

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич
Должность: Ректор
Дата подписания: 12.09.2025 09:53:46
Уникальный программный ключ:
04c19ed8bfb28f3b6cb77a486b9a8788b8322525



МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)

Фонд оценочных средств по дисциплине «Актуальные вопросы иммунологии» по направлению
подготовки 06.04.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»

стр. 1

**Фонд оценочных средств
промежуточной аттестации
по дисциплине**

Актуальные вопросы иммунологии

**Направление подготовки (специальность)
06.04.01 Биология**

**Направленность (профили)
Медико-биологические науки, Микробиология и вирусология**

**Присваиваемая квалификация
Магистр**

**Форма обучения
Очная**

Год набора: 2025

Челябинск, 2025

1. ПАСПОРТ ФОНДА ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ

Направление подготовки: **06.04.01 «Биология»**

Направленность (профиль): «Медико-биологические науки, Микробиология и вирусология».

Дисциплина: **Актуальные вопросы иммунологии**

Семестр изучения: 2

Форма промежуточной аттестации: зачет

2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ

2.1. Компетенции, закреплённые за дисциплиной

Изучение дисциплины «Актуальные вопросы иммунологии» направлено на формирование следующих компетенций:

Коды компетенции (по ФГОС)	Содержание компетенций согласно ФГОС	Коды и содержание индикаторов	Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине
1	2		3
ПК-1	Способен использовать знание нормативных документов, регламентирующих организацию проведения научно-исследовательских работ для руководства рабочим коллективом и обеспечения мер производственной безопасности	ПК-1.2 Анализирует нормативные документы, регламентирующие организацию и методику проведения научно-исследовательских и производственно-технологических работ биологического профиля.	Знать: Для достижения ПК-1.2 знать: теоретические основы иммунологии Уметь: Для достижения ПК-1.2 уметь: творчески использовать фундаментальные и прикладные знания иммунологии для профессиональной деятельности Владеть: Для достижения ПК-1.2 владеть: методами оценки цитокинового статуса, вариантами ПЦР для определения генетического полиморфизма

ПК-2	Способен применять методы культивирования, идентификации, геномики и протеомики микроорганизмов и использовать их в решении проблем в соответствии с направленностью (профилем) программы магистратуры для постановки и решения новых задач	ПК-2.1 Применяет методы бактериологического, молекулярно-генетического, биотехнологического исследования;	Знать: Для достижения ПК-2.1 знать: теоретические основы функционирования иммунной и нервной систем Уметь: Для достижения ПК-2.1 уметь: применять знания теоретические основы для оценки степени интеграции нейроэндокринной и цитокиновой систем в поддержании гомеостаза Владеть: Для достижения ПК-2.1 владеть: методами определения функционирования регуляторных систем
-------------	---	---	--

3. СОДЕРЖАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

3.1 Виды оценочных средств

№ п/п	Код компетенции/планируе- мые результаты обучения	Контролируемые темы/разделы	Наимено- вание оценочно- го средства для текущего контроля	Наименовани- е оценочного средства на промежуточн- ой аттестации № задания
1	Знать: Для достижения ПК-1.2 знать: теоретические основы иммунологии Уметь: Для достижения ПК-1.2 уметь: творчески использовать фундаментальные и прикладные знания иммунологии для профессиональной деятельности Владеть: Для достижения ПК-1.2 владеть: методами оценки цитокинового статуса, вариантами ПЦР для определения генетического полиморфизма	1. Ось: «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг». 2. Интеграции нервной и иммунной систем в поддержании гомеостаза организма. 3. Влияние микробиоты желудочно-кишечного тракта на развитие и функционирование иммунной системы. 4. Иммунная система и микробиота как важные участники формирования новых нейронов в головном мозге взрослых животных. 5. Цитокины как ключевые игроки основных регуляторных систем организма. 6. Генетический полиморфизм цитокинов – роль в поддержании гомеостаза организма.	1. Тест. 2. Устный поимённый опрос. 3. Доклад 4. Задача	Вопросы зачета № 1- 23.

2	Знать: Для достижения ПК-2.1 знать: теоретические основы функционирования иммунной и нервной систем Уметь: Для достижения ПК-2.1 уметь: применять знания теоретические основы для оценки степени интеграции нейроэндокринной и цитокиновой систем в поддержании гомеостаза Владеть: Для достижения ПК-2.1 владеть: методами определения функционирования регуляторных систем	1. Ось: «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг». 2. Интеграции нервной и иммунной систем в поддержании гомеостаза организма. 3. Влияние микробиоты желудочно-кишечного тракта на развитие и функционирование иммунной системы. 4. Иммунная система и микробиота как важные участники формирования новых нейронов в головном мозге взрослых животных. 5. Цитокины как ключевые игроки основных регуляторных систем организма. 6. Генетический полиморфизм цитокинов – роль в поддержании гомеостаза организма.	1. Тест. 2. Устный поимённый опрос. 3. Доклад 4. Задача	Вопросы зачета № 1-23.
---	---	---	---	-------------------------------

Примечание: типовые задания, критерии и показатели оценивания в рамках текущего контроля представлены в рабочей программе дисциплины (модуля). Полные комплекты оценочных средств и контрольно-измерительных материалов хранятся на кафедре.

3.2 Содержание оценочных средств

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине «Актуальные вопросы иммунологии» представлены в виде вопросов к зачету.

Вопросы к зачету с ответами

1. Клетки и гуморальные факторы иммунной системы.

Иммунная система организма (ИС) - совокупность лимфоидных органов и тканей, которые определяют контроль за антигенным постоянством внутренней среды организма.

Органы: красный костный мозг, тимус, селезенка, лимфоузлы и лимфатические образования кишечника и других органов.

Клетки: В- и Т- лимфоциты, моноциты, макрофаги, нейтро-, базо-, эозинофилы, тучные, эпителиальные клетки, фибробласты.

Т- лимфоциты - самая многочисленная (60%) популяция клеток ИС, которая в свою очередь разделяется на субпопуляции. Хелперы и супрессоры являются иммунорегуляторными клетками, а киллеры и эффекторы ГЗТ - эффекторными. Т-киллеры разрушают инфицированные клетки и клетки опухолей. Существует еще субпопуляция т.н. естественных киллеров (ЕК). Это большие гранулярные клетки, в гранулах содержится белок перфорин, который может проникать в мембрану клетки-мишени и в результате полимеризации образовывать мембраноатакующий комплекс, вызывая осмотический “взрыв” и лизис клетки.

В- лимфоциты (15-20%) являются более гомогенной популяцией, отвечают за развитие гуморального иммунитета. Стимулированные В-лимфоциты называют плазмócитами, они вырабатывают иммуноглобулины.

Моноциты - являются предшественниками тканевых макрофагов. Стадии дифференцировки: монобласт - промоноцит - моноцит крови - тканевой макрофаг.

Макрофаги - перитонеальные, легочные, купферовские клетки, клетки Лангерганса, мезангиальные клетки почек, остеокласты, клетки микроглии и др. - “мусорщики”, участвуют в формировании фагоцитарной реакции, гуморального иммунитета, одна из важнейших функций - презентация антигенов. Эти типы клеток (1 - 4) являются иммунокомпетентными.

Нейтрофилы, базофилы и эозинофилы играют определенную роль в фагоцитозе условно-патогенных бактерий, развитии аллергий. Активированной формой базофилов являются тучные клетки - их еще называют тканевыми базофилами. Они принимают участие в иммунном ответе аллергического характера.

Фибробласты и эпителиальные клетки являются микроокружением лимфоидных органов, участвуют в локализации микроорганизмов и воспалительных процессов (образование гранулем), вырабатывают фибробластный интерферон.

Гуморальные факторы: иммуноглобулины, система комплемента, цитокины и хемокины, антигены, рецепторы и др.

Система комплемента - это совокупность белков сыворотки крови, циркулирующих в неактивном состоянии. Большинство из них являются протеазами. При попадании (или образовании) в ткани (кровь) активаторов (структуры Г+ или Г- бактерий, иммунные комплексы) происходит активация системы - каскадное взаимодействие белков системы комплемента с образованием промежуточных продуктов, с образованием повреждений в мембране клеток-мишеней, нейтрализацией вирусов.

В систему входит более 25 белков, из которых девять - комплементные белки (C1 - C9), а остальные - факторы (B, D, P, H и др.). При активации происходит расщепление молекул комплементных белков на фрагменты а (меньший) и b (большой). Меньший фрагмент, как правило, активный. Многие фрагменты обладают ферментативными свойствами (их обозначают сверху линией - C1), могут являться ингибиторами, активаторами и медиаторами различных процессов.

Центральное место в системе комплемента занимает белок C3. При отсутствии каких-либо активаторов происходит его медленный распад: $C3 \rightarrow C3a + C3b$. Фрагмент C3b фиксируется на поверхности микроорганизма.

При появлении какого-либо активатора распад C3 происходит значительно быстрее благодаря запуску систем активации комплемента по классическому или альтернативному путям. Активаторами альтернативного пути являются, как правило, компоненты микроорганизмов, факторы B, D и пропердин также являются необходимыми участниками. Система активации обладает положительной обратной связью. В случае длительного инфекционного процесса к инфекционному агенту образуются антитела и комплекс "агент - антитело" (иммунный комплекс) является активатором системы комплемента по классическому пути.

В результате работы этой системы высвобождаются вещества, которые являются анафилотоксинами (вещества, которые вызывают высвобождение гистамина из базофилов и тучных клеток), хемотаксинами (вызывают миграцию клеток в место работы комплемента), модуляторами иммунного ответа (C3a подавляет, а C5a усиливает продукцию антител).

Антитела (иммуноглобулины) - продукты гуморального иммунного ответа, это глобулины, специфически реагирующие с антигеном, вызвавшим их образование. Это сложные белковые образования, мономеры или полимеры.

Молекулы иммуноглобулинов состоят из двух параллельных цепочек: 2H (две "тяжелые" цепочки) и 2L (две "легкие" цепочки). Существует 5 типов тяжелых цепей. В одной молекуле иммуноглобулина никогда не может быть два одинаковых типа цепей.

При обработке молекулы иммуноглобулина папином он распадается на два фрагмента - Fab (Fragment antigen - binding) и Fc. C-концевой участок H-цепей служит для прикрепления к клеточному Fc-рецептору. Fc-фрагмент способен активировать систему комплемента, обеспечивает способность иммуноглобулина проходить через биомембрану (проходит через фетоплацентарный барьер), определяет цитотоксичность, оказывает опсонизирующее действие на объекты фагоцитоза. Любой иммуноглобулин имеет как минимум 2 активных центра, а если молекулы объединены в полимер - и более. Иммуноглобулины разделяют на классы, а те, в свою очередь, на подклассы. Класс иммуноглобулина соответствует типу тяжелой цепи - следовательно, существует 5 классов иммуноглобулинов: G, M, A, D, E.

Около 13% всех Ig, существует в двух формах - сывороточный (мономер) и секреторный (димер); секреторные (SIgA) защищают слизистые, синтез идет в подслизистой, при выходе на поверхность слизистой к димеру присоединяется "секреторный" компонент, защищающий от протеаз.

Многообразие биологических функций иммуноглобулинов определяется Fab и Fc-

фрагментами. С Fab- фрагментом связано понятие avidности (лат.- жадность) антител. С этим свойством связано такое качество, как аффинность - прочность комплекса АГ*АТ, зависит от “валентности” антител и расположения активных центров. Аффинность - сила связывания активного центра антитела с детерминантой антигена. Она определяется их

соответствием друг другу. Соответствие создает условия действия сил на малых расстояниях.

Антигенные свойства иммуноглобулинов определяются различными антигенными детерминантами, расположенными в белковой части молекулы. Дифференциация иммуноглобулинов на классы и подклассы зависит от различия детерминантных групп в участках тяжелых цепей, такие детерминанты называют изотипическими, а иммуноглобулины одного класса - изотипы. Важное значение имеет явление аллотипии, заключающееся в том, что иммуноглобулины у разных индивидуумов могут различаться по антигенной специфичности из-за генетически детерминированных особенностей строения первичной структуры полипептидных цепей молекул иммуноглобулинов. Явление идиотипии выражается в наличии в молекулах иммуноглобулинов определенных антиген - специфичных последовательностей. Так, иммуноглобулины различных классов могут относиться к одному идиотипу.

Цитокины и хемокины – см. вопрос 19.

2. Механизмы развития врожденного и адаптивного иммунных ответов.

Врожденный иммунный ответ

Проникновение патогенов во внутреннюю среду организма приводит к мобилизации иммунной системы. Ключевое событие при этом — контакт патогена с клетками иммунной системы, присутствующими почти во всех тканях (прежде всего в барьерных). Эти клетки формируют первую линию защиты. Наиболее важную роль в запуске иммунных процессов играют макрофаги благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах рецепторов, распознающих PAMP. Распознав патоген, макрофаги активируются и начинают выделять активные белковые вещества — провоспалительные цитокины, способствующие дальнейшей активации клеток врожденного иммунитета. Таким образом, активация макрофагов приводящая к секреции цитокинов, — это первая реакция системы врожденного иммунитета на проникновение во внутреннюю среду организма патогенов.

При этом цитокины выполняют 2 основные функции:

- 1) вовлечение в защитную реакцию других клеток (например, эпителиальных, эндотелиальных, дендритных) без обязательного их контакта с патогеном (хотя эти клетки также могут распознавать патоген и реагировать на него непосредственно);
- 2) «организация» эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления.

Помимо классических факторов врожденного иммунитета, в ответ на проникновение патогена активируются другие факторы первой линии защиты. К ним относят лимфоидные клетки — НКТ, Т-клетки, В1-лимфоциты. В1-лимфоциты продуцируют полиспецифические антитела с низким сродством к антигену. Однако, взаимодействуя с патогеном, эти антитела активируют каскад комплемента. Посредством комплемента антитела могут вовлекать в иммунные реакции фагоциты. НКТ-клетки — ранний источник интерферона, усиливающего активацию макрофагов.

Адаптивный иммунный ответ

Первая линия защиты должна обеспечивать элиминацию патогена. Однако это происходит не всегда. В таких случаях запускается вторая линия защиты, связанная с развитием адаптивного иммунного ответа. Развитие иммунного ответа включает

индуктивную и продуктивную (эффекторную) фазы. Индуктивная фаза состоит в формировании исполнительных механизмов адаптивного иммунитета и реализуется в первые 7 сут после появления патогена в организме. В этот период основную роль в

иммунной защите играет врожденный иммунитет. По мере развития эффекторных механизмов адаптивного иммунитета они берут на себя основную нагрузку в защите организма. Одновременно с активацией факторов врожденного иммунитета происходит событие, иллюстрирующее связь между врожденным и адаптивным иммунитетом. Дендритные клетки, как и макрофаги, присутствующие в барьерных тканях, поглощают патогены или их фрагменты и транспортируют их в региональный лимфатический узел.

В процессе перемещения в гранулах этих клеток происходит расщепление поглощенных антигенов на фрагменты, взаимодействующие с молекулами МНС-II, и транспорт образовавшихся комплексов на клеточную поверхность. Это необходимо для запуска адаптивного иммунитета, поскольку Т-лимфоциты способны распознавать антиген только в комплексе с молекулой МНС. Таким образом, дендритная клетка вовлекает в реакцию Т-лимфоциты, ответственные за запуск других клеток адаптивного иммунитета. В лимфатических узлах происходит взаимодействие дендритных клеток с Т-лимфоцитами, распознающими антигенные пептиды в составе молекул МНС на мембране дендритной клетки.

TCR распознает антигенный пептид в составе молекул МНС с участием ко-рецепторов CD4 (Т-хелперы) и CD8 (цитотоксические Т-клетки или Т-киллеры). Этому способствует сродство ко-рецепторов к молекулам МНС (CD4 — к МНС-II, CD8 — к МНС-I). Процесс представления антигенного пептида Т-клеткам в составе молекул МНС называют презентацией антигена. Таким образом, Т-хелперы распознают комплекс МНС-II-антигенный пептид. Это служит необходимым, но недостаточным условием для активации Т-клеток. Дополнительные активационные стимулы клетки получают через ко-стимулирующие молекулы. В их роли на дендритных клетках выступают молекулы B7 (CD80 и CD86), а на Т-клетках — CD28. Сигнал, поступающий в Т-клетку через молекулу CD28, дополняет сигнал от TCR, что обеспечивает активацию клетки.

Таким образом, для запуска адаптивного иммунитета необходима предварительная активация клеток врожденного иммунитета.

При активации Т-клетки начинают экспрессировать гены своего ростового фактора — IL-2 и его рецептора. В результате аутокринного действия IL-2 Т-клетки активированных клонов пролиферируют. Пролиферции, индуцированной антигеном, подвергаются также Т-киллеры и В-лимфоциты. На следующем этапе CD4⁺ Т-клетки дифференцируются на основные разновидности Т-хелперов, из которых упоминаются наиболее изученные — Th1- и Th2-клетки. Эти клетки различаются, главным образом, спектром продуцируемых цитокинов, отвечающих за развитие двух важных ветвей иммунного ответа — клеточного, направленного на элиминацию внутри-клеточных патогенов, и гуморального, играющего основную роль в борьбе с внеклеточными патогенами и макропаразитами.

Окончательная дифференцировка Т-хелперов происходит в Т-зонах вторичных лимфоидных органов. Th1-клетки мигрируют из Т-зон в очаги воспаления, в том числе в места проникновения патогенов, вызывающих иммунный ответ.

Запуск Th1-зависимого иммунного ответа происходит, если клетка фагоцитировала микроорганизм, но не смогла его убить и расщепить. В этом случае фагоцит (макрофаг) получает стимулирующие сигналы со стороны Т-хелперов типа Th1.

В-клетка распознает антиген в его нативном состоянии без участия дендритной клетки. Более того, она сама выступает в роли АПК: поглотив комплекс антигена с

рецептором, В-лимфоцит обрабатывает его, встраивая антигенный пептид в состав молекулы МНС-II. В-клетка презентует пептид Th2-клетке, получая при этом от нее

активационные сигналы через ту же костимулирующую молекулу CD40 (как и макрофаги) и цитокин IL-4 (фактор роста В-клеток). Это вызывает сначала пролиферацию клонов активированных В-лимфоцитов (в реакцию вовлекаются клоны, распознавшие антиген), а затем их дифференцировку в антителообразующие клетки — плазмочиты. Плазмочиты продуцируют антитела различных классов, с помощью которых происходит элиминация антигена.

3. Сходства и различия иммунной и нервной систем.

Нервная и иммунная системы работают в тесной кооперации, формируя единую систему реагирования на изменения окружающей среды, и выступают ключевым механизмом поддержания гомеостаза организма.

Нервная система иннервирует центральные и периферические иммунокомпетентные органы, а лимфоциты и макрофаги могут вступать в непосредственный контакт с нервными волокнами.

Взаимодействие иммунной и нервной систем имеет комплексный характер, начиная от индуцирования их афферентных отделов на ранних этапах иммуногенеза и заканчивая последующей активацией эфферентных звеньев этих систем.

Общие принципы функционирования нервной и иммунной систем:

1. способность «узнавания объектов» (иммунная система – распознавание «своего и чужого» посредством специальных рецепторов, нервная система — распознавание внешних и внутренних стимулов, преобразующихся в нервный сигнал благодаря специальным рецепторам);
2. наличие памяти (иммунологическая память представлена В- и Т-клетками памяти, нейрональная память способна хранить следы воздействия внешних стимулов благодаря свойству пластичности нервных клеток);
3. пластичность (в зависимости от параметров среды клетки нервной и иммунной систем используют один из множества вариантов дифференциации);
4. способность вырабатывать химические сигналы, которые регулируют поведение отдельных клеток (цитокины и медиаторы соответственно);
5. взаимодействие на уровне непосредственных контактов (иммунные клетки – взаимодействие рецептор–лиганд, нервные клетки – щелевые контакты).

Нервная регуляция иммунных реакций

Ключевым звеном аппарата нервной регуляции иммунных реакций является гипоталамус. Он уже через несколько минут получает информацию о внедрении в организм антигена (или о вызываемых им изменениях). Гипоталамус дает начало сложному эфферентному пути передачи центральных нейрорегуляторных влияний на иммунокомпетентные клетки, которые обладают соответствующими рецепторами к факторам нервной регуляции (нейротрансмиттерам, нейропептидам), а также к гормонам эндокринных желез. Можно полагать, что иммунные расстройства возникают при патологии практически любого отдела мозга, если в этот процесс вовлекается гипоталамус.

Иммунный надзор функционирования ЦНС

Известно, что в мозге отсутствует лимфоидная система, а гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению высокомолекулярных белков и иммунокомпетентных клеток из крови. Иммунную функцию в ЦНС выполняют клетки микроглии, которые способны производить различные цитокины. Однако,

селективными воротами для входа лейкоцитов в ЦНС является сосудистое сплетение,

через которое некоторые популяции активированных Т-лимфоцитов и моноцитов могут преодолевать гематоэнцефалический барьер в условиях гомеостатической нормы, обеспечивая иммунологический надзор.

4. Пептиды, составляющие «лексикон» нейроиммунного взаимодействия и их рецепторы.

Прямой «диалог» между нервной и иммунной системами осуществляется при помощи химических сигналов. Лимфоциты могут вырабатывать и имеют рецепторы для ряда нейромедиаторов, а нервные клетки производят и имеют рецепторы для цитокинов.

К химическим сигналам, обеспечивающим взаимосвязь между нервной и иммунной системами, относят цитокины. Первоначально было обнаружено, что цитокины вырабатываются иммунными клетками и влияют на развитие и функцию других клеток в этой системе. Позже было показано, что они вырабатываются также клетками нервной системы (микроглия, астроциты и нейроны), контролирующими фундаментальные аспекты функционирования и развития головного мозга, такие как переход от нейрогенеза к глиогенезу в коре..

Хемокины и их рецепторы, такие как CXCL12-CXCR4, играют важную роль, как в миграции иммунных клеток, так и в миграции и развитии нейрональных клеток.

Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) являются ключевыми игроками врожденных иммунных ответов. Кроме того, посредством индукции TLR8 лигандами, которые возникают во время повреждения, аутоиммунных реакций, гипоксии и нейродегенерации, происходит активация микроглии и индукция апоптоза нейритов в ЦНС.

К веществам, нейроэндокринной природы, обладающим иммуномодулирующим действием, относят:

1. пептиды, обладающие эндокринным действием (адренокортикотропный гормон, соматотропин, вазопрессин, окситоцин, тиреотропин, вещество Р, нейропептид Y, вазоактивный интестинальный пептид);
2. классические медиаторы (катехоламины, глюкокортикоидные гормоны, ацетилхолин, дофамин);
3. эндогенные опиоиды (эндорфины, энкефалины).

Нейропептид Y вырабатывается в центральной и периферической нервной системах, также продуцируется лимфоцитами. Этот пептид оказывает плеiotропные эффекты на миграцию клеток, высвобождение цитокинов и выработку антител, тем самым играя важную роль в процессах аутоиммунитета и воспаления. Аналогично, эндогенные опиоиды влияют на иммунные реакции и играют роль в нейрогенезе у взрослых.

Таким образом, мозг может играть иммунорегуляторную роль и, наоборот, иммунные клетки могут влиять на активность нейронов.

5. Клетки иммунной системы как важные участники формирования новых нейронов в головном мозге взрослых животных.

Нейрогенные области в мозге взрослых животных

До недавнего времени центральной догмой нейробиологии было утверждение о том, что образование новых нейронов происходит исключительно во время пренатального развития. Эта догма была опровергнута, обнаружено, что в мозге

взрослого млекопитающего есть две основные области нейрогенеза: субгранулярная зона зубчатой извилины в гиппокампе и субвентрикулярная зона боковых желудочков переднего мозга.

Вновь образованные нейроны обеспечивают пластичность мозга и необходимы для совершенствования когнитивных функций, таких как пространственное обучение и память.

Факторы, влияющие на нейрогенез у взрослых

Нейрогенез у взрослых подвержен как системному влиянию, так и в значительной степени зависит от сигналов микроокружения (ниши). Среди клеточных компонентов важную роль в поддержании пула стволовых клеток и образовании новых нейронов играют астроциты. Астроциты экспрессируют фактор роста фибробластов и фактор роста эндотелия сосудов, которые необходимы для выживания и пролиферации стволовых нейрональных клеток.

Среди системных факторов наиболее изучено влияние хемокина CCL11, уровень которого в циркуляции повышается с возрастом, что приводит к снижению нейрогенеза в гиппокампе у взрослых.

Уменьшение нейрогенеза гиппокампа может быть вызвано отсутствием материнской заботы или социальной изоляцией, которые приводят к поведенческим отклонениям. Хронический стресс и алкоголь оказывают негативное влияние на нейрогенез гиппокампа, а также приводят к психическим расстройствам, таким как тяжелая депрессия и болезнь Альцгеймера. Наоборот, физические упражнения могут увеличить объем гиппокампа у пациентов с шизофренией.

Иммунная система и кишечная микробиота: роль в нейрогенезе у взрослых животных

Селективными воротами для входа лейкоцитов в ЦНС является сосудистое сплетение, которое опосредует важные нейроиммунологические процессы [Baruch K. et al., 2009].

Важную роль в регуляции нейрогенеза гиппокампа во взрослом возрасте играют Т-лимфоциты, которые могут проникать в мозг через сосудистое сплетение для мониторинга состояния микроглии и снижения её гиперактивации. У взрослых мышей с отсутствием иммунной системы (в частности, CD4+ Т-клеток) нейрогенез гиппокампа был заметно снижен, его можно было частично восстановить после восстановления пула Т-клеток.

Установлено, что кишечная микробиота влияет на численность, миграцию и функции различных субпопуляций иммунных клеток. В том числе микробиом способствует выходу из костного мозга особой популяции моноцитов (Ly6Chi-), которые способны мигрировать в ЦНС при повреждении, где играют ключевую роль в регенерации ткани мозга и поддержании гомеостаза нейрогенных ниш.

Разрушение микробиоты с помощью антибиотиков широкого спектра действия приводит к заметному снижению количества нейрональных клеток-предшественников и зрелых нейронов в гиппокампе. Сочетание антибиотикотерапии с физическими упражнениями или с применением пробиотиков восстанавливает уровни нейрогенеза гиппокампа. Лечение антибиотиками приводит к длительному снижению уровня Ly6Chi- моноцитов в ЦНС. Доказано, что Ly6Chi- моноциты обладают способностью поддерживать образование нейрональных клеток-предшественников посредством секреции растворимых факторов в культуральную среду.

6. Функции нормобиоты.

Микробиота ЖКТ

Согласно современным представлениям человек – это сложнейшая надорганизменная система, включающая в себя симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических клеток и огромное количество различных микроорганизмов, проживающих на всех поверхностях тела здорового человека и коллективно кодирующих гены, которые в 350 раз превышают количество генов в геноме человека [Collins S.M, 2012].

В ЖКТ обитают 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов, что в 10 раз превышает количество человеческих клеток. Предполагаемое количество видов сильно различается, но общепринято, что взрослый микробиом состоит из более чем 1000 видов. В нем преобладают бактерии, в основном строгие анаэробы, а также вирусы, простейшие, археи и грибы. Микробиом ЖКТ человека в значительной степени представлен шестью филотипами: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*.

Верхние отделы кишечника, содержат меньше бактерий, чем дистальные отделы (10^3 - 10^4 бактерий/грамм содержимого тощей кишки по сравнению с 10^{11} - 10^{12} бактерий/грамм содержимого толстой кишки). Однако, в последние 10 лет представлен ряд доказательств о фундаментальной роли тонкого кишечника и его эндогенной микробиоты в физиологии человека:

1) в метаболическом статусе – в тонком кишечнике происходят основные события переваривания и абсорбции питательных веществ, которые обеспечивают приблизительно 90% общей энергии, получаемой из пищи;

2) в иммунном гомеостазе – большая масса лимфоидной ткани (кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань и Пейеровы бляшки), представленной в подвздошной кишке, гарантирует кофункционирование микробиоты и иммунной системы хозяина в мутуалистическом режиме. Заселение пищеварительного тракта определенными видами микроорганизмов, приводит к формированию нормального биоценоза, который обеспечивает колонизационную резистентность организма к возбудителям кишечных инфекций.

Функции микробиоты

Длительная совместная эволюция привела к возникновению симбиоза между организмом человека и микробиомом. Кишечная микробиота способствует важным процессам развития организма человека и поддержания его гомеостаза. Она оказывает влияние на обмен веществ, расщепляя сложные полисахариды в рационе и продуцируя короткоцепочечные жирные кислоты; регулирует моторику кишечника, поддерживает гастроинтестинальный барьер. Под действием микробиоты происходит формирование кишечной-ассоциированной лимфоидной ткани и явление иммунной толерантности. Резидентные бактерии предотвращают колонизацию ЖКТ патогенами. Кишечная микробиота также влияет на энергетический обмен хозяина и функцию митохондрий.

7. Молекулы чувства кворума как язык межклеточной коммуникации микробиоты тела человека.

Кворум сенсинг (чувство кворума) представляет собой особый межклеточный сигнальный механизм. Бактерии обладают способностью к синтезу гормоноподобных сигнальных молекул, называемых аутоиндукторами. Когда концентрация аутоиндуктора

достигает критического порога, бактерии обнаруживают и реагируют на этот сигнал, изменяя экспрессию генов.

Кворум сенсинг впервые был описан в регуляции биолюминесценции у *Vibrio fischeri* и *Vibrio harveyi* (Нельсон, 1970; Нельсон и Гастингс, 1979), после чего стал объектом многочисленных исследований.

Механизм, позволяющий микроорганизмам общаться друг с другом, значительно повышает выживаемость микробов в неблагоприятных условиях. Бактерии используют чувство кворума для регулирования разнообразных спектров своей физиологической активности, таких как симбиоз, вирулентность, конъюгация, синтез антибиотиков, подвижность, образование спор и формирование биопленки.

В настоящее время известно несколько систем кворум сенсинга. Системы LuxR/I-типа используются в первую очередь грамотрицательными бактериями, в которых сигнальные молекулы представляют собой ацилированные гомосериндегидрогеназы (Acyl Homoserine Lactones, AHLs), состоящие из гомосерин-лактонного кольца и ацил-цепи. Пептидная сигнальная система LuxS / AI-2 используется главным образом грамположительными бактериями. Аутоиндуктор-2 (Autoinducer-2, AI-2) - диэфир фуранозил-бората, синтезируется LuxS-AI синтетазами и служит в качестве «универсального сигнала» для межвидовой коммуникации. И система AI-3 / эпинефрин / норадралин. Аутоиндуктор-3 (Autoinducer-3, AI-3) способен активировать транскрипцию генов вирулентности энтерогеморрагической *E. coli*. AI-3 обнаружен у комменсальной кишечной флоры (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*), а также у патогенных *Shigella spp.* и *Salmonella spp.*.

Недавние исследования показывают, что аутоиндукторы обеспечивают связь не только между клетками одного вида бактерий, но между разными видами бактерий. Кроме того, получены данные, доказывающие, что бактериальные аутоиндукторы способны вызывать ответную реакцию организмов-хозяев. Хотя природа химических сигналов, механизмы их передачи и гены-мишени, контролируемые системами чувства кворума бактерий, различаются, возможность взаимодействия друг с другом позволяет бактериям координировать экспрессию генов и, как результат, поведение всего микробного сообщества.

8. Влияние микробиоты желудочно-кишечного тракта на функционирование иммунной системы.

Микробиота ЖКТ

Согласно современным представлениям человек – это сложнейшая надорганизменная система, включающая в себя симбиотическое сообщество многочисленных эукариотических клеток и огромное количество различных микроорганизмов, проживающих на всех поверхностях тела здорового человека и коллективно кодирующих гены, которые в 350 раз превышают количество генов в геноме человека.

В ЖКТ обитают 10^{13} – 10^{14} микроорганизмов, что в 10 раз превышает количество человеческих клеток. Предполагаемое количество видов сильно различается, но общепринято, что взрослый микробиом состоит из более чем 1000 видов. В нем преобладают бактерии, в основном строгие анаэробы, а также вирусы, простейшие, археи и грибы. Микробиом ЖКТ человека в значительной степени представлен шестью филотипами: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*.

Верхние отделы кишечника, содержат меньше бактерий, чем дистальные отделы (10^3 - 10^4 бактерий/грамм содержимого тощей кишки по сравнению с 10^{11} - 10^{12} бактерий/грамм содержимого толстой кишки). Однако, в последние 10 лет представлен ряд доказательств о фундаментальной роли тонкого кишечника и его эндогенной микробиоты в физиологии человека:

1) в метаболическом статусе – в тонком кишечнике происходят основные события переваривания и абсорбции питательных веществ, которые обеспечивают приблизительно 90% общей энергии, получаемой из пищи;

2) в иммунном гомеостазе – большая масса лимфоидной ткани (кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань и Пейеровы бляшки), представленной в подвздошной кишке, гарантирует кофункционирование микробиоты и иммунной системы хозяина в мутуалистическом режиме. Заселение пищеварительного тракта определенными видами микроорганизмов, приводит к формированию нормального биоценоза, который обеспечивает колонизационную резистентность организма к возбудителям кишечных инфекций.

Иммунная система ЖКТ

Кишечник — самый большой иммунный орган человека. Примерно 25% его слизистой оболочки состоит из иммунологически активной ткани, локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, каждый метр содержит 1010 лимфоцитов [Лазарева Т.С., 2008].

Иммунная система кишечника включает:

Клеточные элементы: лимфоидные клетки (В и Т лимфоциты) интраэпителиальные и в собственной пластинке; плазматические клетки; миелоидные клетки (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, мастоциты); энтероциты; фолликулассоциированные специализированные эпителиальные клетки (М клетки).

Структурные элементы: пейеровы бляшки, солитарные лимфофолликулы, аппендикс, мезентериальные лимфатические узлы.

Развитие адаптивного иммунитета у животных совпало с приобретением сложной микробиоты, что подтверждает идею о том, что иммунная система эволюционировала, чтобы поддерживать симбиотические отношения с микробиотой. Иммунная система играет фундаментальную роль в формировании и сохранении экологии микробиоты.

Основные задачи иммунной системы кишечника:

1. распознавание собственных антигенов и формирование к ним иммунологической толерантности;
2. защита организма от внедрения и токсического воздействия чужеродных антигенов, способных нарушать структуру и функцию собственных тканей;
3. формирование толерантности к антигенам, не оказывающим вредного воздействия на собственные ткани (нормальная микробиота, пища).

Поддержание нормобиоты иммунной системой

Основная стратегия, используемая организмом для поддержания его гомеостатической связи с микробиотой, заключается в том, чтобы минимизировать контакт между микроорганизмами и поверхностью эпителиальных клеток, тем самым ограничивая воспаление ткани и перемещение бактерий. В ЖКТ, где находится наибольшая плотность комменсалов, эта сегрегация достигается совместным действием эпителиальных клеток, слизи, IgA, антимикробных пептидов и иммунных клеток. Продуцирование кишечной слизи обеспечивает первичный щит, ограничивая контакт между микробиотой и тканью хозяина и предотвращая микробную транслокацию.

Иммуномодулирующие функции микробиоты

Нормобиота ЖКТ выполняет следующие иммуномодулирующие функции:

1. способствует развитию и созреванию иммунной системы кишечника;
2. опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных органов;
3. стимулирует образование В-лимфоцитов, плазматических клеток;
4. поддерживает синтез иммуноглобулинов,
5. регулирует содержание лизоцима, пропердина, комплемента и его фракций;
6. повышает защитные свойства слизистой оболочки кишечника, стимулирует иммунный ответ, повышает фагоцитарную активность, увеличивает содержание IgA, Т-хелперов.

9. Основные пути влияния кишечной микробиоты на функциональную активность мозга.

Функции микробиоты

Длительная совместная эволюция привела к возникновению симбиоза между организмом человека и микробиомом. Кишечная микробиота способствует важным процессам развития организма человека и поддержания его гомеостаза. Она оказывает влияние на обмен веществ, расщепляя сложные полисахариды в рационе и продуцируя короткоцепочечные жирные кислоты; регулирует моторику кишечника, поддерживает гастроинтестинальный барьер. Под действием микробиоты происходит формирование кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани и явление иммунной толерантности. Резидентные бактерии предотвращают колонизацию ЖКТ патогенами. Кишечная микробиота также влияет на энергетический обмен хозяина и функцию митохондрий.

Механизмы воздействия микробиоты на функцию ЦНС

Роль блуждающего нерва (nervous vagus). Блуждающий нерв отвечает за работу нескольких внутренних органов, включая контроль сердечного ритма и моторики кишечника. Он также передает периферический иммунный статус в ЦНС, сигнализируя, например, о наличии провоспалительных цитокинов.

Vagus-зависимые пути участвуют во взаимодействии микробиота – мозг, при этом ваготомия предотвращает микробиота-модулированные изменения в поведении [Bravo J.A. et al., 2011].

Иммунная система. Поскольку микробиота кишечника может оказывать прямое воздействие на иммунную систему, активация иммунной системы является вероятным путем передачи сигналов от бактерий ЦНС. Это подтверждается тем фактом, что у пациентов с системными инфекциями, у которых патогены вызывают ярко выраженную провоспалительную иммунную реакцию, наблюдаются стойкие изменения в поведении. Метаболиты микробиоты кишечника могут модулировать созревание и функцию микроглии, а также проницаемость гематоэнцефалического барьера, влияя тем самым на функцию ЦНС.

Влияние на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот (КЦКЖ). Короткоцепочечные жирные кислоты – одни из основных метаболитов кишечных бактерий – продукт ферментации пищевых волокон. КЦКЖ регулируют метаболизм свободных жирных кислот, глюкозы и холестерина в организме с помощью различных сигнальных каскадов клеток с участием рецепторов, связанных с G-белком. Они также могут оказывать нейромодуляторные и эпигенетические эффекты: улучшать когнитивную функцию при нейродегенеративных заболеваниях, или, наоборот,

индуцировать нейровоспаление, и окислительный стресс которые способствуют дисфункции митохондрий, часто встречающейся у пациентов с расстройствами аутистического спектра болезнью Альцгеймера и Паркинсона.

10. Ось: «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» - главная регуляторная ось организма.

Двунаправленная передача сигналов между ЖКТ и мозгом регулируется на нервном, гормональном и иммунологическом уровнях. Это взаимодействие известно как ось: «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» и жизненно важно для поддержания гомеостаза организма.

Общие пути оси «микробиота – кишечник – иммунная система – мозг» включают центральную нервную систему (ЦНС), нейроэндокринную и нейроиммунную системы, симпатические и парасимпатические ветви вегетативной нервной системы, кишечную нервную систему и кишечную микробиоту. Через эту двунаправленную коммуникационную сеть сигналы от мозга могут влиять на моторные, сенсорные и секреторные функции ЖКТ и, наоборот, висцеральные стимулы от ЖКТ могут влиять на функцию мозга.

Влияние ЦНС на микробиом

Сигнальные молекулы, высвобождаемые в просвет кишечника из клеток собственной пластинки, которые находятся под контролем ЦНС, могут приводить к изменениям моторики и секреции желудочно-кишечного тракта, а также проницаемости кишечника, тем самым изменяя среду ЖКТ, в которой находятся бактерии.

Стресс, обусловленный нарушениями в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, изменяет общий состав кишечного микробиома посредством взаимодействия адреналина/норадреналина с молекулами чувства кворума у патогенов. Стресс также вызывает увеличение проницаемости кишечника, позволяя бактериям и бактериальным антигенам пересекать эпителиальный барьер, и это может активировать иммунный ответ слизистой оболочки, который, в свою очередь, меняет состав микробиома.

Длительная совместная эволюция привела к возникновению симбиоза между организмом человека и микробиомом. Кишечная микробиота способствует важным процессам развития организма человека и поддержания его гомеостаза. Она оказывает влияние на обмен веществ, расщепляя сложные полисахариды в рационе и продуцируя короткоцепочечные жирные кислоты; регулирует моторику кишечника, поддерживает гастроинтестинальный барьер. Под действием микробиоты происходит формирование кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани и явление иммунной толерантности. Резидентные бактерии предотвращают колонизацию ЖКТ патогенами. Кишечная микробиота также влияет на энергетический обмен хозяина и функцию митохондрий.

Механизмы воздействия микробиоты на функцию ЦНС

Роль блуждающего нерва (nervous vagus). Блуждающий нерв отвечает за работу нескольких внутренних органов, включая контроль сердечного ритма и моторики кишечника. Он также передает периферический иммунный статус в ЦНС, сигнализируя, например, о наличии провоспалительных цитокинов.

Vagus-зависимые пути участвуют во взаимодействии микробиота – мозг, при этом ваготомия предотвращает микробиота-модулированные изменения в поведении.

Иммунная система. Поскольку микробиота кишечника может оказывать прямое воздействие на иммунную систему, активация иммунной системы является вероятным

путем передачи сигналов от бактерий ЦНС. Это подтверждается тем фактом, что у пациентов с системными инфекциями, у которых патогены вызывают ярко выраженную провоспалительную иммунную реакцию, наблюдаются стойкие изменения в поведении. Метаболиты микробиоты кишечника могут модулировать созревание и функцию микроглии, а также проницаемость гематоэнцефалического барьера, влияя тем самым на функцию ЦНС.

Влияние на метаболизм короткоцепочечных жирных кислот (КЦКЖ). Короткоцепочечные жирные кислоты – одни из основных метаболитов кишечных бактерий – продукт ферментации пищевых волокон. КЦКЖ регулируют метаболизм свободных жирных кислот, глюкозы и холестерина в организме с помощью различных сигнальных каскадов клеток с участием рецепторов, связанных с G-белком. Они также могут оказывать нейромодуляторные и эпигенетические эффекты: улучшать когнитивную функцию при нейродегенеративных заболеваниях, или, наоборот, индуцировать нейровоспаление, и окислительный стресс которые способствуют дисфункции митохондрий, часто встречающейся у пациентов с расстройствами аутистического спектра болезнью Альцгеймера и Паркинсона.

11. Человек как метаорганизм.

Большинство биологических систем на Земле живет сложной социальной жизнью и презентует себя в качестве социумов - от микробов до человека. Организм человека является примером интеграции двух социальных систем - социума разнообразных эукариотических клеток и генов, принадлежащих хозяину, и мультивидового сообщества микроорганизмов (количество клеток у которого на порядок больше, чем у хозяина, и в 150-250 раз больше генов), демонстрирующих социальные отношения высокой сложности.

Поведение каждого из партнеров опирается на информационные сети, включающие сигнальные молекулы в качестве языка общения в решении огромного количества задач каждого из социумов и между ними, среди которых главными выступают - жизнь и воспроизводство каждого и в целом уникальной конструкции - человек, как метаорганизм.

Хорошо известно, что микробное сообщество кишечника человека неоднородно и одновременно включает резидентов, ассоциированных с хозяином, и транзитных посетителей (с разными временными периодами нахождения на/или внутри организма хозяина), которые составляют большую часть микробного сообщества, и успешно проживают вне организма человека/животного (например, *E.coli*). Количество резидентов невелико и ограничено фактом обязательных трансмиссий – вертикальной (мать-плод, ранний постнатальный период) и горизонтальной (через прямой контакт - поцелуй, груминг и т.п.), т.к. их выживаемость вне хозяина практически отсутствует. Однако, независимо от путей передачи, большинство симбионтов способны проявлять по отношению к хозяину пользу или вред, а т.к. каждая часть сообщества демонстрирует свой альтернативный стиль жизни, как друг с другом, так и с хозяином – временным или постоянным, то соответственно оценить пользу, функциональную выгоду для хозяина каждой составляющей, (резиденты/транзиты) чрезвычайно сложно, не говоря уже об индивидуальных членах.

Сайт-специфические компартменты кишечника презентуют себя в качестве малых экологических сообществ внутри большого экологического сообщества – экосистемы дигестивного тракта, где они проживают. Жизнь микробов внутри сайт-

специфических сообществ-биоленок отражена в основных линиях поведения их членов – конкуренции и кооперации. Конкуренция за ресурсы выступает ключевой детерминантой биологической функции, т.к. разнообразие и доступность ресурсов, поставляемых хозяином, обеспечивает доминирование различных микробных видов (штаммов) и метаболических типов при распределении по различным нишам и это снижает конкурентную борьбу и запускает колонизационную резистентность (КР), способную защитить нишу от инвазии штаммами, менее адаптированными к таким условиям. Через конструкцию ниш организмы (микробы) не только влияют на характер своего мира, но также частично детерминируют различные виды селективных прессов, которые воздействуют на них и их потомков, и делают они это не в случайной манере. Развитие гармоничного соответствия между организмами и окружением является продуктом обоюдных взаимодействующих процессов натуральной селекции и конструкции ниш.

12. Расчеты частот генов, гаплотипов.

Частоты аллелей, генотипов для оценки полиморфизма генов цитокинов и толл-подобных рецепторов рассчитываются по следующим формулам:

Частота аллельного варианта. Абсолютное число аллельного варианта (А) вычисляется по формуле: $AA \cdot 2 + AB + AC \dots$; (1)

АА – число гомозигот по аллельному варианту А; АВ, АС – число гетерозигот, несущих аллель А. Частота – процент от общего числа обследованных лиц в выборке, умноженного на два.

2. Частота генотипа – процент от общего числа обследованных лиц в выборке.

Частоты генов или генных семейств для HLA:

1. Частота встречаемости антигена A_x (%) рассчитывалась как процентное соотношение индивидуумов, несущих антигены к общему числу обследованных.

2. Частота гена, кодирующего каждый антиген HLA – подчиняется закону Харди-Вайнберга и вычисляется по формуле:

$$P_x = 1 - \sqrt{1 - A_x/100}$$

Гаплотипы – это совокупность аллелей на локусах одной хромосомы, обычно наследуемых вместе.

Частоты гаплотипов и параметры их сцепления рассчитываются только для генов, расположенных на одной хромосоме. Частоты гаплотипов.

При анализе гаплотипов пользуются показателями: A_x , P_x , а также показатель неравновесного сцепления (или гаметной ассоциации):

$$\Delta = \sqrt{\frac{d}{n}} - \sqrt{\frac{(b+d)(c+d)}{n^2}}, \text{ где } \Delta - \text{разница между теоретически ожидаемой}$$

частотой гаплотипа (если бы составляющие его гены были независимы друг от друга) и практически наблюдаемой:

n – число объектов в выборке,

$a = A(+)B(+)$,

$b = A(+)B(-) = A(+) - A(+)B(+)$,

$c = A(-)B(+) = B(+) - A(+)B(+)$,

$d = n - a - b - c$.

Частоту гаплотипа $H_{x,y}$ определяют по формуле:

$$H_{x,y} = P_x P_y + \Delta_{x,y}$$

где P_x , P_y – частоты соответствующих генов, $\Delta_{x,y}$ – неравновесное сцепление

данной пары

Частотные характеристики используются для оценки ассоциации тех или иных генов, гаплотипов с различными мультифакторными патологиями, используются для установления этнических особенностей различных популяций.

13. Система HLA иммуногенетический профиль различных популяций России и мира.

Система hla является высокополиморфной и локализуется на коротком плече 6 хромосомы. Выделяют 3 класса генов *MHC* — I, II и III. В отторжении несовместимых трансплантатов и презентации антигена Т-клеткам участвуют продукты генов классов I и II, расположенные соответственно в 3'- и 5'-частях комплекса. Первоначально их разделяли по индукции их продуктами преимущественно гуморального (I класс) или клеточного (II класс, описанный несколько позже, чем I) иммунитета. Выделяют 2 группы генов I класса. Первую образуют гены *A*, *B* и *C*, отличающиеся беспрецедентно высоким полиморфизмом — известно по несколько сотен их аллельных форм. Это классические гены I класса. Другую группу образуют неклассические гены *E*, *F*, *G*, *H* (гены с ограниченным полиморфизмом). Только продукты классических генов I класса участвуют в презентации антигена Т-лимфоцитам. Гены *MHC* класса II также включают несколько вариантов. В презентации антигена непосредственно участвуют продукты генов *DR* (α и β), *DP* (α и β) и *DQ* (α и β), кодирующие соответствующие полипептидные цепи молекул. Во всех случаях для генов β -цепей характерен значительно более высокий полиморфизм, чем для генов α -цепей. Гены *MHC* класса III не причастны к молекулам гистосовместимости и осуществляемой ими презентации. Они кодируют некоторые компоненты комплемента, цитокины семейства фактора некроза опухоли, белки теплового шока.

В качестве примера частотных характеристик HLA показаны следующие особенности:

русские Челябинской области: аллельные семейства генов (*A**01,*02,*03; *B**07, *B**44, *B**35; *C**03,*04,*07,*12; *DRB1**01, *DRB1**15, *DRB1**13, *DRB1**07; *DQB1**02,*03,*05,*06) и гаплотипов *A**01- *B**08-*C**07-*DRB1**03-*DQB1**02 (HF 4,06), *A**03-*B**07-*C**07-*DRB1**15-*DQB1**06 (HF 3,3), *A**03- *B**35- *C**04-*DRB1**01-*DQB1**05 (HF 2,88), *A**02-*B**13-*C**06-*DRB1**07-*DQB1**02 (HF 1,61).

Популяция осетин: Наиболее распространенными аллелями в локусе HLA-A оказались аллели *A**02 (частота встречаемости 0,238), *30 (0,129), *01 (0,121) и *03 (0,117), *24 (0,1), в локусе HLA-B — *B**49 (0,154), *B**51 (0,129), *B**07 (0,096), *B**13 (0,075), в локусе HLA-C — HLA-C*07 (частота

встречаемости 0,421), *C**06 (0,158) и *04 (0,083). Среди аллелей генов HLA II класса преобладали HLA-*DRB1**13 (0,217) и *11 (0,196), HLA-*DQB1**06 (0,333) и *03 (0,304). Популяция осетин

Владикавказ сочетает в себе черты как европейских, так и азиатских популяций. В качестве отличительной особенности осетин можно выделить высокую частоту аллелей HLA-*B**49 и HLA-*DRB1**13, что делает их уникальными не только среди соседних по географическому положению народов, но и выделяет их среди мировых популяций.

Популяция удмуртов: самыми частыми являются аллельные варианты *DRB1**07, *DRB1**01, *DRB1**11, *DRB1**15, что соответствует западно-европейскому типу распределения

14. Молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA).

HLA (Human Leukocyte Antigens) представляет собой систему антигенов на поверхности клеток человека, ответственных за распознавание «свое» и «чужое» в организме.. Наиболее значимыми при иммунном ответе являются локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. Антигены HLA-A, HLA-B и HLA-C (класс I)

обнаруживаются на всех ядерных клетках организма, включая ткани почек, сердца, легких, печени, а также на поверхности тромбоцитов. Антигены HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP (класс II) в норме присутствуют на антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты, а также активированные Т-лимфоциты и клетки эндотелия. Молекулы обоих типов образованы двумя полипептидными цепями, содержащими 1–3 домена. Каждый домен содержит около 90 аминокислотных остатков. В молекулах класса I полипептидные цепи сильно отличаются друг от друга. Цепь α состоит из трех внеклеточных доменов, из которых 3-й (прилежащий к мембране) принадлежит суперсемейству иммуноглобулинов, а 2 других имеют иное строение, которое рассмотрим ниже. α -Цепь закорена в мембране; помимо трансмембранного, она имеет короткий цитоплазматический участок (30 остатков), не обладающий ферментативной активностью и не связанный с ферментами. β -Цепь, называемая также β 2-микроглобулином, относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Она нековалентно связана с α 3-доменом α -цепи и не имеет трансмембранного участка. β 2-Микроглобулин кодируется геном, расположенным вне комплекса МНС (в хромосоме 15). Молекулы МНС-II тоже имеют одинаковое строение для HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR человека. В их состав входят 2 цепи аналогичного строения — α и β . Обе цепи пронизывают мембрану, имеют 2 домена во внеклеточной части и короткий (12–15 остатков) цитоплазматический участок. Домены α 2 и β 2, прилежащие к мембране, принадлежат к суперсемейству иммуноглобулинов, а дистальные домены α 1 и β 1 по своей структуре сходны с доменами α 1 и α 2 молекул МНС-I. Таким образом, все молекулы МНС в общей сложности содержат 2 примембранных домена суперсемейства иммуноглобулинов и 2 дистальных домена другой (сходной между собой) структуры. Дистальные домены в молекулах МНС-I образованы одной цепью (α), а в молекулах МНС-II — разными цепями (α и β). Именно эти дистальные домены молекул МНС связывают антигенный пептид и играют ключевую роль в формировании лиганда TCR. Антигенсвязывающие полости имеют дно и стенки. Дно — плоский участок, выстланный β -слоистой(N-концевой) частью доменов полипептидной цепи, тогда как стенки сформированы С-концевыми α -спирализованными участками доменов. В молекулах МНС-I вся эта структура образована непрерывной полипептидной цепью α 1 и α 2-доменов единой α -цепи, тогда как в молекулах МНС-II пептидсвязывающая полость образована доменами двух разных цепей (α 1- и β 1-доменами соответствующих цепей), примыкающих друг к другу в области β -структурированного дна желобка. Молекулы МНС-I и МНС-II представлены на поверхности клеток, но существенно различаются по тканевому распределению. Молекулы МНС-I присутствуют практически на всех ядродержащих клетках организма и отсутствуют на эритроцитах и клетках ворсинчатого трофобласта. На каждой клетке обычно содержится около 7000 молекул МНС-I. Плотность их экспрессии может изменяться под влиянием различных факторов, в частности, цитокинов. Молекулы МНС-II присутствуют на поверхности ограниченного числа клеточных типов. Они экспрессируются прежде всего на АПК — дендритных клетках, В-лимфоцитах и активированных макрофагах. Содержание молекул на поверхности этих клеток сильно варьирует.

15. Процессирование и презентация антигенов. Дендритные клетки как связь между врожденным и приобретенным иммунитетом. Дендритные клетки — главные «профессиональные» АПК. По эффективности презентации антигена они на 2 порядка превосходят макрофаги, что обусловлено прежде всего более высокой экспрессией на дендритных клетках продуктов генов МНС, особенно МНС-II, а также костимулирующих молекул. В результате только дендритные клетки способны активировать наивные Т-лимфоциты. Презентация антигена, являющаяся основной функцией дендритных клеток, служит сигналом для запуска иммунного ответа. Для зрелых дендритных клеток характерны 3 фундаментальных свойства, объединяющие все

их разновидности: отростчатая, древовидная морфология в тканях и наличие псевдоподий и ворсинок (вуалевые клетки) в циркуляции и культуре клеток; высокая экспрессия зрелыми клетками молекул МНС не только I, но и II класса в сочетании с костимулирующими молекулами (CD80, CD86); способность захватывать (путем пиноцитоза и, в меньшей степени, фагоцитоза) и обрабатывать антиген с последующим его представлением Т-лимфоцитам, что вызывает активацию последних. Преобладающая разновидность циркулирующих в крови незрелых дендритных клеток — плазмоцитоидные дендритные клетки, относящиеся к лимфоидному ряду. Молекулы МНС-II на плазмоцитоидных клетках экспрессированы слабее, чем на миелоидных, и локализуются не только на поверхности, но и в цитоплазме. В спектре TLR, экспрессируемых плазмоцитоидными дендритными клетками, преобладают рецепторы, локализующиеся в цитоплазматических гранулах и распознающие нуклеиновые кислоты. Плазмоцитоидные дендритные клетки — главные источники интерферонов типа I, синтез которых запускается в ответ на распознавание TLR специфического паттерна. Они секретируют большие количества этих цитокинов преимущественно в 1-е сутки после стимуляции вирусными нуклеиновыми кислотами. Не достигнув полной зрелости, миелоидные и лимфоидные дендритные клетки мигрируют в ткани. В условиях воспаления дендритные клетки барьерных тканей интенсивно поглощают (путем пино- или фагоцитоза) окружающий материал, в том числе чужеродные продукты; активируются патогенами (точнее «образами патогенности» — PAMP, представленными на поверхности патогенов) и подвергаются действию провоспалительных цитокинов. Под влиянием этих стимулов незрелые дендритные клетки покидают ткани и с тканевой жидкостью через лимфатические сосуды поступают в региональные лимфатические узлы. В процессе миграции происходит созревание дендритных клеток: их способность к эндоцитозу значительно ослабевает; они осуществляют переработку поглощенного материала и встраивают пептидные фрагменты белков в молекулы МНС. В структуре антигенсвязывающей полости молекул МНС-I и МНС-II имеются некоторые особенности. В МНС-I полость замкнута, т.е. ограничена не только с боков, но и с концов. В результате размер пептида, способного встроиться в нее, строго ограничен 8–10 аминокислотными остатками (чаще всего — 9). В отдельных случаях, если размеры пептида превышают указанные значения, он «выпирает» из щели, формируя арку. В МНС-II полость ограничена только с боков и имеет открытые концы. Поэтому размер встраивающихся в нее пептидов может варьировать в широких пределах — от 12 до 25 аминокислотных остатков; концы пептида могут выступать за пределы полости. В молекулах МНС-I и МНС-II пептид закрепляется в полости путем заякоривания в ее дно. В молекулах МНС-I заякоривание осуществляется в двух «карманах» дна пептидсвязывающей полости. Один из этих карманов обычно связан с С-концевым остатком дна полости, расположение второго варьирует в зависимости от аллельного варианта молекулы (обычно он соответствует 9 позиции). В МНС-II пептид заякорен в нескольких (обычно четырех) карманах в разных участках дна полости (в типичных случаях — на уровне остатков 1, 4, 6 и 9). Процессы встраивания пептидов в состав молекул МНС изучены к настоящему времени достаточно детально. Для молекул МНС-I и МНС-II принципиально различны как источники пептидов, так и механизмы их встраивания. В молекулы МНС-I встраиваются пептиды — образующиеся в цитоплазме клетки в процессе естественной деградации цитоплазматических белков в специальных образованиях (протеасомах). Образовавшиеся пептиды транспортируются из цитоплазмы в эндоплазматический ретикулум, в котором на рибосомах синтезируются полипептидные цепи молекулы

МНС-I — α -цепь и β 2-микроглобулин. Транспорт пептидов происходит с участием транспортных систем ТАР; на поверхности клеток усиливается экспрессия молекул МНС-II и костимулирующих молекул CD80 и CD86. Усиленная экспрессия МНС-II, CD80 и CD86 способствует выполнению дендритными клетками их основного назначения — презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам.

16. Иммуногенетика иммунного ответа. Для реализации иммунного ответа необходимо функционирование большого числа генов. О том же свидетельствуют данные оценки экспрессии генов при активации клеток иммунной системы — в этом процессе участвуют сотни генов. Генетический контроль в более узком смысле подразумевает возможность варьирования выраженности различных звеньев иммунного ответа в зависимости от аллельных форм тех или иных генов. Наибольшее внимание уделяют двум направлениям изучения генетического контроля иммунных процессов — анализу генетических основ контроля иммунного ответа безотносительно к его специфичности и в зависимости от специфичности вызывающих его антигенов.

МНС-зависимый генетический контроль уровня иммунного ответа распространяется также на регуляцию устойчивости к инфекциям. Предпочтительная презентация на конкретных аллельных продуктах МНС пептидных фрагментов возбудителей инфекционных заболеваний служит предпосылкой отрицательной связи данного заболевания с наличием соответствующего аллеля. Генетические факторы определяют также качественные показатели иммунного ответа, в частности, преобладание Th1- и Th2-зависимых процессов.

17. HLA и болезни. В настоящее время установлено, что различные генные семейства HLA могут предрасполагать к развитию различных заболеваний. У человека связь генетического контроля иммунного ответа с генами МНС класса II (*HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*) четко проявляется при аутоиммунных заболеваниях, развитие которых (т.е. развитие иммунного ответа на аутоантигены) четко контролируют названные гены. На этой связи основана проблема «HLA и иммунозависимые болезни». У людей с определенным генотипом величины относительного риска развития аутоиммунных заболеваний (отношение частоты развития заболевания у носителей данного аллеля и у лиц, не имеющих его) бывают повышены (равны 10–20). В отдельных случаях они значительно выше, достигая 208 при анкилозирующем спондилартрите (связь с аллелем HLA-B27 у ориентов). Молекулярная основа подобных ассоциаций также сводится к сродству пептидных эпитопов аутоантигенов с антигенсвязывающей полостью молекулы HLA (в рассмотренном случае — I класса). Очевидно, что МНС-зависимый генетический контроль уровня иммунного ответа распространяется также на регуляцию устойчивости к инфекциям. Пептиды вируса гриппа с наибольшим сродством встраиваются в молекулы HLA-B27 и HLA-A2, в результате чего носители названных аллелей и особенно гаплотипа A2B27 оказываются устойчивыми к гриппу. В то же время преимущественное встраивание в молекулы HLA-B8 и HLA-DR3 аутоантигенных пептидов из белков щитовидной и поджелудочной желез обуславливает наличие положительной корреляции заболеваемости базедовой болезнью, тиреоидитом Хашимото и ювенильным сахарным диабетом с наличием этих аллелей.

18. Использование HLA-типирования для трансплантации. Само название HLA переводится как антигены тканевой совместимости человека.

Несоответствия между тканевым типом донора и тканевым типом реципиента—это важные стимулы, ведущие к тому, что иммунная система пациента распознает «чужую ткань» и отторгнет пересаженный орган. Хотя несоответствия по системе HLA провоцируют мощный иммунный ответ, существует ряд других антигенов, способных вызвать клинически значимую иммунную реакцию. После переливания крови, беременности или неудавшейся трансплантации у пациентов могут вырабатываться антитела к антигенам системы HLA. Кроме того, на сегодняшний день признано, что у некоторых пациентов имеются «естественные» антитела к HLA, а также антитела к HLA, индуцированные инфекцией. Если пациенту пересадить орган, несущий антигены HLA, к которым у него имеются активные циркулирующие антитела, он может потерять орган в связи со сверхострым или острым отторжением. Эти антитела осложняют поиск подходящего органа для реципиента, поэтому одной из задач лабораторной службы является скрининг и идентификация предсуществующих антител. HLA-типирование – это метод определения антигенов (генов) тканевой совместимости пациента. Всем потенциальным реципиентам в плановом порядке проводят HLA-типирование с помощью молекулярных методов низкого разрешения или серологического исследования на HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR и HLA-DQ. Однако при небольшом количестве реципиентов в «листе ожидания», типированием по локусам HLA-C и HLA-DQ пренебрегают. Для постановки этих методов используют коммерчески доступные наборы: -для молекулярно-генетического SSP метода используются специфические праймеры; - для молекулярно-генетического SSO метода – специфические зонды; для серологического метода –панели специфических сывороток.

19. Цитокины и хемокины. Классификация. Клетки-продуценты. Цитокины — новый класс эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, регулирующих развитие, ряд физиологических функций и поддержание нарушенного гомеостаза. Сейчас известно более 200 индивидуальных веществ, относящихся к семейству цитокинов. Хемокины (от Chemotactic cytokines) — обширная группа цитокинов, объединенная сходным строением и способностью распознавать родопсиноподобные рецепторы. Основная классификация цитокинов включает их биологическую активность. В связи с этим выделяют следующие группы:

1. Интерфероны I типа. Их биологическая функция - Противовирусная активность, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие
2. Факторы роста гемопоэтических клеток. Биологическая функция - Стимуляция пролиферации и дифференцировки различных типов клеток-предшественников в костном, активация кроветворения
3. Суперсемейство интерлейкина 1 и фактора роста фибробластов. Биологическая функция - Активация пролиферации фибробластов и эпителиальных клеток, Провоспалительное действие, активация специфического иммунитета
4. Семейство фактора некроза опухолей. Биологическая функция - Провоспалительное действие, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток.
5. Семейство интерлейкина 6. Биологическая функция - Провоспалительное и иммунорегуляторное действие
6. Хемокины. Биологическая функция - Регуляция хемотаксиса различных типов лейкоцитов
7. Семейство интерлейкина 10. Биологическая функция - Иммуносупрессивное действие.

8. Семейство интерлейкина 12. Биологическая функция - Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов хелперов
9. Цитокины Т-хелперных клонов и регулирующие функции лимфоцитов. Биологическая функция - Активация клеточного иммунитета, Активация гуморального иммунитета, иммуномодулирующее действие, Стимуляция дифференцировки, пролиферации и функциональных свойств различных типов лимфоцитов, дендритных клеток, натуральных киллеров, макрофагов и др.
10. Семейство интерлейкина 17. Биологическое действие - Активация синтеза провоспалительных цитокинов.
11. Суперсемейство фактора роста нервов, тромбоцитарного ростового фактора и трансформирующих ростовых факторов. Биологическое значение - Регуляция воспаления, ангиогенеза, функционирования нейронов, эмбрионального развития и регенерации тканей.
12. Семейство эпидермального ростового фактора. Биологическая роль - Стимуляция пролиферации различных типов клеток.
13. Семейство инсулиноподобных ростовых факторов. Биологическая роль - Стимуляция пролиферации различных типов клеток.

Клетки-продуценты. Цитокины продуцируются большим количеством различных клеток. Прежде всего это Макрофаги, дендритные клетки, В-клетки, эндотелиальные клетки, стромальные клетки, Th1-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, НК-клетки, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, эпителиальные клетки, фибробласты.

20. Сигнализация, запускаемая цитокинами. Рецепторы для цитокинов и хемокинов. Механизм передачи сигнала. Существует огромное количество цитокиновых рецепторов, которые различаются между собой особенностями строения и выполняемыми функциями. Согласно первой классификации, все рецепторы цитокинов делятся: на мембранные и растворимые.

В большинстве случаев рецепторы для цитокинов представлены одной, двумя или тремя пептидными или гликопротеидными цепями, встроенными в клеточную мембрану – это мембранные рецепторы. При этом цитокин взаимодействует с внешней, экстрацеллюлярной, частью рецептора. Сигнал такого рода взаимодействия передается внутрь клетки интрацеллюлярной частью рецептора, которая обладает ферментативной активностью. Растворимые рецепторы сохраняют высокую аффинность в отношении своих лигандов и благодаря этому способны нейтрализовать цитокины, препятствуя их доступу к интактным мембранным рецепторам; их можно обнаружить в сыворотке и моче. Растворимые рецепторы могут выполнять функции конкурирующих антагонистов, а также участвовать в транспорте, доставке цитокинов в очаг поражения и выведении их из организма. Наиболее изученными растворимыми рецепторами являются рецепторы к ИЛ-2, 4, 6, ФНО и др.

Согласно второй классификации, рецепторы делятся на истинные и рецепторы-ловушки. Истинные рецепторы – это рецепторы, взаимодействующие с цитокинами и передающие сигнал в клетку.

В дополнение к обычным рецепторам, передающим сигнал к активации клеток, для многих лигандов существуют также мембранные рецепторы-ловушки или «молчащие» рецепторы, которые лишь связывают цитокины без проведения сигнала. Самая подробная классификация делит все рецепторы на семейства: гемопоэтиновые рецепторы, рецепторы интерферона, семейство рецепторов фактора некроза опухолей, семейство рецепторов интерлейкина1, суперсемейство иммуноглобулиновых рецепторов, рецепторы хемокинов.

Путь проведения сигналов с рецепторов для цитокинов — самый короткий из известных. Цитоплазматические участки молекул рецепторов опираются на киназы семейства Janus, которые фосфорилируют белки семейства сигнальных белков и активаторов транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT), последние сами и являются факторами

транскрипции. Димеры (гомо- и гетеро-) STAT мигрируют в ядро, где и инициируют транскрипцию с генов. **Например,** Схема передачи сигнала от ИЛ-4: α -цепь, γ -цепь рецептора ИЛ-4 $\rightarrow$ Jak1, Jak 3 $\rightarrow$ STAT6 $\rightarrow$ Ядро. Схема передачи сигнала от ИЛ-13: Рецепторная субъединица ИЛ-13 $\rightarrow$ α -цепь рецептора ИЛ-4 $\rightarrow$ Jak1, Jak 3 $\rightarrow$ STAT6 $\rightarrow$ Ядро. Схема передачи от ИЛ-1: 1- β -цепь рецептора ИЛ-1 $\rightarrow$ Jak 1, Jak 3 $\rightarrow$ STAT1 $\rightarrow$ Ядро. Схема передачи от ИЛ-6: Рецептор ИЛ-6 (gp-130) $\rightarrow$ Jak 1, Jak 2, Tyk 2 $\rightarrow$ STAT3 $\rightarrow$ Ядро. Схема передачи от ФНО α : Рецептор ФНО α $\rightarrow$ Jak 1, Jak3 $\rightarrow$ STAT1 $\rightarrow$ Ядро.

21. Примеры цитокинов и их основные функции. Наиболее хорошо изучены следующие семейства цитокинов: семейство интерлейкина 1, 2, 6, 10, TNF, интерферонов.

Интерлейкин 1 — продуцируется главным образом моноцитами и макрофагами. В настоящее время под названием ИЛ-1 объединены два полипептида обозначаемые ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . У человека главной формой секретируемого активированными макрофагами/моноцитами является ИЛ-1 β . ИЛ-1 α существует в основном в виде мембранной формы. Основные эффекты — активация В- и Т-лимфоцитов, стимуляция стволовых клеток. Усиливает пролиферацию только преактивированных антигеном лимфоцитов, т.е. играет роль второго сигнала в стимуляции пролиферации лимфоцитов. ИЛ-1 является главным медиатором развития местной воспалительной реакции.

Интерлейкин 2 — продуцируется активированными Т-хелперами (Th1). Проявляет активность после связывания со специфическим клеточным рецептором ИЛ-2R. ИЛ-2 оказывает пролиферирующее и активирующее воздействие на Т-лимфоциты (киллеры) и В-клетки, а также на натуральные киллеры. ИЛ-2 также принимает участие во всех воспалительных и аллергических реакциях, противоопухолевом иммунитете. Недавно появились сообщения о существовании сходных циркулирующих в крови рецепторах (при ВИЧ-инфекции, раке, отторжении трансплантатов, артрите отмечается существенное увеличение уровня свободного рецептора). ИЛ-2 содействует активности ЛАК-клеток («лимфокин-активированных киллеров») и ТИЛ-клеток («тумор-инфильтрирующих лимфоцитов»). **Интерлейкин 6** — продуцируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами. Ведет себя одновременно и как гемопоэтический фактор роста, и как лимфокин (усиление дифференциации В-лимфоцитов и усиление активации Т-лимфоцитов). В норме ИЛ-6 начинает подавлять секрецию TNF α и ИЛ-1, активировать продукцию печенью белков острой фазы воспаления и стимулировать гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что способствует регуляции воспаления. ИЛ-6 участвует в многообразных процессах в организме: участие в созревании в-клеток в плазматические клетки; участие в активации Т-клеток; индукция острофазового ответа; стимуляция роста и дифференциации гематопоэтических предшественников; участие в пролиферации синовиальных фибробластов; участие в образовании остеокластов.

Фактор некроза опухоли-альфа, кахексин, выделяется макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, стимулирует воспаление, активирует и повреждает клетки, вызывает лихорадку (пироген). Получил своё название из-за способности ингибировать рост некоторых опухолей. Является одним из основных провоспалительных цитокинов. Его большие концентрации обуславливают токсический

шок. Кроме того, через свои рецепторы вызывает апоптоз. Функции обусловлены провоспалительным и катаболическим действием, антимикробной и противоопухолевой активностью. Помимо этих основных черт TNF повышает продукцию белков острой фазы воспаления, является хемоаттрактантом макрофагов и клеток Лангерганса, стимулятором ангиогенеза, потенциальным активатором моноцитов, а также фагоцитоза и продукции свободных радикалов. **Интерфероны** – древнее семейство цитокинов, обладающих выраженной противовирусной и антипролиферативной активностью, включающее несколько подклассов. По химической природе интерфероны являются гликопротеинами. Различаются две серологические группы интерферонов: I типа – к которым относятся ИФН альфа, бета, омега, оказывающие противовирусное и противоопухолевое действие; II типа – регулируют специфический иммунный ответ и неспецифическую резистентность (ИФН гамма).

Интерлейкин 10 — ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином с молекулярной массой 17-21 kDa. Он обладает многими противовоспалительными свойствами, включая способность подавлять лихорадку. ИЛ-10 является ключевым регулятором иммунного ответа [8]. Интерлейкин 10, продуцируемый Т - клетками (Th2), может рассматриваться как антагонист ряда цитокинов. Так, ИЛ-10 подавляет продукцию ИФ Th1- клетками. Кроме того он, тормозит пролиферативный ответ Т- клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами TNF и ИЛ-6. В то же время ИЛ-10 стимулирует секрецию Ig E. В своем ингибирующем действии на клеточный иммунитет ИЛ-10 синергичен с ИЛ-4. Стимуляция созревания Трег - лимфоцитов путем воздействия на дендритные клетки. Ингибирование созревания дендритных клеток, активирующих Th2, экспрессии ими молекул II класса главного комплекса гистосовместимости и костимуляторных молекул и, как следствие, подавление активации Th2.

22. Полиморфизм генов цитокинов и рецепторов. Большое количество аллельных вариантов генов цитокинов установлено именно для их промоторов - участков, ответственных за связывание РНК-полимеразы с ДНК, которые также отличаются друг от друга в основном по интенсивности экспрессии генов. Мутации в промоторах, влияя на уровень экспрессии контролируемого гена (генов), который находится под их контролем, тем не менее, не изменяют кодируемых генами продуктов. Влияние подобных полиморфизмов на транскрипцию осуществляется путем изменения структуры сайтов связывания транскрипционных факторов внутри промоторов генов (или структур энхансеров и сайленсеров внутри интронов). Наконец, подобный полиморфизм может изменять сайты присоединения пространственных факторов транскрипции в ядерном матриксе, что может изменить саму геометрию промоторов. Неконсервативные мутации внутри кодирующих регионов (экзонов) генов цитокинов достаточно редки, т.к. гены цитокинов и их рецепторов являются высококонсервативными структурами. Подобные мутации в кодирующих участках генов обуславливают отсутствие/отмену функций конечного экспрессируемого протеина или их изменение.

Консервативные (молчащие) мутации не затрагивают аминокислотную последовательность, но они могут влиять на экспрессию белка другими путями: например, могут изменять сплайсинг мРНК, стабильность мРНК, уровень транскрипции исследуемого гена. Примеры: шесть полиморфизмов гена *ИЛ10* в позициях -1082, -819, -652, -592, -127, -41 относительно транскрипционного сайта. В промоторном регионе гена *ИЛ1β* показаны точечные замены Т-35С, G-511А и в кодирующей части гена описан полиморфизм в пятом экзоне (С+395 Для ИЛ-1β считается, что два из них могут влиять

на продукцию белка: SNPs -511 и +3953. Ген ФНО α является, пожалуй, одним из самых полиморфных генов цитокинов. Его промоторно-энхансерная область содержит от 9 до 13 полиморфных сайтов типа SNPs, наиболее известными среди которых являются транзиции G/A в точках -376, -308, -238, -163; транзиция T/C и C/T в сайтах -1031, -857, и трансверсия C/A -863. Кроме того, транскрибируемая часть гена содержит полиморфизмы типа SNP (+70, +467, +488, +851, +943, +1304) и микросателлиты.

23. Роль цитокинов в патологии. Изучение роли цитокинов в патологии ведется по следующим основным направлениям: оценка генетического полиморфизма в ассоциации с патологией, оценка содержания самих цитокинов в сыворотке крови, различных клетках, тканях для понимания их роли в иммунопатогенезе. Отдельные аллельные варианты могут быть ассоциированы с уровнем продукции соответствующего белкового продукта, что тоже оказывает влияние на характер течения, возникновение определенных осложнений заболеваний. В то же время пока не ясно, какие именно мутации и каких цитокинов имеют решающее значение в развитии отдельных заболеваний. Вероятно, что большую роль играют не столько отдельные аллели генов, сколько их сочетания. Поэтому, перспективными направлениями молекулярно-генетических исследований являются изучение вкладов конкретных аллелей в подверженности к развитию патологии и инфицированию; расширение патогенетически важных количественных иммунологических признаков для оценки плеiotропных эффектов анализируемых генов. Цитокиновая теория развития заболеваний гласит, что эндогенные цитокины могут вызывать симптомы патологических изменений в органах, оказывать повреждающее действие на ткани. В тех случаях, когда уровни цитокинов превышают физиологические концентрации, они становятся уже не медиаторами защиты, а медиаторами развития патологии, и в некоторых случаях—медиаторами «смерти».

Существует три принципиальных варианта применения цитокинов в клинической практике:

1. Лечение препаратами цитокинов, а именно, усиление действия эндогенных цитокинов путем введения в организм природных или рекомбинантных молекул цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, КСФ, ИФН и др.) либо заместительная терапия (эритропоэтин).
2. Цитокиновая генотерапия рака путем введения генов цитокинов в опухолевые клетки для усиления их иммуногенности и повышения воспалительной реакции в области опухолевого узла и иммунного отторжения опухоли.
3. Антицитокиновая терапия, направленная на удаление или блокирование действия эндогенных цитокинов с использованием специфических ингибиторов (в том числе членов семейства цитокинов, например ИЛ-1Ра для блокирования действия IL-1), моноклональных антител к цитокинам, а также растворимых рецепторов.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ

4.1. Порядок проведения промежуточной аттестации

Формой промежуточной аттестации является зачет.

Зачет сдается после освоения всех разделов дисциплины в форме устного поименного опроса.

При выполнении всех контрольных заданий и получении в сумме баллов (за тесты, реферат и доклад) более 19, студент получает зачет по текущей успеваемости.

Порядок представления для инвалидов

Оценочные средства для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья выбираются с учетом их индивидуальных психофизических особенностей.

При необходимости инвалидам и лицам с ограниченными возможностями здоровья предоставляется дополнительное время для подготовки ответа на задания.

При проведении процедуры оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья предусматривается использование технических средств, необходимых им в связи с их индивидуальными особенностями. Эти средства могут быть предоставлены ЧелГУ или могут использоваться собственные технические средства.

Процедура оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья по дисциплине предусматривает предоставление информации в формах, адаптированных к ограничениям их здоровья и восприятия информации:

- для лиц с нарушениями зрения: в печатной форме увеличенным шрифтом; в форме электронного документа; в форме аудиофайла; в печатной форме шрифтом Брайля;
- для лиц с нарушениями слуха: в печатной форме; в форме электронного документа.
- для лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата: в печатной форме; в форме электронного документа; в форме аудиофайла.

Данный перечень может быть конкретизирован в зависимости от контингента обучающихся.

При проведении процедуры оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья по дисциплине обеспечивается выполнение следующих дополнительных требований в зависимости от индивидуальных особенностей обучающихся:

- инструкция по порядку проведения процедуры оценивания предоставляется в доступной форме (устно, в письменной форме, в письменной форме шрифтом Брайля, устно с использованием услуг сурдопереводчика);
- доступная форма предоставления заданий оценочных средств (в печатной форме, в печатной форме увеличенным шрифтом, в печатной форме шрифтом Брайля, в форме электронного документа, задания зачитываются ассистентом, задания предоставляются с использованием сурдоперевода);
- доступная форма предоставления ответов на задания (письменно на бумаге, набор ответов на компьютере, письменно на шрифте Брайля, с использованием услуг ассистента, устно).

При необходимости для обучающихся инвалидов и обучающихся с ограниченными возможностями здоровья процедура оценивания результатов обучения по дисциплине может проводиться в несколько этапов

4.2. Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств

4.2.1 Критерии оценивания зачета

- **«Зачтено»** - студент глубоко и полно владеет содержанием учебного материала и понятийным аппаратом; умеет связывать теорию с практикой, иллюстрировать примерами, фактами, данными научных исследований; осуществляет межпредметные связи. Делает выводы; логично, четко. Ясно и кратко излагает ответы на поставленные вопросы; умеет обосновывать свои суждения и профессионально- личностную позицию по излагаемому вопросу. Ответ носит самостоятельный характер. Учитывается участие в дискуссиях на практических и семинарских занятиях, уровень ответов на контрольные вопросы, написания тестовых заданий и защита докладов.
- **«Не зачтено»** - студент имеет разрозненные, бессистемные знания: не умеет выделять главное и второстепенное; допускает ошибки в определении понятий, формулировке теоретических положений; беспорядочно и неуверенно излагает материал; не умеет применять знания для обоснования и объяснения фактов, не устанавливает межпредметные связи. Учитывается участие в дискуссиях на практических и семинарских занятиях, уровень ответов на контрольные вопросы и написания тестовых заданий.

4.3. Результаты промежуточной аттестации и уровни сформированности компетенций

При подведении итогов учитываются результаты текущей аттестации.

Особенности проведения процедуры оценивания результатов обучения инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья обозначены в рабочей программе дисциплины (модуля).

«Зачтено» - студент глубоко и полно владеет содержанием учебного материала и понятийным аппаратом; умеет связывать теорию с практикой, иллюстрировать примерами, фактами, данными научных исследований; осуществляет межпредметные связи. Делает выводы; логично, четко. Ясно и кратко излагает ответы на поставленные вопросы; умеет обосновывать свои суждения и профессионально- личностную позицию по излагаемому вопросу. Ответ носит самостоятельный характер. Учитывается участие в дискуссиях на практических и семинарских занятиях, уровень ответов на контрольные вопросы, написания тестовых заданий и защита докладов.

«Не зачтено» - студент имеет разрозненные, бессистемные знания: не умеет выделять главное и второстепенное; допускает ошибки в определении понятий, формулировке теоретических положений; беспорядочно и неуверенно излагает материал; не умеет применять знания для обоснования и объяснения фактов, не устанавливает межпредметные связи. Учитывается участие в дискуссиях на практических и семинарских занятиях, уровень ответов на контрольные вопросы и написания тестовых заданий.

Уровни сформированности компетенций определяется следующим образом:

- «1 уровень» - ознакомление (иметь общее представление, узнавать);
- «2 уровень» - понимание учебного материала, излагаемого в учебнике, методической разработке или преподавателем;
- «3 уровень» - умение логично, последовательно, достаточно полно и точно излагать

изученный материал;

«4 уровень» - творчески использовать полученные знания.

Для удовлетворительной (положительной) оценки знаний требуется минимум 3-й уровень усвоения учебного материала.

**06.04.01 Биология, ОПОП Медико-биологические науки,
Микробиология и вирусология, ФОС РПД Актуальные вопросы
иммунологии, год набора 2025, форма обучения очная**

Проректор по учебной работе утверждено 24.02.2025 А.А. Саламатов

Ученым советом биологического факультета

Протокол заседания № 6 от 21.02.2025

Председатель Ученого совета

биологического факультета согласовано Д.С. Сташкевич

Заседанием кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии

Протокол заседания № 6 от 21.02.2025

Заведующий кафедрой согласовано А. Л. Бурмистрова

Автор (составитель) Ю.Ю. Филиппова

**Структура рабочей программы соответствует приказу ректора ФГБОУ
ВО «ЧелГУ» от «13» апреля 2021 г. № 247-1**