

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

ПРОГРАММА

вступительного экзамена в аспирантуру на направление

30.06.01 ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Профиль «Клиническая иммунология, аллергология»

История и методология биологии

История биологии как наука. Предмет истории биологии, ее основные функции и структура. Место истории биологии в системе научного знания.

Развитие науки как целостный процесс. Основное содержание познавательного процесса. Формы развития науки. Понятие научно-исторической формации.

Первобытный интеллект. Особенности мышления первобытного человека. Возникновение объясняющего (причинного) интеллекта. Знания о живой природе у первобытного человека.

Знания о живой природе в ранних рабовладельческих государствах.

Причины и предпосылки возникновения биологии как науки: общечеловеческие, социальные и гносеологические.

Биология античности. Взгляды античных ученых на предмет сущности и происхождения жизни, представления об анатомии и физиологии человека, о систематике растений и животных.

Биология средних веков. Представления ученых о сущности жизни, органической эволюции, происхождении жизни. Типологическая концепция вида. Представление о естественной системе живого мира. Телеологическая парадигма и парадигма антропоцентризма.

Биология эпохи Возрождения. Роль великих путешествий в пополнении биологических коллекций.

Биология буржуазного общества. Возникновение профессиональной науки. Организация первых научных обществ, академий, обсерваторий и журналов. Научные экспедиции, их цели и задачи.

Систематика – главная наука биологии XVII – XVIII вв. Изобретение дихотомического ключа и бинарной номенклатуры. Представления о природе вида. Типологическая и биологическая концепции вида. Значение трудов систематиков долинныевского периода. Значение трудов К. Линнея для современной систематики.

Систематика постлинеевского (неклассического) периода.

Применение микроскопа в биологических исследованиях. Изучение микроорганизмов и тонкого строения растений и животных. Становление и развитие эмбриологии. Становление сравнительной анатомии, палеонтологии и стратиграфии. Возникновение и значение ламаркизма. Изобретение ахроматического микроскопа (Эйлер) и становление цитологии в первой половине XIX в. Значение клеточной теории в науке XIX века. Возникновение дарвинизма. Значение дарвинизма для науки XIX в. Дарвинизм и кризис систематики во второй половине XIX в.

Развитие физиологии, биохимии и биофизики. Возникновение экологии как самостоятельной научной дисциплины. Возникновение генетики.

Биология эпохи НТР. Основные черты развития науки XX века. Двадцатый век как эпоха НТР (НТП). Ускорение развития науки. Дифференциация. Формирование пограничных наук. Связь науки и производства, науки и идеологии. Новая форма апологетики.

Особенности развития науки в СССР. Феномены Н.И. Вавилова и Т.Д. Лысенко.

Общие представления о научной методологии. Предмет методологии науки, ее цели и задачи. Структура методологии. Методология как технология научного поиска и как наука о

процессе познания. Представления о методике и методе. Гносеология. Базовые принципы методологии: объективности, познаваемости, диалектического характера процесса познания и практики, как основы познания и критерия истины.

Сущность эмпирического уровня научного познания и его структура.

Чувственное познание. Первичное теоретическое осмысление (дискурсивная обработка). Наблюдение как специально организованное чувственное познание действительности.

Эксперимент как метод эмпирического исследования. Преимущества и недостатки экспериментального метода по сравнению с наблюдением. Полевой и лабораторный разновидности эксперимента, их сравнительная характеристика. Моделирование как особая разновидность эксперимента. Требования, предъявляемые к эксперименту.

Проблема факта.

Сущность теоретического уровня научного познания и его структура. Формы логического познания: понятие, суждение и умозаключение.

Основные законы формальной логики: закон тождества, противоречия, исключенного третьего и достаточного основания. Методика ведения дискуссии. Основные логические процессы: обобщение, абстрагирование, идеализация, формализация, анализ и синтез, индукция и дедукция.

Представление о теории как о методе. Понятие парадигмы. Значение парадигм для развития науки.

Проблема, гипотеза и теория как формы научного познания.

Современные проблемы биологии

Современные проблемы систематики. Принципы линнеевской систематики.

Задачи современной систематики. Численная фенетика. Хеннигова кладистика. Современная кладистика: паттерн кладистика, генофилетика, новая филогенетика.

Причины изменения парадигмы и методологии систематики на рубеже XIX-XX веков. Формулировка новейшей задачи систематики, ее роль в познании мира. Постулаты и методология численной фенетики. Теоретические и практические недостатки данной концепции. Теоретическая база и методология хенинговой кладистики.

Современные школы систематики. Причины многообразия школ современной кладистики. 2. Характеристика новейших направлений в систематике: а) паттерн-кладистика; б) генофилетика; в) «новая» филогенетика.

Мегасистематика. Эволюция взглядов на систему царств живого. Содержание и критика филогенетической схемы Уиттекера. Причины изменения подходов к классификации высоких таксонов. Обоснование введения новых таксономических категорий: доминионов и империй. Сравнительная характеристика империй клеточных и неклеточных организмов. Характеристика доминионов клеточных организмов: а) археобактерии; б) настоящие бактерии; в) ядерные.

Молекулярная биология. Краткая история зарождения, предметная область и задачи молекулярной биологии.

Геномика – учение о строении и функционировании генома: предмет и задачи науки. Проблемы понятия генома. Задачи определения и методика оценки минимального размера генома. Эволюция размера генома; ее связь с ростом функциональной активности и сложности организмов.

Особенности строения генома неклеточных организмов. Геном археобактерий как исходный тип строения генома. Особенности строения генома настоящих бактерий: гипотеза активного нуклеоида, оперонная организация генома. Специфика организации генома ядерных организмов: С-парадокс, хроматин, хромосомы. Концепции позднего и раннего происхождения интронов.

Экспрессия генов у неклеточных организмов на примере бактериофагов. Активация генов у прокариотических организмов. Репрессия генов у прокариотических организмов. «Амфотерные» регуляторы транскрипции. Гипотезы, объясняющие избыточность генома ядерных: концепция паразитической и альтруистичной ДНК. Общая схема экспрессии генов. Особенности экспрессии генов у неклеточных организмов. Механизм регуляции активности генов у прокариотических организмов.

Причины сложности экспрессии генов у ядерных. Представления о природе и механизме

функционирования вторичных мессенджеров. Комбинаторная природа факторов транскрипции: механизм взаимодействия белков в регуляторном комплексе, представления о роли и природе энхансеров и сайленсеров. Механизм регуляции активности генов на этапе транскрипции.

Посттранскрипционное регулирование активности генов: сплайсинг, транспорт и депонирование РНК. Роль депонирования РНК в эмбриогенезе многоклеточных. Регуляция экспрессии генов на этапе трансляции. Посттрансляционное регулирование экспрессии генов: модификация и сплайсинг белков.

Современная экология и глобальные экологические проблемы

Проблемы предмета экологического знания: экстенсивный путь развития «Экологии», проблема экологизации научного знания. Принципы и методология экологических исследований.

Проблемы аутоэкологии. Понятие жизненного цикла организма. Компоненты жизненного цикла: размер организма, скорость роста и развития, размножение, соматические особенности.

Модель идеального жизненного цикла. Представление о компромиссном жизненном цикле. Явление компенсации.

Ресурсы адаптации, их классификация по Тилману.

Проблемы концепции экологической ниши. Экологическая ниша и экологическая лицензия. Перекрытие экологических ниш. Динамика экологической ниши в пространстве и онтогенезе.

Адаптации: явление, формы, относительность. Понятие адаптации.

Экологические группы организмов. Типы питания организмов. Питательная ценность организмов. Экологическая ниша и экологическая лицензия. Жизненные формы организмов.

Достижения популяционной экологии. Численность популяции: изменчивость или стабильность. Теории численности популяций. Циклы и квазициклы. Регуляция численности популяций.

Генетика популяций. Модели генетической структуры популяции: островная и ее варианты, лестничная и «изоляция расстоянием». Правила генетической структуры популяций. Генетическая система популяций во времени и пространстве.

Хищничество: понятие и типы хищников. Ширины спектра питания. Переключение и оптимальная диета. Теорема пороговой ценности. Функциональный и численный ответ хищника на рост численности жертвы. Динамика системы хищник-жертва.

Внутривидовая конкуренция. Внутривидовая конкуренция и регуляция численности популяции. Межвидовая конкуренция. Логистическая модель межвидовой конкуренции. Принцип конкурентного исключения. Сосуществование видов: гипотеза лимитирующего сходства. Модель дифференциального использования ресурсов Тилмана.

Научные основы урбанистики (экология города). Энергопотребление и функционирование городских экосистем. Проблемы охраны окружающей среды, связанные с ростом городов и промышленного производства.

Агроэкология. Экологические основы управления агроландшафтами. Компоненты агроэкосистемы. Экологические аспекты интенсификации земледелия. Адаптивная система ведения сельского хозяйства.

Экологические основы управления агроландшафтами. Компоненты агроэкосистемы. Энергопотребление, функционирование и биопродуктивность агроэкосистем. Экологические аспекты интенсификации земледелия. Адаптивная система ведения сельского хозяйства. Окружающая среда: фундаментальные понятия, проблемы и аспекты изучения. Научные основы охраны окружающей среды. Понятие «здоровье человека». Экологические риски. Законы взаимоотношения «человек-природа». Пути решения проблем сохранения окружающей среды. Социальный обмен веществ. Антропогенный материальный баланс. Антропогенные воздействия на потоки энергии и круговорот веществ. Классификация антропогенных воздействий. Понятие загрязнения окружающей среды. Виды загрязнителей. Экологические кризисы и экологические революции.

Методология охраны окружающей среды. Мониторинг окружающей среды. Оценка качества окружающей среды. Нормирование загрязняющих веществ. Моделирование природных процессов. Прогноз и прогнозирование в природопользовании.

Охрана окружающей среды. Предотвращенный экологический ущерб: общие положения и

методология оценки. Экологическая аттестация и паспортизация. Экологическая экспертиза.

Проблемы охраны растительных ресурсов. Проблемы охраны животных ресурсов. Проблемы охраны почвенных ресурсов.

Учение о биосфере

Понятие о биосфере - области распространения жизни. Единство и целостность биосферы. Методологическое значение учения о биосфере для охраны природы, в решении проблем и развитии методов прикладной экологии. Место учения о биосфере в системе естественных наук.

Границы современной биосферы. Физико-химические параметры, определяющие распространение жизни.

Современные параметры живого вещества: биомасса и продуктивность организмов суши и моря, видовое разнообразие прокариот и эукариот, интегральные показатели биологического круговорота в биосфере. Глобальные функции живого вещества в биосфере: энергетическая, концентрационная функция, средообразующая, деструктивная, транспортная.

Учение В.И. Вернадского о биосфере, космологический смысл учения. Эволюционные изменения интегральных характеристик биосферы. Современные представления об изменении биомассы и биологической продуктивности живого вещества в ходе эволюции. Изменение энергетической структуры биосферы, накопление в ней энергии. Связь энергетической структуры биосферы и процессов совершенствования биоэнергетических систем. Изменение информационного "фонда" биосферы: увеличение биологической информации, накопление информации в биокосных и биогенных образованиях. Этапы развития биологического круговорота элементов, повышение его интенсивности в ходе эволюции жизни и биосферы. Сопряженная эволюция абиотических и биотических компонентов среды. Саморегуляция биосферы и биосферные адаптации.

Последовательность и продолжительность основных этапов истории биосферы, изменения в характере фаун и флор.

Влияние эволюции живого вещества на газовый состав атмосферы. Гипотезы о возникновении атмосферы Земли, изменение газового состава атмосферы в истории Земли. Взаимовлияние газового состава атмосферы, процесса эволюции живых организмов и теплового режима планеты.

Гипотезы о происхождении гидросферы Земли, свойства первичного океана. Роль живых организмов в формировании химического состава океана в докембрии. Изменение химизма океана в связи с эволюцией жизни в фанерозое. Биокосная природа современного океана: биогеохимические процессы в океане, участие процессов жизнедеятельности в дифференциации свойств водной толщи, в образовании илов, в миграции макро- и микроэлементов. Зональность в накоплении биогенных осадков мирового океана.

Эволюция осадкообразования в связи с эволюцией жизни. Абиогенный этап осадкообразования. Этапы осадкообразования в связи с эволюцией живого вещества. Прямое и косвенное влияние процессов жизнедеятельности на осадкообразование. Биогеохимические доказательства участия живых организмов в образовании осадочных пород докембрия. Процессы взаимодействия материи и энергии биосферы с внутренней энергией Земли, веществом глубинного происхождения.

Выход живых организмов на сушу и ее биогенное преобразование. Поверхностные воды и илы как биокосные системы; роль растений и микроорганизмов в формировании физико-химических и химических свойств вод. Разнообразие илов, биогеохимические механизмы их образования. Биокосная природа коры выветривания и водоносных горизонтов литосферы, разнообразие их свойств и связь с процессами жизнедеятельности и почвообразования. Биокосная природа почв: Связь почвообразования с эволюцией высших растений и преобразованиями биологического круговорота веществ. Биогеохимические и биоэнергетические закономерности функционирования биогеоценозов.

Космические и планетарные предпосылки эволюции жизни и биосферы. Принципы и критерии периодизации истории биосферы. Понятие об эволюционно-биосферной формации.

Взаимосвязь истории природы и истории общества. Воздействие древнего человека на экосистемы Земли. Экологические последствия древнего земледелия и скотоводства. Техногенная

трансформация экосистем. Состояние живого вещества в современной биосфере.

Физическая организованность современной биосферы. Естественный физический фон Земли. Солнечно-земные связи и биосфера. Биологическое действие электромагнитных полей. Биогенные механизмы регуляции спектрального состава солнечного света. Энтропия, тепловое излучение Земли и биосфера. Биологическое действие УФ излучения. Ионизирующие излучения. Техногенные физические (энергетические) загрязнения биосферы.

Химическая организованность современной биосферы. Основные закономерности биогенной, физико-химической, механической, техногенной миграции химических элементов в биосфере. Биогеохимические циклы элементов в биосфере, глобальные циклы углерода, кислорода, азота, фосфора, кальция, тяжелых металлов. Антропогенные нарушения глобальных циклов миграции химических элементов в биосфере.

Направленность развития современной биосферы. Понятие единства человека и природы по В.И. Вернадскому, учение о ноосфере. Проблема сохранения биоразнообразия, нарушения глобальных биогеохимических циклов веществ в биосфере и их последствия. Концепция коэволюции человека и биосферы. Анализ альтернативных путей возможной эволюции биосферы: остановка технического прогресса и возврат к автотрофным механизмам существования, замена биосферы техносферой, переселение на другие планеты и др.

Большой практикум «Иммунология»

Введение в иммунологию. Основные требования к иммунологическому эксперименту. Правила работы в иммунологической лаборатории.

Оценка функций иммунной системы у животных и человека. Требования к эксперименту *in vivo* (лабораторные животные, их линии и условия содержания; виварий; число животных в опытных и контрольной группах; межлинейные различия; пол; длительность эксперимента). Линии и виды животных с врожденными нарушениями функций иммунной системы. Генная инженерия млекопитающих как подход для разработки и изучения моделей иммунопатологических процессов.

Особенности работы в системе *in vitro* (экспериментальные модели, адекватность экстраполяции получаемых данных на систему *in vivo*).

Исследование функций иммунной системы у человека, возможности и ограничения.

Основы планирования научных исследований в иммунологии (анализ литературы; постановка цели и задач исследования; математическая обработка результатов; оформление результатов в виде научных публикаций). Виды научных публикаций и требования к их оформлению. Научная литература по иммунологии, основные журналы, поиск информации, реферативные журналы, компьютерные базы журнальных статей.

Знакомство с топографией органов и тканей иммунной системы мыши или крысы; выделение тимуса, селезенки, лимфатических узлов и других органов; получение периферической крови. Приготовление клеточных суспензий тимуса, селезенки, лимфатических узлов, пейеровых бляшек. Приготовление клеточной суспензии костного мозга. Приготовление препаратов для анализа миелограммы. Приготовление суспензии перитонеальных клеток. Определение абсолютного числа лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови. Определение концентрации гемоглобина гемиглобинцианидным методом. Знакомство с устройством и работой с микроскопом и камерой Горяева. Определение числа ядросодержащих клеток в суспензиях органов лимфомиелоидного комплекса. Определение жизнеспособности клеток в суспензиях в тесте с трипановым синим. Приготовление и окраска мазков периферической крови и клеточных суспензий. Методика расчета абсолютного содержания числа ядросодержащих клеток в тимусе, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге и других органах. Заполнение таблицы распределения числа ядросодержащих клеток в различных органах иммунной системы мышей или крыс.

Методы иммунизации мышей и крыс для моделирования гуморального и клеточноопосредованного иммунного ответа. Приготовление суспензии эритроцитов барана и определение числа клеток в ней. Оценка выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана по локальной воспалительной реакции в стопе у мышей или крыс. Определение числа антителообразующих клеток в селезенке и лимфатических узлах

мышей или крыс методом локального гемолиза в геле агарозы по Эрне. Получение сыворотки крови у лабораторных животных. Определение титра антител к эритроцитам барана в сыворотке крови животных в реакции активной гемагглютинации. Определение титра антител к эритроцитам барана в сыворотке крови животных в реакции активного гемолиза. Определение титра комплемента в реакции иммунного гемолиза.

Экспериментальное моделирование реакций трансплантат против хозяина и хозяин против трансплантата при трансплантации клеток селезенки. Оценка выраженности реакций трансплантационного иммунитета в эксперименте.

Оценка функций фагоцитирующих клеток периферической крови и резидентных (тканевых) макрофагов. Ориентирующие (скринирующие) показатели. Интегральные тесты. Оценка отдельных стадий фагоцитоза и функций фагоцитирующих клеток. Оценка фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов периферической крови человека с использованием формализированных эритроцитов барана. Особенности постановки данного теста у лабораторных животных, оценка фагоцитарной активности нестимулированных перитонеальных клеток. Исследование фагоцитарной активности клеток регионарного и отдаленного лимфатического узлов в условиях подкожной иммунизации. Оценка фагоцитарной активности клеток костного мозга и селезенки. Компьютерный анализ результатов исследования фагоцитоза. Методы оценки системы мононуклеарных фагоцитов, основанные на регистрации клиренса из крови меченных корпускулярных и коллоидных антигенов.

Модели, основанные на индукции асептического воспаления в брюшной полости. Оценка стадий воспалительной эмиграции и фагоцитарной активности перитонеальных клеток при индукции воспаления.

Оценка кислородозависимых механизмов микробицидности фагоцитирующих клеток в вариантах НСТ-теста и реакции люминолзависимой хемилюминисценции. Регистрация продукции оксида азота как одного из основных механизмов микробицидности.

Методы проточной лазерной цитометрии при оценке микробицидности, экспрессии молекул адгезии и других функций фагоцитирующих клеток.

Методы исследования миграции и хемотаксиса фагоцитирующих клеток.

Использование модуляторов сигнальных путей и ингибиторов при оценке функций фагоцитирующих клеток.

Оценка продукции цитокинов фагоцитирующими клетками.

Понятие о серологических реакциях и количественных иммунохимических методах, их использование в биологии.

Реакции, основанные на феноменах агглютинации, преципитации, лизиса, нейтрализации; метод локального гемолиза в геле агарозы для определения числа антителообразующих клеток по Эрне, варианты постановки реакции преципитации в геле, реакция гемагглютинации. Определение общей гемолитической активности белков системы комплемента методом 50% гемолиза. Определение компонентов комплемента.

Методы, основанные на использовании меченных изотопами, ферментами и люминисцентными красителями антител и антигенов на примере реакции иммунофлюоресценции, радиоиммунного конкурентного анализа в жидкой фазе (РИА) и твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Определение концентрации иммуноглобулинов G, A и M в сыворотке крови и других биологических жидкостях методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Анализ результатов данной реакции с помощью калибровочной кривой и с использованием регрессионного анализа (расчеты на компьютере). Другие варианты количественной преципитации. Определение иммуноглобулинов в секретах слизистых и других биологических жидкостях методом иммуноферментного анализа.

Долабораторная оценка состояния иммунной системы. Иммунологический анамнез и анкетирование. Медицинская документация. Методологические подходы к оценке функций иммунной системы человека в историческом плане в нашей стране и за рубежом. Интегральные показатели, характеризующие состояние отдельных звеньев иммунной системы у человека.

Оценка результатов иммунологических исследований у людей. Понятие об иммунограмме, основные правила ее интерпретации, основные показания к иммунологическому исследованию в

клинике, алгоритм патогенетического иммунологического заключения по иммунограмме. Медицинские стандарты по оценке функций иммунной системы. Основные показания к расширенному иммунологическому обследованию.

Компьютерный анализ результатов иммунологического обследования с помощью матричного статистического метода, методика расчета индексов, характеризующих состояние основных звеньев иммунной системы.

Особенности забора крови у людей для иммунологического исследования. Основные требования безопасной работы с кровью и другими биологическими жидкостями людей. Методика общего анализа крови людей. Нормальные гематологические показатели и интерпретация их изменений. Особенности и основные различия по гематологическим показателям капиллярной и венозной крови.

Выделение мононуклеарных клеток периферической крови в градиенте плотности фикокол-верографин (по Вбум). Определение популяций и субпопуляций лимфоцитов человека методами фенотипирования с помощью моноклональных антител. Метод проточной лазерной цитометрии. Цитохимические иммуноферментные методы (конъюгаты антител с щелочной фосфатазой и пероксидазой).

Оценка концентрации IgG, IgA, IgM, общего IgE, подклассов IgG в сыворотке (плазме) крови и других биологических жидкостях. Определение секреторного компонента и секреторной формы IgA. Определение аллерген-специфических антител класса IgE. Оценка концентрации цитокинов в крови и биологических жидкостях. Определение белков острой фазы воспаления и провоспалительных маркеров. Оценка общей гемолитической активности белков системы комплемента и его отдельных компонентов.

Оценка нарушений функций иммунной системы с помощью методов, основанных на культивировании клеток (оценка пролиферации и апоптоза лимфоцитов, продукции цитокинов в культурах, экспрессии генов цитокинов и др.).

Оценка функций фагоцитирующих клеток.

Оценка функций NK- и NKT-клеток.

Дополнительные иммунологические методы при инфекционных и паразитарных заболеваниях, злокачественных образованиях лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, болезнях крови, кроветворных органов и отдельных нарушениях, вовлекающих иммунный механизм, других формах иммунопатологии.

Оценка функциональной активности субпопуляций Т- и В-лимфоцитов в реакции бласттрансформации лимфоцитов. Смешанная культура лимфоцитов. Оценка продукция цитокинов в культурах. Моделирование в культуре межклеточных взаимодействий. Методические подходы к изучению механизмов активации иммунокомпетентных клеток (антигенспецифическая активация, активация митогенами и лектинами, супреантигенами, антирецепторными антителами против компонентов Т- и В-клеточного антигенраспознающего комплекса, ионофорами, ФМА и др.; методы регистрации индуцированных изменений). Основные метаболические и мембранные изменения при активации иммунокомпетентных клеток. Воспроизведение различных форм иммунного ответа в системе *in vitro*.

Пролиферация иммунокомпетентных клеток. Молекулярные и молекулярно-генетические изменения в клетках в различные фазы клеточного цикла. Методы изучения клеточного цикла и пролиферации иммунокомпетентных клеток. Метод проточной лазерной цитофлюорометрии в изучении активации, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Молекулярные и молекулярно-генетические изменения при дифференцировке иммунокомпетентных клеток, методические подходы к ее изучению.

Методы фракционирования клеточных суспензий лимфоидных органов, получение суспензий Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций лимфоидных клеток (выделение на нейлоновой вате, комплементзависимый цитолиз, иммуномагнитные бусы, проточная лазерная цитометрия и др.).

Основные экспериментальные модели для оценки процессов антигеннезависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов из ранних клеток-предшественников. Модели оценки пострадиационного восстановления числа Т- и В-лимфоцитов из ранних предшественников. Методы *in vitro*. Экспериментальные подходы с использованием нокаута генов и трансгенных животных.

Культуры иммунокомпетентных клеток *in vivo* (адоптивный перенос сингенных Т- и В-лимфоцитов) и *in vitro* для оценки взаимодействий клеток в различных формах иммунного ответа. Методы получения длительно поддерживаемых клонов иммунокомпетентных клеток и изучения их цитокинового профиля. Современные молекулярно-генетические методы в экспериментальной иммунологии (варианты цепной полимеразной реакции и др.).

Методы экзогенного и эндогенного колониобразования для определения числа стволовых кроветворных клеток (подробный разбор методов с практическим подсчетом числа макроскопических колоний на готовых препаратах селезенки мышей и подсчет типов колоний на готовых гистологических срезах).

Принципы серологического и клеточного типирования антигенов гистосовместимости мыши и человека. Постановка микроцитотоксической реакции в камерах Терасаки. Варианты смешанной культуры лимфоцитов. Цепная полимеразная реакция в типировании по главному комплексу гистосовместимости

Экспериментальная иммунофармакология и иммунотоксикология. Принципы доклинического испытания новых лекарственных препаратов. Перечень обязательных иммунологических тестов для доклинического испытания любого нового лекарственного препарата. Оценка специфической иммуностропной активности новых лекарственных соединений на доклиническом этапе. Исследование иммуномодулирующей активности новых препаратов на уровне клинических испытаний.

Имунотоксикология. Исследование иммунотоксического действия различных соединений.

Методы компьютерного анализа результатов иммунологических исследований. Работа с пакетами программ для статистического анализа результатов на IBM-совместимых компьютерах. Работа с электронными базами литературы и с Internet.

Иммунология репродукции

Предмет и задачи иммунологии репродукции. История основных научных представлений о беременности как «парадоксе иммунологии» и репродуктивных факторов, ассоциированных с процессами гестации. Оплодотворение яйцеклетки. Формирование «Детского места», морфогенез эмбриона с последующим ростом и дифференцировкой плода. Персистенция генетически чужеродного материала в организме матери. Экспрессия отцовских антигенов на клетках плаценты и плода, как возможная причина иммунного распознавания фетоплацентарной структуры и ее элиминирования. Механизмы гестации, сохранения естественного полуаллогенного трансплантата, использование некоторых регуляторных и эффекторных функций иммунной системы матери для стимуляции процессов, определяющих трофику всего фетоплацентарного комплекса.

Ауто-, изо-, аллоантигены и их значение для функционирования мужской репродуктивной сферы. Гематотестикулярный барьер как структура, препятствующая аутоиммунизации. Мужское бесплодие, вызванное патологией гематотестикулярного барьера. Иммуноблоттинг, как современный инструмент в идентификации антигенов сперматозоидов. Классификация поверхностных и внутриклеточных антигенов, их номенклатура.

Отличие антигенов сперматозоидов от антигенов семенной плазмы. Пять основных групп от антигенов семенной плазмы, физико-химическая характеристика, номенклатура. Экспериментальные модели аутоиммунного орхита, клиническая картина травматического аутоиммунного орхита. Антиспермальные антитела и их роль в процессе оплодотворения у женщин. Семенная плазма как иммунодепрессивный агент, связь белков семенной плазмы с местной иммунодепрессией в женском и мужском половых трактах, роль для репродукции.

Классификация и химическая структура антигенов фолликулярной жидкости, фолликулярных клеток яйценосного холмика и лучистого венца, прозрачной зоны (*zona pellucida*) и поверхностные антигены яйцеклетки. Функции и значение антигенов созревающего фолликула и яйцеклетки. Антитела к антигенам яйцеклетки как фактор иммунного регулирования процессов фертильности в норме и патологии.

Плацента как сложный, многофункциональный орган репродукции. Структура и функции плаценты, типы плацент у разных видов позвоночных и человека. Представительство антигенов системы МНС на поверхности клеток плаценты, их распределение и структурные особенности.

Значение экспрессии антигенов МНС на клетках трофобласта для иммунного распознавания и реализации эффекторных механизмов лимфоцитов матери. Антигены плаценты как структуры, определяющие иммуотрофические влияния со стороны иммунокомпетентных клеток матери. Феноменология и физиологические аспекты трофобластных HLA-G молекул. Молекулярно-генетические аспекты механизмов экспрессии молекул HLA-G в период развития экстраэмбриональных тканей. Основные негормональные рецепторы трофобластной мембраны. Ретровирусная и онкогенная экспрессия на трофобластной поверхности.

Структурно-функциональная характеристика макрофагов плаценты, их распространение и основные цитокины. Большие гранулярные NK-подобные клетки децидуальной оболочки и метриальных желез. Функциональная и фенотипическая характеристика гранулярных клеток метриальной железы (GMG). $\delta\gamma$ T-клетки децидуально-плацентарного комплекса. Феноменология антигенного распознавания $\delta\gamma$ T-клеток децидуально-плацентарного комплекса.

Характеристика и химическая структура антигенов амниона, их связь с антигенами трофобласта и значение в процессах гестации.

Дифференцировочные стадиоспецифические антигены эмбриона, их структура, функциональное предназначение и динамика экспрессии. Связь эмбриональных антигенов с антигенами неопластических образований. Присутствие антигенов главного комплекса гистосовместимости на поверхности эмбриона и способность данных антигенов влиять на механизм иммунного распознавания в период ранних сроков беременности.

Характеристика антигенов МНС и минорных локусов. Динамика экспрессии аллоантигенов в зависимости от срока беременности и дифференцировки клеток плода. Характеристика аллоантигенов различных генетических систем крови человека и связь их экспрессии с возможностью возникновения резус-конфликта или конфликта по системе АВО. Значение стадиоспецифических антигенов плода во взаимоотношениях мать-плод. Механизмы, способствующие сенсibilизации материнского организма фетальными антигенами и возможные последствия этой сенсibilизации. Роль плаценты, как селективного гистобарьера.

Видоспецифические антигены прозрачной зоны и сперматозоидов как маркеры, определяющие только внутривидовое оплодотворение. Механизм капситаии сперматозоидов, структуры, определяющие предзиготную селекцию сперматозоидов яйцеклеткой. Антитела к сперматозоидам и специфическим рецепторам прозрачной зоны и их регуляторная функция процессов оплодотворения.

Характеристика местного иммунитета урогенитального тракта женщины. Иммунокомпетентные клетки и функциональная активность лимфоцитов слизистой. Макрофаги и IgA как основные эффекторы в процессах иммунного элиминирования чужеродных сперматозоидов. Физиологические и патофизиологические аспекты.

Механизмы сенсibilизации полуаллогенного плода и внезародышевых образований. Трансплацентарный транспорт и его роль в антигенном распознавании чужеродных структур фетоплацентарного комплекса. Плацентарные гормоны и белки зоны беременности как факторы протекции генетически чужеродного плода. Классификация и характеристика гормонов беременности и белков, ассоциированных с процессами гестации. Иммунокомпетентные клетки плаценты и децидуальной оболочки матки, их особенности, популяционный и субпопуляционный состав, функциональная активность. Цитокины плаценты как регуляторы иммунных реакций в зоне контакта крови с ворсинчатым трофобластом. Функциональная характеристика цитокинов плаценты. Иммунная система как физиологический регулятор инвазии трофобласта. Иммуотрофическая теория Вегмана.

Иммунный статус беременных женщин в динамике роста и развития плода и плаценты. Характеристика центральных и периферических органов иммунитета беременных, основные морфологические изменения лимфатических узлов матки. Тимус и его функция при беременности. Изменения гуморального звена иммунитета в динамике беременности. Функциональная активность T-клеток и клеточно-опосредованных иммунных реакций в динамике физиологически протекающей беременности, роль блокирующих антител и гуморальных факторов плаценты. Спонтанные аборты иммунного генеза, роль антигенов плода и внезародышевых образований. Плацентарная недостаточность, значение эндокринной и секреторной активностей плаценты.

Специфические методические приемы для оценки иммунного статуса беременных,

иммунотерапевтические мероприятия при гемолитической болезни новорожденных и невынашивании.

Общая характеристика центральных и периферических органов иммунной системы доношенных новорожденных. Функциональная активность клеток неспецифической резистентности системы фагоцитарных моноцитов и гранулоцитов. Критические физиологические этапы периода новорожденности. Антитела и другие факторы иммунной системы грудного молока в становлении иммунной системы новорожденного. Т-лимфоциты и гуморальный иммунитет. Основные показатели иммунного статуса новорожденного.

Иммунопатология и иммунотерапия.

Основные понятия. Патология иммунной системы, классификация. Экспериментальные животные как объект моделирования иммунопатологических процессов. Использование разных видов и линий экспериментальных животных в иммунопатологическом эксперименте. Линии и виды животных с врожденными нарушениями функций иммунной системы. Генная инженерия млекопитающих как подход для разработки и изучения моделей иммунопатологических процессов. Требования к содержанию экспериментальных животных. Основные требования к экспериментально-биологической клинике. Стандарты по качеству экспериментальных животных по микробному фактору и требования к их содержанию. Питомники и центры экспериментально-биологических моделей. Основные требования к иммунопатологическому эксперименту *in vivo*. Цели и задачи эксперимента. Моделирование отдельных элементов иммунопатологических реакций в системе *in vitro*, требования к эксперименту. Эксперимент с клетками человека в системе *in vitro*. Использование мышей SCID для культивирования иммунокомпетентных клеток человека в системе *in vivo*.

Общая и экспериментальная аллергология.

Аллергия, определение понятия. Взаимоотношение аллергии и иммунитета. Аллергические и псевдоаллергические реакции. Аллергические заболевания. История аллергологии, вклад отечественных ученых в развитие аллергологии (Ш.Рише и П. Портье, К. Пирке, М. Артюс, Г.П. Сахаров, Сиротинин Н.Н., Богомолец А.А., АдоА.Д.). Эпидемиология аллергических заболеваний в России и зарубежных странах. Причины роста аллергических заболеваний.

Этиология аллергических заболеваний и реакций. Аллергены. Их классификация. Неинфекционные экзоаллергены. Их виды и роль. Комплексные аллергены. Инфекционные аллергены. Их виды. Роль вирусов, бактерий и грибов в этиологии аллергических реакций. Роль реактивности организма в патогенезе аллергических заболеваний. Патогенез аллергических реакций. Патогенетические классификации аллергических реакций Cooke; А.Д. Адо; Gell и Coombs. Три стадии и общий патогенез аллергических реакций по А.Д. Адо. Сравнительная характеристика аллергических реакций немедленного и замедленного типов. Реагиновый тип аллергии: характеристика антител, иммунологических механизмов, особенности медиаторного обеспечения, основные патофизиологические и клинические проявления. Цитотоксический тип аллергии: характеристика антител, иммунологических механизмов, особенности медиаторного обеспечения, основные патофизиологические проявления. Иммунокомплексный тип аллергии: характеристика антител, иммунологических механизмов, особенности медиаторного обеспечения, основные патофизиологические и клинические проявления. Основные клинические формы аллергии немедленного типа, их характеристика. Атопии и анафилаксия. Экспериментальные феномены анафилаксии, их патогенез. Анафилактический шок у экспериментальных животных и человека. Сравнительная характеристика и патогенез. Аллергия замедленного типа: характеристика клеток-эффекторов, иммунологических механизмов, особенностей медиаторного обеспечения, основные патофизиологические и клинические проявления. Основные клинические формы аллергии замедленного типа, их патогенез. Общие принципы лабораторной диагностики аллергических реакций. Особенности лабораторной диагностики разных типов аллергии. Общие принципы и типологические особенности терапии аллергических заболеваний. Оценка аллергенных свойств различных соединений в эксперименте на животных. Условия проведения эксперимента (предварительные данные о веществе, растворители, исследуемые дозы, экспериментальные животные и др.). Выявление аллергенных свойств соединений при различных путях их поступления в организм. Эпикутанная сенсibilизация. Конъюнктивальная проба.

Ингаляционное введение. Пероральное введение. Методы выявления сенсibilизации. I. Тесты in vivo. 1. Оценка анафилактической активности в реакции общей анафилаксии (анафилактический шок). 2. Кожные тесты: активная кожная анафилаксия; пассивная кожная анафилаксия; реакции гиперчувствительности замедленного типа на мышцах; реакции гиперчувствительности на морских свинках и крысах; реакции иммунных комплексов; метод накожных аппликаций. 3. Конъюнктивальная проба. II. Методы in situ- сокращение изолированной гладкой мускулатуры. III. Тесты in vitro. Реакция непрямого дегрануляции тучных клеток. Реакция торможения миграции макрофагов. Псевдоаллергические реакции (тест Шор). Определение уровней аллергических антител. Парааллергические феномены, их экспериментальное моделирование и патогенез. Эндотоксиновый шок.

Аутоиммунные заболевания и их экспериментальное моделирование.

Классификация, этиология и патогенез аутоиммунных заболеваний. Аутоиммунные заболевания у человека, их краткая характеристика. Экспериментальные и врожденные аутоиммунные болезни у животных. Врожденные аутоиммунные болезни животных (мышь линии NZB, мышь (NZB x NZW) F1, куры тучной линии Obese, врожденные аутоиммунные заболевания у других животных). Экспериментальные индуцированные аутоиммунные реакции и заболевания (экспериментальный аллергический энцефаломиелит, экспериментальные невриты, экспериментальный орхит, экспериментальный тиреоидит, экспериментальный сиалоаденит, экспериментальные гломерулонефриты, модели ревматоидного артрита, адьювантный артрит, экспериментальная тяжелая миастения, экспериментальная аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунные поражения органов пищеварения и др.). Особенности их патогенеза, экспериментальная терапия и характеристика моделей...

Экспериментальные модели иммунодефицитных состояний.

Модели врожденных иммунодефицитных состояний. Патология иммунной системы у бестимусных животных, SCID-мышей, животных с врожденными изолированными дефектами отдельных звеньев иммунной системы. Экспериментально индуцированные дефекты отдельных звеньев иммунной системы. Иммунология стресса и экспериментальной травмы.

Экологическая иммунология.

Экологическая иммунология как наука, изучающая действие экологических факторов на иммунную систему. Методы скрининга нарушений функций иммунной системы, иммунокоррекции, иммунореабилитации и иммунопрофилактики в экологически неблагоприятных регионах. Иммуноэкологические исследования с использованием экспериментальных животных.

Иммунология и иммунопатология инфекций.

Взаимоотношения микроорганизмов с макроорганизмом. Микроорганизмы нормальной микрофлоры, их значение. Патогенные и условно патогенные микроорганизмы. Оппортунистические инфекции. Понятие о патогенности и вирулентности микроорганизмов. Факторы патогенности. Суперантигены как факторы патогенности, их влияние на иммунную систему. Методы иммунологического типирования микроорганизмов. Методы специфической иммунодиагностики инфекций. Особенности и механизмы противоинфекционного иммунитета при разных формах вирусных, бактериальных, паразитарных инфекций. Механизмы уклонения микроорганизмов от иммунной системы, подавление иммунной системы хозяина, инфекционная иммунопатология. Методы иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекций. Экспериментальное моделирование инфекций. Требования к лаборатории и виварию. Инфекции иммунной системы. Экспериментальные модели синдрома приобретенного иммунодефицита у животных.

Реакции трансплантационного иммунитета и их экспериментальное моделирование.

Основные понятия, терминология. Генетические законы трансплантации и главный комплекс гистосовместимости. Реакции хозяина против трансплантата (РХПТ) и трансплантат против хозяина (РТПХ). Механизмы реакций трансплантационного иммунитета. Формы РХПТ:

первичный ответ (first-set), вторичный ответ (second set), феномен "белого трансплантата" (white graft) и их механизм. Адоптивный перенос реакций трансплантационного иммунитета, феномен иммунологического усиления. Экспериментальные модели реакции трансплантат против хозяина. Аллогенные, полуаллогенные и ксеногенные химеры. Гомологическая болезнь. Значение реакции трансплантат против хозяина. Способы ее предотвращения. Моделирование реакций трансплантационного иммунитета *in vitro*. Смешанная культура лимфоцитов, ее варианты. Оценка различных типов цитотоксичности, изотопные и неизотопные (иммуноферментный и пр.) варианты. Взаимодействие клеток при реакциях трансплантационного иммунитета. Основные методы типирования гистосовместимости. Современные проблемы трансплантации. Особенности развития иммунных реакций при пересадке органов и тканей иммунной системы, костного мозга. Трансплантация почки, сердца, других органов. Иммунологические аспекты трансфузиологии (переливание крови, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов). Современные методы иммунологического мониторинга в трансплантологии. Методы подавления реакций трансплантационного иммунитета.

Радиационная иммунология.

Действие ионизирующего излучения на иммунную систему. Радио-чувствительность различных клеток иммунной системы. Иммунологические аспекты лучевой болезни. Особенности трансплантации кроветворной ткани при лучевой болезни. Кинетика восстановления клеточных популяций при летальной и сублетальной формах острой лучевой болезни. Отдаленные последствия радиационного воздействия на иммунную систему. Последствия радиационного повреждения стромы тимуса и других лимфоидных органов. Радиационные химеры, условия получения, понятие о клеточном химеризме, идентификация. Особенности воздействия малых доз радиации на иммунную систему.

Иммунология опухолей.

Основные понятия, терминология. История онкоиммунологии, вклад отечественных ученых (Л.А. Зильбер, Г.И. Абелев, Ю.С. Татаринев). Современные представления об этиологии и патогенезе новообразований. Онкогены и неопластические заболевания. Онкогенные ретровирусы. Протоонкогены здоровых клеток и их биологическая роль. Механизмы прогрессии опухолевых клонов. Понятие об опухолевоспецифических антигенах. Естественная противоопухолевая резистентность и формы иммунного ответа на опухоль. Роль Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, нормальных киллеров, лимфокинактивированных киллеров и др. Иммунорегуляторные нарушения при опухолях. Экспериментальные модели канцерогенеза и их использование для изучения взаимодействия опухолей и иммунной системы. Цитостатическое и цитотоксическое действие опухолевых клеток на клетки иммунной системы. Иммунодефициты, иммуносупрессия и опухоли. Иммунологические изменения при опухолях различной природы. Иммунологические изменения у онкологических больных. Понятие о современных методах лечения опухолей (хирургическое лечение, радиотерапия, химиотерапия и др.) и их влиянии на иммунную систему. Иммунокоррекция и иммунореабилитация онкологических больных. Методы иммунотерапии опухолей. Использование иммунологических методов для диагностики опухолей. Иммунопролиферативные заболевания, их иммунологическая диагностика, методы иммунотерапии и иммунокоррекции. Экспериментальные модели иммунопролиферативных заболеваний

Экспериментальная иммунофармакология и иммунотоксикология.

Основные понятия. Принципы доклинического испытания новых лекарственных препаратов. Перечень обязательных тестов для доклинического испытания любого нового лекарственного препарата. Оценка специфической иммунотропной активности новых лекарственных соединений. Тесты первого и второго уровня на доклиническом этапе. Исследование иммуномодулирующей активности новых препаратов на уровне клинических испытаний. Иммунотоксикология. Исследование иммунотоксического действия различных соединений.

Стереоспецифические взаимодействия

Предмет, задачи, методы

Дается обоснование науки о стереоспецифических взаимодействиях. Обозначается предмет исследования, цель, основные задачи курса, методы, позволяющие раскрыть основное содержание науки. Определяются основные литературные источники. Формируется терминологическая база.

История науки о стереоспецифических взаимодействиях.

Раскрываются основные этапы формирования представлений о диагностике и аналитике в биологии и медицине. Даются базовые знания о предпосылках, диалектике и логике совершенствования знаний о исторической и научной значимости аналитических исследований.

Структурные компоненты аналитических систем.

Даются представления о возможных компонентах аналитических систем биологической и небологической природы.

Классификация методов стереоспецифического анализа.

Раскрываются принципы и структурная организация аналитических систем.

Итогом изучения первого раздела является формирование у студентов понимания сущности явления стереоспецифического взаимодействия и роли биологически активных макромолекул в обеспечении жизненных процессов. Особое значение имеет формирование понимания возможности использования природно детерминированных свойств биологических макромолекул в биоинженерии.

Стереоспецифичность

С позиций структурно-функциональной организации биологически активных макромолекул рассматриваются базовые основы специфичности и проблем, связанных с её реализацией (неспецифичностью). Рассматриваются понятия молекулярного и конформационного соответствия, возможные причины, влияющие на специфику связывания.

Реагенты аналитических систем.

Рассматриваются возможные «участники» аналитических систем, соединения, реагентные комплексы, диагностические конъюгаты, полимерные материалы. Раскрываются их определяющие свойства и методы синтеза с учетом индивидуальных свойств и особенностей технологий.

Раскрываются методы, разновидности, аппаратное обеспечение, структура и форматная аранжировка, значение и методы интерпретации результатов иммуноферментного анализа. Области применения и возможные проблемы. Достоинства и недостатки. Обсуждается значение явления стереоспецифики в реализации метода.

Иммунофлуоресцентный анализ.

Содержание темы раскрывается по схеме предыдущей темы.

Проточная цитофлуориметрия.

Содержание темы раскрывается по схеме предыдущей темы.

Неинструментальные системы стереоспецифического анализа.

Раскрывается понятие неинструментальной аналитики. Обсуждаются вопросы, связанные с многообразием видов и форматных аранжировок аппаратно независимых аналитических систем, их достоинства и недостатки, сферы применения и уникальные возможности. Перспективы развития.

«НАНО» в стереоспецифической аналитике.

Раскрываются понятия «нанопроцесс» и «нанообъект». Рассматриваются возможности нанотехнологий и свойства наночастиц. Формируются знания о мультиплексном анализе и свойствах квантовых точек с позиций использования имеющихся знаний в стереоспецифической аналитике.

Литература

Основная

1. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Избранные труды. Иммунология. Учебник. М.: Издательский Дом «МАГИСТР-ПРЕСС», 2011. 421 с.

Дополнительная

1. Большой практикум по иммунологии: уч. пособие / И.А. Кондратьева и др. М.: Изд. Академия, 2004. 272 с.

2. Ройт А. Иммунология: Пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл (Roitt Ivan, Brostoff J., Male D.). М.: Мир, 2000. 592 с.

3. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник / А.А. Ярилин - М.: Медицина, 1999. 608 с.

4. Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. Иммунологические основы акушерской патологии. М.: Медицина, 1984, 192 с.

5. Талвар Дж.П. Иммунология контрацепции: Пер.с англ. М: Медицина, 1983, 192 с.

6. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции В 2 т. Т.1. Екатеринбург: УрО РАН. 2002. 430 с.

7. Ширшев С.В. Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции В 2 т. Т.2. Екатеринбург: УрО РАН. 2002. 585 с.

8. Ширшев С.В. Механизмы иммунного контроля процессов репродукции. Екатеринбург: УрО РАН. 1999. 381 с.

9. Ширшев С.В. Иммунология материнско-фетальных взаимодействий. Екатеринбург: УрО РАН. 2009, 582 с.

10. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммунитет беременной женщины. М.: Медицинская книга, 2003. 226 с.