

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної
та клінічної фармакології з клінічною
імунологією та алергологією

Завідувач кафедри

Професор _____ Бобирьов В.М.

«_____» _____ 2016 р. Пр. №_____

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів
під час підготовки практичного заняття

Навчальна дисципліна	Клінічна імунологія та алергологія
Модуль №1	Клінічна імунологія та алергологія
Змістовий модуль №1	Імунологічний статус. Імунодефіцитні захворювання та імунозалежна патологія.
Тема заняття №8	Основи трансплантаційного імунітету
Курс	5
Факультет	медичний

1. Актуальність теми:

У розвинутих країнах пересадка органів на теперішній час є поширеною практикою. Стали рутинними операції з пересадки нирки, печінки, серця. Впроваджується у клініку пересадка блоку серце-легені, клітин підшлункової залози. Надзвичайно багато уваги приділяється пересадці кісткового мозку, як методу лікування гематологічних захворювань (апластична анемія, лейкемія), а також вроджених захворювань метаболізму та імунodefіцитів (важка комбінована імунна недостатність). Трансплантація органів і тканин приваблює увагу як спеціалістів, так і зацікавлених осіб. Зваблива перспектива – можливість заміни нефункціонуючого органу – виявилась важко вирішуваною задачею. Слід визначити дві основні проблеми трансплантації: а) технічний аспект; б) імунологічний аспект – зв'язаний, головним чином, з вибором сумісного донора. Гістосумісність донора та реципієнту, а також курс імуносупресивної терапії дозволяє попередити реакцію відторгнення трансплантата.

2. Конкретні цілі:

1. Інтерпретувати дані фенотипування пари донор – реципієнт (визначення індексу гістосумісності) при підготовці до трансплантації органів та клітин.
2. Обґрунтовувати застосування імуносупресивної терапії в пост трансплантаційному періоді.
3. Визначати клінічні та лабораторні ознаки розвитку надгострого, гострого та хронічного кризів відторгнення.
4. Проводити диференційну діагностику між кризом відторгнення та інфекційним ускладненням у хворих після проведення трансплантації органів.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Дисципліна	Отримані навички
Анатомія	Будову тимусу, лімфатичних вузлів, пейєрових бляшок, селезінки, червоного кісткового мозку та бронхолегеневої системи.
Нормальна фізіологія	Функціонування центральних та периферичних органів імунної та бронхолегеневої системи.
Біохімія	Дія цитокінів. Дія різних груп біологічно активних речовин.
Мікробіологія та вірусологія	Імунна відповідь, діагностика бактеріальної та вірусної інфекції
Терапія	Патогенез та клінічні прояви алергічних та запальних захворювань бронхолегеневої системи та вторинних імунodefіцитів. Збір імунологічного та алергологічного анамнезу. Постановка імунологічного діагнозу. Принципи лікування.
Фтизіатрія	Перебіг та клінічні прояви туберкульозу, як клітинно-залежної імунної реакції. Постановка алергічних проб уповільненого типу.
Інфекційні хвороби	Патогенез, клінічні прояви бактеріальних та вірусних інфекцій. Вміти діагностувати бактеріальні та вірусні інфекції.
Акушерство	Механізми пологів, основи імунології репродукції. Вміння діагностувати та знати основні методи лікування резус-несумісності.

4. Завдання для самостійної роботи в процесі підготовки до заняття.

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття.

Термін	Визначення
Алотрансплантація	Пересадка власних тканин
Ксенотрансплантація	Пересаджування органів та тканин у межах різних біологічних видів.

Гостре відторгнення трансплантату	Розвивається протягом перших 3 тижнів після трансплантації
Хронічне відторгнення трансплантату	Спостерігається через кілька місяців або років після пересадки.

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Трансплантаційна імунологія. Імунологічні показання та протипоказання до трансплантації органів і тканин.
2. Селекція пари донор-реципієнт. Передіснуючі антилімфоцитотоксичні антитіла, їх прогностична цінність.
3. Особливості пред- і післятрансплантаційного імунологічного моніторингу.
4. Типи кризи відторгнення, їх клініко-імунологічна характеристика та прогнозування.

4.3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

1. Вивчити механізми відторгнення алотрансплантата, розпізнавання, імунна відповідь (клітинний і гуморальний механізми), взаємозв'язок з гемокоагуляцією.
2. Вивчити диференційна діагностика кризи відторгнення і інфекційних ускладнень.
3. Вивчити феномен *sekond set* – докази імунологічної природи цієї реакції.
4. Реакція "трансплантат проти хазяїна", показання до трансплантації.
5. Вивчити клінічна трансплантація: нирок, серця, печінки, шкіри, легень, кісток, суглобів, роговиці та кісткового мозку.
6. Вивчити лікувальні засоби при трансплантації: імуносупресія циклофосфаном А, преднізолоном, азатіоприном.
7. Вивчити методи антигенспецифічного пригнічення реакції на алотрансплантат.

Зміст теми заняття

ТРАНСПЛАНТАЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ

Ідею пересаджування органів було продиктовано перспективою заміни хворого органа здоровим. Уперше в світі трансплантацію органа (нирки) було виконано професором Ю.Вороним у 1935 р. у Харкові: він здійснив підсаження донорської нирки на стегнові судини жінки, що отруїлася сулемою.

Існують наступні види трансплантації:

- 1) *ауто*трансплантація - пересадження власних тканин;
- 2) *алот*трансплантація - пересадження органів і тканин у межах одного й того самого біологічного виду;
- 3) *ксено*трансплантація - пересаджування органів і тканин у межах різних біологічних видів;
- 4) *ізо*трансплантація - пересадження між ідентичними близнюками або між генетично ідентичними тваринами.

Суб'єкт, якому пересаджують трансплантат, є реципієнтом, а той, від якого забирають орган або тканину, - донором.

Для селекції пари донор-реципієнт необхідно визначити:

1. Ступінь гістосумісності, тобто HLA-фенотип донора і реципієнта.
2. Різномісність передіснуючі антитіла в реципієнта до антигенів системи HLA донора (анти-Т- й анти-В-антитіла).
3. Антиендотеліальні антитіла в реципієнта до антигенів донора.
4. Вихідний імунний статус реципієнта.

МНС – головний комплекс гістосумісності, система АТ, що передаються спадково і забезпечують тканинну несумісність донора і реципієнта. Синтез цих АГ забезпечується групою тісно зчеплених генів. Сюди входять також і гени (Yr), що відповідають імунної

відповіді. У людини МНС локалізований в 6-й хромосомі і отримав назву НЛА-система. АГ добре виражений на поверхні лейкоцитів.

Реакція відторгнення трансплантата: первинна відповідь (first-set): полягає в фор-муванні специфічних Т-цитотоксичних лімфоцитів, які з'єднуються з клітинами мішенями і лізують їх. Крім прямої дії, мають місце інші механізми пошкодження клітин-мішеней:

1. Непряме пошкодження лімфофінами;
2. Пряме пошкодження мішеней НК-клітинами;
3. АЗКЦ (антителозалежна клітинна цитотоксичність), яка обумовлена макрофагами, поліморфноядерними лейкоцитами, К-клітинами;
4. Фагоцитоз мішені, навантаженої АГ;
5. Комплементозалежна цитотоксичність антитіл.

Вторинна відповідь (second-set): в тому випадку, якщо через 2-3 тижні і більше реципієнту повторно пересаджують тканину або орган, це приводить до прискореного відторгнення трансплантата. На 5-ту добу розвиваються незворотні зміни, в результаті чого реєструють некроз тканин.

Якщо трансплантують імунокомпетентні клітини, які можуть активно діяти проти організму реципієнта, розвивається РТПХ. Спостерігають триаду: ураження шкіри, ЖКТ і печінки. При тяжкій формі може наступити колапс з гіпотермією. Реєструється ураження

суглобів, ревмокардит. В крові – анемія, лейко- і тромбопенія. Розрізняють гостру та хронічну форму РТПХ. Імуносупресивні препарати служать основними засобами профілактики і лікування РТПХ (циклоспорин + метотрексат), однак у 30-35% хворих з пересадженим кістковим мозком розвивається ця реакція. В $\frac{2}{3}$ випадків її вдається зупинити застосуванням високих доз антилімфоцитарного глобуліну і антитимічного глобуліну.

Для імуносупресивної терапії широко використовували **антилімфоцитарну сироватку** (АЛС), особливо її глобуліни - АЛГ, у зв'язку з вираженим імунодепресивним впливом. Сьогодні в центрах пересадження на Заході використовують АТГ - антитимоцитарний глобулін. Позитивні результати під час лікування гострого кризу відторгнення зумовлені тим, що антитимоцитарні антитіла чинять комплементзалежну цитолітичну дію на Т-лімфоцити реципієнта. У більшості відомих центрів трансплантації застосування АЛС і АТГ було обмежено в зв'язку з тим, що внаслідок утримування білкового матеріалу препарати зумовлювали тяжкі алергійні реакції. Крім того, під час експерименту було встановлено, що АЛС діють на загруднинну залозу - центральний орган імунітету, спричинюючи її деструкцію. Це зобов'язує бути дуже обережним під час використання АЛС і АТГ у трансплантології.

Імуносупресивна терапія при алотрансплантації

Кортикостероїди (преднізон та інші препарати)	Супресія запалення, фагоцитоз, вивільнення лізосомальних ферментів, експресії молекул МНСII класу, секреція ІЛ-1
Циклоспорин А, такролімус (ЕК506), рапаміин	Запобігають активації Т-клітин, впливаючи на дію ІЛ-2
Антиметаболіти: азатіоприн, хлорамбуцил, циклофосфамід	Пригнічення синтезу нуклеїнових кислот завдяки супресії інозинової кислоти або алкілування ДНК
Моноклональні антитіла до Т-клітинних маркерів	Елімінація клітин, що опосередковують відторгнення трансплантата
Тотальне опромінення лімфоцитів	Елімінація зрілих Т-клітин, здатних відторгати трансплантат; завдяки гемопоєзу ці клітини заміщуються на толерантні клітини

Активне підсилення виживання трансплантата	Утворення протективних блокувальних антитіл до антигенів АВО на поверхні трансплантата. Стимулювання Т-супресорів
--	---

Матеріали для самоконтролю:

А. Завдання для самоконтролю:

1. Як називається головний комплекс гістосумісності у людини?

- а) HLD;
- б) HNA;
- в) HLA;
- г) MHC.

2. Де знаходяться гени, що кодують систему HLA у людини?

- а) на 12 хромосомі;
- б) на 6 хромосомі;
- г) на 4 хромосомі.

3. Основними білками організму, які розпізнають антиген є:

- A. Альбуміни
- B. Імуноглобуліни
- C. Глікопротеїни
- D. β-глобуліни
- E. α-фетопроутейн

4. Найсильніше активує комплемент:

- A. Ig G
- B. IgE
- C. IgM
- D. IgA

5. Безпосередніми імунологічними механізмами Т-залежних реакцій є:

- а) сенсифілізація Т-лімфоцитів;
- б) утворення реагінових антитіл;
- в) утворення імунних комплексів;
- г) утворення цитотоксичних антитіл.

6. У імунологічній стадії Т-залежних реакцій беруть участь усі, ОКРІМ:

- а) плазматичні клітини;
- б) макрофаги;
- в) Т-супресори

7. Які клітини імунної системи розпізнають антиген тільки в комплексі з молекулою головного комплексу гістосумісності

- 1.Т-клітини
- 2.клітини Клара
- 3.клітини Лангерганса
- 4.Моноцити

8. За допомогою якої системи йде процесінг антигену при Т-залежній продукції антитіл?

- 1.образрозпізнавальних рецепторів
- 2.HLA - I
- 3HLA - II
- 4.Toll - подібних рецепторів
- 9. Самостійно в звичайних умовах розпізнавати антиген можуть:
- 1 Т-Лімфоцити
- 2.В-лімфоцити
- 3.Тільки CD4 лімфоцити
- 4.Тільки CD8 лімфоцити

10. Хворій 38-ми років переливалася нативна плазма. В кінці інфузії стан погіршився: хвора дезорієнтована, збуджена. Є ціаноз, гіперсалівація. Частота дихання (36 на 1 хв., АТ (70/40 мм рт.ст., видих затруднений, свистячі сухі хрипи. Який з перерахованих препаратів слід ввести в перше чергу?

- A** Норадреналін.
- B** Еуфілін.
- C** Супрастин.
- D** Адреналін.
- E** Кардіамін

Тести другого рівня

11. Хвора 28 років звернулася в жіночу консультацію із-за первинного безпліддя. У шлюбі 6 років. По лікарську допомогу із-за безпліддя звертається уперше. Які дослідження необхідно провести в першу чергу ?

- A** Спермограма, базальна температура, метросальпінгографія
- B** Базальна температура, гормональне дзеркало
- C** Метросальпінгографія, базальна температура, кольпоцитограма
- D** Базальна температура, діагностична лапароскопія
- E** Базальна температура, ВУЗД, діагностичне вискоблювання

12. Хвора 32 років спостерігається із-за безпліддя упродовж чотирьох років. Обстежені: чоловік фертильний, маткові сурми прохідні, менструальний цикл двофазний. Об'єктивно: виявлено збільшення яєчників. Яку додаткове дослідження найбільш показане в цій ситуації ?

- A** Гістероскопія
- B** діагностичне вискоблювання
- C** УЗД
- D** Діагностична лапароскопія
- E** Повторна метросальпінгографія

13. У жінки 30 років при других пологах народилася дитина з анемічно-жовтяничною формою гемолітичної хвороби . Група крові у жінки A(II) Rh -, група крові у новонародженого B(III) Rh+, у батька новонародженого також B(III) Rh+. Яка найбільш вірогідна причина імунконфлікту?

- A** Резус-конфлікт
- B** Конфлікт по антигену А.
- C** Конфлікт по антигену В.
- D** Конфлікт по антигену АВ.
- E** Конфлікт по ABO

14. Жінка 25 років звернулася в жіночу консультацію із скаргами на безпліддя. У шлюбі 1 рік, контрацептивами не користується. з анамнезу відомо, що лікувалася часто в гінекологічному відділенні із-за загострень хронічного аднекситу. Який діагноз?

- A** Апоплексія яєчників
- B** Хронічний аднексит
- C** Первинне безпліддя
- D** Вторинне безпліддя
- E** Пельвіоперитоніт

15. Хвора 30-ти років скаржиться на безпліддя упродовж 3-х років. У анамнезі - позаматкова вагітність (оперативне лікування сальпінгоектомія ліворуч 1 рік тому) і кіста правого яєчника (оперативне лікування - аднексектомія з права 2 роки тому). Чоловік обстежений, патології не виявлено. Яка тактика лікування безпліддя показана цій сімейній парі?

- A** Екстракорпоральне запліднення
- B** Лапароскопія
- C** Гістероскопія

D Гідротубація

Б. Задачі для самоконтролю:

Задача № 1

Відомо, що молекули МНС II класу експресуються переважно В-клітинами, дендритними клітинами та епітеліальними клітинами тимусу. Чим індукується експресія вказаних молекул на інших клітинах? Назвіть головні локуси HLA –II класу.

Задача №3

Хворому М, 49 років проведена алотрансплантація нирки. Індекс гістосумісності 75%. Після пересадки нирки хворому була призначена імуносупресивна терапія. На 16-ий день після операції відкрився гнійник з зеленуватим виділенням і раптово з'явилися ознаки гострої ниркової недостатності. В імунограмі: значне зменшення загальної кількості CD3-та CD4-клітин при підвищенні числа CD8-та CD19-лімфоцитів, GPI - 0,8. Підозрюється: гострий криз відторгнення, інфекційне ускладнення, надгострий криз відторгнення, хронічний криз відторгнення, медикаментозний гломерулонефрит Ваш діагноз, тактика лікування?

Відповіді

1. –в,г; 2. –б; 3 – в; 4 – с; 5 – а; 6 – а; 7 – 3; 8 – 3; 9 – 2; 10 – Д; 11 –А; 12 –С; 13 –А; 14 –С; 15 –А;

Задача №1 Гамма-ІНФ-ом. Локуси – DR , DP, DQ

Задача №3 Інфекційне ускладнення, потрібно призначити антибактеріальну терапію широкого спектра дії під контролем імунних показників, можливо з стимуляторами фагоцитозу (лікопід)

Контроль кінцевого рівня знань

Тести першого рівня

1. Назвіть головні локуси, що кодують молекули МНС I класу:
 - а) CD8 -15-ліганд, CD16 – 15-ліганд, CD95- 4-ліганд;
 - б) HLA-B, HLA-A, HLA-C;
 - в) HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR.
- 2). Вагітна жінка перенесла грип. Як називається розвинений у немовляти протигрипозний імунітет?
 - 1.природний, активний;
 - 2.штучний, пасивний;
 - 3.природний, пасивний.
 - 4.штучним, активним
- 3). Антигени головного комплексу гістосумісності НЕ приймають участь в:
 - 1.Реакціях трансплантаційного імунітету
 - 2.Противірусному захисті
 - 4.Регуляції імунної відповіді
 - 5.Здійсненні фагоцитозу
- 4). Який рівень імунорегуляторного індексу в нормі повинен бути після трансплантації та при нормальному перебігу вагітності?
 - 1.0,5 – 1,0
 - 2.1,0 – 1,5
 - 3.1,3 – 1,8
 - 4.1,8 – 2,4
- 5). Коли і де вперше провели пересадку алогенної нирки живій людині?
 - 1.1906, Jaboulay , Франція
 - 2.1933, Вороний, Україна
 - 3.1934, Миччау, США
 - 4.937, Санте, Англія

6). Чим відрізняється функція дендритних клітин від інших видів антигенпрезентуючих клітин (макрофагів)?

- 1.структурними видозмінами клітинної мембрани
- 2.властивістю постійного розділення та ресинтезу HLA II
- 3.властивістю постійного розділення та ресинтезу HLA I
- 4.здатністю негайно включати синтез HLA відразу після фагоцитозу об'єкта

7. Назвіть головні локуси, що кодують молекули МНС II класу

- а) CD8 -15-ліганд, CD16 – 15-ліганд, CD95- 4-ліганд;
- б) HLA-B HLA-A HLA-C;
- в) HLA-DP HLA-DQ HLA-DR.

8).Що не є прямим показанням для пересадки кісткового мозку?

- 1.Гострі та хронічні лейкозії
- 2.Тяжкі, переважно В-залежні імунodefіцити
- 3.Тяжкі, переважно Т-залежні імунodefіцити
- 4.Апластичні анемії

9).Які клітини можуть самостійно розпізнавати антиген без взаємодії з HLA-системою?

- 1.Т-лімфоцити хелпери
- 2.Т-лімфоцити супресори
- 3.В-лімфоцити
- 4.цитотоксичні лімфоцити

Тести другого рівня

10. При трансфузії еритроцитарної маси у 8-ми річного хлопчика, хворого на гемофілію А, раптово з'явилися біль за грудниною та у попереку, задишка, холодний піт. Об'єктивно: шкіра бліда, ЧСС- 100/хв., АТ- 60/40 мм рт.ст. Олігурія, сеча коричневого кольору. В лікуванні даного ускладнення першочерговим є призначення:

- A** Еуфіліну
- B** Лазіксу
- C** Адреналіну
- D** Преднізолону
- E** Анальгіну

11. Вагітна 26-ти років, вагітність 2, 14-15 тижнів. 1 вагітність закінчилася абортom в 11-12 тижнів. У жінки - (0) Rh⁻, у чоловіка - (0) Rh⁺ група крові. Яке обстеження необхідно провести жінці?

- A** Біохімічний аналіз крові
- B** Визначення антирезусних антитіл
- C** Коагулограма
- D** Визначення групових антитіл
- E** Кордоцентез

12. Дитина народилася на 8-му місяці вагітності. У нього виявлено: мікроцефалію, катаракту, вадy серця. Мати дитини на 2-му місяці вагітності хворіла: було не тривале підняття температури до 37,5 °C, збільшення лімфатичних вузлів мелкопятнистое висипання на обличчі, телі і кінцівках, який пройшов без залишкових явищ. Який найбільш вірогідний діагноз у дитини матері ?

- A** Краснуха
- B** Цитомегаловірусна інфекція
- C** Герпетична інфекція
- D** Хламідна інфекція
- E** Токсоплазмоз

13. Жінка 22 років звернулася в жіночу консультацію із-за вагітності 11- 12 тижнів. При обстеженні безперечно позитивну реакцію Васермана, дерматолог діагностував

вторинний латентний сифіліс. Ваша тактика ведення цієї вагітності .

- A** Пролонгація вагітності після 1 курсу протисифілітичної терапії.
- B** Штучне переривання вагітності до курсу протисифілітичної терапії.
- C** Невідкладне переривання вагітності.
- D** Штучне переривання вагітності після курсу протисифілітичної терапії.
- E** Протисифілітичне лікування три рази упродовж вагітності

14. Хвора 28-ми років, звернулася до гінеколога із скаргами на безпліддя упродовж 3 років. Менструальна функція - не порушена. У анамнезі - один штучний аборт, хронічний сальпінгоофорит. Контрацептивні засоби не використовує. Спермограма чоловіка без патології. З якого методу необхідно почати обстеження для встановлення діагнозу безпліддя?

- A** Діагностичне вискоблювання порожнини матки
- B** Гістеросальпінгографія
- C** Лапароскопія
- D** Гормональне дослідження
- E** Гістероскопія

15. Жінка 33 років, у минулому перенесла 2 операції із-за позаматкової вагітності, дві маткові труби видалені . Звернулася на консультацію з питання, що можна зробити щоб завагітніти ?

- A** Штучне запліднення спермою донора
- B** Інсеминація спермою чоловіка
- C** Екстракорпоральне запліднення
- D** Сурогатне материнство
- E** Індукція овуляції

Задача №1.

Назвіть яка особливість антигенрозпізнавальних рецепторів В-лімфоцитів (структура, місце розташування) та яка послідовність виробництва плазматичними клітинами імуноглобулінів при Т-незалежній схемі продукції антитіл?

Задача №2.

Хворому Н 47 років проведена алотрансплантація печінки. Індекс гістосумісності 65%. На 4-ий день післяопераційного періоду з'явився біль у правому підребер'ї, нудота, підвищення t до 38, градусів С. Імунограма: збільшення кількості CD3- та CD4-клітин на тлі зменшення CD8- лімфоцитів, IPI- 2.2. В пункційному аспіраті: переважають Т-хелпери, високий рівень IL-2. Підозрюється: гострий криз відторгнення, інфекційне ускладнення, надгострий криз відторгнення, хронічний криз відторгнення, медикаментозний гломерулонефрит Ваш діагноз, назвіть якими клітинами інфільтрується зона запалення та визначить основні напрямлення тактики лікування?

Задача №3.

Яка види клітин застосовуються в лімфоцитотоксичному тесті при типуванні лімфоцитів за антигенами МНС 1 та II класів

Відповіді: 1 – б; 2 -3; 3 – 4; 4 -2; 5 -2; 6 -2; 7 –в; 8 -4; 9 -3; 10 –Д; 11 –В; 12 –С; 13 – Д; 14 –В; 15 –А;

Рекомендована література:

Основна:

1. Клінічна імунологія та алергології. Підручник за ред. проф. Г.М. Дранніка. - К.:Здоров'я, 2006. - 888 с.
2. Бобирьов В.М., Ляховський В.І. Клінічна імунологія та алергологія. Учебний посібник. – Полтава, 2011. – 128 с.
3. Казмірчук В.Є., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. - Вінниця: Нова Книга, 2010. - 528 с.
4. Пухлик Б.М. Алергологія . - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 228 с.

Додаткова:

1. Бажора Ю.І. та співав. Клінічна імунологія. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2000. - 384 с.
2. Кишкун А.А. Иммунологические исследования и методы диагностики инфекционных заболеваний в клинической практике. М., 2009. – 710 с.
3. Основы клинической иммунологии (учебное пособие для медицинских вузов) / Пер. с англ. Э. Чепель, М. Хайни, С. Мисбах, Н. Сновден. - М: Гэотар-Медиа, 2008. – 416 с.
4. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. – М.: Мир, 2006. – 319 с.
5. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для медицинских вузов - М.: Изд. Гэотар Медиа, 2006. – 526 с.

Методичні рекомендації підготував

доц. В.І. Ляховський