього середовища, називають модифікаціями (частіше морфологічними та біохімічними модифікаціями). Після усунення причини бактерії реверсують до вихідного фенотипу. Стандартним проявом модифікації є розподіл однорідної популяції на два або більше типів мікроорганізмів – дисоціація. Наприклад, утворення S (гладких), R (жорстких), M (мукоїдних, слизистих) та D (карликових)-колоній. Дисоціація супроводжується змінами біохімічних, морфологічних, антигенних і вірулентних властивостей збудників.

Бактерії здатні реагувати на селективний тиск та адаптуватися до нових середовищ, набуваючи нових генетичних ознак унаслідок мутації, модифікації генної функції всередині бактерії та горизонтального перенесення генів, одержання нових генів від інших бактерій.

Мутації – зміни частини геному, які успадковуються нащадками. Мутації можуть бути спонтанними (мимовільними) та індукованими спеціальними мутагенами (хімічними, фізичними (температура, опромінення) та біологічними (віруси) факторами). Залежно від розміру ділянки зміненого геному розрізняють генні (зміни одного гена) й хромосомні (зміни двох або більше двох частин хромосоми) мутації.

Генетичні рекомбінації – це зміни геному, пов'язані з обміном генетичною інформацією між двома бактеріями. Генетичні рекомбінації можуть здійснюватися за допомогою трансформації, трансдукції, кон'югації, злиття протопластів. **Трансформація** – це процес проникнення фрагментів нативної чужорідної ДНК в бактеріальну клітину і утворення на цій основі рекомбінанта. **Трансдукція** – це перенесення генетичного матеріалу фагами (помірними) від бактерії – донора, до бактерії – реципієнта. **Кон'югація** – це обмін генетичною інформацією за безпосереднього контакту клітин. У цьому разі відбувається одностороннє перенесення генетичного матеріалу від донора до реципієнта. Цей процес контролюється tra (transfer)-опероном. Обов'язковою умовою для кон'югації є наявність у донора специфічного фактору плодовитості F-плазмід, який кодує формування в бактерій F-пілей.

Здатність бактерій змінювати свій геном набула широкого практичного застосування: під час отримання вакцин, штамів продуцентів антибіотиків, дослідження механізмів антибіотикорезистентності, в біотехнології. Широкого використання набули молекулярно-генетичні методи діагностики, націлені на виявлення в досліджуваному матеріалі фрагментів ДНК / РНК мікроорганізмів, – метод ДНК гібридизації та полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Метод ДНК гібридизації базується на здатності денатурованої одноланцюгової ДНК мікроорганізму добудовувати гомологічний ланцюг у безклітинній системі.

На основі методу ДНК-гібридизації було розроблено метод спрямованої ампліфікації (відновлення) ДНК або РНК, що дозволяє знайти невеликі ділянки геному (ДНК або РНК) будь-якого

організму та багатократно збільшити їх кількість (ампліфікувати) (рис 4.2). Цей метод називають **полімеразно-ланцюговою реакцією**. Якісний варіант реакції дозволяє визначити наявність специфічної ділянки ДНК збудника. Кількісний метод ПЛР дає змогу встановити кількість збудника, контролювати ефективність лікування та швидкість зниження віремії.

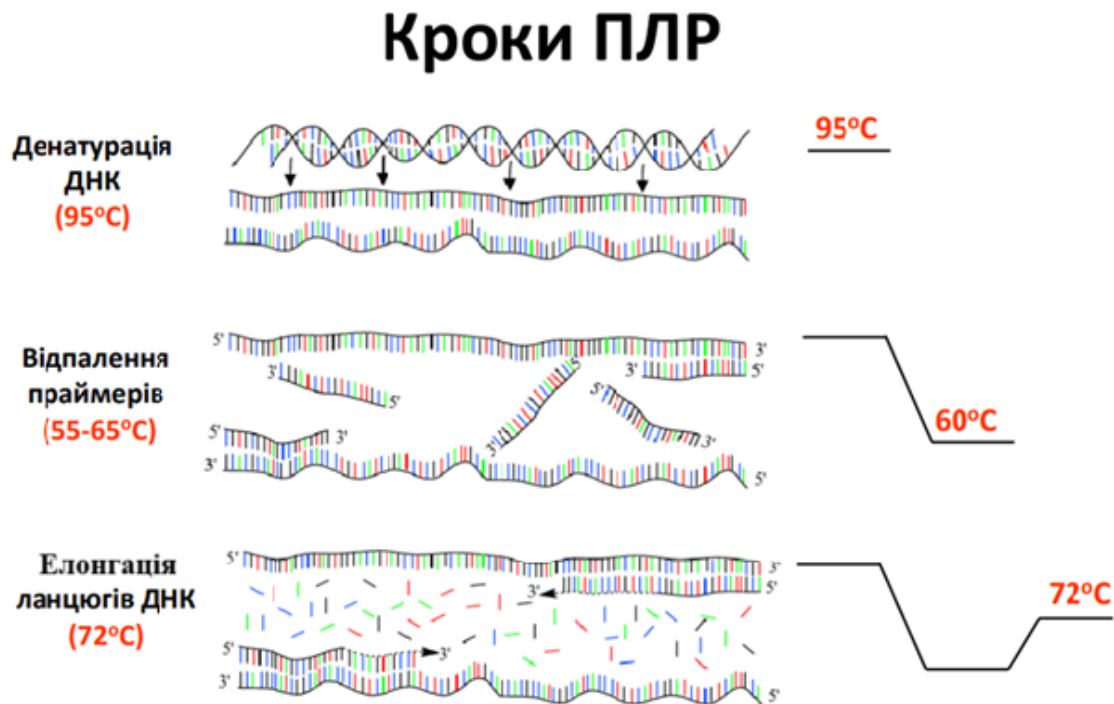


Рисунок 4.2 – Принцип полімеразно-ланцюгової реакції



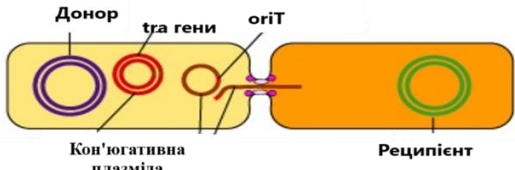
Рисунок 4.3 – Будова типового бактеріофага

Бактеріофаги, або фаги, – це віруси, які вибірково уражають бактеріальні клітини та руйнують їх. Бактеріофаг складається з білкової оболонки та генетичного матеріалу – нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК). Типовий фаг має голівку та хвіст, довжина якого зазвичай у 2–4 рази перевищує діаметр голівки (рис. 4.3). Бактеріофаги є високоспецифічними та вибірково уражають певні штами бактерій. Взаємодіючи з бактеріальною клітиною, бактеріофаг прикріплюється до рецепторів на її поверхні, проштрикує її оболонку хвостом і вприскує всередину бактерії власну ДНК. Залежно від особливостей розмноження в чутливій клітині бактеріофаги поділяють на дві групи: вірулентні та помірні. Вірулентні фаги завжди спричиняють руйнацію (лізис) інфікованих бактерій та утворення нових фагів. Помірні фаги після потрапляння в клітину нуклеїнової кислоти можуть запускати літичний цикл або ж убудовуватися в хромосому бактеріальної клітини й перетворюватися на профаг. Бактерії, які містять профаг, називають лізогенними. Наявність профага захищає бактерію від зараження іншими фагами та надає клітині-хазяїну нових властивостей (фагова / лізогена конверсія). Лізогенна конверсія може призводити до зміни культуральних, біохімічних властивостей, здатності синтезувати токсини або формувати антибіотикорезистентність. За спектром дії на бактерії бактеріофаги поділяють на полівалентні (лізують близькоспоріднені види бактерій), моновалентні (лізують бактерії одного виду), типоспецифічні (лізують лише певні фаговари збудника).

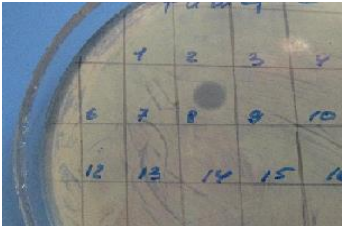
Враховуючи високу специфічність бактеріофагів, їх широко використовують для діагностики інфекційних захворювань, оцінювання санітарного стану довкілля та епідеміологічного аналізу, лікування й профілактики деяких інфекційних захворювань.

Система набутого імунітету бактерії CRISPR / Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR associated gene 9) – частина геному бактерії, яка виконує функцію захисту від чужорідної ДНК, бактеріофагів або плазмід. Під час потрапляння геному бактеріофага або плазмиди всередину бактеріальної клітини частина чужорідної ДНК може розпізнаватися продуктами CRISPR-асоційованих генів. Надалі чужорідна ДНК піддається розрізанню, а невеликі нуклеотидні послідовності вбудовуються з-поміж коротких повторюваних послідовностей у CRISPR-локусі. В майбутньому бактерія реагує на отримання чужорідної ДНК транскрипцією CRISPR-асоційованих генів та некодуючих послідовностей із цього локусу. На сьогодні цю властивість бактерій широко використовують у так званому геномному редагуванні (genome editing). На відміну від технології рекомбінантних ДНК такий підхід дозволяє здійснювати маніпуляції з генами безпосередньо в їх природному контексті – у геномі досліджуваного організму.

Таблиця 4.1 – Генетика бактерій у питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У бактерій установлений процес кон'югації, за якого між бактеріями утворюється цитоплазматичний місток, яким із клітини-донора до клітини реципієнта надходять плазмиди та фрагменти молекули ДНК. Яке значення цього процесу: 1) +забезпечує обмін генетичного матеріалу; 2) забезпечує обмін речовинами між клітинами; 3) сприяє активізації мутаційного процесу; 4) підвищує гетерозиготність; 5) ліквідує небажані мутації?	Забезпечує обмін генетичного матеріалу Кон'югація в бактерій є різновидом генетичних рекомбінацій. Цей тип мінливості забезпечує горизонтальний обмін генетичним матеріалом між різними бактеріями 

Продовження таблиці 4.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Останніми роками застосовують метод геноіндикації збудників, що дає змогу виявити в досліджуваних зразках фрагменти нуклеїнових кислот патогенів. Виберіть із наведених реакцій ту, яка підходить для цього: 1) +полімеразна ланцюгова реакція; 2) радіоімунний аналіз; 3) реакція преципітації; 4) реакція наростання титру фага; 5) імуноферментний аналіз	Полімеразна ланцюгова реакція Ця реакція базується на штучному збільшенні кількості копій ДНК у досліджуваному матеріалі з подальшим установленням специфічності виявлених копій
Для виявлення джерела інфікування хворих у хірургічному відділенні патогенним стафілококом було проведено дослідження із застосуванням стандартних стафілококових бактеріофагів. Яке дослідження чистих культур, виділених із різних джерел, було проведене: 1) +фаготипування; 2) фагодіагностика; 3) фагоіндикація; 4) фаготерапія; 5) фагоідентифікація? 	Фаготипування Здатність фагів взаємодіяти лише з певним типом бактерій дозволяє використовувати її для санітарно-епідеміологічних досліджень мікробіоти. Такий тип досліджень називають фаготипуванням мікроорганізмів та широко використовують для встановлення джерела інфекції

Тема 5 Мікрофлора тіла людини

Мікрофлора людини – це сукупність усіх мікробіоценозів, що характеризуються певними взаємозв'язками й місцем життя. В організмі людини впродовж життя формуються біотопи з визначеними мікробіоценозами, які існують як єдине ціле, пов'язане з ланцюгами харчування та мікроекологією. Мікрофлору тіла людини поділяють на аутохтонну (постійну, резидентну), представлену мікроорганізмами, постійно наявними в організмі, та алохтонну (транзиторну, тимчасову, випадкову), що взаємодіє з довкіллям і не придатна для тривалого існування в організмі. Постійну мікрофлору поділяють на обов'язкову / облігатну (основа мікробіоценозу) та факультативну (становить меншу частину мікробіоценозу).

Мікробне обсіменіння властиве для всіх систем, які контактують із довкіллям. В організмі людини стерильними є кров, ліквор, суглобова рідина, плевральна рідина, лімфа грудного протоку, внутрішні органи: серце, мозок, паренхіматозні органи (печінка, нирки, селезінка), матка, сечовий міхур, альвеоли легень.

Сталу за складом мікрофлору в здоровому організмі часто називають нормальною мікрофлорою. Вона має виражене позитивне значення для функціонування людського організму та забезпечує:

1) *неспецифічну захисну функцію* – аутохтонні мікроорганізми нормальної мікрофлори мають виражені антагоністичні властивості стосовно патогенних мікроорганізмів і забезпечують колонізаційну резистентність;

2) *імунізаційну функцію* – нормальна мікрофлора викликає постійну антигенну стимуляцію імунної системи, підтримуючи її у фізіологічно активному стані;

3) *синтетичну функцію* – мікрофлора кишківника синтезує вітаміни групи В, вітамін К, ферменти (протеаза, ліпаза, амілаза), амінокислоти (аланін, аміномасляну, глутамінову кислоти), антибіотичні речовини (бактеріоцини та лізоцими);

4) *травну функцію* – посилення фізіологічної активності ШКТ;

5) *метаболічну функцію* – сприяє обміну білків, ліпідів, нейтральних жирів і жирних кислот, жовчних кислот, холестерину, білірубину; рециркуляції стероїдних гормонів; бродінню полісахаридів;

6) *енергетичну функцію* – є генератором тепла;

7) *гомеостатичну функцію* – бере участь у водно-електролітному обміні, підтримуючи водний та іонний гомеостаз організму;

8) *детоксикаційну функцію* – мікроорганізми кишківника беруть участь у знешкодженні ксенобіотиків, лікарських препаратів;

9) *антимутагенну функцію* – виведення з кишківника або руйнування в кишківнику канцерогенних речовин: аміаку, деяких амінів, фенолів, меркаптанів, стероїдів.

Одночасно нормальна мікрофлора може негативно впливати на організм:

1) є *потенційним джерелом інфекції* для хазяїна (аутоінфекція) та оточення;

2) *здатність продукувати мутагени* деякими представниками мікрофлори;

3) *може спричиняти сенсibilізацію* організму та алергічні реакції;

4) *містить банк плазмідних генів*, який може сприяти формуванню патогенних клонів.

Кількісний та якісний склад нормальної мікрофлори людини відрізняється в різних біотопів організму та може змінюватись упродовж життя людини й під впливом різних чинників. Стан сталості складу мікрофлори називають еубіозом. На противагу цьому стану існує дисбіоз (дисбактеріоз, синдром надмірного росту) – якісна та (або) кількісна зміна складу мікрофлори певного біотопу. В разі

дисбактеріозу може спостерігатися збільшення кількості атипових штамів: множиннорезистентних, гемолітичних, капсульованих, токсигенних, зі зниженою ферментативною активністю. Причинами виникнення дисбактеріозу можуть бути застосування антимікробних препаратів широкого спектра дії, фізичне та розумове перенапруження, променева терапія, хіміотерапія, імуносупресивна терапія, нераціональне харчування, несприятлива дія екологічних факторів, імунодефіцити. Залежно від вираженості клінічних проявів та лабораторних показників розрізняють такі стадії дисбактеріозу: компенсований, субкомпенсований та декомпенсований.

Діагностика дисбактеріозу:

1) основний метод – бактеріологічне дослідження – базується на порівнянні одержаних результатів з установленою нормою для даного біотопу з урахуванням віку досліджуваного;

2) додатковий метод – хроматографічне дослідження спектра жирних кислот у досліджуваному матеріалі. Кожному роду мікроорганізмів відповідає свій спектр жирних кислот.

Корекція дисбактеріозу:

1) усунення причини, що призвела до дисбалансу нормальної мікрофлори;

2) використання пробіотиків і пребіотиків.

Пробіотики – це препарати, що містять живі бактерициногенні штами нормальної мікрофлори (колібактерин, біфідумбактерин, біфікол та ін.). Пребіотики – це речовини немікробного походження та продукти харчування, що містять речовини, які стимулюють ріст нормальної мікрофлори. Стимулювальні речовини – олігосахариди, гідролізат казеїну, муцин, молочна сироватка, лактоферин, харчові волокна.

Профілактика дисбіозу:

1) раціональне призначення антибіотиків та антисептиків;

2) додавання до раціону харчування кисломолочних та збагачених на клітковину продуктів (висівки, салати, яблука, брусниця, абрикоси, грейпфрути, чорна смородина);

3) грудне вигодовування новонароджених;

4) приймання пробіотиків людьми з ризиком розвитку дисбіозу.

Таблиця 5.1 – Мікрофлора тіла людини в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Призначення доксицикліну гідрохлориду зумовило порушення симбіозу мікробної флори в кишківнику. Назвіть тип порушень у разі антибіотикотерапії: 1) +дисбактеріоз; 2) бактеріоз; 3) сенсibiliзація; 4) ідіосинкразія; 5) суперінфекція	Дисбактеріоз – нерідко виникає, як ускладнення антибіотикотерапії. Невибіркова дія антибіотиків може призводити не лише до руйнування збудників мікроорганізмів, а й до знищення коменсалів представників нормальної мікробіоти

Тема 6 Інфекції

Інфекція – це активне проникнення мікроорганізму в макроорганізм, наслідком якого є розвиток інфекційного процесу.

Інфекційний процес – це сукупність фізіологічних, адаптаційно-приспосувальних і патологічних процесів в організмі, що виникають унаслідок захворювання.

Інфекційна хвороба – це максимальний прояв інфекційного процесу, коли внаслідок переважання патологічних реакцій над компенсаторними виникає порушення гомеостазу організму людини, що проявляється характерними клінічними ознаками, біохімічними, гістологічними та імунологічними змінами.

Мікроорганізми, здатні спричиняти інфекційні захворювання, називають патогенними. Усі патогенні мікроорганізми характеризуються певним ступенем специфічності щодо хазяїна. Здатність мікроорганізму спричиняти захворювання називають **патогенністю**. Окремі штами всередині виду бактерій можуть сильно відрізнятися за ступенем патогенності. Ступінь патогенності називають вірулентністю, тобто **вірулентність** є кількісним проявом патогенності. Відповідно вірулентність є ознакою штама, а не виду мікроорганізмів. Розрізняють високовірулентні, низьковірулентні й навіть авірулентні штами патогенних бактерій. За одиницю вимірювання вірулентності взяті мінімальна летальна доза (MLD) та максимальна летальна доза (LD100).

Патогенність мікроорганізмів визначають низкою факторів, серед яких найбільше значення мають:

- інвазивність – здатність проникати й поширюватися в організмі хазяїна;
- агресивність – здатність виживати в організмі, розмножуватися та завдавати шкоди;
- токсигенність – здатність синтезувати токсини.

Інвазивність мікроорганізмів реалізується за допомогою ферментів гідролаз, що підвищують здатність мікроорганізмів проникати в тканини. До цих ферментів належать:

- гіалуронідаза – розщеплює гіалуронову кислоту, яка є складовою сполучної тканини та забезпечує її міцність і непроникність для мікробів;
- колагеназа – руйнує білок колаген і спричиняє руйнацію м'язової тканини;
- фібринолізин – руйнує згустки фібрину, що утворюються в крові у процесі запальних реакцій і перешкоджають поширенню мікроорганізмів;
- нейрамінідаза – руйнує зв'язки між нейраміновою (сіаловою) кислотою та іншими моноцукрами, що входять до складу глікопротеїнів, гліколіпідів, полісахаридів.

Агресивність мікроорганізмів залежить від їх здатності синтезувати ферменти, що спричиняють утворення токсичних продуктів та порушують стан гомеостазу. Такими ферментами є коагулаза – спричиняє згортання плазми крові, уреаза – призводить до гідролізу сечовини з утворенням аміаку, ДНКаза – викликає деполімеризацію ДНК.

Токсигенність мікроорганізмів реалізується продукуванням екзотоксинів та ендотоксинів. Екзотоксини є термолабільними високотоксичними білками, дія яких спрямована на руйнування певних субклітинних структур або порушення певних клітинних процесів. Для екзотоксинів властиві антигенність й імуногенність, що дозволяє їх використовувати як вакцини для профілактики правця, дифтерії та інших інфекційних захворювань.

Ендотоксини є комплексами ліпополісахаридів із білками (ліпополісахаридний комплекс), що містяться в зовнішніх шарах клітинних стінок грамнегативних бактерій. Їх виробляють збудники

черевного тифу, паратифів, дизентерії та інші ентеробактерії. Ендотоксини термостабільні, витримують кип'ятіння, дія ендотоксинів неспецифічна, а в разі введення в організм вони спричиняють різке підвищення температури. Ендотоксини є менш токсичними, ніж екзотоксини, проте здатні призводити до запальних реакцій, підвищення проникності капілярів, руйнування клітин, розвитку ендотоксичного шоку.

Виникнення, перебіг і закінчення інфекційного процесу визначаються взаємодією збудника й макроорганізму за певних умов довкілля. З боку збудника на розвиток інфекційного захворювання впливають такі **властивості мікроорганізмів**:

- 1) вид збудника;
- 2) інфікувальна доза – мінімальна кількість мікробних клітин, здатних спричинити інфекційний процес;
- 3) вхідні ворота інфекції – орган або тканина, через яку збудник проникає в макроорганізм і первинно розмножується;
- 4) патогенність мікроорганізму;
- 5) вірулентність мікроорганізму.

З боку **макроорганізму** на виникнення та перебіг інфекційного процесу впливають такі його характеристики:

- 1) стан імунної системи;
- 2) вік;
- 3) спосіб життя;
- 4) індивідуальна сприйнятливність;
- 5) уроджена схильність;
- 6) перенесені захворювання та інші фактори, що впливають на захисні функції організму.

Умовами (**факторами**) **зовнішньої середовища**, що впливають на взаємодію макро- та мікроорганізмів, є:

- 1) природні фактори: температура, радіаційний фон, хімічне забруднення, наявність природних вогнищ інфекційних захворювань (кліщовий енцефаліт, малярія), природні катаклізми, стихійні хвороби;
- 2) соціальні фактори: санітарні та побутові умови, матеріальні можливості, соціальна культура, національні умови, рівень розвитку охорони здоров'я.

Епідемічний процес складається з трьох ланцюгів: джерела інфекції, механізму передавання та сприйнятливого організму.

Джерелом інфекції можуть бути люди (хворі, реконвалесценти, носії), тварини, об'єкти довкілля.

Механізм передавання – процес переміщення збудника із зараженого організму до сприйнятливого.

Фактори передавання – елементи зовнішнього середовища, що забезпечують перенесення збудника з одного організму до іншого (вода, їжа, повітря, членистоногі, предмети довкілля).

Шляхи передавання – елементи (фактори) зовнішнього середовища, що забезпечують потрапляння збудника з одного організму до іншого у визначених зовнішніх умовах.

Таблиця 6.1 – Механізми та шляхи передавання інфекції

Механізми передавання	Вхідні ворота	Шляхи передавання
Фекально-оральний	Кишківник	Аліментарний (харчовий). Водний. Прямий контакт (через руки). Непрямий контакт (через предмети побуту, лапи комах)
Аерогенний	Респіраторний тракт	Повітряно-краплинний. Повітряно-пиловий
Кров'яний	Кров	Трансмісивний (через укуси комах). Парентеральний (ін'єкційний, гемотрансфузійний)
Вертикальний	Тканини плода	Трансплацентарний
Контактний	Шкіра, слизові	Статевий. Шкірний

Таблиця 6.2 – Класифікація інфекцій

Класифікаційна ознака	Вид інфекції
За джерелом інфекції	<i>Антропонозні</i> – джерелом інфекції є людина. <i>Зоонозні</i> – джерелом інфекції є тварини. <i>Антропозоонозні</i> – джерелом інфекції є люди або тварини. <i>Сапронози</i> – резервуаром збудника є об'єкти зовнішнього середовища
За природою збудника	<i>Бактеріальні</i> – викликані бактеріями. <i>Інтоксикації</i> – виникають унаслідок отруєння мікробними токсинами. <i>Вірусні</i> – викликані вірусами. <i>Пріонні</i> – викликані пріонами. <i>Мікози</i> – викликані грибами. <i>Інвазії</i> – викликані найпростішими
За інтенсивністю клінічних проявів	<i>Абортивна</i> – збудник інфекції проникає в макроорганізм, але елімінується з нього через високу резистентність організму, й інфекційний процес не розвивається. Клінічних проявів немає. <i>Носійство</i> (бактеріоносієство, вірусоносієство) – відбувається виділення збудника з організму людини за відсутності клінічних проявів захворювання. Може відбуватися за латентної інфекції, однак частіше воно спостерігається за слабкої напруженості постінфекційного імунітету після перенесеного захворювання (черевний тиф, дизентерія, вірусний гепатит В). <i>Інапарантна інфекція</i> (безсимптомна, субклінічна, стерта) – в організмі людини спостерігаються функціональні та морфологічні зміни, типові для відповідного захворювання. Проте вираження змін незначне, людина залишається здоровою або має неспецифічні

Продовження таблиці 6.2

Класифікаційна ознака	Вид інфекції
	симптоми. Організм відповідає формуванням специфічної імунної відповіді на збудника. Інапарантні форми характерні для таких інфекцій, як черевний тиф, сальмонельоз, дизентерія, вірусний гепатит В. <i>Латентна інфекція</i> – хронічний перебіг інапарантного процесу. Збудник є внутрішньоклітинним паразитом, не виділяється в зовнішнє середовище та є недосяжним для імунної системи. Під впливом різних факторів (хвороби, травми, стреси) може виникнути реверсія (відновлення) звичайних властивостей збудника, а латентна інфекція може трансформуватися в гостру маніфестну (герпетична інфекція). <i>Маніфестна інфекція</i> має типову клінічну симптоматику й стадійність
За походженням джерела інфекції	<i>Екзогенні</i> – виникають унаслідок проникнення в організм людини патогенних мікроорганізмів із довкілля разом із їжею, водою, повітрям та під час контакту з ґрунтом, виділеннями хворих осіб, реконвалесцентів, мікробоносіїв. <i>Ендогенні</i> – виникають унаслідок активації або проникнення умовнопатогенних мікроорганізмів нормальної мікрофлори з нестерильних порожнин людського тіла у внутрішнє середовище організму. Особливістю ендогенних інфекцій є відсутність інкубаційного періоду. <i>Аутоінфекції</i> – різновид ендогенної інфекції, який виникає в разі самозараження шляхом перенесення збудників з одного біотопу на інший
За кількістю збудників	<i>Моноінфекція</i> – викликана одним видом мікроорганізмів. <i>Змішана (міксінфекція)</i> – інфекція виникає внаслідок інфікування кількома видами мікроорганізмів. Для змішаних інфекцій характерний тяжкий перебіг
За тривалістю	<i>Гостра</i> (до 3 місяців). <i>Затяжна</i> (до 6 місяців). <i>Хронічна</i> (> 6 місяців). <i>Персистувальна</i> (роки, десятиліття). <i>Мікробоносійство</i>
За часом інфікування	<i>Вторинна інфекція</i> – викликана ще одним видом мікроорганізмів, що відбувається на тлі наявного первинного інфекційного захворювання. <i>Реінфекція</i> – повторне зараження організму після перенесеного захворювання тим самим або іншим варіантом того самого збудника. Якщо повторне інфікування хворого тим самим збудником відбувається до повного видужання, то виникає <i>суперінфекція</i>. <i>Рецидив</i> – повернення клінічних проявів хвороби без повторного зараження
За локалізацією	<i>Генералізована</i> – виникає внаслідок дисемінації збудника лімфогенним або гематогенним шляхом. У разі перенесення збудника з кров'ю виділяють бактеріємію та вірусемію. У разі розмноження збудника в крові виникає сепсис. За умови масового проникнення в кров бактерій та їх токсинів спричиняється бактеріальний або токсико-септичний шок. <i>Місцева вогнищева інфекція</i> – інфекційний процес відбувається в обмеженому вогнищі

На відміну від неінфекційних захворювань інфекції мають циклічний перебіг, що характеризується наявністю чотирьох основних періодів.

Інкубаційний період – розпочинається від моменту проникнення збудника в макроорганізм й триває до появи перших неспецифічних клінічних симптомів хвороби. Довжина інкубаційного періоду залежить від виду мікроорганізму, інфікувальної дози, вірулентності збудника, шляху проникнення в організм та стану макроорганізму. Інкубаційний період може тривати від кількох годин (грип, токсикоінфекції) до кількох неділів, місяців (правець, сказ, вірусні гепатити) і навіть років (ВІЛ-інфекція, лепра).

Продромальний період – характеризується появою перших загальних неспецифічних симптомів (нездужання, зниження апетиту, загальна слабкість, головний біль, міалгія, субфебрильна температура). У продромальному періоді збудник інтенсивно розмножується в місці його локалізації, поширюється в тканинах, виробляє токсини й ферменти. Тривалість продромального періоду варіює за різних захворювань та може бути від 1 до 10 діб.

Період розпалу – характеризується появою типових симптомів, що досягають своєї максимальної вираженості та визначають специфічну клінічну картину захворювання.

Період реконвалесценції (видужання) – характеризується поступовим зниженням інтенсивності клінічних проявів та зникненням типових симптомів. Можливі такі варіанти закінчення інфекційного захворювання: видужання (клінічне, мікробіологічне), перехід у хронічну форму з періодами ремісії та загострення (псевдотуберкульоз, висипний тиф, герпетична інфекція), носійство (холера).

Таблиця 6.3 – Інфекції в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У дитини, яка одужує після кору, розвинулася пневмонія, спричинена умовно-патогенними бактеріями. Яка найімовірніша форма цієї інфекції: 1) +вторинна; 2) госпітальна інфекція; 3) реінфекція; 4) персистувальна інфекція; 5) суперінфекція?	Вторинна Умовно-патогенні мікроорганізми – це зазвичай представники нормальної мікрофлори людини, які за наявності імуносупресії спричиняють інфекції. Оскільки інфекція, спричинена умовно-патогенними мікроорганізмами, виникла вже в період одужання, то це можна розцінити, як вторинне інфікування
У дванадцятирічного хлопчика, який хворіє на грип, діагностовано респіраторний мікоплазмоз. Який вид інфекції розвинувся в дитини: 1) +змішана інфекція; 2) ятрогенна інфекція; 3) аутоінфекція; 4) рецидив; 5) суперінфекція?	Змішана інфекція Виділення від інфекційного хворого одночасно двох збудників до періоду реконвалесценції розцінюється як змішана інфекція

Тема 7 Уроджена (неспецифічна) імунна відповідь

Імунна відповідь – це багатоступенева специфічна реакція на антиген, здійснювана імунною системою. Імунна система є сукупністю центральних (кістковий мозок, тимус) і периферичних органів (селезінка, лімфатичні вузли, лімфоїдна тканина слизової оболонки) та клітин, які функціонують у нерозривній єдності з іншими системами та забезпечують сталість внутрішнього середовища організму.

До клітин імунної системи відносять Т- і В-лімфоцити, природні кілери, макрофаги й мікрофаги. Т-лімфоцити ($CD3^+$) трапляються в тимусі, крові, лімфатичних вузлах. Функціонально Т-лімфоцити поділяють на субпопуляції: хелпери, цитотоксичні (кілери), регуляторні, клітини пам'яті та інші. Також серед Т-хелперів ($CD4^+$ -клітини) можна виділити T_H0 , T_H1 , T_H2 , T_H9 , T_H17 , T_H22 , T (FH) і nT_H2 , а серед Т-цитотоксичних ($CD8^+$) клітин – T_C , NKT, $T_\gamma\delta$ і T $CD8\alpha$ (IEL). Серед регуляторних клітин розрізняють $nTreg$, $iTreg$, T (R)1 та iT (R)35, а також Т-лімфоцити з CD8, такі як $CD8^+CD122^+$, $CD8^+CD28^-$ та $CD11c^+CD8^+$. Серед Т-клітин пам'яті – T_{cm} і T_{em} . Крім того, існують деякі так звані інші Т-клітини, такі як T_n (T $\alpha\beta$ $CD4^+$ та T $\alpha\beta$ $CD8^+$), Т-виснажені й Т-анергічні.

Природні клітини-кілери (NK) – це лімфоїдні клітини, які активно знищують пухлинні клітини. NK-клітини класифікують як $INF-\gamma$ [$CD56^{high}CD16^{low}$]- і цитотоксичні NK [$CD56^{low}CD16^{high}$]-клітини на основі експресії поверхневих маркерів CD56 і CD16.

Популяція В-лімфоцитів ($CD19^+$) також гетерогенна. Виділяють В1-, В2-лімфоцити, В-клітини пам'яті. Крім $CD19^+$, на поверхні В-лімфоцитів можуть спостерігатися рецептори CD20, CD21, CD22.

Система мононуклеарних фагоцитів складається з лейкоцитів, які на поверхні мають рецептори CD14, CD16, CD11b. Мононуклеарні клітини поділяють на:

- моноцити, нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, що циркулюють у крові;
- макрофаги, що локалізуються в різних органах і тканинах: клітини Купфера (в печінці), альвеолярні макрофаги (в легенях), мезангіальні клітини (в нирках), перитонеальні макрофаги (серозні тканини), клітини мікроглії (нервова тканина), остеокласти (кісткова тканина).

Основними функціями макрофагів є фагоцитоз, синтез та секреція біологічно активних речовин, оброблення антигену.

Сталість внутрішнього середовища може порушуватися внаслідок потрапляння в організм генетично чужорідних речовин (**антигенів**) природного чи штучного походження, що призводить до розвитку імунної відповіді. Теоретично антигеном може бути молекула будь-якої органічної речовини,

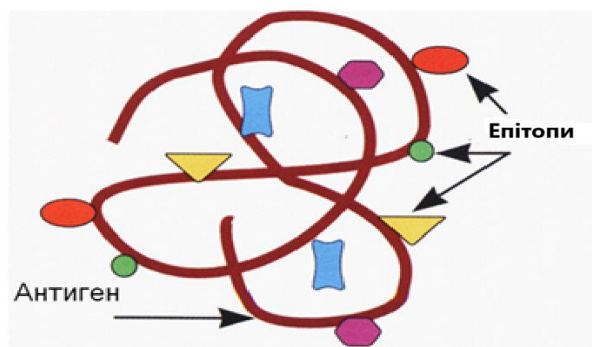


Рисунок 7.1 – Схематична будова антигена

як шкідливої для макроорганізму, так і нешкідливої. Зокрема, антигенами є компоненти та продукти життєдіяльності бактерій, грибів, найпростіших, вірусних частинок, організмів тварин і рослин.

Антигени не є однорідною структурою, вони мають реактивні ділянки, які називають антигенними детермінантами, або епітопами. Таких детермінант може бути кілька, причому однакової чи різної специфічності. Кількість епітопів визначає валентність АГ. Епітоп комплементарний активному

центру АТ або клітинному рецептору. До основних властивостей антигенів відносять чужорідність, антигенність, імуногенність та специфічність.

Чужорідність – здатність розпізнаватись імунною системою як чужорідне. Виняток становлять автоантигени – це структурно незмінені молекули, які утворюються в організмі у фізіологічних умовах, та продукти пошкоджених тканин (опікові, інфекційні, пухлинні та ін.). У нормі автоантигени не спричиняють реакції імунної системи внаслідок сформованої імунологічної толерантності (несприйнятливості) або через відсутність контакту тканин із клітинами імунної системи (тканини забар'єрних органів – тканини передньої камери ока, нервова тканина, ендокринні залози та ін.). У разі зриву толерантності або порушення цілісності біологічних бар'єрів (найчастіша причина – травма) компоненти імунної системи починають специфічно реагувати на автоантигени, продукуючи специфічні фактори імунітету (автоантитіла, клон автореактивних лімфоцитів). Від автоантигенів потрібно відрізняти неоантигени, що виникають в організмі внаслідок мутацій. Після модифікації молекули набувають рис чужорідності.

Під **антигенністю** розуміють потенційну здатність молекули антигену специфічно взаємодіяти з ефекторами імунної системи (антитіла, клон ефекторних лімфоцитів).

Імуногенність – потенційна здатність антигену викликати стосовно себе в макроорганізмі специфічну імунну відповідь певної інтенсивності.

Специфічністю називають здатність антигену індукувати імунну відповідь лише до певного епітопу.

За походженням розрізняють **екзогенні** (виникли поза організмом) та **ендогенні** (виникли всередині організму) антигени. Серед ендогенних на особливу увагу заслуговують автоантигени та неоантигени.

За хімічною природою епітопів розрізняють такі види антигенів: білкової (протеїди) й небілкової (полісахариди, ліпіди, ліпополісахариди, нуклеїнові кислоти та ін.) природи.

За молекулярною структурою поділяють на глобулярні (молекула має кулясту форму) та фібрилярні (форма нитки).

За ступенем імуногенності виділяють **повноцінні** та **неповноцінні**. Повноцінні антигени мають виражену антигенність та імуногенність, унаслідок цього імунна система реагує на їх введення виробленням факторів імунітету. Такі речовини зазвичай мають досить велику молекулярну масу (понад 10 кДа). Неповноцінні антигени, або гаптени, навпаки, не здатні в разі введення в нормальних умовах індукувати в організмі імунну відповідь, оскільки мають дуже низьку імуногенність. Найчастіше гаптенами є низькомолекулярні сполуки (молекулярна маса менше ніж 10 кДа). За певних умов імунна система макроорганізму може специфічно реагувати на гаптен як на повноцінний антиген і формувати імунну відповідь, але для цього необхідно штучно збільшити молекулу гаптена, з'єднавши її з досить великою білковою молекулою.

Антигени мікроорганізмів

У різних мікроорганізмів, що належать до однієї систематичної групи, розрізняють:

- групоспецифічні антигени, які трапляються в різних видів одного й того самого роду або родини;

- видоспецифічні в різних представників одного виду;

- типоспецифічні (варіантні) антигени в різних варіантів у межах одного й того самого виду.

Останні поділяють на серологічні варіанти, або серовари.

Серед бактеріальних антигенів розрізняють структурні антигени (Н, О, К) та вільнопродуковані антигени. Джгутикові антигени (Н) входять до складу бактеріальних джгутиків, хімічно складаються з білка флагеліну. Соматичний (О) антиген входить до складу клітинної стінки грамнегативних бактерій, хімічно є ліпополісахаридом. Капсульний (К) антиген складається з кислих полісахаридів (уронови кислоти) та входить до складу капсули. У збудника черевного тифу та інших ентеробактерій, які мають високу вірулентність, можна виявити особливий варіант капсульного антигену. Його називають антигеном вірулентності, або Vi-антигеном. Виявлення цього антигену чи специфічних щодо нього антитіл має велике діагностичне значення. Екзотоксини та екзоферменти бактерій також мають повноцінні антигенні властивості.

Антигени вірусів: суперкапсидні антигени, поверхневі – оболонкові, білкові та глікопротеїдні антигени, капсидні – оболонкові, нуклеопропротеїдні (серцеві) антигени.

Ксеноантигени – антигени тканин і клітин, що відрізняються від реципієнта на видовому рівні.

Алоантигени – антигени тканин і клітин, що відрізняються на внутрішньовидовому (індивідуальному) рівні.

Антигени людини. В організмі людини виділяють безліч різноманітних антигенів. З огляду на їх клінічне значення розрізняють такі групи антигенів:

- антигени груп крові;
- антигени гістосумісності;
- пухлиноембріональні антигени.

Антигени груп крові людини визначаються на мембрані еритроцитів, тому їх називають «еритроцитарні антигени» (існує понад 250 видів). Найбільш важливе клінічне значення мають антигени системи АВ0 та Rh (резус-фактор), які беруть до уваги під час проведення гемотрансфузії, пересадження органів і тканин, попередження та лікування імуноконфліктних ускладнень вагітності. У системі антигенів АВ0 виділяють три варіанти антигенів, що розрізняються за будовою вуглеводної частини: Н, А та В. Визначають групову належність пацієнта за системою антигенів АВ0 в реакції аглютинації – еритроцити пацієнта тестуються специфічними груповими антисироватками.

Другою системою еритроцитарних антигенів є система резус (Rh) – так звані резус-антигени або резус-фактори. Ці є термолабільним ліпопротеїдом. Виділяють шість різновидів цього антигену. В разі вагітності «резус-негативної» матері «резус-позитивним» плодом може розвинути «резус-конфлікт». Цей патологічний стан пов'язаний із продукуванням антирезусних антитіл, здатних спричинити імунологічний конфлікт, який призводить до невиношування плода або виникнення гемолітичної хвороби новонародженого. Крім того, його молекула недостатньо зручна для взаємодії з антитілами. Тому «резус-антигени» визначають на мембрані еритроцитів у реакції непрямой аглютинації (реакція Кумбса).

Антигени гістосумісності – містяться на цитоплазматичних мембранах практично всіх клітин макроорганізму. Більшість із них належить до системи головного комплексу гістосумісності, або МНС (Major Histocompatibility Complex). Антигени гістосумісності відіграють ключову роль у здійсненні специфічного розпізнавання «свій – чужий» та індукції набутої імунної відповіді. Вони визначають сумісність органів і тканин під час трансплантації в межах одного виду, генетичну рестрикцію (обмеження) імунного реагування та інші ефекти. Антигени МНС мають складну структуру та високу поліморфність. За хімічною природою вони є глікопротеїдами, які знаходяться на цитоплазматичній мембрані клітин. Розрізняють два основні класи молекул МНС. Умовно прийнято, що МНС I класу індукуює переважно клітинну імунну відповідь, а МНС II класу – гуморальну імунну відповідь.

Антигени головного комплексу гістосумісності, розміщені на лейкоцитах, називають HLA (Human Leukocyte Antigen). Утворення HLA визначається генами, локалізованими відразу в декількох локусах короткого плеча 6-ї хромосоми.

CD-антигени знаходяться на мембранах клітин імунної системи. Ці маркерні молекули називають антигенами-кластерами диференціювання клітини (Cluster Differentiation). За хімічною структурою вони є глікопротеїдами. CD-антигени однакові в клітинах із подібними морфофункціональними характеристиками або однаковою стадією розвитку. CD-антигени використовують для виявлення відмінностей у групах клітин.

Т-лімфоцити мають на поверхні такі маркерні CD-антигени:

CD3 – маркер зрілих Т-лімфоцитів, забезпечує передавання сигналу від Т-клітинного антиген-специфічного рецептора (ТКР) до цитоплазми;

CD4 – маркер Т-хелперів, що бере участь у розпізнаванні антигенів, асоційованих із молекулами МНС II;

CD8 – маркер Т-кілерів (цитотоксичних лімфоцитів), що залучаються до розпізнавання антигену за участі молекул МНС I класу;

CD16 – маркер природних кілерів (NK-клітин);

CD19 – маркер прелімфоцитів і В-лімфоцитів, бере участь в активації В-лімфоцитів;

CD20 – маркер зрілих В-лімфоцитів.

Імунна відповідь є комплексом механізмів та реакцій, які умовно поділяють на дві категорії:

– вроджений, або неспецифічний, імунітет, який полягає в активації попередніх неспецифічних швидких захисних механізмів;

– адаптивний, або специфічний, імунітет, спрямований проти раніше розпізнаного специфічного мікроорганізму або антигену.

Вроджена імунна відповідь є першим механізмом захисту хазяїна в усіх багатоклітинних організмах. Вроджена імунна система є більш давньою, ніж набута, або адаптована, імунна відповідь. Вроджена імунна відповідь існує від народження та реалізується переважно на слизових оболонках. Активація вродженого імунітету не формує імунологічної пам'яті, але є обов'язковою умовою розвитку адаптивної імунної відповіді. Успішний вроджений імунний захист досягається двома шляхами: ідентифікацією цілей, таких як патогени, аномальні клітини, та одночасною взаємозв'язаною активацією гуморальних і клітинних механізмів, спрямованих на знешкодження патогенів.

Фактори вродженої імунної відповіді, задіяні в захисті організму, наведено в таблиці 7.1.

Таблиця 7.1 – Характеристика факторів уродженої імунної відповіді

Анатомо-фізіологічні	Клітинні	Гуморальні
<i>Механічні бар'єри:</i> шкіра, слизові оболонки дихальних шляхів та ШКТ. <i>Фізіологічні бар'єри:</i> температура тіла, рН, кашель, чхання, дефекація, нормальна мікрофлора тіла людини, секреті слізних, слинних залоз та ін.	Нейтрофіли. Макрофаги. Моноцити. Природні (натуральні) кілери	Білки гострої фази. Медіатори запалення. Система комплементу. Ферментні системи клітин (каталаза, глутатіон-пероксидаза та ін.). Пропердин. Лізоцим. Продукти розщеплення арахідонової кислоти (ейкозаноїди, лейкотрієни, тромбоксан, простагландини). Система кінінів (брадикінін, калідин). Інтерферони. Бактерицидна активність крові, вірусні інгібітори

Анатомо-фізіологічні бар'єри є першою лінією захисту, що повинна перешкоджати проникненню патогена в організм та забезпечувати його елімінацію, запобігаючи виникненню інфекційного процесу. Однак це відбувається не завжди. У таких випадках запускається друга лінія захисту, пов'язана з розвитком уродженої (неспецифічної) імунної відповіді. Одночасно з активацією факторів уродженого імунітету відбувається подія, що ілюструє зв'язок між уродженим та адаптивним імунітетом, – презентація антигену. Антигенпрезентувальні клітини (дендритні клітини, макрофаги В-лімфоцити), постійно наявні в бар'єрних тканинах, поглинають (фагоцитують) патогени або їх фрагменти й транспортують до регіонального лімфатичного вузла. В процесі транспортування в цих клітинах відбуваються розщеплення поглинених антигенів на фрагменти та їх взаємодія з молекулами МНС II. Утворені комплекси транслуються на поверхню антигенпрезентувальних клітин (АПК) та розпізнаються клітинами лімфоцитарного ряду.

Активация вродженої імунної системи ініціюється розчинними молекулами розпізнавання образів, які можуть експресуватися на клітинах уродженого імунітету, зв'язуватися з позаклітинним матриксом або циркулювати в крові у вигляді розчинних молекул. Однією з таких розчинних молекул розпізнавання образів є **манозов'язувальний лектин (MBL)**, що синтезується в печінці, нирках і секретується в кровообіг. Цей білок функціонує як опсонін та активує комплемент через лектиновий шлях комплементу. Лектиновий шлях також активується фіколінами, які структурно подібні до MBL і циркулюють у крові.

Антимікробні пептиди (АМП) – це захисні пептиди, що секретуються переважно фагоцитами та епітеліальними клітинами. Крім того, АМП впливають на клітинну міграцію, проліферацію, диференціацію, продукцію цитокінів, ангіогенез і загоєння ран, а також інші функції. До АМП відносять кателицидин, який вивільняється нейтрофілами та епітеліальними клітинами. Цей АМП має здатність убивати грамнегативні та грампозитивні бактерії, гриби й віруси. Він активує вивільнення цитокінів імунними клітинами. Іншим типом АМП є α -дефензини, що синтезуються нейтрофілами та клітинами Панета в шлунково-кишковому тракті, та β -дефензини, продуковані кератиноцитами. Дефензини мають антимікробну активність, індукують синтез цитокінів і хемокінів.

Активні форми кисню (АФК) та **реактивні проміжні продукти кисню (ROS)** виробляють клітини ссавців, зокрема фагоцити, є реакцією проти кількох мікробних патогенів. Ці молекули утворюються за допомогою активації ферментативного комплексу нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (NADPH) оксидази (NOX2) і вміщують супероксидний аніон (O_2^-), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал ($\cdot OH$), пероксинітрит ($ONOO^-$), хлорновату кислоту ($-OCl$).

Оксид азоту (NO) є реактивною азотною сполукою, утворюваною за допомогою окисного механізму, що включає катаболізм L-аргініну. Продукція NO за допомогою ферментативної дії індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) є одним з основних мікробіцидних механізмів, які фагоцитарні клітини використовують проти патогенів. Як і АФК, NO може брати участь у запаленні та процесі його регуляції.

Позаклітинні пастки ДНК є частиною вродженого імунітету й пов'язані з інфекційними процесами, алергічними та аутоімунними захворюваннями. Ці структури утворюються різними лейкоцитами, включаючи нейтрофіли, еозинофіли, моноцити та опасисті клітини. Їх називають NET, EET, MET і MCET відповідно. Позаклітинні пастки складаються з ДНК, гістонів і вмісту внутрішньоклітинних гранул, таких як еластаза, мієлопероксидаза (MPO), кателицидини, триптаза, катіонні білки та основний білок тощо. Ці пастки індукуються дією гранулоцитів /

колонієстимулювальний фактор макрофагів (GM-CSF), інтерферони, IL-8, C5a та LPS. Після формування позаклітинні пастки здатні зв'язуватися з мікробними патогенами та вбивати їх.

Система комплементу – це багатокомпонентна поліферментна система сироваткових білків, які в нормі перебувають у неактивному стані. За появи в організмі мікробних продуктів запускається процес, який називають активацією комплементу. Активація компонентів має каскадний характер, коли компоненти системи послідовно активують один одного. Вирізняють дев'ять основних компонентів системи комплемента, які позначають літерою «С» та відповідними номерами від С1 до С9. Активація системи комплементу може відбуватися трьома шляхами: класичним, лектиновим та альтернативним. У разі класичного шляху первинним активатором системи є комплекс антиген – антитіло, в разі альтернативного – активаторами є речовини бактеріальної природи: мембранні ліпополісахариди, ендотоксини бактерій та інші високомолекулярні речовини.

Лізоцим – білок, який секретується зі слиною, молоком, слізною рідиною. Лізоцим гідролізує міжмолекулярні зв'язки пептидоглікану та є активним стосовно грампозитивних бактерій.

Система інтерферонів – складається з білків, що забезпечують протимікробний та противірусний захист. α -Інтерферон виробляється лейкоцитами, β -інтерферон продукується фібробластами після контакту з вірусами, γ -інтерферон виробляється лімфоцитами та макрофагами, обробленими невірусними індукторами. Інтерферон підсилює цитотоксичну дію лімфоцитів, виявляє антипроліферативну та протипухлинну дію. Інтерферон діє через регуляцію синтезу нуклеїнових кислот і білків, активуючи синтез ферментів та інгібіторів, блокуючи трансляцію вірусів і РНК. Зазвичай він не рятує клітину, вже уражену вірусом, проте захищає сусідні клітини від вірусного інфікування.

Цитокіни – переважно вивільняються імунними клітинами (моноцитами, макрофагами й лімфоцитами). Про- та протизапальні цитокіни полегшують і пригнічують запалення відповідно. Запальні цитокіни класифікуються як IL, колонієстимулювальні фактори (CSF), IFN, TNF, TGF та хемокіни й виробляються клітинами переважно для залучення лейкоцитів до місця інфекції або пошкодження.

Таблиця 7.2 – Характеристика основних цитокінів

Цитокін	Основне джерело	Функція
IL-1 β	Макрофаги, моноцити	Прозапальний, проліферація, апоптоз, диференціація
IL-4	Т-хелпери	Протизапальний, проліферація Т- і В-лімфоцитів, диференціювання В-лімфоцитів
IL-6	Макрофаги, Т-клітини, адипоцити	Прозапальні, диференціювання, продукція цитокінів
IL-8	Макрофаги, епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини	Прозапальний, хемотаксис, ангиогенез
IL-10	Моноцити, Т- і В-лімфоцити	Протизапальний, пригнічення продукції прозапальних цитокінів
IL-11	Фібробласти, нейрони, епітеліальні клітини	Протизапальний, диференціювання, індукція протеїнів гострої фази
IL-12	Дендритні клітини, макрофаги, нейтрофіли	Прозапальний, диференціювання клітин, активація НК-клітин

Продовження таблиці 7.2

Цитокін	Основне джерело	Функція
TNF- α	Макрофаги, NK-клітини, CD4 ⁺ лімфоцити, адипоцити	Прозапальний, продукування цитокінів, проліферація клітин, апоптоз, протиінфекційний
IFN- γ	T-клітини, NK-клітини, NKT-клітини	Прозапальний, вроджений, адаптивний імунітет, протівірусний
GM-CSF	T-клітини, макрофаги, фібробласти	Прозапальний, активація макрофагів, підсилення функціонування нейтрофілів та моноцитів
TGF- β	Макрофаги, T-клітини	Протизапальний, пригнічення продукування прозапальних цитокінів

Запалення – це неспецифічний механізм, що формується в організмі у відповідь на інфекційне, фізичне або хімічне пошкодження з рекрутуванням лейкоцитів периферичної крові та білків плазми до місця пошкодження або пошкодження тканини. В цьому процесі відбувається збільшення кровотоку й проникності судин переважно на місцевому рівні. Збільшена проникність судин є наслідком ретракції ендотеліальних клітин, що забезпечує трансміграцію лейкоцитів і проникнення білків плазми (комплемент, фактори згортання крові, антитіла тощо) в позасудинний простір. Характер процесів запальної відповіді залежить від природи початкового стимулу та його значення в організмі, всі вони мають загальний механізм, який можна узагальнити таким чином: 1) рецептори клітин імунної системи розпізнають шкідливі стимули; 2) наслідком цього є активація шляхів запалення; 3) активовані клітини виділяють маркери запалення; 4) рекрутуються клітини, що відповідають за формування адаптивної імунної відповіді.

Патогенасоційовані молекулярні моделі (PAMP) – полісахариди та полінуклеотиди за своєю природою, й вони є спільними для кількох груп патогенів. Найбільш характерними молекулами PAMP є ліпополісахарид, ендотоксин, що міститься в мембранах грамнегативних бактерій, ліпотейхоєва кислота грампозитивних бактерій, бактеріальний флагелін, пептидоглікан, ssRNA і dsRNA вірусів, неметильована ДНК, маноза дріжджів, β -глюкани клітинної стінки грибів. PAMP можуть спричиняти запальну реакцію через активацію закодованих зародковими лініями рецепторів розпізнавання патернів (PRR), експресованих в імунних та неімунних клітинах. Деякі PRR також розпізнають різні ендогенні сигнали, що активуються під час пошкодження тканини або клітини, й відомі як пов'язані з небезпекою молекулярні патерни (DAMPs). DAMP є біомолекулами хазяїна, які можуть ініціювати та підтримувати неінфекційну запальну відповідь. Ці запальні компоненти, що вивільняються з пошкоджених клітин, включають нуклеїнові кислоти, внутрішньоклітинні білки, компоненти позаклітинного матриксу, окиснені ліпіди, кристали, такі як сечова кислота, діоксид кремнію, β -амілоїд і холестерин. Однією з відмінностей між PAMP і DAMP є те, що перші стимулюють синтез про-IL-1 β , але не його секрецію, тоді як другі стимулюють збірку інфламасоми з подальшою активацією каспази-1. Це також розщеплює про-IL-1 β на IL-1 β , що забезпечує його секрецію.

Класи сімейств PRR включають Toll-подібні рецептори (TLR), рецептори лектину С-типу (CLR), рецептори, подібні до гена ретиноєвої кислоти (RIG) і NOD-подібні рецептори (NLR). Ці рецептори кодуються зародковою лінією й не виявляють мінливості порівняно з рецепторами, задіяними в адаптивному імунітеті. Ця характеристика свідчить про те, що вроджений імунітет може ідентифікувати кластери мікроорганізмів, тоді як адаптивний імунітет може розрізняти різні антигени

одного мікроорганізму, що засвідчує те, що вроджений імунітет не є специфічним. Ще одна характеристика полягає в тому, що вроджена імунна відповідь не створює імунологічної пам'яті після розпізнавання збудника, тоді як адаптивний імунітет створює.

Toll-подібні рецептори (TLR1-10) – експресуються на поверхні клітин імунної системи та в цитоплазмі. Основні взаємодії TLR та їх лігандів такі: TLR1/TLR2 розпізнають триацильовані ліпopeптиди, TLR3 зв'язує дволанцюгову РНК (dsRNA), TLR4 розпізнає ліпополісахариди, TLR5 зв'язує флагелін, TLR2/TLR6 зв'язує діацильовані ліпopeптиди та ліпотейхоєву кислоту (LTA), TLR4/TLR6 розпізнає окиснені ліпіди (OxLDL) та β -амілоїд, TLR7 і TLR8 відчують одноланцюгову РНК (ssRNA), а TLR9 розпізнає неметильовану CpG ДНК і гемозоїн.

Рецептори лектину С-типу (CLR) – вважають іншим основним сімейством PRR. Ці PRR розпізнають не лише фрагменти цукрів бактерій і грибів, а й молекули, пов'язані з мертвими або вмираючими клітинами. Це сімейство складається з двох груп: ті, які наявні на клітинній мембрані, й розчинні форми, які виділяються переважно імунними клітинами. Мембранні CLR включають лектин-1, який розпізнає β -глюкани, наявні в клітинах грибів; лектин-2, який розпізнає як структури з високим вмістом манози, так і α -манан; рецептори манози (MR), що розпізнають N-зв'язаний манан; DC-SIGN (рецептор на дендритних клітинах), який також розпізнає манан; і галектин-3, який розпізнає β -манозиди. Розчинні CLR є білками, структурно подібними до колагену. Вони зв'язують вуглеводи, наявні на стінці мікробної клітини. Ці розчинні молекули діють як опсоніни, і, крім того, вони індують лізис клітин-мішеней і діють як хемоприцягувальні молекули для лейкоцитів через активацію комплементу. Колектини включають MBL, який розпізнає манан, поверхнево-активні білки (SP), які сприймають олігосахариди, і фіколіні 1, 2 й 3, що зв'язують мікробні вуглеводи.

Пентраксини – висококонсервативні білки, які мають домен із п'яти субодиниць. Ця група CLR вміщує С-реактивний білок (CRP), сироватковий амілоїдний компонент Р і пентраксин 3 (PTX3). Ці розчинні молекули секретуються макрофагами та DC після активації через TLR та прозапальні цитокіни.

NOD-подібні рецептори (NLR) – внутрішньоклітинні PRR, які сприймають бактеріальні компоненти, включаючи пептидоглікани, що безпосередньо вводяться в цитоплазму. NLR включає кілька членів сімейства, таких як NOD (NOD 1–4), NLRP (NLRP 1–14) та IPAF. Ці молекули є регуляторами імунітету у відповідь на різноманітні патогени. NLR разом із білком AIM2, адапторним білком ASC і каспазою-1 утворюють інфламасому.

RIG-подібні рецептори (RLR) – це внутрішньоклітинний білок, здатний сприймати вірусну РНК під час реплікації вірусу. RIG-I складається з двох N-кінцевих доменів рекрутування каспаз (CARD) і домену РНК-гелікази. Після взаємодії зі своїм лігандом цей рецептор індукує вироблення противірусних цитокінів, таких як IFN, і таким чином модулює противірусну імунну відповідь.

Біологічно активні речовини (гістамін, лейкотрієни, компоненти позаклітинного матриксу), прозапальні цитокіни та хемокини індують хемотаксис та експресію молекул клітинної адгезії (CAM) в ендотелії та лейкоцитах. Ці молекули включають селектини, інтегрини, імуноглобуліноподібні молекули й кадгерини. Експресія цих молекул забезпечує взаємодію між лейкоцитами та ендотелієм і подальшу трансміграцію лейкоцитів у місці пошкодження. Першими клітинами, що рекрутуються в місці пошкодження, є нейтрофіли та мононуклеари.

Запальні подразники активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які потім активують вироблення медіаторів запалення. Первинні запальні стимули, включаючи мікробні продукти та цитокіни, такі як інтерлейкін-1 β (IL-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6) і фактор некрозу пухлини- α (TNF- α),

опосередковують запалення через взаємодію з TLR, рецептор IL-1 (IL-1R), рецептор IL-6 (IL-6R) і рецептор TNF (TNFR). Активація рецепторів запускає важливі внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, включаючи мітогенактивовану протеїнкіназу (MAPK), ядерний фактор каппа-В (NF-κB) і шляхи перетворювача сигналу та активатора транскрипції (STAT) кінази Януса (JAK). Перелічені стимулювальні сигнали активують запальні клітини, такі як макрофаги та адипоцити, й індукують продукцію запальних цитокінів, таких як IL-1β, IL-6, TNF-α, а також запальних білків і ферментів. Якщо запальна реакція не призупиняється, відбувається хронізація запального процесу.

Фагоцитоз – вважають одним із найважливіших процесів під час формування вродженої імунної відповіді. Як тільки фагоцити потрапляють у зону ураження, вони поглинають мікробні патогени та утворюють фагосоми. В середині клітині відбувається злиття фагосоми з лізосомами з утворенням фаголізосоми, де відбувається розщеплення («перетравлення») мікроорганізмів. Утворені при цьому пептиди зв'язуються з молекулами МНС та в подальшому експресуються на поверхні фагоцитів (АПК) і розпізнаються лімфоцитами. Фагоцитарний процес опосередковується цитоскелетом фагоцитувальних клітин, а також ендоцитарними та сигнальними рецепторами (PRR), що активують TLR, NLR, CLR і RIG-I-подібні рецептори. Ця взаємодія додатково генерує внутрішньоклітинний сигнал, який запускає синтез та вивільнення прозапальних цитокінів та інших ефекторних молекул.

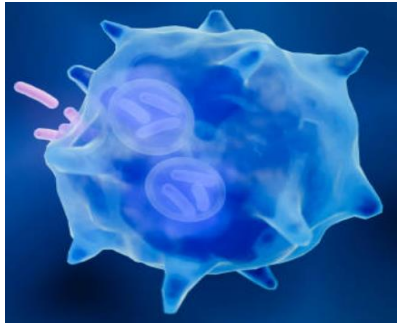
Інфламасома – це комплекс білків, що складається з каспази-1, ASC і NLR. Їх активація призводить до розщеплення про-IL-1β і про-IL-18 із подальшим дозріванням і секрецією цих цитокінів. Ці інтерлейкіни також індукують секрецію інтерферону γ та активують натуральні кілери. Далі відбуваються розрізання й інактивація інтерлейкіну-33, фрагментація ДНК та формування отворів у клітині, пригнічення ферментів гліколізу, активація біосинтезу ліпідів і секреція молекул, що сприяють відновленню тканин, таких як попередник інтерлейкіну-1α. Активація інфламасоми запускає запальний сигнальний каскад та призводить до піроптозу.

За своєю спрямованістю інфекційний імунітет може бути антибактеріальним, антитоксичним, противірусним, протигрибковим, протипротозойним.

Таблиця 7.3 – Вроджена (неспецифічна) імунна відповідь у питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Багато слизових оболонок людини продукують фермент, що спричиняє лізис бактерій. Його виявляють у слізній рідині, слині та слизу шлунково-кишкового тракту. Як його називають: 1) +лізоцим; 2) фібринолізин; 3) опсонін; 4) гіалуронідаза; 5) комплемент?	Лізоцим Серед перелічених гуморальних факторів уродженого імунітету лише лізоцим продукується на слизових оболонках
Який із нижченаведених медіаторів запалення має властивості ендогенного пірогену: 1) гістамін; 2) брадикінін;	Інтерлейкін-1 Усі перелічені біологічно активні речовини продукуються в разі розвитку запалення. Одним із клінічних проявів запалення є підвищення температури. Серед перелічених БАР лише

Продовження таблиці 7.3

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
3) +інтерлейкін-1; 4) серотонін; 5) тромбосан А?	інтерлейкін-1 спричиняє підвищення температури (пірогенний ефект). Цей фактор уродженого імунітету реалізується за допомогою активації фагоцитів, які переважно є продуцентами цього інтерлейкіну
У синтезі та виділенні медіаторів запалення бере участь низка клітин крові та сполучної тканини. Назвіть клітини, в яких синтезується інтерлейкін-1: 1) +макрофаги; 2) тромбоцити; 3) тканинні базофіли; 4) еозинофільні гранулоцити; 5) лімфоцити	Макрофаги Інтерлейкін-1 продукується багатьма клітинами. Однак основними його продуцентами є активовані макрофаги та кератиноцити
Під час субмікроскопічного дослідження клітини виявлено, що її цитоплазма містить багато лізосом, фагосом, піноцитозних міхурців. Інші органели розвинені помірно. Яку функцію може виконувати така клітина: 1) +фагоцитоз; 2) синтез ліпідів; 3) реабсорбцію іонів натрію; 4) синтез полісахаридів; 5) депонування іонів кальцію?	Фагоцитоз Лізосоми, фагосоми та піноцитозні міхурці є структурами клітини, залученими до внутрішньоклітинного перетравлювання твердих частинок (фагоцитозу). Їх наявність властива лише клітинам, здатним до фагоцитозу, і є ключовою ознакою фагоцитів 
У сироватці крові новонародженого виявлено антитіла до вірусу кору. Про наявність якого імунітету це свідчить: 1) +природного пасивного; 2) природного активного; 3) штучного пасивного; 4) штучного активного; 5) спадкового, видового?	Природного пасивного В організмі здорових новонароджених, які не хворіли інфекційними хворобами, можуть бути наявними антитіла. Ці антитіла новонароджені отримують від матері через плаценту або з молоком. Саме тому такий тип імунної відповіді є природним пасивним. Формування такого типу імунної відповіді відбувається без контакту імунної системи з антигеном та без її активації
Пацієнтові, який звернувся до травмпункту у зв'язку з травмою, отриманою під час роботи на присадибній ділянці, лікар призначив введення правцевого анатоксину. Який імунітет сформується в цього пацієнта після введення препарату: 1) +антитоксичний активний; 2) антитоксичний пасивний; 3) антимікробний активний; 4) антимікробний пасивний; 5) нестерильний?	Антитоксичний активний Уведення антигенів (інактивованого токсину) призводить до активації імунної системи пацієнта та продукування специфічних антитоксичних антитіл (формування антитоксичного активного імунітету)

Тема 8 Адаптивна імунна відповідь

Специфічна (адаптивна) імунна відповідь – це сукупність процесів, що відбуваються в імунній системі у відповідь на введення антигену (чужорідних білковмісних сполук). Розвиток адаптивної (специфічної) імунної відповіді відбувається декількома фазами: індуктивною, проліферативною, продуктивною (ефекторною) та імунологічною пам'яттю. Всі фази тісно пов'язані одна з одною й регулюються цитокінами. Індуктивна фаза полягає в активації та формуванні виконавчих механізмів адаптивного імунітету та реалізується в перші сім діб після появи патогена в організмі. У цей час основну захисну роль відіграють реакції вродженого імунітету. Поступово вони беруть основне навантаження в захисті організму.

Таблиця 8.1 – Стадії адаптивної імунної відповіді

Стадія імунної відповіді	Клітина, задіяна в розвитку стадії	Імунологічний процес
Стадія індукції (аферентна)	Макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити	Процесинг і презентація антигену
Імунорегуляторна стадія	АПК, Т-лімфоцити	Активация та взаємодія імунорегуляторних клітин, проліферація і диференціювання T_H0 у T_H1 / T_H2
Ефекторна стадія	Плазматична клітина / Т-кілери / Т-хелпери ГУТ	Антитілоутворення / цитоліз / імунний фагоцитоз
Імунологічна пам'ять	У клітині пам'яті	Накопичення клітин пам'яті

Початок специфічної (адаптивної) імунної відповіді пов'язаний із взаємодією імунних клітин з антигеном у місці його проникнення. Найчастіше такий контакт відбувається в бар'єрних тканинах, що контактують із зовнішнім середовищем – на слизових оболонках дихального, уrogenітального, травного трактів, шкірі. На початковому етапі розвитку імунної відповіді здійснюється розпізнавання антигену рецепторами антигенпрезентуючої клітини (АПК), якими можуть бути макрофаги, дендритні клітини, В-лімфоцити. Потім відбуваються поглинання антигену та його внутрішньоклітинне оброблення – процесинг (протеоліз антигену та формування імуногенного комплексу МНС I – епітоп, або МНС II – епітоп). Фіналом цього етапу імунної відповіді є презентація (представлення) імуногенного комплексу на зовнішній мембрані АПК клітинам лімфоцитарного ряду.

Адаптивний імунітет використовує ефекторні механізми вродженого імунітету, надаючи їм специфічності та посилюючи їх за допомогою контактних міжклітинних взаємодій і стимулювальної дії цитокінів.

Адаптивна імунна відповідь (імунітет) може бути первинною за першої зустрічі з антигеном та вторинною, що виникає в разі повторного потрапляння антигену. Відмінності в характері первинної та вторинної імунних відповідей можна простежити за кількістю, ізотиповим складом і рівнем специфічності утворених в організмі антитіл (імуноглобулінів).

За первинної імунної відповіді в перші три доби після потрапляння до внутрішнього середовища організму конкретного антигену кількість специфічних щодо нього антитіл / клітин-ефекторів зростає повільно. Це можна пояснити тим, що певний час витрачається на процесинг антигену, переміщення клітин, установлення міжклітинних контактів, утворення клонів Т-хелперів, а потім клонів ефекторних лімфоцитів. Коли клони вже утворені, завдяки значній кількості ефекторних клітин відбувається

швидко знешкодження антигену. Вираження первинної імунної відповіді досягає максимуму до кінця першого тижня від початку інфікування та зберігається впродовж двох тижнів.

У разі вторинної імунної відповіді (за повторного потрапляння того самого антигену) перший етап (формування клонів) скорочується до декількох годин, оскільки клони утворюються зі збережених після первинної імунної відповіді клітин пам'яті. Відповідно в організмі відразу спостерігається швидке логарифмічне зростання титру антитіл, який може досягати максимуму вже на 3-тю–5-ту доби. Потім у міру зростання титру відбувається збільшення відсоткового вмісту IgG, що становить більше ніж 99 %. Особливості розвитку імунної відповіді визначаються природою й локалізацією патогенів. Залежно від цього може сформуватися три основних типи імунної відповіді, наведені на рисунку 8.1. Однак подібний поділ адаптивної імунної відповіді на типи відповідно до характеру ефекторних механізмів є штучним. В організмі зазвичай одночасно формується декілька варіантів ефекторних механізмів із переважанням якогось одного.

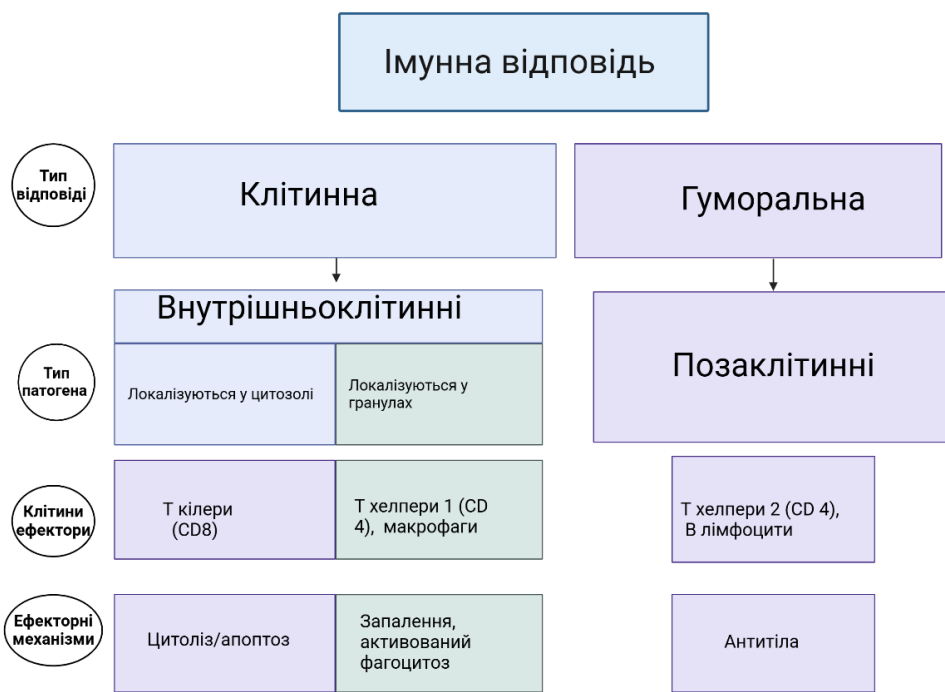


Рисунок 8.1 – Типи імунної відповіді

Для імунної відповіді **гуморального типу** ефекторним механізмом є утворення антитіл – специфічних білків (імуноглобулінів), що синтезуються під впливом певного антигену плазматичними клітинами й специфічно з ним реагують. Механізм формування адаптивної імунної запускається розчинними формами антигенів (токсини, ферменти, віруси) та опосередковується утворенням специфічного клону Тх2-клітин. Т-хелпери 2-го типу синтезують ІЛ 4, 5, 6, 13 та запускають проліферацію й диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини. Останні синтезують специфічні білки – імуноглобуліни.

Молекули імуноглобулінів (Ig) складаються з мономерів. Кожний мономер складається з двох важких (H) та двох легких (L) амінокислотних ланцюгів, з'єднаних дисульфідними зв'язками. Залежно від будови H-ланцюгів виділяють п'ять класів антитіл – γ -ланцюг у IgG, α -ланцюг у IgA, μ -ланцюг у

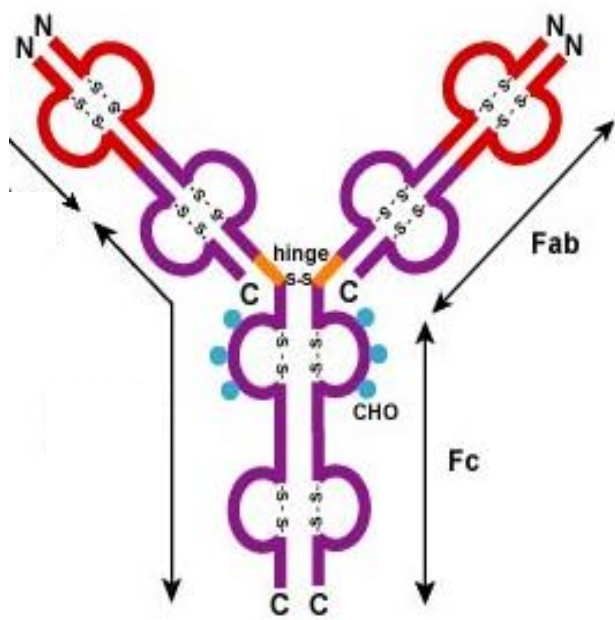


Рисунок 8.2 – Схематична будова антитіла

напіврозпаду становить близько 3–4 тижнів. Це основний клас імуноглобулінів, які захищають організм від бактерій, токсинів та вірусів. У найбільшій кількості IgG виробляються на стадії одужання після інфекційного захворювання та за вторинної імунної відповіді. Лише IgG здатні транспортуватися через плаценту від матері до плода (проходити через плацентарний бар'єр) та забезпечувати захист материнськими антитілами плода та новонародженого.

IgM – пентамери, що мають низьку авідність та афінність. Це антитіла, які виробляються лише за первинної імунної відповіді. Наявність IgM у новонароджених є показником внутрішньоутробного зараження (краснуха, ЦМВ, токсоплазмоз). Ці антитіла не проходять через плацентарний бар'єр. Концентрація IgM у крові становить від 0,5 г/л до 2,0 г/л, а період напіврозпаду – близько одного тижня. IgM здатні аглютинувати бактерії, нейтралізувати віруси, активувати комплемент, активізувати фагоцитоз, зв'язувати ендотоксини грамнегативних бактерій.

IgA бувають двох типів: сироваткові IgA (мономер) та секреторні IgAs (димери й тримери). Концентрація сироваткових IgA становить 1,4–4,2 г/л. Секреторні IgAs містяться в слині, травних соках, секреті слизової оболонки носа, молочиві. Вони є першою лінією захисту слизових оболонок, забезпечуючи їх місцевий імунітет. Основна роль IgA – забезпечення місцевого імунітету слизових оболонок. Вони перешкоджають прикріпленню бактерій до слизових оболонок, забезпечують транспорт полімерних імунних комплексів з IgA, нейтралізують ентеротоксин, активують фагоцитоз та систему комплементу.

IgE – мономер, основна роль якого полягає в участі в алергічних реакціях. Рівень IgE у сироватці крові дуже низький за відсутності антигенної стимуляції, однак їх кількість значно зростає в разі алергічних станів, гельмінтозів. Цю особливість використовують як маркер цих патологічних станів.

Мономери IgD виявляють на поверхні лімфоцитів, що диференціюються. Вважають, що IgD беруть участь у розвитку антиідіотипної відповіді та аутоімунних процесах.

Імуноглобуліни мають, як і інші білки, добре виражені антигенні детермінанти. Їх умовно поділяють на:

IgM, σ -ланцюг у IgD, ϵ -ланцюг IgE. Кожний ланцюг Ig має дві ділянки: постійну (послідовність амінокислот залишається незмінною) та варіабельну (характеризується великою мінливістю амінокислот).

Функції імуноглобулінів:

- 1) нейтралізують токсини, віруси;
- 2) опсонізують та опосередковано підсилюють процес фагоцитозу;
- 3) запускають процес активації комплементу;
- 4) ініціюють вивільнення медіаторів запалення (серотоніну та гістаміну) з базофілів та опасистих клітин.

Характеристика основних класів імуноглобулінів

IgG – мономери, концентрація в крові яких коливається від 8 г/л до 17 г/л, а період

- видові – дозволяють відрізнити антитіла одного й того самого класу, синтезовані в організмах різних видів;
- ізотипові, що відрізняють антитіла різних класів, синтезовані в одному організмі;
- алотипові, що забезпечують відмінність антитіл одного й того самого класу, синтезованих різними особами одного виду;
- ідіотипові, розміщені на варіабельних доменах легких і важких ланцюгів та дозволяють відрізнити антитіла, що мають різну специфічність, тобто вироблені у відповідь на дію різних антигенів або навіть різних антигенних детермінант одного полівалентного антигену.

Антитіла, синтезовані у відповідь на стимуляцію власними антигенами організму, називають автоантитілами. Вони представлені IgG та IgM. Фіксуючись на клітинах організму, вони можуть спричиняти їх пошкодження комплементом та фагоцитами і призводять до розвитку автоімунної реакції й патології. Низькі концентрації автоантитіл постійно наявні в організмі. Вони виконують регуляторні й транспортні функції (автоімунні реакції) та не спричиняють розвитку патологічного процесу.

Інша класифікація антитіл ґрунтується на їх походженні, передбачає поділ на гомоантитіла (алоантитіла) – антитіла іншої особини свого ж виду, та гетероантитіла (ксеноантитіла) – антитіла особини іншого виду. Залежно від антигенів, які спричинили їх утворення, антитіла прийнято поділяти на імунні та нормальні (природні). Нормальні антитіла утворюються в організмі без впливу антигену, з яким вони можуть специфічно взаємодіяти.

Для **клітинної імунної відповіді** характерна участь клітин-ефекторів. Залежно від типу клітин, задіяних на фінальному етапі імунної відповіді, розрізняють два типи клітинної імунної відповіді:

- запальний тип, або гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ);
- цитотоксична відповідь.

Формування адаптивної клітинної імунної відповіді ініціюється нерозчинними корпускулярними антигенами (бактерії, внутрішньоклітинні паразити). Реакції **цитотоксичної** клітинної імунної відповіді формуються у відповідь на вірусні інфекції, пухлини, трансплантати. Основними ефекторними клітинами є цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8⁺-клітини). Активація, проліферація та диференціювання цитотоксичних лімфоцитів розпочинаються з презентації епітопів на поверхні АПК (макрофагів або дендритних клітин) у комплексі з антигенами головного комплексу гістосумісності МНС II класу Т-хелперами 0. Наслідком такого розпізнавання є синтез Тх0 IL2. Молекули цього інтерлейкіна адсорбуються на рецепторах Т-кілера попередника та спричиняють їх проліферацію й диференціювання в зрілі цитотоксичні лімфоцити або Т-кілери (CD8⁺-лімфоцит). Зрілі Т-кілери розпізнають антиген на клітинах-мішенях у комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності МНС II класу та спричиняють їх руйнацію двома шляхами (некроз або апоптоз). Частина Т-кілерів стає клітинами пам'яті й відіграє важливе значення у вторинній імунній відповіді. Такий механізм імунна система використовує під час боротьби з пухлинними клітинами та в разі відторгнення чужорідного трансплантата. Він може брати участь у розвитку автоімунної патології (цукровий діабет I типу та ін.).

Наступною формою клітинної імунної відповіді є **запальний тип**, або реакція гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ). Ця форма клітинної імунної відповіді виникає на корпускулярні внутрішньоклітинні антигени (туберкульоз, бруцельоз, туляремія, чума, сибірська виразка). Реакція цього типу виникає на антигени, які локалізуються у фаголізосомах макрофагів та є недоступними для антитіл і Т-кілерів. У разі первинного потрапляння антигену в інтактний організм утворюються

сенсibiliзовані Тх1 (запальні Т-лімфоцити). За повторного проникнення того самого антигену зрілі Тх1 вступають у реакцію розпізнавання цього антигену через 24–48 годин. Результатом розпізнавання є активна продукція Тх1-хемотаксичних факторів (ІФН-Ү, лімфотаксин, МІФ), які стимулюють накопичення макрофагів у зоні запалення, що призводить до підвищення бактерицидної активності цих клітин і формування нового фактору – оксиду азоту та його похідних (завдяки експресії макрофагами індукцiбельної NO-синтази). Це стимулює руйнування внутрішньоклітинних патогенів активованими макрофагами, які завершують елімінацію патогенів за допомогою активованого фагоцитозу. Цей тип реакції є основою багатьох алергічних, інфекційних, автоімунних захворювань.

Окремим варіантом реагування імунної системи на антигени є формування **імунологічної толерантності** – стану, що характеризується «терпимістю» імунної системи щодо чужорідних для неї антигенів. Імунологічна толерантність – явище, протилежне імунологічній пам'яті. В цьому разі у відповідь на повторне введення антигену замість енергичного швидкого вироблення імунітету організм формує ареактивність (відсутність імунної відповіді) до антигену.

Толерантність є специфічною, оскільки формується лише до того антигену, з яким організм стикався. Вона може бути повною або частковою, може стосуватись одного типу імунної відповіді або одночасно декількох (гуморальної відповіді чи запального типу). Толерантність буває вродженою (природною) та набутою. Прикладом уродженої толерантності є відсутність реакції імунної системи на власні антигени. Встановлено, що на розвиток толерантності впливають вік організму, ступінь чужорідності антигену для даного організму, доза антигену, тривалість його перебування в організмі. Набуту толерантність можна сформувати введенням в організм толерогенів. Ними можуть бути практично всі антигени, проте найбільшу толерогенність мають полісахаридні антигени, оскільки вони меншою мірою метаболізуються в організмі. Низькомолекулярні антигени мають більшу толерогенність, ніж високомолекулярні антигени.

Механізми толерантності різноманітні: розвиток функціональних змін Т- та В-лімфоцитів, швидке зв'язування антигену антитілами та виведення його з організму, елімінація з організму клонів лімфоцитів, що реагують на власні антигени. Отже, основою імунологічної толерантності є або нормальні звичайні механізми функціонування імунної системи (Т-супресія, реакція антиген – антитіло), або причини, створені в експериментальних умовах (блокада рецепторів, пригнічення ефекторних клітин).

Таблиця 8.4 – Адаптивна імунна відповідь у питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У людини під дією мутагенного фактору з'явилася велика кількість мутантних клітин, проте більшість із них були розпізнані та знищені клітинами: 1) +Т-лімфоцитами-кілерами; 2) плазмобластами; 3) Т-лімфоцитами-супресорами; 4) В-лімфоцитами; 5) стовбуровими	Т-лімфоцитами-кілерами Т-кілери є ефекторними клітинами, які відповідають за реалізацію цитотоксичного типу імунної відповіді. Цей тип імунної відповіді формується у відповідь на контакт із видозміненими власними антигенами (пухлинні клітини, вірус-інфіковані клітини та клітини трансплантата)

Продовження таблиці 8.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У хворого 34 років після перенесеної кишкової інфекції, спричиненої сальмонелами, стали згасати симптоми захворювання. Імуноглобуліни якого класу будуть виявлені в крові хворого в період реконвалесценції: 1) +IgG; 2) IgA; 3) IgD; 4) IgE; 5) IgM?	IgG Цей тип імуноглобулінів під час формування первинної імунної відповіді з'являється в період реконвалесценції та виявляється в сироватці крові
Серед лімфоцитів розрізняють популяцію клітин, що мають мембранні рецептори до IgM, під впливом специфічних антигенів активуються, мітотично розмножуються, диференціюються в плазматичні клітини, що виробляють антитіла (імуноглобуліни). Як називають ці клітини: 1) +В-лімфоцити; 2) Т-лімфоцити пам'яті; 3) Т-лімфоцити-супресори; 4) Т-лімфоцити-кілери?	В-лімфоцити Попередниками плазматичних клітин є В-лімфоцити, які під впливом антигенної стимуляції диференціюються в антитіло, продукуючи клітини (плазмоцити)
У пацієнта з клінічними ознаками первинного імунодефіциту виявлено порушення функції антиген-презентації імунокомпетентним клітинам. Дефект структур яких клітин можливий у цьому разі: 1) +макрофагів; 2) О-лімфоцитів; 3) Т-лімфоцитів; 4) фібробластів; 5) В-лімфоцитів?	Макрофагів Презентація антигену в організмі здійснюється переважно макрофагами
Підозрюючи туберкульоз, хворій дитині зробили пробу Манту. Через 24 години на місці введення алергену з'явилися припухлість, гіперемія й болісність. Які основні компоненти визначають цю реакцію організму: 1) +мононуклеари, Т-лімфоцити й лімфокіни; 2) гранулоцити, Т-лімфоцити та IgG; 3) В-лімфоцити, IgM; 4) макрофаги, В-лімфоцити й моноцити; 5) плазматичні клітини, Т-лімфоцити та лімфокіни?	Мононуклеари, Т-лімфоцити й лімфокіни Збудник туберкульозу спричиняє незавершеність фагоцитозу, що дає йому змогу для внутрішньоклітинного перебування. Наслідком цього є формування специфічної імунної відповіді запального клітинного типу. Цей тип реалізується із залученням мононуклеарів, Т-лімфоцитів і лімфокінів та є основою для проведення діагностичних шкірно-алергічних проб. Однією з таких проб є реакція Манту, яка за наявності специфічної сенсibilізації туберкульозними антигенами проявляється у вигляді місцевої запальної реакції

Продовження таблиці 8.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Коли чужорідний агент потрапляє в організм, синтез двох класів імуноглобулінів починається майже паралельно, але в одного з них зростання й зниження кількості концентрації відбувається швидше. Які це два класи імуноглобулінів: 1) +IgM і IgG; 2) IgM і IgD; 3) IgA і IgG; 4) IgA і IgD; 5) IgG і IgD?	IgM і IgG IgM, IgG є класами антитіл, які продукуються майже одночасно у відповідь на потрапляння антигенів. Однак через 2–3 тижні від початку захворювання концентрація IgM зменшується
У новонародженої дитини підвищена чутливість до інфекцій. Який імуноглобулін проникає через плацентарний бар'єр і забезпечує гуморальний імунітет немовлят: 1) +IgG; 2) IgA; 3) IgD; 4) IgE; 5) IgM?	IgG IgG – єдиний клас антитіл, здатних проникати через плацентарний бар'єр

Тема 9 Практичне застосування імунологічних реакцій із діагностичною метою

Здатність імунної системи формувати специфічні імунні ефекторні механізми та відмінності щодо характеру первинної й вторинної імунної відповіді дозволяють застосовувати ці ознаки для діагностики інфекційних захворювань.

Діагностика інфекційних захворювань базується на специфічності взаємодії антигену та ефекторних клітин або антитіл. Найчастіше діагностика інфекційних захворювань базується на утворенні гуморальної імунної відповіді та специфічності взаємодії антигенних детермінант з антигензв'язувальними ділянками антитіл. Вирішальним моментом у реалізації такої взаємодії є комплементарний збіг просторових конфігурацій цих елементів молекул, тобто антигенна детермінанта (епітоп) повинна точно відповідати формі ніші між варіабельними доменами важкого й легкого ланцюга антитіла. Ця взаємодія може бути відтворена в лабораторних умовах *in vitro* під час проведення серологічних реакцій.

Серологічні реакції – це реакції між антигенами та відповідними до них специфічними антитілами. За допомогою серологічних реакцій можна визначити кількість специфічних до певного антигену антитіл у сироватці крові або ж навпаки за допомогою відомих антитіл установити наявність та кількість певних антигенів у досліджуваному матеріалі.

Залежно від механізмів і зовнішніх проявів серологічні реакції умовно поділяють на прості та складні. У простих реакціях використовують лише два компоненти – антитіла та антигени. У складних серологічних реакціях, окрім антигену та антитіла, додатково застосовують спеціальну «реакційну систему» (трикомпонентні, багатокомпонентні серологічні реакції). Під час взаємодії антитіла з корпускулярними антигенами (бактерії, тваринні клітини) виникають видимі неозброєним оком зміни (лізис клітин або утворення аглютинату). Якщо з антитілом з'єднуються розчинні (дрібнодисперсні) антигени, то утворювані комплекси можуть бути виявлені в результаті попередньої адсорбції антитіл (антигенів) на корпускулярних речовинах (еритроцитах, частинках вугілля, інших компонентах). Усі серологічні реакції проводять із застосуванням матеріалу від хворого й діагностичних препаратів. Залежно від їх складу діагностичні препарати поділяють на антитільні та антигенні.

Таблиця 9.1 – Типи діагностичних препаратів та їх використання

Антитільні	Антигенні
<i>Моноклональні антитіла</i> – використовують для визначення антигенів, клітин, тканин та їх продуктів (диференціювальні антигени, пухлинні антигени, антигени АВО, HLA та ін., діагностика лейкозів і т. ін.)	<i>Антиген</i> – діагностичний препарат, до складу якого можуть входити корпускулярні або розчинні антигени – суспензії бактеріальних клітин, їх лізати, білкові або полісахаридні речовини, екстракти з нормальних та патологічно змінених тканин
<i>Аглютинувальна сироватка</i> – діагностичний препарат, використовуваний у бактеріологічному методі діагностики, реакції аглютинації на склі	<i>Діагностикум</i> – діагностичний препарат, що містить завись убитої чистої культури мікроорганізмів; використовують у серологічному методі діагностики, реакції розгорнутої аглютинації
<i>Люмінесціювальна сироватка</i> – містить антитіла, мічені флуорохромом. Ї	<i>Еритроцитарний діагностикум</i> – містить еритроцити барана, на яких фіксовані молекулярні
Використовують у мікроскопічному методі	АГ певної специфічності. Цей препарат

Продовження таблиці 9.1

Антитільні	Антигенні
діагностики, реакція імунофлуоресценції	використовують у серологічному методі діагностики, реакції непрямой гемаглютинації
<i>Преципітувальна сироватка</i> – містить антитіла проти відомого розчинного антигену. Використовують у бактеріологічному методі діагностики, реакції преципітації в гелі та експрес-діагностиці, реакції кільцепреципітації	<i>Алерген</i> – діагностичний препарат, що містить бактеріальні антигени, його використовують для проведення діагностичних шкірно-алергічних проб
<i>Антитоксична сироватка</i> – містить антитіла, які знешкоджують токсини бактерій. Застосовують у біологічному методі діагностики, реакції нейтралізації	
Гемолітична сироватка – містить антитіла до еритроцитів барана. Застосовують у серологічному методі, реакція зв'язування комплементу	

Антитільні діагностичні препарати – можуть бути виготовлені за допомогою імунізації тварин (кролі) специфічним антигеном. Антигенні діагностичні препарати отримують із мікроорганізмів або їх продуктів після оброблення. Залежно від видимих ознак позитивної реакції розрізняють такі типи діагностичних серологічних реакцій:

- реакції аглютинації (пряма та непряма) – склеювання великих (корпускулярних) антигенів з утворенням агломератів;
- реакції преципітації – осадження дрібнодисперсних антигенів із колоїдних розчинів з утворенням преципітату;
- реакції нейтралізації антигену з втратою ним токсичності (біопатогенності);
- реакції за участі комплементу;
- реакції з використанням мічених антитіл або антигенів (застосовують флуоресціювальні, ферментні, радіоактивні мітки).

Антигенні діагностичні препарати (діагностикуми, антигени) – застосовують для виявлення й титрування антитіл у сироватці крові хворих (для серодіагностики). Антигенні діагностичні препарати можуть бути утворені суспензією вбитих мікроорганізмів або розчинними антигенними фракціями.

Алергени є антигенними діагностичними препаратами, призначеними для діагностики алергічних станів інфекційної та неінфекційної природи (В- або Т-залежних реакцій гіперчутливості). Алергени умовно поділяють на інфекційні (бактеріальні, грибові) та неінфекційні (епідермальні, інсектні, побутові, харчові, рослинні, професійні та ін.). Використання алергенів для діагностики інфекційних захворювань ґрунтується на утворенні підвищеної чутливості до певних патогенних мікроорганізмів (збудники бруцельозу, туберкульозу, туляремії, сибірки, сап, меліойдозу, орнітозу, актиномікозу, дерматомікозів). Для діагностики цих захворювань застосовують проведення шкірно-алергічних проб з алергенами, що мають відповідну назву, – бруцелін, туберкулін, тулярин, антраксин та ін.

Існують різні варіанти проведення серологічних реакцій, деякі з них є якісними, а деякі – кількісними.

Реакція аглютинації на склі (РА) – виконують на предметних скельцях або фарфорових пластинках із гладкою й ретельно знежиреною поверхнею для забезпечення розтікання реагентів. Цю реакцію застосовують для вивчення антигенних властивостей виділеної чистої культури бактерій та її ідентифікації. Для проведення РА необхідні чиста культура бактерій (невідомий антиген), аглютинувальна специфічна сироватка (відоме антитіло), 0,9 % розчин хлориду натрію. Завис чистої культури бактерій додають до зразків аглютинувальних сироваток і через певний час контакту реєструють утворення або відсутність аглютинату («пластівців»).

Розгорнута реакція аглютинації (РРА) – проводять у пробірках із кількома послідовними (серійними) розведеннями сироватки, до яких додають однакову кількість антигену. Цю реакцію застосовують для напівкількісного визначення кількості (титру) антитіл у сироватці крові, тобто для серологічної діагностики інфекційних захворювань. Інгредієнтами реакції є сироватка крові пацієнта, діагностикум, 0,9 % розчин хлориду натрію. У разі змішування інгредієнтів через дві години за умови позитивної реакції в пробірках утворюється осад. Важливим є не лише наявність осаду, а й те, в яких саме розведеннях сироватки (титрах) фіксується наявність реакції. Різні інфекційні захворювання діагностуються за різних діагностичних титрів (у разі бруцельозу – 1:200, туляремії – 1:100).

Реакція непрямой (пасивної) гемаглютинації (РНГА чи РПГА) – проводять із сироваткою крові пацієнта та еритроцитарним діагностикумом. РНГА зазвичай проводять у спеціальних пластмасових планшетах із лунками. Навантажені (сенсibilізовані) еритроцити склеюються за наявності специфічних антитіл та утворюють осад (гемаглютинат) у формі «парасольки». За негативної реакції сенсibilізовані еритроцити випадають в осад у формі «гудзика».

Реакція преципітації – базується на взаємодії антитіл (преципітинів) із розчинними антигенами (преципітиногенами) та появі преципітату у вигляді мутного кільця або ліній. На відміну від реакції аглютинації антиген для реакції преципітації обов'язково повинен бути в молекулярному вигляді. Реакцію преципітації можна проводити в рідкому (реакція кільцепреципітації) й твердому середовищах (реакція преципітації в гелі).

Реакція кільцепреципітації – відбувається в разі нашарування одного імунного реагенту на інший. При цьому в зоні контакту двох фаз утворюється преципітат у вигляді кільця. Найчастіше таку реакцію використовують для експрес-діагностики сибірки. Інгредієнтами реакції є екстракт досліджуваного матеріалу та преципітувальна сироватка.

Реакція преципітації в гелі (РП) – використовують для визначення токсигенності окремих штамів дифтерійних бактерій, виділених від хворих або бактеріоносіїв. Для цього на поверхню щільного елективного живильного середовища для коринебактерій поміщають стерильну смужку фільтрувального паперу просочену протидифтерійною антитоксичною сироваткою. По обидва боки вздовж паперової смужки на відстані 1,0 см від неї висівають досліджувані штами дифтерійної палички бляшками. Облік результату проводять через 24 і 48 годин інкубації за температури 37 °С. Якщо культура є токсигенною, то між смужкою паперу та зростаючою культурою утворюються білі лінії преципітації в результаті зустрічної дифузії антитоксичних антитіл і продукovanого культурою токсину. Дугоподібні утворювані лінії повинні бути ідентичними з лінією преципітату контрольної токсигенної культури (тест на ідентичність). У нетоксигенної дифтерійної культури такі лінії відсутні.

Реакція зв'язування комплементу (РЗК) – використовують переважно для серологічної діагностики інфекційних захворювань (виявлення антитіл у сироватці). Для проведення цієї реакції застосовують п'ять компонентів:

1) сироватку крові пацієнта, яку попередньо прогрівають на водяній бані за температури 56° упродовж 30 хвилин для інактивації власного комплементу;

2) антигени для РЗК;

3) комплемент – ліофілізована суміш сироваток морських свинок (сухий препарат промислового виготовлення);

4) гемолітичну сироватку – антитільний діагностичний препарат із відомим титром антитіл проти еритроцитів, яку виготовляють за допомогою імунізації кроликів еритроцитами барана;

5) еритроцити – одержують з дефібринованої крові барана.

У разі позитивної реакції відбувається зв'язування комплементу з комплексом «АГ – АТ» (діагностична система) з утворенням осаду з еритроцитів. У разі негативної реакції комплемент зв'язується з індикаторною системою «АГ – АТ» («гемолітична система – еритроцити барана»), що спричиняє гемоліз еритроцитів.

Реакції імунофлуоресценції (РІФ) – базується на здатності комплексів «антиген – антитіло» люмінесціювати та бути видимими в люмінесцентному мікроскопі. Компонентами реакції є люмінесціювальна сироватка, що містить АТ, мічені (кон'юговані) флуоресцентним барвником, та матеріал від хворих, який містить антигени. РІФ дозволяє виявляти: 1) мікроорганізми в чистих і змішаних культурах, у мазках-відбитках; 2) клітини, уражені вірусами та іншими мікроорганізмами; 3) Т- та В-лімфоцити, нормальні кілери та інші клітини імунної системи. Реакція імунофлуоресценції буває пряма й непряма. Реакція непрямой імунофлуоресценції дає змогу виявити специфічні антитіла у досліджуваній сироватці людини. Поява яскравого свічення у досліджуваному матеріалі при його вивченні під люмінесцентним мікроскопом свідчить про взаємодію антигенів зі специфічними антитілами.

Імуноферментний аналіз (ІФА) – серологічна реакція, що дозволяє виявляти антигени та антитіла в досліджуваному матеріалі. Цей метод базується на визначенні комплексу «антиген – антитіло» за допомогою фіксації на одному з компонентів реакції ферментативної мітки. Існує декілька варіантів ІФА: твердофазний (гетерогенний) і гомогенний із різними модифікаціями. Для проведення твердофазного ІФА щодо виявлення антигену використовують такі інгредієнти:

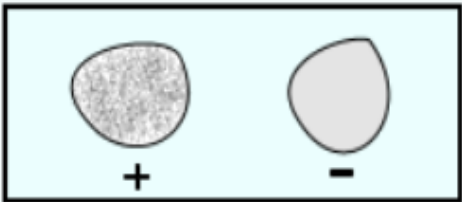
- специфічні антитіла, фіксовані на твердій фазі (поліестероли);
- досліджуваний антиген (матеріал від пацієнта);
- специфічну імунну сироватку, що містить антитіла проти досліджуваного антигену, мічені ферментом;
- субстрат до ферменту з хромогеном.

Реакцію проводять у поліестеролових планшетах, на дні лунок яких містяться сорбовані антитіла або антигени певної специфічності. В ці лунки вносять досліджуваний матеріал. У разі інкубації на твердій фазі утворюється комплекс «антитіло – антиген». Після інкубації лунки кілька разів промивають буферним розчином для видалення інгредієнтів, що не зв'язалися. Потім у лунки вносять мічені ферментом антитіла до досліджуваного антигену. Утворюється комплекс «антитіло – антиген – антитіло – фермент». Далі в лунки вносять суміш субстрату з хромогеном. У разі розщеплення субстрату ферментом утворюються сполуки, що окиснюють хромоген, і він із безбарвної форми переходить у забарвлену, що свідчить про позитивну реакцію. Ступінь інтенсивності забарвлення вмісту лунок свідчить про кількість утворених комплексів «антитіло – антиген». Кількість досліджуваних антигенів визначають за допомогою спектрофотометра. За негативної реакції колір хромогену в лунках не змінюється.

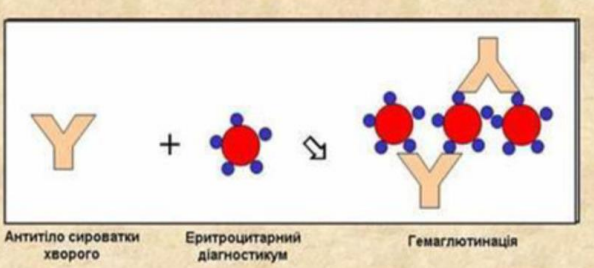
Радіоімунологічний аналіз (РІА) – це серологічна реакція, проведення якої ґрунтується на виявленні імунного комплексу за допомогою радіоактивної мітки, попередньо фіксованої до антитіл або антигенів. Найбільш широко використовують два різновиди РІА: радіоімунопреципітацію (РІП) та твердофазний радіоімунологічний аналіз (ТФ РІА). Як радіоактивну мітку застосовують три типи ізотопів: ^3H , ^{14}C , ^{125}I (або ^{131}I). Методика РІА полягає у формуванні радіоактивного імунного комплексу та подальшого кількісного або якісного виявлення радіоактивного компонента.

Реакція нейтралізації – може бути використана для ідентифікації патогенних мікроорганізмів та визначення їх кількості в аналізованих пробах. Реакцію проводять із використанням антитоксичних сироваток або моноклональних антитіл, специфічних по відношенню до конкретних видів або штамів мікроорганізмів. Досліджуваний матеріал змішують з антитілами та інкубують упродовж часу, необхідного для взаємодії антиген – антитіло. Після цього суміш уводять у живу тест-систему (тварини, культура клітин, курячі ембріони) та спостерігають за змінами. Для контролю застосовують уведення в таку саму тест-систему суміші нормальної сироватки та аналізованої проби. Порівнюючи стан тест-систем у досліді та контролі, роблять висновок про наявність або відсутність нейтралізації й відповідно про видову або штамову належність патогену.

Таблиця 9.2 – Практичне застосування імунологічних реакцій із діагностичною метою в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У процесі бактеріологічного дослідження випорожнень на середовищі Ендо вирости колонії червоного кольору з металевим блиском, які на склі аглютинувалися полівалентною ОК-сироваткою. Яким чином можна встановити патогенний варіант кишкової палички: 1) +за антигенними властивостями; 2) за морфологічними властивостями; 3) за токсигенними властивостями; 4) за фагочутливістю; 5) за культуральними властивостями?	За антигенними властивостями Відмінності між штамми одного й того самого виду можна виявляти за допомогою дослідження антигенних властивостей мікроорганізмів (набору специфічних рецепторів на поверхні клітини). Для цього проводять реакцію аглютинації на склі додаванням чистої культури досліджуваних мікроорганізмів до аглютинувальної сироватки 
На дослідження в бактеріологічну лабораторію було відправлено випорожнення хворої дитини грудного віку, з яких виділена культура ентеропатогенних кишкових паличок O55K59. На основі яких критеріїв виділена культура, віднесена до ЕПКП O55: 1) +антигенних властивостей; 2) морфологічних ознак; 3) культуральних ознак; 4) біохімічних властивостей; 5) визначення фаговару?	Антигенних властивостей Бактеріальні антигени (специфічні білки, які розпізнаються комплементарними до них антитілами) поділяють на соматичні (O), капсулярні (K), джгутикові (H). Існують різні варіанти одного антигену та різні їх комбінації, які записують за допомогою поєднання літер та цифр у назві штаму

Продовження таблиці 9.2

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Ефективна діагностика носійства збудників кишкових інфекцій ґрунтується на виявленні антитіл до певних антигенів бактерій у реакції непрямой гемаглютинації. Який стандартний препарат потрібно застосувати в цій реакції: 1) +еритроцитарні діагностикуми з адсорбованими антигенами бактерій; 2) еритроцити барана й гемолітичну сироватку; 3) антитіла проти імуноглобулінів основних класів; 4) моноклональні антитіла; 5) монорецепторні діагностичні сироватки?	Еритроцитарні діагностикуми з адсорбованими антигенами бактерій Реакція непрямой гемаглютинації базується на аглютинації еритроцитів, що відбувається завдяки взаємодії антитіл із фіксованими на еритроцитах антигенами мікроорганізмів 
У пацієнта з ознаками коліту виділена чиста культура бактерій, яка за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями належить до роду шигел. Яку з названих реакцій доцільно застосувати для серологічної ідентифікації культури: 1) +аглютинації з діагностичними сироватками; 2) зв'язування комплементу; 3) непрямой гемаглютинації; 4) преципітації; 5) затримки гемаглютинації?	Аглютинації з діагностичними сироватками Серологічна ідентифікація культур базується на вивченні антигенних властивостей збудників. Із цією метою використовують реакцію аглютинації на склі з діагностичними сироватками
У хворого з підозрою на ботулізм необхідно визначити тип екзотоксину, що циркулює в крові. Яка реакція може бути використана з цією метою: 1) +реакція нейтралізації; 2) реакція зв'язування комплементу; 3) реакція преципітації; 4) реакція пасивної гемаглютинації; 5) реакція гальмування гемаглютинації?	Реакція нейтралізації Основою реакції нейтралізації є взаємодія розчинного типу антигенів (токсин) зі специфічними антитілами. Для ідентифікації результату реакції застосовують живу тест-систему (тварин, культури клітин, курячі ембріони). У випадку позитивної реакції тест-об'єкт залишається неушкодженим

Тема 10 Використання імунної відповіді з профілактичною / лікувальною метою

Контроль за інфекційними захворюваннями, їх специфічна профілактика та лікування досягаються формуванням захисного імунітету в достатньої частини населення. Це можливо завдяки створенню активної та пасивної імунної відповіді, що забезпечуватиме захист від інфекційних збудників. Штучний активний імунітет формується внаслідок штучного введення антигенів та може зберігатися впродовж тривалого часу, іноді – впродовж усього життя. Штучний пасивний імунітет формують введенням готових антитіл (сироваток та імуноглобулінів), його тривалість – від 2 до 5 тижнів. Для створення штучного імунітету використовують введення імунобіологічних препаратів. Можна виділити чотири основні групи біологічних препаратів, застосовуваних для імунопрофілактики та імунотерапії інфекційних хвороб, – вакцини, імунні сироватки та імуноглобуліни, бактеріофаги й імуностимулятори або імуномодулятори.

Вакцинами називають антигенні препарати, призначені для формування імунологічної пам'яті та протективного імунітету до антигенів збудників без розвитку клінічної картини інфекційного захворювання. Вакцинацію здійснюють за допомогою введення вакцин. До складу вакцин, крім специфічних антигенів, входять стабілізатори, консерванти, ад'юванти. Як стабілізатори, що оберігають антиген від руйнування, найчастіше використовують гомологічні білки (людський альбумін, агар, желатин та ін.). Як консерванти для пригнічення росту мікроорганізмів, які випадково потрапляють у препарат, застосовують мертіолат, формалін та інші антимікробні препарати. Для підвищення імуногенності антигену у вакцинні препарати додають ад'юванти різної природи. Вакцини застосовують парентерально, внутрішньом'язово, підшкірно, черезшкірно або інтраназально, перорально. Їх введення здійснюють згідно з календарем щеплень або за визначеними для кожної вакцини показаннями. Залежно від типу антигену розрізняють живі, інактивовані, хімічні вакцини, анатоксини.

Живі вакцини – препарати, до складу яких входять штами мікроорганізмів (бактерій, вірусів) зі зниженою вірулентністю, але збереженою специфічністю антигену. Такі штами називають атенуованими штамами. Атенуації (ослаблення) досягають тривалим впливом на штам хімічними (мутагени), фізичними (температура, радіація) або біологічними факторами (тривале пасування через організм нечутливих до інфекції тварин або інших біооб'єктів (ембріони птахів, культури клітин). У результаті такого оброблення утворюються штами зі зниженою вірулентністю, проте зі збереженою здатністю викликати специфічну імунну відповідь, не спричиняючи інфекційного захворювання. Прикладом таких вакцин є живі вакцини проти кору, епідемічного паротиту, краснухи, поліомієліту, грипу.

Дивергентні вакцини – тип живих вакцин, які містять непатогенні для людини мікроорганізми, що мають загальні протективні антигени зі збудниками певних інфекцій. Класичними прикладами дивергентних живих вакцин є вакцина проти натуральної віспи, в якій використовують живий вірус віспи корів, БЦЖ-вакцину, до складу якої входять споріднені антигенні мікобактерії бичачого типу.

Рекомбінантні (векторні) вакцини – отримують із використанням методів молекулярної генетики. Ізольований ген протективного антигену вводять у геном безпечного носія (вектора). Класичними прикладами дивергентних живих вакцин є вакцина проти гепатиту В, везикулярного стоматиту і т. ін.

Інактивовані вакцини – містять убиті мікроорганізми (бактерії, віруси). Отримують інактивовані вакцини за допомогою вирощування мікроорганізмів на штучних живильних середовищах (бактерії)

або культурах клітин (віруси). Для інактивації мікроорганізмів зазвичай використовують формальдегід, спирти, фенол, високу температуру, УФО, іонізуючу радіацію та інші фізичні або хімічні методи. Після інактивації проводять виділення та очищення антигенних комплексів, за необхідності – ліофілізацію. Прикладом інактивованих вакцин, використовуваних для профілактики інфекційних захворювань, є вакцини проти грипу, поліомієліту, сказу, кашлюку та інші. Деякі інактивовані вакцини використовують лише для лікування хронічних форм інфекційних захворювань (гонореї, бруцельозу).

Анатоксини – це антигеновмісні профілактичні препарати, що містять знешкоджені 0,4 % формаліном за температури 37–40 °С впродовж чотирьох тижнів бактеріальні екзотоксини. Анатоксини випускають у вигляді: 1) монопрепаратів (дифтерійний, правцевий, стафілококовий та ін.); 2) асоційованих препаратів (наприклад, АДС, секстанатоксин, ботулінічний анатоксин). Більшість анатоксинів застосовують для специфічної профілактики захворювань. Винятком є стафілококовий анатоксин, який може бути використаний для специфічної профілактики за епідеміологічними показаннями та для лікування стафілококових інфекцій у людей з імунodefіцитами.

Хімічні вакцини – отримують за допомогою хімічного оброблення специфічних протективних антигенів, які знаходяться в молекулярному вигляді. Типовим прикладом хімічної вакцини є хімічна менінгококова вакцина та ін. Компонентні (субодиничні) вакцини є різновидом хімічних вакцин, які складаються з окремих (головних або мажорних) антигенних компонентів, здатних забезпечити розвиток несприйнятливості. Як антиген застосовують імуногенні компоненти збудника. На цей час розроблені субодиничні вакцини проти пневмококів (на основі полісахаридів капсул), черевного тифу (О, Н і Vi АГ), сибірки (полісахариди та поліпептиди капсул), грипу (вірусні нейрамінідаза та гемаглютинін). Для надання вищої імуногенності компонентні вакцини нерідко поєднують з ад'ювантами (гідроксид алюмінію).

Ідіотипові вакцини – це вакцини, в яких замість антигену використовують антиідіотипові антитіла, що відтворюють конфігурацію епітопу.

РНК-вакцини – новий тип вакцин, створюваний на основі короткої генетичної послідовності мРНК, вкритий ліпідною оболонкою. Усередині клітини мРНК взаємодіє з генетичним механізмом клітини, клітина хазяїна починає синтезувати закодований у ній білок. Потім цей білок виходить на поверхню клітини та сприймається імунною системою як антиген, що приводить до формування імунної відповіді. РНК-вакцини можуть бути розроблені проти всіх білкових антигенів – вірусів, бактерій або пухлин.

Антитільні препарати – можуть бути використані для формування екстреного пасивного імунітету під час лікування гострих тяжких генералізованих інфекцій та проведення екстреної профілактики. Для цих цілей використовують антитоксичні та антибактеріальні імунні сироватки, специфічні імуноглобуліни, плазму крові. Імунні сироватки, які отримують за допомогою гіперімунізації (багаторазової імунізації) тварин (коні) специфічним антигеном із подальшим виділенням із крові, називають гетерогенними імунними сироватками, оскільки вони містять чужорідні для людини сироваткові білки. Для отримання гомологічних сироваток використовують кров людей або спеціально імунізованих донорів.

Сироватки та імуноглобуліни застосовують із метою екстреної профілактики та лікування низки інфекційних захворювань. Профілактичні дози цих препаратів є меншими за лікувальні. Профілактично їх вводять особам, які мали контакт із хворим або іншим джерелом інфекції, раніше не хворіли й не були щеплені проти відповідної інфекції. З лікувальною метою сироваткові препарати вводять великими дозами внутрішньом'язово. Готові антитіла у складі препаратів імунних сироваток

та імуноглобулінів під час уведення в організм специфічно зв'язуються зі збудниками захворювань або їх токсинами, утворюють імунні комплекси, які потім елімінуються з організму за допомогою фагоцитів та активованого за класичним шляхом комплементу.

Перевагою сироваток та імуноглобулінів перед вакцинними препаратами є швидкість створюваного імунітету, що є особливо важливим для профілактики захворювань із коротким інкубаційним періодом та лікування хвороби. Проте на відміну від вакцин антитільні імунобіологічні препарати формують короткочасний імунітет. Під час уведення сироваткових препаратів імунітет настає за кілька годин і зберігається 2–3 тижні після введення гетерогенних препаратів і впродовж 4–5 тижнів – гомологічних препаратів.

Недоліком гетерогенних сироваткових препаратів є короткотривалість створеного ними імунітету порівняно з гомологічними антитілами. Вже через 12 тижнів після первинного введення гетерологічні антитіла не виявляють у крові. По-друге, введення гетерогенних сироваткових препаратів може супроводжуватися виникненням побічних реакцій (сироваткової хвороби, анафілактичного шоку). Найбільшу небезпеку становить анафілактичний шок, що виникає в людей, сенсibilізованих гетерогенним білком.

Використання імуноглобулінів та гомологічних сироваток є більш безпечним порівняно з гетерологічними сироватковими препаратами. Вони практично позбавлені реактогенності.

Види лікувально-профілактичних сироваток

Антитоксичні – містять антитоксини (антитіла проти бактеріальних токсинів). Для їх отримання проводять гіперімунізацію тварин зростаючими дозами анатоксинів, а наприкінці – кількома дозами токсинів. Дія антитоксинів спрямована на швидку нейтралізацію мікробних екзотоксинів, що є основою етіотропної терапії та профілактики токсинемічних інфекцій (анаеробної ранової інфекції клостридіальної етіології, ботулізму, правця, дифтерії). Їх специфічну активність або титр вимірюють в антитоксичних або міжнародних одиницях МО (кількість антитоксину, що зв'язує певну кількість токсину в Dlmin).

Антивірусні сироватки містять віруснейтралізуювальні антитіла, дія яких призводить до інактивації вірусів. Антивірусні сироватки одержують із крові тварин, гіперімунізованих відповідними інактивованими вірусами. Очищення нативних сироваток здійснюють методом спиртового фракціонування на холоді. Активність антивірусних сироваток вимірюють у титрі віруснейтралізуювальної або гемаглютинувальної активності. Промислово виготовляють грипозну, корову, антирабічну сироватки. Після їх уведення в організмі утворюється пасивний, гуморальний, загальний, протівірусний імунітет.

Антибактеріальні сироватки містять аглютиніни, бактеріолізени, опсоніни, що сприяють фагоцитозу та лізису мікробів в організмі. Їх активність вимірюють в аглютинувальній та преципітувальній активності. Прикладами таких сироваток є протитифозна та протистафілококова. До сироваткових препаратів відносять також гіперімунну людську плазму, наприклад, антистафілококову плазму.

Імуноглобуліни – очищені та концентровані препарати гамма-глобулінової фракції сироваткових білків тварин (гетерологічні) та людей (гомологічні), які містять специфічні антитіла. На практиці такі біологічні препарати називають «гамма-глобуліни» або «імуноглобуліни». Порівняно з нативною сироваткою вони швидше реагують та міцніше зв'язуються з антигеном. До їх складу входять переважно IgG. Імуноглобуліни отримують з імунних сироваток за допомогою фракціонування (спиртовим методом охолодження за Коном, риванолспиртовим методом, методом афінної

хроматографії, ультрафільтрації). Прикладами гетерологічних імуноглобулінів є антирабійний кінський та лептоспірозний полівалентний гамма-глобулін.

Моноклональні антитіла – це антитіла, які виробляються ідентичними імунними клітинами (гібридомами), клонованими з однієї клітини-попередника (В-лімфоцита), специфічними до одного антигену. Моноклональні антитіла можуть вироблятися проти будь-якого природного антигену та можуть бути використаними для виявлення специфічного антигену в організмі для його знешкодження. Найбільш широко моноклональні антитіла застосовують у медицині для діагностики (зокрема, різних гематологічних захворювань) та лікування різноманітних онкологічних, ревматологічних, деяких неврологічних, пульмонологічних захворювань, а також у трансплантології для профілактики реакції відторгнення трансплантата.

Таблиця 10.1 – Використання імунної відповіді з профілактичною / лікувальною метою в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Дитячий стоматолог мав контакт із хворим на дифтерію підлітком. Час останньої імунізації лікаря проти дифтерії – 12 років. Який препарат необхідно ввести стоматологові: 1) +антитоксичну протидифтерійну сироватку; 2) інтерферон; 3) живу вакцину; 4) хімічну вакцину; 5) рекомбінантну вакцину?	Антитоксичну протидифтерійну сироватку Для екстреної профілактики інфекційних захворювань контактним особам, у яких немає імунного захисту, створюють штучний пасивний імунітет. Для цього зазвичай використовують антитільні препарати. Оскільки дифтерія є токсинемічним захворюванням, то для її профілактики використовують антитіла, сформовані у відповідь на дифтерійний токсин
Дворічний хлопчик, який не був імунізований проти кору, мав контакт із хворою на кір людиною. Лікар призначив дитині імуноглобулін. Який вид імунітету формується після введення імуноглобулінів: 1) +штучний пасивний; 2) природний активний; 3) природний пасивний; 4) штучний активний?	Штучний пасивний Імунітет, створюваний за допомогою введення готових антитіл, є пасивним, оскільки в цьому випадку імунна система не виробляє антитіл. Якщо введення антитіл відбувається не природним шляхом, а артифіційним, то такий імунітет називають штучним
У зв'язку з випадком дифтерії виникла потреба провести запобіжні щеплення. Який препарат потрібно використати для створення штучного активного імунітету: 1) +дифтерійний анатоксин; 2) специфічний імуноглобулін; 3) антидифтерійну сироватку; 4) вакцину АКДП; 5) вакцину з убитих бактерій?	Дифтерійний анатоксин Формування специфічної активної імунної відповіді відбувається лише внаслідок потрапляння антигену в організм людини. Якщо антиген потрапляє в організм під час медичних маніпуляцій, то такий імунітет називають штучним

Тема 11 Порухнення функціонування імунної системи

Складність імунологічних реакцій, які формуються в організмі, є основою для виникнення різноманітних порушень під час функціонування імунної системи. Такі порушення можуть реалізуватися у вигляді посилення або послаблення імунної реакції, формування імунної реакції на власні антигени або ж злоякісної трансформації клітин імунної системи. Ці ураження називають патологічною імунною відповіддю та об'єднують чотирма основними групами – імунодефіцити, гіперчутливість, автоімунні реакції та пухлини імунної системи.

Імунодефіцити – це патологічні стани, що характеризуються зниженням ефективності або відсутністю формування імунної відповіді. Залежно від причини та часу їх виникнення розрізняють первинні й вторинні імунодефіцити.

Первинні (уроджені) імунодефіцити бувають фізіологічними та патологічними. Фізіологічні імунодефіцити характеризуються зниженням імунного захисту в осіб похилого віку, вагітних жінок та дітей унаслідок фізіологічних особливостей функціонування імунної системи в певні вікові періоди та категорії людей.

У вагітних спостерігається фізіологічне гальмування клітинних імунних реакцій, спрямоване на зниження ймовірності відторгнення плода організмом матері. Підвищений рівень прогестерону на пізніх термінах вагітності призводить до зниження вмісту Т-хелперів та НК-клітин, що також призводить до зростання частоти інфекційних захворювань у них.

У новонароджених та осіб похилого віку також відмічається пригнічення функціонування імунної системи. В новонароджених імунодепресія пов'язана з незрілістю імунної системи та нездатністю організму забезпечувати повноцінну імунну відповідь. У разі старіння організму навпаки відбувається інволюція органів імунної системи, зниження активності неспецифічних захисних механізмів та гальмування ефективності імунної відповіді за інфекційних уражень (знижена фагоцитарна активність, незавершеність фагоцитозу).

Патологічні первинні імунодефіцити зазвичай є уродженими патологіями, що виникають унаслідок генетичних аномалій. Різні хромосомні аномалії (синдром Дауна, Клайнфельтера) супроводжуються імунодефіцитними станами. Уроджені вади імунної системи – агенезія тимуса – також супроводжуються формуванням первинних імунодефіцитів. Клінічні ознаки первинних імунодефіцитів з'являються в ранньому віці.

Набуті (вторинні) імунодефіцити виникають у зв'язку з впливом зовнішніх факторів (біологічних, фізичних, хімічних) на імунну систему та маніфестують у дорослих осіб. Залежно від характеру зовнішнього впливу розрізняють такі типи вторинних імунодефіцитів:

1) постінфекційні – виникають після перенесених вірусних інфекцій (СНІД, кір, краснуха, грип, епідемічний паротит, інфекційний моноклеоз, вітряна віспа, герпес, вірусні гепатити), протозойних інвазій та гельмінтозів (малярія, аскаридоз та ін.);

2) парасоматичні – виникають на тлі хронічних запальних процесів та метаболічних порушень (автоімунні та ендокринні захворювання);

3) аліментарні – пов'язані з порушенням харчування (недостатнє надходження білків, незамінних амінокислот, вітамінів (А, Е, С, групи В)), мікроелементів (заліза, міді, кобальту, цинку, селену, йоду та ін.);

4) паранеопластичні – імунодефіцити, що виникають на тлі злоякісних новоутворень;

5) інтоксикаційні – імунодефіцити, що виникають унаслідок екзогенних або ендогенних інтоксикацій;

6) диснейрорегуляторні – пов'язані з порушенням нейрогуморальної регуляції (стреси, психічні розлади);

7) ятрогенні – виникають унаслідок медичних втручань (операції, опромінення, хіміотерапія).

Діагностика імунодефіцитів ґрунтується на даних клінічних та лабораторних досліджень. Сукупність даних щодо функціонування основних складових імунної системи, які беруть участь у захисті організму, називають імунним статусом пацієнта. Це дослідження передбачає вивчення загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули, субпопуляцій Т-лімфоцитів, кількості В-лімфоцитів, показників фагоцитарної активності, стану системи комплементу, рівня цитокінів. Для виявлення порушень гуморального імунітету додатково оцінюється кількість імуноглобулінів (IgG, IgM, IgA, IgE). Для виявлення порушень клітинної ланки імунітету додатково застосовують шкірні тести сповільненої гіперчутливості.

Лікування імунодефіцитів визначається їх етіологією, ступенем ушкодження імунної системи, клінічними проявами та базується на даних імунологічних досліджень (імунограми) у динаміці. Лікування вторинного імунодефіциту починають з усунення причини його виникнення. Виділяють три основних підходи до терапії під час проведення лікування імунодефіцитів – замісну, стимулювальну та хіміотерапію.

Замісна терапія передбачає застосування готових факторів імунної відповіді (клітини, імуноглобуліни). У тяжких випадках виправдано пересадження кісткового мозку. В деяких випадках (ферментопатії) можлива генотерапія.

Стимулювальну терапію проводять із використанням препаратів, що стимулюють утворення в організмі клітин та факторів імунного захисту (цитокінів), а також імуномодуляторів – препаратів, які впливають на регуляцію імунної відповіді. Імуномодулятори залежно від дози, терміну введення й стану імунної системи можуть мати як стимулювальний, так і супресивний ефект.

Хіміотерапія спрямована на усунення етіологічних чинників імунодефіцитів. Із цією метою використовують антибіотики, протигрибкові, противірусні препарати.

Гіперчутливість (алергія) – патологічно підвищена специфічна чутливість організму до речовин з антигенними властивостями, що проявляється якісно зміненою реактивністю та характеризується комплексом порушень гуморальних і клітинних імунних реакцій. Сполуки, що зумовлюють таку надмірну реакцію, називають алергенами.

За походженням алергени поділяють на екзо- та ендогенні. Серед екзогенних алергенів виділяють такі: інфекційні (бактерії, віруси, гриби), пилкові (пилок рослин, пух тополі, кульбаба, амброзія, бавовна), поверхневі (шерсть тварин), побутові (домашній та бібліотечний пил, продукти життєдіяльності домашнього кліща), харчові (коров'яче молоко, курячі яйця, шоколад, цитрусові, суніця, риба, краби, омари, злакові), лікарські (лікувальні сироватки, антибіотики), хімічні. Ендогенні алергени поділяють на природні / первинні – білки забар'єрних органів (кришталік та сітківка ока, тканини нервової системи, щитоподібної залози, чоловічих статевих залоз), і вторинні / набуті – власні тканини, видозмінені внаслідок пошкоджень та інфекцій (комплекс «вірус – клітина»). Алергенами можуть бути повні антигени та неповні (гаптени). Останні спричиняють алергію, поєднуючись із макромолекулами чи клітинами організму.

Основою виникнення алергічних реакцій є спільні патогенетичні механізми. Розрізняють три стадії алергічних реакцій: імунну, біохімічну (патохімічну) та патофізіологічну, або стадію функціональних і структурних порушень.

Спираючись на характер ефекторних механізмів, Кумбс і Джелл запропонували класифікацію алергічних реакцій, до якої входить чотири типи алергічних реакцій.

Тип I – реагінний, анафілактичний, медіаторний.

Імунна стадія. Перше проникнення в організм алергену спричиняє синтез IgE (реагінів), які сорбуються на мембранах базофілів / опасистих клітин. У разі повторного потрапляння до організму специфічного алергену він зв'язується з IgE на мембрані базофіла / опасистої клітини, що призводить до дегрануляції цих клітин та вивільнення біологічно активних речовин (БАВ).

Патохімічна стадія. Вивільнення БАВ (гістамін, серотонін, гепарин, хемотаксичні фактори, ферменти (триптаза, пероксидаза, кислі гідролази) призводить до збільшення проникності судин, посилення хемотаксису нейтрофілів, еозинофілів, синтезу метаболітів арахідонової кислоти (лейкотрієни, простагландини, тромбоксан), фактору активації тромбоцитів, активації калікреїн-кінінової системи. Активація гемокоагуляційних механізмів призводить до утворення тромбів у мікросудинному руслі, що обмежує поширення алергену в організмі.

Патофізіологічна стадія. Дія БАВ супроводжується руйнуванням епітелію, розвитком набряку та серозного запалення, гіперсекрецією слизу, скороченням бронхів.

До I типу алергічних реакцій відносять загальну та місцеву анафілаксію. Загальна анафілаксія трапляється в разі анафілактичного шоку. Місцева анафілаксія може проявлятися у формі кропив'янки, бронхіальної астми, сінної лихоманки, набряку Квінке.

Тип II – цитотоксичний.

Імунна стадія. У разі гіперчутливості II типу імунна відповідь спрямована на антигени (алергени), які є компонентами власних клітин або сорбовані на ній. Специфічні антитіла (IgM та IgG) фіксуються до антигенів та утворюють комплекси антиген-антитіло, які активують систему комплементу та ефекторні клітини (нейтрофіли, макрофаги).

Патохімічна стадія. Активація комплементу супроводжується опсонізацією, посиленням фагоцитозу, вивільненням гістаміну під впливом C3a, C5a, кінінів, руйнуванням мембрани клітин. Активація нейтрофілів, моноцитів, еозинофілів призводить до виділення з них лізосомальних ферментів, утворення супероксидного аніон-радикалу та синглетного кисню.

Патофізіологічна стадія. Утворені БАВ спричиняють пошкодження мембран клітин та активацію вільнорадикального окиснення ліпідів клітинних мембран.

До алергічних реакцій II типу відносять автоімунну гемолітичну анемію, автоімунний тиреоїдит, алергічний лікарський агранулоцитоз, тромбоцитопенію, нефротоксичний нефрит та ін.

Тип III – імунокомплексний.

Імунна стадія. Комплекси «антиген – антитіло» утворюються в крові та міжклітинній рідині. Роль преципітувальних антитіл виконують IgG та IgM. У нормі імунні комплекси елімінуються клітинами імунної системи. У разі надмірного утворення імунних комплексів та неможливості їх повного видалення ретикулоендотеліальною системою ці мікропреципітати осаджуються навколо судин і в судинній стінці. Ці імунні комплекси активують комплемент, що призводить до лізису ендотеліальних клітин, продукування БАВ, активації хемотаксису та фагоцитозу, в результаті утворюється лейкоцитарний інфільтрат.

Патохімічна стадія. У результаті вивільнення лізосомальних ферментів, утворення кінінів, супероксидних радикалів, вивільнення гістаміну, серотоніну запускаються пошкодження ендотелію та агрегація тромбоцитів. Порушення мікроциркуляції посилює пошкодження тканини аж до некрозу. У разі цього типу реакцій у вогнищі запалення спочатку переважають нейтрофіли, потім – макрофаги й лімфоцити.

Патофізіологічна стадія. Прикладом реакцій III типу є сироваткова хвороба, місцеві реакції (феномен Артюса), екзогенні алергічні альвеоліти, гломерулонефрит, деякі варіанти лікарської та харчової алергії, автоімунні захворювання сполучної тканини.

Тип IV – клітинний, гіперчутливість сповільненої дії.

Імунна стадія. Основна особливість реакцій сповільненого типу полягає в тому, що вони зумовлені появою сенсibiliзованих Т-лімфоцитів, які формуються у відповідь на незавершеність фагоцитозу та внутрішньоклітинне перебування антигенів.

Патохімічна стадія. Під час повторного контакту з антигеном (алергеном) сенсibiliзовані CD4-лімфоцити (Т ГУТ) виділяють лімфокіни, які стимулюють хемотаксис, активують та підсилюють фагоцитоз. Активовані фагоцити вивільняють низку цитокінів та БАР, які спричиняють цитотоксичну дію на клітини-мішені.

Патофізіологічна стадія. Всі ці процеси призводять до формування вогнища запалення та утворення гранульоми. Гранульома сприяє відмежуванню алергену від оточуючих тканин. Прикладом гіперчутливості сповільненого типу є алергічні запалення за деяких інфекційних захворювань (туберкульоз, лепра, бруцельоз, мікози, протозойні інфекції), контактний дерматит.

Принципи діагностики та лікування алергії

Діагностика алергій базується на сукупності клініко-лабораторних даних, отриманих під час проведення клінічного обстеження, збирання анамнезу та дослідження лабораторних показників. Лабораторні дослідження об'єднують вивчення лейкограми крові та вмісту IgE в сироватці крові. Нині випускається велика кількість різноманітних імуноферментних діагностичних наборів для визначення специфічних IgE в сироватці чи інших біологічних рідинах. Важливе діагностичне значення мають шкірні проби з алергеном, які дозволяють установити наявність сенсibiliзованих Т-лімфоцитів – хелперів.

Лікування алергічних захворювань можна проводити з використанням таких підходів:

- уникнення контакту з алергеном за допомогою його елімінації;
- зниження чутливості організму до алергену проведенням гіпосенсибілізації хворого за допомогою формування імунологічної толерантності до алергенів;
- пригнічення продукції антитіл введенням імунодепресантів, що гальмують клітинний поділ та утворення специфічних антитіл;
- блокування виділення та інактивація біологічно активних сполук введенням препаратів, що збільшують вміст цАМФ в опасистих клітинах та пригнічують продукцію ними біологічно активних речовин (протеолітичні ферменти, гістамін, серотонін);
- захист клітини від дії БАР, а також корекція функціональних порушень в органах та системах (наркоз захищає нервову систему, спазмолітичні засоби зменшують ступінь звуження бронхіол та інших органів);
- видалення з організму алергенів, антитіл, продуктів тканинної деградації, медіаторів запалення, імунних комплексів за допомогою проведення електрофорезу.

Автоімунні захворювання – це спотворена форма імунної відповіді, індукована власними антигенами в умовах патології. Наявність автоантитіл сама по собі не є ознакою захворювання. У невисоких титрах автоантитіла постійно виявляють у сироватці крові здорових осіб, вони беруть участь у підтриманні гомеостазу, здійснюючи видалення дефектних структур, продуктів метаболізму, забезпечуючи ідіотиповий контроль та інші фізіологічні процеси. Через відносно низькі титри автоантитіл, а також завдяки швидкому ендоцитозу комплексів «антитіло – рецептор» ці автоантитіла не здатні спричиняти пошкодження власних клітин. У нормі імунна система стримує автореактивність лімфоцитів за допомогою регуляторних механізмів. У разі їх порушення відбувається втрата толерантності до власних антигенів. Як наслідок, надлишок автоантитіл та/або підвищення активності цитотоксичних клітин призводить до розвитку захворювання. Механізм автоімунного руйнування клітин включає як специфічні антитіла різних класів, так і субпопуляції Т-клітин, здатні реагувати на власні антигени. Всі автоімунні розлади запускають запальний процес як один із провідних патогенетичних механізмів. У патогенезі автоімунного захворювання можуть поєднуватися кілька механізмів. У деяких випадках порушення толерантності є первинним та може бути причиною розвитку захворювання, в інших, особливо у разі тривалих хронічних захворювань (наприклад, хронічний пієлонефрит, хронічний простатит та ін.), порушення толерантності є вторинним і може бути наслідком захворювання, утворюючи «замкнене коло» патогенезу. Автоімунні захворювання можуть поєднуватися з лімфоїдною гіперплазією, злоякісною проліферацією лімфоїдних та плазматичних клітин, імунodefіцитними станами.

До автоімунних захворювань відносять системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, склеродермію, герпетиформний дерматит, псоріаз, розсіяний склероз, тиреоїдит Хашимото, хворобу Грейвса (тиреотоксикоз із дифузним зобом), цукровий діабет, гломерулонефрит, антифосфоліпідний синдром та ін.

Автоімунні захворювання поділяють на дві групи: 1) органоспецифічні: тиреоїдит Хашимото, хвороба Грейвса, хвороба Аддісона та ін.; 2) органонеспецифічні (системні): системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, розсіяний множинний склероз та ін.

Діагностики та лікування автоімунних захворювань ґрунтується на сукупності клінічних ознак та даних лабораторних досліджень (визначення рівня специфічних антитіл). Під час лікування проводять корекцію функціонального стану органа, стосовно якого розвинулася автоімунна агресія (лікування хронічних запалень), або його видалення, якщо корекція неефективна (видалення щитовидної залози в разі Базедової хвороби); імуносупресивну терапію та видалення автоантитіл і продуктів автоімунних реакцій (плазмаферез).

Діагностика будь-яких порушень функціонування імунної системи (імунодіагностика) ґрунтується на оцінюванні імунного статусу. **Імунний статус** – це комплекс кількісних та функціональних показників, що відображають конкретний стан імунної системи, який визначають за допомогою стандартних загальноприйнятих тестів. Для дослідження функціонування імунної системи використовують різні біологічні матеріали: нерозведenu периферичну кров, сироватку крові, клітинні елементи крові, тканинні рідини (синовіальну, бронхоальвеолярну), культивовані клітини *in vitro*, або *postmortem*.

Розрізняють імунодіагностичні методи 1-го та 2-го рівнів.

Імунодіагностичні методи 1-го рівня визначають:

1) відносне та абсолютне число лейкоцитів та лімфоцитів у периферичній крові (загальний клінічний аналіз крові);

- 2) відносну й абсолютну кількість Т- і В-лімфоцитів, NK-клітин із використанням моноклональних антитіл проти CD3-, CD19- (CD20-, CD72-) та CD16-, CD56-маркерів відповідно;
- 3) концентрацію сироваткових імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG, IgA);
- 4) фагоцитарну активність лейкоцитів, вироблення активних форм кисню;
- 5) активність комплементу;
- 6) можливий аналіз інших показників (наприклад, цитокінів).

Імунодіagnostичні методи 2-го рівня визначають:

- 1) відносну та абсолютну кількість субпопуляцій Т-лімфоцитів: Тх 1-го типу, Тх 2-го типу, Тх 3-го типу;
- 2) спонтанну міграцію лейкоцитів і тест гальмування міграції лейкоцитів із використанням ФДА;
- 3) фенотипові характеристики клітин імунної системи на різних етапах імуногенезу та імунопоезу;
- 4) тести для оцінювання гіперчутливості сповільненого типу на туберкулін та інші алергени, до яких існує сенсibilізація в більшості населення;
- 4) оцінювання здатності Т- і В-лімфоцитів давати проліферативну відповідь на різні стимулятори (антигени) в реакції бласттрансформації на мітогени та антигени;
- 5) показники апоптозу лімфоцитів;
- 6) концентрації цитокінів, що виробляються Тх 1-го та 2-го типів (ІФН γ , ІЛ2, ІЛ4, ІЛ5);
- 7) активність кілерних лімфоцитів (Т-кілерів, NK-клітин) із визначенням здатності виробляти гранзими та перфорин;
- 8) класи та підкласи імуноглобулінів (IgM, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2, IgE);
- 9) визначення динаміки головних цитокінів, що регулюють клітинну та гуморальну імунну відповідь (ІФН γ , ФНП α , ІЛ2 та ІЛ4, ІЛ5, ІЛ6, ІЛ10), а також модулюють запалення;
- 10) етапи фагоцитозу та рецепторного апарату фагоцитів;
- 11) інші показники.

Під час аналізування імунограми найчастіше вдаються до патогенетичного принципу її інтерпретації:

1) повноцінний аналіз імунограми може бути проведений лише в комплексі з оцінюванням клінічної картини захворювання та даних анамнезу. Робити клінічний висновок, зважаючи лише на показники імунограми, не можна, оскільки одні й ті самі зміни можуть спостерігатися за принципово різних патологічних процесів;

2) комплексний аналіз імунограми більш інформативний, ніж оцінювання будь-якого показника окремо. Однакові зміни певного показника в різні фази гострого запального процесу можуть оцінюватись і як позитивна, і як негативна ознака;

3) реальну інформацію про зміни імунограми дають істотні порушення показників імунограми (40–50 % від норми та більше). З огляду на лабільність показників імунограми їх незначні коливання можливі у здорових осіб;

4) клінічні дані відіграють вирішальну роль, а імунограма має допоміжне діагностичне й прогностичне значення. Відсутність зрушень в імунограмі за наявності клінічної картини патології потребує вивчення функції компонентів окремих ланок імунної системи;

5) аналізування імунограми в поступовій динаміці (особливо порівняно з клінічної динамікою) є найінформативнішим під час проведення діагностики та прогнозування перебігу захворювання й допомагає уникнути помилкового трактування;

6) діагностичне та прогностичне значення мають індивідуальні показники норми в конкретного пацієнта (з урахуванням віку та наявності супутніх хронічних захворювань, дії шкідливих факторів, медикаментозної терапії);

7) першочергове значення в оцінюванні імунограми має співвідношення показників імунограми, а не їх абсолютні значення;

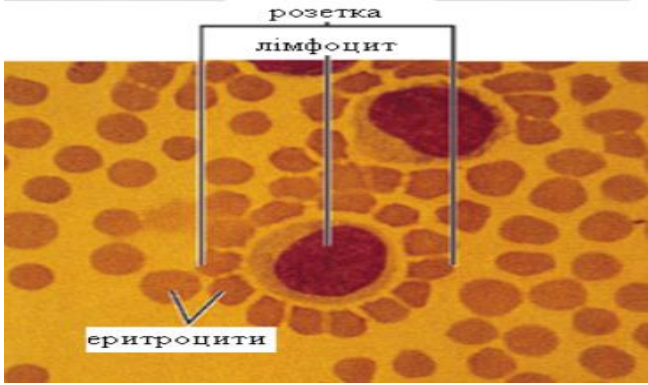
8) під час оцінювання показників імунограми потрібно враховувати можливість їх коливань, зважаючи на харчування, фізичні навантаження, відчуття страху, час доби;

9) невідповідність зрушень показників імунограми та клінічної картини захворювання (синдром дисоціації) свідчить про несприятливий розвиток процесу.

Таблиця 11.1 – Порухення імунної відповіди в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
До дерматолога звернулася пацієнтка зі скаргами на екзематозне ураження шкіри рук, що з'являється після контакту з мийним засобом «Лотос». Використання гумових рукавичок запобігає цьому. Патологічна реакція шкіри зумовлена активацією: 1) +Т-лімфоцитів; 2) В-лімфоцитів; 3) моноцитів; 4) нейтрофілів; 5) базофілів	Т-лімфоцитів Описана клінічна картина зумовлена розвитком алергічної реакції IV типу (клітинна). Контактні дерматити, різновидом яких є екзема шкіри, виникають унаслідок формування сенсibilізованих Т-хелперів, які запускають механізми імунного запалення
У жінки 37 років впродовж одного року періодично виникали інфекційні захворювання бактеріального генезу, їх перебіг був дуже тривалим, а ремісії – короткочасними. Під час обстеження виявлена гіпогамма-глобулінемія. Порухення функції яких клітин може бути прямою її причиною: 1) +плазматичних клітин; 2) фагоцитів; 3) нейтрофілів; 4) макрофагів; 5) лімфоцитів?	Плазматичних клітин Продуцентами імуноглобулінів є плазматичні клітини. В разі порушення їх функціонування відбуваються якісні та кількісні зміни імуноглобулінів. Гіпогамма-глобулінемія є порушенням функціонування імунної системи, що характеризується зменшенням кількості антитіл (гамма-глобулінів) у сироватці крові
Дитина 6 років під час гри порізала ногу осколком скла й була направлена в поліклініку для введення протиправцевої сироватки. З метою попередження розвитку анафілактичного шоку лікувальну сироватку вводили за методом Безредка. Який механізм покладений в основу подібного способу гіпосенсибілізації організму:	Зв'язування фіксованих на опасистих клітинах IgE Специфічна десенсибілізація за Безредко (введення малих доз алергену) базується на зв'язуванні невеликих доз антигену циркулювальними антитілами. Це запобігає їх зв'язуванню фіксованими на опасистих клітинах IgE, утворенню високих концентрацій

Продовження таблиці 11.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
1) +зв'язування фіксованих на опасистих клітинах IgE; 2) блокування синтезу медіаторів в опасистих клітинах; 3) стимуляція імунологічної толерантності до антигену; 4) стимуляція синтезу антигенспецифічних IgG; 5) зв'язування рецепторів до IgE на опасистих клітинах?	гістаміну та виникненню анафілактичного шоку
Під час розтину хворої 28 років, яка померла від уремії, виявлені збільшені строкаті нирки з осередками крововиливів. Патогістологічно в судинних клубочках виявлені гематоксилінові тільця, капілярні мембрани клубочків у вигляді дротяних петель, гіалінові тромби та осередки фібриноїдного некрозу. За патогенезом гіперчутливість якого типу є основою описаної хвороби: 1) +гіперчутливість III типу (імунокомплексна); 2) гіперчутливість I типу (анафілактична); 3) гіперчутливість II типу (антитілозалежна); 4) гіперчутливість IV типу (клітинна цитотоксичність); 5) гіперчутливість V типу (гранулематоз)?	Гіперчутливість III типу (імунокомплексна) Опис мікроскопічної картини відповідає картині гломерулонефриту. Патогенетичний механізм цього захворювання пов'язаний із гіперчутливістю III типу (імунокомплексний), що виникає внаслідок фіксації імунних комплексів на мембранах судин клубочків нирок. Це спричиняє розвиток хронічного місцевого запалення та розростання сполучної тканини
У хворого з клінічними ознаками імунодефіциту проведено імунологічні дослідження. Виявлено значне зниження кількості клітин, що утворюють розетки з еритроцитами барана. На основі даних аналізу можна зробити висновок, що у хворого має місце зниження кількості: 1) +Т-лімфоцитів; 2) В-лімфоцитів; 3) натуральних кілерів (NK-клітин); 4) компонентів системи комплементу; 5) клітин-ефекторів гуморального імунітету	Т-лімфоцитів Реакцію розеткоутворення з еритроцитами барана проводять для визначення кількості Т-лімфоцитів. Тест базується на здатності CD2-рецепторів зв'язуватися з еритроцитами барана 
Хвора 37 років померла під час нападу експіраторної задухи, що був спричинений контактом з екзогенним алергеном (пилок амброзії). Під час гістологічного дослідження в просвіті бронхів спостерігалися скупчення слизу, в стінці бронхів багато опасистих клітин	I типу (анафілактична) Патогенетичною основою бронхіальної астми є гіперчутливість I типу, опосередкована утворенням IgE з подальшою активацією еозинофілів та дегрануляцією опасистих клітин

Продовження таблиці 11.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
(лаброцитів), більшість із яких у стані дегрануляції, багато еозинофілів. До патогенезу якого типу реакцій гіперчутливості можна віднести описані зміни: 1) +I типу (анафілактична); 2) II типу (антитілозалежна); 3) III типу (імунокомплексна); 4) IV типу (клітинна цитотоксичність); 5) V типу (гранулематоз)?	
Хлопчик на другому році життя став часто хворіти на респіраторні захворювання, стоматити, гноячкові ураження шкіри. Навіть невеликі пошкодження ясен і слизової оболонки ускладнювалися запаленням, що мало тривалий перебіг. Встановлено, що в крові дитини практично відсутні імуноглобуліни всіх класів. Зниження функціональної активності якої клітинної популяції є основою описаного синдрому: 1) +В-лімфоцитів; 2) Т-лімфоцитів; 3) нейтрофілів; 4) макрофагів; 5) NK-лімфоцитів?	В-лімфоцити Зменшення кількості або відсутність антитіл (гамма-глобулінів) у сироватці крові пов'язані зі зниженою кількістю або функціональною неспроможністю В-лімфоцитів, оскільки продуцентами імуноглобулінів є плазматичні клітини, утворювані з В-лімфоцитів
У хворого переливання крові ускладнилося розвитком гемотрансфузійного шоку. Назвіть тип алергічної реакції, що є основою цієї патології: 1) +цитотоксичний; 2) анафілактичний; 3) імунокомплексний; 4) гіперчутливість сповільненого типу; 5) рецептороопосередкований	Цитотоксичний Під час переливання несумісної за групою крові власні антитіла взаємодіють з антигенами на поверхні еритроцитів перелитої крові та спричиняють їх руйнацію. Лізис значної кількості еритроцитів призводить до виникнення гемотрансфузійного шоку
На 8-й день після введення протиправцевої сироватки в пацієнта підвищилася температура, він став скаржитися на біль у суглобах та свербіж шкіри. Який механізм цього ускладнення: 1) +імунокомплексна гіперчутливість; 2) антитілозалежна цитотоксичність; 3) гіперчутливість сповільненого типу; 4) анафілаксія; 5) клітинна цитотоксичність?	Імунокомплексна гіперчутливість Під час введення сироватки в пацієнта виникла сироваткова хвороба внаслідок одночасного утворення значної кількості імунних комплексів, які не можуть бути утилізованими. Внаслідок цього імунні комплекси фіксуються на ендотеліюцитах судин та спричиняють розвиток місцевого запалення
У дитини 1,5 року діагностовано імунодефіцит, за якого кількість В-лімфоцитів у нормі, але вони	Секреторного імуноглобуліну А

Продовження таблиці 11.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
функціонально неактивні. Якого фактору захисту ротової порожнини в цієї дитини немає: 1) +секреторного імуноглобуліну А; 2) інтерферону; 3) лізоциму; 4) фібронектину; 5) лактозопероксидазної системи?	Дисфункція В-лімфоцитів призводить до зменшення кількості антитіл (імуноглобулінів). У секретах слизових оболонок містяться лише імуноглобуліни класу А
Під час сінокошу в одного з робітників підвищилася температура, з'явилися озноб, сльозотеча та нежить. Робітник сказав, що в нього це спостерігається щорічно в таку пору. Який тип алергічної реакції за Кумбсом і Джеллом розвинувся в робітника: 1) +тип I; 2) тип II; 3) тип III; 4) тип IV; 5) тип V?	Тип I Нежить, сльозотеча, озноб, що з'являються щорічно в один і той самий час після контакту з пилом рослин (сінокос), є ознаками полінозу (сінної лихоманки). Ця патологія пов'язана з виникненням гіперчутливості I типу (анафілаксії)
У хворого після введення протиправцевої сироватки розвинувся анафілактичний шок. Які клітини виділяють медіатори за класичного варіанта перебігу анафілаксії: 1) +еозинофіли; 2) опасисті клітини; 3) нейтрофіли; 4) Т-лімфоцити; 5) В-лімфоцити?	Еозинофіли Анафілаксія виникає внаслідок розвитку гіперчутливості I типу. Цей тип гіперчутливості супроводжується активацією еозинофілів та їх дегрануляцією
У жінки 30 років після тривалого використання губної помади з флуоресцентною речовиною на облямі губ розвинулася обмежена еритема та незначне лущення, а пізніше з'явилися поперечні дрібні борозни й тріщини. Після застосування спеціальних методик під час мікроскопічного дослідження цієї зони ураження в сполучній тканині спостерігаються сенсibilізовані лімфоцити та макрофаги, відбуваються явища цитолізу. Який тип імунологічної гіперчутливості розвинувся на губах пацієнтки: 1) +IV тип (клітинна цитотоксичність); 2) I тип (реагінний тип); 3) III тип (імунокомплексна цитотоксичність); 4) гранулематоз; 5) II тип (антитільна цитотоксичність)?	IV тип (клітинна цитотоксичність) Описана клінічна картина зумовлена розвитком алергічної реакції IV типу (клітинна гіперчутливість). Контактні дерматити, різновидом яких є екзема шкіри, виникають унаслідок формування сенсibilізованих Т-хелперів, що запускають механізми імунного запалення

Продовження таблиці 11.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Експериментальній тварині після попередньої сенсibilізації підшкірно введено дозу антигену. У місці ін'єкції розвинулося фібринозне запалення з альтерацією стінок судин, основної речовини та волокнистих структур сполучної тканини у вигляді мукоїдного та фібринозного набухання, фібриноїдного некрозу. Яка імунологічна реакція має місце: 1) +гіперчутливість негайного типу; 2) нормергічна реакція; 3) гранулематоз; 4) реакція трансплантаційного імунітету; 5) гіперчутливість сповільненого типу?	Гіперчутливість негайного типу Опис відповідає феномену Артюса. Цей феномен пов'язаний із виникненням реакцій гіперчутливості негайного типу
Під час обстеження в алерголога хворому встановлено діагноз «поліноз». Яким способом можна виконати специфічну десенсибілізацію: 1) +введенням алергену в мікродозах; 2) уведенням глюкокортикоїдів; 3) введенням антигістамінних препаратів; 4) введенням фізіологічного розчину?	Введенням алергену в мікродозах Специфічну десенсибілізацію проводять за допомогою тривалого введення мікродоз алергену. Це приводить до перебудови імунної відповіді
Чоловікові для введення лікувальної дози протиправцевої сироватки було зроблено пробу на чутливість, яка виявилася позитивною. Специфічну гіпосенсибілізацію хворому найправильніше провести введенням: 1) +малих доз протиправцевої сироватки; 2) імунодепресантів; 3) дозволеної дози протиправцевої сироватки; 4) антигістамінних препаратів; 5) глюкокортикоїдів	Малих доз протиправцевої сироватки Введення мікродоз алергену приводить до специфічної десенсибілізації та перебудови імунної відповіді
Пацієнтці, в якій наявні протеїнурія, гематурія, набряки та артеріальна гіпертензія, встановлено діагноз «гострий гломерулонефрит». Назвіть алергічні реакції за Кумбсом і Джеллом, які у 80 % випадків є причиною гломерулонефриту: 1) +імунокомплексні; 2) стимулювального типу; 3) анафілактичні; 4) цитотоксичні; 5) гіперчутливості сповільненого типу	Імунокомплексні Патогенетичний механізм гломерулонефриту пов'язують із фіксацією імунних комплексів на мембранах судин клубочків нирок. Це спричиняє розвиток хронічного місцевого запалення та розростання сполучної тканини. Цей механізм пов'язують із гіперчутливістю III типу (імунокомплексний)
У пацієнта з бронхіальною астмою за допомогою шкірних алергічних проб установлено сенсibilізацію алергеном тополиного пуху. Який	IgE Патогенетичною основою бронхіальної астми є гіперчутливість I типу, опосередкована

Продовження таблиці 11.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
фактор імунної системи відіграє вирішальну роль у розвитку цього імунопатологічного стану: 1) +IgE; 2) IgM; 3) сенсibilізовані Т-лімфоцити; 4) IgG; 5) IgD?	утворенням IgE з подальшою активацією еозинофілів та дегрануляцією опасистих клітин
Під час проведення хірургічних маніпуляцій було використано новокаїн із метою знеболювання. Через 10 хвилин у хворого з'явилися блідість шкірних покривів, задишка, гіпотензія. Яку алергічну реакцію можна припустити: 1) +анафілактичну; 2) цитотоксичну; 3) імунокомплексну; 4) стимуловальну; 5) клітинноопосередковану?	Анафілактичну Гостре порушення діяльності серцево-судинної та дихальної систем, що виникає впродовж 30 хвилин після введення ліків, є алергічною реакцією анафілактичного типу
У крові пацієнта, який хворіє на лейкопенію, виявили антилейкоцитарні антитіла. Який тип алергічної реакції за Кумбсом і Джеллом виник у чоловіка: 1) +цитотоксичний; 2) гіперчутливості сповільненого типу; 3) стимуловальний; 4) імунокомплексний; 5) анафілактичний?	Цитотоксичний Наявність антитіл проти лейкоцитів, що супроводжується зниженням кількості останніх, свідчить про розвиток алергічної реакції цитотоксичного типу. Ця реакція виникає на антигени, фіксовані на власних клітинах
У десятирічної дитини проведено пробу Манту (з туберкуліном). Через 48 годин на місці введення препарату з'явилася папула діаметром до 8 мм. Який тип реакції гіперчутливості розвинувся в дитини після введення туберкуліну: 1) +реакція гіперчутливості IV типу; 2) atopічна реакція; 3) реакція за типом феномена Артюса; 4) реакція гіперчутливості II типу; 5) реакція за типом сироваткової хвороби?	Реакція гіперчутливості IV типу Використання реакції Манту базується на розвитку гіперчутливості IV типу. Цей тип алергічних реакцій виникає у відповідь на збудників деяких інфекційних захворювань (туберкульоз, гонорея, бруцельоз, мікози та ін.). Сенсibilізовані Т-лімфоцити у відповідь на цих збудників ініціюють розвиток імунного запалення в місці введення антигену. Використання шкірних проб базується на виявленні клінічних ознак такого запалення
Пацієнт віком 55 років скаржиться на кашель, набряк обличчя та діарею, що виникли раптово після вживання меду. Антигістамінні препарати, які призначив лікар, призвели до деякого поліпшення стану пацієнта. Які антитіла, найімовірніше, сприяли розвитку цієї реакції в пацієнта:	IgE Кашель, набряк обличчя та діарея, що виникають після вживання харчових продуктів, є ознаками алергічної реакції негайного типу (анафілактичного). За цього типу алергічної реакції утворюються IgE, які фіксуються до мембрани опасистих клітин,

Продовження таблиці 11.1

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
1) +IgE; 2) IgA; 3) IgD; 4) IgG; 5) IgM?	еозинофілів, базофілів. На етапі патофізіологічної стадії відбувається вивільнення великої кількості БАВ, які й спричиняють розвиток наведених клінічних ознак
Після введення великої дози антитіл до базальної мембрани клубочків нирок у піддослідної тварини розвинувся гострий гломерулонефрит. Який вид алергічної реакції за класифікацією Кумбса та Джела є основою цієї патології: 1) +цитотоксичний; 2) імунокомплексний; 3) стимуловальний; 4) гіперчутливість сповільненого типу; 5) анафілактичний?	Цитотоксичний Гломерулонефрит, що виникає в цьому випадку, пов'язаний із фіксацією антитіл до антигенів ниркових клітин. Унаслідок цього запускаються активація комплементу та руйнація клітин нирки й розвиток місцевого запалення (гломерулонефриту)

Список рекомендованої літератури

1. Основи імунології: функції та розлади імунної системи : посібник : пер. 6-го англ. вид. / Абул К. Аббас, Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай ; наук. ред. пер. Валентина Чоп'як. Київ : ВСВ «Медицина», 2020. VIII, 328 с.
2. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / за ред. В. П. Широбокова. 3-тє вид., оновл. та допов. Вінниця : Нова книга, 2021. 920 с.
3. Мікробіологія з основами імунології : підручник / В. В. Данилейченко, Й. М. Федечко, О. П. Корнійчук, І. І. Солонинко ; за ред В. В. Данилейченка. 3-тє вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2020. 376 с.

Електронне навчальне видання

**Голубнича Вікторія Миколаївна,
Івахнюк Тетяна Василівна,
Штайнбергер Раян Маркович**

ІНТЕГРОВАНІЙ КУРС ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДИСЦИПЛІН

РОЗДІЛ «МІКРОБІОЛОГІЯ»

Конспект лекцій

для здобувачів спеціальностей *I2 Медицина,
I9 Громадське здоров'я, II Стоматологія*

Відповідальний за випуск В. А. Сміянов
Редакторка С. М. Симоненко
Комп'ютерне верстання Т. В. Івахнюк

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,95. Обл.-вид. арк. 13,78.

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Харківська, 116, м. Суми, 40007

Свідоцтво про внесення суб'єкта господарювання до Державного реєстру видавців,
виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 8193 від 15.10.2024.