

Документ подписан простой электронной подписью
Информация о владельце:
ФИО: Таскаев Сергей Валерьевич
Должность: Ректор
Дата подписания: 12.09.2025 09:52:59
Уникальный программный ключ:
04c19ed8bfbb8f3b6cb77a486b9a8788b8322523



МИНОБРАЗОВАНИЯ РОССИИ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ЧелГУ»)	стр. 1
Фонд оценочных средств по дисциплине «Фундаментальные вопросы симбиоза» по направлению подготовки 06.04.01 «Биология» ФГБОУ ВО «ЧелГУ»	

**Фонд оценочных средств
промежуточной аттестации
по дисциплине**

**Фундаментальные вопросы симбиоза
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 СРЕДСТВНаправление подготовки: **06.04.01 Биология**

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

Дисциплина: **Фундаментальные вопросы симбиоза**

Семестры изучения: 1, 2

Форма промежуточной аттестации: 1 семестр-зачет, 2 семестр-экзамен

2. ПЕРЕЧЕНЬ ФОРМИРУЕМЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ**2.1. Компетенции, закреплённые за дисциплиной**

Изучение дисциплины «Фундаментальные вопросы симбиоза» направлено на формирование следующих компетенций:

Коды компетенции и (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-1.3 Планирует организацию и проведение научных исследований по актуальным биомедицинским проблемам ПК-1.4 Использует профессиональные умения и навыки работы в лабораториях биомедицинского профиля и других учреждениях биологического профиля	Для достижения ПК-1.1 знать: теоретические основы функционирования системы Метаорганизм, системы гемостаза Уметь: Для достижения ПК-1.3 уметь: использовать теоретические знания в биологической сфере, использовать системный подход и современные подходы (BigData) в анализе данных Владеть: Для достижения ПК-1.4 владеть: теоретическими знаниями об основных процессах развития взаимоотношений между микро и макроорганизмом; о системе гемостаза и причинах его нарушения

3. СОДЕРЖАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ СРЕДСТВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

3.1 Виды оценочных средств

№ п/п	Код компетенции/планируемые результаты обучения	Контролируемые темы/разделы	Наименование оценочного средства для текущего контроля	Наименование оценочного средства на промежуточной аттестации № задания
1	<p>ПК-1 Для достижения ПК-1.1 знать: теоретические основы функционирования системы Метаорганизм, системы гемостаза Уметь: Для достижения ПК-1.3 уметь: использовать теоретические знания в биологической сфере, использовать системный подход и современные подходы (BigData) в анализе данных Владеть: Для достижения ПК-1.4 владеть: теоретическими знаниями об основных процессах развития взаимоотношений между микро и макроорганизмом; о системе гемостаза и причинах его нарушения</p>	Раздел 1. Симбиология. Фундаментальные вопросы симбиоза	контрольная работа, доклад с презентацией, тест	Вопросы к зачету №1-24 Вопросы к экзамену №1-46

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 промежуточной аттестации» представлены перечнем вопросов для зачёта и экзамена.

3.2.1 Перечень вопросов для зачёта и экзамена «Фундаментальные вопросы симбиоза»

1. Патогенность и вирулентность бактерий. Факторы патогенности.

Ответ:

Совокупность признаков, обуславливающих потенциальную способность бактерий проникать во внутреннюю среду макроорганизма и использовать ее как среду обитания, называют **патогенностью**.

При взаимодействии определенной популяции патогена с организмом-хозяином патогенность, являющаяся свойством генотипическим, проявляется как свойство фенотипическое, которое принято называть **вирулентностью**.

Факторы патогенности и вирулентности условно можно подразделять на: факторы адгезии и колонизации, факторы инвазии и пенетрации, факторы агрессивности и факторы деструктивного и некротического действия.

Факторы адгезии и колонизации. Как правило, к этой группе факторов относят любые вещества, способствующие закреплению бактериальных клеток на покровах макроорганизма или на поверхности его отдельных клеток.

Факторы пенетрации и инвазии. В случае пенетрации речь идет, прежде всего, о микроорганизмах, способных временно или постоянно проживать внутри клеток хозяина. Фактически это паразиты клеточного, а не организменного уровня, каковыми являются вирусы и, среди имеющих клеточное строение патогенов, риккетсии и хламидии. Для таких возбудителей заболеваний пенетрация, то есть проникновение внутрь клетки, равнозначно инвазии. Для обитающих в межклеточном пространстве бактерий пенетрация и инвазия – это два различных способа проникновения во внутреннюю среду.

2. Структура и композиция кишечной микробиоты.

Ответ:

Желудочно-кишечный тракт человека содержит многочисленное и разнообразное микробное сообщество, которое объединяет более 100 триллионов микроорганизмов. Плотность бактериальных клеток в толстой кишке оценивается от 10^{11} до 10^{12} на миллилитр, что делает толстую кишку одной из самых густонаселенных микробных сред обитания на Земле. Микробиом кишечника кодирует более 3 миллионов генов, продуцирующих тысячи метаболитов, тогда как геном человека состоит примерно из 23 000 генов.

Микробиота кишечника состоит из нескольких таксонов микроорганизмов, включая бактерии, дрожжи и вирусы. Таксономически бактерии классифицируются по типам, классам, порядкам, семействам, родам и видам. Представлено лишь несколько типов, насчитывающих более 160 видов. Доминирующими типами кишечных микробов являются Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria и

Verrucomicrobia, причем два типа Firmicutes и Bacteroidetes представляют 90% микробиоты кишечника. Тип Firmicutes состоит из более чем 200 различных родов, таких как Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus и Ruminococcus. Роды Clostridium представляют 95% фило Firmicutes. Bacteroidetes состоит из преобладающих родов, таких как Bacteroides и Prevotella. Тип Actinobacteria пропорционально менее многочисленен и в основном представлен родом Bifidobacterium.

Кишечные бактерии являются ключевыми регуляторами пищеварения в желудочно-кишечном тракте; Комменсальные бактерии играют важную роль в экстракции, синтезе и абсорбции многих питательных веществ и метаболитов, включая желчные кислоты, липиды, аминокислоты, витамины и короткоцепочечные жирные кислоты. Микробиота кишечника выполняет важную иммунную функцию против колонизации патогенными бактериями, подавляя их рост, потребляя доступные питательные вещества и / или производя бактериоцины. Микробиота кишечника также предотвращает инвазию бактерий, поддерживая целостность кишечного эпителия. Микроорганизмы предотвращают патогенную колонизацию посредством многих конкурентных процессов: метаболизма питательных веществ, модификации pH, секреции антимикробных пептидов и воздействия на сигнальные пути клеток. Более того, недавние исследования выявили критическую роль комменсальных бактерий и их продуктов в регуляции развития, гомеостаза и функции врожденных и адаптивных иммунных клеток. Функции микробиоты кишечника хорошо сохраняются у разных людей, тогда как микробиота кишечника каждого человека характеризуется определенной комбинацией видов бактерий из-за межиндивидуальных и внутрииндивидуальных вариаций на протяжении всей жизни человека.

3. Основные представители микробиоты различных анатомических мест тела человека. Кишечник (тонкий, толстый).

Микробный состав микробиоты кишечника варьируется в разных частях пищеварительного тракта. В желудке и тонком кишечнике обычно присутствует относительно небольшое количество видов бактерий. В толстой кишке, напротив, самая высокая плотность микробов, зарегистрированная в любой среде обитания на Земле, до 10^{12} клеток на грамм содержимого кишечника.

Более 99% бактерий в кишечнике являются анаэробами, но в слепой кишке аэробные бактерии достигают высокой плотности. Подсчитано, что эта кишечная флора имеет в общей сложности примерно в сто раз больше генов, чем геном человека.

Тонкий кишечник представляет собой суровую среду для микробной жизни из-за короткого времени прохождения, притока пищеварительных ферментов и желчи и прерывистой доставки пищевого субстрата. В результате бактериальные популяции в этой области кишечного тракта имеют более низкую биомассу, менее разнообразны, но более динамичны, учитывая необходимость реагировать на быстро меняющиеся условия просвета. Вообще говоря, популяции бактерий увеличиваются примерно с 10^{4-5} КОЕ/мл в двенадцатиперстной кишке до 10^{7-8} КОЕ/мл в дистальном отделе подвздошной кишки, где транзит замедляется. Бактериальные роды, обычно встречающиеся в тонком кишечнике, включают, среди прочего, Lactobacillus, Clostridium, Staphylococcus, Streptococcus и Bacteroides, но таксономическая классификация была непоследовательной в разных исследованиях из-за различий в методиках сбора образцов для анализа.

Четыре доминирующих бактериальных типа в толстом кишечнике человека - это Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Большинство бактерий принадлежат к родам Bacteroides, Clostridium, Faecalibacterium, Eubacterium, Ruminococcus, Peptococcus, Peptostreptococcus и Bifidobacterium. Другие роды, такие как Escherichia и Lactobacillus, присутствуют в меньшей степени. Только виды рода Bacteroides составляют около 30% всех бактерий в кишечнике, что позволяет

предположить, что этот род особенно важен для функционирования хозяина. Роды грибов, обнаруженные в кишечнике, включают *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhodotorula*, *Trametes*, *Pleospora*, *Sclerotinia*, *Bullera* и *Galactomyces*, среди других.

4. Ротовая полость – мягкие ткани, твердые ткани.

Ответ:

Полость рта и составляющие ее клетки, ткани и структуры составляют уникальную и сложную систему органов и среду. По необходимости мы изучаем ее различные части индивидуально, но здоровье и функции компонентов полости рта зависят друг от друга и влияют друг на друга.

Легко видимые компоненты ротовой полости включают губы, внутреннюю поверхность щек, зубы и десны, твердое и мягкое небо, дно рта и язык. Не видны, но явно важны мышцы, нервы, кровеносные сосуды, железы, суставы и особенно кости верхней и нижней челюстей, которые обеспечивают поддержку и функционируют с видимыми компонентами.

Полость рта начинается на стыке ярко-красной каймы губ и слизистой оболочки, выстилающей внутреннюю часть губ, и простирается кзади до небно-язычных складок или дуги. За небно-язычными складками находятся небно-глоточные складки и начало ротоглотки, где соединяются пищеварительный и дыхательный тракты. Небные миндалины расположены в зеве миндалин между небно-язычной и небно-глоточной складками. Лимфоидная ткань небных миндалин, а также ткань глоточной миндалины (аденоиды) и язычные миндалины охраняют вход в ротоглотку. Дыхательные пути (носовая полость) спереди отделяются от ротовой полости твердым небом, а сзади - мягким. Твердое небо имеет дугообразную форму, ширина и высота которой у разных людей различаются. Оно также играет важную роль в манипуляциях и пережевывании пищи, а также в речи. Мягкое небо защищает ротоглотку от носоглотки во время глотания и речи. Губы и щеки отделены от альвеолярных отростков верхней и нижней челюсти, которые поддерживают и удерживают зубы, пространством, называемым преддверием. Преддверие ограничено сзади ветви нижней челюсти, а сверху и снизу - муколабиальной и слизисто-буккальной складками. Выстилка преддверия слизистой оболочки непрерывна со слизистой оболочкой губ и щек, а также со слизистой оболочкой, покрывающей альвеолярные отростки. Складки (узечка) слизистой оболочки, расположенные по средней линии и в области клыков, проходят через преддверие, прикрепляя губы и щеку к верхней и нижней челюсти. Секрет околоушной слюнной железы попадает в преддверие через его главный проток, который открывается около околоушного сосочка на слизистой оболочке рта напротив второго моляра верхней челюсти.

5. Истинные резиденты и космополиты. Основные отличия. Характеристика представителей.

Ответ:

Резидентная микрофлора включает в себя относительно постоянные виды бактерий, характерные для определенного биотопа и возраста макроорганизма, и она способна к быстрому восстановлению в случае ее нарушения.

Например, примерно 30 - 60% всей микрофлоры полости рта составляют факультативно и облигатно анаэробные резидентные стрептококки. Стрептококки входят в состав семейства *Streptococcaceae*. Таксономия стрептококков в настоящее время недостаточно устоявшаяся. Согласно определителю бактерий Берджи (1997), на основании физиолого-биохимических свойств род *Streptococcus* подразделяется на 38 видов, примерно половина из этого количества относятся к нормальной микрофлоре полости рта. Наиболее типичные виды стрептококков ротовой полости: *Str. mutans*, *Str. mitis*, *Str. sanguis* и др.

Причём, различные виды стрептококков занимают определенную нишу, например, *Str.*

Mitior тропен к эпителию щёк, *Str. salivarius* - к сосочкам языка, *Str. sangius* и *Str. mutans* - к поверхности зубов.

Космополиты – это бактерии, которые очень широко распространены по самым различным биоценозам. Например, альфа-группа протеобактерий составляет более 75% всех видов в почве, морских и пресных водоемах, сточных водах, и от 25 до 75% в подпочве, в сильно загрязненных местообитаниях, в геотермальных источниках.

6. Симбиоз. Виды. Комменсализм, мутуализм, паразитизм.

Ответ:

Симбиоз (греч. συμ-βίωσις — «совместная жизнь» [1] от συμ- — совместно + βίος — жизнь) — это близкое сообщество живых организмов, принадлежащих к разным биологическим видам. Такое сообщество может принимать различные формы в зависимости от природы отношений между двумя видами и от того, полезны эти отношения или вредны.

В природе встречается широкий спектр примеров взаимовыгодного симбиоза (**мутуализм**). От желудочных и кишечных бактерий, без которых было бы невозможно пищеварение, до растений (примером служат некоторые орхидеи, чью пыльцу может распространять только один, определённый вид насекомых). Такие отношения успешны всегда, когда они увеличивают шансы обоих партнёров на выживание. Осуществляемые в ходе симбиоза действия или производимые вещества являются для партнёров существенными и незаменимыми.

Мутуализм — широко распространённая форма взаимопользовательного сожительства, когда присутствие партнёра становится обязательным условием существования каждого из них. Более общим понятием является симбиоз, который представляет собой сосуществование различных биологических видов. Но в отличие от мутуализма, симбиоз может быть и не выгоден одному из партнёров, например, в случае паразитизма. Тесный контакт видов при мутуализме вызывает их совместную эволюцию. Характерным примером служат взаимные приспособления, которые сформировались у цветковых растений и их опылителей. Часто виды-мутуалисты совместно расселяются.

Комменсализмом называют отношения, полезные одному, но безразличные другому симбионту, **аменсализмом** — отношения, вредные одному, но безразличные другому. А кооперацией называют необязательные взаимовыгодные отношения. Примером комменсализма могут служить бобовые (например, клевер) и злаки, совместно произрастающие на почвах, бедных доступными соединениями азота, но богатых соединениями калия и фосфора. При этом если злак не подавляет бобовое, то оно в свою очередь обеспечивает его дополнительным количеством доступного азота. Но подобные взаимоотношения могут продолжаться только до тех пор, пока почва бедна азотом и злаки не могут сильно разрастаться. Если же в результате роста бобовых и активной работы азотфиксирующих клубеньковых бактерий в почве накапливается достаточное количество доступных для растений соединений азота, этот тип взаимоотношений сменяется конкуренцией. Результатом её, как правило, является полное или частичное вытеснение менее конкурентоспособных бобовых из фитоценоза.

Форма симбиоза, при которой один организм (паразит) использует другой (хозяин) в качестве источника питания или/и среды обитания, называется **паразитизмом**.

Разновидность симбиоза — **эндосимбиоз** (см. симбиогенез), когда один из партнёров живёт внутри клетки другого.

7. Кворум-сенсинг: способ межклеточного общения, роль в регуляции генов вирулентности.

Ответ:

Бактериальные процессы, такие как образование биопленки, секреция факторов патогенности, биолюминесценция, выделение антибиотических веществ, споруляция и т. д.

могут повышать выживаемость микроорганизмов. Для этого необходима многочисленная популяция микробных клеток, а не одиночные бактериальные клетки. Данное явление называется «чувство кворума» («Quorum sensing»), которое впервые было описано А. Эберхардом с соавт. в 1981 г. у морской бактерии *Photobacterium fisheri*. Явление «чувство кворума» детерминировано в генетическом материале микроба и связано с экспрессией генов в ответ на изменение плотности в популяции микроорганизмов.

«Чувство кворума» у патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) способствует не только развитию

заболевания, но и регулирует выработку экзотоксинов, ферментов агрессии и образование биопленок, но и резистентности ко многим антибактериальным препаратам. Например, известно, что составляющая одной из систем кворума *S. aureus* представляет собой эффекторный белок, из которого образуются токсины протеазы, белки адгезины, протеин А, альфа-гемолизин. У *Pseudomonas aeruginosa* «чувство кворума» участвует в образовании эластазы, щелочной протеазы, супероксиддисмутазы, а также в выработке экзотоксина А.

8. Функции кишечной нормобиоты. Её характеристика. Роль в жизни человека.

Ответ:

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 лимфоидного аппарата и явление иммунной толерантности. Резидентные бактерии предотвращают колонизацию ЖКТ патогенами. Кишечная микробиота также влияет на энергетический обмен хозяина и функцию митохондрий.

Наиболее важные функции микробиоты тонкого кишечника: 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.

9. Архитектура тонкого и толстого кишечника. Особенности. Система кишечного барьера.

Ответ:

Из желудка химус (пищевая кашица) попадает в тонкую кишку - следующий за желудком отдел пищеварительного тракта, длиной 5-6 метров у взрослого человека. В составе тонкой кишки выделяют три отдела:

Двенадцатиперстная кишка

Тощая кишка

Подвздошная кишка

Среда в тонкой (и толстой кишке) - слабощелочная. В ней активируются ферменты

кишечника, а ферменты желудка, активные в кислой среде, попав в полость кишки, инактивируются, так как данная среда меняет конформацию их молекул, и они теряют способность расщеплять пищевые частицы.

В тонкой кишке пищеварение представлено двумя видами: пристеночное и полостное. Полостное пищеварение осуществляется в полости тонкой кишки, где ферменты действуют на пищевую массу (на крупные молекулы - полимеры). После того как крупные молекулы расщепляются на более мелкие (олигомеры), становится возможен следующий этап - пристеночное пищеварение, которое осуществляется на наружной

мембране клеток слизистой тонкой кишки. Слизистая тонкой кишки отличается наличием особых выростов - ворсинок, которые многократно увеличивают площадь всасывания. После полостного, а затем и пристеночного пищеварения образуются мономеры - мельчайшие частицы пищи, которые всасываются в кровь (в отличие от крупных полимеров). В тонкой кишке окончательно перевариваются все вещества: белки, жиры и углеводы. Это происходит благодаря кишечным сокам, соку поджелудочной железы и желчи печени - в совокупности здесь присутствуют все необходимые для пищеварения ферменты. Всасывание мономеров ворсинками тонкой кишки происходит неодинаково. Аминокислоты, образованные в результате расщепления белков, и простые углеводы всасываются в кровь, а глицерин и жирные кислоты, образованные в результате расщепления жиров, - в лимфу. Лимфатическая система соединяется с кровеносной, поэтому жиры в итоге все равно окажутся в крови. Мышечная стенка тонкой кишки обеспечивает его моторную функцию (лат. *mōtor* — приводящий в движение). Внутри тонкой кишки пища перемешивается, растирается и постепенно перемещается по направлению к следующему отделу пищеварительной системы - толстой кишке. Перемещение пищи происходит благодаря сокращению мускулатуры одних участков кишки, и расслаблению других: возникают перистальтические волны.

Толстая кишка

Состоит из слепой, ободочной (восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной) и прямой кишки. Толстая кишка - конечный отдел пищеварительного тракта, длиной около 1,5 м. Участие в пищеварении толстой кишки незначительно и происходит преимущественно за счет ферментов, попавших в нее из тонкой кишки. От слепой кишки отходит червеобразный отросток – аппендикс. При нормальном пищеварении большая часть расщепленных белков, жиров и углеводов всасываются в тонкой кишке. В толстую кишку поступают непереваренные остатки вместе с растительной клетчаткой, которая ферментами человека не расщепляется. Организм человека и других животных для расщепления клетчатки прибегает к необычному маневру. Он вступает в симбиоз с миллионами бактерий, которые заселяют нашу толстую кишку: образуется микрофлора кишечника. Благодаря бактериям в толстой кишке успешно происходит расщепление растительной клетчатки (целлюлозы). Бактерии толстого кишечника синтезируют витамин К, участвующий в процессе свертывания крови. В толстой кишке происходит гниение белков и разрушение не всосавшихся ранее аминокислот. Также здесь происходит формирование каловых масс и всасывание воды: за сутки в толстой кишке всасывается около 4 литров жидкости. В состав каловых масс входят: бактерии (до 50% массы), непереваренные остатки пищи, отмершие клетки эпителия. Темный цвет калу придают распавшиеся желчные пигменты. Достигнув конечного отдела прямой кишки, каловые массы накапливаются и растягивают ее стенки, что является причиной возникновения позыва к дефекации. Этот процесс находится под контролем коры больших полушарий и происходит произвольно, о чем свидетельствует возможность его контролировать.

Функции толстой кишки:

Расщепление клетчатки

Разрушение не всосавшихся аминокислот

Синтез витамина К

Всасывание воды

Формирование каловых масс

10. Иммунная система кишечника – слизисто–ассоциированная лимфоидная ткань.

Характеристика.

Ответ:

Кишечник — самый большой иммунный орган человека. Примерно 25% его слизистой оболочки состоит из иммунологически активной ткани, локализовано около 80% иммунокомпетентных клеток, каждый метр содержит 10^{10} лимфоцитов.

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; фолликул-ассоциированные 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).

11. Лимфоидные клетки иммунной системы кишечника. Характеристика. Функции.

Ответ:

Лимфоциты в слизистых оболочках образуют ассоциированную с *Tunicae mucosae* лимфоидную систему (MALT=Mucosa Associated Lymphoid Tissue). В составе MALT различают определенным образом организованную лимфоидную ткань и лимфоциты, располагающиеся свободно или образующие скопления из нескольких клеток. Организованная лимфоидная ткань слизистых оболочек пищеварительного тракта (GALT=GastroAssociated Lymphoid Tissue) представлена Пейеровыми бляшками, лимфоидной тканью аппендикса, бляшками толстого кишечника, а также региональными мезентериальными лимфоузлами.

Т-лимфоциты в слизистой кишечника располагаются:

- в Пейеровых бляшках (индуктивная зона); преобладают α/β CD4⁺ Т-лимфоциты и относительно много CD45^{Ro}+клеток
- в *lamina propria* и в слое эпителия (эффекторная зона); доминируют α/β CD4⁺ Т-лимфоциты, но фенотипа CD45^{Ro}, экспрессирующие также CD-69;

Среди интраэпителиальных лимфоцитов (IEL) много CD-8⁺ клеток и, по сравнению с другими зонами слизистой оболочки, - относительно более высокое содержание γ/δ Т-лимфоцитов.

В лимфоциты:

потомки В-1 клеток локализуются в *lamina propria* слизистых оболочках и активируются и дифференцируются в плазматические клетки локально; дифференцировка В-1 клеток – Т-независима; плазматические клетки из В-1 лимфоцитов – коротко живущие клетки,

специализирующиеся на секретирующие естественных антител классов IgM, IgA и IgG3;

- Потомки В-2 лимфоцитов располагаются в фолликулах Пейеровых бляшек и для дифференцировки в плазматические клетки нуждаются в кооперации с ТН- лимфоцитами;
- Потомки В-2 лимфоцитов могут мигрировать в лимфоузлы и селезенку; среди секретирующих антител клеток-потомков В-2-лимфоцитов представлены коротко- и долгоживущие субпопуляции;
- Среди антител-секретирующих клеток слизистой оболочки кишечника 80% клеток синтезируют IgA, а также j-белок, необходимый для полимеризации молекул Ig. Специфические IgA в lamina propria кишечника могут взаимодействовать с проникшими туда антигенами и образовавшиеся иммунные комплексы выводятся эпителиальными клетками кишечника;
- Секретируемые в просвет кишечника sIgA взаимодействуют там с антигенами, препятствуя проникновению антигенов через эпителиальный покров слизистых оболочек.

12. Дисбактериоз. Причины. Последствия. Диагностика. Коррекция.

Ответ:

Дисбактериоз, или дисбиоз – это качественное и количественное изменение микрофлоры в организме. Для него характерно увеличение или резкое уменьшение бактерий, снижение их разнообразия.

Микрофлора играет важную роль в поддержании работы иммунной системы, но существует и обратная связь – при серьезном снижении иммунитета возникает дисбактериоз.

Причины появления дисбактериоза

В кишечнике человека присутствует от 70 до 80% клеток иммунной системы. Поэтому любая нестабильность кишечной микрофлоры может нарушить естественные защитные механизмы организма, настроенные против болезней и недугов.

Увеличение числа болезнетворных бактерий и дрожжевых грибов (например, кандиды) и недостаток полезных микроорганизмов.

Проникновение микроорганизмов, в норме находящихся в толстом отделе кишечника, в тонкий кишечник. Это происходит при хронических заболеваниях, характеризующихся поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона или неспецифический язвенный колит).

К другим факторам врачи относят генетическую предрасположенность, несбалансированное питание с низким содержанием клетчатки, но с высоким содержанием сахара и обработанных продуктов, физический и психологический стресс, чрезмерное потребление алкоголя, частое применение антибактериальных препаратов и средств от изжоги, плохую гигиену полости рта.

Симптомы дисбактериоза зависят от формы и степени тяжести течения заболевания. Пациенты могут предъявлять жалобы на расстройство желудка, тошноту, диарею или запор, повышенное газообразование и вздутие живота, снижение аппетита, необъяснимую усталость и проблемы с концентрацией внимания, неприятный запах изо рта, высыпания на коже.

Диагностика заболевания. При постановке диагноза врач обращает внимание на жалобы, симптомы заболевания и результаты осмотра. Но для оценки степени тяжести дисбактериоза обычно требуются лабораторные и инструментальные обследования.

Коррекция дисбактериоза осуществляется с помощью диеты, антибактериального лечения с добавлением пробиотиков.

13. Микробиота и злокачественные опухолевые процессы.

Ответ:

Микробиота кишечника стала важным фактором в клинической онкологии. Роль микробиома в развитии рака выходит за рамки причинно-следственной связи и риска рака. В настоящее время известно, что микробиом не только действует на местном эпителиальном уровне в кишечнике, но также изменяет иммунные реакции в кишечных и внекишечных опухолях.

Передача микробных сигналов влияет на клиническое течение рака, включая эффективность, биодоступность и токсичность химиотерапевтических и иммунотерапевтических агентов.

Потенциальная ценность манипуляций с микробиомом с помощью живых биотерапевтических средств или трансплантации микробов также стала реальной проблемой.

Поддержание микробного разнообразия у больных раком - непростая задача, учитывая модифицирующее влияние самой опухоли, химиотерапии, статуса питания и спорадической антимикробной терапии.

14. Микробиота и аутоиммунные заболевания.

Ответ:

Аутоиммунные заболевания характеризуются aberrантным образованием аутоантител. Генетические факторы и/или факторы окружающей среды действуют на иммунную систему и вызывают аномальное образование аутоантител-продуцирующих В-клеток и аутореактивных Т-клеток, а также аномальное производство провоспалительных цитокинов. Была выдвинута гипотеза, что рост числа аутоиммунных заболеваний связан со значительными изменениями в микробиоте кишечника по многофакторным причинам после изменений в питании и широкого применения антибиотиков.

Дисбиоз микробиоты кишечника был идентифицирован как потенциальный фактор, вызывающий аутоиммунные заболевания, которые у людей объясняются множеством факторов, хотя относительный вклад микробиоты кишечника остается неуловимым.

Посттрансляционная модификация аутоантигенов и перекрестная реактивность с аутоантигенами представляют собой механизмы, с помощью которых микробиота кишечника опосредует аутоиммунитет на молекулярном уровне.

На клеточном уровне перемещение живых кишечных бактерий через дисфункциональный кишечный барьер вызывает прямые взаимодействия с иммунными и тканевыми клетками и впоследствии вызывает системный аутоиммунитет.

Имеются многочисленные доказательства того, что микробиота кишечника может участвовать в инициации и усилении прогрессирования заболевания у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Возможные механизмы включают молекулярную мимикрию, влияние на проницаемость слизистой оболочки кишечника, иммунный ответ хозяина, вызванный микробиотой, и антигенную мимикрию. Изменения в микробных сообществах желудочно-кишечного тракта связаны с аутоиммунными заболеваниями. Микробиота кишечника может влиять или мешать иммунному восприятию при различении себя и чужого, что может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями обычно наблюдаются признаки нарушения кишечных барьеров, что может привести к иммунному

воздействию комменсальных кишечных бактерий. Кроме того, нарушение иммунной толерантности слизистых оболочек приводит к абберантным и патологическим иммунным ответам на кишечную микробиоту, что способствует серьезности заболевания. Считается, что микробиота вносит вклад в развитие таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника.

15. Роль микробиоты в старении макроорганизма.

Ответ:

Доказано, что внешние факторы, такие как образ жизни и диета, играют важную роль в контроле над здоровым старением человека и, следовательно, долголетием. Они делают это, воздействуя, по крайней мере, частично на микробиом кишечника, коллекцию комменсальных микроорганизмов (микробиоту), которые колонизируют кишечный тракт, начиная с рождения, и устанавливаются к трехлетнему возрасту. Состав и численность отдельной микробиоты, по-видимому, продолжают меняться до зрелого возраста, предположительно отражая образ жизни и географические, расовые и индивидуальные различия. Хотя большинство этих изменений кажутся безвредными, серьезное изменение их состава в кишечнике (дисбактериоз) может вызвать опасное местное и системное воспаление. Дисбактериоз усиливается с возрастом и кишечная микробиота пожилых людей обогащается провоспалительными комменсалами за счет полезных микробов.

В здоровом кишечнике микробные сообщества поддерживают гомеостатический метаболизм и пребывают в организме хозяина в состоянии иммунной толерантности. Однако аномальные изменения микробиома кишечника вовлечены в патогенез возрастных хронических заболеваний, включая ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенеративные заболевания.

16. Гипотеза гигиены и аутоиммунитет.

Ответ:

Гипотеза гигиены говорит о том, что окружающая среда маленького ребенка может быть «слишком чистой», чтобы представлять собой эффективный вызов для созревающей иммунной системы.

Согласно «гипотезе гигиены», проблема с исключительно чистыми средами заключается в том, что они не могут обеспечить необходимое воздействие микробов, необходимых для «обучения» иммунной системы, чтобы она могла научиться запускать свои защитные реакции на инфекционные организмы. Вместо этого его защитные реакции оказываются настолько неадекватными, что фактически способствуют развитию аллергии и астмы.

Ученые частично основали эту гипотезу на наблюдении, что перед рождением иммунная система плода подавляется по умолчанию, чтобы предотвратить отторжение материнской ткани. Такая низкая настройка по умолчанию необходима до рождения - когда мать вырабатывает у плода свои собственные антитела. Но в период сразу после рождения собственная иммунная система ребенка должна взять верх и научиться постоять за себя.

«Гигиеническая гипотеза» подтверждается эпидемиологическими исследованиями, демонстрирующими, что аллергические заболевания и астма более вероятны, когда частота и уровни эндотоксина (бактериального липополисахарида или ЛПС) в домашних условиях низкие. LPS - это бактериальная молекула, которая стимулирует и обучает

иммунную систему, инициируя сигналы через молекулярный «переключатель», называемый TLR4, который находится на определенных клетках иммунной системы.

17. Стресс. Характеристика. Стресс-ответ. Значение в жизни человека.

Ответ:

Стресс – универсальная неспецифическая реакция организма в виде напряжения неспецифических адаптационных механизмов в ответ на повреждение или сигнал угрозы жизни или благополучию организма, проявляющаяся в повышении резистентности организма.

Факторы, вызывающие состояние стресса, Селье назвал стрессорами. Различают следующие виды стрессоров:

1. Физические, механические, химические и биологические стрессоры (приводят к биологическому повреждению организма: удар, шум, ультразвук, низкая или высокая температура, электрический ток, невесомость, бактерии, вирусы).
2. Психоэмоциональные стрессоры (оказывают психотравмирующее воздействие на организм: сдача экзамена, увольнение с работы, победа или поражение в конкурсе, кинофильмы, спектакли, любовь, рождение ребенка, голод).

Селье выделил 3 стадии стресс – синдрома:

1. реакция тревоги (мобилизация адаптационных возможностей — возможности эти ограничены)
2. стадия сопротивляемости
3. стадия истощения

Стресс на клеточном уровне

1. В течение нескольких минут после воздействия стрессовых факторов: при инфекциях, воспалительных процессах, действии токсинов (этанол, мышьяк, тяжелые металлы), при ультрафиолетовом облучении, голодании, гипоксии, недостатке азота (у растений) или нехватке воды, в клетке развивается первая стадия стресса – стадия тревоги. На этой стадии в клетке увеличивается вязкость протоплазмы, повышается проницаемость мембран, усиливается поглощение кислорода, ускоряется трата молекул АТФ, а также начинают образовываться различные молекулы, называемые «сигналами тревоги» - молекулы клеточного повреждения, такие как: мочевая кислота, продукты перекисного окисления липидов, свободные кислородные радикалы, а также специфические белковые молекулы (например, интерлейкин-1), важную роль среди которых играют белки теплового шока (БТШ).

2. Во второй стадии – стадии резистентности БТШ связываются с жизненно важными (или начинающимися разрушаться) белками клетки и поддерживает конформацию синтезированных белков. Они стабилизируют частично свернутые белки и облегчают их транспорт через мембраны внутри клетки. Кроме БТШ, на этой стадии происходит замедление всех синтезов и восстановление запасов энергии в виде АТФ.

3. Если сила или длительность воздействия стрессового фактора превышают адаптационные возможности клетки: либо БТШ мало и происходит разрушение мембраны лизосом и лизосомальные ферменты разрушают клеточные структуры, либо клетка выставляет на своей поверхности БТШ, которые сигнализируют специальным клеткам «мусорщикам» о том, что она должна быть убита.

18. Воспаление – базовая реакция формирования адаптивного иммунного ответа.

Ответ:

Когда инфекционные агенты преодолевают эпителиальный барьер и вторгаются в обычно стерильные ткани организма, они сталкиваются с врожденными

антимикробными механизмами. При нормальной защите (классическое воспаление), эти механизмы включают эффективное вмешательство нескольких иммунных и неиммунных клеток, но решающей является активность специализированных фагоцитов – клеток миелоидно-фагоцитарной системы (МФС - моноцитов/макрофагов и нейтрофилов).

Ключевую роль в классической воспалительной реакции играют тканевые макрофаги. Под действием микроорганизмов, или их продуктов, они выделяют провоспалительные цитокины, прежде всего, IL-6, IL-1 β , TNF- α , которые освобождаются в течение первых 30-90 минут после стимуляции макрофагов микробными продуктами и активируют второй уровень цитокинового воспалительного каскада (выделение провоспалительных цитокинов и хемокинов), повышают регуляцию молекул клеточной адгезии, что приводит к миграции из циркуляции в ткани клеток воспаления – нейтрофилов и моноцитов.

Первыми в очаг начинающегося воспаления устремляются нейтрофилы, из которых, с одной стороны, формируется авангардная линия защиты, а с другой – сами нейтрофилы, располагая мощным аппаратом цитотоксичности, активно включаются в развитие воспалительного процесса, определяя его дальнейшее течение и исходы.

Процесс инфильтрации очага воспаления лейкоцитами проходит в три этапа:

- 1) маргинация (принятие окологеночного положения) лейкоцитов;
- 2) движение лейкоцитов через стенку сосудов;
- 3) движение лейкоцитов к очагу.

Поступившие в очаг воспаления лейкоциты (сначала нейтрофилы, а затем и макрофаги) принимают участие в удалении патогена (фагоцитоз, дегрануляция, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек) При этом окислительные возможности лейкоцитов во многом определяют прогноз местного раневого процесса и его генерализацию.

Макрофаги совместно с нейтрофилами ограничивают пораженный участок тканей, формируя нейтрофильно - макрофагальный барьер. Вначале в нем преобладают нейтрофилы, но впоследствии клеточный состав этого барьера меняется на преимущественно макрофагальный и далее, на макрофагально - фибробластный, что предшествует формированию грануляционной ткани. Макрофаги стимулируют пролиферацию фибробластов за счет секреции ряда биологически активных веществ (цитокинов и ростовых факторов). За счет выделения TGF- α , TGF- β , IL-8 они стимулируют ангиогенез. Воспаление останавливается.

19. Антигены врожденного и адаптивного иммунного ответов. Понятие. Характеристика. Особенности.

Ответ:

Антиген — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное и против которого организм обычно начинает вырабатывать собственные антитела (иммунный ответ). Обычно в качестве антигенов выступают белки, однако простые вещества, даже металлы, также могут становиться антигенами в сочетании с собственными белками организма и их модификациями (гаптены).

К антигенам немикробного происхождения относятся пыльца, яичный белок и белки трансплантатов тканей и органов, а также поверхностные белки клеток крови при гемотрансфузии.

В зависимости от происхождения, антигены классифицируют на экзогенные, эндогенные и аутоантигены.

Экзогенные антигены попадают в организм из окружающей среды, путём вдыхания, проглатывания или инъекции. Такие антигены попадают в антигенпрезентирующие клетки путём фагоцитоза или пиноцитоза и затем процессируются на фрагменты. Антиген-представляющие клетки затем на своей поверхности презентуют фрагменты Т-хелперам (CD4+) через молекулы главного комплекса гистосовместимости второго типа (МНС II).

Эндогенные антигены образуются клетками организма в ходе естественного метаболизма или в результате вирусной или внутриклеточной бактериальной инфекции. Фрагменты далее презентуются на поверхности клетки в комплексе с белками главного комплекса гистосовместимости первого типа МНС I. В случае, если презентируемые антигены распознаются цитотоксическими лимфоцитами (CTL, CD8+), Т-клетки секретируют различные токсины, которые вызывают апоптоз или лизис инфицированной клетки. Для того, чтобы цитотоксические лимфоциты не убивали здоровые клетки, аутореактивные Т-лимфоциты исключаются из репертуара в ходе отбора по толерантности.

Аутоантигены — как правило, нормальные белки или белковые комплексы (а также комплексы белков с ДНК или РНК), которые распознаются иммунной системой у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Такие антигены в норме не должны узнаваться иммунной системой, но, ввиду генетических факторов или условий окружающей среды, иммунологическая толерантность к таким антигенам у таких пациентов может быть утрачена.

Т-зависимые и Т-независимые антигены

По способности вызывать продукцию антител В-клетками без дополнительной стимуляции со стороны Т-клеток, антигены делят на Т-зависимые и Т-независимые. Т-зависимые антигены не способны сами вызывать продукцию антител без помощи со стороны Т-клеток. Эти антигены не содержат большого количества повторяющихся эпитопов, к ним относятся белки. После того как В-клетка узнаёт Т-зависимый антиген с помощью уникального В-клеточного рецептора, она перемещается в герминативный центр лимфоидного фолликула. Здесь при участии Т-лимфоцитов происходит активная пролиферация активированной клетки, соматический гипермутагенез её генов, кодирующих переменные участки иммуноглобулинов, и последующая селекция.

Т-независимые антигены могут активировать В-клетки без помощи Т-клеток. Антигены этого типа характеризуются многократным повторением антигенной детерминанты в их структуре, к ним относятся полисахариды. По способности Т-независимых антигенов активировать В-клетки, специфичные к другим антигенам (поликлональная активация), их делят на I (вызывают поликлональную активацию) и II тип (не вызывают поликлональную активацию). В-клетки, активированные Т-независимыми антигенами, перемещаются в краевые зоны лимфоидных фолликулов, где они пролиферируют без участия Т-клеток. Также они могут подвергаться соматическому мутагенезу, но, в отличие от Т-зависимой активации, это не обязательно.

Под действием Т-зависимых и Т-независимых антигенов активированные В-клетки в обоих случаях дифференцируются в плазматические клетки и В-клетки памяти[5].

20. Цитокины. Классификация. Общая характеристика. Клетки продуценты. Биологические эффекты.

Ответ:

Цитокины – малые растворимые белковые молекулы, секретируемые в экстрацеллюлярное пространство, осуществляющие межклеточные взаимодействия, деление, дифференцировку, привлечение клеток, вовлеченных в иммунный ответ.

Цитокины имеют ряд общих биохимических и функциональных характеристик, отличающих их от других классов регуляторных молекул. Сейчас известно более 200 индивидуальных веществ, относящихся к семейству цитокинов.

Согласно данным российских исследователей, в физиологической роли цитокинов в регуляции функций организма выделяются четыре основных составляющие:

1. регуляция эмбриогенеза, закладки и развития органов иммунной системы;
2. контроль отдельных нормальных физиологических функций;
3. регуляция защитных реакций организма на местном и системном уровнях;
4. регуляция процессов регенерации поврежденных тканей.

Классификация цитокинов может проводиться по их биохимическим и биологическим свойствам, а также по типам рецепторов, посредством которых цитокины осуществляют свои функции. Первая классификация – по строению – учитывает аминокислотную последовательность, третичную структуру белка.

По функциональному предназначению с известной долей относительности выделяют 5 групп цитокинов: (1) гематопоэтические IL-3 ; (2) цитокины доиммунного воспаления IL-1; (3) цитокины–организаторы лимфоцитарного иммунного ответа IL-2; (4) цитокины–медиаторы иммунного воспаления IL-6; (5) противовоспалительные (иммуносупрессорные) цитокины IL-10.

21. Виды и формы иммунного ответа. Компоненты. Фазы развития.

Ответ:

Основная функция иммунной системы – поддержание генетического гомеостаза – реализуется посредством взаимодействия двух систем иммунитета: системы врожденного иммунитета и системы адаптивного (приобретенного) иммунитета.

Врожденный иммунитет – наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенных/непатогенных микробов, а также эндогенных продуктов тканевой деструкции.

Все факторы врожденного иммунитета (клеточные и гуморальные) – передаются по наследству, кодируются генами зародышевой линии и не меняются в течение жизни. Клетки врожденного иммунитета не образуют клонов, клеток памяти и не подвергаются селекции. Факторы врожденного иммунитета реализуют защиту в течение первых минут/часов после внедрения чужеродного объекта, в то время когда механизмы адаптивного иммунитета еще не эффективны.

Все факторы врожденного иммунитета условно можно разделить на

- 3 группы: механические барьеры, гуморальные факторы врожденного иммунитета, клеточные механизмы врожденного иммунитета.

Механические барьеры: любые структуры, которые механическим путем препятствуют попаданию во внутреннюю среду организма чужеродных объектов. К ним можно отнести кожные покровы, слизистые, ток слезы, ток мочи и т.д.

Гуморальные факторы: система комплемента, катионные противомикробные пептиды, провоспалительные цитокины, интерфероны типа I, белки острой фазы, лектины и др.

Клеточные механизмы: фагоцитоз, контактный цитолиз, реализуемый НК-клетками.

Факторы врожденного иммунитета осуществляют первую линию защиты на пути внедрения чужеродного агента.

Первая линия защиты должна обеспечивать элиминацию патогена. Однако это происходит не всегда. В таком случае запускается вторая линия защиты, связанная с развитием адаптивного иммунного ответа гуморального или клеточного типа.

Адаптивный иммунитет – это эволюционно более позднее приобретение (возникает у примитивных хордовых).

Клетками, реализующими адаптивный иммунитет, являются Т- и В-лимфоциты, главной отличительной чертой которых является наличие на их мембране антигенраспознающего рецептора (TCR и BCR), позволяющего им специфически распознавать конкретный антиген.

22. Плод/новорожденный – развитие пищеварительного тракта. Молоко матери.

Ответ:

Пищеварительная система - это структура, происходящая из энтодермы, которая начинает развиваться примерно на четвертой неделе эмбриогенеза.

Примерно на 16-й день развития человека эмбрион начинает складываться вентрально (при этом вентральная поверхность эмбриона становится вогнутой) в двух направлениях: стороны эмбриона складываются друг на друга, а голова и хвост складываются друг к другу. В результате часть желточного мешка, структура, выстланная энтодермой, контактирующая с вентральной стороной эмбриона, начинает отделяться и превращаться в примитивную кишку. Желточный мешок остается соединенным с кишечной трубкой через желточный проток. Обычно эта структура регрессирует в процессе развития.

Во время внутриутробной жизни примитивный кишечник можно разделить на три сегмента: переднюю, среднюю и заднюю кишку. Каждый сегмент кишечника дает начало определенным кишечным и связанным с кишечником структурам в более позднем развитии. Компоненты, происходящие из собственно кишечника, включая желудок и толстую кишку, развиваются как набухание или расширение примитивного кишечника. Напротив, производные, связанные с кишечником (структуры, которые происходят из первичного кишечника, но не являются его частью), обычно развиваются как выходящие из первичного кишечника карманы. Кровеносные сосуды, снабжающие эти структуры, остаются неизменными на протяжении всего развития. Передняя кишка - это пищевод, ведущий к первым двум отделам двенадцатиперстной кишки, печени, желчному пузырю и верхней части поджелудочной железы. Средняя кишка - это нижняя часть двенадцатиперстной кишки, ведущая к первым двум третям поперечной ободочной кишки, тощей кишке, подвздошной кишке, слепой кишке, отростку, восходящей ободочной кишке и первым двум третям поперечной ободочной кишки. Задняя кишка включает последнюю треть поперечной ободочной кишки, нисходящую ободочную кишку, прямую кишку и верхнюю часть анального канала.

Материнское молоко критически важно для развития кишечной микробиоты новорожденных. Различные биоактивные компоненты молока, такие как олигосахариды грудного молока, лактоферрин и секреторные иммуноглобулины, изменяют состав микробиоты новорожденных.

23. Плод/новорожденный – критические периоды жизни – развитие нервной системы/становление микробиоты.

Ответ:

Внутриутробное развитие, начиная с оплодотворения, длится 266 дней (или 280 дней с 1-го дня последней менструации) и имеет два периода – эмбриональный и фетальный. Критические периоды развития клетки как биологической системы. Имеются данные о критических периодах развития отдельных клеточных органелл. 1-й критический период от 0 до 10 дней – нет связи с материнским организмом, эмбрион или погибает, или развивается (принцип «все или ничего»). 2-й критический период от 10 дней до 12

недель происходит формирование органов и систем, характерно возникновение множественных пороков развития. Значение имеет длительность воздействия неблагоприятного фактора. 3-й критический период (внутри 2-ого) 3-4 недели – начало формирования плаценты и хориона. Нарушение ее развития приводит к плацентарной недостаточности и как следствие – к гибели эмбриона или развитию гипотрофии плода. 4-й критический период 12-16 недель, формируются наружные половые органы. Введение эстрогенов может привести к дисплазии эпителия матки и влагалища во взрослом состоянии. 5-й критический период 18-22 недели, завершение формирования нервной системы.

Факторы, влияющие на развитие плода, делятся на экзогенные и эндогенные: • физические (температура, газовый состав воздуха, ионизирующая реакция и др.); • химические (вещества, применяемые в промышленности, в быту, проходящие через плацентарный барьер, лекарственные вещества, наркотические препараты, избыток витаминов А, D, С, алкоголь, никотин и т.д); • алиментарные (неполноценное питание в 3-4 раза увеличивает пороки развития плода); • хроническое кислородное голодание (хроническая гипоксия приводит к гипертрофии); • гестозы беременности; • экстрагенитальная патология (инфекционная патология, вирусная инфекция, перенесенная беременной). Ионизирующее излучение: малые дозы излучения приводят к нарушению обмена, наследственным болезням (увеличивается число пороков, рак щитовидной железы и др.).

24. Депрессия. Роль воспаления в развитии депрессии.

Ответ:

Перекрестные помехи между воспалительными путями и нейросетями в головном мозге могут привести к поведенческим реакциям, таким как избегание и тревога, которые, вероятно, предоставили древним людям эволюционное преимущество в их взаимодействиях с патогенами и хищниками. Однако в наше время такие взаимодействия между воспалением и мозгом, по-видимому, приводят к развитию депрессии и могут способствовать невосприимчивости к современным антидепрессивным препаратам.

Пациенты с большим депрессивным расстройством демонстрируют все основные характеристики воспалительной реакции, включая повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов и их рецепторов, а также повышенные уровни реагентов острой фазы, хемокинов и растворимых молекул адгезии в периферической крови и спинномозговой жидкости. Профили экспрессии генов в периферической крови, согласующиеся с провоспалительным фенотипом макрофагов «M1» и избыточной репрезентативностью IL-6, IL-8 и IFN-индуцированных сигнальных путей типа I, также были описаны при депрессии. Кроме того, повышенная экспрессия различных генов и белков врожденного иммунитета, включая IL-1 β , IL-6, TNF, TLR3 и TLR4, была обнаружена в посмертных образцах мозга жертв суицида, которые были депрессией. Введение воспалительных цитокинов (например, IFN α) или их индукторов (например, вакцинация против эндотоксина или брюшного тифа) лицам, не страдающим депрессией, вызывает симптомы депрессии. Кроме того, было показано, что блокада цитокинов, таких как TNF, или компонентов воспалительного сигнального пути, таких как циклооксигеназа 2, уменьшает депрессивные симптомы у пациентов с заболеваниями, включая ревматоидный артрит, псориаз и рак, а также у пациентов с серьезными заболеваниями. депрессивное расстройство.

25. Научно-информационная проблема в биологии. Источники научной информации.

Ответ:

На сегодняшний день существует общеизвестный парадокс: «чем выше квалификация специалиста, тем в меньшей мере он способен объяснить свои рассуждения».

Информационная потребность ученого, заключается в осознанном стремлении получить информацию, необходимую для решения конкретной задачи (исследовательской, профессиональной и т.д.) по разработанному плану. Потребности человека в информации имеют индивидуальный, персонализированный характер: они зависят не только от решаемых задач, но и от личностных особенностей потребителя (психологических, образовательных, социальных и т.д.).

Основными источниками научной информации являются неформальные личные сообщения коллег и научные документы.

Научные документы делятся на опубликованные и неопубликуемые (неиздаваемые); иногда в особую группу выделяются малотиражные издания. К опубликованным документам относятся книги, периодические издания и специальные издания.

Журнал — это периодическое издание, публикуемое в виде непрерывной последовательности выпусков под одним и тем же объединяющим их наименованием (заглавием) через регулярные промежутки времени (обычно не реже одного раза в год и не чаще одного раза в неделю), не ограниченное заранее хронологическими рамками и количеством выпусков, причем каждый отдельный выпуск имеет последовательный номер и/или дату выхода и единообразное оформление. От таких периодических изданий, как всевозможные бюллетени, журнал отличается постоянством тематических рубрик, а от продолжающихся изданий — регулярностью выхода.

В пределах каждого тематического блока журналов можно выделить политематические и монотематические. Политематические (комплексные) журналы отражают тематику всех без исключения направлений в рамках блока. Классический пример — журнал «Science» (США), отражаемый всеми ведущими научно-техническими информационными службами. Монотематические журналы публикуют материалы по тематике одной отрасли знания (разумеется, «степень монотематичности» условна).

Базы данных выполняют функцию стандартизации и организации информации в знания и представляют собой специальные средства для поиска, сравнения и интерпретации накопленных сведений с удобной для пользователя функцией доступа. Уменьшение избыточности и достижения независимости являются основными задачами из создания. Базы данных состоят из самостоятельных внутренне связанных и легко обновляемых пакетов информации.

26. Компьютерная биология. Область исследования.

Ответ:

Компьютерная биология возникла раньше биоинформатики и охватывает обширный круг проблем наук о Жизни, решение которых зависит от вычислительных технологий. В компьютерной биологии выделяют два крупных направления: Анализ больших массивов данных и Моделирование. Моделирование рассматривается как имитация мыслительной функции, а не как воспроизведение.

Область приложения методов искусственного интеллекта в биологии достаточно широкая: от молекулярного уровня до популяционного. Активно развивается нейроинформатика, эволюционная информатика, вычислительная экология,

вычислительная популяционная биология, компьютерное исследование биологических разнообразий.

Области исследования: Исследование эволюции живой природы с помощью методов информатики и математики. Компьютерное и математическое моделирование информационных процессов в биологических системах. Компьютерная генетика: расшифровка и моделирование структурной организации генов и геномов, а также кодируемых генами белков; корреляционный анализ мутаций. Компьютерная нейробиология: моделирование природных нейронных систем, разработка и приложение нейросетей. Исследование экологических систем с помощью информационных технологий. Компьютерное моделирование биологического действия ксенобиотиков. Компьютерное моделирование процессов получения, накопления, обработки и систематизации биологических и медицинских данных. Компьютерное распознавание и синтез изображений биологических объектов. Создание новых информационных технологий на основе результатов исследований живой природы. Организация, ведение и использование автоматизированных банков данных по биологии и медицине. Разработка интеллектуальных систем анализа и прогнозирования свойств биологических объектов на основе специализированных баз и банков данных. Создание систем информационного обеспечения и поддержания биологических и медицинских исследований, анализ точек роста и тенденции развития научных дисциплин.

27. Биоинформатика. Определение, область исследований.

Ответ:

Использование математических и информационных методов для решения биологических проблем, с помощью разработки и применения компьютерных программ, а также математических моделей.

Биоинформатика занимается экспертными системами и системами интеллектуального анализа данных в биологии. Экспертная система является конечной, из нее извлекается знание, которое уже было заложено ранее экспертом в базу знаний, новое знание не создается. Система интеллектуального анализа данных является открытой, при работе с ней извлечение знания порождает новое знание, которое исходно не было заложено в систему.

28. Генноинформатика и геномика, применение в биологии и медицине.

Ответ:

Вместе с прорывом в области секвенирования сложных смесей ДНК, стало возможным изучение любой экосистемы на планете на уровне последовательностей ДНК. На клеточном уровне секвенирование нового поколения впервые позволяет учёным идентифицировать мутации в любом организме для всего генома. Так были найдены аллели, отвечающие за устойчивость к антибиотику у *Mycobacterium tuberculosis*, а также идентифицированы все мутации в геноме размером в 9 млн. пар оснований у штамма бактерии, эволюционировавшей на протяжении 1000 поколений.

Получение большого количества последовательностей ДНК из различных близкородственных организмов развивает подход, названный повторным секвенированием (resequencing), в котором работа с последовательностями ведётся иначе, чем при сборке свежесеквенированного генома. При повторном секвенировании сборка направляется уже имеющейся под рукой эталонной последовательностью, и поэтому требует значительно меньшего покрытия, чем при сборке генома de novo. Этот подход был применён в работе по расшифровке 10 митохондриальных геномов

млекопитающих, которая сделала возможными исследования в области генетики популяций, основанные не на коротких отрезках последовательности, а на полных геномах митохондрий. В настоящий момент многочисленные проекты по расшифровке микробных геномов ведутся не только для расширения списка доступных геномов, но и для проведения будущих сравнительных исследований, сопоставляющих генотип и фенотип организма на геномном уровне.

Также полногеномное секвенирование может быть использовано для идентифицирования типов заболеваний, которые невозможно диагностировать традиционными методами. Например, полногеномное секвенирование было использовано для идентификации нового субкласса лимфомы Буркитта из диффузной В-клеточной лимфомы до открытия самого этого класса. Таким образом, в обозримом будущем, геномная информация может предопределять как фенотипы болезни, так и терапевтические стратегии.

29. Фармакогеномика. Индивидуальный подход к лекарственной терапии.

Ответ:

Фармакогеномика (pharmacogenomics) использует геномные методы для понимания эффекта генотипа релевантных генов как на метаболизм лекарственных средств в организме, так и эффектов лекарственных средств на экспрессию генов. Фармакогеномика – это область исследований, которая применяет знания специфических генетических вариаций для обеспечения индивидуального подхода к назначению и дозированию лекарств.

Должна быть проделана большая работа в направлении применения данных полногеномного секвенирования в диагностической и прогностической роли. Однако непосредственной областью применения полногеномного секвенирования для изменения клинических показаний может быть фармакогеномика (Squassina et al, 2010). Арсенал терапевтических средств неуклонно растет на протяжении последних 15 лет. Одновременно с этим появилось более глубокое понимание генов, вовлеченных в метаболизм лекарств. Это особенно важно для понимания биологии рака. Традиционно основным подходом к лечению рака для всех пациентов была комбинация химиотерапии, лучевой терапии и хирургии. В настоящее время мы знаем, что различные лекарства метаболизируются с различной скоростью в зависимости от индивидуального генетического полиморфизма человека, что приводит к различной эффективности уничтожения раковых клеток у разных людей. Химиотерапия имеет серьезные побочные действия из-за токсичности применяемых средств, метаболизм которых зависит от индивидуальных генетических различий. Поэтому подбор оптимальной дозы лекарственных средств является важной составляющей качества и успешности лечения пациентов, больных раком.

30. Протеомика. Идентификация белков и пептидов с использованием баз данных.

Ответ:

Протеомика – наука, изучающая белковый состав биологических объектов, а также модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул. Протеомный анализ направлен на одновременное изучение многих индивидуальных белков, совокупность которых составляет определенную систему, что характеризует исследуемый объект в целом.

Развитие протеомики обусловлено использованием высокотехнологичных методов, позволяющих определить количество того или иного белка в образце,

идентифицировать белок, его первичную структуру и посттрансляционные модификации.

В настоящее время большая часть работ в протеомике выполняется с использованием таких методов, как 2-D PAGE (двумерный гель-электрофорез в полиакриламиде), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) и масс-спектрометрия.

Для идентификации полипептида с использованием баз данных необходима программа-посредник, так называемый поисковик, которая позволяет генерировать теоретические масс-спектры библиотечных полипептидов с учетом входных параметров и сравнивать их с экспериментальными масс-спектрами.

Программа поиска предоставляет ряд приемлемых вариантов аминокислотной последовательности пептида с уменьшающимся индексом сходства (score). При этом предлагается не только последовательность идентифицированного пептида, но и информация о белке, частью которого может являться данный пептид. Таким образом, поисковая программа позволяет идентифицировать и пептиды, и белки.

Практически все известные к настоящему моменту последовательности белков объединены в базы данных, которые находятся в открытом через интернет доступе.

31. Компьютерная фармакология. Фармакологические мишени.

Ответ:

Результаты исследований в области геномики и протеомики создают основу для продвижения таких актуальных направлений фармакологии, как выяснение механизмов действия биологически активных веществ, прогнозирование свойств химических соединений, разработка новых средств для диагностики, лечения и профилактики болезней.

Еще в начале XX в. Дж. Лэнгли сформулировал общее теоретическое понятие «рецептивной субстанции», благодаря взаимодействию с которой вещество (например, кураре) вызывает биологический эффект (в случае кураре — мышечный паралич). Эта концепция с тех пор служила для объяснения количественной зависимости фармакологического действия от концентрации вещества.

Начиная с 1980-х гг., после первых экспериментов по клонированию и выяснению первичной структуры никотинового холинорецептора, стали быстро развиваться представления о специфических молекулярных мишенях (или фармакологических мишенях — drug targets). Большинство фармакологических мишеней — белки. Уже идентифицировано более 500 белков-мишеней, и ожидается, что общее их число составит не менее 10000. Наибольшая доля известных фармакологических мишеней (примерно 45 % от общего их числа) приходится на рецепторы клеточных мембран. Затем следуют ферменты (около 28 %). Важную группу составляют ионные каналы и белки-переносчики нейромедиаторов и гормонов.

Одно из важных направлений поиска новых белков-мишеней действия антибактериальных средств стимулируется быстрым появлением микроорганизмов, резистентных к уже имеющимся препаратам. Сравнительный анализ геномов патогенных микроорганизмов, человека и микроорганизмов-симбионтов позволяет идентифицировать белки, необходимые для жизнедеятельности патогена, но отсутствующие у человека и его симбионтов.

32. Особенности изучения молекулярной структуры белков-мишеней.

Ответ:

Чтобы понять, как функционирует белок-мишень, необходимо знать не только его первичную аминокислотную последовательность, но и трехмерную структуру макромолекулы, а также установить место связывания лиганда. При этом хорошие результаты дает сочетание экспериментальных методов молекулярной биологии (рентгеноструктурного анализа, ЯМР-спектроскопии) с биркомпьютерными методами. Однако до сих пор разрыв между числом известных аминокислотных последовательностей и числом выясненных пространственных структур белков не сокращается, а возрастает.

Если пространственная структура белка-мишени неизвестна, пытаются построить его трехмерную модель. Современное молекулярное компьютерное моделирование состоит из четырех основных элементов:

1. компьютерная графика,
2. расчеты квантовой механики,
3. расчеты молекулярной механики,
4. моделирование молекулярной динамики.

С помощью компьютерной графики визуализируется пространственное расположение атомов и распределение электростатических потенциалов в молекулах. Это стало новым эффективным методом анализа соотношений структура— активность биологически активных соединений.

Методы квантовой механики позволяют довольно точно рассчитывать структуру и электростатические потенциалы для небольших молекул, но квантово-механические расчеты белковых структур требуют много компьютерного времени. Расчеты методами молекулярной механики менее точны, но производятся быстро, и определение структуры белка из нескольких сотен аминокислотных остатков можно выполнить на персональном компьютере.

Независимо от того, с помощью каких вычислительных процедур производилось уточнение структуры белка, первоначальные параметры модели существенно влияют на конечную модель, оптимизированную с помощью процедур минимизации энергии. После расчета конформации белка с минимальной внутренней энергией возможно исследовать взаимодействие различных лигандов с известным участком связывания.

При создании моделей белков-мишеней нужно иметь в виду, что в естественных условиях они не статичны, их геометрия непрерывно меняется, причем масштабы времени исчисляются фемтосекундами (10^{-15} с). Для исследования внутримолекулярных движений и уточнения трехмерных структур белков применяется моделирование молекулярной динамики, при котором в молекулу добавляется кинетическая энергия. Молекулярно-динамические расчеты производятся после минимизации энергии и состоят из большого числа вычислительных этапов, так что для получения модели макромолекулы, соответствующей масштабам даже нескольких наносекунд (10^{-9} с), нужны суперкомпьютеры.

33. Компьютерная фармакология. Особенности компьютерного конструирования новых лекарственных соединений.

Ответ:

Результаты исследований в области геномики и протеомики создают основу для продвижения таких актуальных направлений фармакологии, как выяснение механизмов действия биологически активных веществ, прогнозирование свойств химических соединений, разработка новых средств для диагностики, лечения и профилактики болезней.

Процесс создания нового лекарственного средства традиционно состоит из этапов выявления фармакологической мишени, поиска в базах данных (или синтеза) низкомолекулярного соединения с нужным фармакологическим действием, экспериментального исследования активности найденного химического соединения и, наконец, клинических испытаний. Первые два этапа относятся к сфере компьютерной фармакологии. Поиск вещества-кандидата на лекарство бывает связан с перебором сотен миллионов вариантов из соответствующей базы данных низкомолекулярных соединений. По сравнению с синтезом и скринингом соединений в базах данных более быстрые и эффективные результаты дает компьютерное конструирование лекарств.

Если известна пространственная структура белка-мишени, можно применять так называемые «рациональные», прямые методы компьютерного конструирования лекарств на основании структуры белка-мишени {structure-based drug design}

Если нет данных о пространственной структуре белка, тогда при компьютерном конструировании применяются разнообразные методы сравнительного моделирования. Функционально важные участки в молекуле белка удастся выявить путем сравнительного анализа аминокислотных последовательностей гомологичных белков. Для поиска в базах данных секвенированных последовательностей и в структурных базах данных успешно используется программа BLAST (Basic Local Alignment Search Tools).

34. Методы анализа взаимодействия структура-активность.

Ответ:

Если структура белка-мишени неизвестна, а построить модель невозможно, производится поиск новых лигандов на основе репрезентативной выборки известных лигандов (ligand-based drug design).

Методы анализа количественных взаимосвязей «структура — активность» (QSAR) с двумерным или трехмерным представлением структуры лигандов и сравнительного анализа молекулярных полей (CoMFA) обеспечивают пространственное картирование места связывания лиганда, построение модели фармакофора и проведение скрининга потенциальных лигандов в химических базах данных. Примером служит анализ активного центра моноаминоксидаз А и Б с выявлением лигандов, преимущественно активирующих один из типов данного фермента.

Для анализа взаимосвязей структура — активность разработана оригинальная компьютерная программа PASS — Prediction of Activity Spectra for Substances . PASS предсказывает по структурной формуле соединения вероятный спектр его биологической активности (около 900 видов активности). Программа может использоваться для поиска соединений с высокой вероятностью требуемых видов активности и с низкой вероятностью побочного действия и токсичности. Для ряда препаратов удастся предсказать не известные ранее эффекты; в случае экспериментального и клинического подтверждения результатов прогноза эти препараты можно будет применять по новым показаниям. Прогнозирование спектра биологической активности с помощью PASS можно проводить через Интернет (<http://www.ibmh.msk.su/PASS>). При тестировании примерно 43000 веществ на анти-ВИЧ активность в Национальном институте рака США было показано, что компьютерное прогнозирование повышает число найденных активных соединений в 2—17 раз.

35. Нейроинформатика. Проект «Мозг человека». Цель и задачи проекта, основные направления исследования.

Ответ:

В методологическом аспекте истоками нейроинформатики могут считаться несколько субдисциплин, объединяющих исследование разума (mind), мозга и машины. Это теория биологической регуляции; нейромоделирование (модель потенциала действия Ходжкина-Хаксли, модель дендритов Ралла, анализ латерального торможения в сетчатке, анализ генераторов ритма); искусственный интеллект; когнитивная психология; теория мозга (поиск ассоциаций между поведением, физиологическими функциями, с одной стороны, и идентифицированными нейронными сетями, с другой стороны).

Перед нейроинформатикой стоят следующие задачи:

- 1) исследование принципов переработки информации в природных нейронных системах;
- 2) интегрирование нейробиологических данных с помощью информационных технологий;
- 3) создание компьютерных моделей деятельности нейронов;
- 4) разработка технических вычислительных схем на основе принципов работы естественных нейросетевых систем.

Цель и задачи проекта «Мозг человека». В общем виде поставленная цель формулируется как возможно более полное картирование молекул, клеток, связей и систем в мозге человека в условиях нормы и разнообразной патологии. Проект «Мозг человека» касается не только самого человека, но и нервной системы всех организмов. Подобный подход отвечает фундаментальному принципу современных медико-биологических исследований: чтобы понять, как функционирует организм человека и как улучшить его здоровье, необходимо изучать все виды организмов.

36. Вычислительная экология. Направления исследований. Базы экологических данных.

Ответ:

Вычислительная экология — это междисциплинарная область, занимающаяся количественным описанием и анализом экологических систем с использованием эмпирических данных, математических моделей (в том числе статистических) и вычислительных технологий.

Вычислительная экология включает три аспекта исследований:

- 1) построение экологических моделей, в том числе разведывательных и прогностических;
- 2) статистическое исследование популяций и сообществ, включая как лабораторные системы, так и системы *in situ*;
- 3) компьютерный анализ больших массивов эмпирических данных с целью выявить скрытые взаимосвязи и структуры.

Вычислительная экология изучает также проблемы, выходящие за пределы биологии: прогнозы эрозии почв и изменений водного режима, вычисление полей загрязнений и т.д. Это инженерная экология, которая относится к техническим наукам и технологиям.

Базами экологических данных (БД), как и любых биологических данных, свойственны: потенциально большие объемы; неоднородность по точности и полноте представления данных; распределенность между различными пользователями. Кроме того, экологические данные отражают явления и процессы, происходящие в широком временном и пространственном диапазоне и, как правило, привязаны к определенному пространству, поэтому для их представления требуются геоинформационные технологии. Следует учитывать, что объемы данных резко увеличиваются при переходе к более крупному масштабу географической карты.

Примером экологических баз данных могут служить БД по растительности, которые занимают особое место среди экологических БД вследствие традиционной привязки экологических исследований к элементам растительного покрова: именно по характеристикам растительности выделяют границы экосистем, а состояние растительности часто служит индикатором общего состояния экосистемы. Данные по растительности подразделяются на полевые (данные по актуальному состоянию растительного покрова) и справочные из литературных источников (данные по видам растительности и растительным сообществам).

37. Роль ключевых факторов: Ха и тромбина (Па) в реакциях свертывания.

Ответ:

В свертывании крови принимают участие 21 фактор свертывания. Большая часть факторов свертывания, циркулирующих в крови, находится в виде проферментов, активация которых осуществляется путем ограниченного протеолиза вышележащим в каскаде фактором свертывания при запуске механизма свертывания. Факторы свертывания - сериновые протеазы (в активном центре - Ак серин). По важности в каскаде реакций свертывания выделяют 2 фактора. Фактор X (ф. Стюарта— Прауэра) - белок гамма-глобулин, профермент (протеаза), образуется вит.К – зависимым синтезом в печени. Под воздействием нескольких факторов свертывания (III, VII, VIII, IX) переходит в свою активную форму - Ха. Фактор Ха является компонентом протромбиназного комплекса факторов - совместно с фактором свертывания Va, ионами Ca²⁺ и фосфолипидами мембран клеток (фактор III) образует ферментный комплекс, выполняющий в каскаде свертывания функцию очень сильного активатора протромбина, способствуя его превращению в тромбин В стереохимическом отношении именно в составе комплекса факторов в активном центре фактора Ха происходят конформационные изменения, облегчая взаимодействие фермента с субстратом (протромбином). В свою очередь, протромбин, связываясь с фактором Va и Ха, также претерпевает изменения, обеспечивающие эффективное взаимодействие между ферментом-фактором Ха и субстратом. В итоге, скорость реакции свертывания на заключительном этапе возрастает более чем на 5 порядков. На этом факторе соединяется внешний и внутренний путь свертывания. Тромбин - фактор Па образуется из протромбина (II) - действует также на заключительном этапе свертывания, превращая фибриноген (I) в фибрин (Ia), то есть непосредственно в сгусток (тромб). Действие тромбина по современным данным является плейотропным - принимает участие, как в реакциях свертывания, так и противосвертывания - вместе с тромбомодулином на поверхности клеток эндотелия сосудов образует белковый комплекс, который преобразует протеин С в активированный протеин С, являющийся важным физиологическим антикоагулянтом. Поэтому тромбин по сути является фактором, поддерживающим баланс всей свертывающей системы организма.

38. Наследственные и приобретенные тромбоцитопатии.

Ответ:

Тромбоцитопатии –нарушения функции тромбоцитов. Бывают врожденными и приобретенными. Врожденные т. – заболевания, обусловленные качественными дефектами тромбоцитов, встречаются редко (искл. болезнь фон Виллебранда), характеризуются увеличением времени кровотечения. Делятся на нарушения адгезии, дегрануляции, патологии внутритромбоцитарных гранул. Нарушение адгезии наиболее часто, например, при болезни фон Виллебранда (существует несколько типов). В основе патогенеза - качественные и количественные дефекты фактора фон Виллебранда

(гликопротеид, переносчик VIII фактор свертывания крови, посредник между тромбоцитами и коллагеном субэндотелиального слоя –обеспечивает прикрепление тромбоцитов к сосудистой стенке через рецепторы 1b). Также, но намного более реже встречаются другие дефекты адгезии - за счет нарушения образования гликопротеидного рецептора 1b/IX (синдром Бернара Сулье) или рецептора IIb/IIIa (тромбастения Гланцмана). Приобретенные тромбоцитопатии – группа заболеваний не связанных с внутренней патологией тромбоцитов или иммунными нарушениями, а обусловлены внешними причинами -(действие лекарственных препаратов, последствия основного заболевания (аспирин, заболевания почек, миеломная болезнь и др.)

39. Наследственный и приобретенный дефицит протеинов С и S.

Ответ:

Протеины С и S относятся к системе антикоагулянтов – группе веществ, предотвращающие свертывание крови. Это важные физиологические антикоагулянты, относящиеся к ингибиторам активированных факторов свертывания. Протеин S - витамин К-зависимый кофактор протеина С, синтезируется в печени. Протеин С - антикоагулянт, циркулирует в русле крови в неактивной форме, активируется тромбином с помощью тромбинмодулинового комплекса и протеина S в качестве кофактора, осуществляет контроль за работой важных факторов каскада: Va и VIIIa, при необходимости блокируя их. Наследственная патология протеинов С и S связана с мутациями, приводит к их дефициту, проявляется тромбозами, тромбоэмболиями и невынашивания беременности. Дефицит протеинов С и S наследуется по аутосомно- доминантному пути, проявляется 2-мя видами дефицита – качественным и количественным (наиболее распространен). Приобретенный дефицит протеинов С и S может быть связан с гиповитаминозом К, недоеданием, заболеваниями печени и ДВС- синдромом, терапией варфарином.

40. Характеристика генетических полиморфизмов, ассоциированных с развитием патологии свертывания крови.

Ответ:

Наиболее важной в настоящее время является наличие генетической предрасположенности к тромбофилии. Реализуется через генетические дефекты свертывающей и противосвертывающей систем крови, при которых имеется готовность к тромбозу - прижизненному образованию сгустков крови в просвете сердца и сосудов. Выявить полиморфизмы генов, кодирующих факторы системы гемостаза, обуславливающих их аномальный синтез или нарушение функциональной активности позволяет генетический анализ. Результат используется для оценки рисков развития сердечно-сосудистой, акушерско-гинекологической патологии, тромбоэмболии, венозных и артериальных тромбозов - позволяет выявить группу риска и внести соответствующие коррективы в тактику ведения пациентов. Существуют определенные показания к назначению, включающие в первую очередь наличие случаев наследственной тромбоэмболии в семье или тромбоза в анамнезе (единичного в молодом возрасте или повторного любом возрасте при наличии семейного анамнеза, необычной локализации (портальные, брыжеечные, мозговые вены), непонятной этиологии, применение гормональной контрацепции или заместительной терапии у женщин с тромбозами, осложненный акушерский анамнез, женщины, планирующие беременность, которые имеют тромбозы в анамнезе, ситуации высокого риска (массивные хирургические вмешательства, длительная иммобилизация), с целью

профилактики тромботических осложнений у больных с ЗНО). К настоящему времени описаны следующие полиморфизмы основных генов свертывающей системы: коагуляционных факторов: II (G20210A) (протромбин), V (акцелератор-глобулин) (Лейден), VII (G10976A) (проконвертин), XIII (G103T) (Лаки-Лоранда), I (G455A) (фибриноген), а также, ингибитора активатора плазминогена PAI-1(5G/675/4G), генов тромбоцитарного рецептора (интегрин) ITGA2(C807T) и ITGB3(T1565C).

41. Лейденовская мутация гена фактора V и тромбофилия.

Ответ:

Тромбофилия —повышенная склонность к тромбообразованию в артериальном или венозном русле. Проблема патологического тромбообразования - одна из важнейших терапевтических проблем, потому что ее исходы - ИБС, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбозы глубоких вен - патологические состояния, приводящие к тяжелой инвалидности и гибели человека. В этиологии тромбофилии играют роль несколько генетических мутаций, наиболее распространенной является Лейденская - мутация V фактора свертывания, описанная в 1994 г. Фактор V является витамин К-зависимых фактором свертывания, синтезируется в печени. При повреждении стенки сосуда, тромбин активирует фактор V на поверхности эндотелиальных клеток, который далее связывает отрицательно заряженные фосфолипиды на поверхности тромбоцитов, а также работает как рецептор для активированных IX и X факторов, что приводит в конечном итоге к формированию защитного тромба. Мутация гена (замена в одном из положений аденина на гуанин), кодирующего V фактор свертывания крови, приводит к замещению в его молекулеаргинина глутамином в положении 506. Это один из трех участков фактора V, в которых он расщепляется физиологическим антикоагулянтом — активированным протеином С, который осуществляет надзор за избыточным свертыванием. Таким образом, мутация Лейдена — это патология, проявляющаяся сопротивлением антикоагулянтной активности и повышающая вследствие этого риск развития тромбоза. Лабораторная диагностика: определение повышения резистентности к протеину С, молекулярный анализ гена фактора V, выявляется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

42. Регуляция процессов свертывания крови (влияние рефлексов, вегетативной нервной и эндокринной системы, коры головного мозга и т.д.).

Ответ:

Регуляторные воздействия со стороны этих систем на процессы свертывания направлены на остановку кровотечения, что является защитной реакцией, способствуя выживанию. Рефлекторные влияния: важное место среди всех раздражителей - кратковременное или болевое раздражение - ведет к ускорению свертывания крови, сопровождаемое тромбоцитозом. Присоединение чувства страха приводит к еще более резкому ускорению свертывания за счет выделения адреналина и его влияния на активацию процессов свертывания. При кратковременной боли сдвиги менее выражены и возврат к норме совершается в 2-3 раза быстрее, чем при длительном раздражении. Значительное ускорение свертывания крови рефлекторно происходит при воздействии на организм тепла и холода: после прекращения теплового раздражения период восстановления в 6-8 раз короче, чем после холодового. Биологический смысл влияния рефлексов на свертывание - компонент ориентировочной реакции на изменения внешней среды, биологически целесообразная защитная реакция. Влияние вегетативной нервной системы (ВНС): при раздражении симпатических нервов или после инъекции адреналина свертывание ускоряется; раздражение парасимпатического отдела НС

приводит наоборот к его замедлению, также, ВНС оказывает влияние на биосинтез прокоагулянтов и антикоагулянтов в печени: влияние симпатико-адреналовой системы распространяется преимущественно на факторы свертывания крови, а парасимпатической - преимущественно на факторы, препятствующие свертыванию крови; в период остановки кровотечения оба отдела ВНС выступают синергично.. Эндокринная система (ЭС): под влиянием гормонов процессы свертывания крови претерпевают ряд изменений: гемокоагуляция либо ускоряется, либо замедляется. По действию: к ускоряющим свертывание относятся АКТГ, СТГ, адреналин, кортизон, тестостерон, прогестерон, экстракты задней доли гипофиза, эпифиза и зубной железы; к замедляющим - ТТГ, тироксин и эстрогены. Гипофизарно-адреналовая система участвует во всех приспособительных реакциях, в особенности протекающих с мобилизацией защитных сил организма, в поддержании гомеостаза, в частности, является важнейшим звеном нейрогуморального механизма регуляции процессов свертывания. Также, имеется значительное количество данных, свидетельствующих о наличии влияния коры головного мозга на свертывание крови: свертывание крови изменяется при повреждении полушарий головного мозга, при шоке, наркозе, эпилептическом припадке. Показательны изменения скорости свертывания крови в гипнозе, когда человеку внушают, что он ранен и свертываемость возрастает.

43. Гемофилия А и В - врожденная патология свертывающей системы (этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, подходы к лечению).

Ответ:

Гемофилия – заболевание из группы наследственных геморрагических коагулопатий, связано с генетически детерминированным дефицитом активности VIII - гемофилию А и IX (гемофилия В) факторов свертывания крови. Подавляющая частота среди всех наследственных нарушений свертываемости крови (83-90%) приходится на 2 разновидности дефицита фактора VIII - гемофилию А (70-78%) и болезнь Виллебранда (9-18%); 6-13% связаны с дефицитом фактора IX (гемофилия В). Патогенез: гены обеих гемофилий находятся в X-хромосоме, ее длинном плече, в соседних локусах, наследование рецессивное, сцепленное с полом. Носитель, как правило, женщина, сыновья матерей носителей патологического гена имеют шанс унаследовать болезнь с 50% вероятностью. У мужчин - носителей патологического гена болезнь клинически проявляется патологически выраженной кровоточивостью, так как отсутствует нормальная аллель гена. Частота мутаций в популяции постоянна и одинакова во всем мире. В семье наследуется один и тот же тип гемофилии (А или В) и наблюдается одинаковая тяжесть болезни. Клинические проявления: у больных гемофилией А могут наблюдаться длительные массивные кровотечения при травмах, операциях, удалении зубов, при этом первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз может быть адекватным, а кровотечения развиваются не сразу, а минуя 1-5 часов. Примерно 70% больных страдают тяжелой и средне-тяжелой формой гемофилии – характерны выраженный геморрагический синдром и гемартрозы. В нашей стране примерно 50% больных гемофилией имеют выраженную клинику, у остальных она может протекать бессимптомно. Диагностика: на основании клинических проявлений болезни и генеалогического опроса, предварительный диагноз подтверждается методами лабораторной диагностики на основании результатов исследования работы внутреннего механизма свертывающей системы и функциональной активности предполагаемого дефицитного фактора свертывания. Выявление носительства дефектных генов представляет особую важность в пренатальной диагностике. Для точности постановки диагноза используются методы молекулярно-генетической диагностики в препаратах

крови и антенатальная хорионбиопсия с использованием ДНК-типирования и ОТ-ПЦР-метода - определение полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и проведение ПЦР с обратной транскрипцией. Измерение коагулянтной активности фактора VIII в реальных условиях зависит от множества факторов (повышается после физической нагрузки, беременности, стрессе, др. клинических состояниях), поэтому не может использоваться для надежной диагностики, в связи с чем носительство трудно выявить у всех 100% людей популяции. Подходы к лечению: общие принципы лечения и профилактики: 1. при легкой степени Г. получают препарат десмопрессин сразу после возникновения травмы или появления геморрагии на коже и слизистых интраназально (через нос) или в виде инфузий. 2. при более тяжелом протекании Г. возмещают дефицит недостающего фактора свертывания высокоочищенными концентратами, или введением рекомбинантного фактора свертывания. Если планируется обширное хирургическое вмешательство, то концентрацию вводимого дефицитного фактора свертывания превентивно повышают до 100%, что обеспечивает остановку посттравматического кровотечения. На стадии исследований - генная терапия дефицита.

44. ДВС-синдром – феномен патологии свертывания крови.

Ответ:

Синдром ДВС – патологический неспецифический процесс свертывания крови в сосудистом русле без адгезии тромба к месту повреждения, в ходе развития синдрома присутствует распространенная микроэмболизация микрососудов в сочетании с несвертываемостью крови, приводящей к множественным массивным кровоизлияниям. ДВС является не до конца изученным медицинским феноменом. В основе патогенеза ДВС-синдрома лежит преобладание активации свертывания (прокоагулянтная активность) над регулируемыми (тормозными) влияниями антикоагулянтной системы. Поэтому, при протекании ДВС-синдрома можно наблюдать либо тромбозы либо кровотечения (в зависимости от стадии ДВС-синдрома) или тромбозы и кровотечения одновременно! ДВС-синдром является серьезным и довольно частым осложнением множества тяжелых критических состояний, что определяет его большую распространенность: сепсиса (бактериальное заражение крови, пневмонии, метастазирования опухолей, ведущая причина смерти женщин в родах, развитие элементов ДВС входит в патогенез COVID-19 (микротромбоэмболизация микрососудистого русла в ответ на инфекционный процесс). К запуску свертывания при развитии ДВС могут приводить 3 основные причины - агенты/воздействия/состояния, повреждающие ткани, факторы повреждающие клетки эндотелия, возбудители инфекций. ДВС-синдром может протекать в острой (в том числе - неотложной) форме, а также хронической форме. При хронической форме имеет скомпенсированный характер пока ККМ и печень в состоянии поддерживать равновесие между свертывающей и фибринолитической системой. Лабораторные показатели в этом случае меняются минимально. Однако при обострении основного заболевания ДВС-синдром может переходить в острую форму.

45. Влияние воспаления на развитие тромбозов.

Ответ:

Воспаление вызывает свертывание крови, снижает активность естественные антикоагулянтные механизмы и нарушают фибринолитическую систему. Воспалительные цитокины являются основными медиаторами участвует в активации свертывания.

Функция антикоагулянтов – подавить повышение уровня цитокинов. Более того, компоненты природных каскадов антикоагулянтов, такие как тромбомодулин,

минимизирует дисфункцию эндотелиальных клеток, делая клетки менее чувствительными к медиаторам воспаления, способствуют нейтрализации некоторых медиаторов воспаления и уменьшить потерю функции эндотелиального барьера. Следовательно, подавление антикоагулянтных путей не только способствует тромбозу, но и усиливает воспалительный процесс. Когда взаимодействия воспаление-коагуляция подавляют естественные защитные системы, возникают катастрофические события, например, проявляющиеся в тяжелом сепсисе или воспалительных заболеваниях кишечника.

46. Лекарственные антикоагулянты (классификация, механизм действия, применение).

Ответ:

Антикоагулянты – вещества, предотвращающие свертывание крови: физиологические, патологические, лекарственные, лабораторные. Современная классификация лекарственных антикоагулянтов: 1. Парентеральные антикоагулянты: а) прямого действия (блокаторы фактора II – гирудин, бивалирудин, аргатробан; блокаторы фактора X - отамиксабан). б) непрямого действия (НФГ, НМГ, фондапаринукс). 2. Оральные антикоагулянты: прямого действия (блокаторы фактора II - дабигатран; блокаторы фактора X - апиксабан, ривароксабан, эдоксабан), б) непрямого действия (антагонисты витамина К – варфарин и его аналоги). В РФ наиболее широко распространены парентеральные не прямые (гепарины) и оральные (не прямые и прямые) антикоагулянты. Прямые антикоагулянты – гепарины: фракционированный и нефракционированный (НФГ) - угнетают агрегацию тромбоцитов и принимают участие во многих процессах метаболизма, обладают сосудорасширяющим действием, улучшают микроциркуляцию, способны регулировать ангиогенез и пролиферацию эндотелиальных клеток. Используются для профилактики тромбозов и тромбоэмболий – ТГВ, ТЭЛА, острой коронарной недостаточности. НФГ требуют контроля со стороны лабораторного теста АЧТВ. Непрямые (оральные) антикоагулянты – группа антитромботических лекарственных препаратов, являющихся антагонистами витамина К, препятствующих синтезу в печени витамин-К зависимых факторов свертывания крови (факторов II, VII, IX, X) и также снижающих образование белков противосвертывающей системы (протеинов С и S). Основным препаратом в клинической медицине – варфарин и его аналоги. Препарат варфарин (действующее вещество – дикумарол) широко используется для профилактики тромбозов у пациентов с аритмиями и другими заболеваниями сердца и сосудов, а также в состоянии после имплантации искусственных органов и клапанов сердца. Назначается пожизненная антикоагулянтная терапия, требующая постоянного наблюдения за правильностью подобранной дозы антикоагулянта или ее коррекции с целью предотвращения тромбозов (ТГВ, ТЭЛА), но, при этом, не повышая и риска возникновения кровотечений. Мониторинг лабораторного показателя МНО осуществляют не реже 1 раза в месяц.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ

4.1. Порядок проведения промежуточной аттестации

Итоговый контроль по дисциплине в 1 семестре проводится по системе зачёт/незачёт по вопросам.

Критерии для выставления зачёта автоматически Дисциплина может быть зачтена на основании текущей успеваемости студента при следующих условиях: – выполнение 2

докладов и участие в обсуждении; контрольная работа.

Итоговый контроль по дисциплине в 2 семестре проводится в форме экзамена по вопросам.

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

4.2 Критерии оценивания промежуточной аттестации по видам оценочных средств

4.2.1 Критерии оценивания зачёта

«Зачтено» – студент глубоко и полно владеет содержанием учебного материала; умеет связывать теорию с практикой, верно решает задачи, теоретические выводы подтверждает примерами, фактами, данными научных исследований; осуществляет межпредметные связи. Выводы студента логичны и полны. Студент ясно и кратко излагает ответы на поставленные вопросы; умеет обосновывать свои суждения и профессионально-личностную позицию по рассматриваемым вопросам. Допустимо, что студент обнаруживает знание и понимание основных положений учебного материала, но излагает его неполно, допускает неточности и ошибки.

«Не зачтено» – студент имеет разрозненные, бессистемные знания: не умеет выделять главное и второстепенное; допускает ошибки в определении понятий, формулировке теоретических положений, искажает их смысл; не умеет соединять теоретические положения с практикой.

4.2.2 Критерии оценивания экзамена

«Отлично» (5) – 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, предложения. 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.

«Хорошо» (4) – ответ студента соответствует указанным выше критериям, но содержание ответа имеет отдельные неточности (несущественные ошибки) в изложении теоретического и практического материала, отличается меньшей обстоятельностью, глубиной, обоснованностью и полнотой; допущенные ошибки исправляются студентом после дополнительных вопросов преподавателя.

«Удовлетворительно» (3) – студент обнаруживает знание и понимание основных положений учебного материала, но излагает его неполно, непоследовательно, допускает неточности и существенные ошибки в определении понятий, формулировке положений, не привлекает для аргументации ответа основные положения исследовательских, концептуальных и нормативных документов, не умеет обосновать свои суждения; наблюдается нарушение логики изложения. Ответ отличается низким уровнем самостоятельности, не содержит собственной профессионально-личностной позиции.

«Неудовлетворительно» (2) – студент имеет разрозненные, бессистемные знания: не умеет выделять главное и второстепенное; допускает ошибки в определении понятий, формулировке теоретических положений, искажающие их смысл; не ориентируется в

нормативно-концептуальных, программно-методических, исследовательских материалах, беспорядочно и неуверенно излагает материал; не умеет соединять теоретические положения с педагогической практикой; не умеет применять знания для обоснования и объяснения фактов, не устанавливает межпредметные связи. Не владеет фактическим материалом.

4.3. Результаты промежуточной аттестации и уровни сформированности компетенций

Критерием успешности освоения учебного материала **по окончанию учебного семестра** (промежуточная аттестация) является экспертная оценка преподавателя, учитывающая: текущую успеваемость в течение семестра (контрольные работы, доклады, опрос). Кроме того, экспертная оценка преподавателя может основываться на регулярности посещения обязательных учебных занятий, успешности выполнения установленных на данный семестр объемов рабочей программы.

Уровни сформированности компетенций:

- «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 Фундаментальные вопросы
симбиоза, 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) А.Л. Бурмистрова

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