

«Первичный и вторичный гуморальный
иммунный ответ.

Переключение изотипов антител.

Клетки памяти. Аффинность и авидность
антител. Механизмы действия вакцин.

Клинические примеры».

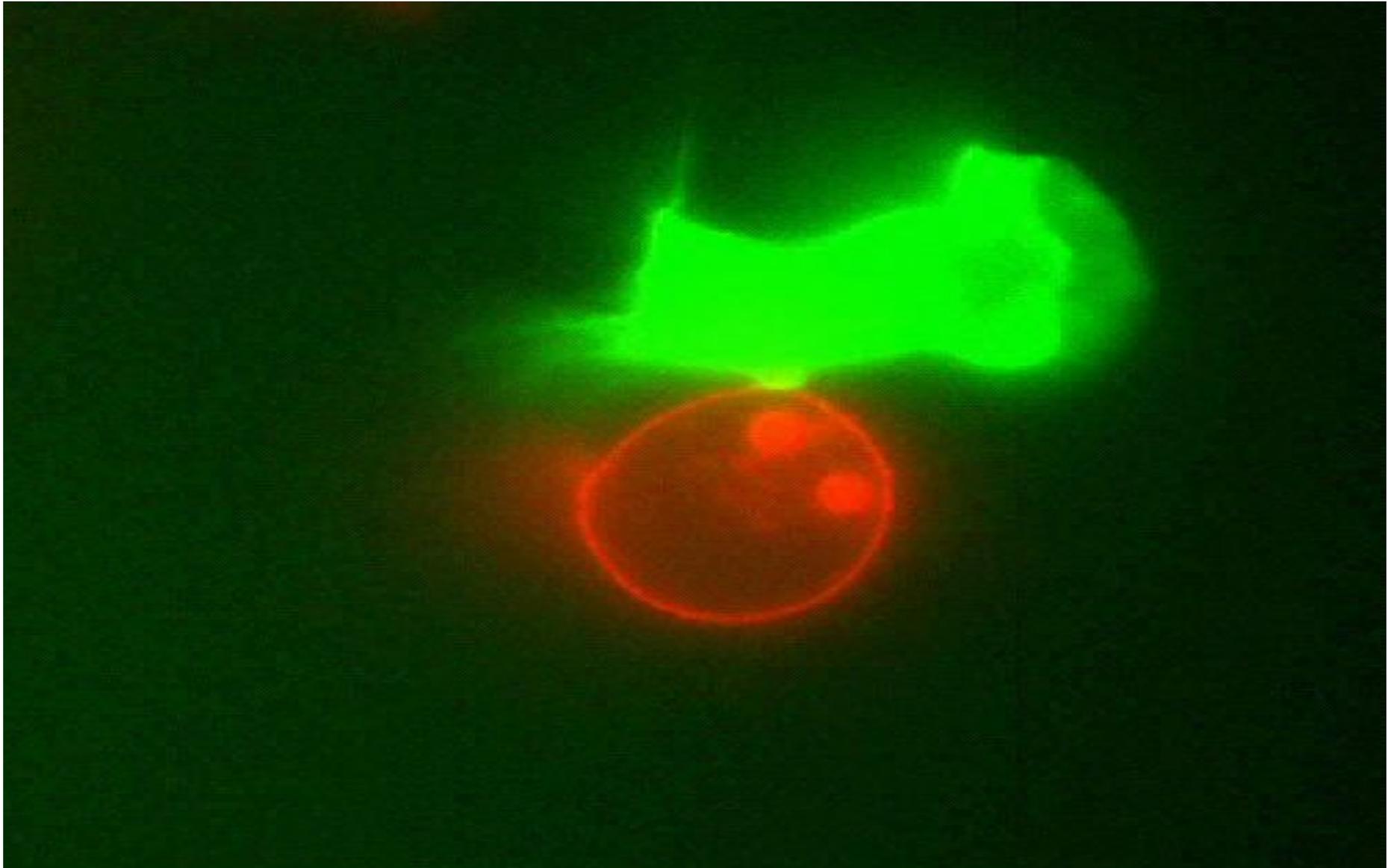
Цикл 1 – иммунология.

Занятие № 4а

В и Т- лимфоциты в гуморальном иммунном ответе

- В - лимфоциты выполняют функцию презентации антигена, то есть являются профессиональными антигенпредставляющими клетками.
- В - лимфоциты наиболее эффективно связывают те антигены, которые обладают наибольшим сродством к их В – клеточным рецепторам.
- Т - хелперы могут помогать только тем В-лимфоцитам, которые презентируют им антиген.
- Т - хелперы и В - клетки помогают друг другу, это усиливает иммунный ответ на один и тот же антиген.
- После окончания ответа остаются Т и В – клетки памяти.

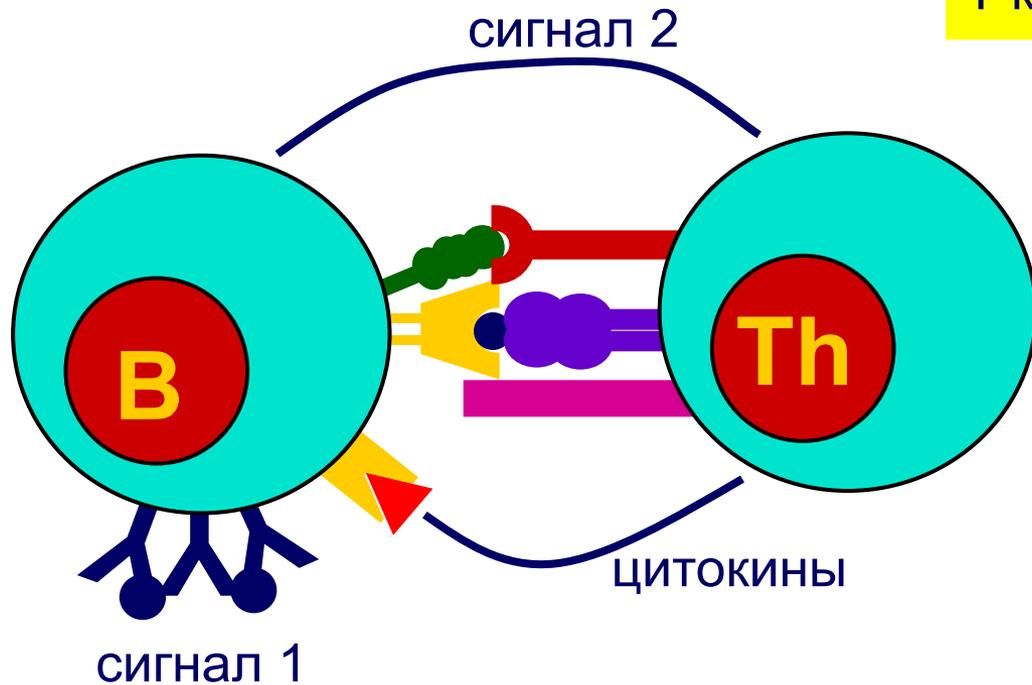
Связь между В клеткой (красный цвет)
и Т клеткой (зеленый цвет)



T клетка (в центре) , окруженная B – клетками,
цитоскелет окрашен зеленым цветом



Т клеточная помощь - сигнал 2



ЦИТОКИНЫ

IL-4

IL-5

IL-6

IFN- γ

TGF- β

Сигналы 1 и 2 позволяют В – клеткам выживать.
Фолликулярные Т - хелперы регулируют выживаемость В - клеток и, таким образом, контролируют клональную селекцию только тех В-лимфоцитов, у которых рецепторы обладают наибольшим сродством к антигену

Переключение изотипов Ig

В процессе антигензависимой дифференцировки в геноме делящихся В2-лимфоцитов под действием различных цитокинов микроокружения происходит переключение изотипов (классов) иммуноглобулинов с IgM на:

- IgG (IgG1, IgG 2, IgG3, IgG4)
- IgA,
- IgE.

У большинства В1-лимфоцитов переключения изотипов не происходит, их потомки-плазматические клетки синтезируют только IgM (так называемые «натуральные антитела»).

У некоторых субпопуляций В1 клеток возможно переключение изотипа на IgA.

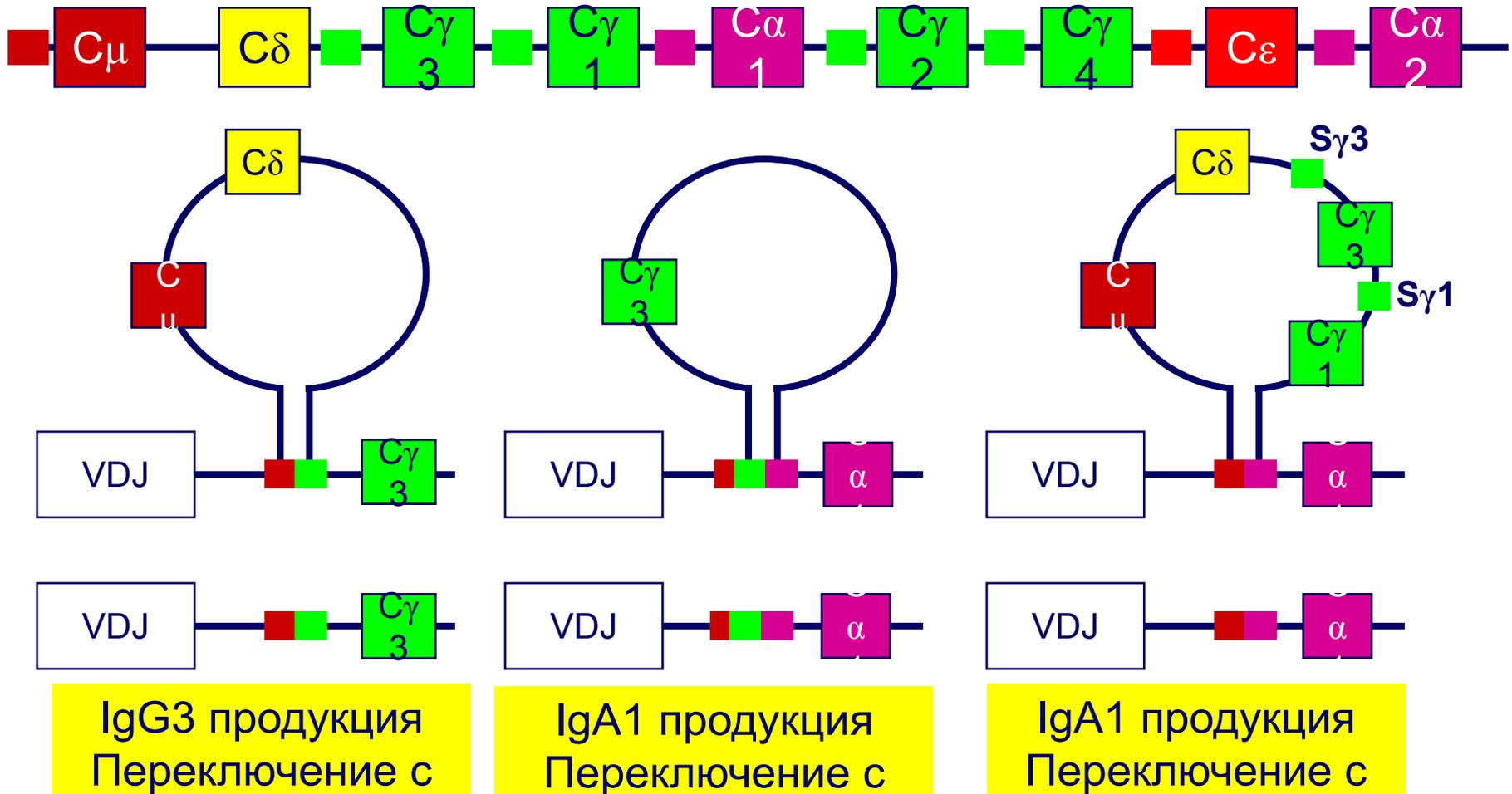
ИЗОТИПЫ (iso –то есть равные):

у всех изотипов Ig(любого класса –M,G,A,E), синтезируемых плазматическими клетками - потомками одного В-лимфоцита, **одинаковая аминокислотная последовательность в антигенсвязывающем центре молекулы.**

Несмотря на разные типы тяжелых цепей и разные свойства антител различных классов, все изотипы распознают один и тот же антиген.

Последовательность переключения классов иммуноглобулинов в одном В-лимфоците : переключения происходят только в генах константных участков тяжелых цепей- $C\mu$ (IgM), $C\delta$ (IgD), $C\gamma$ (IgG), $C\alpha$ (IgA), $C\epsilon$ (IgE).

Гены VDJ , ответственные за участок распознавания АГ- не меняются.



Переключение классов иммуноглобулинов происходит в геноме уже отобранного, активированного и делящегося В-лимфоцита-до того, как он превратится в плазматическую клетку или В-клетку памяти.

Роль цитокинов в переключении изотипов Ig

Т-клеточные цитокины, освобождаемые в непосредственной близости к В-клеткам, определяют новый изотип молекулы иммуноглобулина.

- Интерлейкин-21 активирует переключение изотипов на IgG3, IgG1 и IgA.
- IL-4 – активирует процесс переключения изотипа с IgG1 на IgE, одновременно ингибируя переключение и синтез IgG2.
- Трансформирующий ростовой фактор бета (TGF β) – способствует переключению на IgA и IgG2.
- Интерферон – гамма (IFN- γ) – переключает изотип на IgG2.

Первичный ответ на АГ

В ответ на первое попадание антигена в организм, развивается **первичный ответ**, он протекает в 4 фазы:

- **Лаг – фаза** – антитела в сыворотке крови не обнаруживаются.
- **Лог - фаза** – титр антител нарастает логарифмически (основные антитела-класса М).
- **Фаза плато** – стабилизация титра антител.
- **Фаза затухания** – катаболизирование или выведение из организма антител.

Вторичный ответ на АГ

При повторном попадании в организм того же антигена, развивается **вторичный иммунный** ответ, который характеризуется:

- Укороченной лаг – фазой.
- Более продолжительными фазами плато и затухания.
- Уровень антител во время фазы плато обычно более, чем в 10 раз превышает количество антител при первичном ответе.
- Преобладающие антитела вторичного ответа – высокоаффинные IgG.

Сравнительная характеристика первичного и вторичного иммунного ответа

Характеристика	Первичный ответ	Вторичный ответ
Лаг-период	4-7 <u>сут</u>	1-3 <u>сут</u>
Пик ответа	7-10 <u>сут</u>	4-5 <u>сут</u>
Отвечающие клетки	Наивные В-клетки	В-клетки памяти
<u>Изотип</u> антител	Преобладает IgM	Преобладает IgG
Уровень ответа	Варьирует	В 100-1000 раз выше, чем при первичном
Аффинитет антител	10^{-5} - 10^{-6} M	10^{-9} - 10^{-11} M

Временные характеристики первичного ответа

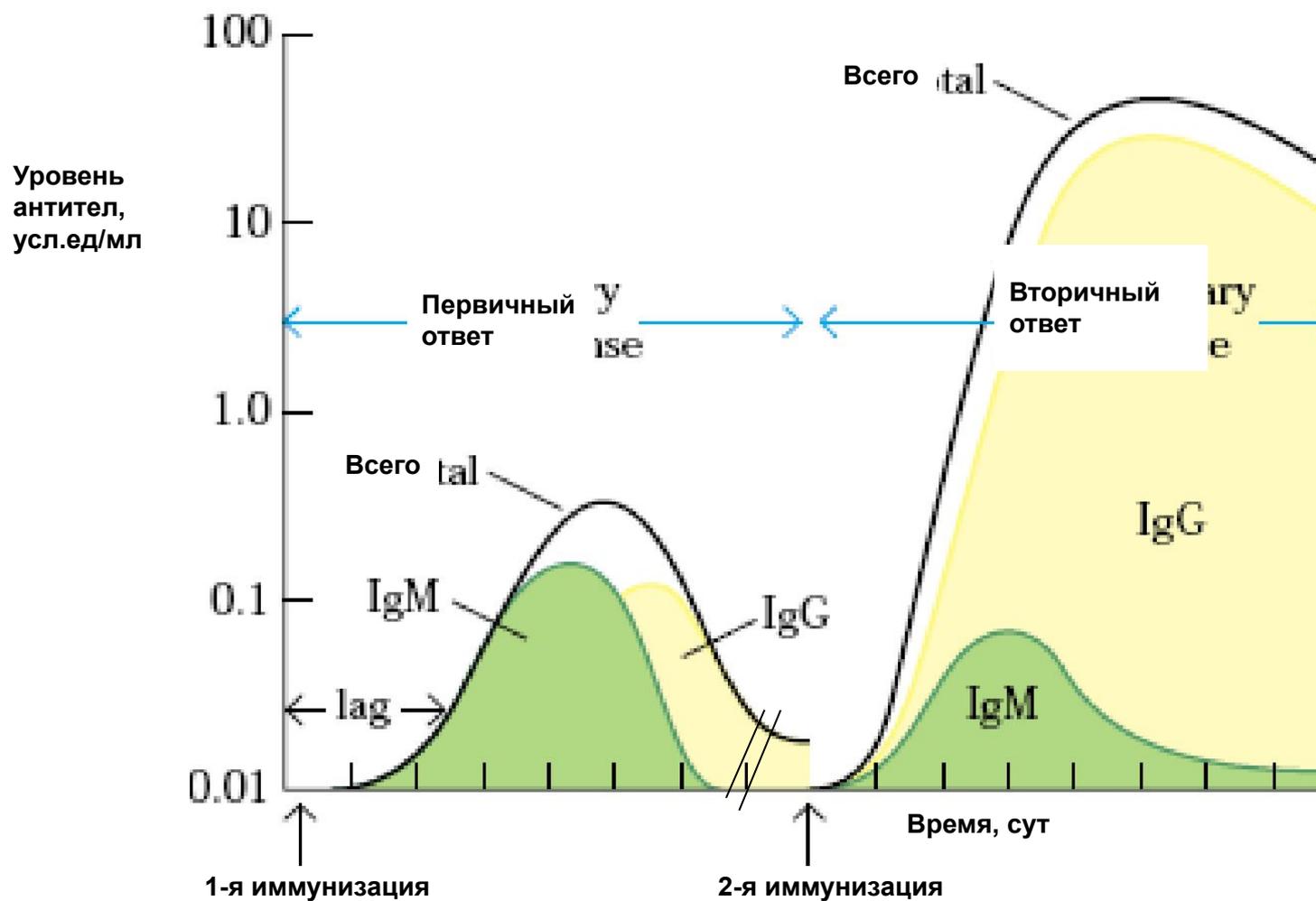
IgM

При первичном иммунном ответе первыми синтезируются антитела класса М (начало – на 3-4 сутки, пик – на 7 сутки, затухание – на 14 сутки после попадания в организм антигена - АГ).

IgG

Позже и в небольших количествах происходит синтез антител класса G (начало – на 6 сутки, пик – на 14 сутки, затухание - на 21 сутки).

Продукция IgM- и IgG-антител при первичном и вторичном иммунном ответе



Временные характеристики вторичного ответа

IgG

При вторичном иммунном ответе синтезируются в больших количествах высокоаффинные антитела класса G уже на 2-3 сутки, пик их уровня достигается на 7 сутки, фаза плато – более длительная.

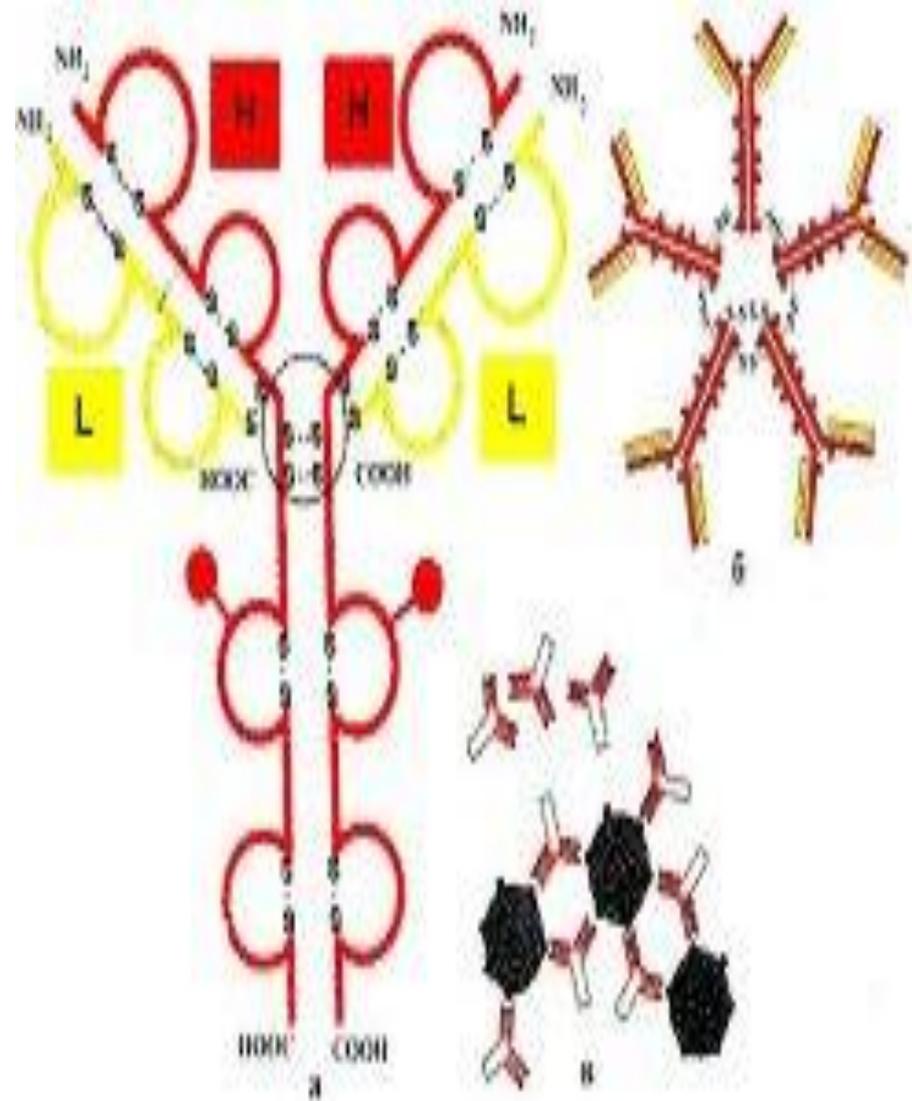
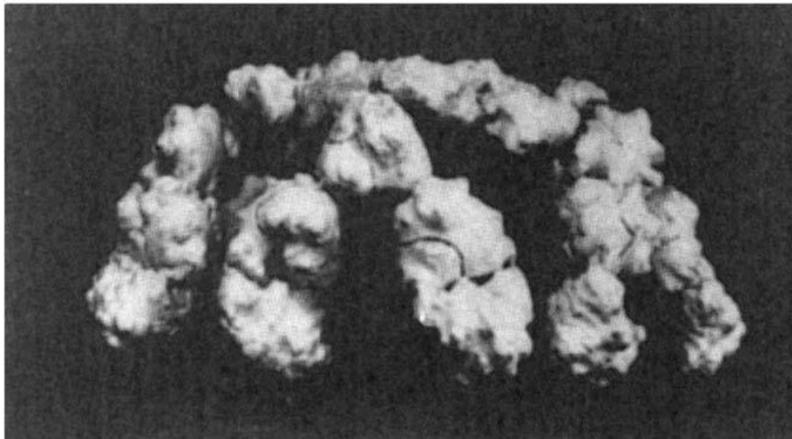
IgM

Антитела класса M при вторичном ответе синтезируются лишь в небольших количествах.

Сравнительная характеристика IgM и IgG.

В чем заключаются преимущества IgG изотипов?

Сравните 2 таблицы на двух последующих слайдах и определите преимущества переключения изотипов иммуноглобулинов с класса М на G во вторичном иммунном ответе.



Иммуноглобулины класса М - IgM

Тяжелая цепь:	<i>μ - Мю</i>
Время полужизни:	<i>5 - 10 дней</i>
% от Ig сыворотки:	<i>10</i>
Уровень в сыворотке	<i>0.25 - 3.1 (мг мл-1):</i>
Активация комплемента:	<i>++++ классический путь</i>
Взаимодействие с клетками:	<i>фагоцитоз через C3b рецепторы эпителиальные клетки = полимерный IgR</i>
Перенос через плаценту :	<i>нет</i>

Аффинность к Аг:

*мономерный IgM — валентность = 2
пентамерный IgM - валентность = 10*

Имуноглобулины класса G - IgG

Тяжелые цепи:	$\gamma 1$ $\gamma 2$ $\gamma 3$ $\gamma 4$ - гамма	1 - 4		
Время полужизни : дней	IgG1	21 - 24 дней	IgG2	21 - 24
дней	IgG3	7 - 8 дней	IgG4	21 - 24
уровень (мг мл ⁻¹):	IgG1	5 - 12	IgG2	2 - 6
	IgG3	0.5 - 1	IgG4	0.2 - 1
% от Ig сыворотки:	IgG1	45 - 53	IgG2	11 - 15
	IgG3	3 - 6	IgG4	1 - 4
Активация комплемента:	IgG1	+++	IgG2	+
	IgG3	++++	IgG4	нет
Взаимодействие с клетками:	все субклассы через IgG рецепторы на МФ			

Перенос через плаценту: IgG1 ++ IgG2 +
IgG3 ++ IgG4 ++

Каковы преимущества IgG изотипов антител?

IgM

«Сильные стороны»:

- Быстро первыми синтезируются в ответ на внедрение АГ.
- 1 молекула может связать большое число патогенов (в пентамере IgM - 10 сайтов связывания или валентностей).
- Сильнейший опсонин.
- Сильнейший активатор системы комплемента.
- Молекулы IgM - «скорая помощь» при внедрении патогенов, препятствуют их быстрому размножению.

«Слабые стороны»:

- Очень крупная молекула (диффузия в ткани – затруднена).
- Концентрация в крови невысокая -10% от всех Ig.
- Короткий срок полужизни.

IgG

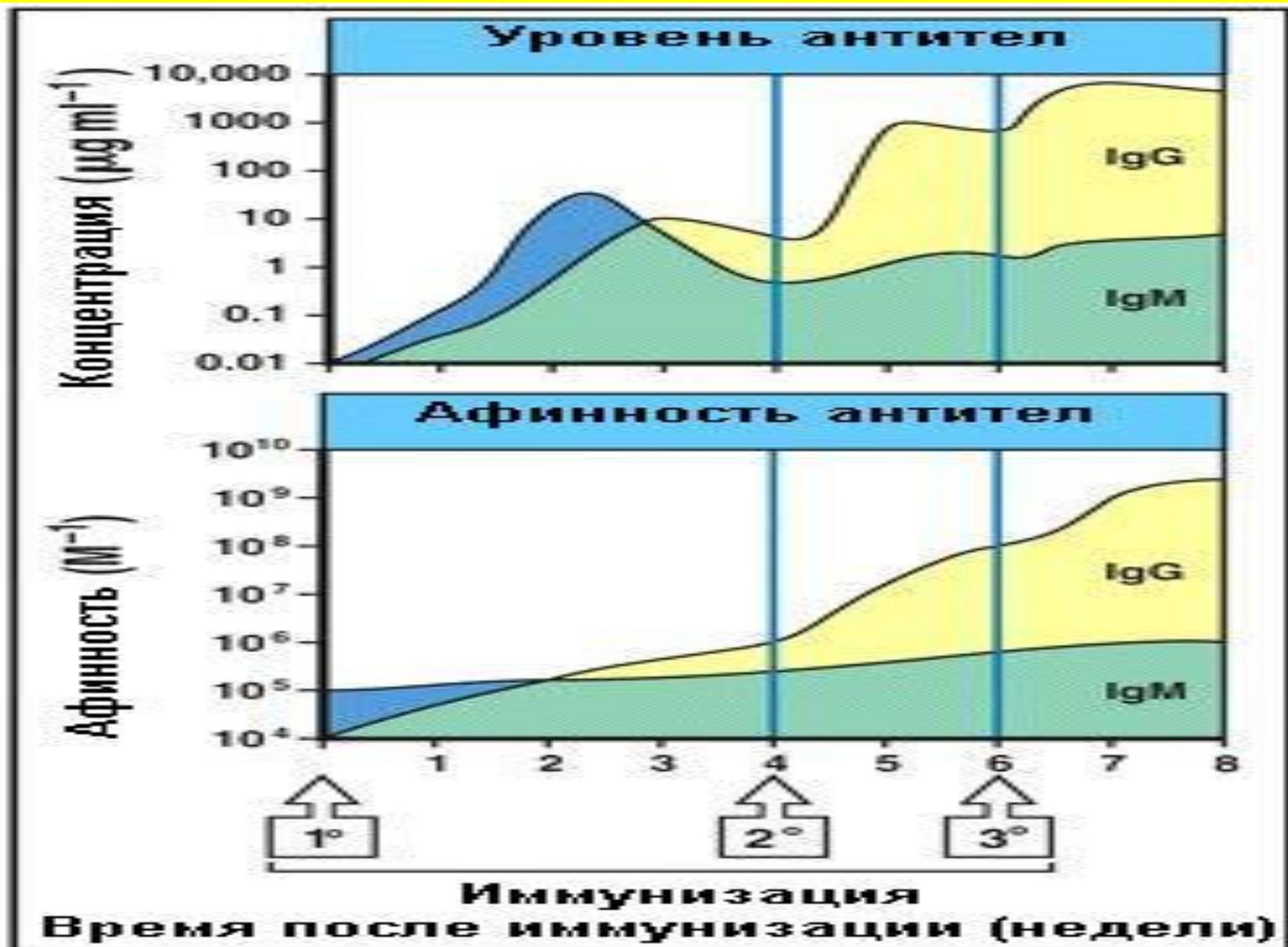
IgG, как и IgM - опсонин, способен активировать систему комплемента, фагоцитоз, цитотоксичность.

ПРЕИМУЩЕСТВА

IgG перед IgM :

- Высокая концентрация в сыворотке крови (основной класс Ig).
- Длительный срок полужизни.
- Молекула имеет относительно небольшие размеры , вследствие этого обладает высокой диффузионной способностью, легко может проникать в ткани, опсонизировать патогены, проникшие в ткани.

При вторичном ответе существенно возрастает не только уровень антител, возрастает их аффинность



Методы определения антител в клинической практике

Для определения уровней иммуноглобулинов в биологических жидкостях используют разные методы :

1. Иммуноферментный анализ (ИФА).
2. Иммунохемилюминесценция.
3. Турбодиметрия.

В лабораторной практике определяют не только концентрацию общих классов и субклассов иммуноглобулинов, но и уровень антител, специфичных для конкретных антигенов.

Определяют также авидность антител.

Более подробное изучение методов определения антител будет проводиться на занятии, посвященном методам иммунного анализа.

Методы определения В-лимфоцитов в клинической практике.

Фенотип В-лимфоцита: CD3- CD 19+

Для определения В-лимфоцитов используется метод проточной цитофлуориметрии. К клеткам крови добавляют моноклональные антитела, меченые флуорохромом. В зависимости от типа флуорохрома выбирают каналы для фотодетекции.

Пробирки инкубируют 30 минут – за это время моноклональные антитела связываются с поверхностными маркерами клеток:

для В-лимфоцитов – это CD 19;

для Т-лимфоцитов - CD 3.

Суспензия клеток проходит через систему проточного цитофлуориметра.

Программное обеспечение прибора строит гистограммы распределения клеток по интенсивности флуоресценции клеток с определяемыми маркерами.

Понятия аффинности и авидности антител.

Аффинность

антител (affinity-англ. «сродство»)

–прочность

взаимодействия

антигена и

антитела.

Показатель силы

связи между

эпитопом и

паратопом.

Авидность антител (avidity-англ. «жадность») –функциональная аффинность целой молекулы антитела, определяемая числом антигенсвязывающих участков и их способностью взаимодействовать с эпитопами антигенов.

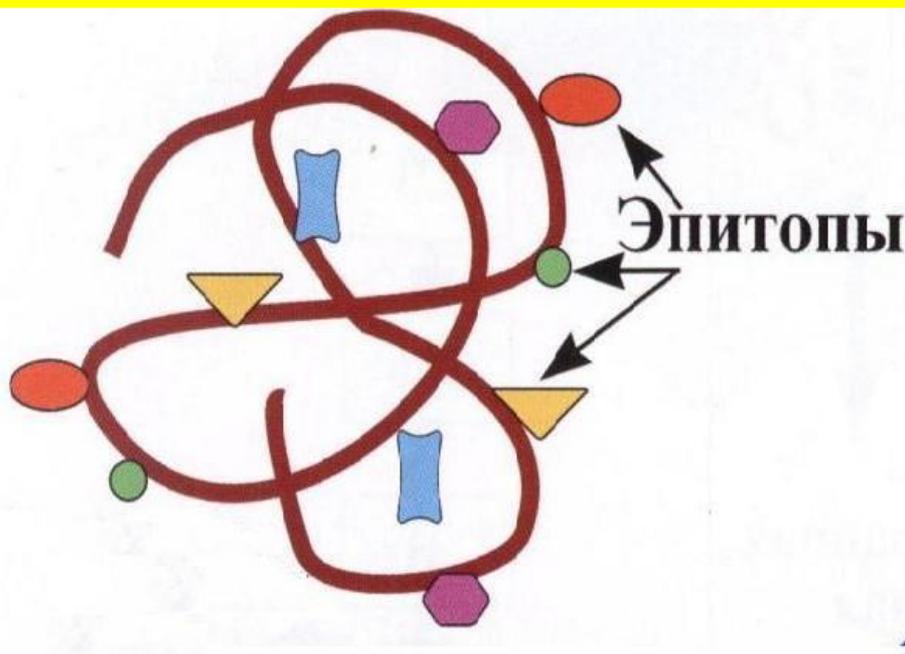
Чем большее число эпитопов связывает антитело, тем выше его авидность.

Авидность антител определяется в клинической практике для характеристики иммунного ответа.

Повторение: понятия эпитоп и паратоп

Эпитоп –

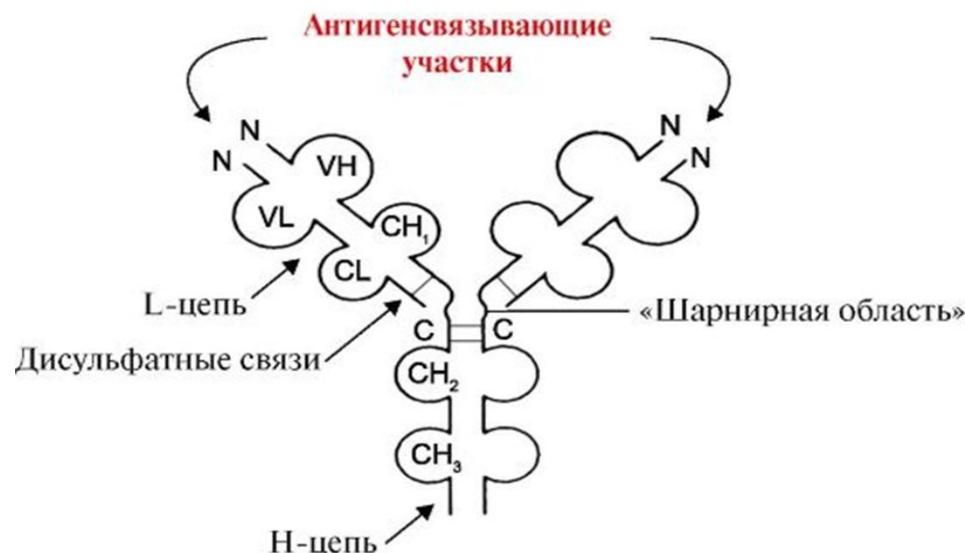
наименьшая часть антигена, способная вызвать иммунный ответ.



Паратоп –

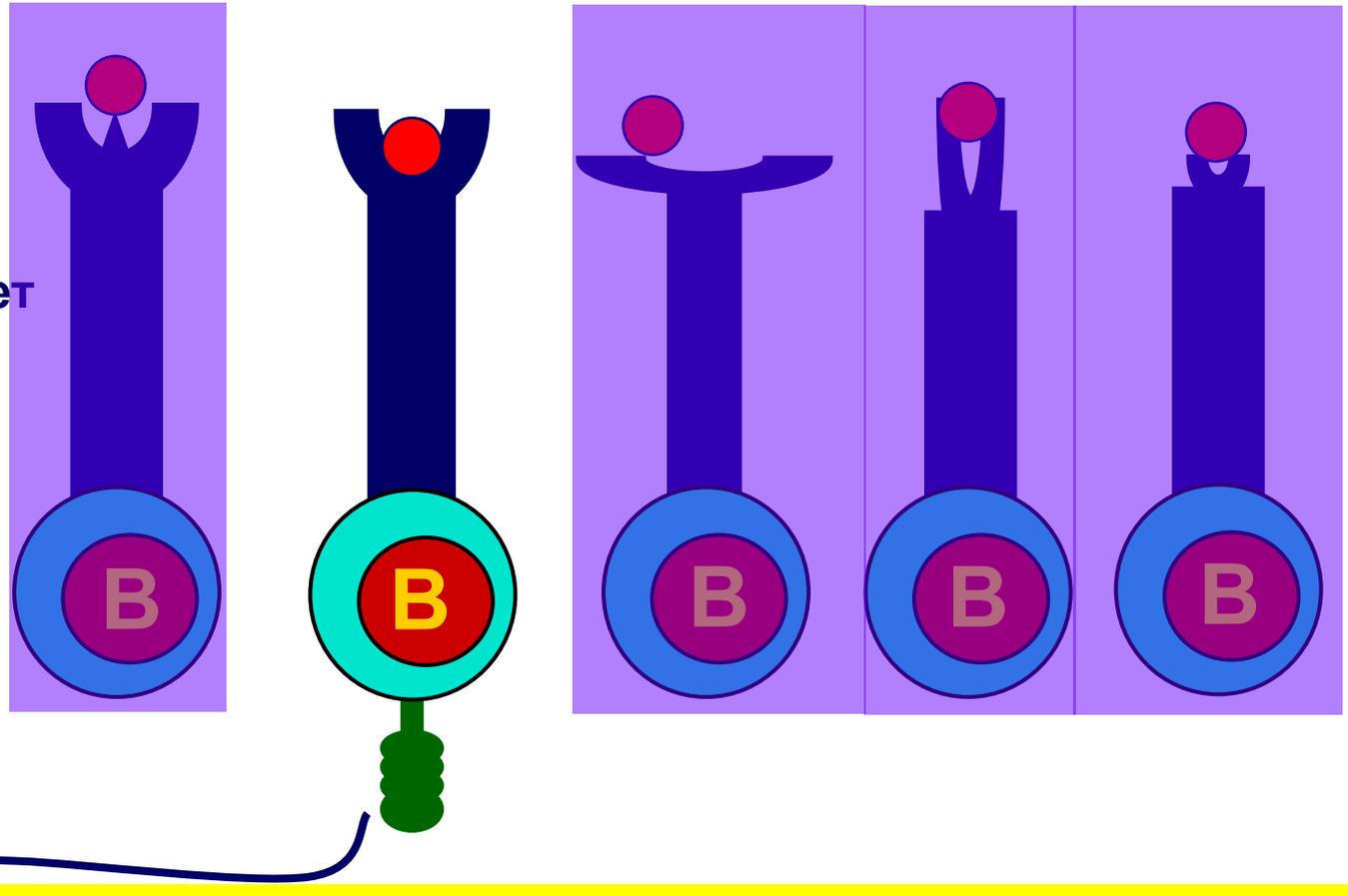
участок молекулы антитела, плотно связывающий эпитоп антигена.

Эпитоп образуют переменные участки тяжелых и легких цепей Ig.



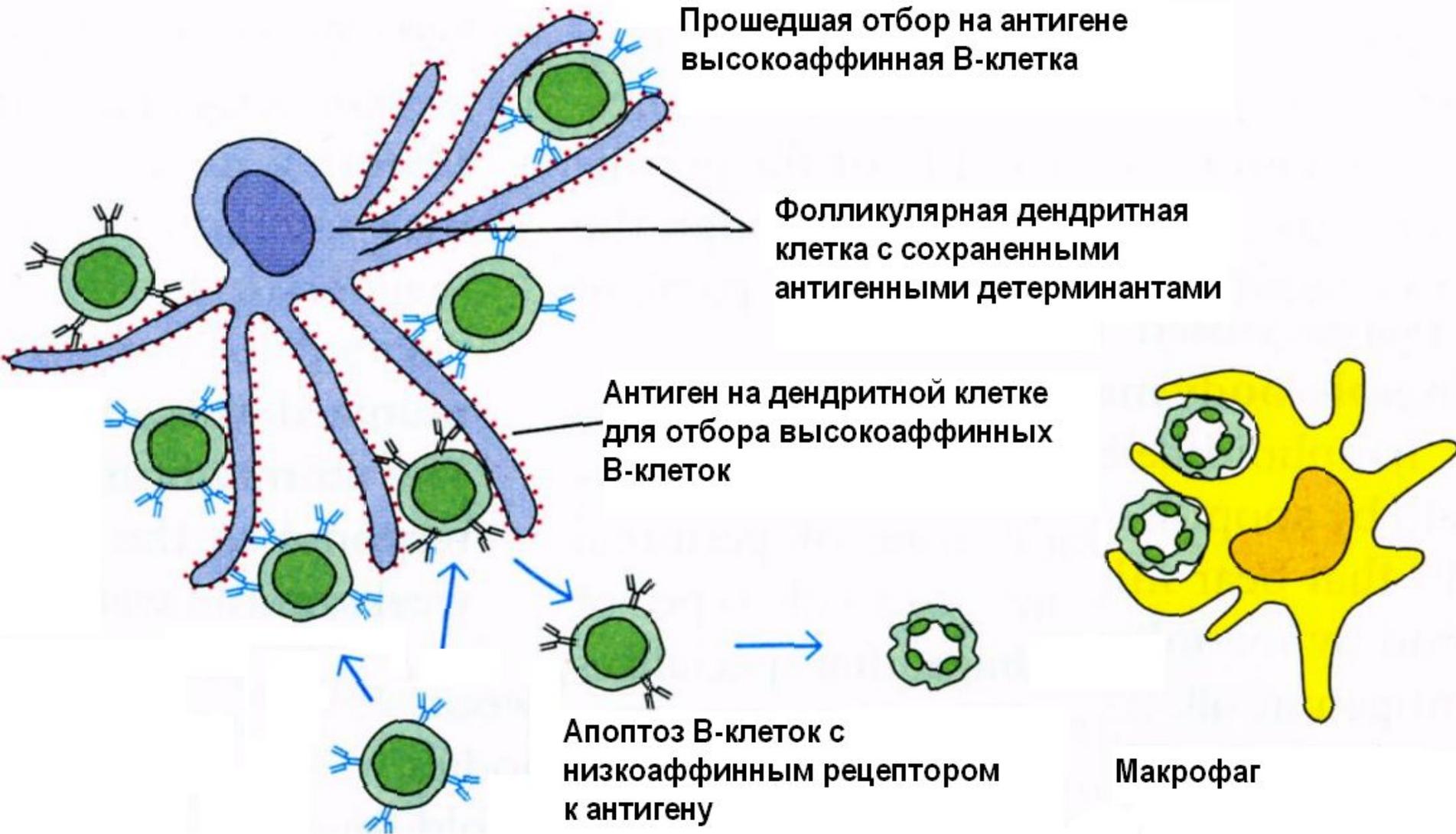
Контроль аффинитета связи АГ с АТ

Все эти 5 В клеточных рецепторов специфичны для аг , но аффинитет связи различается вследствие соматической гипермутации генов Ig в зародышевом центре



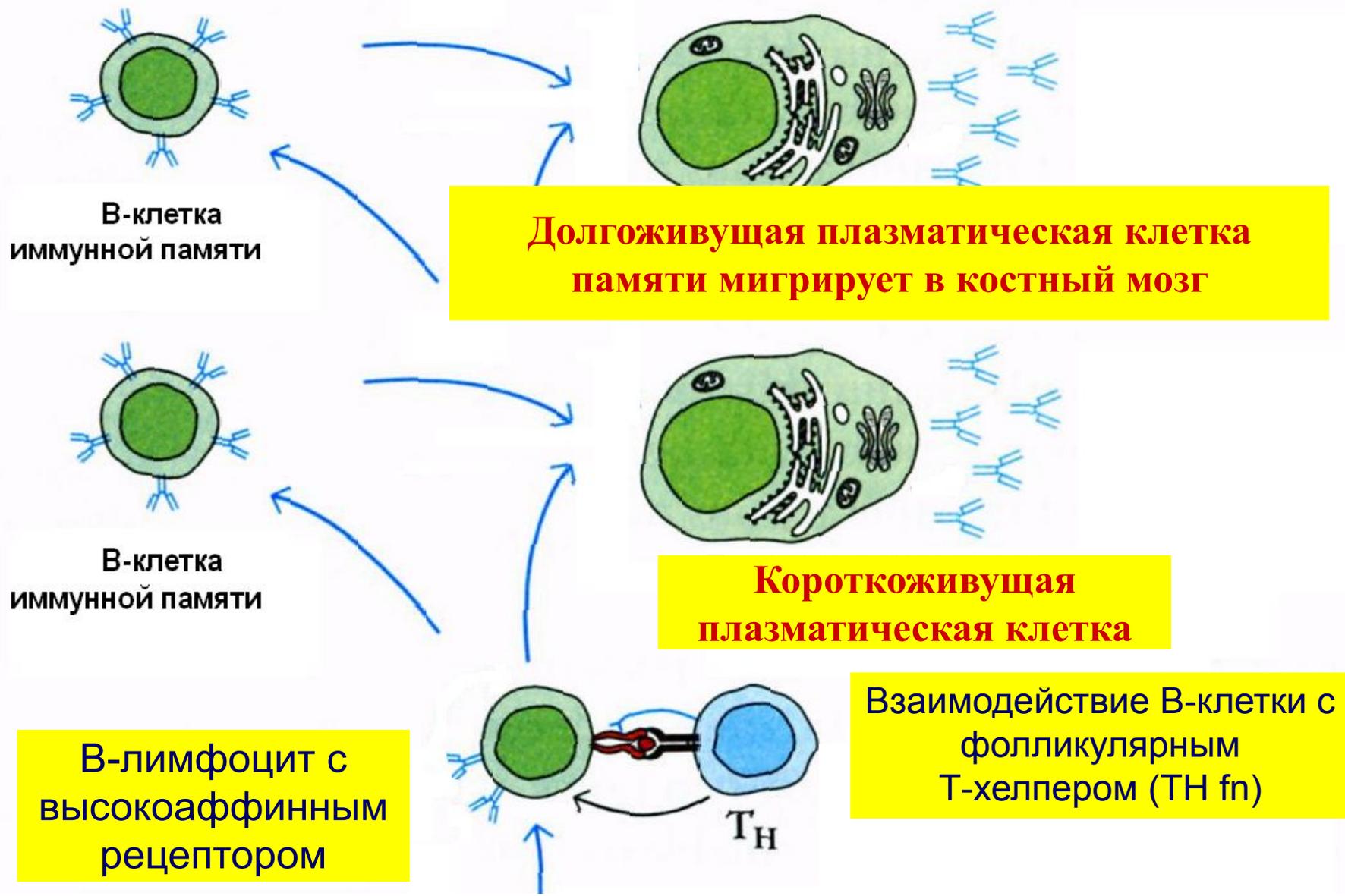
Только эта клетка, чей рецептор в результате соматических гипермутаций приобрел максимальную «подгонку» к антигену и стал обладать наибольшей аффинностью (силой связи) к антигену **сможет** экспрессировать CD40 молекулы; получить сигнал 2 от Т-хелпера; избежать апоптоза. Только эта клетка подвергнется клональной селекции, все ее потомки превратятся в плазматические клетки и в клетки памяти, (все остальные клетки погибнут путем апоптоза, так как их рецептор не плотно связан с антигеном, такой иммунный ответ был бы непродуктивным)

Отбор В-лимфоцитов с высокоаффинными рецепторами в лимфоузлах



После контакта с антигеном в В-клетках происходят гипермутации в генах тяжелых и легких цепей и изменяется аффинность рецепторов к антигену

Взаимодействие В-лимфоцитов с высокоаффинными рецепторами с фолликулярными Т-хелперами (Т_н) в лимфоузлах



Иммунологическая память. Субпопуляции клеток памяти.

Иммунологическая память –

феномен более раннего и более сильного иммунного ответа организма-хозяина при повторном контакте с антигеном.

Благодаря клеткам памяти вторичный иммунный развивается так быстро и так мощно, что патоген элиминируется практически без клинических проявлений.

Биологический смысл иммунологической памяти – обеспечение продуктивной защиты организма при **реинфекции**, предотвращение развития заболевания в ответ на повторное попадание антигена.

Популяция клеток памяти неоднородна:

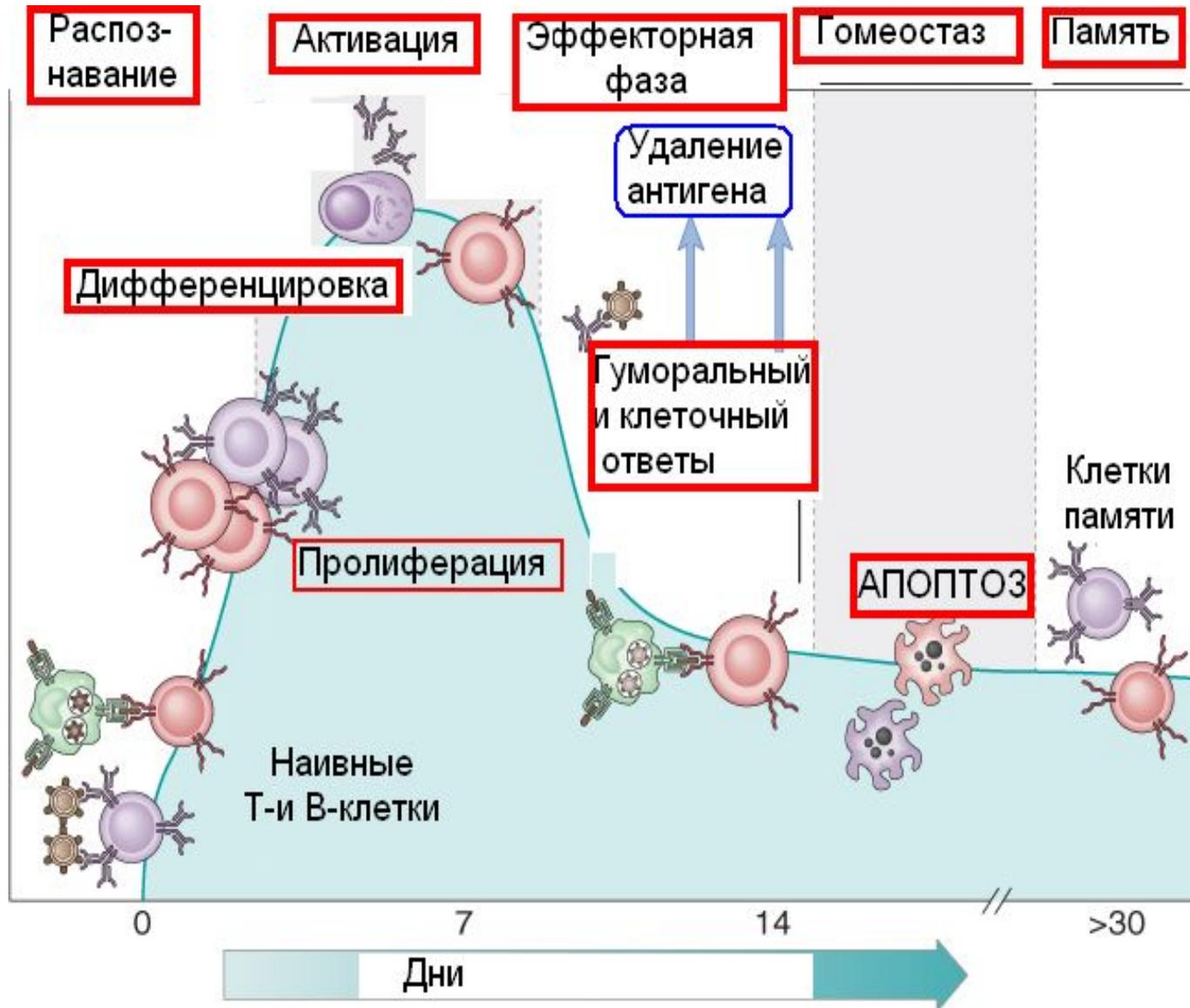
описаны

клетки

центральной памяти ,

эффекторные клетки памяти.

Этапы иммунного ответа : остаются клетки памяти, их популяция не является однородной



- распознавание антигена
- клональная экспансия Т- и В-лимфоцитов.
- дифференцировка эффекторных клеток
- продукция антител
 - активация комплемента, активация фагоцитоза
- цитотоксичность
- элиминация патогена
- удаление ставших ненужными эффекторных клеток
- сохранение клеток иммунологической памяти.

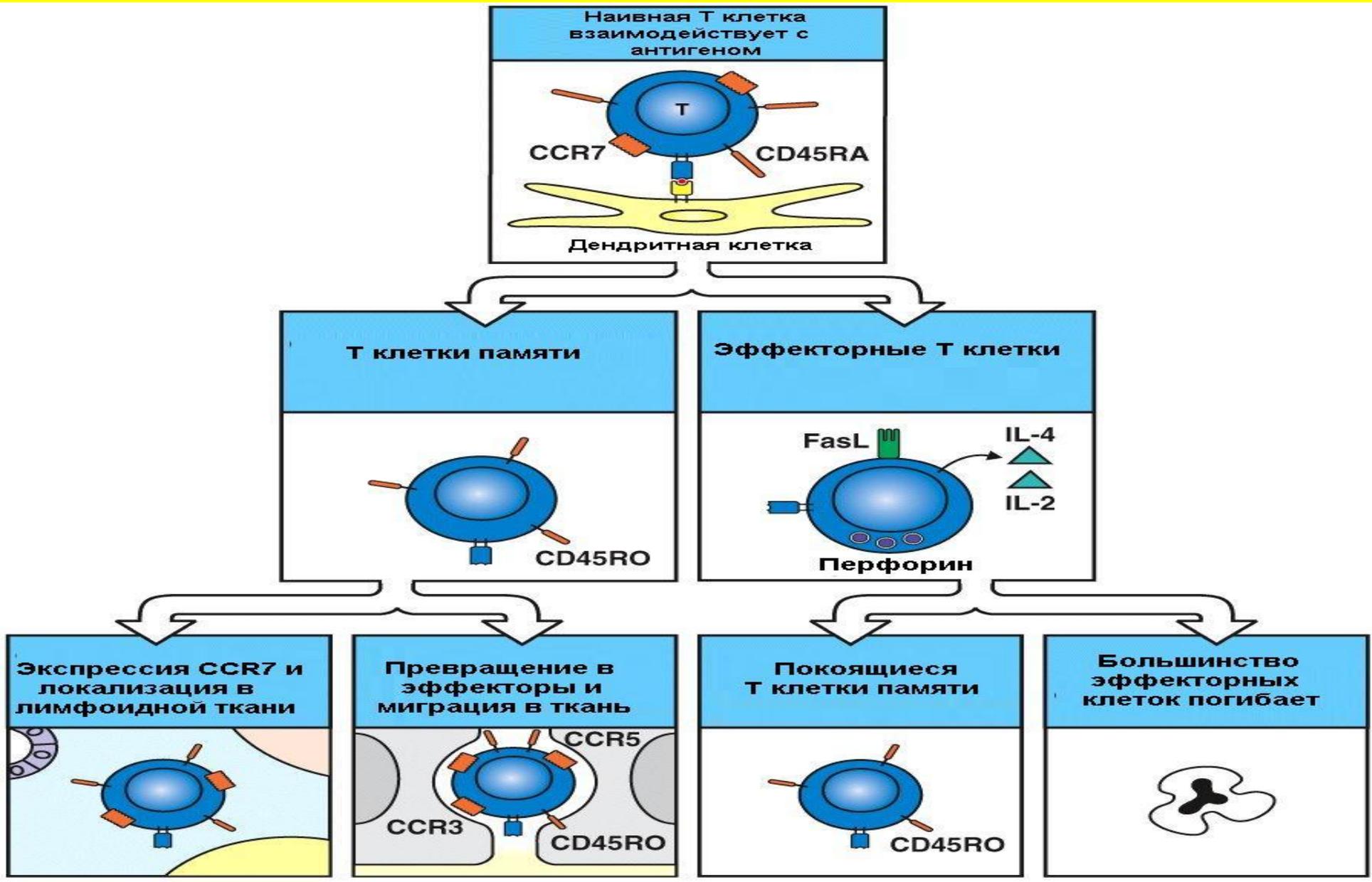
Основные субпопуляции Т-клеток памяти: в лимфоидной ткани локализуются Т клетки центральной памяти (T_{CM})

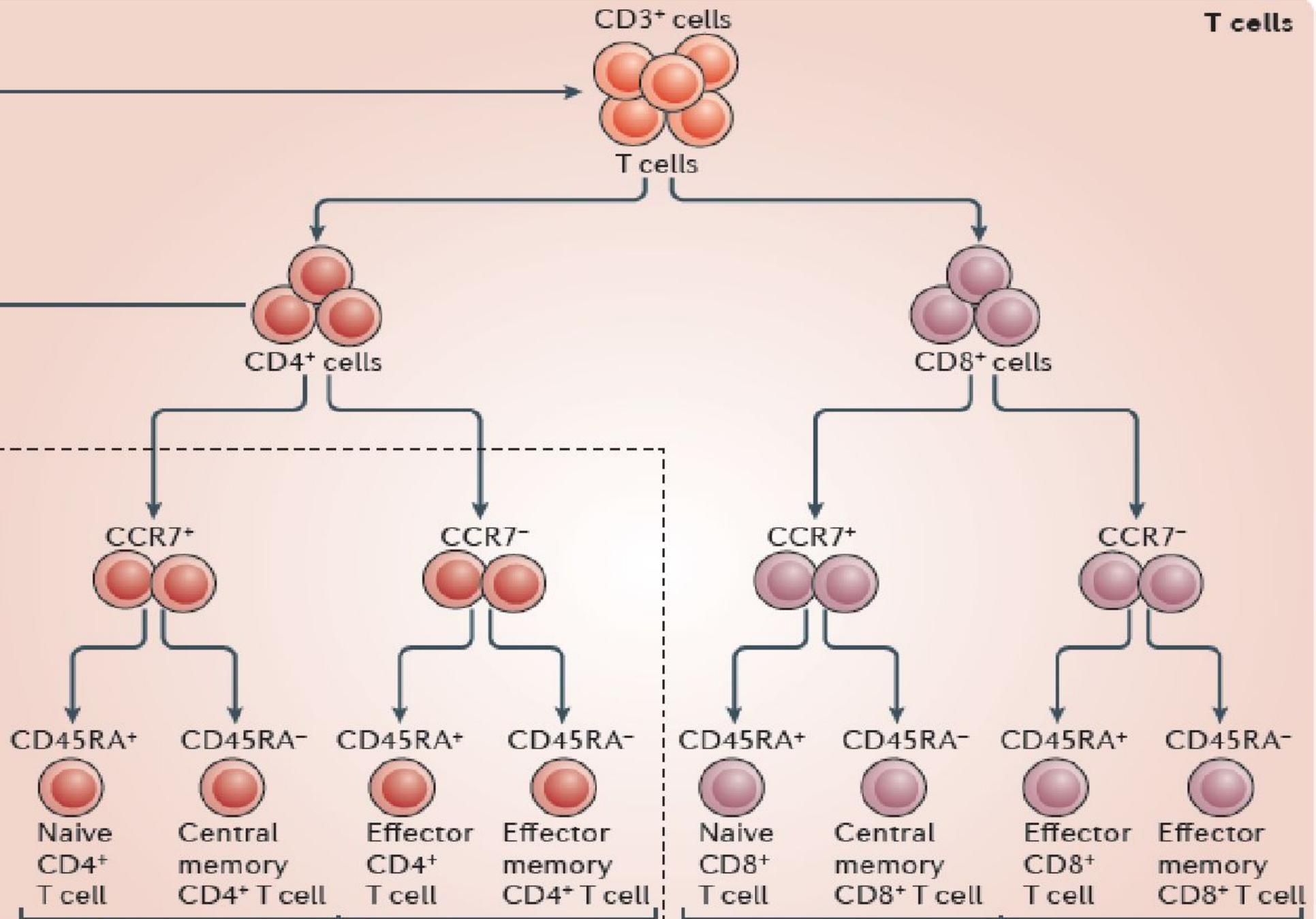
Т клетки центральной памяти экспрессируют CCR7 молекулы и мигрируют в лимфатические узлы.

Т клетки центральной памяти способны к быстрой активации в ответ на повторное проникновение в организм антигена.

Постоянная персистенция антигенов при хронических инфекциях, опухолях и аутоиммунных заболеваниях снижает число Т-клеток центральной памяти (T_{CM}). Постепенно наступает «истощение» пула Т клеток центральной памяти.

Субпопуляции Т клеток памяти: Т клетки центральной памяти и Т-эффекторные клетки памяти





Основные субпопуляции T-клеток памяти:

T-клетки эффекторной памяти (T_{EM})

T-клетки эффекторной памяти T_{EM} являются терминально дифференцированными клетками, которые постоянно рециркулируют в организме: через селезенку, кровь, в ткани и т.д. в «поисках» антигена.

Формированию субпопуляции T-клеток эффекторной памяти (T_{EM}). Способствует персистенция антигенов при:

- хронических инфекциях
- опухолевом росте
- аутоиммунных процессах

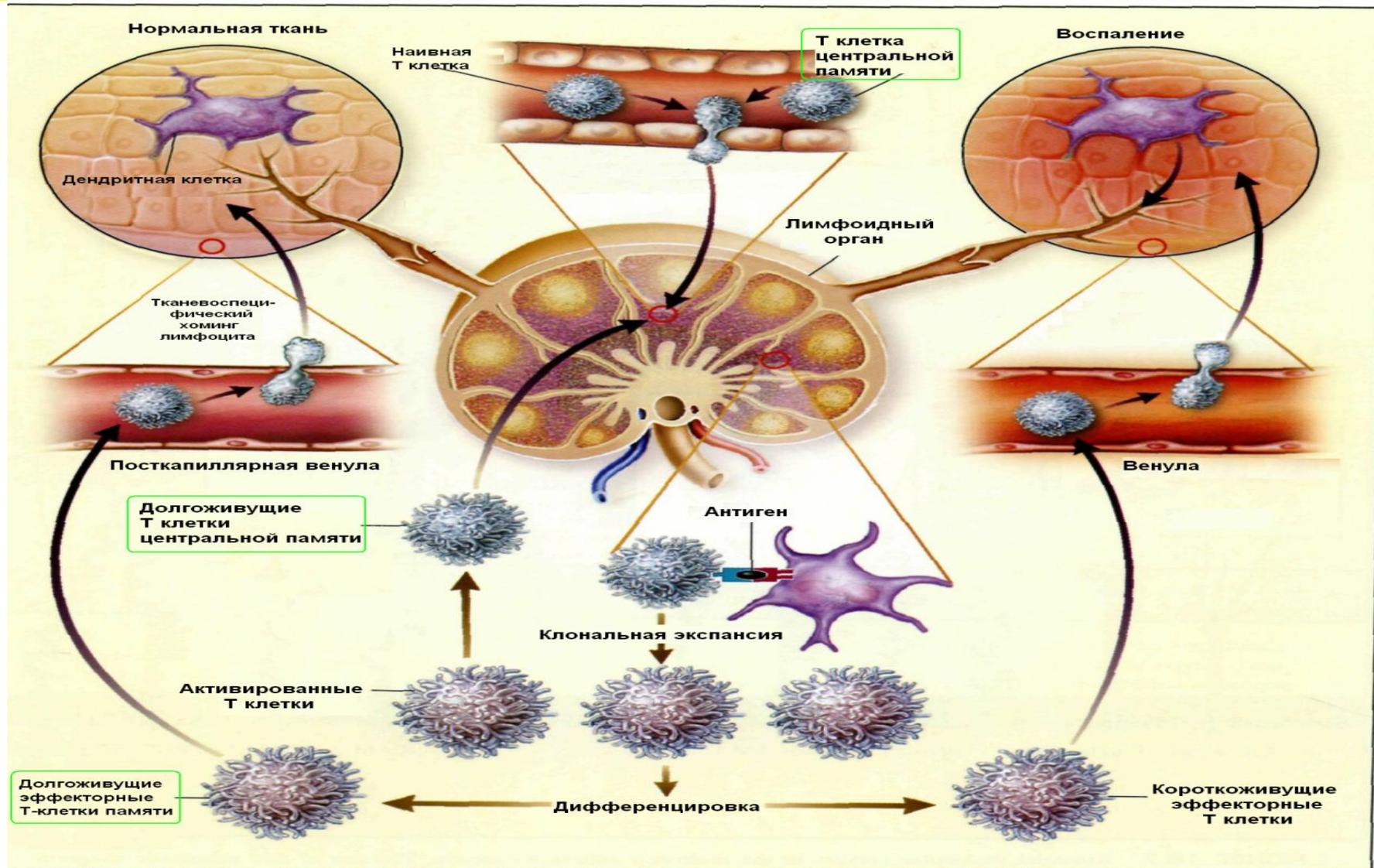
Постепенное истощение пула T_{EM} наблюдается при хронических инфекциях и при опухолевом росте.

При аутоиммунных заболеваниях истощение пула T_{EM} не происходит.

T_{EM} у больных с аутоиммунными заболеваниями способствуют поддержанию хронического аутоиммунного воспаления.

Миграция Т-клеток памяти:

Т клетки центральной памяти мигрируют в лимфатический узел;
эффекторныe Т-клетки памяти мигрируют в ткани



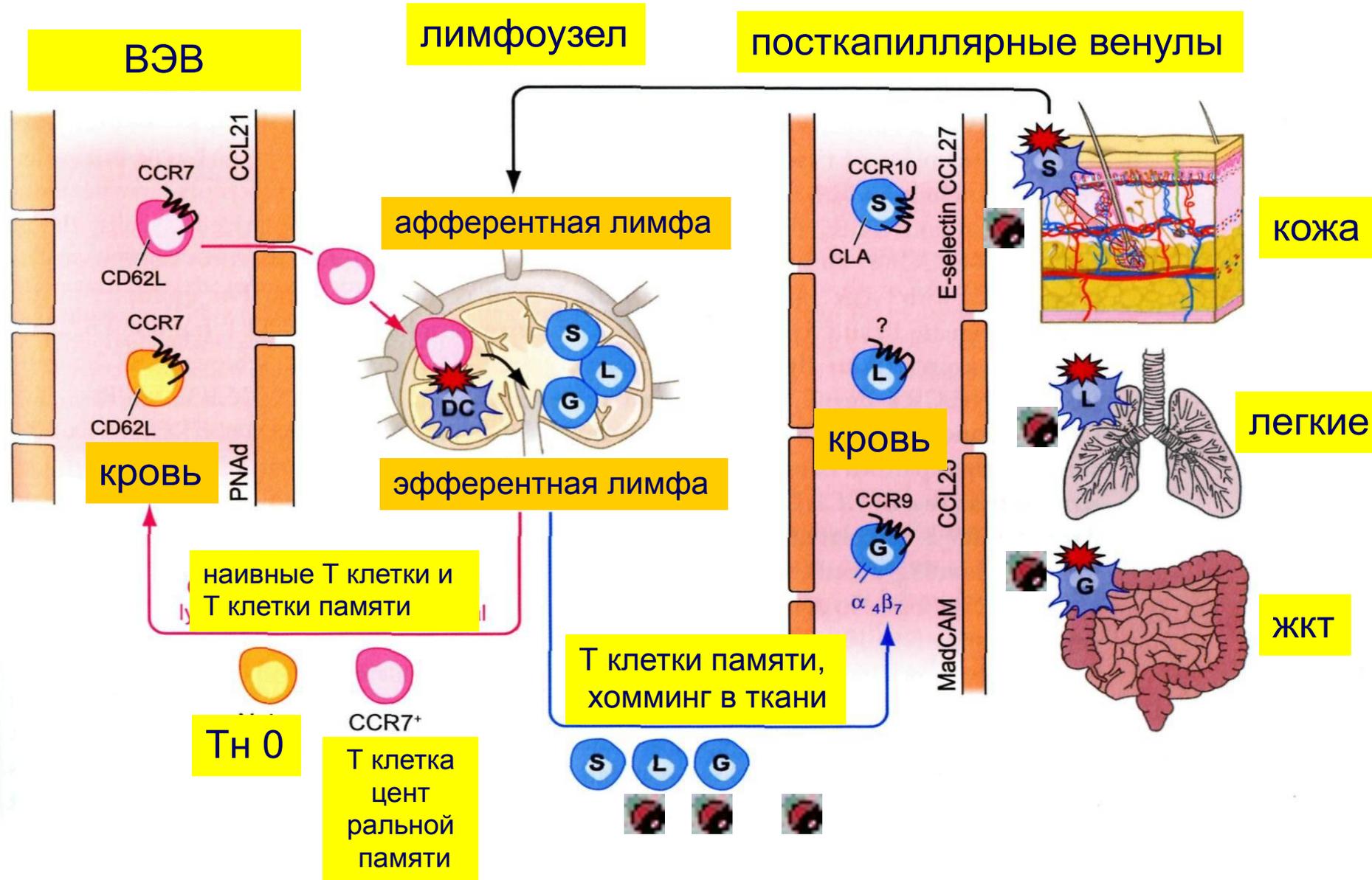
Основные субпопуляции Т-клеток памяти: тканерезидентные Т клетки памяти (T_{RM})

В отличие от Т эффекторных клеток памяти (T_{EM}), резидентные Т клетки памяти (T_{RM}) не могут рециркулировать через селезенку, кровь и ткани; T_{RM}^- клетки мигрируют только в пределах определенной ткани, они постоянно присутствующую в тканях даже после элиминации инфекции.

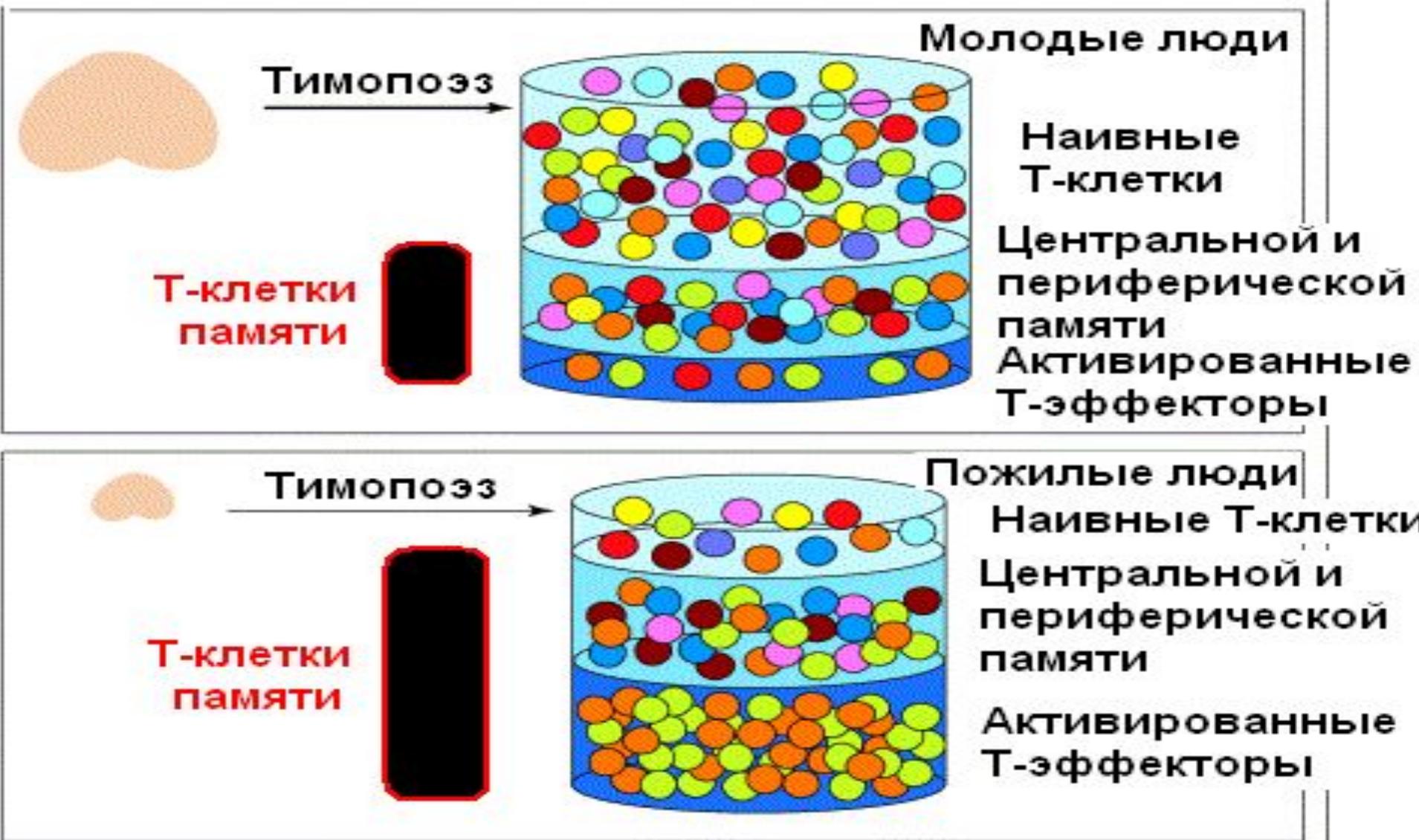
T_{RM} являются терминально дифференцированными клетками.

Тканерезидентные Т - клетки памяти характеризуются низкой пролиферативной способностью и низкой выживаемостью по сравнению с клетками центральной памяти (T_{CM}) и Т клетками эффекторной памяти (T_{EM}).

Миграция Т-клеток памяти в ткани: кожу, легкие, кишечник



Число Т-клеток памяти в организме увеличивается с возрастом



Иммунологическая память и вакцинация

Кратковременная
память

Кратковременная
иммунная память
формируется при
каждом контакте с
антигеном.

Долговременная
память

Долговременная
иммунологическая
память формируется
в ответ на
ограниченное число
патогенов
(против них созданы
эффективные
вакцины).

Что способствует формированию долговременной памяти на патоген?

- Свойства самого антигена (иммуногенность), а также свойства иммунной системы организма.
- Повторные воздействия патогена (заражение, циркуляция возбудителя в окружающей среде).
- Латентная инфекция в организме, например, в ЛОР –органах, урогенитальном тракте).

- Длительное сохранение антигена в составе иммунных комплексов на дендритных клетках в фолликулах ЛУ.
- Длительное сохранение «образа антигена» в антиидиотипических антителах.
 - Антигеннезависимая стимуляция В-клеток памяти митогенами.
- Периодические воздействия на организм патогенов, имеющих сходные антигенные детерминанты с исходным антигеном (мимикрия).

Иммунопрофилактика– комплекс мер по созданию искусственного иммунитета.

Пассивная иммунопрофилактика

Серопротифлактика:

создание невосприимчивости организма к инфекции путем введения готовых антител, которые в случае попадания антигена смогут его связать и элиминировать.

Если антиген уже попал в организм, то проводится серотерапия – экстренное введение антисывороток, содержащих антитела к проникшему в организм антигену, для предотвращения развития заболевания.

Активная иммунопрофилактика

Вакцинация:

создание невосприимчивости организма к инфекции путем имитации естественного инфекционного процесса с благоприятным исходом.

Иммунологическая основа вакцинации:

формирование иммунологической памяти о патогенах, которая при инфицировании позволяет развивать опережающий иммунный ответ.

Серопрофилактика и серотерапия (от слова serum – сыворотка крови).

Серопрофилактика –
пассивная
иммунотерапия,
используется в
качестве экстренных
мер по
предотвращению
заболевания путем
введения в организм
нормальных или
специфических
иммуноглобулинов
или сывороток.

Цель: пассивное создание
иммунитета путем введения
готовых антител для
предупреждения развития
инфекционного заболевания
в условиях высокого риска
заражения столбняком,
дифтерией, гепатитом В,
цитомегаловирусной
инфекцией, сибирской
язвой, чумой, ботулизмом и
другими заболеваниями.

Серопрофилактика и серотерапия (от слова serum – сыворотка крови).

Нормальные иммуноглобулины человека используют с целью профилактики кори, гепатита А, коклюша, полиомиелита, менингококковой инфекции, а также назначают лицам с сепсисом и иммунодефицитными состояниями.

Гетерологические препараты иммуноглобулинов чаще - лошадиная сыворотка, обогащённая антителами : противодифтерийная, противостолбнячная, противогангренозная, противобутулиническая и др. Используются также сыворотки, обогащенные иммуноглобулинами против бешенства, клещевого энцефалита, сальмонеллеза, сибирской язвы и др.

Пассивная иммунизация генно-инженерным препаратом паливизумаб

Респираторно-синцитиальный (РС) вирус может вызвать у детей с нормальным развитием тяжелые бронхиолиты с облитерацией.

У недоношенных детей с очень низкой массой тела, с врожденными пороками сердца, с бронхолегочной дисплазией РС-вирус вызывает смертельные инфекции.

Паливизумаб – препарат, содержащий генно-инженерные антитела против РС-вируса, используется для пассивной иммунизации недоношенных детей для предотвращения смертельно опасных инфекций.

Вакцинопрофилактика- активная иммунотерапия : введение ослабленного антигена в организма с целью развития иммунологической памяти на конкретный антиген

Идеи Э. Дженнера почти через 100 лет развил Луи Пастер:

«Искусственное введение в организм ослабленных инфекционных агентов, вызывает формирование иммунитета у животных и человека».

С именем Луи Пастера связаны первые вакцины — от бешенства у человека; от холеры, сибирской язвы и краснухи у животных

Современная вакцинопрофилактика

Вакцины – иммунобиологические препараты, основа которых – **антигены** (живые, ослабленные или убитые бактерии, вирусы, токсины, а также антигены, полученные с помощью генно-инженерных технологий).

Адьюванты – различные вещества, которые при связывании с антигеном вакцины усиливают ее иммуногенность (гидроокись алюминия, фосфат алюминия и др.)

Статистика:

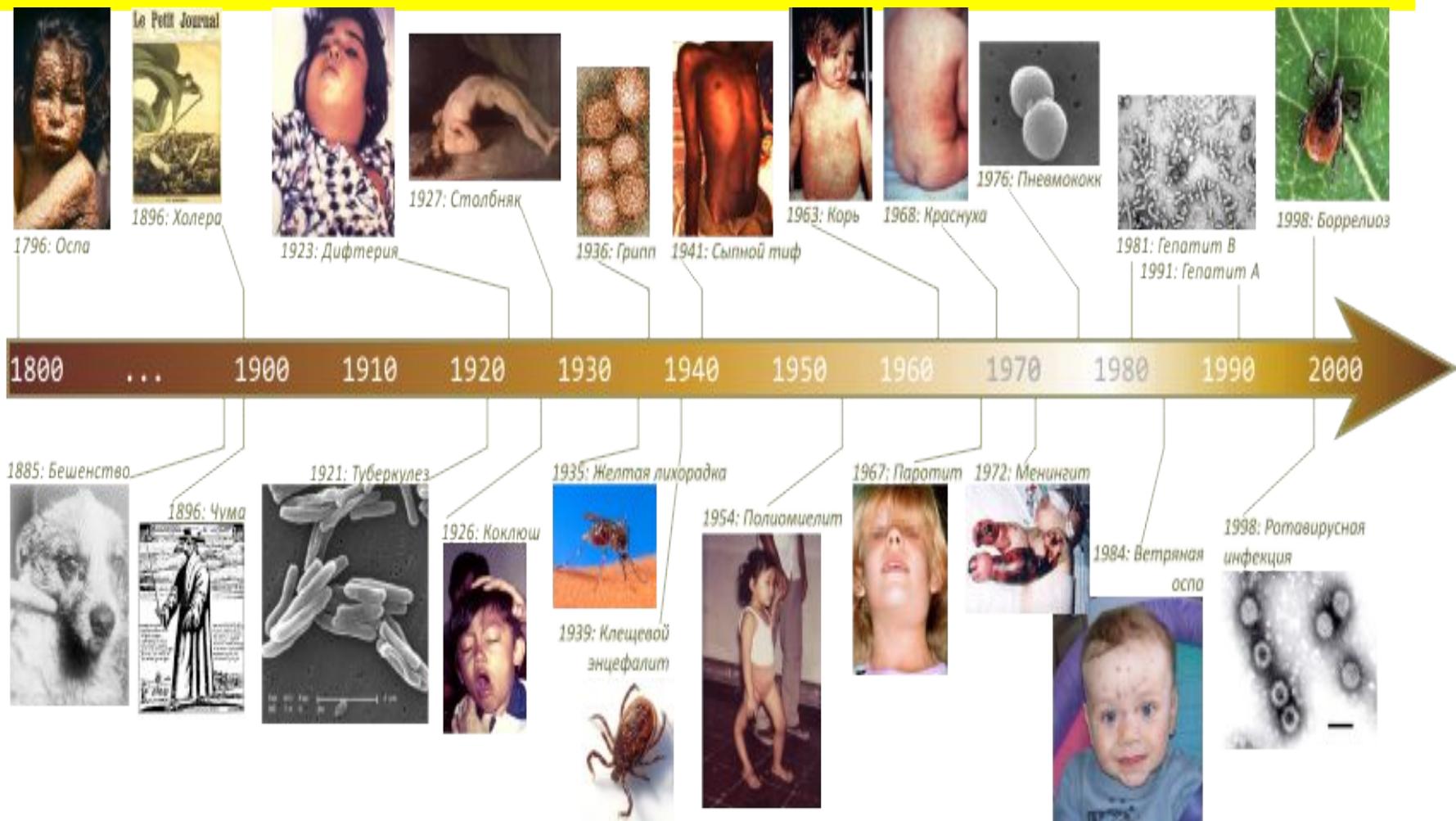
В мире разработано более 100 различных вакцин (из них 12 в 90-е годы XX столетия).

В настоящее время 46 заболеваний контролируется вакцинами.

Ежегодно умирает от инфекционной патологии более 12 миллионов детей, из них - 4 миллиона от инфекций, контролируемых вакцинами.

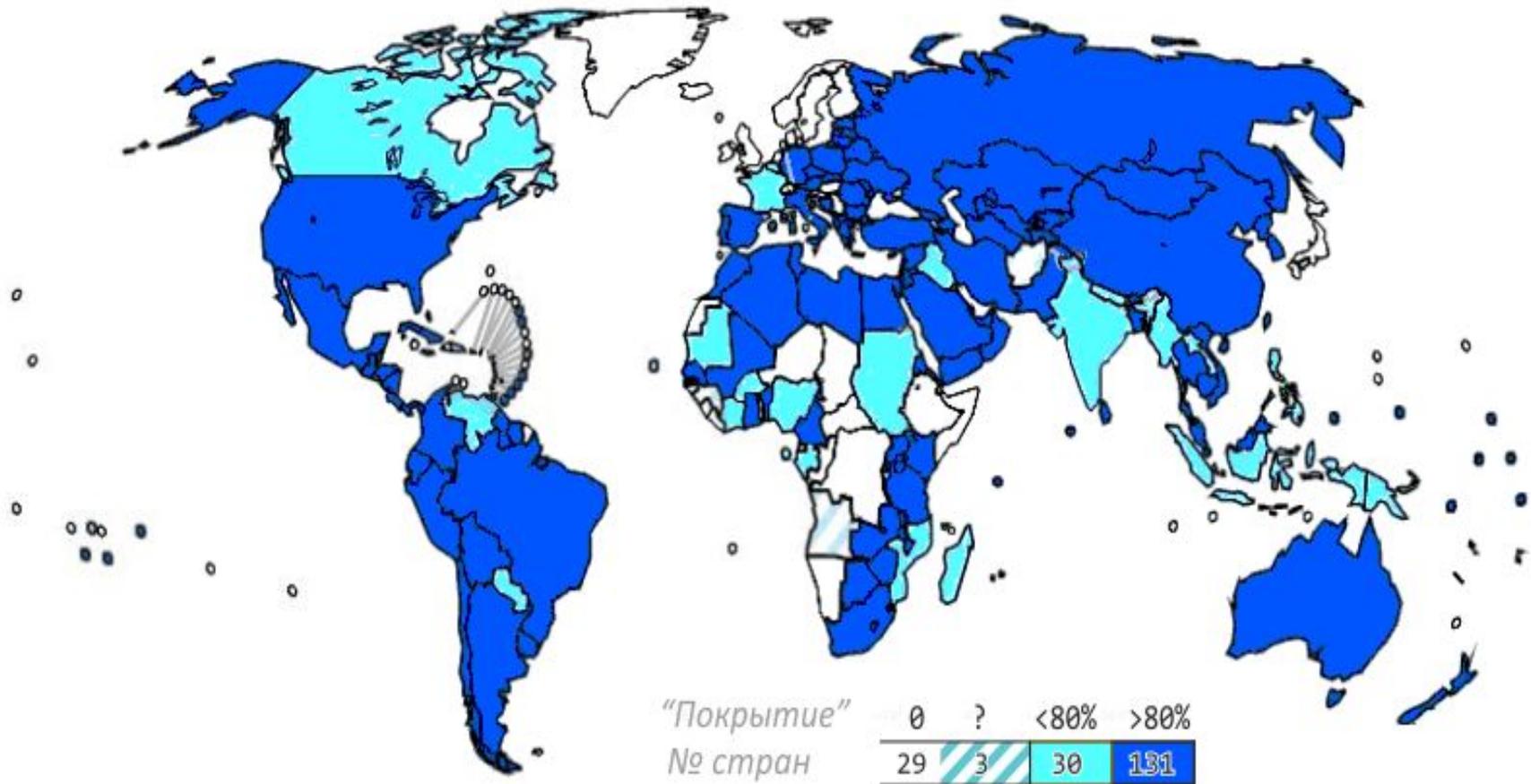
Хронология создания вакцин:

оспа; бешенство; чума; холера; туберкулез; дифтерия; коклюш; столбняк; грипп; клещевой энцефалит; сыпной тиф; полиомиелит; паротит; краснуха; менингит; пневмококк; гепатит В и А; ветряная оспа; боррелиоз; ротавирус

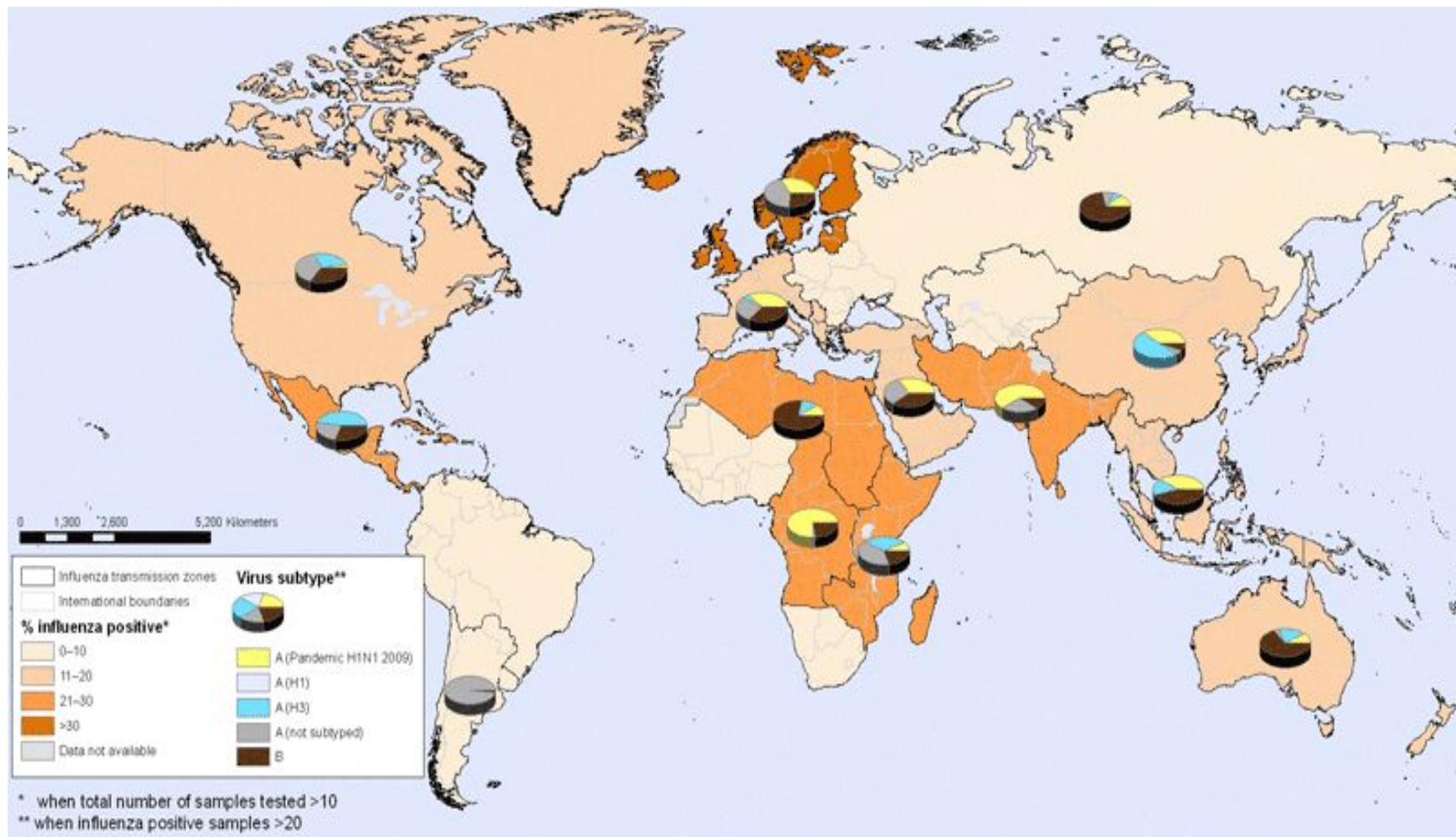


Вакцинация от гепатита В.

Всего в программе вакцинации участвует 164 страны (в 29 странах прививки от гепатита В не практикуются) По данным ВОЗ



Карта распространения разных штаммов вируса гриппа в мире с 12 по 18 декабря 2010 года. Цветом показана интенсивность заболевания гриппом (на данной карте максимум в Скандинавии, Мексике, Индии и Африке; начинаются эпидемии в Китае, США, Европе, Австралии). Круговыми диаграммами обозначена распространенность пяти разных видов гриппа: А Н1N1, А (Н1), А (Н3), А (другие типы) и В. Сумма таких карт за все время покажет нам развитие и перемещение разных штаммов по миру. *Оригинал на сайте ВОЗ.*



PAMPs

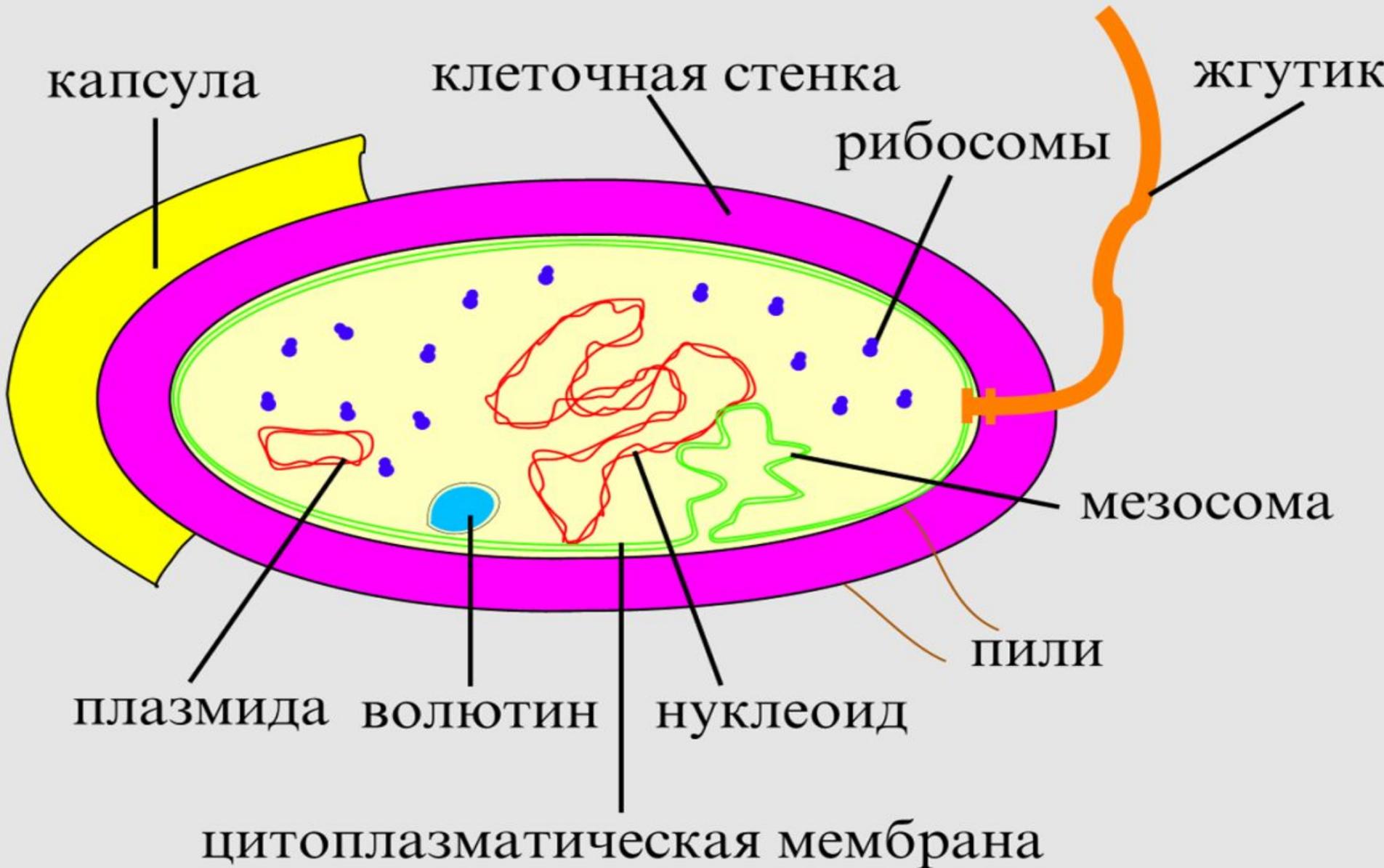
PAMPs (patogen-associated molecular patterns) – с патогенами ассоциированные молекулярные паттерны(образы)- консервативные структуры патогенов, отсутствующие в организме хозяина:

пептидогликаны, ЛПС- липополисахариды, липопротеины, липотейхоевая и тейхоевая кислоты, флагеллин, нуклеиновые кислоты вирусов и бактерий, вирусные белки, липопротеины и др. структуры.

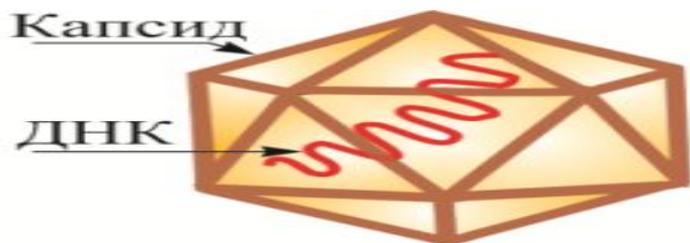
DAMPs

DAMPs — (damage-associated molecular pattern) - с повреждением ассоциированные молекулярные паттерны - эндогенные вещества клеток, образуемые при повреждении клеток и клеточном стрессе: белки теплового шока, белки S100, фибриллы амилоида- β , дефенсины, кателицидины, галектины, аннексины, тимозины, цитокины (ИЛ-1 ^{α} и ИЛ-33), хроматин-связанный белок HMGB1 , мочевая кислота и другие.

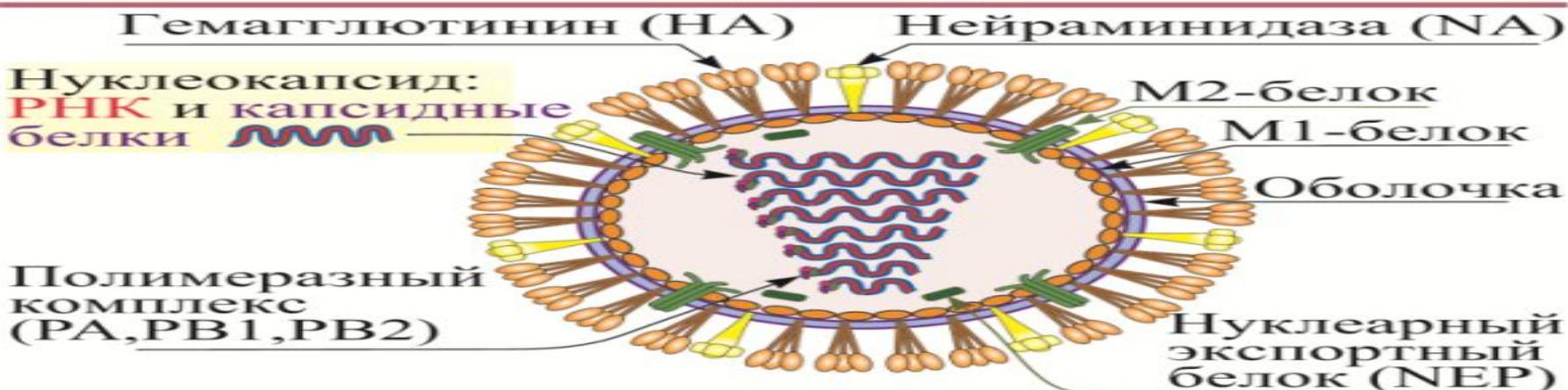
PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) бактерий



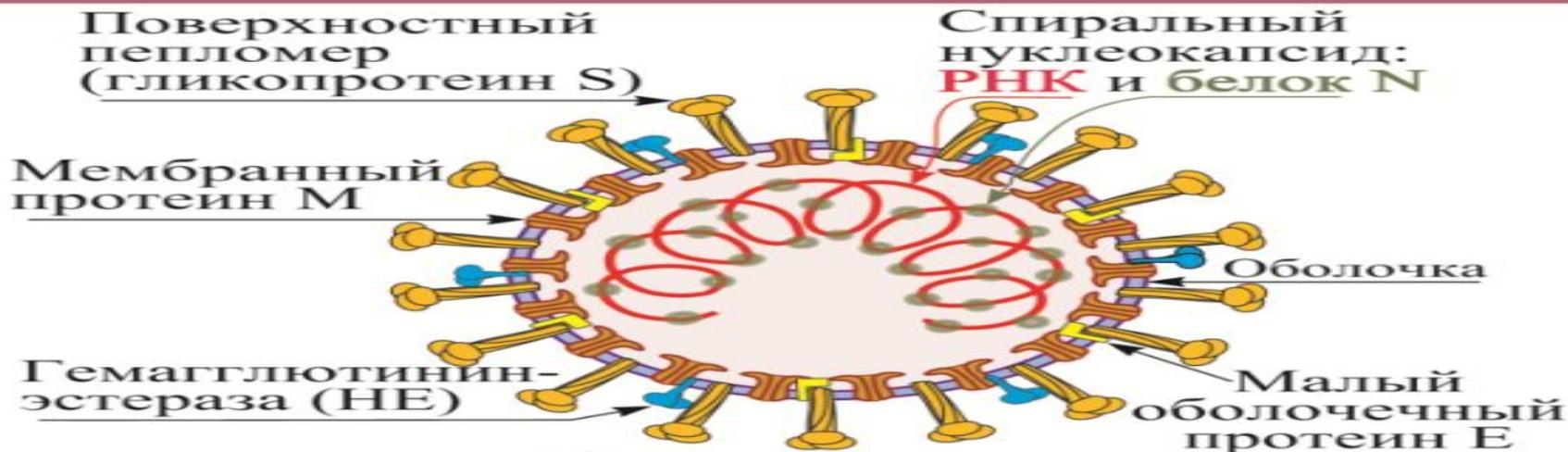
PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) вирусов



Парвовирус



Вирус гриппа



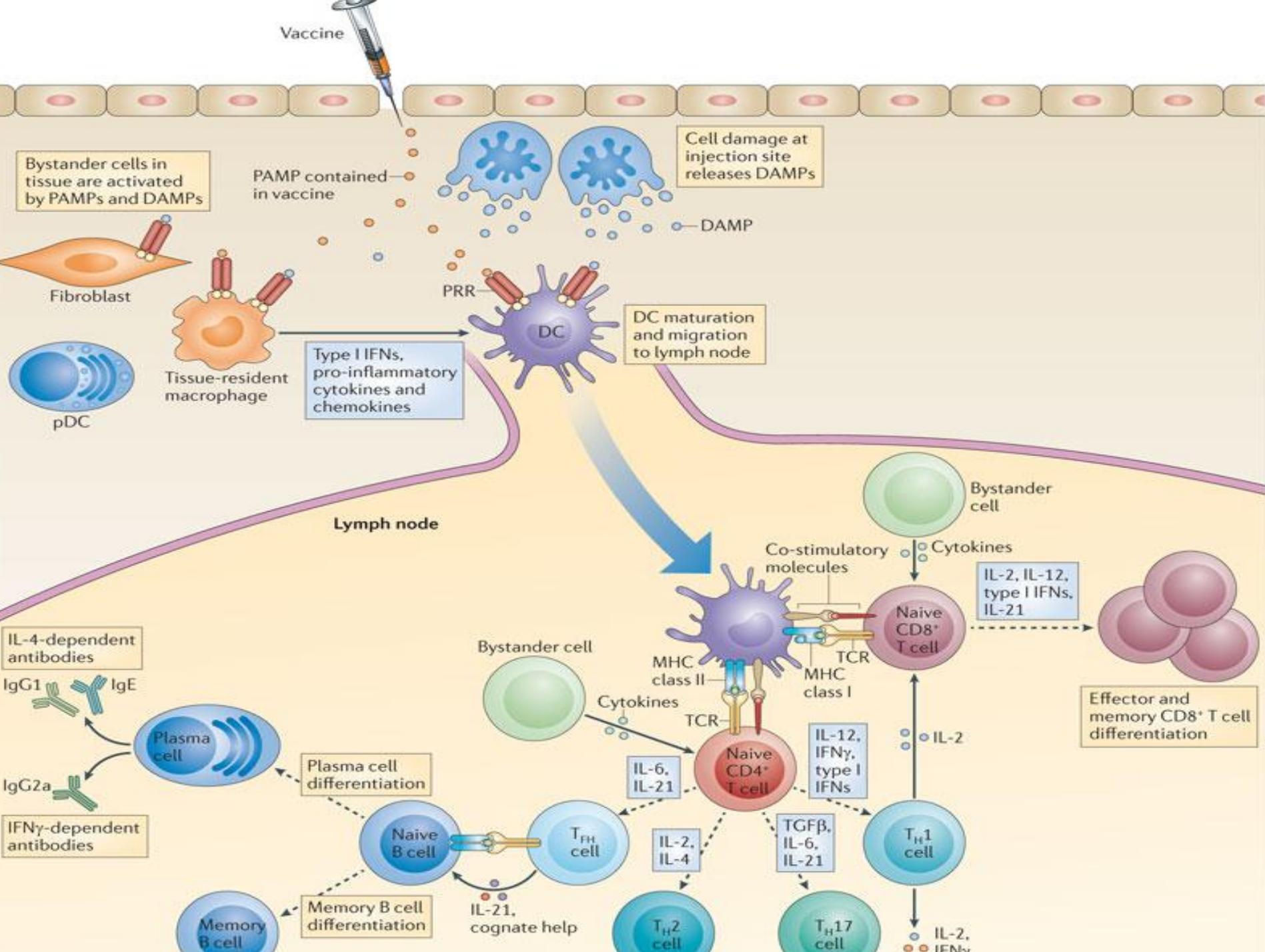
Коронавирус

Вакцины содержат патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) и вызывают образование DAMPs.

Для DAMPs существует синоним «алармины» («аларм» — тревога). (Алармины или DAMPs участвуют в патогенезе многих болезней, при которых развивается хроническое или острое воспаление (сепсис, эпилепсия, атеросклероз, рак и ревматоидный артрит и др.).

В результате введения вакцины сдержавшиеся в ней PAMPs и de novo образующиеся в организме DAMPs распознаются патер-распознающими рецепторами (PRRs) дендритных клеток (DCs), что приводит к активации DC, их созреванию и:

- миграции в ЛУ
- презентации АГ
- запуску иммунного ответа
- формированию иммунологической памяти



Классификация вакцин

- Конъюгированные вакцины (антиген одного микроорганизма связан с носителем в виде протеинов или анатоксинов другого микроорганизма).

Иммунный ответ развивается на укрупненный антиген, а не на белок-носитель.

Пример: менингококковая, гемофильная, пневмококковая вакцины.

- Анатоксины: обезвреженные экзотоксины (столбняк и дифтерия).

- Цельноклеточные или цельновирсионные вакцины – обезвреженные химическим путем или нагреванием микроорганизмы (коклюш; грипп; полиомиелит).

- Сплит-вакцины(расщепленные) у цельного вируса путем обработки детергентами удаляется липидный слой. Вакцина содержит поверхностные белки вируса – гемагглютинин и нейраминидазу; а также белки матрикса и нуклеопротеины (вакцина против вируса гриппа).

Классификация вакцин.

- Вакцины на основе поверхностных антигенов – содержат только гемагглютинин и нейроминидазу вируса гриппа.
- Синтетические вакцины – части вируса соединяют с синтетическим препаратом – например, с иммуномодулятором полиоксидонием.
- Рекомбинантные генно-инженерные вакцины против гепатита В и другие:
производится:
 - искусственное введение генетического материала вируса в бактериальные клетки ;
 - наработка белков вируса бактериальными клетками,
 - очистка полученных генно-инженерным способом белков.

Классификация вакцин по количеству содержащихся в них видов антигенов

- Моновалентные (моновакцины против кори, паротита, ветряной оспы, краснухи, гемольфильной инфекции и др.).
- Поливалентные (содержат разные штаммы одного микроорганизма – против папилломовируса, полиомиелита, гриппа).
- Комбинированные (ассоциированные):
 - **4-валентная вакцина АКДС** (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина,
 - **5-валентная вакцина Пентаксим** (коклюшно-дифтерийно-столбнчно- полиомиелитно-гемофильная вакцина);
 - **6-валентная вакцина Интраксим Гекса** (к пентаксиму добавлен антиген вируса гепатита В)
 - **23-валентная вакцина** Пневмо 23 и другие комбинированные вакцины

Дополнительные составляющие вакцин.

Кроме антигенов в состав вакцин входят:

- Адъюванты.
- Консерванты.
- Антибиотики.
- Стабилизаторы.
- Жидкая основа.
- Вспомогательные вещества.

Роль адъювантов:

дополнительная активация АПК, создание депо антигена в месте его введения с целью замедления процесса его всасывания, появления воспалительной реакции, усиления процессинга и презентации антигенов

Иммунологические механизмы вакцинации.

После первого введения вакцины (**прайминга**) развивается **первичный иммунный ответ**, при котором преобладают антитела класса М; формируется популяция долгоживущих Т и в В- клеток памяти.

После определенного промежутка времени повторно введут антигены – (**ревакцинации или бустеризации**), в результате развивается **вторичный ответ** - синтезируются в больших количествах высокоаффинные антитела класса G

Цель вакцинации:
достижение устойчивого уровня высокоаффинных антител класса G.

Для разных патогенов число повторных введений антигенов (V) – различное.

• Для кори, паротита, краснухи – достаточно 1 введения антигена (V1).

• Для вируса гепатита В, дифтерии, столбняка, коклюша и др. – необходимо трехкратное введение антигена - (V1) (V2) (V3) .

Способы введения вакцин в организм

- **Парентеральный путь:**
большинство вакцин вводится внутримышечно под углом 90° к поверхности тела (инактивированные вакцины, анатоксины)—у детей до 2-х лет в переднебоковую поверхность бедра.
- **Подкожно** , под углом 45° к поверхности тела - у детей более старшего возраста - в дельтовидную мышцу плеча (живые ослабленные вакцины против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы).
- **Внутрикожно**_(БЦЖ)
- **Энтеральный путь** используют с целью активации мукозального и общего иммунитета —живые вакцины против полиомиелита и ротавируса
- **Интраназальный путь** —введение живой противовирусной вакцины.

БЦЖ-вакцинация

БЦЖ

(бацилла

Кальметтаацилла

Кальметта — Герена

или *Bacillus*

Calmette—Guérin,

BCG) —

вакцина вакцина против

туберкулёза,

приготовленная из

штамма ослабленной

живой коровьей

туберкулёзной палочки

(лат. *Mycobacterium bovis*
BCG),

которая практически

утратила

вирулентность для

человека, поскольку

выращивается в

искусственной среде.

Применение вакцин в клинической практике.

Врачи в своей практике используют
Национальный календарь прививок РФ (Приказ № 125н
Министерства здравоохранения Российской
Федерации от 21 марта 2014 года).

Национальный календарь прививок РФ

Возраст	Наименование прививки	Вакцины
Новорожденные (в первые 24 часа жизни)	Первая вакцинация против вирусного гепатита В1	Энджерикс В 0.5
Новорожденные (3-7 дней)	Вакцинация против туберкулеза	БЦЖ-М
Дети 1 месяц	Вторая вакцинация против вирусного гепатита В	Энджерикс В 0.5
Дети 2 месяца	Третья вакцинация против вирусного гепатита В1 Первая вакцина против пневмококковой инфекции	Энджерикс В 0.5 Превенар 13

Национальный календарь прививок РФ

Возраст	Наименование прививки	Вакцины
Дети 3 месяца	Первая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Инфанрикс Полиорикс
	Первая вакцинация против полиомиелита Первая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)	Пентаксим Акт-ХИБ Хиберикс Пентаксим
Дети 4,5 месяца	Вторая вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка	Инфанрикс Полиорикс
	Вторая вакцинация против полиомиелита Вторая вакцина против пневмококковой инфекции	Пентаксим Превенар 13
	Вторая вакцинация против гемофильной инфекции (группы риска)	Акт-ХИБ Хиберикс Пентаксим Инфанрикс Гекса

Национальный календарь прививок РФ

Возраст	Наименование прививки	Вакцины
Дети 6 месяцев	Третья вакцинация против вирусного гепатита В1	Энджерикс В 0.5 Инфанрикс гекса
	Третья вакцинация против дифтерии, коклюша, столбняка Третья вакцинация против полимиелита	Инфанрикс Полиорикс Пентаксим Инфанрикс Гекса
	Третья вакцинация против полиомиелита	Энджерикс В 0.5
	Третья вакцинация против гемофильной инфекции (группа риска)	Акт-ХИБ Хиберикс Пенттаксим

Национальный календарь прививок РФ

Возраст	Наименование прививки	Вакцины
Дети 12 месяцев	Четвертая вакцинация против вирусного гепатита В1(группа риска)	Энджерикс В 0.5
	Вакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Приорикс Коревая Краснуха
15 месяцев	Ревакцинация против пневмококковой инфекции	Превенар 13
20 месяцев	Вторая ревакцинация вакцинация против полимиелита	ОПВ

Национальный календарь прививок РФ

Возраст	Наименование прививки	Вакцины
6 лет	Ревакцинация против кори, краснухи, эпидемического паротита	Приорикс Коревая Краснуха
6-7 лет	Вторая ревакцинация против дифтерии, столбняка	АДС-М
	Ревакцинация против туберкулеза	БЦЖ-М
14 лет	Третья ревакцинация против дифтерии, столбняка	АДС-М
Взрослые от 18 лет	Ревакцинация против дифтерии, столбняка каждые 10 лет от момента последней ревакцинации	АДС-М

Национальный календарь прививок РФ

Возраст	Наименование прививки	Вакцины
Дети с 6 месяцев ; учащиеся 10-11 классов; взрослые	Вакцина против гриппа	Ваксигрипп Инфлювак
	По показаниям: пневмококковая	Пневмо 23 Превенар 13
	По эпид.показаниям- менингококковая	Менинго А+С Менцевакс АСWУ
Дети и взрослые по эпид. показаниям	Гепатитная А	Хаврикс 720 Хаврикс 1440 Аваксим 80 Аваксим
Дети и взрослые по эпид. показаниям	Боюшнотифозная	Вианвак

Схемы вакцинации- примеры

Гепатит В

Обычная схема: 0-1-6

(1 доза- в момент начала вакцинации; 2 доза –через месяц после 1 прививки; 3 доза- через 6 месяцев от начала вакцинации).

Детям из группы риска- вакцинация от вирусного гепатита проводится по схеме 0-1-2-12 (1 доза- в момент начала вакцинации; 2 доза –через месяц после 1 прививки; 3 доза- через 2 месяца от начала вакцинации, 4 доза –через 12 месяцев от начала вакцинации). Третья вакцинация против гепатита в проводится детям, относящимся к группам риска (родившимся от матерей, носителей HBs антигена, больных вирусным гепатитом В, наркоманов)

БЦЖ

Первичная вакцинация для профилактики туберкулеза проводится **щадящей вакциной БЦЖ-М;**

если заболеваемость туберкулезом превышает 80 на 100 тысяч населения и в группах риска (если в окружении новорожденных есть больные туберкулезом) - вакцинация проводится не щадящей вакциной БЦЖ-М, а **БЦЖ.**

Схемы вакцинации -примеры

Вакцинация против гемофильной инфекции проводится детям:

- относящимся к группе риска – с иммунодефицитными состояниями
- с генетическими дефектами,
- получающим иммуносупрессивную терапию,
- родившимся от матерей с ВИЧ-инфекцией,
- находящимся в домах ребенка.

Вакцинации по особым схемам проводятся по эпидемическим показаниям и касаются лиц, проживающих в районах с возможностью заражения или работающих с инфекционным материалом (ветеринары, егери и другие).

Применение вакцин в клинической практике: принципы вакцинопрофилактики

- Массовая вакцинация: 95% охват населения позволяет достичь полного контроля над инфекционными заболеваниями.
- Ограниченный перечень противопоказаний (отводов) –аллергия на вспомогательные вещества, иммунодефицитные состояния и другие.
- Иммунизация лиц с хроническими заболеваниями и особыми состояниями, которым требуется дополнительная (не входящая в календарь прививок) иммунизация – против менингококковой инфекции, против гемофильной инфекции, против ветряной оспы.
- Постоянный мониторинг поствакцинальных реакций.

Критерии эффективности вакцин

Эффективная вакцина способна:

- Активировать антигенпрезентирующие клетки.
- Активировать антигенспецифические Т и В лимфоциты.
- Вызывать образование Т и В клеток памяти.

- Обеспечивать длительное сохранение антигенов вакцины в организме с целью поддержания протективного иммунитета.

Длительность иммунитета при вакцинации

Инфекции календаря прививок		Особо опасные инфекции	
• Коклюш	3 года	• Холера	6 мес
• Дифтерия	7-10 лет	• Чума	1 год
• Столбняк	1-5 лет	• Сибирская язва	1 год
• Гепатит В	5 лет	• Туляремия	5 лет
• Корь	15 лет	• Бруцеллез	1-2 года
• Краснуха	20 лет		
• Паротит эпидемический	8 лет		
• Полиомиелит	Пожизненно		
• Туберкулез	5-7 лет		

Вопросы

1. Двойственная роль В-лимфоцита в гуморальном иммунном ответе (основной эффектор и одновременно антигенпрезентирующая клетка-АПК), взаимоотношения В-лимфоцита и –Т-хелпера.
2. Каков биологический смысл соматических мутаций в антигенсвязывающих участках рецепторов В лимфоцитов после их встречи с антигеном?
3. Что такое аффинность и авидность антител?
4. Что такое изотипы антител?
5. Каковы методы определения В-лимфоцитов и антител в клинической практике.
6. Каковы характеристики первичного и вторичного иммунного ответа..
7. Что такое иммунологическая память? Какие типы клеток памяти Вам известны?
8. Критерии эффективности вакцин.
9. Классификации вакцин.
0. Примеры применения вакцин в клинической практике.

Тестовые вопросы

Иммуноглобулины - это:

1. Сигнальные межклеточные молекулы
2. Молекулы главного комплекса гистосовместимости
3. Адгезионные молекулы
4. Пептидные молекулы, способные специфически связываться с антигеном
5. Протеолитические ферменты

Молекулы антител синтезируют:

1. Т-лимфоциты-хелперы
2. Незрелые В-лимфоциты (предшественники)
3. Плазматические клетки - потомки В-лимфоцитов
4. Естественные киллеры
5. Цитотоксические Т-лимфоциты

Тестовые вопросы

B1-лимфоциты:

1. Секретируют в основном IgM
2. Являются CD5+ лимфоцитами
3. Являются CD5- лимфоцитами
4. Распознают в основном тимусзависимые антигены
5. Распознают в основном тимуснезависимые антигены

B2-лимфоциты:

1. Секретируют иммуноглобулины разных классов
2. Являются CD5+ лимфоцитами
3. Являются CD5- лимфоцитами
4. Распознают тимусзависимые антигены
5. Распознают тимуснезависимые антигены

Тестовые вопросы

Для идентификации В-лимфоцитов в клинической практике наиболее часто используют маркер:

1. CD 4
2. CD 19
3. CD 20
4. CD 21
5. CD 34

Гипермутация (соматический гипермутагенез) происходит:

1. В рецепторах незрелых В-лимфоцитов
2. в V-областях генов иммуноглобулинов пролиферирующих В-лимфоцитов
3. в костномозговых предшественниках миелоцитов
4. в геноме естественных киллеров
5. в клетках моноцитарно-макрофагального ряда

Тестовые вопросы

В результате гипермутации (соматического гипермутагенеза) при развитии гуморального иммунного ответа происходит:

1. Формирование клона цитотоксических Т-лимфоцитов
2. Многократно возрастает афинность антител
3. Гибель плазматических клеток
4. Усиление фагоцитарной активности макрофагов
5. Повышение цитотоксической активности естественных киллеров

Основными иммуноглобулинами первичного ответа являются:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD

Тестовые вопросы

Основными иммуноглобулинами вторичного ответа являются:

1. IgA
2. IgG
3. IgM
4. IgE
5. IgD

Вакцинация относится к:

1. Пассивной иммунотерапии
2. Заместительной иммунотерапии
3. Активной иммунотерапии
4. Гормональной терапии
5. Терапии с использованием ингибиторов рецепторов