

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
Учреждение образования  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**УТВЕРЖДАЮ**

Первый проректор, профессор

И.Н.Мороз



Рег. № УД-Я

2023  
636/2023 /к.

**Контрольный  
экземпляр**

**МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В  
ИММУНОПАТОЛОГИИ**

Учебная программа учреждения образования курса по выбору  
по учебной дисциплине «Медицинская генетика» для специальностей:

1-79 01 01 «Лечебное дело»

1-79 01 02 «Педиатрия»

Учебная программа курса по выбору составлена на основе учебной программы «Медицинская генетика», утвержденной 08.10.2018, регистрационный № УД-Л.636/1819/уч.

### СОСТАВИТЕЛИ:

М.В.Белевцев, доцент кафедры детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», к.б.н., доцент;

А.В.Солнцева, заведующий кафедрой детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор

### РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

кафедрой детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»  
(протокол № 06 от 05.12.2022);

методической комиссией педиатрических дисциплин учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»  
(протокол № 1 от 20.01.2023);

методической комиссией терапевтических дисциплин учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»  
(протокол № 1 от 24.01.2023)



## ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

«Молекулярно-клеточные технологии в иммунопатологии» – это курс по выбору, который углубленно изучает вопросы, трансляционной медицины при патологиях, связанных с нарушениями функционирования иммунной системы.

Учебная программа курса по выбору «Молекулярно-клеточные технологии в иммунопатологии» направлена на изучение новейших научных данных в области молекулярной генетики, биотехнологии, генной инженерии, клеточной иммунотерапии.

Цель изучения курса по выбору «Молекулярно-клеточные технологии в иммунопатологии» состоит в формировании компетенций, способствующих изучению современных механизмов формирования иммунопатологических заболеваний и ознакомления с современными возможностями применения клеточной биотехнологии в лечении данных заболеваний.

Задачи изучения курса по выбору состоят в формировании и совершенствовании у студентов научных знаний о:

клеточном, гуморальном, врожденном и приобретенном иммунитете; изучении основных концепций молекулярно-генетического патогенеза иммунологических заболеваний;

овладении методами иммунодиагностики и оценки иммунного статуса; овладении методами иммунокоррекции при иммунодефицитных состояниях в детском возрасте.

Преподавание и успешное изучение курса по выбору «Молекулярно-клеточные технологии в иммунопатологии» осуществляется на базе приобретенных студентом знаний и умений по разделам учебных дисциплин:

Микробиология, вирусология, иммунология. Иммунный статус человека. Иммунопатология. Иммунодефициты.

Клиническая иммунология, аллергология. Иммунопатогенез болезней иммунной системы организма. Клиническая иммунология.

В результате изучения курса по выбору «Молекулярно-клеточные технологии в иммунопатологии» студент должен

**знать:**

основные молекулярно-генетические механизмы развития заболеваний; основы строения и функционирования иммунной системы;

формы специфического иммунитета; значение иммунологической памяти и иммунологической толерантности;

виды взаимодействия иммунокомпетентных клеток в иммунном ответе; кластеры дифференцировки основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток;

основные группы дефектов гуморального звена иммунитета; основы иммунологической и генетической диагностики первичных иммунодефицитов;

функциональные тесты в иммунологии;

основные клинические проявления иммунопатологических состояний;

**уметь:**

правильно интерпретировать результаты исследований ДНК, РНК и белков в биологическом материале.

**владеть:**

методами молекулярно – генетических исследований. Интерпретацией результатов секвенирования, включая секвенирование нового поколения.

**Всего** на изучение курса по выбору отводится 54 академических часа. Распределение аудиторных часов по видам занятий: 35 часов практических занятий; 19 часов самостоятельной работы студента.

Промежуточная аттестация проводится в соответствии с учебным планом по специальности в форме зачета (11<sup>1</sup>/12<sup>2</sup> семестр).

---

<sup>1</sup> Для специальности 1-79 01 02 «Педиатрия»

<sup>2</sup> Для специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

**ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН**

Наименование раздела (темы)	Количество часов аудиторных занятий
	практических
1. Основы молекулярной биотехнологии	7
2. Изменение рецепторного аппарата клеток при врожденных дефектах иммунной системы	7
3. Функциональные нарушения клеток иммунной системы	7
4. Изменение эффекторных механизмов иммунитета	7
5. Современные технологии молекулярной и клеточной иммуноterapiи при врожденных дефектах иммунной системы	7
<b>Всего часов</b>	<b>35</b>



## СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

### 1. Основы молекулярной биотехнологии

#### 1.1 Генетическая основа врожденных дефектов иммунной системы

Врожденные дефекты иммунной системы. Первичные иммунодефициты (далее ПИД).

Определение понятия. Распространенность. Типы наследования. Классификация. Группы ПИД. Типы мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации и делеции.

#### 1.2 Генетика опухолевого роста при врожденных дефектах иммунной системы

Врожденные дефекты иммунитета, манифестирующие онкологическими заболеваниями. Генетическая основа. Современные представления об механизмах активации онкогенов и протоонкогенов. Группы онкогенов и их продуктов, гомологичных таковым протоонкогенов: факторы роста; рецепторы, лишенные протеинкиназной активности; тирозинкиназы, интегрированные в плазматическую мембрану; цитоплазматические и подмембранные тирозинкиназы; семейство мембраносвязанных G-белков; семейство белков GEF; цитоплазматические Ser/Thr-протеинкиназы; семейство ядерных белков. Характеристика молекулярных изменений в клетке, происходящих вследствие гиперактивации онкогенов. Активность теломеразы в опухолевых клетках. Апоптоз и связанные с ним протоонкогены и опухолевые супрессоры. Генетические нарушения, ассоциированные с врожденными дефектами иммунной системы, алгоритмы диагностики.

#### 1.3 Гипоморфные мутации и методы детекции генетических нарушений

Варианты мутаций при тяжелом комбинированном иммунодефиците, с выявленными мутациями в генах ADA, RAG1, IL2RG, MYSM1, FOXN1, TTC7A их определение, как нулевых или гипоморфных. Мутации с потерей функции (LOF) и гиперактивацией (GOF). Подготовка биологического материала. Выделение ДНК. Определение мутации по Сэнгеру. Определение мутаций с использованием высокопроизводительного секвенирования. Обработка данных NGS секвенирования с использованием автоматизированного алгоритма, выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрация вариантов по качеству, аннотация выявленных вариантов с применением программы IGV и ряда методов предсказания патогенности замен (SIFT, PolyPhen2). Определение мутаций с использованием метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH).



## 2. Изменение рецепторного аппарата клеток при врожденных дефектах иммунной системы

### 2.1 Нарушение экспрессии молекул клеточного сигналинга

Наиболее часто встречающиеся типы нарушений внутриклеточного сигналинга: дефект *Jak3* (дефект гена Janus activating kinase 3); дефект генов *RAG1/RAG2* локализованных на 11p13; дефект гена *ZAP70* расположенного на хромосоме 2q11.2; X-сцепленная агаммаглобулинемия с мутацией в гене *Btk* (Bruton tyrosine kinase, тирозин киназа Брутона); *AID* – дефицит – аутосомно-рецессивный тип наследования связанный с дефицитом активационной цитидин дезаминазы (хромосома 12q13), генетический дефект специфического белка, «протеин синдрома Вискотта-Олдрича» (*WASP* — Wiscott-Aldrich Syndrome Protein), регулятора полимеризации актина в гемопоэтических клетках, локализованного на X-хромосоме; дефект *STAT3* – молекулы сигналинга; мутация в гене *FOXP3* – на Xp11.23-q13.3.; синдром активации фосфоинозитид 3-киназы  $\delta$  (*PI(3)K*) (*activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$*  (*APDS*)).

### 2.2 Нарушение молекулярных структур межклеточного взаимодействия

Основные врожденные дефекты иммунной системы связанные с нарушением межклеточного взаимодействия: молекулярный дефект – мутантный ген  $\gamma$ -цепи рецепторов для цитокинов (*IL-2*, 4, 7, 9, 15 и 21); дефект *IL7R $\alpha$*  (дефект  $\alpha$ -цепи рецептора к интерлейкину 7; нарушение экспрессии МНС I класса – мутация в *TAP/TAP2* (Transporter Associated with Antigen Processing) гене на хромосоме 6q21.3, гене *TAPBP* (*tapasin*), *B2M* – гене; мутации транскрипционных факторов для МНС II класса – на 16q13, 19q12, 13p14 и 1q21 – *СИТА*, *RFX5*, *RFXAP*, *RFXANK*; при ОВИН – дефицит *ICOS*, дефект *CD19*, дефицит *TACI*, дефицит *BAFF-R*, дефект *CD81*, дефект *CD20*, *TWEAK* дефицит; X-сцепленный гипер-IgM синдром (X-linked Hyper IgM Syndrome, ХНIGM) с дефектом гена *CD40L* (*CD154*) (Xq24-27); герминативные или соматические мутации в гене *FAS* (*TNFRSF6*) и мутации в *FASL*; гаплонедостаточность *CTLA-4* с аутоиммунной инфильтрацией (*CTLA-4 haploinsufficiency with autoimmune infiltration* (*CHAI*) disease); нарушение экспрессии на лейкоцитах молекул адгезии – *CD11/CD18* (*LAD-I*) из-за дефекта гена *ITGB2* в локусе 21q22.3.

## 3. Функциональные нарушения клеток иммунной системы

### 3.1 Технологии оценки функционального нарушения клеток иммунной системы

Применение многоцветной проточной цитометрии для определения субпопуляций Т и В – лимфоцитов.

Иммунологические параметры для исследования состояния иммунной системы:

стандартное иммунологическое исследование: Т-лимфоциты (*CD3+*), Т-хелперы (*CD3+CD4+*), цитотоксические Т-клетки (*CD3+CD8+*), В-лимфоциты (*CD19+*), натуральные киллеры (*CD3-CD16+CD56+*).



дополнительное исследование: тимические мигранты (CD3+CD4+CD31+CD45RA+), наивные Т-хелперы (CD3+CD4+CD45RA+), Т-хелперы памяти (CD3+CD4+CD45RO+), наивные CD8+ Т-лимфоциты (CD3+CD8+CD45RA+), CD8+ памяти (CD3+CD8+CD45RO+), регуляторные Т-лимфоциты (CD4+CD25+CD127-), дважды негативные Т-лимфоциты (CD3+CD4-CD8-TCR $\alpha\beta$ +).

Иммунофенотипическое исследование В-лимфоцитов:

IgD-переключенные В-лимфоциты памяти (CD19+CD27+IgD-), IgD-непереключенные В-лимфоциты памяти или В-лимфоциты маргинальной зоны (CD19+CD27+IgD+), наивные IgD+ В-лимфоциты (CD19+CD27-IgD+), IgM-переключенные В-лимфоциты памяти (CD19+CD27+IgM-), IgM-непереключенные В-лимфоциты памяти или В-лимфоциты маргинальной зоны (CD19+CD27+IgM+), наивные IgM+ В-лимфоциты (CD19+CD27-IgM+), функционально-незрелые В-лимфоциты (CD19+CD21-, CD19+CD21-CD38-, CD19+CD21-CD38++), регуляторные В-лимфоциты (CD20+CD5+, CD19+CD24++CD38++, CD19+CD38++IgM++).

### **3.2 Нарушение межклеточных взаимодействий. Активационные и супрессорные сигнальные пути**

Тяжелые комбинированные иммунодефициты. Агаммаглобулинемия, врожденные варианты гипогаммаглобулинемии.

Синдром Вискотт-Олдрич. Дефекты, связанные с хромосомной нестабильностью (синдромы Неймегена и Луи-Бар). Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. Хроническая гранулематозная болезнь.

## **4. Изменение эффекторных механизмов иммунитета**

### **4.1 Взаимодействие механизмов врожденного и приобретенного иммунитета**

Механизм аутоиммунной патологии. Центральная и периферическая толерантность. Пути достижения.

### **4.2 Комплексное нарушение функции иммунной системы при врожденных дефектах иммунной системы**

Клинические проявления врожденных дефектов иммунной системы. Дифференциация со злокачественными, инфекционными, ревматологическими, аутоиммунными, лимфопролиферативными заболеваниями.

Манифестация неоплазий (лимфомы Ходжкина, Неходжкинской лимфомы), карциномы щитовидной железы, кожи, языка, печени, множественных опухолей.

## **5. Современные технологии молекулярной и клеточной иммунотерапии при врожденных дефектах иммунной системы**

### **5.1 Генотерапия при врожденных дефектах иммунной системы**

Использование генотерапии при дефектах WAS белка, дефект ADA, дефект LAD и другие. Векторы. Виды, преимущества и недостатки вирусных и невирусных векторов. Направленная доставка генных конструкций к определенным клеткам. Регуляция экспрессии внесенных генов. ДНК-иммунизация. Генная терапия рака. Морально-этические проблемы генной



терапии. Оценка и возможное уменьшение биологического риска, связанного с созданием и распространением рекомбинантной ДНК.

### **5.2. Трансплантация гемопоэтической стволовой клетки**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Показания для проведения аллоТГСК для различных групп иммунодефицитов, выбор донора, проведение манипуляций с трансплантатом и эффективность восстановления иммунной системы

Оценка восстановления количества лимфоцитов в периферической крови в различные сроки. Анализ данных по восстановлению субпопуляций лимфоцитов периферической крови и необходимость динамического клинического и лабораторного контроля пациентов с ПИД перенесших аллоТГСК. Программа иммунологического мониторинга с включением определения минорных субпопуляций лимфоцитов.

### **5.3. Нанотехнологии. Разработка таргетных препаратов**

Использование нанотехнологий в диагностике и лечении пациентов с врожденными дефектами иммунной системы. Возможности разработки новых форм лекарственных препаратов. Таргетные препараты. Клинические испытания препаратов при дефектах внутриклеточного сигналинга.

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА КУРСА ПО ВЫБОРУ  
«МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В  
ИММУНОПАТОЛОГИИ»**

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов	Самостоятельная работа студента	Формы контроля знаний
		практических		
1	Основы молекулярной биотехнологии	7	3	собеседование, тесты
2	Изменение рецепторного аппарата клеток при врожденных дефектах иммунной системы	7	4	собеседование, тесты
3	Функциональные нарушения клеток иммунной системы	7	4	собеседование, электронные тесты
4	Изменение эффекторных механизмов иммунитета	7	4	собеседование, тесты, рефераты
5	Современные технологии молекулярной и клеточной иммуноterapiи при врожденных дефектах иммунной системы	7	4	собеседование, тесты, контрольный опрос, отчеты по научно-исследовательской работе, зачет
<b>Всего:</b>		<b>35</b>	<b>19</b>	



## ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### ЛИТЕРАТУРА<sup>3</sup>

#### Основная:

1. Методы диагностики и лечения пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью: инструкция по применению № 069-10116: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 28.09.2016 / Респ. науч. – практ. центр детской онкологии и гематологии, Респ. науч.-практ. центр радиационной медицины и экологии человека / М.В.Белевцев, А.П.Саливончик, М.Г.Шитиков. – Минск, 2016. – 15 с.

2. Метод диагностики иммунологических нарушений у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: инструкция по применению № 110-1014: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.11.2014 / Респ. науч.-практ. центр детской онкологии и гематологии, ГУО «БелМАПО» / Г.Л.Качан, М.В.Белевцев, Л.И.Волкова [и др.]. – Минск, 2014. – 6 с.

3. Хаитов, Р.М. Аллергология и клиническая иммунология: клинические рекомендации / Р.М.Хаитов. – М.: Гэотар-Медиа, 2019. – 352 с.

4. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник / Р.М.Хаитов. – М. : Гэотар-Медиа, 2018. – 496 с.

5. Черешнев, В.А. Иммунология / В.А.Черешнев, К.В.Шмагель. – 4-е изд. – М.: Центр стратегического партнерства, 2014. – 520 с.

6. Зыблева, С.В. Первичные иммунодефициты: вопросы консультативной и диагностической помощи в амбулаторных и стационарных условиях (практическое пособие для врачей) /С.В.Зыблева. – Гомель.: ГУ «РНЦ РМиЭЧ», 2017. – 34 с.

#### Дополнительная:

7. Спикетт, Г. Гэвин Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник / Г.Спикетт; пер. с англ.; под ред. Н.И.Ильиной. –М.: Гэотар-Медиа, 2019. – 832 с.

8. Murphy Kenneth, Weaver Casey. Janeway's Immunobiology / К.Murphy, С.Weaver. – 9<sup>th</sup> ed. – NY: Garland Science, Taylor & Francis Group, 2017. – 927 p.

#### Нормативные правовые акты:

9. О совершенствовании организации медицинской помощи детям с первичными (врожденными) иммунодефицитами: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 декабря 2009 г. № 1201.

10. Об утверждении некоторых клинических протоколов и признании утратившим силу отдельного структурного элемента приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 сентября 2005 г. № 549: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 13 января 2012 г. № 38.

11. О борьбе с коррупцией: Закон Респ. Беларусь от 15.07.2015 № 305–З.

12. О здравоохранении: Закон Респ. Беларусь 18 июня 1993 г. № 2435–ХІІ: в ред. Закона Респ. Беларусь от 20.06.2008 № 363-З: с изм. и доп.

13. О Правилах медицинской этики и деонтологии: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.08.2018 № 64

### **ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СРЕДСТВ ДИАГНОСТИКИ**

Для диагностики компетенций используются следующие формы:

**Устная форма:**

собеседование.

**Письменная форма:**

тесты;

контрольные опросы;

рефераты;

отчеты по научно-исследовательской работе.

**Устно-письменная форма:**

зачеты.

**Техническая форма:**

электронные тесты.

### **ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ**

Линейный (традиционный) метод (практические и семинарские занятия).

### **ПЕРЕЧЕНЬ ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ**

1. Оценивать состояние врожденного иммунитета.
2. Оценивать состояние приобретенного иммунитета.
3. применять метод проточной цитометрии для целей иммунодиагностики.
4. Оценивать специфический иммунный ответ.
5. Интерпретировать иммунологические показатели в зависимости от иммунопатологического состояния.
6. Оценивать иммунный статус при иммунодефицитах.



## СОСТАВИТЕЛИ:

Доцент кафедры детской  
эндокринологии, клинической  
генетики и иммунологии  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет», к.б.н.,  
доцент



М.В.Белевцев

Заведующий кафедрой детской  
эндокринологии, клинической  
генетики и иммунологии  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет», д.м.н.,  
профессор

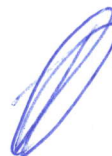


А.В.Солнцева

Оформление курса по выбору и сопроводительных документов соответствует  
установленным требованиям.

Декан педиатрического факультета  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»

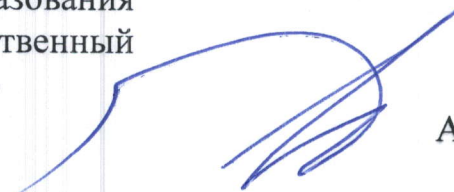
И.А. 2023



Е.К.Филипович

Декан лечебного факультета  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»

А.И. 2023



А.И.Волотовский

Методист отдела научно-  
методического обеспечения  
образовательного процесса  
учреждения образования  
«Белорусский государственный  
медицинский университет»

Н.А. 2023



Н.А.Кукашинова

## Сведения об авторах (составителях) курса по выбору

Фамилия, имя, отчество	Белевцев М.В.
Должность, ученая степень, ученое звание	Доцент кафедры детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», к.б.н., доцент
☎ служебный	287 10 14
<i>E-mail:</i>	Belevtsev_m@mail.ru
Фамилия, имя, отчество	Солнцева А.В.
Должность, ученая степень, ученое звание	Заведующий кафедрой детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», д.м.н., профессор
☎ служебный	287 10 10
<i>E-mail:</i>	ang_solntseva@mail.ru