**Программа минимум кандидатского экзамена по специальности**

**14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология**

|  |
| --- |
| *Приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 20.10.2020 № 238* |
|  |
| **1. Цели и задачи программы-минимум**  Иммунология – наука, изучающая строение, эволюцию и функционирование иммунной системы; механизмы межклеточных и межмолекулярных взаимодействий, направленных на сохранение гомеостаза организма; особенности протекания иммунологических реакций при воздействии экологических и антропогенных факторов; патологии, возникающие в результате структурно-функциональных нарушений системы иммунитета или сопровождающиеся ими; методы диагностики, терапии и профилактики иммунообусловленных болезней. Знания иммунологии являются фундаментальной основой для разработки диагностических технологий (иммунохимический анализ, молекулярно-генетические методы и другие), создания иммунобиологических препаратов, используемых в целях терапии и профилактики (вакцины, иммунные сыворотки, моноклональные антитела), обоснования подходов к трансплантации клеток, тканей и переливанию крови.  Целью программы-минимум является формирование у соискателей ученой степени кандидата наук углубленных знаний, необходимых для эффективной самостоятельной научно-исследовательской работы по специальности 14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология (биологические науки), изучение теоретических и методологических основ специальности, широкой фундаментальной подготовки в современных направлениях медико-биологической науки.  Задачей программы-минимума является помощь аспиранту (соискателю) в овладении необходимыми теоретическими знаниями и практическими навыками в процессе подготовки высококвалифицированного специалиста, способного решать широкий круг задач фундаментальной и прикладной иммунологии и аллергологии.  Задачами освоения дисциплины являются:  – углубленное изучение механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, механизмов развития аллергических реакций;  – развитие инициативы, формирование умений и навыков самостоятельной научно-исследовательской деятельности;  – изучение патогенеза иммунозависимых болезней (иммунодефицитных состояний, аллергической и аутоиммунной патологии);  – ознакомление обучающихся с принципами организации работы иммунологической лаборатории, с мероприятиями по охране труда и технике безопасности, а также овладение навыками лабораторных методов исследования, применяемых в клинической иммунологии с использованием различных экспериментальных моделей и современного оборудования;  – освоение методологии разработки и усовершенствования методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов.    **2. Требования к знаниям, умениям и навыкам аспиранта (соискателя)**  Экзаменуемый должен показать высокий уровень профессиональной подготовки, знание общих концепций и методических вопросов формирования и развития иммунологии и аллергологии, глубокое понимание основных ее разделов, а также умение применять свои знания для решения исследовательских и прикладных задач.  В результате изучения курса «Клиническая иммунология, аллергология» аспирант (соискатель) должен знать:  – онтогенез, генетическую обусловленность, структурную организацию, функциональные особенности компонентов системы иммунитета;  – принципы межклеточной кооперации и регуляции иммунного ответа, механизмы формирования и поддержания иммунологической толерантности;  – молекулярно-клеточные и генетические механизмы развития иммунологических процессов в норме, при патологических состояниях, в разные возрастные периоды, под влиянием экологических факторов;  – структурно-функциональную организацию противоинфекционного, трансплантационного, противоопухолевого типов иммунитета, иммунологию репродукции;  – закономерности развития, терапии и профилактики первичных и вторичных иммунодефицитов, пролиферативных заболеваний иммунной системы, аутоиммунных и иммуноассоциированных патологий, аллергических реакций;  – методологию иммунологических методов исследования, принципы оценки и интерпретации состояний иммунной системы;  – подходы к организации, основные стратегии и ограничения иммунотерапии и иммунопрофилактики.  В результате изучения курса «Клиническая иммунология, аллергология» аспирант (соискатель) должен уметь:  – применять полученные знания в практической и научно-исследовательской работе для планирования, выполнения и интерпретации иммунологических исследований, для разработки и оценки эффективности иммунотерапевтических и иммунопрофилактических подходов;  – анализировать и оценивать современные научные достижения в области клинической иммунологии и аллергологии, а также генерировать новые идеи при решении исследовательских и практических задач.    **3. СОДЕРЖАНИЕ КУРСА**  **РАЗДЕЛ 1. ОБЩАЯ ИММУНОЛОГИЯ**  **1.1 Иммунология как наука**  *Ключевые слова: иммунология, теории иммунитета, иммунодиагностика, иммунопрофилактика, иммунотерапия, иммунобиология, иммунофизиология, иммуногенетика.*  1.1.1 Иммунология: определение, история и основные этапы развития (инфекционный, клеточно-гуморальный, молекулярно-генетический). Методология иммунологии в историческом аспекте. Работы основоположников иммунологии. Классические теории иммунитета: фагоцитарная теория (И. Мечников), открытие гуморального иммунитета (П. Эрлих, Э.А. фон Беринг), матричная теория иммунитета Ф. Гауровитца и Л. Полинга, клонально-селективная теория Ф.М. Бернета. Лауреаты Нобелевских премий в области иммунологии. Значение иммунологии для решения актуальных проблем современной медицины в области иммунодиагностики, иммунопрофилактики и иммунотерапии различных заболеваний.  1.1.2 Иммунология как междисциплинарная наука, связь ее с другими биологическими и медицинскими науками. Иммунобиология, иммунофизиология, иммуногенетика, иммунохимия, иммуноэкология.    **1.2 Структура, функции и типы иммунитета**  *Ключевые слова: врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, органы иммунной системы, мукозальная иммунная система, кластеры дифференцировки, паттерн-распознающие рецепторы, нейтрофилы, моноциты/макрофаги, дендритные клетки, фагоцитоз, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, антигены, антитела, моноклональные антитела.*  1.2.1 Система иммунитета. Компоненты системы иммунитета (Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры, моноциты/макрофаги, система гранулоцитов, дендритные клетки, антитела, гуморальные факторы врожденного иммунитета, система комплемента).  1.2.2 Иммунитет: определение, феномены иммунитета (противоинфекционный иммунитет, толерантность, гиперчувствительность и гиперреактивность, анергия). Виды иммунитета. Факторы неспецифической резистентности, видовой иммунитет (конститутивный, наследственный иммунитет). Врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет: компоненты, отличия и взаимодействие.  1.2.3 Органы иммунной системы. Гемопоэз, лимфопоэз и иммуногенез.  Центральные органы системы иммунитета. Костный мозг: строение, клеточный состав, стволовые клетки (мезенхимальные, гемопоэтические) и клетки-предшественники, их основные маркеры. Стромальное микроокружение костного мозга. Анатомо-топографическое строение и клеточная организация тимуса. Дифференцировка и созревание Т-лимфоцитов в тимусе из костномозговых предшественников. Гормоны тимуса, их структура и функции. Синтетические аналоги гормонов тимуса и их клиническое значение. Возрастные параметры тимуса. Инволюция тимуса в онтогенезе.  Периферические органы иммунной системы. Лимфатические узлы: классификация, топография, клеточный состав. Селезенка: строение, клеточный состав зон, функции, возрастные особенности (параметры). Эффекты спленэктомии. Гиперспленизм.  Структура местного иммунитета. Мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (MALT), структура, клеточный состав, особенности функционирования. Миндалины. Кожа как иммунокомпетентный орган.  Механизм рециркуляции лейкоцитов. Роль эндотелия и молекул адгезии в рециркуляции клеток. Феномен хоуминга.  1.2.4 Цитокины, классификация, основные свойства, механизм биологической активности. Про- и противовоспалительные цитокины. Интерлейкины, интерфероны, хемокины, колониестимулирующие факторы, факторы роста и их рецепторы. Роль цитокинов в регуляции иммунных процессов и в развитии иммунопатологий. Рекомбинантные цитокины и цитокин-связывающие белки, применение, основные достижения и проблемы.  1.2.5 Кластеры дифференцировки (CD) и их классификация. Адгезины (селектины, интегрины, молекулы суперсемейства иммуноглобулинов, кадгерины и др.). Роль адгезинов во взаимодействии клеток системы иммунитета.  1.2.6 Механизмы врожденной резистентности.  Естественные барьеры организма для микробов, факторов химической и биологической природы.  Гуморальные факторы врожденного иммунитета: лизоцим, пентраксины (маннозо-связывающий белок, С-реактивный белок, фибронектин), интерфероны, коллектины (сурфактанты, дефензины, антимикробные пептиды). Естественные антитела как гуморальные факторы врожденного иммунитета. Система комплемента: структура, номенклатура, пути активации (классический, лектиновый, альтернативный), сборка мембраноатакующего комплекса. Характеристика основных белков системы комплемента. Регуляторы (ингибиторы и активаторы) каскада системы комплемента. Рецепторы к компонентам системы комплемента. Биологические функции каскада системы комплемента и продуктов его расщепления Дефициты компонентов комплемента. Нарушения контроля классического и альтернативного путей активации комплемента. Врожденный ангионевротический отек.  Основные клетки врожденного иммунитета. Природа распознавания и прогресс в исследованиях врожденного иммунитета: патоген-ассоциированные молекулярные структуры и рецепторы их распознающие. Толл-подобные рецепторы: структура, экспрессия на клетках, пути активации, лиганды, функции. Маннозо-связывающие и скавенджер рецепторы.  Нейтрофилы. Процесс дифференцировки нейтрофилов в костном мозге. Миграция нейтрофилов: роллинг, адгезия, диапедез. Молекулы адгезии и медиаторы, влияющие на миграционную способность нейтрофилов.  Моноциты и макрофаги. Развитие макрофагов из гранулоцитарно-моноцитарных предшественников костного мозга. Тканевые макрофаги различных органов и тканей. Субпопуляции макрофагов (М1 и М2) и их отличительные особенности. Функции макрофагов. Патоген-распознающие рецепторы макрофагов. Рецепторы макрофагов для распознавания эндогенного мусора (фосфатидилсериновый рецептор, рецепторы «мусорщики», рецепторы к компонентам комплемента, интегрины и т.д.) и их физиологическая роль.  Дендритные клетки и их субпопуляции (клетки Лангерганса, CD1+ и CD141+ миелоидные, плазмацитоидные): основные свойства, происхождение, этапы созревания в тканях и лимфоидных органах. Толерогенные свойства дендритных клеток. Основные иммунофенотипические маркеры незрелых и зрелых дендритных клеток, количественные показатели содержания в периферической крови. Методы генерации дендритных клеток *ex vivo.* Применение дендритных клеток в иммунотерапии онкологических, хронических инфекционный и аутоиммунных заболеваний.  Эозинофилы: количественные показатели в периферической крови, созревание и миграция. Распознающие рецепторы и гранулы эозинофилов. Реактивность эозинофилов: мерокриновая секреция, частичная дегрануляция, цитолиз. Секреторные продукты гранул эозинофилов.  Тучные клетки и базофилы: количественные показатели, морфологические и фенотипические особенности, секреторные продукты. Участие эозинофилов, базофилов и тучных клеток в противопаразитарном иммунитете, развитии аллергии и псевдоаллергии.  Фагоцитоз: стадии и механизмы. Распознавание чужеродных объектов. Процесс «опсонизации». Механизмы поглощения и уничтожения чужеродных объектов. Кислородзависимые и кислороднезависимые факторы защиты. Исходы фагоцитоза. Хроническая гранулематозная болезнь.  Натуральные киллеры (НК) как клеточный элемент врожденного иммунитета. Развитие натуральных киллеров, содержание в крови, фенотипические особенности. Субпопуляции натуральных киллеров по экспрессии молекулы CD56 (NCAM). Активационные и ингибиторные рецепторы натуральных киллеров. Механизмы клеточной цитотоксичности. Участие натуральных киллеров в противовирусном, противоопухолевом и трансплантационном типах иммунитета.  1.2.7 Клетки приобретенного иммунного ответа.  Т-лимфоциты. Дифференцировка Т-лимфоцитов в тимусе из костномозговых предшественников. Основные маркеры Т-лимфоцитов на различных этапах дифференцировки. Т-клеточный рецептор и его ко-стимулирующие молекулы. Источники вариабельности Т-клеточных рецепторов. Внутриклеточные сигнальные пути активации Т-клеток через Т-клеточный рецептор.  Субпопуляции Т-лимфоцитов: фенотипические и функциональные особенности. Субпопуляции Т-хелперов, особенности экспрессии ими кластеров дифференцировки и нуклеарных факторов, спектр продуцируемых цитокинов и функции (Т-хелперы 1 и 2, Т-хелперы-17, фолликулярные Т-хелперы). Цитотоксические Т-лимфоциты: фенотип, активация, механизмы цитотоксической активности. Двойные-позитивные (СD4+8+) Т-лимфоциты. Феномен «иммунологическая память». Т-клетки памяти и их субпопуляции. Т-лимфоциты с γδ Т-клеточным рецептором: классификация, фенотип, распределение в организме, биологические функции. Лиганды γδ Т-клеточного рецептора и особенности распознавания антигена. Участие γδ Т-лимфоцитов в развитии онкологических, инфекционных и аутоиммунных патологий. Регуляторные Т-лимфоциты, их субпопуляции, механизмы регуляции иммунного ответа. Естественные и индуцибельные регуляторные Т-лимфоциты. FoxP3 в качестве маркера регуляторных Т-клеток. Роль регуляторных Т-лимфоцитов при иммунопатологиях.  В-лимфоциты: дифференцировка, селекция, этапы формирования В-клеточного рецептора и его структура. Фенотип В-лимфоцитов. Субпопуляции В-лимфоцитов (В1- и В2-лимфоцитов): особенности локализации, фенотипа, спектра продуцируемых антител. В-клетки памяти. Плазматические клетки.  1.2.6 Антигены. Пути поступления антигена в организм. Антигенные детерминанты (эпитопы) и их роль в формировании специфичности антигенов. Т- и В-клеточные эпитопы, конформационные и секвенциальные (линейные) эпитопы. Свойства антигена: иммуногенность и антигенность. Тимусзависимые и тимуснезависимые антигены. Толерогены. Гаптены и их носители. Биологические функции носителя.  Инфекционные антигены: антигены бактерий, вирусов, грибов, простейших. Группо-, видо- и типоспецифические антигены бактерий. Антигенная мимикрия. Суперантигены. Молекулярные механизмы активации Т-лимфоцитов суперантигенами. Митогены, виды и функции.  Неинфекционные антигены и их виды. Искусственные антигены, химическая природа, биомедицинское значение. Эндогенные (аутологичные) антигены. Аллогенные антигены. Антигены лейкоцитов и тромбоцитов. Антигенные системы эритроцитов (Rh, ABO, Duffy и другие). Система лейкоцитарных антигенов (HLA).  1.2.7 Иммуноглобулины. Строение иммуноглобулинов. Мембраносвязанная и секретируемая формы иммуноглобулинов. Изотипические, аллотипические и идиотипические различия иммуноглобулинов. Структурные и функциональные особенности иммуноглобулинов различных изотипов. Иммуноглобулин А как основной иммуноглобулин слизистых. Механизм транспорта секреторного IgA через эпителиальный барьер. Естественные и иммунные антитела. Холодовые и тепловые антитела. Рецепторы к иммуноглобулинам (Fc-рецепторы) и их экспрессия на клетках. Механизмы действия антител. Количественное содержание в крови основных классов иммуноглобулинов.  Иммунные комплексы, механизм образования, физиологическое значение. Роль иммунных комплексов в развитии патологических состояний.  Иммуноглобулины как потенциальные биокатализаторы (абзимы).  Механизмы взаимодействия антигенов и антител. Принцип комплементарности. Показатели, характеризующие взаимодействие антиген-антитело: специфичность, авидность, аффильность.  Моноклональные антитела. Гибридомные технологии получения моноклональных антител. Химерные гуманизированные антитела. Использование антител в диагностике. Лечебные свойства антител.    **1.3 Иммуногенетика**  *Ключевые слова:* *иммуногенетика, генетические модели, главный комплекс гистосовместимости, полиморфизм генов, гены иммуноглобулинов, гены Т-клеточного рецептора.*  1.3.1 Понятия «иммуногенетика». История вопроса. Генетические модели для изучения иммунологических процессов: трансгенные мыши, "нокаут"-мыши и другие.  1.3.2 Генетические основы несовместимости тканей. Понятие о генах и антигенах гистосовместимости (HLA). Гены и молекулы-аллоантигены HLA-системы человека. История открытия, номенклатура, генная организация (гены классов I, II и III). Особенности наследования генов HLA. Распределение генов и HLA-молекул у представителей различных рас, наций и народностей. Роль молекул HLA в презентации антигена. Полиморфизм HLA-молекул, его значение. Ассоциации HLA-аллелей с повышенном риском развития заболевания.  1.3.3 Методы исследования и типирования HLA-системы: серологические, клеточно-опосредованные, генетические (полимеразная цепная реакция, молекулярная гибридизация). Практические аспекты типирования HLA-антигенов, аллелей.  1.3.4 Гены иммуноглобулинов. Генетические основы разнообразия иммуноглобулинов. Структура генов тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов, их реаранжировка. Пути и механизмы изотипического переключения синтеза иммуноглобулинов. Соматические гипермутации. Ферменты, участвующие в процессах реаранжировки, гипермутациях и созревании антител.  1.3.5 Гены Т-клеточного рецептора и их реаранжировка. Генетические основы разнообразия Т-клеточного рецептора.    **1.4 Развитие иммунного ответа, его регуляции и формирование толерантности**  *Ключевые слова:* *процессинг и презентация антигена, сигнальные пути, гуморальные эффекторные механизмы, клеточная цитотоксичность, реакция гиперчувствительности замедленного типа, иммунологическая память, регуляция иммунного ответа, иммунологическая толерантность, нейроиммуноэндокринология.*  1.4.1 Иммунный ответ на тимуснезависимые антигены, механизмы развития.  1.4.2 Иммунный ответ на тимусзависимые антигены. Антиген-презентирующие клетки (АПК). Механизмы распознавания антигенов дендритными клетками и другими АПК. Роль толл-подобных и других рецепторов в распознавании антигена. Эндоцитоз, переработка и презентация антигенов АПК. Эндосомальный и протеосомальный пути переработки антигена. Молекулярные механизмы презентации антигена в составе молекул МНС.  1.4.3 Кооперация клеток в адаптивном иммунном ответе. Сигналы для активации Т-хелперов 1 и 2 типов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, регуляторных клеток. Роль костимулирующих молекул и цитокинов в активации лимфоцитов. Рестрикция ответа Т-лимфоцитов. Феномен «двойного распознавания».  1.4.4 Молекулярные механизмы активации иммунокомпетентных клеток. Белки проведения сигнала и активации транскрипции (протеины STAT-семейства). Цитокины как активаторы STAT-белков. Роль тирозиновых киназ семейства Janus (Jak-киназ). Jak-STAT взаимодействие, активация факторов транскрипции, экспрессия цитокинов клетками системы иммунитета.  1.4.5 Гуморальные эффекторные механизмы иммунного ответа. Активация В-лимфоцитов. Плазматические клетки. Переключение классов иммуноглобулинов. Функции антител.  1.4.6 Основные клеточные механизмы деструкции и нейтрализации антигена. Цитотоксичность Т-лимфоцитов: механизмы развития и межклеточного контакта с клетками мишенями. Перфорины и гранзимы. Индукция апоптоза в процессе Т-киллинга. Биологическая направленность и целесообразность цитотоксической реакции Т-лимфоцитов. Цитокиновый контроль цитотоксической реакции Т-лимфоцитов.  1.4.7 Механизм развития реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Роль Т-клеток – эффекторов ГЗТ. Особенности цитокинового профиля при ГЗТ. Биологическая направленность и целесообразность реакции ГЗТ. Морфологические феномены при ГЗТ (формирование гранулёмы, инфильтрата).  1.4.8 Иммунологическая память. В- и Т-клетки-памяти и их маркеры. Первичный и вторичный иммунный ответ. Кинетика образования антител при первичном и вторичном иммунном ответа: общебиологическое и диагностическое значение.  1.4.9 Регуляция иммунного ответа. Регуляторные клетки и секретируемые ими цитокины. Стимуляция и супрессия иммунного ответа. Идиотип-антиидиотипическая сеть, ее роль.  1.4.10 Механизмы клеточной гибели. Апоптоз. Морфологические и молекулярные изменения при апоптозе. Механизмы регуляции апоптоза. Биологическое значение каспаз. Роль апоптоза в регуляции иммунологических процессов и развитии патологий. Некроз. Значение некроза для индукции иммунного ответа. Аутофагия.  1.4.11 Иммунологическая толерантность, определение. Естественная толерантность. Эмбриональный период становления толерантности. Высокодозовая и низкодозовая толерантность. Центральная (позитивная и отрицательная) и периферическая селекция Т- и В-лимфоцитов, основные механизмы и роль в формировании иммунологической толерантности. Механизмы генетического контроля. Ген «аутоиммунный регулятор» (AIRE). Возможности искусственной индукции толерантности. Клиническое применение.  1.4.12 Нейроиммуноэндокринология. Функциональное единство и взаимодействие системы иммунитета, нервной и эндокринной систем. Роль нейромедиаторов и цитокинов в интеграции нервной и иммунной систем. Взаимодействие иммунной и эндокринной систем: влияние гормонов щитовидной железы, надпочечников, поджелудочной железы, половых гормонов и др. на иммунитет.    **1.5 Иммунология онтогенеза**  *Ключевые слова: иммунология эмбриогенеза, эмбриоспецифические антигены, иммуноглобулины, иммунологические показатели, плод, новорожденные, дети, пожилые люди.*  1.5.1 Иммунитет плода и новорожденного. Становление системы иммунитета в эмбриогенезе. Эмбриоспецифические антигены. Особенности иммунной системы новорожденных. Иммуноглобулины плода и новорожденных. Механизм трансплацентарного переноса иммуноглобулинов. Роль материнского организма в формировании иммунитета плода и новорожденного. Молоко матери и иммунитет ребенка.  1.5.2 Иммунитет детей разного возраста. Возрастная динамика Т- и В-лимфоцитов, показателей фагоцитоза, количества иммуноглобулинов. Половое созревание и система иммунитета, связь с инволюцией тимуса. Возрастные особенности тимуса, костного мозга, Пейеровых бляшек.  1.5.3 Иммунная система пожилых людей. Особенности функционирования системы иммунитета в климактерическом периоде. Старение, антителообразование и клеточный иммунитет. Иммунологические теории старения.    **1.6. Экологическая иммунология**  *Ключевые слова: экзогенные факторы, природные факторы, антропогенные факторы, искусственные факторы, климатические факторы, физические факторы, ионизирующее излучение, иммунотоксические факторы.*  1.6.1 Экологическая иммунология, цели, задачи, методы. Экзо- и эндогенные факторы. Природные и антропогенные факторы. Естественные и искусственные антигены.  1.6.2 Формы взаимоотношений человека с факторами внешней среды. Механизмы влияния климатических условий на состояние факторов врожденного и приобретенного иммунитета. Влияние физических факторов лучевой природы на иммунитет: ультрафиолетовое и инфракрасное излучение, высокочастотные и низкочастотные магнитные колебания, электромагнитное излучение, лазерное излучение. Влияние ионизирующего излучения в больших и малых дозах на иммунную систему  1.6.3 Иммунотоксикология. Молекулярные механизмы иммунотоксического действия химических веществ. Пути повреждения специфического и неспецифического звеньев иммунитета.    **1.7 Противоинфекционный иммунитет**  *Ключевые слова: противобактериальный иммунный ответ, иммунопатологии, молекулярная мимикрия, суперантигены, вирусные антигены, противовирусный иммунный ответ, противопаразитарный иммунитет, противогрибковый иммунитет.*  1.7.1 Противобактериальный иммунитет. Характеристика основных бак­териальных антигенов. Особенности иммунных реакций, направленных против вне- и внутриклеточно расположенных микроорганизмов. Роль неспецифической резистентности и местного иммунитета. Формирование специфического противобактериального иммунитета. Иммунный ответ на бактериальные суперантигены. Механизмы уклонения бактерий от иммунной защиты. Патологические состояния, вызванные иммунный ответом на бактериальную инфекцию. Молекулярная мимикрия. Иммунный ответ на нормальную микрофлору человека (кожи, слизистых).  1.7.2 Противовирусный иммунитет. Антигены вирусов. Механизмы врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Интерфероны, натуральные киллеры, система комплемента. В- и Т-зависимые механизмы. Нейтрализация вирусов антителами и комплементом. Стратегия ускользания вирусов от иммунного ответа. Индукция вирусами иммунопатологий.  1.7.3 Противопаразитарный иммунитет. Генетические механизмы устойчивости к паразитам. Иммунологические эффекторные противопаразитарные механизмы. Роль макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов и тучных клеток. Значение Т-хелперов -1 и -2 в резистентности организма к паразитам. Продукция естественных и иммунных антител к паразитам. Механизмы ускользания паразитов от иммунного ответа хозяина. Иммунопатологические последствия паразитарных инвазий.  1.7.4 Противогрибковый иммунитет. Механизмы естественного и приобретенного иммунитета при поверхностных и глубоких микозах.    **1.8 Трансплантационный иммунитет**  *Ключевые слова: гемотрансфузия, трансплантация, HLA-система, донор, реципиент, реакция «хозяин против трансплантата», реакция «трансплантат против хозяина», клеточные биотехнологии, гемопоэтические стволовые клетки, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.*  1.8.1 История гемотрансфузий и трансплантации. Основные понятия и терминология. Типы трансплантатов; ауто-, изо-, алло-, ксенотрансплантаты.  1.8.2 Аллогенные (изоантигенные) различия клеток и белков. Аллогенные антигены HLA-системы и трансплантационный иммунитет. Принципы подбора донора и реципиента. Клеточное типирование, значение сме­шанной культуры лимфоцитов. Генетические методы определения гистосовместимости. Переливание компонентов крови как проблема трансплантации.  1.8.3 Трансплантация органов. Методы. Особенности развития иммунных реакций при пересадке органов (почки, сердце, печень и др.). Особенности трансплантации органов и тканей иммунной системы (костный мозг, тимус и др.).  1.8.4 Механизмы отторжения трансплантата. Трансплантационные реакции: реакция «хозяин против трансплантата», реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Признаки различных форм РТПХ, методы оценки, способы подавления. Мониторинг реципиента после трансплантации. Предупреждение отторжения. Диагностика.  1.8.5 Методы подавления трансплантационного иммунитета (терапия иммунодепрессантами, облучение, введение антилимфоцитарного иммуноглобулина, моноклональных антител, применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, толерогенных дендритных клеток и др.).  1.8.6 Клеточная биотехнология. Гемопоэтические стволовые клетки мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки: фенотип, свойства, источники получения, методические подходы к наращиванию биомассы. Подготовка клеток для трансплантации и контроль качества. Органные культуры, перспективы выращивания тканей и органов.    **1.9 Иммунофизиология репродукции**  *Ключевые слова:* *оплодотворение, имплантация, антигены сперматозоидов и спермальной жидкости, антигены яйцеклетки, антигены зиготы, бесплодие, антиспермальные антитела, антифосфолипидные антитела, трансплацентарный перенос, антигенная несовместимость плода, гемолитическая болезнь новорожденных, АВО-конфликт.*  1.9.1 Иммунологические механизмы оплодотворения и имплантации. Антигены сперматозоидов и спермальной жидкости, значение в оплодотворении. Антигены и рецепторы яйцеклетки и зиготы. Роль гормонов и цитокинов в оплодотворении. Механизмы, обеспечивающие вынашивание гетерозиготного плода в организме матери Роль иммунной системы, гормонов и цитокинов в механизмах оплодотворения и имплантации яйцеклетки.  1.9.2 Значение иммунологических факторов в развитии бесплодия. Антиспермальный конфликт. Аутоиммунитет к женским половым клеткам. Роль антифосфолипидных антител в патогенезе спонтанных абортов.  1.9.3 Плацента как регулятор толерантности в системе «мать-плод». Барьерная функция. Антигены плаценты, децидуальной оболочки, трофобласта и пуповины. Антигены трофобласта. Роль HLA-G и других молекул-рецепторов. Транспортная функция. Перенос через плаценту иммуноглобулина G, цитокинов и клеток.  1.9.4 Плод как аллотрансплантат. Причины и значение антигенной несовместимости матери и плода. Гемолитическая болезнь новорожденных вследствие резус-конфликта. Конфликт по антигенам системы АВО между матерью и плодом.    **1.10 Противоопухолевый иммунитет**  *Ключевые слова: опухолеспецифические антигены, противоопухолевый иммунитет, несостоятельность противоопухолевого иммунитета, генетические факторы, иммунодиагностика, опухолевые маркеры, мониторинг, иммунотерапия.*  1.10.1 Изменения на поверхности опухолевой клетки. Опухолеспецифические антигены. Экспрессия молекул молчащих генов. Мутантные антигены. Изменения карбогидратных поверхностных структур и делящихся клеток. Метастазирующие молекулы. Идиотипические антигены. Механизмы их возникновения и роль в развитии различных типов опухолей. Опухолевые маркеры при различных заболеваниях человека (раково- эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин, ферритин, карбогидратные антигены – СА-19-9, СА-125 и др.).  1.10.2 Основные механизмы иммунологического надзора за развитием опухоли. Механизмы адаптивного специфического иммунитета: эффекторные клетки и молекулы. Опухолевые антигены высокой и низкой иммуногенности. Т-клеточная форма защиты: механизм действия CD8 и CD4 Т-лимфоцитов. Идентификация опухолевых генов и антигенов с помощью CD8 Т-клеток. В-лимфоциты и противоопухолевые антитела. Роль антител в возникновении опухоли. Механизмы врожденного иммунитета в противоопухолевой защите: роль цитокинов, комплемента, макрофагов, дендритных и натуральных киллерных клеток, LAK- клетки и т.д.  Феномены «несостоятельности» противоопухолевого иммунитета. Опухолевые факторы, препятствующие проявлению иммунологического надзора.  1.10.3 Современные представления об участии механизмов апоптоза в опухолевой трансформации клеток: онкогенные вирусы и апоптоз, мутации, суперэкспрессия генов. Генетический контроль механизмов апоптоза: гены предраннего ответа, семейства bcl-2, p53, Fas/APO-1 и др. Система Fas/APO-1-рецептор – Fas-лиганд и ее роль в онкогенезе. Иммунореактивность и апоптоз. Влияние противоопухолевых препаратов на механизмы апоптоза и перспективы использования механизмов апоптоза в противоопухолевой терапии.  1.10.4 Иммунодиагностика опухолевых заболеваний. Циркулирующие и клеточные опухолевые маркеры: поиск и идентификация, количественный анализ *in vitro* и *in vivo* с помощью моноклональных антител и CD8-Т-лимфоцитов. Методы современного радиоиммунного и иммуноферментного анализа опухолеассоциированных антигенов. Противоопухолевые моноклональные антитела: их назначение и задачи, решаемые с их помощью в онкодиагностике и иммунотерапии. Визуализация опухолей *in vivo* (сцинтиграфия). Иммунологический мониторинг онкологических больных. Обнаружение микрометастазов.  1.10.5 Иммунотерапия опухолевых заболеваний. Перспективы антиген-специфической индивидуализированной иммунотерапии на основе CD8 Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Противоопухолевые вакцины нового поколения и их разновидности: достижения, проблемы, перспективы. Моноклональные антитела и рекомбинантные фрагменты антител в терапии онкологических заболеваний. Использование специфических CD8 Т-лимфоцитов и механизмов апоптоза при разработке противоопухолевых вакцин и новых иммунотерапевтических подходов. Генотерапия опухолей. Аутотрансплантация косного мозга.    **РАЗДЕЛ 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ**  **2.1 Иммунодиагностика. Оценка иммунного статуса**  *Ключевые слова: организация иммунологической службы, иммунный статус, иммунограмма, методы сепарации клеток, световая микроскопия, флуоресцентная микроскопия, электронная микроскопия, иммуногисто(цито)химическая техника, серологические реакции, иммуноферментный анализ, иммунофлуоресцентный метод, иммунофенотипирование, проточная цитометрия, культуральный метод.*    2.1.1 Принципы организации иммунологической лаборатории. Документы, регламентирующие деятельность иммунодиагностической лаборатории в Республике Беларусь. Оснащение иммунодиагностической лаборатории. Алгоритмы приобретения реактивов и оборудования для целей иммунодиагностических исследований. Техника безопасности при работе в клинико-диагностической лаборатории. Хранение, учет и применение ядовитых, сильнодействующих, едких, взрывоопасных и огнеопасных средств и растворов. Работа с инфицированным материалом.  2.1.2 Виды биологических материалов, используемых для иммунологического исследования. Правила и принципы взятия и хранения биологического материала для исследований.  2.1.3 Иммунный статус: определение, системы оценки. Иммунопатогенетический подход в исследовании иммунного статуса. Иммунограмма, показания, интерпретация результатов. Формирование референтных значений иммунологических параметров. Причины недостаточной эффективности иммунограммы.  2.1.4. Методы сепарации клеток, принципы и характеристика. Методы разделения, основанные на физических свойствах клеток (размер клеток, адгезия). Использование градиента плотности для разделения клеточных популяций. Методы сепарации, основанные на использовании моноклональных антител (иммуномагнитная сепарация, проточная цитометрия).  2.1.5 Микроскопические методы в иммунологии. Принципы приготовления микроскопических препаратов для иммунологических исследований. Световая микроскопия. Настройка освещения в микроскопе по принципу Келера. Методы контрастирования в светопольной микроскопии. Флуоресцентная микроскопия, как способ визуализации антигенов и антител. Флуорохромы и их разновидности. Применение флуоресцентной микроскопии для исследования клеточного цикла клеток иммунной системы, апоптоза, различных функциональных состояний. Основы электронной микроскопии. Принципы и методические подходы к иммуногистохимии и иммуноцитохимии.  2.1.6 Взаимодействие антиген-антитело и методы его регистрации. Серологические реакции. Реакции агглютинации и преципитации. Методика постановки радиальной иммунодиффузии по Манчини. Иммунохимический анализ: принципиальные основы и разновидности. Возможности практического использования. Радиоиммунный анализ (РИА): основы и принципы метода. Варианты и модификации. Иммуноферментный анализ (ИФА), его преимущества, разновидности и экспресс-модификации. Метод ELISPOT. Возможности и принципы мультиплексного анализа. Иммунофлуоресцентный, люминесцентный, липосомальный методы ИХА.  2.1.7 Нефелометрия и турбидиметрия. Принцип методов. Оборудование, исследовательские возможности. Применение в иммунологии. Подготовка и проведение нефелометрического и турбидиметрического исследования.  2.1.8 Применение спектрофотомерии в иммунологических методах исследования. Спектрофотометры, принцип действия, виды. Подготовка и проведение спектрофотометрических процедур.  2.1.9 Методы исследования системы комплемента. Методы определения концентрации, функциональной активности компонентов и субкомпонентов (анафилотоксинов) системы комплемента в биологическом материале. Основные параметры функциональной активности комплемента.  2.1.10 Методы исследования иммуноглобулинов. Оптические и индикаторные методы идентификации комплексов антиген-антитело.  2.1.11 Методы изучения нейтрофилов. Исследование функциональной активности нейтрофилов. Принципы оценки адгезивных, миграционных, поглотительных и метаболических свойств фагоцитов. Значение исследования показателей функциональной активности нейтрофилов в исследовательской и иммунодиагностической практике.  2.1.12 Принципы иммунофенотипирования. Проточная цитометрия. Схема устройства проточного цитометра. Методы пробоподготовки для поверхностного и внутриклеточного иммунофенотипирования. Регистрация прямого и бокового светорассеяния, интенсивности флуоресценции. Принципы компенсации и гейтирования. Анализ результатов проточного цитометра. Форма представления данных в проточной цитометрии (гистограммы, точечные диаграммы). Контрольные образцы, необходимые для корректного учета данных.  2.1.13 Оценка функциональных свойств лимфоцитов. Культуральный метод, его значение в исследовании иммунокомпетентных клеток. Основные правила культивирования клеток в искусственных условиях (*in vitro*). Техническое обеспечение стерильных условий в иммунологических исследованиях. Ламинарные боксы, их виды и условия работы. Поддержание условий стерильности в ламинарном боксе. Методы создания необходимой газовой среды при культивировании клеток. Культуральные питательные среды. Митогены и их типы. Оценка пролиферативной активности лимфоцитов. Оценка цитокин-продуцирующей активности лимфоцитов и других типов иммунокомпетентных клеток. Оценка эффекторных функции лимфоцитов.    **2.2 Иммунопрофилактика и иммунотерапия**  *Ключевые слова:* *иммунопрофилактика, вакцины, биотехнология вакцин, вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунные сыворотки, поликлональные иммуноглобулины, моноклональные антитела, иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды, цитостатики, иммуномодуляторы, экстракорпоральные методы.*  2.2.1 Понятия «иммунотерапия», «иммунопрофилактика», «иммуномодуляция». Классификация иммунотерапии.  2.2.2 Специфическая иммунопрофилактика инфекций. Классификация вакцин по природе, способу получения, состоянию антигена. Живые, аттенуированные, убитые, химические, субъединичные, синтетические, пептидные, генно-инженерные, антиидиотипические вакцины. ДНК-вакцины. Анатоксины, их получение и применение. Биотехнология производства и получения вакцин. Методы химического и биологического синтеза, генной инженерии в получении вакцин.  История и основные принципы вакцинопрофилактики. Календари прививок, календарь профилактических прививок в Республике Беларусь. Показания и противопоказания для вакцинации. Плановая и экстренная вакцинопрофилактика. Иммунологические методы оценки показания к проведению вакцинации и ее эффективности. Поствакцинальные реакции и осложнения вакцинации.  2.2.3 Пассивная иммунопрофилактика и иммунотерапия. Получение и применение специфических иммунных сывороток и поликлональных иммуноглобулинов для профилактики и терапии заболеваний. Осложнения.  Моноклональные терапевтические антитела (герцептин, инфликсимаб, ритуксимаб, абциксимаб и др.): получение, механизм действия, применение для лечения онкологических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний.  Иммунодепрессанты. Неспецифическая пассивная подавляющая иммунотерапия. Глюкокортикостероиды: механизм действия, принципы назначения. Механизм резистентности к глюкокортикостероидам. Первичная и вторичная стероидная резистентность. Цитостатики как иммунодепрессанты. Группы препаратов, механизмы действия. Иммуносупрессивные эффекты циклоспорина, такролимуса, рапамицина, механизмы действия, показания к применению. Осложнения иммуносупрессивной терапии. Иммуносупрессивное действие ионизирующего излучения и других физических факторов. Нестероидные противовоспалительные препараты как умеренные иммунодепресссанты. Аминохинолиновые и антималярийные препараты.  Иммуномодуляторы и иммуностимуляторы. Препараты растительного, бактериального и грибкового происхождения. Синтетические и генно-инженерные иммуномодуляторы. Индукторы интерферона. Препараты, получаемые из крови, клеток и органов системы иммунитета. Тимические пептиды и гормоны. Фитоиммуномодуляторы. Пробиотики. Иммуномодулирующие эффекты антибиотиков.  Экстракорпоральные методы иммунокоррекции: гемосорбция, лейкоферез, плазмаферез. Энтеросорбция и иммунитет. Иммуномодулирующее действие облучения (лазерная иммунофототерапия, УФО крови).    **2.3 Первичные и вторичные иммунодефициты**  *Ключевые слова: первичные иммунодефициты, вторичные иммунодефициты, диагностика, иммунотерапия, вирус иммунодефицита человека, физиологические иммунодефициты.*  2.3.1 Общая характеристика болезней системы иммунитета человека и их распространенность: аллергические и аутоиммунные заболевания, иммунодефициты, пролиферативные заболевания системы иммунитета. Возрастные особенности иммунопатологии.  2.3.2 Иммунодефициты. Определение и виды. Причины и механизмы развития, распространенность. Клинико-лабораторные критерии иммунодефицитов, принципы постановки диагноза.  2.3.3 Первичные иммунодефициты: распространенность, причины, классификация, основные клинические формы.  Иммунодефициты с преимущественным дефектом антителообразования (агаммаглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой, селективный дефицит IgА, дефицит субклассов IgG, аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия, избирательный дефицит IgM, транзиторная гипогаммаглобулинемия новорожденных).  Комбинированные иммунодефициты (тяжелый комбинированный иммунодефицит, дефицит молекул МСН II класса).  Т-клеточные иммунодефициты: гипоплазия тимуса (синдром Ди-Джорджи), синдром Незелофа, дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы.  Иммунодефицит с экземой и тромбоцитопенией (синдром Вискотта-Олдрича).  Иммунологическая недостаточность с атаксией-телеангиэктазией (синдром Луи-Бар).  Общий вариабельный иммунодефицит. Гипер IgE синдром (синдром Джоба (Иова)).  Дефекты системы фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь, дефицит миелопероксидазы, болезнь Чедиака-Хигаси, дефект адгезивных молекул).  Недостаточность системы комплемента (дефицит компонентов классического пути активации комплемента, наследственный ангионевротический отек, дефицит маннозосвязывающего лектина, дефицит С1-ингибитора и др.).  Принципы диагностики первичных иммунодефицитов, возможности пренатальной диагностики. Скрининговые и углубленные исследования. Методы лечения. Ограничения для вакцинации и иммуностимуляции. Заместительная иммунотерапия.  2.3.4 Вторичные иммунодефициты, характеристика, причины возникновения, классификация, патогенетические механизмы развития. Иммунодефицит как важнейшее условие для развития инфекционного процесса и канцерогенеза. Принципы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитов.  Иммунодефициты, ассоциированные с вирусными инфекциями. ВИЧ-инфекция, классификация, этиология, пути передачи. Эпидемиология заболевания, группы риска. Особенности поражения иммунной системы. Иммунопатогенез ВИЧ-инфекции, проявления синдрома приобретенного иммунодефицита. Роль герпесвирусов, аденовирусов, риновирусов, парвовируса В-19, гепатотропных вирусов в развитии иммунодефицитов. Инфекционный мононуклеоз, этиология. Иммунотропизм вируса Эпштейна-Барр. Иммунопатогенез, клиника. Иммунодиагностика, принципы терапии.  Иммунодефициты, ассоциированные с бактериальными инфекциями. Роль внеклеточных и внутриклеточных бактериальных патогенов в развитии вторичных иммунодефицитов. Гнойно-воспалительные инфекции (стафилококковые, стрептококковые и т.д.) и вторичные иммунодефициты. Кишечные инфекции: общие и местные дефициты иммунитета. Хламидиозы, микоплазмозы, риккетсиозы и недостаточность иммунитета. Особенности иммунопатогенеза туберкулеза. Роль системы иммунитета в возникновении и течении туберкулеза. Недостаточность врожденного и адаптивного клеточного иммунитета, сочетание с другими иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция и др.). Методы иммунодиагностики, иммунотерапия, иммунопрофилактика туберкулеза.  Особенности иммунопатогенеза инфекций, вызванных высоковирулентными микроорганизмами (чума, сибирская язва, туляремия и др.). Механизмы подавления клеточных и гуморальных иммунных реакций. Принципы иммунодиагностики и иммунопрофилактики особо опасных инфекций.  Вторичные иммунодефициты при нарушении питания (кахексия, мальабсорбция, ожирение, и т.п.), злокачественных новообразованиях, болезнях обмена веществ, почек и других заболеваниях. Иммунодефициты после воздействия биологических, физических, химических факторов. Ятрогенные иммунодефициты.  Физиологические иммунодефициты. Иммунодефицит при старении, при беременности и лактации.    **2.4 Пролиферативные заболевания системы иммунитета**  *Ключевые слова: острый лейкоз, антигены бластных клеток, хронический лейкоз, Т-клеточные опухоли, В-клеточные опухоли, множественная миелома, макроглобулинемия, иммунопатогенез, иммунодиагностика, иммунотерапия.*  Опухоли и пролиферативные болезни системы иммунитета. Острые лимфобластные, миелобластные, бифенотипические, и недифференцированные лейкозы, билинейные лейкозы, основные маркеры бластных клеток (линейно-специфические, стадийно-специфические, дополнительные).  Хронические миелоидные, лимфоидные и миеломоноцитарные лейкозы, основные маркеры. Иммунопатогенез. Иммунодиагностика. Методы определения иммунофенотипа трансформированных клеток. Иммуноморфологический, иммуно-цитохимический анализ. Гистиомоноцитарный тип (острый моноцитарный лейкоз, злокачественный гистиоцитоз), лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), иммунопатология, диагностика, иммунокоррекция.  Иммунопатогенез, иммунодиагностика, клиника, иммунокоррекция при Т-клеточных опухолях (тимома, Т-клеточный лимфолейкоз).  Иммунопатогенез, иммунодиагностика, клиника, иммунокоррекция при В-клеточных опухолях (хронический лимфолейкоз, В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта и др.).  Множественная миелома. Клеточные основы. Природа синтезируемых белков, методы иммунодиагностики и лечения.  Макроглобулинемия. Поликлональная гипергаммаглобулинемия (болезнь Вальденстрема). Болезни тяжелых и легких цепей. Иммунопатогенез, иммунодиагностика. Доброкачественные моноклональные гаммапатии. Иммунопатогенез, иммунодиагностика.  Неопухолевые лимфаденопатические синдромы. Иммунологические критерии.    **2.5 Аутоиммунные заболевания. Иммуноассоцированные патологии**  *Ключевые слова: аутоиммунитет, центральная и периферическая толерантность, аутоантигены, аутоантитела, органоспецифические и системные болезни, иммунодиагностика, специфическая иммунотерапия.*  2.5.1 Общая характеристика аутоиммунных заболеваний, классификация и номенклатура. Современный взгляд на этиологию аутоиммунных заболеваний. Концепции развития аутоиммунных заболеваний. Роль тимуса в возникновении аутоиммунных патологий. Толерантность к собственным антигенам и аутоиммунитет. Механизмы нарушения толерантности. Гипотеза «скрытых» антигенов. Теория молекулярной мимикрии. Гипотеза иммунологического игнорирования аутореактивных Т-клеток. Гипотеза модификации собственных детерминант. Микрохимеризм и аутоиммунитет. Инфекционные агенты как пусковой фактор аутоиммунных процессов. Роль бактериальных суперантигенов. Основные механизмы повреждения тканей и органов при аутоиммунных заболеваниях (роль клеток-эффекторов, системы комплемента, цитокинов и др.).  2.5.2 Аутоиммунные заболевания соединительной ткани, общие закономерности патогенеза. Системная красная волчанка (СКВ): иммунопатогенез, основные аутоантигены и аутоантитела. Иммунопатология ревматоидного артрита. Основные аутоантигены и аутоантитела. Серонегативные спондилоартропатии (псориатический артрит, реактивные артриты, анкилозирующий спондилит). Особенности иммунопатогенеза. Принципы иммунодиагностики и терапии. Системная склеродермия: эпидемиология, этиология и патогенез. Механизмы поражения эндотелия при системной склеродермии. Клинические проявления и варианты течения. Дерматомиозит. Синдром Шегрена. Особенности иммунодиагностики диффузных заболеваний соединительной ткани. Методы определения аутоантител (иммуноферментный анализ, непрямая иммунофлуоресценция). Антинуклеарные антитела (АНА). Основные типы АНА, используемые для клинической диагностики. Ревматоидный фактор. Антицитруллированные антитела. Основные направления терапии: глюкокортикостероиды, препараты моноклональных антител, антихинолиновые препараты и т.д.  2.5.3 Иммунокомплексная патология. Классификация и характеристика иммунных комплексов при аутоиммунных заболеваниях. Иммунокомплексное воспаление. Системные васкулиты. Этиология. Иммунокомплексное повреждение при васкулитах. Характеристика аутоантител. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела и патогенез системных васкулитов. Роль цитокинов в развитии сосудистой патологии. Общие принципы диагностики. Патогенетическая терапия.  2.5.4 Аутоиммунные заболевания эндокринной системы: распространенность, иммунопатогенез, аутоантигены и аутоантитела, принципы диагностики и терапии. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы. Аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса). Механизмы развития и дифференциальная диагностика. Аутоиммунный полиглондулярный синдром (синдром APECED): генетический дефект, механизм развития, клинические признаки. Сахарный диабет (СД) 1 типа. Характеристика аутоантигенов. Этиологические факторы. Моноцитарный и Т-лимфоцитарные этапы патогенеза СД 1 типа.  2.5.5 Аутоиммунные заболевания печени: распространенность, иммунопатогенез, аутоантигены и аутоантитела, принципы диагностики и терапии. Аутоиммунный гепатит. Типы аутоиммунного гепатита по типу аутоантител. Роль генетических факторов и инфекционных агентов в развитии аутоиммунного гепатита. Первичный билиарный цирроз. Первичный склерозирующий холангит.  2.5.6 Аутоиммунные заболевания желудочно-кишечного тракта: распространенность, иммунопатогенез, аутоантигены и аутоантитела, принципы диагностики и терапии. Аутоиммунный гастрит. Типы аутоиммунного гастрита по типу аутоантител. Роль генетических факторов и инфекционных агентов в развитии аутоиммунного гастрита. Участие *H. pylori* в индукции аутоиммунных механизмов. Пернициозная анемия. Роль аутоиммунитета в развитии неспецифического язвенного колита и болезни Крона. Глютеновые энтеропатии. Целиакия. Механизмы развития. Специфическая диагностика.  2.5.7 Аутоиммунные заболевания нервной системы. Рассеянный склероз: этиология, основные аутоантигены, иммунные механизмы демиелинизации нервных волокон, клинические симптомы, принципы диагностики, подходы к терапии. Цитокины в патогенезе рассеянного склероза. Миастения гравис. Этиологические факторы. Тимус как орган- мишень при миастении. Природа аутоантител при миастении. Клиника и диагностика миастении.  2.5.8 Аутоиммунные заболевания кожи. Современные представления о патогенезе витилиго: невральная, аутодеструктивная и аутоиммунная гипотезы. Антимеланоцитарные антитела. Иммунология вульгарной (истинной) пузырчатки. Псориаз. Механизмы формирования аутоиммунных процессов. Клинико-лабораторная диагностика. Использование иммунофлуоресцентного анализа для диагностики аутоиммунных заболеваний кожи. Принципы патогенетической терапии.  2.5.9 Аутоиммунные цитопении. Этиопатогенез аутоиммунной гемолитической анемии. Классификация эритроцитарных аутоантител по механизму действия, температурному оптимуму, серологическим характеристикам. Механизмы внутрисосудистого и внутриклеточного гемолиза. Типы аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА). АИГА с неполными тепловыми агглютининами, с полными холодовыми агглютининами, с тепловыми гемолизинами, с двухфазными гемолизинами Доната-Ландштейнера (пароксизмальная холодовая гемоглобинурия). Особенности иммунопатологических реакции, клиническая картина и диагностика. Прямая и непряма проба Кумбса (антиглобулиновый тест) для определения антиэритроцитарных антител. Принцип постановки теста, ограничения его использования, учет результатов. Антиглобулиновый тест с помощью идентификационных карт. Аутоиммунная тромбоцитопения. Основные аутоантигены тромбоцитов. Клиническая картина, течение, принципы диагностики и терапии. Аутоиммунная нейтропения.  2.5.10 Принципы терапии аутоиммунных заболеваний. Использование специфических антигенов в лечении Т-клеточно-медиированных аутоиммунных заболеваний. Принципы антицитокиновой терапии при системных заболеваниях соединительной ткани и ревматоидном артрите. Генная терапия, генетическая модификация Т-лимфоцитов и тканей-мишеней при аутоиммунных заболеваниях. Использование моноклональных антител в лечении органной и системной аутоиммунной патологии.  2.5.11 Иммунное воспаление и атерогенез. Современные гипотезы развития атеросклероза. Роль дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза. Липидно-инфильтрационная гипотеза. Участие перекисного окисления в атерогенезе. Инфекционная гипотеза атеросклероза. Иммунопатология хронической сердечной недостаточности. Иммунологические изменения при ишемическом повреждении миокарда. Кардиопротективная роль белков теплового шока.  2.5.12 Патогенез иммунокомплексного поражения почек. Нефритогенные аутоантитела. Тубулоинтерстициальный нефрит. Природа антител к базальной мембране. Механизмы повреждения клеток канальцев.  Гломерулонефрит. Первичные и вторичные иммунные механизмы повреждения гломерул. Причины образования иммунных комплексов и их патологической депозиции в почках. Роль мезангиальных клеток и подоцитов в развитии патологических процессов в почечных клубочках. Постстрептококковый гломерулонефрит. Основные факторы нефритогенности стрептококка. IgA-нефропатия (болезнь Берже): этиология, распространенность, патогенетические механизмы, диагностика. Агликозилированный IgA как аутоантиген.  2.5.13 Иммунопатология верхних дыхательных путей и легких. Мукозальная система иммунитета органов дыхания. Патология миндалин: тонзиллиты и ангины. Иммунопатология хронической обструктивной болезни легких, саркоидоза легких, идиопатического фиброзирующего альвеолита. Синдром Гудпасчера.    **РАЗДЕЛ 3. КЛИНИЧЕСКАЯ АЛЛЕРГОЛОГИЯ**  **3.1 Аллергия и псевдоаллергия**  *Ключевые слова*: *аллергия, аллергены, анафилактические реакции, цитотоксические реакции, иммунокомплексные реакции, антирецепторные реакции, аллергические реакции замедленного типа, псевдоаллергии, лекарственная аллергия, поллиноз, пищевая аллергия, инсектная аллергия, аллергические дерматиты, бронхиальная астма.*  3.1.1 Аллергия и атопия. Определение. Группа атопических наследственных болезней. Анафилаксия, активная и пассивная сенсибилизация. Виды аллергии. Экология и аллергия. Факторы риска, влияющие на распространенность аллергических заболеваний.  3.1.2 Аллергены, классификация, виды. Неинфекционные и инфекционные антигены. Пыльцевые аллергены. Пищевые аллергены. Бытовые аллергены. Эпидермальные аллергены. Лекарственные аллергены. Промышленные аллергены. Аллергены бактерий, вирусов, грибов, гельминтов. Факторы, способствующие развитию аллергических реакций.  3.1.3 Классификация аллергических (иммунопатологических) реакций по P.G. Gell и R.R.A. Coombs. Повышенная чувствительность немедленного типа (анафилактические или IgE-опосредованные, цитотоксические, иммунокомплексные, антирецепторные реакции). Гиперчувствительность замедленного типа (Т-клеточные реакции). «Стимулирующий» тип гиперчувствительности.  Анафилактические (атопические) реакции. Механизм развития и стадии. Продукция иммуноглобулина Е, рецепторы к иммуноглобулину Е и их экспрессия на клетках. Базофилы. Тучные клетки. Медиаторы аллергии (гистамин, серотонин, хемотаксические факторы, фактор активации тромбоцитов и др.). Клинические проявления анафилактических реакций. Роль наследственности в развитии аллергических реакций. Методы диагностики IgE-зависимых реакций.  Цитотоксический тип иммунопатологических реакций. Механизм развития. Этап сенсибилизации, антигены-мишени, иммунологические механизмы повреждения тканей: комплемент-опосредованная цитотоксичность, антитело-зависимая клеточная цитотоксичность, фагоцитоз. Иммунологическая и патофизиологическая стадии. Цитотоксические реакции при гемотрансфузиях. Методы диагностики сенсибилизации цитотоксического типа.  Иммунокомплексный тип реакций: механизм развития, стадии. Условия повреждающего действия иммунных комплексов (соотношение антигена и антител, величина комплекса, повышение сосудистой проницаемости, угнетение фагоцитарной активности). Медиаторы иммунокомплексных реакций. Феномен Артюса. Сывороточная болезнь. Роль иммунокомплексного механизма повреждения в развитии аутоиммунных болезней. Методы диагностики сенсибилизации иммунокомплексного типа. Выявление иммунных комплексов в крови и тканях.  Антирецепторные реакции. Механизм развития. Роль в возникновении иммунопатологических и аутоиммунных заболеваний.  Гранулоцитопосредованные и тромбоцитопосредованные аллергенспецифические реакции. Экспрессия Fc-рецепторов для иммуноглобулинов на нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах и тромбоцитах и связывание антител. Механизм развития реакций. Роль в возникновении иммунопатологии и в диагностике аллергии.  Аллергическая реакция замедленного типа (повышенная чувствительность замедленного типа): механизмы развития и стадии. Цитокины как медиаторы аллергической реакции замедленного типа. Образование гранулемы. Роль аллергической реакции замедленного типа в патогенезе аллергических, инфекционно-аллергических и аутоиммунных заболеваний. Методы выявления сенсибилизации замедленного типа: кожные и лабораторные тесты.  3.1.4 Псевдоаллергические реакции. Причины и механизмы развития псевдоаллергической реакции. Неспецифическая дегрануляция базофилов под влиянием различных факторов. Цитотоксическое и нецитотоксическое освобождение гистамина и других медиаторов тучных клеток. Альтернативный путь активации комплемента. Дефицит ингибитора первого компонента комплемента и развитие ангионевротического отека. Активаторы лимфоцитов – митогены и суперантигены как индукторы развития «клеточной» псевдоаллергии. Клиническое значение псевдоаллергических реакций. Особенности диагностики и лечения.  3.1.5 Роль генотипа в развитии аллергических заболеваний. Наследственность и развитие аллергических реакций. Связь атопии с комплексом HLA. Методы установления наследственного характера заболевания. Генеалогический анализ.  3.1.6 Анафилактический шок: патоморфология, этиологические факторы, патогенез. Анафилактические реакции на пищевые продукты. Анафилактические реакции как осложнение специфической иммунотерапии аллергий.  3.1.7 Лекарственные аллергии и их классификация. Механизмы развития аллергии и псевдоаллергии. Анафилактический и анафилактоидный лекарственный шок. Сывороточная болезнь. Поствакцинальные аллергические реакции. Кожные проявления лекарственной аллергии. Клинические формы группы многоформной экссудативной эритемы (многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла). Аллергические медикаментозные токсидермии. Клинические проявления лекарственной аллергии: поражения желудочно-кишечного тракта, урогенитального тракта, дыхательной системы, изменения со стороны клеток крови. Лекарственно-индуцированные миокардиты, гепатиты, нефриты, поражения нервной системы. Латексная аллергия: определение, распространенность, группы риска по развитию латексной аллергии. Компоненты латекса как аллергены. Диагностика лекарственной аллергии. Роль аллергоанамнеза в диагностике лекарственной аллергии. Провокационные тесты с лекарственными препаратами, их виды, показания и противопоказания к проведению, техника проведения, оценка кожных проб.  3.1.8 Пыльцевая аллергия (поллиноз): определение, эпидемиология, этиология, патогенез. Свойства пыльцы аллергенных растений. Важнейшие семейства растений, вызывающие поллинозы. Диагностика (аллергоанамнез, кожные и провокационные тесты, специфические и неспецифические лабораторные методы).  3.1.9 Пищевая аллергия. Виды непереносимости пищи. Этиология пищевой аллергии. Наиболее распространенные пищевые аллергены и их антигенные свойства. Пищевые добавки. Предрасполагающие факторы к пищевой аллергии. Патогенез пищевой аллергии.  Клинические проявления пищевой аллергии. Диагностика пищевой аллергии. Аллергоанамнез. Роль пищевого дневника в диагностике. Элиминационные тесты (гипоаллергенная диета, безбелковая, безмолочная диета, диагностическое голодание). Кожные тесты и провокационные пробы с пищевыми аллергенами. Лабораторные методы диагностики пищевой аллергии.  3.1.10 Инсектная аллергия: определение, виды, распространенность. Принципы терапии и профилактики. Аллергическая реакция на укусы насекомыми, ингаляционные и контактные аллергены насекомых.  3.1.12 Крапивница и ангионевротический отек: распространенность, этиологические факторы, классификация (аллергическая (неинфекционная и инфекционная) и псевдоаллергическая крапивница, острая и хроническая крапивница). Патогенез аллергической и псевдоаллергической форм крапивницы. Крапивница, вызванная физическими факторами: дермографическая, крапивница от давления, вибрационная, холодовая, тепловая, солнечная, аквагенная, контактная, пигментная). Холинергическая крапивница, адренергическая крапивница. Наследственные формы крапивницы: нарушение метаболизма протопорфирина, синдром *Muckle-Wells* (крапивница, амилоидоз, нейросенсорная тугоухость), наследственная холодовая крапивница, дефицит С3b-инактиватора. Крапивницы, связанные с заболеваниями: паранеопластическая, психогенная, эндокринная, аутоиммунная. Принципы лечения и профилактики.  3.1.11 Аллергические дерматиты: определение, этиология, патогенез, диагностика, терапия и профилактика. Атопический дерматит. Аллергический контактный дерматит.  3.1.12 Бронхиальная астма: распространенность, клиника и факторы риска. Аллергическая (IgE-зависимая (атопическая) и IgE-независимая), неаллергическая и смешанная формы астмы. Патогенетические формы и варианты астмы (аллергическая, псевдоаллергическая, инфекционно-зависимая, аспириновая, дисгормональная, астма физического усилия и др.). Диагностика и терапия бронхиальной астмы. Специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми и инфекционными аллергенами.    **3. Принципы диагностики и терапии аллергических заболеваний**  *Ключевые слова: аллергологический анамнез, кожные пробы, скарификационные кожные пробы, внутрикожные пробы, провокационные тесты, специфическая иммунологическая диагностика и терапия.*  3.2.1 Аллергологический анамнез в диагностике аллергии. Особенности аллергологического анамнеза при различных видах аллергии (пыльцевой, бытовой, пищевой, грибковой, паразитарной, бактериальной, вирусной и т.д.). Клинические признаки аллергии. Объективные данные. Клинико-лабораторное обследование.  3.2.2 Аллергены как препараты для диагностики и лечения. Инфекционные (бактериальные, грибковые, паразитарные, вирусные) аллергены, их виды, получение, стандартизация.  Кожные аллергические пробы: аппликационные, капельные, уколочный (prick) тест, скарификационные, внутрикожные, выбор для диагностического тестирования. Показания и противопоказания к постановке кожных проб, профилактика осложнений. Интерпретация результатов кожного тестирования. Провокационные тесты, их виды (конъюнктивальные, назальные, ингаляционные, пероральные, сублингвальные), показания и противопоказания к их проведению, способы постановки, интерпретация. Элиминационные тесты, показания к проведению, диагностическое значение.  3.2.3 Специфическая *in vitro* диагностика аллергических заболеваний. Лабораторные методы выявления аллерген-специфических антител. Иммуноферментный анализ. Радиоаллергосорбентный тест. Тесты выявления антител, связанных с лейкоцитами. Тесты выявления сенсибилизации лимфоцитов: реакция торможения миграции макрофагов и лейкоцитов, выявления маркеров активации и дегрануляции базофилов и др. Преимущества и недостатки, клиническая интерпретация.  3.2.4 Принципы выявления псевдоаллергических реакций, методы.  3.2.5. Специфическая иммунотерапия при аллергических заболеваниях: механизмы, способы применения, противопоказания. Аллергические вакцины.  3.2.6. Фармакотерапия аллергических заболеваний. Принципы патогенетического воздействия на различные стадии аллергического воспаления. Антимедиаторные препараты (антигистаминные, антисеротониновые, антилейкотриеновые и др.). и механизмы их действия. Иммуносупрессивные препараты в лечении аллергии. Механизмы противовоспалительного действия глюкокортикостероидов. Формирование резистентности к глюкокортикостероидам. Терапия аллергии цитостатиками. Методы сорбции антител и медиаторов (плазмаферез, гемосорбция).    **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**   1. Гэвин, С. Клиническая иммунология и аллергология. Оксфордский справочник / C. Гэвин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 832 с. 2. Дранник, Г.М. Клиническая иммунология и аллергология / Г.М. Дранник. – Киев: Здоровье, 2010. – 552 с. 3. Ковальчук, Л.В. Иммунология: практикум / Л.В. Ковальчук, Г.А. Игнатьева, Л. В. Ганковская. – М.: Издательство: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. - 192 с. 4. Ляликов, С.А. Клиническая иммунология и аллергология: учеб. пособие / С.А. Ляликов, Н.М. Тихон. – Минск: Вышэйшая школа, 2015. –  366 с. 5. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология и аллергология: учебник / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова. – Минск: Вышэйшая школа, 2019. – 495 с. 6. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков,  П.Д. Новиков. – М.: Медицинская литература, 2009. – 464 с. 7. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология: учеб. пособие /  Д.К. Новиков. – Минск: Выш. шк., 2005. – 301 с. 8. Новикова, И.А. Аутоиммунные заболевания: диагностика и принципы терапии: учеб. пособие / И.А. Новикова, С.А. Ходулева. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 367 с. 9. Новикова, И.А. Клиническая иммунология и аллергология / И.А. Новикова. – Минск: Тесей, 2011. – 392 с. 10. Романовская, Т.Р. Методы иммунологических исследований: лабораторный практикум / Т. Р. Романовская [и др.]. – Минск: МГЭУ им. А.Д. Сахарова, 2009. – 104 c. 11. Титов, Л.П. Иммунология. Терминологический словарь / Л.П. Титов. – М.: Мед. информ. агентство, 2008. – 512 с. 12. Хаитов, Р.М. Иммунология. Атлас / Р.М. Хаитов, Ф.Ю. Гариб. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 416 с. 13. Хаитов, Р.М. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с. 14. Хаитов, Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учеб. пособие / P.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 280 с. 15. Черешнев, В.А. Иммунология: учебник / В.А. Черешнев, К.В. Шмагель. – М.: Издательский дом «МАГИСТР-ПРЕСС», 2013. – 448 с. 16. Ярилин, А.А. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010. – 752 с. 17. Abbas, A.  Cellular and Molecular Immunology / A. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai – Elsevier, 2017. – 608 p. 18. Delves, P. J., Roitt’s Essential Immunology, Thirteenth Edition / P. J. Delves, S. J.  Martin, D. R. Burton [et al.] // John Wiley & Sons Ltd. Publish. – 2017. – 576 p. 19. Male, D. Immunology, 8th Edition / D. Male, J. Brostoff, D.Roth, I. Roit. - Elsevier, 2013. – 482 p. 20. Zabriskie, J. Essential clinical immunology / J. Zabriskie // Cambrige University Press. – 2009. – 373 p. |