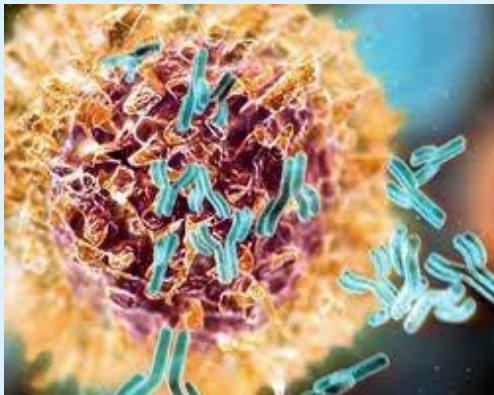


**Полтавський державний медичний університет
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології**

**Тема лекції: Антитіла,
структура. Класи імуноглобулінів.
Взаємодія клітин імунної системи в
іmunній відповіді. Імунологічні
реакції.. Імунопрофілактика та
імунотерапія.**

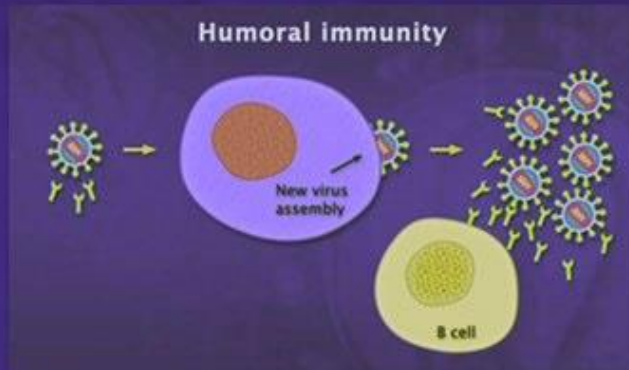


Антитіла

- Це імуноглобуліни, що виробляються у відповідь на введення антигену, здатні специфічно взаємодіяти з цим же самим антигеном і приймати участь у багатьох імунологічних реакціях. Синтезуються В-лімфоцитами та їх нащадками – плазматичними клітинами.
- Існують імуноглобуліни в циркулюючій формі, у вигляді рецепторних молекул на імунокомпетентних клітинах і мієломних білках. Циркулюючі антитіла поділяються на сироваткові і секреторні.

- ◎ Зважаючи на високу специфічність і значимість у формуванні гуморального імунітету антитіла використовують для діагностики, профілактики і лікування соматичних і інфекційних захворювань, для виділення і очищення біологічно активних речовин. У зв'язку з цим створені відповідні імунобіологічні препарати: лікувальні і діагностичні сироватки, діагностикуми.

B cells release antibodies



(56 seconds)



B cells release **antibodies** into the bloodstream to bind to microbes and neutralize them.

Each antibody molecule is highly specific in binding to a particular molecular component of a microbe.

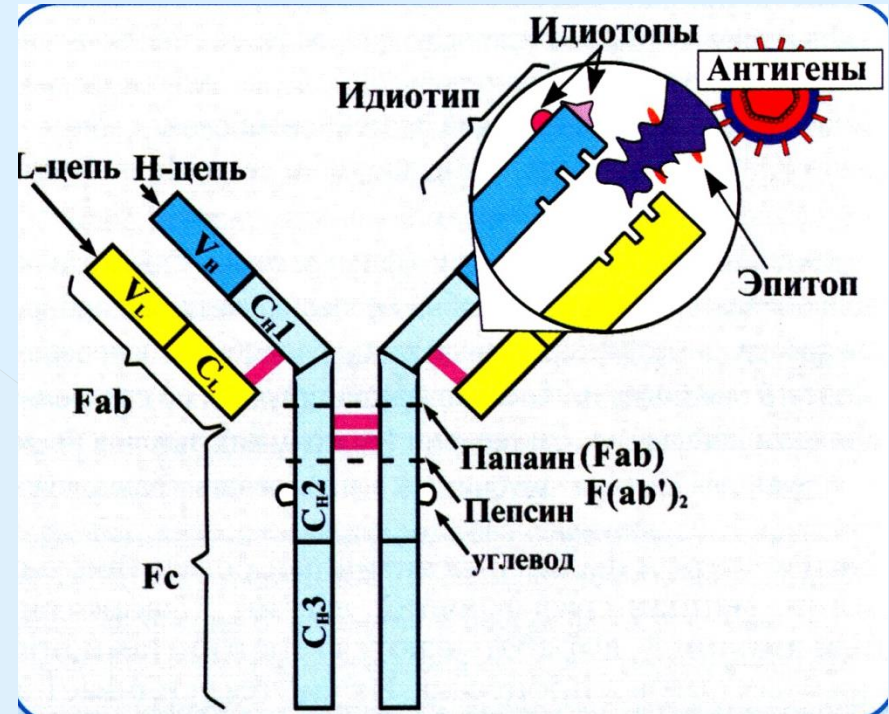
Antibodies are highly diverse. The human immune system can generate billions of types of antibodies.

Функції імуноглобулінів

- ◎ **Специфічне розпізнавання і взаємодія з усіма існуючими природними і штучними антигенами.**
- ◎ **Взаємодія з імунокомпетентними клітинами.**
- ◎ **Активація системи комплементу.**

Молекулярна будова антитіл

- Імуноглобуліни є глікопротеїдами.
- Їх молекула складається з декількох сполучених разом поліпептидних ланцюгів, стабілізованих цукровими залишками.



Молекула імуноглобуліна G

```
graph TD; A[Молекула імуноглобуліна G] --> B[2 Fab фрагмента (Fab 1 і Fab 2)]; A --> C[1 Fc фрагмент]; B --> D[Кожний Fab: L-ланцюг + половина H-ланцюга]; B --> E[Шарнірна ділянка]; C --> E; C --> F[Інші половини H-ланцюгів];
```

**2 Fab фрагмента
(Fab 1 і Fab 2)**

1 Fc фрагмент

Шарнірна ділянка

**Кожний Fab: L-
ланцюг + половина
H-ланцюга**

**Інші половини H-
ланцюгів**

- ◎ **Fab – фрагмент забезпечує зв'язок з антигеном.**
- ◎ **Активний центр – це своєрідна молекулярна щілина, яка за своєю будовою відповідає певній детермінантній групі певного («свого») антигену.**
- ◎ **Зв'язок антиген-антитіло за принципом: ключ-замкова шпарина.**

Функції Fc-фрагменту

Фіксація на лімфоцитах і фагоцитах

Зв'язування першого компонента системи комплементу

Транспорт через плаценту та інші біологічні бар'єри

Нейтралізація вірусів та ін.

Доменна організація молекули імуноглобуліну



ВИДИ АНТИГЕННИХ ДЕТЕРМІНАНТ

Ізотипні (ізотипи)

- Характеризують належність імуноглобуліну до певного класу; є видовими

Алотипні (алотипи)

- Алельні варіанти імуноглобуліну в межах класів і підкласів; є індивідуальними

Ідіотипні (ідіотипи)

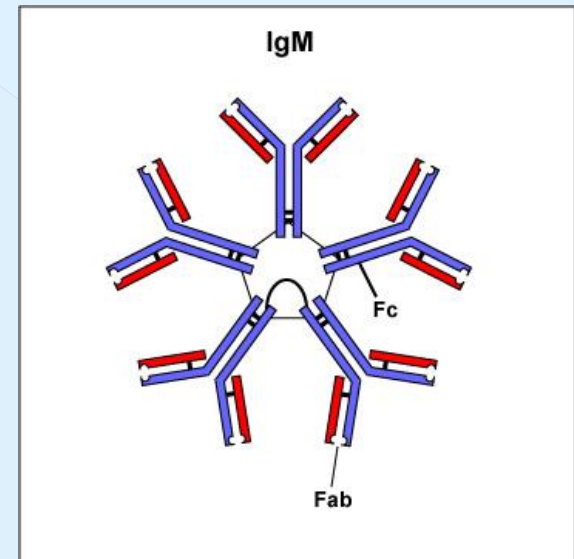
- Варіанти імуноглобулінів, які відрізняються кількістю і порядком чергування амінокислот в активному центрі Ig.

ВАЛЕНТНІСТЬ АНТИТІЛ

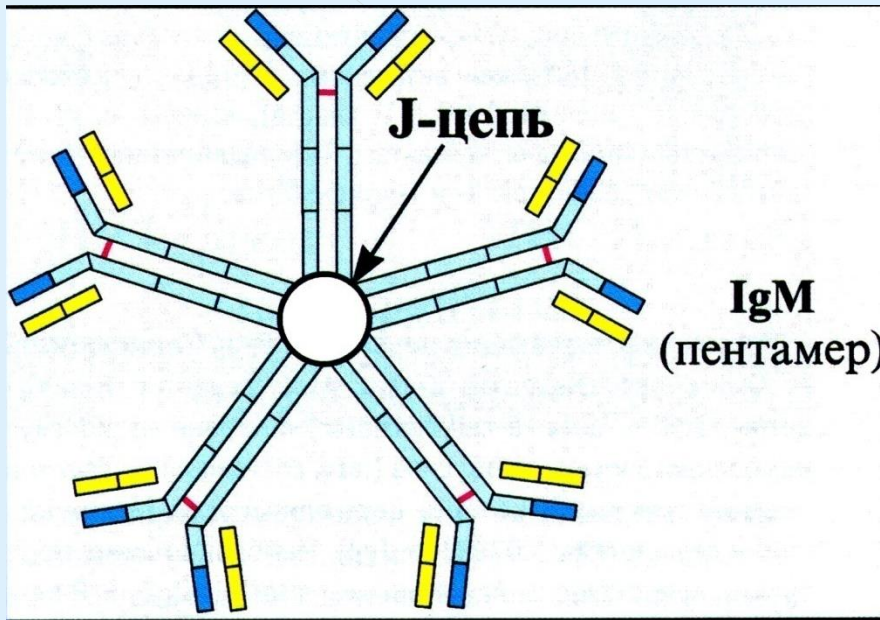
- **Визначається кількістю активних центрів.**
- **Розрізняють:**
- **Двохвалентні (IgG) і полівалентні (IgM) імуноглобуліни – повні антитіла. При взаємодії антигенів з IgG і IgM утворюються гігантські імунні комплекси, які можна візуально виявити в певних серологічних реакціях.**
- **Моновалентні імуноглобуліни – неповні (блокуючі) антитіла. Не здатні утворювати з антигенами імунних комплексів. Результати такої взаємодії антиген-антитіло в серологічних реакціях не можна візуально виявити. Наявність неповних антитіл виявляють за допомогою антиглобулінової реакції Кумбса.**

IgM

- Низько активні, з'являються першими після антигенного подразнення.
- Розрізняють 2 субкласи: IgM1 і IgM2. Складають біля 10 % всіх класів імуноглобулінів.



IgM



Період напіврозпаду –
близько 5 днів.

Пентамер; 10
епітопзв'язуючих
ділянок.

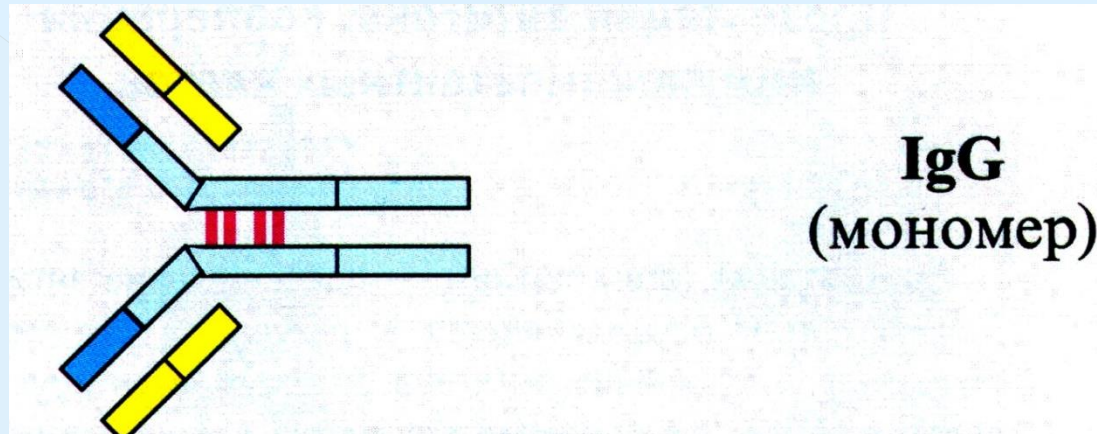
Fc-фрагмент може
брати участь у
класичному шляху
активації
комplementу.

Мономерні форми є
на поверхні В-
лімфоцита у вигляді
Mlg.

IgG

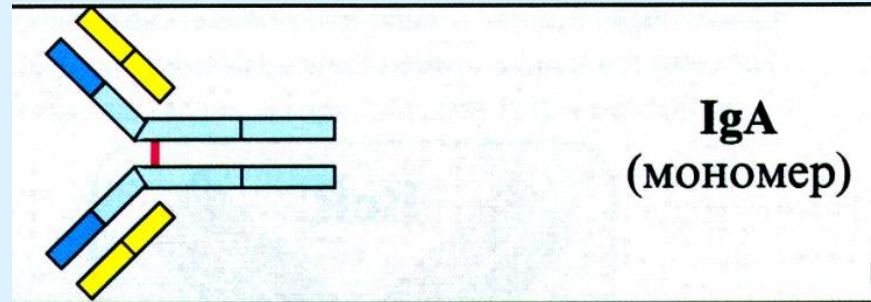
- ◎ Високоактивні, синтезуються пізніше IgM, звичайно при повторній імунізації. Проходять через плаценту і створюють антиінфекційний імунітет у новонароджених.
- ◎ Розрізняють 4 субкласи: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Мають 2 валентності. Складають приблизно 75 % всіх класів імуноглобулінів.

IgG



**Період напіврозпаду – близько 7-23 дні.
Мономер; 2 епітопзв'язуючі ділянки.
Fc-фрагмент може брати участь у
класичному шляху активації комплементу.
Fc-фрагмент може зв'язуватися з
макрофагом, нейтрофілом, НК-клітиною.**

IgA



- ⦿ Високоактивні, утворюються при антигенному подразненні.
- ⦿ Відомі 2 субкласи: IgA1 IgA2. Мають 2 валентності, проте можуть бути неповними антитілами. Складають від 15 до 30% всіх імуноглобулінів. Період напіврозпаду близько 5 днів.
- ⦿ **Розрізняють 2 типи IgA:**
- ⦿ **1 - сироватковий IgA;**
- ⦿ **2 - секреторний IgA.**

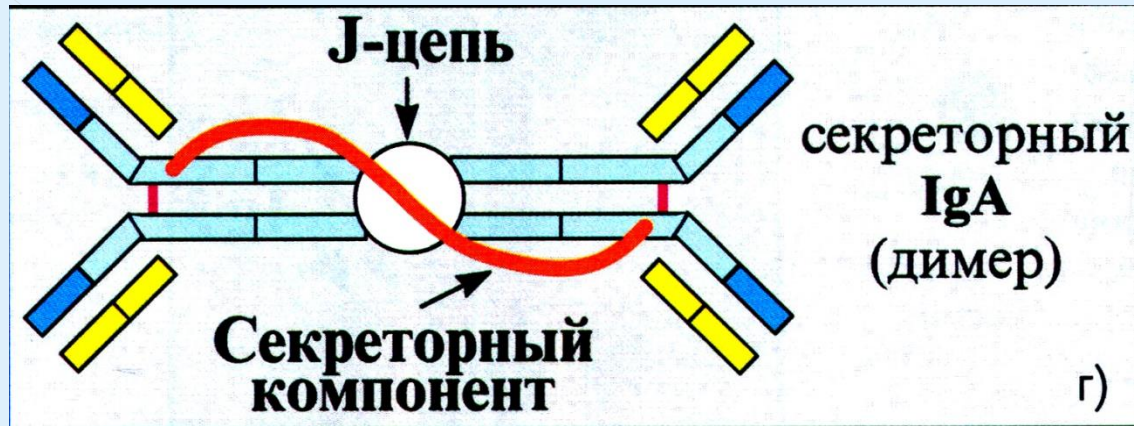
Сироватковий IgA

- Синтезується В-лімфоцитами і плазматичними клітинами, не зв'язує комплемент, не проходить через плацентарний бар'єр. Забезпечує нейтралізацію, опсонізацію і маркування антигенів, здійснює запуск антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності.

Секреторний IgA

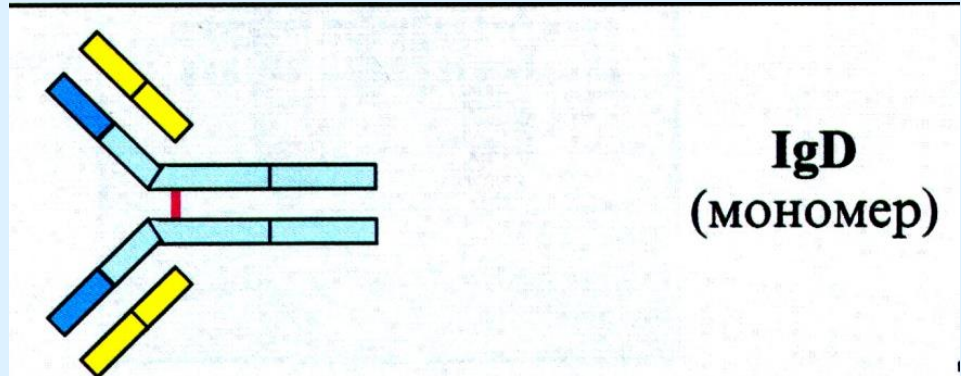
- Синтезується В-лімфоцитами і плазматичними клітинами в межах слизових оболонок і виділяється в їх секрети, не зв'язує комплемент, проте ефективно зв'язується з антигенами і нейтралізує їх. SIgA - головний фактор специфічного гуморального місцевого імунітету слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи і респіраторного тракту. Він перешкоджає адгезії мікробів на епітеліальних клітинах і генералізації інфекції в межах слизових.

Секреторний IgA



- ◎ Димер має секреторний компонент, що захищає антитіло від руйнування ферментами.
- ◎ 4 епітопзв'язуючі ділянки.

IgD



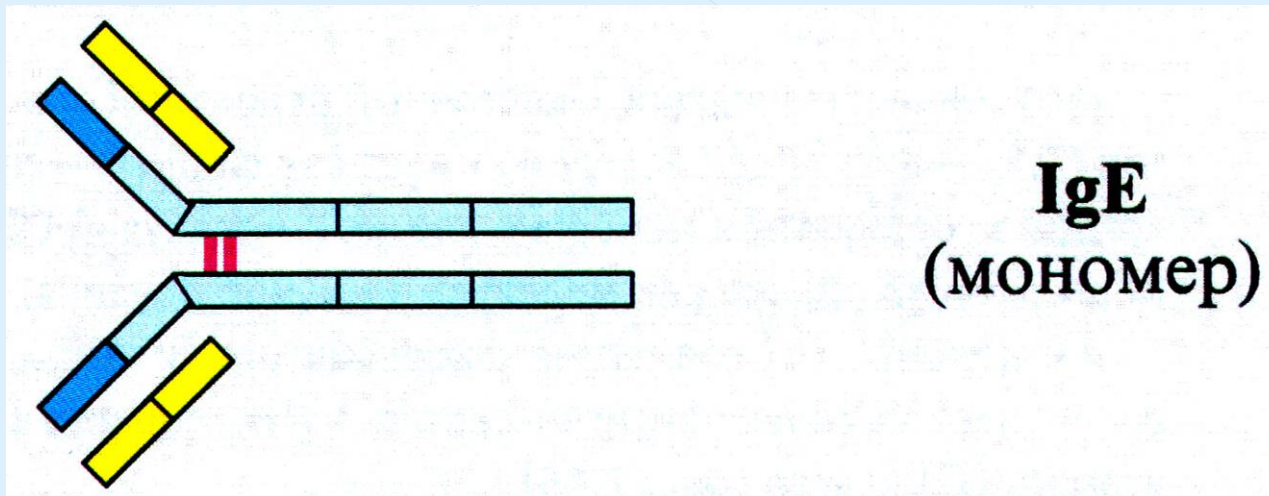
- Їх функція вивчена недостатньо.
- Практично повністю міститься в сироватці крові. Не зв'язує комплемент, не проходить через плацентарний бар'єр. Є рецептором попередників В-лімфоцитів.
- Виявляють у хворих з множинною мієломою і хронічним запаленням. Складають не більше 1% всіх імуноглобулінів.
- Мономер; 2 епітопзв'язуючі ділянки.

IgE

- Виконує функцію реагінів. Обумовлює алергійні реакції негайного типу (реакція I типу). Синтезується зрілими В-лімфоцитами і плазматичними клітинами переважно в лімфоїдній тканині бронхів і шлунково-кишкового тракту.
- Не зв'язує комплемент, не проходить через плацентарний бар'єр.

IgE

- Складають біля 0,002% всіх циркулюючих імуноглобулінів.
- Період напіврозпаду – близько 2 днів.
- Мономер; 2 епітопзв'язуючі ділянки.



Нормальні антитіла

- ◎ Антитіла, які постійно утворюються в організмі без антигенної стимуляції.
- ◎ Їх наявність свідчить про готовність макроорганізму до імунного реагування, а також про можливий віддалений контакт з антигеном.

Моноклональні антитіла

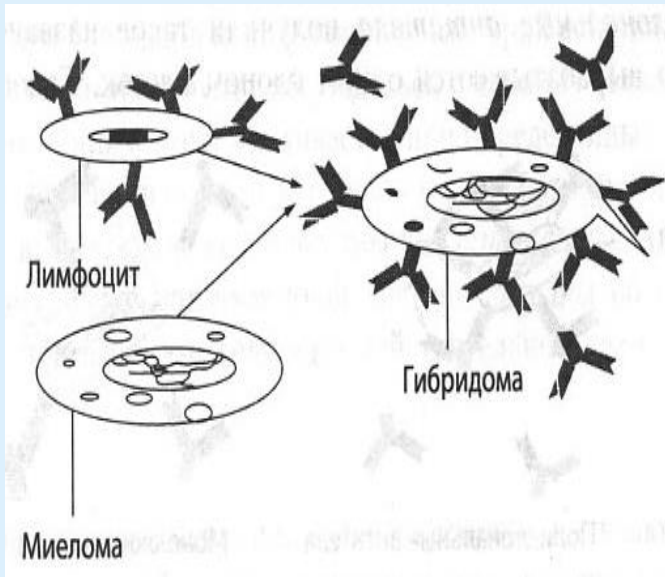
- Це антитіла з паратопом суворо визначеної специфічності, які є потомками певного клона В-лімфоцитів.

Моноклональні антитіла, що зв'язали молекули антигену

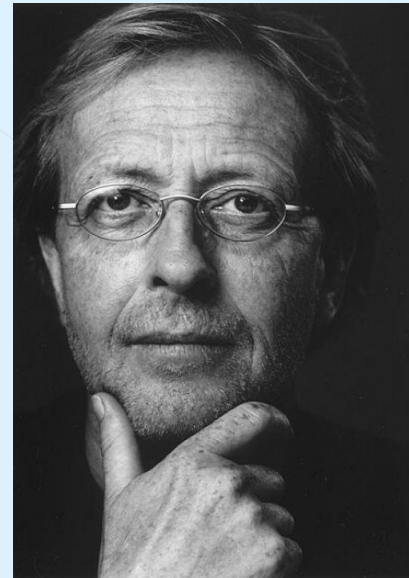


Гібридомні моноклональні антитіла

- Застосовують при створенні діагностичних і лікувальних імунобіологічних препаратів.



Гібридома



Жорж Келер

- **Гібридами** – клітини селезінки щурів або мишей (гризунів), які були змішані з людськими раковими клітинами мієломи. Клітини мієломи надають гібридомі здатність ділитися і рости в культурі. Їхній ріст може тривати теоретично безкінечно. Лімфоцити щура або миші забезпечують вироблення антитіл. Таку суміш клітин можна стимулювати за допомогою вірусу, електричного поля або поліетиленгліколя.

ДИНАМІКА АНТИТІЛОПРОДУКЦІЇ

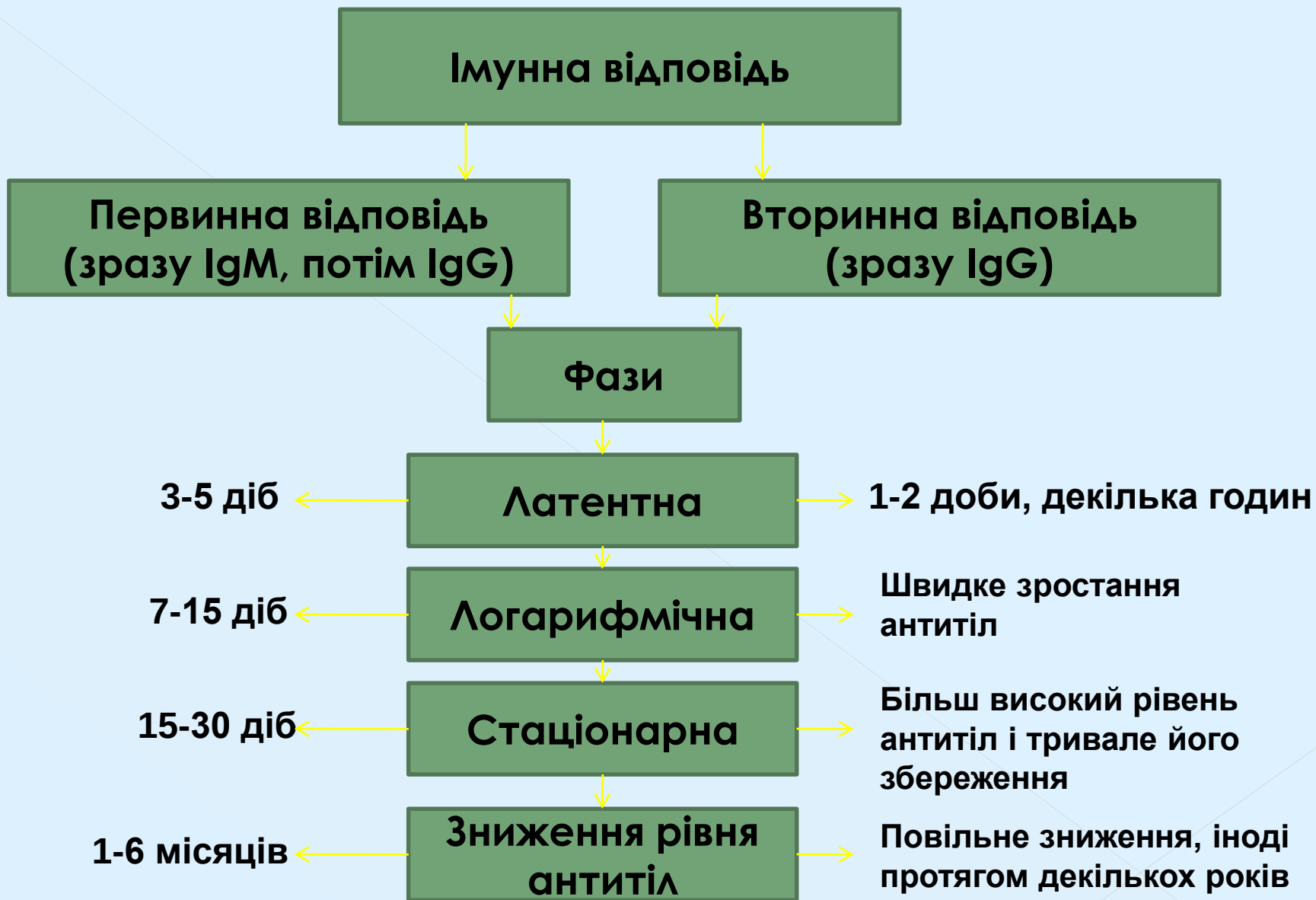
- **Здатність синтезувати антитіла макроорганізм набуває ще в ембріональному періоді: з 13-го тижня виникають В-лімфоцити, що синтезують IgM, які з 20-го тижня можна виявити в сироватці крові. З цього моменту в організмі розпочинається процес безупинної появи нових антитіло-продукуючих клітин з різною специфічністю, які формують вихідний базальний рівень антитіл, переважно ізотипу М (нормальні антитіла).**

ДИНАМІКА АНТИТІЛОПРОДУКЦІЇ

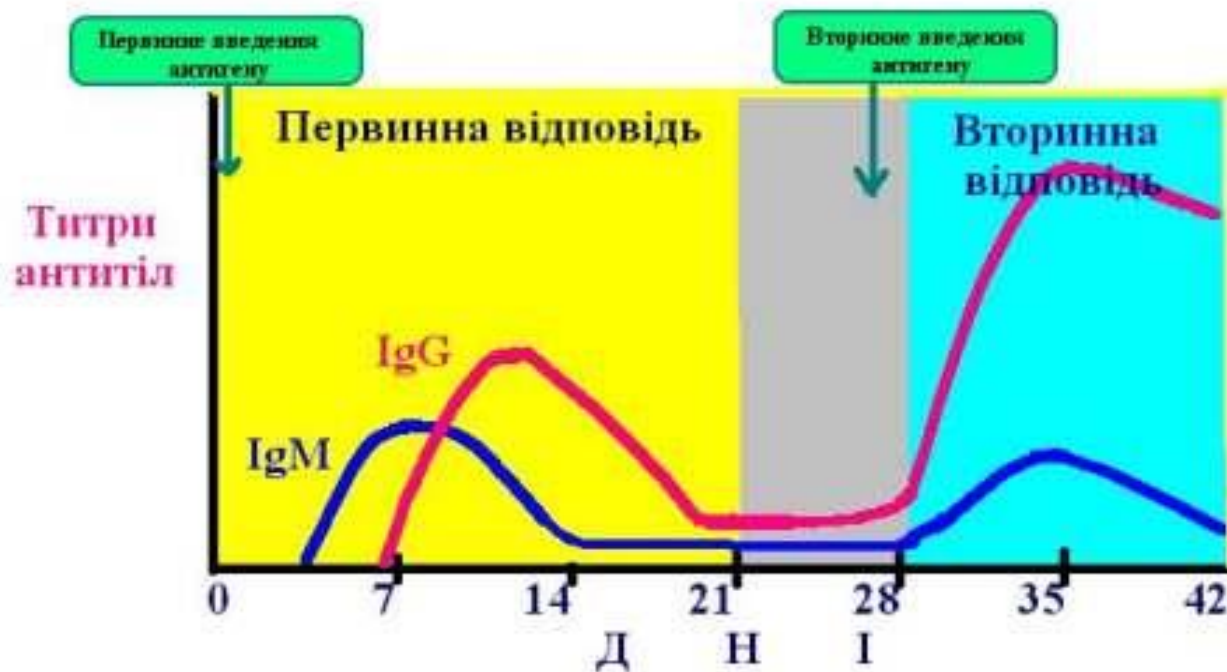
- В постембріональному періоді і в подальшому вміст імуноглобулінів в сироватці крові може суттєво змінюватись в залежності від віку і стану макроорганізму.
- При появі у внутрішньому середовищі макроорганізму антигену посилюється біосинтез специфічних антитіл, що досягається шляхом розмноження клонів антиген специфічних клітин-антитілопродуцентів.

ДИНАМІКА АНТИТІЛОПРОДУКЦІЇ

- **Антитілопродукція у відповідь на антигенний подразник має характерну динаміку. Виділяють латентну (індуктивну), логарифмічну, стаціонарну фази і фазу зниження.**
- **Динаміка антитілоутворення суттєво залежить від первинного або вторинного контакту імунної системи макроорганізму з антигеном.**



ПЕРВИННА І ВТОРИННА ГУМОРАЛЬНА ВІДПОВІДЬ

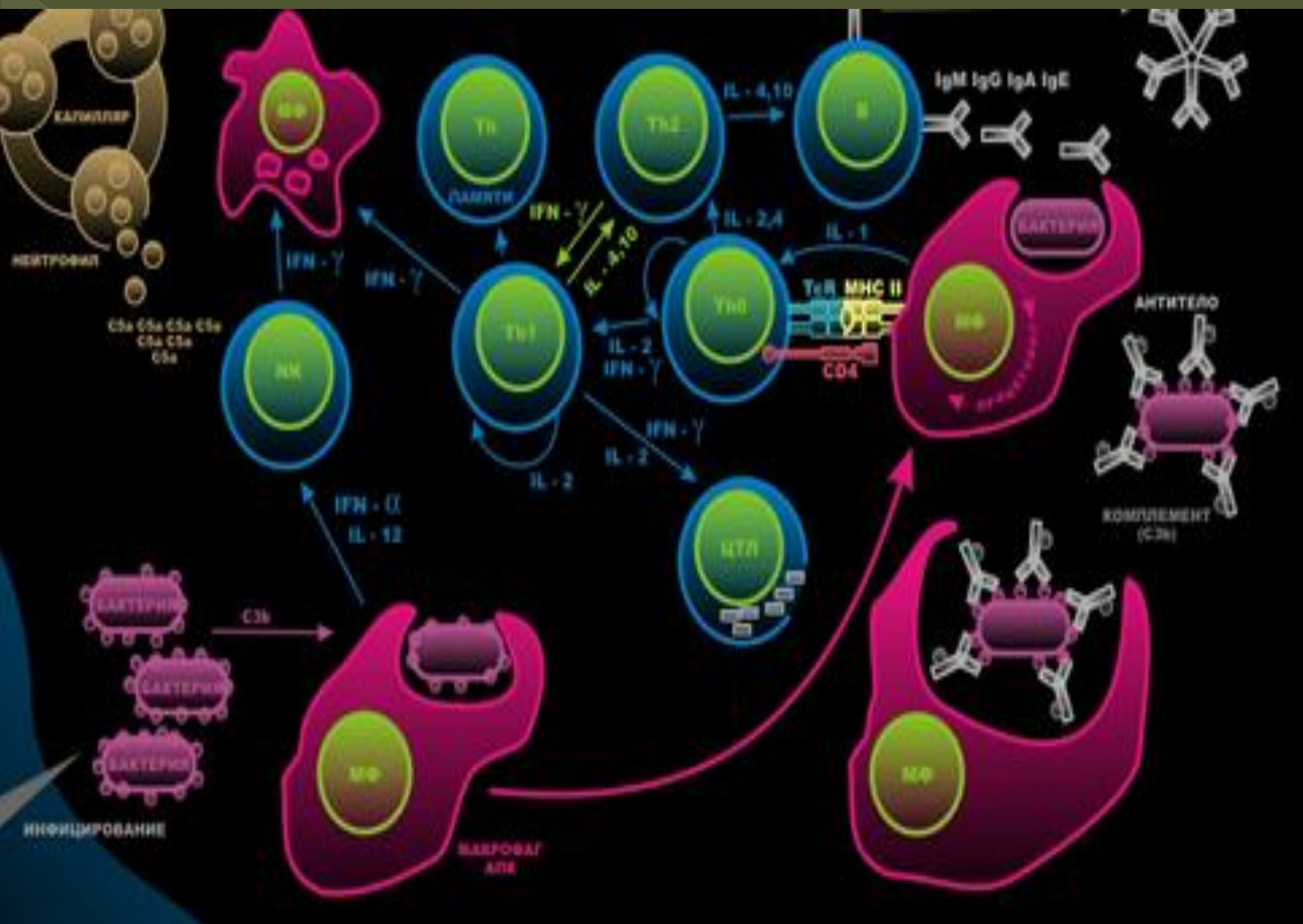


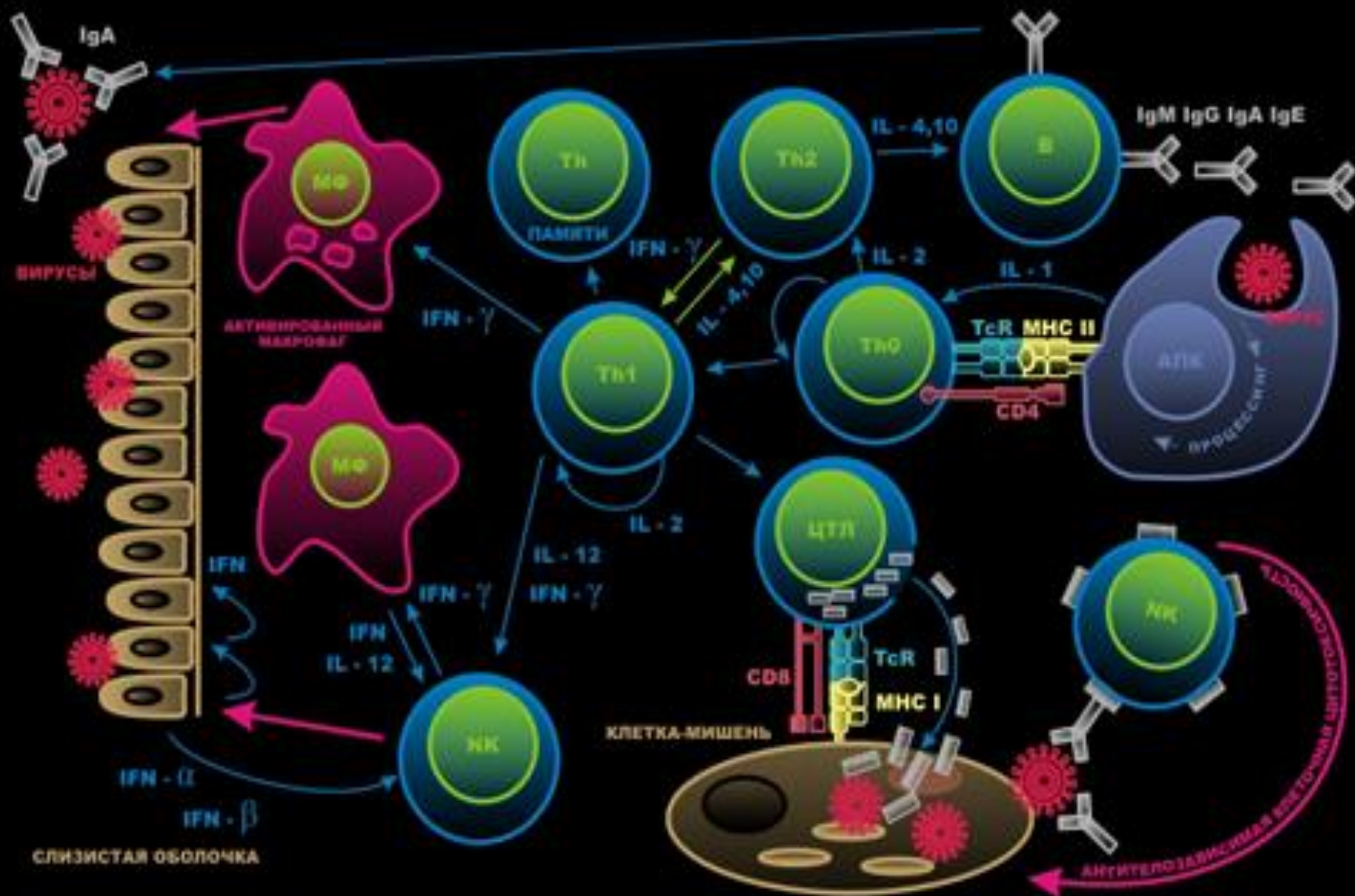
ДИНАМІКА АНТИТІЛОПРОДУКЦІЇ

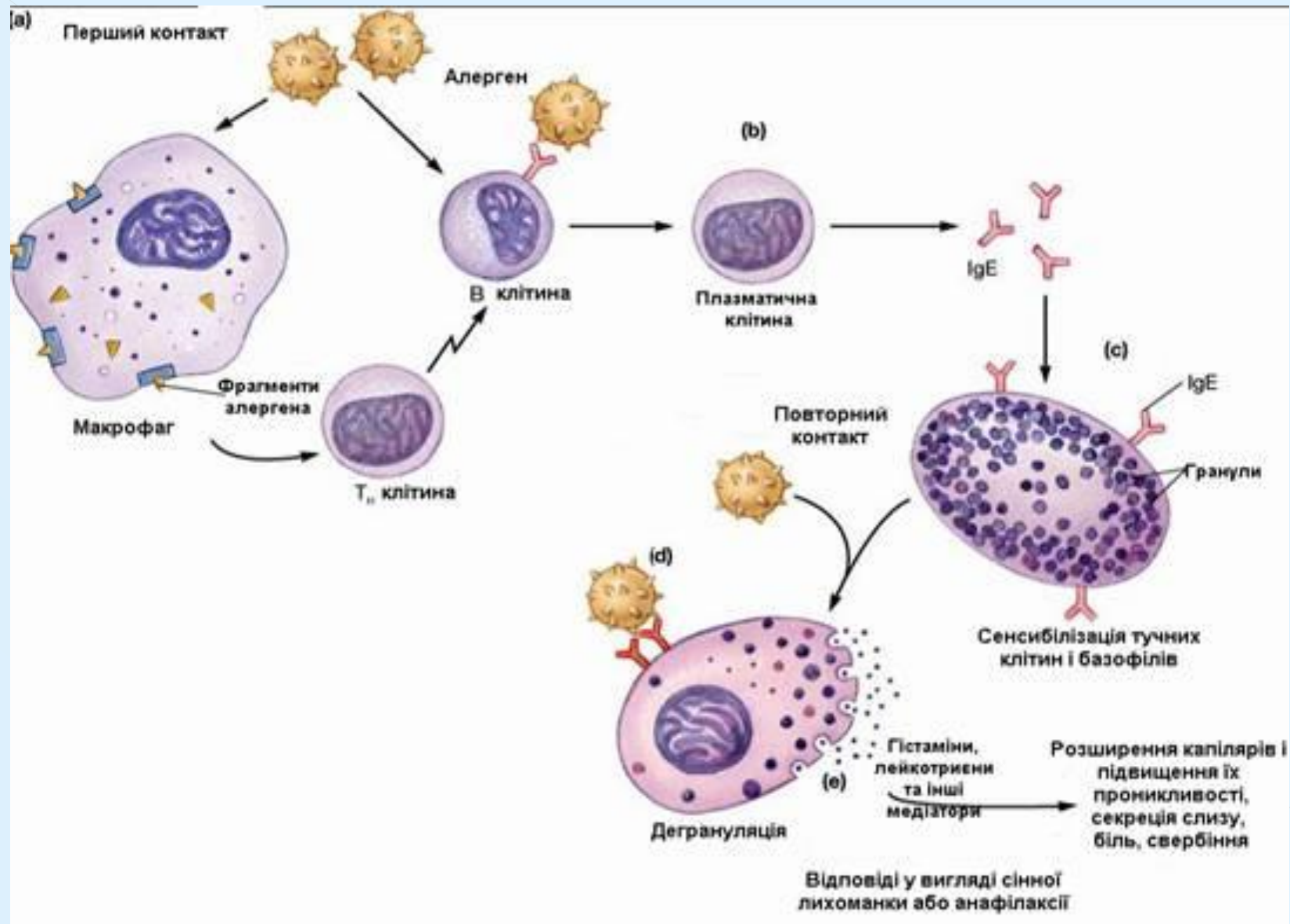
- ◎ **Динаміка та інтенсивність антитілоутворення в значній мірі залежать від імуногенності антигена (دوزи, способу і кратності його введення), а також від стану макроорганізму.**

РОЗВИТОК ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

- **Обумовлений механізмом міжклітинної кооперації імунокомпетентних клітин: АПК (антигенпрезентуючі клітини), Т-лімфоцити, В-лімфоцити.**
- **У розвитку гуморальної і клітинної імуноної відповіді можна виділити 4 стадії.**







ІМУНОЛОГІЧНА ПАМ'ЯТЬ

- ◎ **Імунологічна пам'ять** – це здатність організму людини або тварини реагувати швидше і з більшою силою на повторне введення антигену, яким він був імунізований раніше.
- ◎ Носіями імунологічної пам'яті є Т- і В-лімфоцити.

ІМУНОЛОГІЧНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ

- ◎ Явище протилежне імунологічній пам'яті – у відповідь на повторне введення антигену в організм, замість енергійного швидкого формування імунітету, проявляє ареакивність, не відповідає імунною реакцією, тобто є толерантним (терплячим) до введеного антигену.

ІМУНОЛОГІЧНА ТОЛЕРАНТНІСТЬ

- © **Імунологічна толерантність** - це специфічне пригнічення імунної відповіді після попереднього введення антигену.

ІМУНОПРОФІЛАКТИКА

- Метод індивідуального або масового захисту населення від інфекційних захворювань шляхом створення або посилення штучного імунітету.

ІМУНОТЕРАПІЯ

- Лікування інфекційних захворювань за допомогою імунопрепаратів.

Історія створення вакцин

- Введення невеликої кількості вірусу натуральної віспи під час вдиху через ніс чи безпосередньо завдяки кільком підшкірним ін'єкціям (варіоляція) для вироблення в організмі опірності захворюванню стали практикувати в X-XI ст. в Центральній Азії. Згодом таку практику було поширено по всьому світу: назальний спосіб введення все ширше застосовували в Азії та Африці, а підшкірні ін'єкції – в Європі.

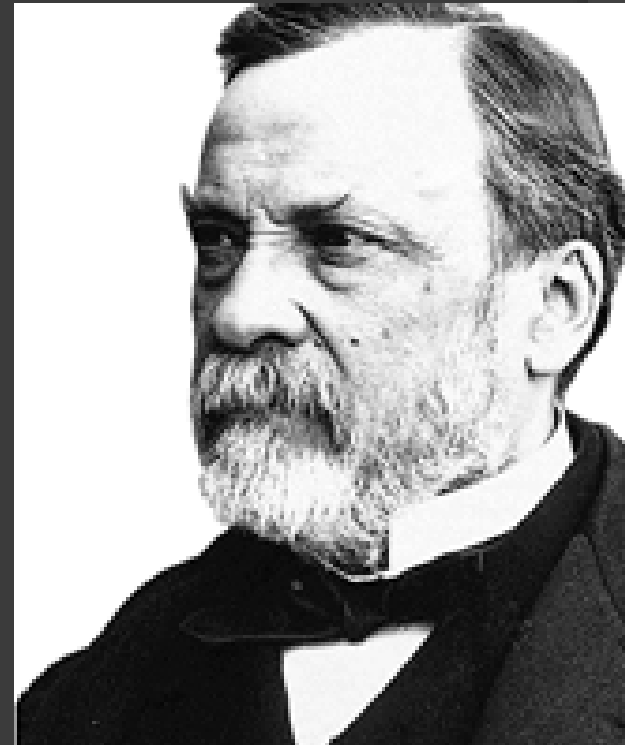
- У 1721 р. варіоляцію стали проводити в Англії. Саме в цій країні в 1798 р. Едвард Дженнер після вивчення випадку успішного захисту від натуральної віспи завдяки варіоляції вірусом коров'ячої віспи (нетяжкого захворювання) почав робити щеплення від натуральної віспи. Вони стали першими систематичними заходами боротьби із захворюванням за допомогою імунізації.



Едвард Дженнер

У 1885 р. Луї Пастер створив першу вакцину для захисту людини від сказу.

Анатоксини від дифтерії та правця стали застосовувати на початку ХХ ст., протитуберкульозну вакцину Кальметта – Герена (БЦЖ) – в 1927 р., поліовакцину Солка – в 1955 р., вакцини від кору та паротиту – в 60-х рр.



Луї Пастер

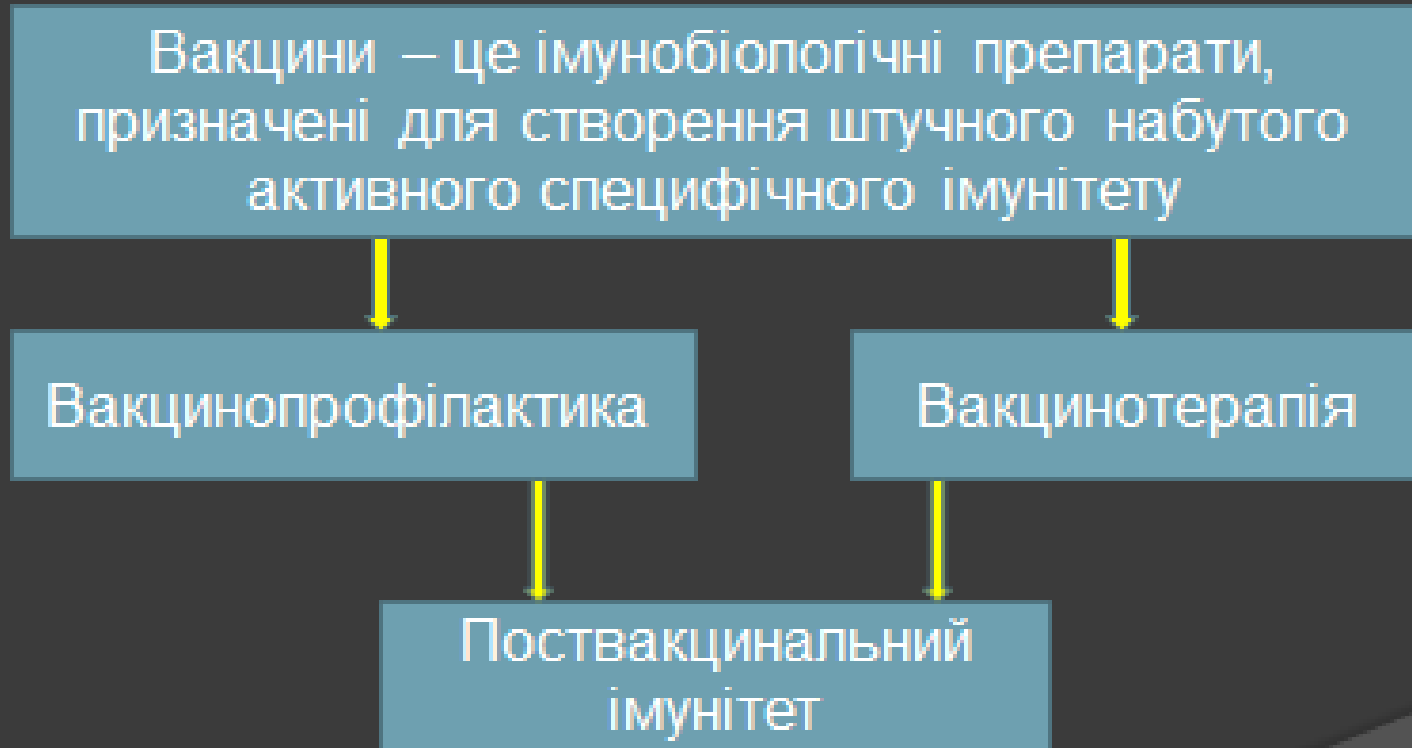
ВАКЦИНИ

Вакцини – це імунобіологічні препарати, призначені для створення штучного набутого активного специфічного імунітету

Вакцинопрофілактика

Вакцинотерапія

Поствакцинальний
імунітет



Класифікація вакцин

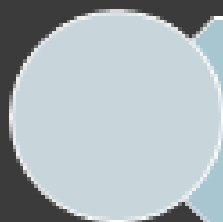
Для імунопрофілактики застосовують вакцини таких поколінь:

- ⊙ Вакцини I покоління: живі та убиті вакцини (корпускулярні).
- ⊙ Вакцини II покоління: хімічні вакцини і анатоксини (містять окремі фракції збудників або їх продуктів – суб'єдиничні вакцини).
- ⊙ Вакцини III покоління: рибосомальні, рекомбінантні (генноінженерні, векторні) вакцини.
- ⊙ Вакцини IV покоління: ще не впроваджені в медичну практику або на стадії впровадження (антиідіотипові, пептидні синтетичні вакцини, вакцини, що містять продукти МНС, ДНК та інш.).

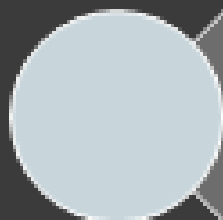
ЖИВІ ВАКЦИНИ

- Імунобіологічні препарати, що являють собою завис живих штамів мікроорганізмів (зокрема, бактерій, вірусів, рикетсій), які втратили вірулентність, але зберегли свої антигенні властивості.
- Прикладом живих вакцин можуть служити вакцини для профілактики кору, поліомієліту (, туберкульозу , паротиту. Живі вакцини випускаються в ліофілізованому виді (крім поліомієлітної).

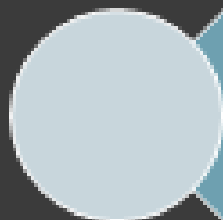
Методи одержання живих вакцин



Метод аттенуації



Добір (використання)
гетерогенних штамів
мікроорганізмів



Прямий добір штамів-мутантів з
залишковою вірулентністю, які
виникли внаслідок спонтанних
або індукованих мутацій

Метод аттенуації передбачає штучний
добір природних мутантів з послабленою
вірулентністю

Напрямки здійснення
аттенуації

Пасажі мікроорганізмів
через живильні
середовища

Пасажі мікроорганізмів
через живі об'єкти

УБИТІ (ІНАКТИВОВАНІ) ВАКЦИНИ

- ◎ Це імунобіологічні препарати, які готуються із інактивованих вірулентних штамів мікроорганізмів (зокрема, бактерій, вірусів).
- ◎ Такі вакцини є досить стабільними і безпечними, оскільки не можуть викликати реверсію вірулентності. Вони часто не вимагають збереження на холоді, що зручно в практичному використанні. Однак є ряд недоліків, зокрема, вони стимулюють більш слабку імунну відповідь і вимагають застосування декількох доз (бустерні імунізації).

- ⊙ Інактивовані вакцини містять або убитий цілий мікроорганізм (наприклад вакцина проти кашлюку, проти сказу, проти вірусного гепатиту А), або компоненти клітинної стінки чи інших частин збудника, як наприклад в ацелюлярній вакцині проти кашлюку, у менінгококовій вакцині.
- ⊙ Мікроорганізми інактивують фізичними (температура, радіація, ультрафіолетове світло) чи хімічними (спирт, формальдегід) методами. Такі вакцини реактогенні, застосовуються рідко.

АНАТОКСИНИ

- Це екзотоксини бактерій після певної обробки, які позбавлені токсичності, але зберегли свої антигенні та імуногенні властивості.
- Для одержання вакцин токсини найчастіше знешкоджують за допомогою формаліну.
- Анатоксини використовують для профілактики дифтерії, правця, ботулізму та ін.

ХІМІЧНІ ВАКЦИНИ

- Складаються з антигенів, одержаних із мікроорганізмів різними способами (зокрема, хімічними методами).
- До таких вакцин відносяться: полісахаридні вакцини (Менінго А+З, Акт-ХІБ, Пневмо 23, Тифим Ви), ацелюлярні протикашлюкові вакцини, вакцина проти черевного тифу і паратифу А і В.

КОМБІНОВАНІ ВАКЦИНИ

- (комплексні, асоційовані) – складаються з комплексу вакцин різних груп (ТАВґе, АКДП) або антигенів мікроорганізмів подібного чи спільного походження (паротит + кір + червона висипка; тривалентна поліомієлітна вакцина, пневмококова вакцина із 23 серотипів, менінгококова вакцина із 4 серотипів).

Ад'юванти

- Речовини, які неспецифічно посилюють імунну відповідь на антигени (є неспецифічними імуностимуляторами).

РЕКОМБІНАНТНІ (ГЕННОІНЖЕНЕРНІ) ВАКЦИНИ

Синтетичні
(суб'єдиничні)

Штучно
синтезований ген

Геном бактерій,
дріжджів, клітин
еукаріотів

Власне генно-
інженерні

Виділений від
мікроорганізму
ген

Геном
аттенуйованих
вірусів, бактерій

АНТИІДІОТИПОВІ ВАКЦИНИ

- **Антиідиотипові** – це вакцини, що містять антитіла проти тих антитіл, які виробив організм на певний антиген, тобто містять антиантитіла.
- **Ідіотип** – це антигенна детермінанта, яка визначається структурою активного центру антитіла і тому несе «внутрішній образ» детермінанти антигена.

РИБОСОМАЛЬНІ ВАКЦИНИ

- Містять рибосомальну фракцію, виділену з мікроорганізмів.
- Роль антигену виконують фрагменти клітинних мембран, зв'язані з рибосомами. Рибосоми є носіями антигену.

Вакцинотерапія

- Має місце за умов хронічного, кволого перебігу інфекційних захворювань. Запропонував цей метод Е.Райт у 1903р. З метою вакцинотерапії застосовують:
- **Убиті** (інактивовані) вакцини.
- **Полівалентні** вакцини (зокрема, ті, що містять антигени декількох видів збудників).
- **Анатоксини** (дуже рідко; зокрема, стафілококовий анатоксин).
- **Аутовакцини**. Є найбільш ефективними.

- Вакцинотерапія можлива за умов хронічного перебігу таких інфекційних захворювань: стафілококова і стрептококова інфекції, гонорея, бруцельоз, шигельоз, кандидоз, актиномікоз, хронічні захворювання, спричинені кишковою паличкою, синьогнійною паличкою.

Методи введення вакцин

- на шкірно,
- підшкірно,
- внутрішньошкірно ,
- внутрішньом'язово,
- внутривенно,
- через слизову оболонку носа,
- per os і т.д.).



Протипоказання щодо введення ВАКЦИН

1. Вагітним жінкам, особливо у 2-й половині вагітного періоду (мають тератогенну дію).
2. За умов гострих захворювань, лихоманки.
3. Алергійні стани.
4. За умов гострих захворювань шлунково-кишкового тракту.
5. За умов гострих і хронічних захворювань печінки і нирок.
6. За умов декомпесованих пороків серця та інших захворювань серцево-судинної системи.
7. За умов ендокринних порушень.
8. Захворювання крові.
9. Авітамінози та інш.

Ускладнення, що виникають після введення вакцин

- **Власне поствакцинальні ускладнення:** місцеві і загальні запальні реакції, анафілактичний шок, висипки, неврологічні розлади, ураження нирок та серцево-судинної системи, остеомієліти та інш.
- **Вторинні поствакцинальні ускладнення:** активація хронічних захворювань (туберкульоз, ревматизм, хронічні гепатити, хронічний шигельоз) і латентних інфекцій (частіше нейроінфекції), зараження на гепатит А, В, ВІЛ.

ІМУННІ СИРОВАТКИ

- Імунні сироватки – це імунобіологічні препарати, які містять специфічні антитіла, і призначені для створення штучного набутого пасивного специфічного імунітету.
- Метод лікування імунними сироватками отримав назву серотерапія.

Широко застосовуються *антитоксичні сироватки*: протидифтерійна, протиправцева, протиботулінічна та інші. Існують специфічні антитоксичні препарати при укусах отруйними зміями.

Препарати гамма-глобулінів (імуноглобулінів) використовуються також і у боротьбі з власне збудниками хвороб, зокрема, грипу, сибірки, кліщового енцефаліту, лептоспірозу, стафілококових інфекцій (особливо, стійких до антибіотиків) та інших.

Введення імунних сироваток небезпечно грізними ускладненнями, такими, як анафілактичний шок і сироваткова хвороба, тому їх вводять за спеціальною методикою з попередньою шкірною пробою.

Напрямки застосування імунних сироваток

Серопротілактика

Серотерапія

Сероідентифікація мікроорганізмів

Класифікація імунних сироваток за походженням

- **Гомологічні сироватки** – одержують із біологічних рідин одного і того ж виду організму (для людини – із плацентарної, абортівної, донорської крові).
- **Гетерологічні сироватки** – одержують із біологічних рідин інших видів організмів (для людини – із крові тварин, зокрема коней, віслюків, кроликів).

Методи очищення імунних сироваток від баластних речовин

Діаліз (видаляється
приблизно 50%
баластних речовин)

Діаферм
(видаляється
приблизно 80%
баластних речовин)

**Одержання
імуноглобулінів**
(практично відсутні
баластні речовини)

За специфічністю дії імунні сироватки поділяють на 3 групи

Антибактеріальні
сироватки
(діючий початок –
антимікробні антитіла)

Антивірусні сироватки
(діючий початок –
віруснейтралізуючі
антитіла)

Антитоксичні
сироватки
(діючий початок –
антитоксичні антитіла)