

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ, ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
И ИННОВАЦИЙ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
МЕЖГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина

МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра педиатрии

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР

ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учебное пособие

Допущено Министерством науки, высшего образования
и инноваций Кыргызской Республики в качестве
учебного пособия для студентов высших учебных заведений

Бишкек 2026

УДК 571.27
ББК 28.074
О 75

Под общей редакцией:

Ш.А. Сулайманова, д-ра мед. наук, профессора, директора НЦОМид,
главного внештатного педиатра Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики, президента общественного объединения
«Союз детских врачей Кыргызской Республики»

Рецензенты:

М.Е. Ашералиев, д-р мед. наук, профессор, зав. отделением аллергологии
Национального центра охраны материнства и детства,
В.К. Шукурова, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой педиатрии
Кыргызского государственного медицинского института переподготовки
и повышения квалификации им. С.Д. Даниярова,
Г.П. Афанасенко, канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии
Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина

Коллектив авторов:

Ш.А. Сулайманов, д-р мед. наук, профессор,
Б.Э. Исаева, канд. мед. наук, доцент,
Н.С. Татауршикова, д-р мед. наук, профессор,
Е.А. Левкова, д-р мед. наук, профессор,
Ч.Д. Рысбекова, канд. мед. наук, доцент,
И.Г. Шайдерова, канд. мед. наук,
Б.Д. Ходжанова, ст. преподаватель,
Е.А. Чернышева, канд. мед. наук, доцент

Рекомендовано к изданию Ученым советом МОО ВО КРСУ им. Б.Н. Ельцина

О 75 **ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ:** учебное пособие
/ колл. авт.: Ш.А. Сулайманов, Б.Э. Исаева, Н.С. Татауршикова [и др.]; под общ.
ред. Ш.А. Сулайманова. – Бишкек: Издательский дом КРСУ, 2026. – 138 с.

ISBN 978-9967-36-110-2

Учебное пособие посвящено фундаментальным и клиническим аспектам иммунологии. В нём последовательно изложены строение и функции иммунной системы с акцентом на иммунные клетки, механизмы врождённого и адаптивного иммунитета, а также современные методы иммунологического исследования и их клиническая интерпретация. Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, ординаторов и практикующих врачей.

Материал учебного пособия составлен в полном соответствии с приказами Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

УДК 571.27

ББК 28.074

© МОО ВО КРСУ, 2026

© Колл. авт.;

под общ. ред. Ш.А. Сулайманова, 2026

ISBN 978-9967-36-110-2

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые коллеги, преподаватели,
студенты и молодые специалисты!

Медицинская наука стремительно развивается, и в этом стремительном движении особое место занимает иммунология – дисциплина, объединяющая фундаментальные знания о природе иммунной защиты и практические аспекты диагностики и лечения множества заболеваний. В наше время, когда медицина всё чаще сталкивается с новыми вызовами – от инфекционных эпидемий до роста аутоиммунных и онкологических процессов – роль иммунной системы и понимание её механизмов приобретают особую значимость. Без глубокого знания иммунологических основ невозможно современное врачебное мышление, точная клиническая диагностика и адекватная терапия.

Предлагаемое вашему вниманию учебное пособие «Основы иммунологии и методы исследования» создано в ответ на необходимость целостного и структурированного изложения важных разделов иммунологии с учётом образовательных потребностей студентов, а также актуальных научных данных и требований медицинского образования. Оно охватывает широкий спектр тем – от общей организации иммунной системы, функций её органов и клеток, до современных подходов в лабораторной диагностике, включая трактовку иммунологических показателей и оценку иммунного статуса.

Материал изложен в доступной, логичной и системной форме, что позволяет не только усвоить теоретические знания, но и научиться применять их в практической деятельности. В пособии особое внимание уделено вопросам возрастной иммунологии – с акцентом на анатомо-физиологические особенности иммунной системы детей, что делает издание особенно ценным

для студентов, осваивающих педиатрическое направление. Понимание того, как функционирует иммунитет в детском возрасте, является важной частью профессиональной подготовки будущего врача-педиатра.

Составители данного учебного пособия – опытные учёные, педагоги и врачи-практики – вложили в этот труд не только свои знания и опыт, но и глубокое уважение к профессии врача и стремление воспитать новое поколение грамотных, вдумчивых и ответственных специалистов. Их труд заслуживает искренней признательности, а представленное пособие, безусловно, станет важным подспорьем в процессе профессионального становления студентов, молодых врачей и всех, кто стремится к углублённому пониманию основ иммунной науки. От всей души выражаю искреннюю благодарность авторам учебного пособия:

Б.Э. Исаевой, канд. мед. наук, доценту кафедры педиатрии КРСУ им. Б.Н. Ельцина;

Н.С. Татаурицковой, д-ру мед. наук, профессору, заведующей кафедрой клинической иммунологии и адаптологии Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, руководителю Центра аллергологии и иммунологии Института пластической хирургии и косметологии (РФ);

Е.А. Левковой, д-ру мед. наук, профессору кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии Медицинского института РУДН;

Ч.Д. Рысбековой, канд. мед. наук, доценту кафедры пропедевтики детских болезней КГМА им. И.К. Ахунбаева;

И.Г. Шайдеровой, канд. мед. наук, доценту, заведующей кафедрой педиатрии КРСУ им. Б.Н. Ельцина;

Е.А. Чернышевой, канд. мед. наук, доценту, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней КГМА им. И.К. Ахунбаева;

Б.Д. Ходжановой, ст. преподавателю кафедры педиатрии КРСУ им. Б.Н. Ельцина

за их высокий профессионализм, научный вклад и плодотворную работу в создании данного учебного пособия.

Уверен, что эта книга будет полезной не только в учебном процессе, но и станет настольным справочником для тех, кто делает первые шаги в клинической практике. Надеюсь, что каждый, кто откроет эти страницы, найдёт здесь источник вдохновения, новых знаний и профессионального роста.

Желаю всем читателям – студентам, преподавателям, ординаторам и врачам – успехов, упорства в обучении, веры в науку и крепкого иммунитета как в буквальном, так и в жизненном смысле.

Директор НЦОМиД, д-р мед. наук, профессор
Шаирбек Алибаевич Сулайманов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ab; АТ	– antibody; антитело
Ag; АГ	– antigen; антиген
AMPs	– antimicrobial peptides; антимикробные пептиды
APC; АПК	– antigen-presenting cell; антигенпрезентирующие клетки
APPs	– acute-phase proteins; белки острой фазы
B-cell	– В-лимфоцит
BAFF	– фактор В-клеточной активации
BCR	– B-cell receptor; В-клеточный рецептор
CD	– cluster of differentiation; кластер дифференцирования
CRP; СРБ	– C-reactive protein; С-реактивный белок
CTL; ЦТЛ	– Cytotoxic T-lymphocyte; цитотоксический Т-лимфоцит
CTLA-4	– Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный антиген
DAMP	– danger-associated molecular pattern; связанный с опасностью молекулярный паттерн
Fab	– monovalent Ig antigen-binding fragment after papain digestion; моновалентный антигенсвязывающий фрагмент иммуноглобулина
FDC; ДКф	– follicular dendritic cell; фолликулярная дендритная клетка
G-/GM-/M-CSF	– granulocyte/granulocyte-macrophage/macrophage colony-stimulating factor; гранулоцитарный/гранулоцитарномacroфагальный/макрофагальный колониестимулирующий фактор

GALT	– gut-associated lymphoid tissue; лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником
HLA	– human leukocyte antigens; лейкоцитарные антигены человека
ICAM	– intercellular adhesion molecule; молекула межклеточной адгезии
IFN $\alpha/\beta/\gamma$	– α -interferon (also IFN β , IFN γ); интерферон- $\alpha/\beta/\gamma$
IFNAR	– рецептор интерферонов I типа
IgA/D/E/M/G	– immunoglobulin A, D, E, M, G; иммуноглобулины класса A, D, E, M, G
IL-1 (2/3/ и т. д.)	– interleukin-1 (also IL-2, IL-3 etc.); интерлейкины
SCID	– тяжелая комбинированная иммунная недостаточность
JAK	– janus kinases; янус-киназы
KIR	– killer immunoglobulin-like receptors; киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы
LPS	– lipopolysaccharide (endotoxin); липополисахарид (эндотоксин)
mAb	– monoclonal antibody; моноклональное антитело
MAC	– membrane attack complex; мембранно-атакующий комплекс
MAIT	– mucosal associated invariant T-cell; инвариантные Т-клетки, связанные со слизистой оболочкой
MALT	– mucosa-associated lymphoid tissue; лимфоидная ткань, ассоциированная с слизистыми
MHC	– major histocompatibility complex; главный комплекс гистосовместимости
NET	– внеклеточные ловушки нейтрофилов
NOD	– подобный рецептор
NK	– natural killer cell; натуральный киллер
NKT cell	– natural killer T-cell; естественные киллерные Т-лимфоциты
NLR	– NOD-Like Receptors; NOD-подобные рецепторы

PAMP	– pathogen-associated molecular pattern; патоген-ассоциированный молекулярный паттерн
PG(E)	– prostaglandin (E etc.); простагландин
PRR	– патоген-распознающий рецептор
ROS АФК	– активные формы кислорода
STAT	– семейство факторов транскрипции эукариот

Глава 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Структура и функции иммунной системы

Иммунная система защищает организм от инфекций, уничтожая чужеродные патогены на трёх уровнях:

1. *Органный уровень*: костный мозг, лимфатические узлы, тимус, селезёнка, миндалины.

2. *Клеточный уровень*: лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы, НК-клетки и др.

3. *Молекулярный уровень*: антитела, цитокины, молекулы комплемента.

1.2. Основные функции иммунной системы

1. *Защитная функция*: защита от инфекционных агентов (вирусов, бактерий, грибов, паразитов), уничтожение чужеродных клеток и токсинов.

2. *Распознавание «своих» и «чужих» клеток*, предотвращение атак на собственные ткани.

3. *Гомеостатическая функция*: удаление погибших и повреждённых клеток организма, контроль за регенерацией тканей.

4. *Контроль и координация воспалительных процессов*. Поддержание баланса между врождённым и адаптивным иммунитетом.

5. *Препятствие развитию опухолей*. Уничтожение атипичных и опухолевых клеток.

6. *Иммунологическая память*. Формирование долгосрочного иммунного ответа после перенесённых инфекций или вакцинации.

1.3. Структура иммунной системы

Иммунную защиту обеспечивают два механизма: *врожденный (неспецифический)* и *адаптивный (специфический) иммунитет*. Различают несколько видов иммунитета в зависимости от признака классификации (рисунок 1).

Врождённый иммунитет (неспецифический) – свойственный каждому организму с рождения вид. Он генетически обладает фиксированной способностью защищать организм от инфекций. Это первая линия обороны организма против патогенов, присутствующих с рождения, которая обеспечивает немедленную, общую защиту организма от инфекций. Она включает в себя *клеточный* и *гуморальный иммунитет*.

Клеточный иммунитет – защита, основанная на активности клеток, таких как макрофаги, нейтрофилы и натуральные

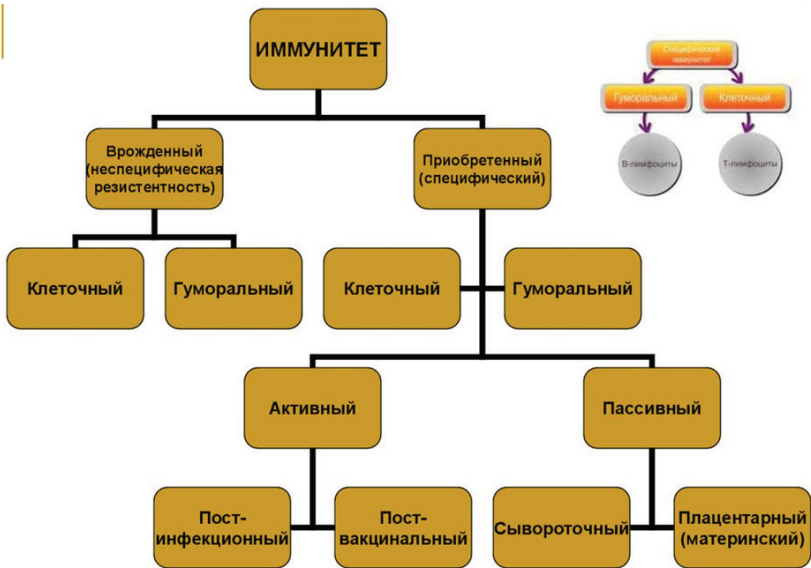


Рисунок 1 – Классификация иммунитета

киллеры, уничтожающие патогены и патологические клетки организма.

Гуморальный иммунитет – реализация защитных функций через биологически активные вещества, такие как интерфероны, белки системы комплемента и другие, которые борются с инфекциями в жидкостях организма – крови, лимфе.

Приобретённый иммунитет (специфический). Этот вид иммунитета формируется в течение процесса жизни человека при контакте с антигенами и обеспечивает более целенаправленную и долгосрочную защиту. Также подразделяется *на клеточный и гуморальный иммунитеты.*

Клеточный иммунитет реализуется за счёт Т-лимфоцитов, которые распознают и уничтожают инфицированные клетки, опухолевые или чужеродные клетки.

Гуморальный иммунитет основан на активности В-лимфоцитов, которые производят антитела, нейтрализующие антигены бактерий, вирусов, токсинов.

Существует два вида приобретенного иммунитета.

1. Активный иммунитет, который формируется после естественной инфекции или вакцинации. Обеспечивает длительную защиту благодаря памяти Т- и В-лимфоцитов.

1. Пассивный иммунитет обеспечивается передачей готовых антител. Например, через материнское молоко младенцу передаются антитела (особенно IgA), что обеспечивает защиту слизистых оболочек кишечника младенца. Это очень важно для защиты от кишечных и респираторных инфекций у новорожденных. Также защитным фактором является введение иммуноглобулинов, антител, плацентарная передача IgG.

Глава 2. ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В иммунной системе выделяют центральные и периферические лимфоидные органы.

1. К центральным лимфоидным органам относятся тимус и красный костный мозг. В этих органах происходит дифференцировка лимфоцитов, закладываются основные рецепторы, определяющие распознавание разнообразных антигенных структур организма.

2. Периферические лимфоидные органы. Иммунологические реакции осуществляются, в основном, во вторичных лимфоидных органах – лимфоузлах, селезенке, миндалинах, скоплениях лимфоидной ткани под слизистой оболочкой кишечника, гортани, бронхов, мочеполовых органов, а также в почках и коже (рисунок 2).

2.1. Центральные органы иммунной системы

Центральные органы иммунной системы являются первичными, так как в них происходят процессы образования и созревания иммунокомпетентных клеток – лимфоцитов, которые играют важную роль в иммунном ответе. К центральным органам относятся **костный мозг** и **тимус** (см. рисунок 2).

Костный мозг – главный орган кроветворения и иммунной системы, размещённый в губчатом веществе костей ключицы, грудины, позвонков, рёбер, тазовых костей и эпифизов трубчатых костей. Он состоит из двух видов:

1) красного костного мозга, который активно участвует в кроветворении и образовании клеток иммунной системы;

2) жёлтого костного мозга, содержащего преимущественно жировую ткань, его кроветворная функция снижена.

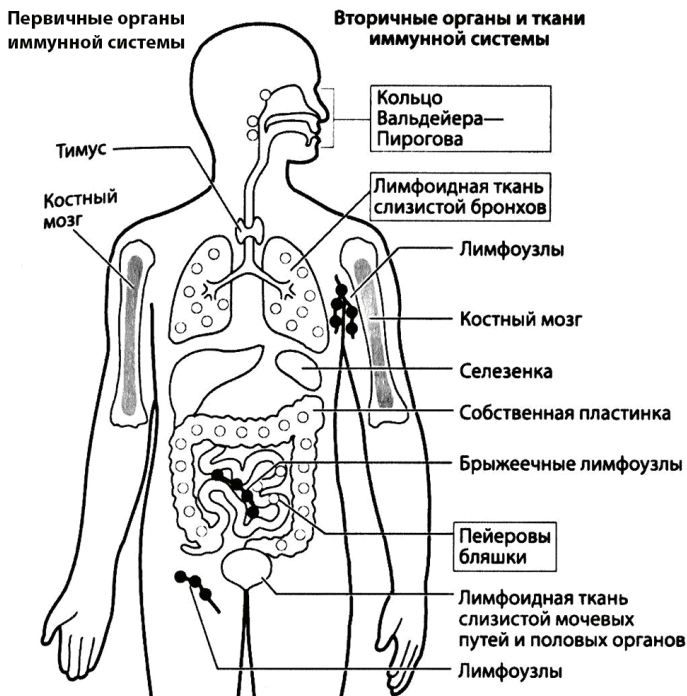


Рисунок 2 – Органы иммунной системы

Костный мозг является местом образования всех форменных элементов крови: эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Лейкоциты (гранулоциты и агранулоциты) являются первыми защитниками организма от инфекций (таблица 1).

Таблица 1 – Лейкоциты

Гранулоциты			Агранулоциты			
Нейтрофилы			Эозинофилы	Базофилы	Лимфоциты	Моноциты
Юные	Палочко-ядерные	Сегментоядерные				

Стволовые клетки костного мозга дают начало предшественникам лимфоцитов. В костном мозге происходит развитие В-лимфоцитов, которые затем мигрируют в периферические органы иммунной системы для завершения созревания. Костный мозг служит хранилищем для незрелых и резервных иммунных клеток, которые могут быть мобилизованы при инфекциях (рисунки 3).

Особенности у новорождённых и детей. Красный костный мозг заполняет почти все кости, активно участвуя в кроветворении. С возрастом часть красного костного мозга замещается жировой тканью, и его активность снижается. У взрослых красный костный мозг остаётся только в определённых костях, тогда как у детей функционирует повсеместно.

У детей костный мозг активен в продуцировании В-лимфоцитов, поскольку иммунная система только формируется и нуждается в усиленной защите от антигенов. Незрелость адаптивного иммунитета у детей компенсируется активным производством клеток врожденного иммунитета: нейтрофилов, моноцитов. Также наблюдается более высокая регенеративная способность костного мозга, что позволяет быстрее восстанавливать численность клеток при инфекциях или других патологических состояниях. Дети более восприимчивы к инфекциям из-за незрелости гуморального и клеточного иммунного ответов.

Тимус (вилочковая железа) – расположен за грудиной, в нем происходит созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов. Этот орган особенно активен в детском возрасте, когда идет формирование иммунной системы. В тимусе Т-лимфоциты проходят так называемый процесс «обучения», то есть отбор на толерантность к собственным антигенам организма. С возрастом тимус постепенно атрофируется, и его иммунные функции снижаются.

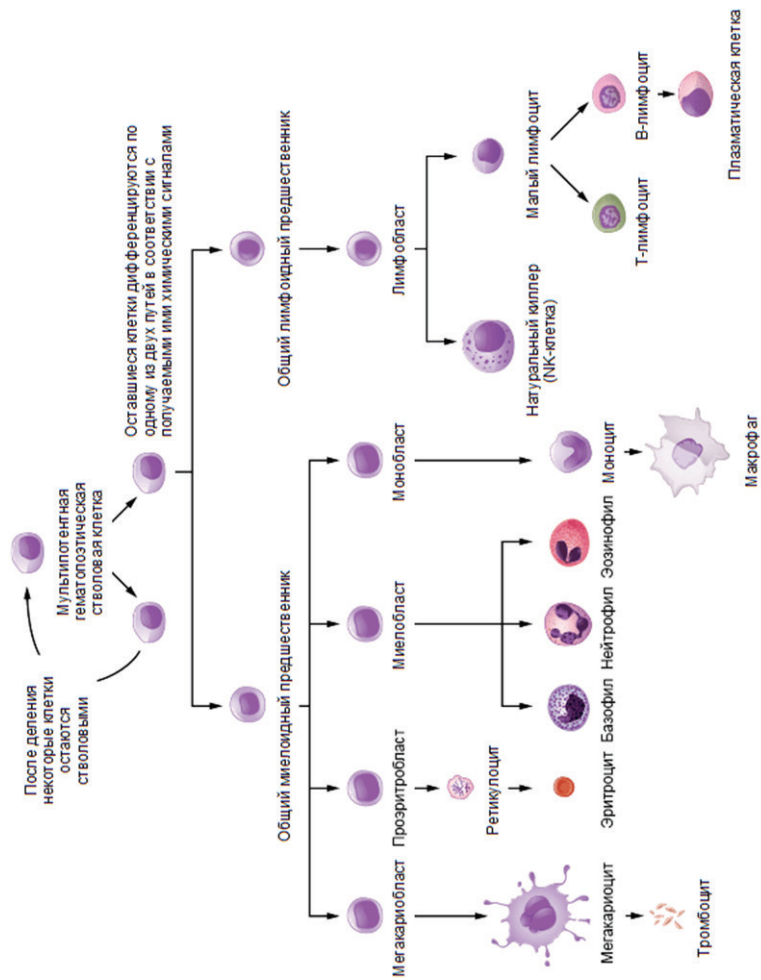


Рисунок 3 – Схема кроветворения

Анатомо-физиологические особенности тимуса у детей в зависимости от его размера и активности

У новорождённых тимус относительно больше, чем у взрослых. Активно он функционирует в течение первых лет жизни, достигая максимального размера к подростковому возрасту. В период полового созревания начинается инволюция тимуса – постепенно он уменьшается в размерах, замещаясь жировой тканью.

Тимус «обучает» Т-лимфоциты распознавать «свои» и «чужие» клетки, что является основой иммунологической толерантности. Из-за недостаточно развитой иммунной системы этот процесс у детей играет решающую роль в защите организма от инфекций.

Тимус достигает максимального размера и активности в период новорожденности и раннего детства, когда происходит созревание большого количества Т-лимфоцитов, что важно для формирования адаптивного иммунитета. К 20–30 годам большая часть тимуса состоит из жировой ткани, и его иммунная функция значительно снижается. При недостаточной функции тимуса, например, при синдроме Ди Джорджи, дети становятся уязвимыми к инфекциям.

2.2. Периферические органы иммунной системы

К периферическим лимфоидным органам относятся: лимфатические узлы, селезёнка, миндалины, Пейеровы бляшки и аппендикс, в которых происходит активация и пролиферация зрелых лимфоцитов при встрече с антигенами (см. рисунок 2).

Лимфатические узлы

Лимфатические узлы – органы лимфатической системы, через которые протекает лимфа. Расположены по всему телу вдоль лимфатических сосудов, занимают важную роль в фильтрации лимфы и обеспечивают среду для встречи антигенов с лимфоцитами. При попадании антигена в лимфатический узел, лимфоциты активируются и начинают процесс пролиферации

и дифференцировки, приводящие к генерации клеточного и гуморального иммунного ответа.

У детей лимфатические узлы имеют особенности, связанные с незрелостью иммунной системы и адаптацией организма к окружающей среде. У новорожденных лимфатические узлы маленьких размеров, но достаточно многочисленны. По мере роста ребенка узлы увеличиваются в размере, особенно в период активного формирования иммунитета с 1–5 лет. В лимфатических узлах детей больше лимфоидной ткани, что связано с необходимостью активной борьбы с инфекциями. Лимфатические узлы у детей активнее реагируют на инфекции, аллергены и травмы, чем у взрослых.

Лимфаденопатия у детей чаще возникает в ответ на вирусные или бактериальные инфекции, что является нормальной реакцией иммунной системы. У детей легко развивается лимфоденит, даже при незначительных инфекциях из-за еще незрелости иммунной системы. Частые простудные заболевания могут сопровождаться длительным увеличением узлов.

С возрастом структура узлов становится сложнее, то есть формируются фолликулы, развиваются синусы, усиливается барьерная функция. У многих детей 3–6 лет наблюдается физиологическая гиперплазия лимфатических узлов. Это является нормальным явлением, связано с активным развитием иммунной системы.

Селезёнка

Селезенка – это самый большой и важный лимфатический орган иммунной системы в организме человека.

Основные функции селезенки: иммунологическая, гемопоэтическая, фильтрационная и резервуарная. Селезенка участвует в распознавании и уничтожении антигенов, где происходит презентация антигенов Т- и В-лимфоцитам. Синтезирует антитела и стимулирует клеточный иммунный ответ. В период внутриутробного развития участвует в кроветворении плода. Селезенка уничтожает старые и поврежденные эритроциты, а также

тромбоциты. Селезенка удаляет из крови микроорганизмы, токсины и старые клетки. Служит хранилищем крови, включая эритроциты и тромбоциты.

Функциональные особенности у детей: активно участвует в иммунной защите, так как незрелость других компонентов иммунной системы компенсируется её активностью. До 6 лет селезенка играет более выраженную роль в иммунной системе.

Миндалины

Миндалины – это группа лимфоидной ткани в области ротоглотки и носоглотки, которая формирует лимфоэпителиальное кольцо Пирогова – Вальдейера. Миндалины обеспечивают первую линию защиты от инфекций, попадающих в организм через дыхательные пути и пищеварительный тракт.

Типы миндалин: нёбные миндалины, язычная миндалина, глоточная миндалина (аденоиды), трубные миндалины.

Основная функция миндалин – участие в иммунной защите. Миндалины улавливают и задерживают микроорганизмы, предотвращая их дальнейшее распространение. Миндалины содержат большое количество лимфоцитов, которые активируются при контакте с антигенами. Участвуют в образовании антител, особенно иммуноглобулина А (IgA), который важен для защиты слизистых оболочек. Миндалины распознают и запоминают антигены, что способствует формированию адаптивного иммунитета.

Особенности миндалин у детей. У детей лимфоидная ткань миндалин относительно больше, чем у взрослых, что обусловлено активной ролью в формировании иммунитета. Миндалины гиперактивны в раннем возрасте, особенно до 10 лет. Частые инфекции у детей, такие как тонзиллиты или аденоидиты, связаны с высокой нагрузкой на миндалины. Гипертрофия глоточной миндалины (аденоиды) характерна для детей младшего школьного возраста и может приводить к нарушению дыхания, храпу, а также к хроническим инфекциям.

Селезенка и миндалины играют важную роль в развитии и поддержании иммунной защиты, особенно в детском возрасте,

когда организм активно формирует механизмы борьбы с инфекциями. Особенности строения и функции этих органов у детей требуют повышенного внимания.

Пейеровы бляшки

Пейеровы бляшки – это скопления лимфоидной ткани, расположенные в подслизистом слое тонкой кишки, преимущественно в подвздошной части.

Основная функция Пейеровых бляшек – иммунная защита слизистой оболочки кишечника. Они участвуют в распознавании антигенов, поступающих через пищу или с микроорганизмами. Стимулируют выработку секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который защищает слизистую оболочку от патогенов. Пейеровы бляшки способствуют распознаванию «полезных» бактерий микробиоты и предотвращению избыточных иммунных реакций. Также они участвуют в антиген-презентации, то есть в Пейеровых бляшках находятся специальные клетки – М-клетки, которые захватывают антигены из просвета кишечника и передают их иммунным клеткам.

Особенности Пейеровых бляшек у детей. У новорождённых и младенцев Пейеровы бляшки недостаточно развиты. Их активное формирование происходит в первые годы жизни. В детском возрасте кишечник подвергается большему воздействию «новых» антигенов, что активизирует работу Пейеровых бляшек. Важную роль играет грудное вскармливание, так как оно способствует развитию нормальной микробиоты и стимулирует иммунитет кишечника. В возрасте до 5–6 лет иммунная функция Пейеровых бляшек менее эффективна, что делает детей более уязвимыми к кишечным инфекциям. Недоразвитие или дисфункция Пейеровых бляшек у детей может приводить к ослаблению иммунитета и повышенной частоте кишечных инфекций. Избыточная активация Пейеровых бляшек, например, при аутоиммунных заболеваниях, может способствовать развитию воспалительных заболеваний кишечника.

Аппендикс

Аппендикс (червеобразный отросток) – является органом лимфоидной ткани и участвует в защите от инфекций. В нём созревают лимфоциты и вырабатываются антитела, в первую очередь IgA. Аппендикс поддерживает микробиоту кишечника и служит резервуаром для полезных бактерий. В случае нарушения баланса микробиоты после кишечных инфекций он способствует её восстановлению.

Аппендикс участвует в развитии иммунной толерантности к «дружественным» микроорганизмам, обитающим в кишечнике.

У детей лимфоидная ткань аппендикса развита лучше, чем у взрослых, поэтому аппендикс играет более активную роль в формировании иммунного ответа у детей, чем у взрослых. Максимальное развитие лимфоидной ткани наблюдается в возрасте 10–20 лет, затем она постепенно атрофируется. У детей аппендицит встречается чаще, чем у взрослых, что связано с повышенной иммунной активностью аппендикса и анатомическими особенностями.

Удаление аппендикса в раннем возрасте может сказаться на иммунитете минимально, так как другие лимфоидные органы компенсируют его функции.

Глава 3. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Защита организма от инфекций осуществляется скоординированной деятельностью мощной армии иммунокомпетентных клеток. Клетки иммунной системы делятся на: *клетки врожденного иммунитета* и *клетки адаптивного иммунитета*.

Клетки иммунной системы вырабатывают большое количество биологически активных молекул, которые выполняют эффекторные и регуляторные функции. Все эти вещества, играющие важную роль в процессе распознавания и элиминации из организма человека чужеродных веществ, тесно взаимосвязаны между собой и в то же время могут функционировать автономно. Поэтому они оказывают на организм разностороннее действие. В таблице 2 показана классификация иммунных клеток.

Таблица 2 – Классификация клеток иммунной системы

Клетки иммунитета	Эффекторные клетки	Антигенпрезентирующие клетки	Регуляторные клетки
Клетки барьерных органов	Макрофаги (в т.ч. альвеолярные, клетки Купфера и Лангерганса, микроглия и т.д.), М-клетки, клетки Панета, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, резидентные лимфоидные клетки, В1-лимфоциты, тромбоциты	Макрофаги Дендритные клетки. В-клетки, Эпителиальные клетки, Меланоциты <u>Кератиноциты</u> <u>Эндотелиоциты</u> Эозинофилы	Макрофаги Th1, Th2, Th17 Т-регуляторные Базофилы
Клетки врожденного иммунитета	Нейтрофилы Эозинофилы Базофилы Макрофаги NK-лимфоциты		Миелоидные супрессорные клетки
Клетки адаптивного иммунитета	<u>Внутриэпителиальные лимфоидные клетки</u> В-лимфоциты Цитотоксические Т-лимфоциты		В-лимфоциты Th1, Th2, Th17 Т-регуляторные

3.1. Клетки врожденного иммунитета и барьерных органов

Врожденный иммунитет – это первая линия защиты организма, он активируется немедленно после обнаружения патогена и не требует предварительной активации через адаптивный иммунитет. Основными клетками врожденного иммунитета являются: макрофаги, натуральные киллеры (NK-клетки), дендритные клетки, гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), миелоидные супрессорные клетки (MDSC), тучные клетки (мастоциты).

3.2. Клетки адаптивного иммунитета

К клеткам адаптивного иммунитета относятся Т-лимфоциты и субпопуляции: CD4+ Т-лимфоциты (Т-хелперы), CD8+ Т-лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты), В-лимфоциты, плазматические клетки.

Т-лимфоциты играют основную роль в клеточном иммунитете, уничтожая инфицированные клетки.

В-лимфоциты, продуцирующие антитела, ответственны за гуморальный иммунитет. Антитела, производимые В-лимфоцитами, способны нейтрализовать и устранять патогены из организма, предотвращая их распространение и последующее инфицирование (см. таблицу 2).

Дендритные клетки (рисунок 4) – это клетки врожденного иммунитета и антиген-презентирующие клетки, они играют важную роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунитете, активируют адаптивный иммунный ответ. Так как дендритные клетки являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, они играют важную роль в защите организма от инфекций, поддержании иммунной толерантности и влияют на баланс между воспалением и иммунной толерантностью, что важно для предотвращения аутоиммунных заболеваний.

Дендритные клетки

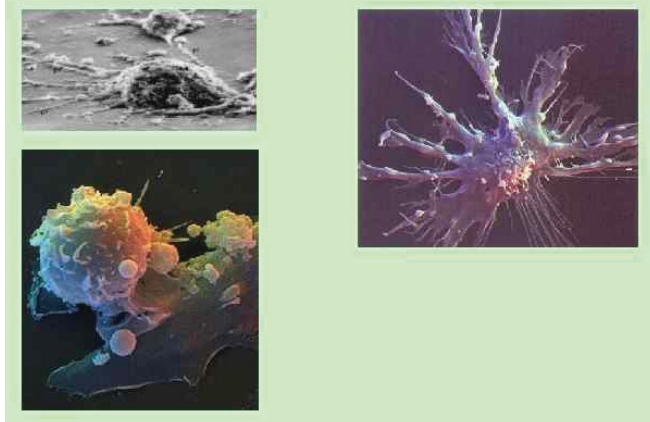


Рисунок 4 – Дендритные клетки

Образуются из предшественников костного мозга. Как и макрофаги, они экспрессируют рецепторы, распознающие молекулы, продуцируемые микробами (PAMP) или в состоянии стресса (сигнал опасности DAMP) и экспрессией ряда молекул. Функционируют как профессиональные антиген-презентирующие клетки, захватывают, обрабатывают и представляют антигены Т- и НКТ-лимфоциты, что активировать иммунный ответ. Дендритные клетки обнаруживают патогены через различные рецепторы и могут мигрировать в лимфатические узлы, где активируют Т-клетки.

Основными субпопуляциями ДК являются клетки Лангерганса, миелоидные, плазматоидные. Дендритные клетки обладают способностью распознавать и реагировать на патогены, используя различные рецепторы, включая рецепторы типа паттерн-распознавания (PRRs), такие как TLR (толл-подобные рецепторы). После захвата антигенов ДК мигрируют в лимфатические узлы, где взаимодействуют с Т-клетками и запускают иммунный ответ.

На всех дендритных клетках экспрессируется АГ-презентирующие молекулы (МНС I и II классов, СД1).

Дендритные клетки обладают следующими основными маркерами:

- HLA-DR – молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса, отвечающие за презентацию антигенов;
- CCR7 – рецептор, обеспечивающий миграцию клеток в лимфатические узлы;
- CD11c – характерный маркер миелоидных дендритных клеток;
- CD80 и CD86 – ко-стимуляторные молекулы, необходимые для активации Т-лимфоцитов;
- CD1c (BDCA-1) – маркер подмножества миелоидных клеток в периферической крови.

Цитокины дендритных клеток:

- IL-6 – участвует в активации воспалительного ответа;
- IL-12 – стимулирует дифференцировку Т-хелперов (Th1-клеток);
- IL-23 – способствует развитию Th17-клеток;
- TGF- β – поддерживает развитие регуляторных Т-клеток (Treg);
- TNF- α – усиливает воспаление и активирует другие иммунные клетки;
- IL-10 – подавляет воспалительный ответ, регулируя иммунную реакцию.

Нарушение функции дендритных клеток может привести к снижению активации Т-лимфоцитов, недостаточной выработке цитокинов (например, IL-12), снижению эффективности противоопухолевого иммунного ответа.

Лабораторные признаки неактивных дендритных клеток:

1. Низкий уровень экспрессии маркеров активации выражается в снижении уровня HLA-DR, CD80, CD86, снижение экспрессии CCR7, что препятствует миграции клеток.

2. Снижается выработка цитокинов. Определяется недостаточное количество IL-12, TNF- α , повышение уровня IL-10, что указывает на иммуносупрессивное состояние.

3. В иммунограмме отмечается низкий уровень активации Т-лимфоцитов, снижение количества циркулирующих зрелых дендритных клеток.

4. Функциональные тесты показывают низкую способность к презентации антигенов и снижения пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на антиген.

Клетки Лангерганса – подтип дендритных клеток, названный в честь Пауля Лангерганса, открывшего их в 1868 году. Они имеют костномозговое происхождение, специализированные клеточные элементы, которые являются важными компонентами иммунной системы. Относятся к группе антимикробных и антиген-презентирующих клеток, которые участвуют в защите организма от патогенных микроорганизмов, а также в иммунном ответе на инвазивные антигены.

Клетки Лангерганса имеют характерную звездчатую форму и похожи на дендритные клетки. Их цитоплазма обладает большими дистальными отростками, которые служат для контакта с соседними клетками и патогенами. Ядро клетки Лангерганса обычно крупное по размеру и имеет неправильную форму. В наибольшем количестве содержится в эпидермисе кожи, где они играют ключевую роль в локальной иммунной защите. Также находятся в нижней части эпидермиса, в частности в строме эпидермиса, и представляют собой важный элемент так называемой «кожной иммунной системы». Клетки Лангерганса присутствуют и в других тканях: других слизистых оболочках, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, дыхательных и лимфатических узлах.

Функции. Клетки Лангерганса захватывают и обрабатывают антигены: микроорганизмы, аллергены или поврежденные клетки. После этого мигрируют в региональные лимфатические узлы, где презентуют антигены Т-лимфоцитам, что запускает адаптивный иммунный ответ. Благодаря способности стимулировать Т-клетки, клетки Лангерганса играют ключевую роль в активации клеточного иммунного ответа, обеспечивая распознавание

и уничтожение чуждых антигенов. Обладают фагоцитирующей функцией – поглощать и разрушать патогенные микроорганизмы, инородные частицы и поврежденные клетки. Они участвуют в продукции различных молекул, регулирующих воспаление и иммунный ответ, секретируют цитокины и хемокины и участвуют в поддержании гомеостаза, хотя при встрече с антигеном клетки Лангерганса активируются и начинают мигрировать из эпидермиса в региональные лимфатические узлы.

Этот процесс связан с изменением их фенотипа, то есть клетки Лангерганса теряют способность к фагоцитозу, но усиливают презентацию антигенов и активируют Т-лимфоциты, что способствует запуску адаптивного иммунного ответа. Уточняем: фагоцитоз происходит на ранней стадии в коже, а презентация происходит на поздней стадии в лимфоузлах, что не является противоречием, это две последовательные фазы их работы.

Также они обладают специфическими рецепторами для распознавания различных молекул, таких как C-type lectin receptors (CLEC), а также Toll-like receptors (TLRs), что позволяет им эффективно реагировать на инфекции. Могут быть вовлечены в различные заболевания, включая аллергические реакции, аутоиммунные заболевания, а также в некоторые виды злокачественных новообразований. При нарушениях функций клеток Лангерганса происходит *снижение способности к антиген-презентации*, что влечет за собой истощение или функциональную неспособность клеток Лангерганса, это приводит к патологическим последствиям.

1. При снижении числа или активности клеток Лангерганса при инфекциях или аутоиммунных заболеваниях может наблюдаться дисбаланс цитокиновой сети, поскольку клетки Лангерганса выделяют провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-12, TNF- α) для активации иммунного ответа. Их дисфункция приводит к нарушению регуляции воспалительных процессов. Это может вызывать недостаточный ответ на патогены или развитие хронического воспаления.

2. В случае нарушении контроля Т-регуляторных клеток нарушаются функции клеток Лангерганса, что может привести к избыточной толерантности к патогенам или, наоборот, к аутоиммунным реакциям.

3. При аллергических реакциях клетки Лангерганса играют важную роль в патогенезе аллергических заболеваний, таких как аллергический дерматит, экзема и другие аллергические заболевания кожи. Заболевания активируются аллергенами, что приводит к гиперреактивности иммунной системы и воспалению.

4. При некоторых аутоиммунных заболеваниях у отдельных больных, клетки Лангерганса участвуют в активации иммунных клеток против собственных тканей организма, что ведет к воспалению, повреждению органов и тканей.

5. Известны случаи, когда клетки Лангерганса могут трансформироваться в опухолевые клетки, что приводит к развитию редкого вида опухолей – *болезни Лангерганса* (или гистиоцитоза X), которая характеризуется аномальными накоплениями этих клеток в различных тканях.

Плазмацитоидные дендритные клетки (pDCs) присутствуют в крови, лимфатических узлах, костном мозге и некоторых тканях. Их количество увеличивается при вирусных инфекциях. pDCs – это специалисты по обнаружению вирусов, которые реагируют на вирусные молекулы, особенно на вирусную ДНК и РНК, и начинают вырабатывать большие количества интерферонов I типа. Плазмацитоидные клетки – это «антенны» иммунной системы, которые замечают вирусы и включают «сигнал тревоги» (интерфероны). При этом они не уничтожают вирусы напрямую, но активируют другие клетки для запуска процесса.

Когда pDCs обнаруживают вирус, они начинают выделять интерфероны, которые замедляют размножение вируса, активируют Т-лимфоциты и натуральные киллеры (НК-клетки), повышая устойчивость соседних клеток к вирусной инфекции.

pDCs играют центральную роль в защите от вирусов, таких как вирус гриппа, ВИЧ, герпес, гепатит и др., участвуя

в модуляции адаптивного иммунитета, помогая запускать специфический ответ на инфекцию.

Уменьшение количества или нарушение функции pDCs может привести к ослаблению противовирусного иммунитета. Их гиперактивация связана с аутоиммунными заболеваниями, такими как системная красная волчанка (СКВ), где они выделяют слишком много интерферонов.

Макрофаги – это основные клетки в иммунной системе как врожденного, так и адаптивного иммунитета, выполняющие функции фагоцитоза, презентации антигенов, секреции цитокинов и модуляции воспаления (рисунок 5). В организме детей играют важную роль в защите от инфекций, а также в формировании иммунной толерантности. Способности макрофагов могут изменяться с возрастом, и их дисфункция может быть связана с различными заболеваниями, включая инфекции, аутоиммунные расстройства и аллергии. Макрофаги происходят из моноцитов, которые циркулируют в крови, проникают в ткани, где дифференцируются в макрофаги. В организме макрофаги находятся в различных тканях, включая лимфатические узлы, печень (Купферовы клетки), легкие (альвеолярные макрофаги), мозг (микроглия) и другие органы. Макрофаги играют важную роль в обеспечении как врожденного, так и адаптивного иммунитета, взаимодействуя с патогенами, модулируют воспаление и участвуют в процессах восстановления тканей.

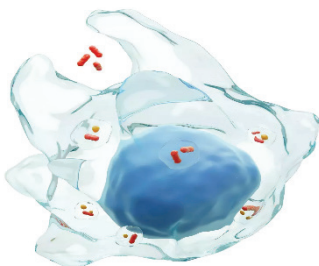


Рисунок 5 – Макрофаг

Основная функция макрофагов в механизме защиты организма – обладают способностью поглощать и уничтожать патогены и погибшие клетки.

1. Макрофаги – профессиональные антиген-презентирующие клетки, способствуют запуску специфического иммунного ответа, то есть активируют ответ адаптивного иммунитета, презентировав антиген Т-лимфоцитам через молекулы МНС II.

2. Активно секретируют различные цитокины и хемокины, которые регулируют воспаление и привлекают другие иммунные клетки на место инфекции. К числу важных молекул относятся TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-10 и другие, которые участвуют в поддержании воспалительного процесса.

3. Модулируют воспаления, проявляя их как провоспалительные через TNF- α , IL-1, так и противовоспалительные через IL-10 в зависимости от сигналов, получаемых в ходе иммунного ответа.

4. После завершения воспаления макрофаги участвуют в ремоделировании тканей и заживлении, стимулируя процессы фиброгенеза и регенерации.

Особенности иммунной функции макрофагов у детей

1. Поддержание иммунной толерантности, что особенно важно в детском возрасте для предотвращения аутоиммунных заболеваний. Это связано с их способностью к выделению иммунорегуляторных молекул, таких как IL-10, которые подавляют избыточное воспаление и активность иммунной системы.

2. Макрофаги взаимодействуют с В-лимфоцитами и стимулируют образование антител, что важно при реакции на инфекцию или вакцинирование.

3. У детей также существует особая связь макрофагов с кишечной микробиотой, которая влияет на развитие их иммунной системы. Макрофаги регулируют ответ на патогены, одновременно поддерживая равновесие с полезной микрофлорой кишечника.

4. Следует выделить роль макрофагов в воспалении и заболеваниях у детей в условиях инфекций, когда макрофаги играют важную роль в поддержании воспаления и защите от патогенов. Важно отметить, что у детей с ослабленным иммунитетом,

особенно у недоношенных детей или в иммунодефицитных состояниях, функция макрофагов может быть нарушена, что увеличивает восприимчивость к инфекциям.

4. Макрофаги участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний. У детей аутоиммунные реакции обусловлены гиперактивностью макрофагов, которые начинают атаковать собственные ткани организма.

5. Макрофаги играют особую роль и в аллергических заболеваниях, высвобождая цитокины и хемокины, которые способствуют воспалению и привлекают другие иммунные клетки и эозинофилы.

Моноциты. Диаметр 10–15 мкм в здоровом организме составляют от 3–10 % в лейкоформуле, в абсолютных значениях составляет $0,08\text{--}0,6 \times 10^9/\text{л}$. Это незрелые клетки, только вышедшие из костного мозга и пока не выполняющие основные функции фагоцитов (рисунок 6).

Моноциты циркулируют в крови до 3-х дней, затем направляются в ткани дозревать до макрофагов, так как являются предшественниками макрофагов (CD14, CD16), цитокинов (IL-6, 8, 10, TNF, IL-1b). Макрофаги присутствуют практически в каждом органе и ткани.

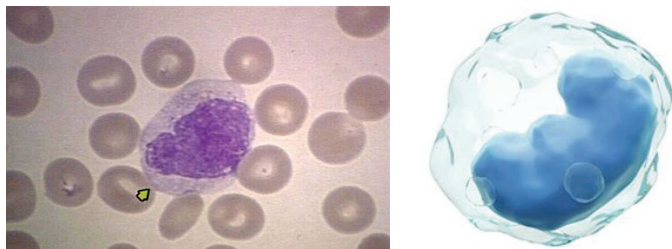


Рисунок 6 – Моноциты

Тканевые макрофаги

1. Альвеолярные макрофаги – макрофаги легких, которые участвуют в очищении легких от ингалированных частиц, микробов и мертвых клеток.

2. Дерматологические макрофаги (дермальные макрофаги) – клетки кожи, участвуют в защите от инфекций и воспалительных реакций кожи.

3. Лимфоузловые макрофаги – находятся в лимфатических узлах, где очищают лимфу от микроорганизмов и других инородных частиц.

4. Купферовские клетки – макрофаги печени. Играют ключевую роль в фильтрации крови и удалении микробов и поврежденных клеток.

5. Остеокласты – макрофаги костной ткани, которые участвуют в резорбции костной ткани и регулируют процессы костеобразования.

6. Микроглии – макрофаги центральной нервной системы, которые выполняют функции фагоцитоза и поддержания гомеостаза в головном и спинном мозге.

7. Купферовские клетки – макрофаги печени. Играют ключевую роль в фильтрации крови и удалении микробов и поврежденных клеток.

8. Синтезиальные макрофаги – в оболочках суставов, где могут участвовать при воспалении, аутоиммунных заболеваниях как остеоартрит.

9. Инфильтрационные макрофаги – клетки, которые могут быть привлечены в ткань в ответ на воспаление, инфекцию или повреждения. Активируются в воспалительных процессах и могут трансформироваться в более агрессивные фагоцитирующие клетки.

Тканевые макрофаги выполняют важнейшие функции в поддержании иммунного ответа и гомеостаза в различных органах, включая фагоцитоз, презентацию антигенов, секрецию цитокинов и факторов роста, а также участие в заживлении и восстановлении тканей.

Купферовские клетки – это иммунные клетки, которые являются специализированными макрофагами, локализируются в печени, участвуют в защите организма от патогенов и поддержании иммунного гомеостаза (рисунок 7), а также являются частью клеточной системы мононуклеарных фагоцитов.

1. Выполняют важную роль в фагоцитозе бактерий, вирусов, грибов, старых или поврежденных клеток, а также ингалированных частиц, которые попадают в организм через кровь. Это помогает предотвращать распространение инфекции и очищать кровь от вредоносных агентов.

2. Обладают способностью захватывать, перерабатывать и представлять антигены на молекулах МНС II (главного комплекса гистосовместимости). Это критически важно для активации Т-лимфоцитов и последующего формирования адаптивного иммунного ответа.

3. Играют важную роль в воспалении, выделяя различные цитокины и хемокины, которые регулируют воспалительный процесс. Могут как стимулировать воспаление, так и подавлять его в зависимости от ситуации, что помогает контролировать инфекцию и предотвращать развитие хронического воспаления.

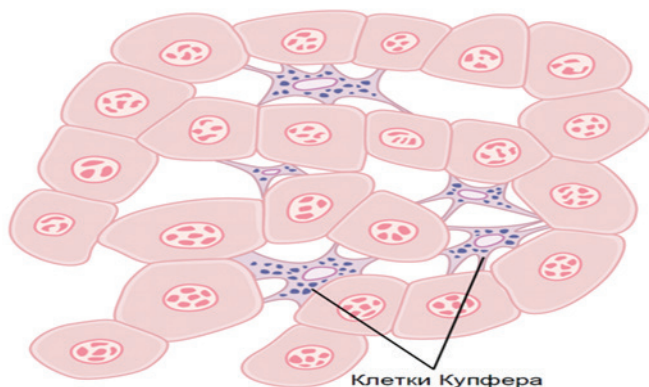


Рисунок 7 – Купферовские клетки

4. Участвуют в удалении старых или поврежденных эритроцитов и других клеток из кровотока, что важно для поддержания нормального состава крови.

5. Благодаря Купферовским клеткам печень эффективно удаляет бактерии и другие микробы, которые поступают в кровь из кишечника. Это важная линия защиты от инфекций, а также защита от токсичных веществ, поступающих из пищи.

6. В условиях хронических заболеваний печени, таких как цирроз или неалкогольная жировая болезнь печени, Купферовские клетки могут быть активированы длительным воспалением, что, в свою очередь, усиливает повреждение тканей печени. В этих случаях клетки могут становиться гиперактивными и способствовать развитию фиброза и других патологий.

7. Участвуют в контроле бактериальной популяции, которая поступает в печень через портал, играя важную роль в предотвращении системных инфекций и бактериальных транслокаций.

Альвеолярный эпителий. Представляет собой динамическую ткань, состоящую из клеток I и II типа, покрывает более 99 % внутренней поверхности легких и активно реагирует на различные эндогенные и экзогенные стимулы (рисунок 8).

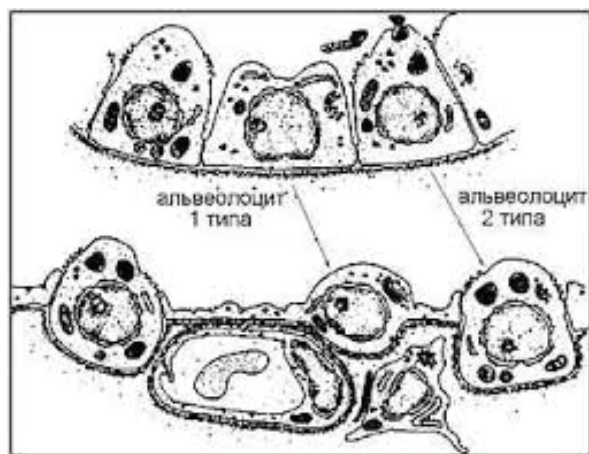


Рисунок 8 – Альвеолярные клетки

Альвеолярные клетки – это специализированные клетки, расположенные в альвеолах легких, которые выполняют ключевые функции в обмене газов и поддержании гомеостаза в легочной ткани.

Включают в себя два основных типа клеток: *альвеолярные эпителиальные клетки типа I*, которые обеспечивают структурную основу для газообмена, и *альвеолярные эпителиальные клетки типа II*, которые синтезируют и секретируют сурфактант, регулирующий поверхностное натяжение и предотвращающий спадение альвеол. Альвеолярные клетки также играют роль в иммунной защите, участвуя в фагоцитозе ингалированных частиц и микроорганизмов.

М-клетки (микрофолди-клетки). Специализированные эпителиальные клетки, расположенные в Пейеровых бляшках кишечника, которые обеспечивают транспорт антигенов и микроорганизмов из просвета кишечника в подлежащие лимфоидные ткани. Захватывают антигены из кишечного просвета и передают их клеткам иммунной системы, таким как макрофаги, дендритные клетки и лимфоциты.

Способствуют активации локального иммунитета и образованию иммуноглобулинов А (IgA). М-клетки помогают различать патогенные и непатогенные микроорганизмы, формируя адекватный ответ.

1. Нарушение функции М-клеток может способствовать развитию кишечных инфекций, воспалительных заболеваний кишечника (например, болезни Крона) и нарушению барьерной функции кишечника.

2. Могут быть мишенью для разработки вакцин, поскольку эффективно транспортируют антигены в иммунную систему.

М-клетки – важный компонент мукозального иммунитета, обеспечивающий баланс между защитой и толерантностью в кишечнике.

Молекулярные механизмы работы М-клеток заключаются в распознавании и захвате антигенов (рисунок 9).

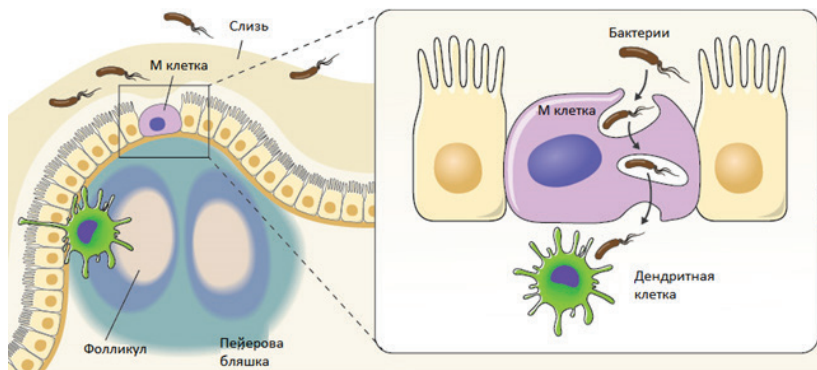


Рисунок 9 – М-клетки

М-клетки экспрессируют рецепторы для связывания микроорганизмов и антигенов, такие как TLRs (толл-подобные рецепторы) и гликопротеины, что обеспечивает их способность захватывать патогены и частички. Антигены поглощаются через эндоцитоз (клатрин-зависимый или клатрин-независимый) и перемещаются через М-клетку в мембранных пузырьках, затем пузырьки транспортируются к базолатеральной стороне клетки, где антигены высвобождаются. Высвобожденные антигены взаимодействуют с подлежащими иммунными клетками (дендритными клетками, макрофагами), инициируя иммунный ответ. Эти клетки активируют Т- и В-лимфоциты, что ведет к продукции специфических антител.

Белки цитоскелета, такие как актины и микротрубочки, обеспечивают направленный транспорт эндоцитарных пузырьков. М-клетки способствуют дифференциации иммунных клеток, таких как Т-регуляторные клетки, что помогает предотвращать чрезмерные воспалительные реакции.

Эозинофилы

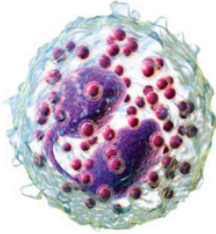


Рисунок 10 –
Эозинофилы

Эозинофилы – белые кровяные клетки, которые борются с аллергенами, токсинами и болезнетворными микроорганизмами. Участвуют в работе защитных иммунных механизмов против определенных паразитов, а также в развитии воспалений, возникающих при аллергических заболеваниях (рисунок 10).

Иногда эозинофилы вызывают воспаление в некоторых органах, что приводит к развитию соответствующих симптомов. Эозинофилы обычно составляют от 1–5 % циркулирующих лейкоцитов (от 100 до 500 эозинофилов на микролитр крови – от 0,1 до $0,5 \times 10^9$ на литр).

Эозинофилы образуются в костном мозге в течение 3–4-х дней, после чего попадают в системный кровоток, концентрируясь в слизистых кишечника, дыхательных путей и капиллярах, где живут и функционируют на протяжении 10–14 дней. В периферической крови их концентрация крайне незначительна, в костном мозге и других тканях эозинофилов больше примерно в 200 раз. За счет своей способности к быстрому передвижению, эозинофилы способны легко находить и обезвреживать патогены.

Эозинофилы содержат уникальные гранулы, заполненные биологически активными молекулами, которые играют ключевую роль в иммунных и воспалительных процессах, особенно при аллергических реакциях и паразитарных инфекциях.

Основные типы гранул эозинофилов

1. Крупные специфические гранулы:

➤ Основной белок (*МВР, major basic protein*) является одним из главных компонентов специфических гранул. Обладает токсичностью для паразитов, особенно гельминтов, а также может повреждать ткани хозяина. Участвует в активации тучных клеток и базофилов.

➤ *Эозинофильная катионная протеиназа (ECP, eosinophilic cationic protein)* – токсична для микроорганизмов и паразитов. Обладает рибонуклеазной активностью, что позволяет разрушать РНК микроорганизмов.

➤ *Эозинофильная пероксидаза (EPO, eosinophil peroxidase)*. Участвует в генерации реактивных форм кислорода, что способствует уничтожению патогенов.

➤ *Эозинофильный нейротоксин (EDN, eosinophil-derived neurotoxin)*. Противовирусное действие, особенно в отношении РНК-вирусов. Может вызывать повреждения нервных тканей.

2. Малые гранулы – содержат разнообразные ферменты, включая гидролазы, участвующие в процессах деградации патогенов.

3. Первичные гранулы (азурофильные) – содержат лизосомальные ферменты, такие как кислые гидролазы, участвующие в разрушении поглощённых микроорганизмов и клеточного мусора.

MBP и ECP непосредственно повреждают мембраны паразитов. EPO участвует в окислительных процессах, которые убивают паразитов.

1. Участие в аллергической реакции, когда гранулы высвобождаются в ходе дегрануляции при взаимодействии с аллергенами. Выделяемые медиаторы усиливают воспаление, привлекая другие клетки иммунной системы.

2. Модуляция иммунного ответа, когда гранулы стимулируют другие клетки – тучные клетки и базофилы, усиливая или подавляя иммунный ответ.

3. Избыточная активация эозинофилов и высвобождение их гранул может приводить к повреждению тканей, что наблюдается при астме, аллергическом рините и эозинофильных гастроэнтеритах.

Высвобождение гранул эозинофилов может играть как защитную, так и повреждающую роль. Избыточная активность эозинофилов связана с такими состояниями, как бронхиальная астма, эозинофильный эзофагит, эозинофильные васкулиты (например, синдром Чарга – Стросса).

Обнаружено, что эозинофилы могут проникать в центральную нервную систему и участвовать в воспалительных процессах, связанных с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера. Их присутствие в мозговой ткани коррелирует с прогрессированием нейродегенерации, что открывает новые перспективы для исследований в области нейроиммунологии.

Эозинофилы способны инфильтрировать опухолевую ткань и влиять на ее микросреду. Способствуют разрушению опухолевых клеток и ингибируют ангиогенез, что подчеркивает их потенциальную роль в противоопухолевой терапии.

Выявлено, что эозинофилы участвуют в процессах заживления ран и регенерации тканей. Способствуют ремоделированию внеклеточного матрикса и стимулируют пролиферацию фибробластов, что ускоряет восстановление поврежденных тканей.

Эозинофилы могут синтезировать, хранить и секретировать различные цитокины. В эозинофилах многие цитокины, хемокины и факторы роста хранятся в виде частиц, готовых к немедленному высвобождению, в отличие от других гранулоцитов. Определенные частицы богаты цитокинами, включая IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-33, интерферон- γ (ИФН- γ), GM-CSF и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Например IL-3 может способствовать продукции не только эозинофилов, базофилов и тучных клеток, но также гранулоцитов, моноцитов и макрофагов. IL-5 выполняет множество физиологических функций, включая продление жизни, индукцию, активацию и дегрануляцию эозинофилов. Интерлейкин-33 (IL-33) – это цитокин, который высвобождается из клеток (в основном эпителиальных и эндотелиальных) в ответ на повреждение тканей или инфекции. Стимулирует врожденные лимфоидные клетки (ILC2), мастоциты, базофилы и эозинофилы. Вызывает секрецию цитокинов и хемокинов, усиливая воспалительный процесс. IL-33 связан с развитием аллергических реакций и патологий, таких как бронхиальная астма. Участвует в заживлении поврежденных тканей, активируя клетки иммунной системы.

Базофилы – это гранулоциты, составляющие около 0,5–1 % от общего числа лейкоцитов в периферической крови. Несмотря на их малое количество, играют ключевую роль в иммунных реакциях, содержат крупные гранулы, заполненные биологически активными веществами, такими как гистамин, гепарин и серотонин (рисунок 11). Эти медиаторы участвуют в регуляции сосудистого тонуса, проницаемости сосудов и коагуляции крови. Базофилы экспрессируют на своей поверхности высокоаффинные рецепторы к иммуноглобулину E (IgE), что позволяет им участвовать в реакциях немедленного типа, включая анафилактические реакции.

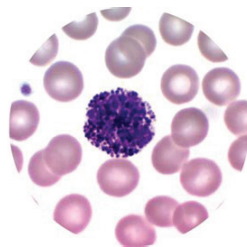


Рисунок 11 –
Базофилы

1. Базофилы участвуют в развитии аллергических реакций, высвобождая гистамин и другие медиаторы при взаимодействии с аллергенами, связанными с IgE. Что приводит к таким симптомам, как зуд, отек и бронхоспазм.

2. Недавние исследования показали, что базофилы могут влиять на дифференцировку Т-хелперов второго типа (Th2), способствуя продукции цитокинов, таких как IL-4 и IL-13, что важно для развития гуморального иммунного ответа.

3. Участвуют в защите от паразитарных инфекций, особенно гельминтозов, посредством высвобождения медиаторов, привлекающих другие клетки иммунной системы к месту инфекции.

4. Взаимодействуют с другими иммунными клетками, включая тучные клетки и эозинофилы, координируя иммунный ответ и модулируя воспалительные процессы.

Тучные клетки

Тучные клетки (или мастоциты) – клетки врожденного иммунитета, участвующие в аллергических реакциях, воспалении и заживлении тканей. Являются «сторожевыми клетками», расположенными преимущественно в тканях, контактирующих

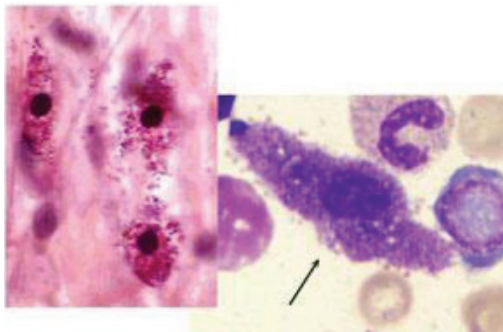


Рисунок 12 – Тучные клетки

с окружающей средой: кожа, слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (рисунок 12).

Развиваются из стволовых клеток костного мозга и мигрируют в ткани, где созревают под воздействием местных факторов. Тучные клетки находятся вокруг кровеносных сосудов, нервных окончаний и в соединительной ткани.

Тучные клетки содержат гранулы, заполненные медиаторами, которые высвобождаются при активации:

- *гистамин* расширяет сосуды и увеличивает их проницаемость, что вызывает отек и покраснение. Стимулирует зуд за счет воздействия на нервные окончания;
- *гепарин* обладает антикоагулянтными свойствами. Участвует в заживлении ран;
- *протеазы* участвуют в разрушении патогенов и ремоделировании тканей;
- *цитокины* и *хемокины* привлекают другие клетки иммунной системы (например, нейтрофилы и эозинофилы);
- *лейкотриены* и *простагландины* усиливают воспаление и вызывают бронхоспазм.

Функции тучных клеток

1. Тучные клетки активируются через высокоаффинные рецепторы к иммуноглобулину E (IgE), связывающему аллерген.

Это приводит к высвобождению гранул, что вызывает симптомы аллергии, такие как зуд, отек и бронхоспазм.

2. Тучные клетки распознают патогены через Toll-подобные рецепторы (TLR) и высвобождают медиаторы, которые активируют врожденный иммунитет.

3. Участвуют в заживлении ран и восстановлении тканей, регулируя воспаление и привлекая фибробласты.

4. Взаимодействуют с другими иммунными клетками, включая Т-лимфоциты и макрофаги, модулируя иммунный ответ.

5. Тучные клетки играют ключевую роль в анафилаксии, бронхиальной астме, аллергическом рините и крапивнице. Их активация приводит к высвобождению медиаторов, что усиливает аллергические симптомы.

6. Участвуют в патогенезе заболеваний, таких как псориаз, ревматоидный артрит и воспалительные заболевания кишечника.

7. Могут способствовать развитию опухолей, стимулируя ангиогенез и ремоделирование тканей.

8. Заболевание, характеризующееся накоплением тучных клеток в коже, костном мозге и других органах, часто сопровождается рецидивирующими анафилактическими реакциями.

Итак, тучные клетки являются важным звеном врожденного и адаптивного иммунитета. Они выполняют функции, связанные с защитой организма от патогенов, запуском воспаления, заживлением тканей и модуляцией иммунного ответа. Их стратегическое расположение в тканях, контактирующих с внешней средой, позволяет им быстро реагировать на вторжение чужеродных агентов.

Взаимодействие с В- и Т-лимфоцитами

- тучные клетки выделяют IL-4, IL-5 и IL-13, способствуя переключению В-клеток на продукцию IgE и усилению Th2-ответа;
- цитокины важны в аллергических реакциях и формировании гуморального иммунитета;

- тучные клетки способны представлять антигены Т-лимфоцитам, что делает их потенциальными клетками-посредниками между врожденным и адаптивным иммунитетом.

Тучные клетки играют центральную роль в аллергических заболеваниях:

Существует IgE-зависимая активация, когда на поверхности тучных клеток экспрессируются высокоаффинные рецепторы FcεRI, связывающие IgE. При повторном контакте с аллергеном происходит дегрануляция, что приводит к высвобождению медиаторов, вызывающих аллергические симптомы.

Тучные клетки могут как усиливать воспаление, высвобождая провоспалительные цитокины, так и подавлять его, выделяя противовоспалительные молекулы, такие как IL-10. Высвобождение факторов роста (VEGF, TGF-β) стимулирует ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса. Активируют фибробласты и эпителиальные клетки для ускорения заживления.

Механизмы антиген-презентирующей функции тучных клеток заключаются в том, что они способны экспрессировать молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II. Это позволяет им представлять антигены CD4+ Т-хелперам и инициировать их активацию. Могут захватывать антигены из окружающей среды через фагоцитоз или эндоцитоз. После обработки антигена в лизосомах его пептидные фрагменты загружаются на МНС II.

Тучные клетки экспрессируют молекулы, такие как CD80 и CD86, которые обеспечивают второй сигнал, необходимый для активации Т-лимфоцитов. Это усиливает взаимодействие с Т-клетками и запуск адаптивного иммунного ответа. В процессе антиген-презентации тучные клетки выделяют цитокины, включая IL-4, IL-6 и TNF-α, которые способствуют дифференцировке и активации Т-клеток.

Тромбоциты – безъядерные пластинки, которые играют ключевую роль в процессе гемостаза и поддержании целостности сосудистых стенок. Их диаметр около 2–4 мкм, и они имеют

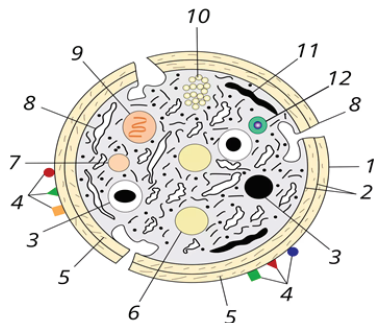


Рисунок 13 – Тромбоцит: 1 – наружная мембрана; 2 – микротрубочки; 3 – плотная гранула; 4 – рецепторы; 5 – микрофиламенты; 6 – α -гранула; 7 – лизосома; 8 – открытая канальцевая система; 9 – митохондрия; 10 – гранулы гликогена; 11 – плотная трубчатая система; 12 – пероксисома

форму диска или эллипса (рисунок 13). Несмотря на отсутствие ядра, тромбоциты имеют органеллы и сложную структуру, которые играют важную роль в их функции. Нормальное количество тромбоцитов в крови варьирует в зависимости от лабораторных методов исследования и возраста пациента, но в целом, составляет $100\text{--}50 \times 10^9/\text{л}$ крови. Тромбоциты живут в кровотоке в среднем 7–10 дней, после чего их удаляют из циркуляции в селезенке и печени. Тромбопоэз происходит в костном мозге из мегакариоцитов. Мегакариоциты – крупные клетки с многократным набором хромосом, которые через специальные выросты (псевдоподии) выпускают тромбоциты в кровь.

В своем строении тромбоциты имеют плазматическую мембрану, на которой находятся различные рецепторы, участвующие в активации тромбоцита и взаимодействии с другими клетками. Важнейшими являются рецепторы для фибрина, тромбина, коллагена, а также *фосфолипиды*, участвующие в активации коагуляции.

Тромбоциты включают несколько типов гранул:

1. *Альфа-гранулы*, которые содержат биологически активные вещества: фактор роста тромбоцитов, фибриноген, плазминоген, фактор Виллебранда и других факторов, а также ряд цитокинов, участвующих в воспалении.

2. *Дельта-гранулы, или гранулы серотонина*: содержат *серотонин*, помогающий сужению сосудов, а также АТФ, АДФ, которые участвуют в агрегации тромбоцитов.

3. *Лямбда-гранулы* содержат ферменты, участвующие в лизисе тканевых повреждений и в удалении клеток.

Гранулярная система включает систему канальцев, которые служат для хранения и доставки молекул, участвующих в регуляции процессов активации и адгезии.

Тромбоцитоз может быть реактивным увеличением в ответ на воспаление, инфекцию, после операций, при миелопролиферативных заболеваниях.

Тромбоцитопения может быть вызвана увеличенным разрушением тромбоцитов в случае аутоиммунных заболеваний или под влиянием некоторых препаратов, снижением их производства в костном мозге.

Тромбоциты, или кровяные пластинки, традиционно являются основными элементами гемостаза, но их роль в иммунологии становится все более признанной. В последние десятилетия наука значительно расширила наше понимание функциональных возможностей тромбоцитов, включая их участие в иммунных реакциях, воспалении и защите от инфекций.

Их способность к взаимодействию с различными клетками иммунной системы, выделению провоспалительных медиаторов и активации различных механизмов защиты, таких как фагоцитоз и активация комплемента, делает их важными не только для остановки кровотечений, но и для противодействия инфекциям, воспалению и даже онкологическим заболеваниям.

Тромбоциты участвуют в воспалении, регулируя как острые, так и хронические воспалительные процессы. При повреждении сосудов или ткани, тромбоциты выделяют различные медиаторы,

которые могут усиливать воспаление или направлять его локализацию.

1. *Выделение провоспалительных молекул*, то есть тромбоциты содержат и высвобождают различные молекулы, такие как *цитокины* (например, IL-1, TNF- α), *хемокины* (например, IL-8, RANTES), *плазминоген*, *сириновую кислоты* и другие факторы, которые активируют эндотелиальные клетки, лейкоциты и другие элементы воспаления.

2. *Тромбоциты активируют нейтрофилы*, стимулируют их миграцию к месту воспаления, а также производят молекулы, которые помогают нейтрофилам бороться с инфекцией путем высвобождения растворимых белков или активации системы комплемента.

Также тромбоциты играют важную роль в *адаптивной иммунной системе*, оказывая влияние на работу как клеточных, так и гуморальных звеньев иммунного ответа:

➤ Тромбоциты взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами, влияя на их активацию, пролиферацию и дифференцировку. Усиливают антителообразование, поддерживая активность В-клеток, и в некоторых случаях способствовать презентации антигенов.

➤ Тромбоциты модулируют активность Т-лимфоцитов как через прямое клеточное взаимодействие, так и через выделение молекул, влияющих на их функцию, таких как **CD40L**, **CD154**, активируя рецепторы на Т-лимфоцитах.

➤ Тромбоциты повышают способность макрофагов к фагоцитозу, способствуя захвату микробов и поврежденных клеток через активацию рецепторов, таких как **Fc γ R** и **TLR**.

Тромбоциты участвуют в активировании системы комплемента, что усиливает иммунный ответ, способствует опсонизации патогенов и помогает устранять поврежденные клетки:

➤ *Путем секреции комплемент-связывающих молекул.* Тромбоциты активируют компоненты системы комплемента **C3a** и **C5a**, которые являются важными медиаторами воспаления и привлекают нейтрофилы и макрофаги, способствуя

опсонизации бактерий и клеток, что облегчает их распознавание и поглощение макрофагами.

Тромбоциты участвуют в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ) и иммунная тромбоцитопения.

➤ Тромбоциты способны связываться с иммунными комплексами, то есть антителами против ядерных антигенов в СКВ, что может приводить к их активации и усилению воспаления.

➤ В некоторых случаях тромбоциты играют роль «моста» между аутоантителами и клетками иммунной системы, что способствует хроническому воспалению и повреждению тканей.

➤ *Тромбоциты играют важную роль в защите от инфекций, особенно бактериальных и вирусных.* Могут непосредственно взаимодействовать с микроорганизмами и модифицировать иммунный ответ:

1. Оказывают прямое взаимодействие с бактериями, вирусами и грибами через рецепторы распознавания паттернов (PRR), как TLR (рецепторы, распознающие патогенные молекулы) и Fc-рецепторы, что инициирует активацию каскадов иммунного ответа.

2. Принимают участие в защите от вирусных инфекций, таких как вирусы герпеса, гриппа и ВИЧ, путем захвата вирусных частиц, предотвращая их распространение.

Тромбоциты способствуют иммунной толерантности, предотвращая развитие избыточного иммунного ответа, что особенно важно в трансплантации органов и аутоиммунных заболеваний. Также они могут играть двойную роль в онкологии как в поддержке развития опухоли, так и в модуляции иммунного ответа на опухоль.

Нейтрофилы – клетки врожденного иммунитета, ядро содержащие лейкоциты, в цитоплазме имеется множество гранулоцитов, составляет 60–70 % всех белых кровяных клеток у взрослых (рисунок 14). Являются важнейшими клетками врожденного иммунитета, играют центральную роль в первичной

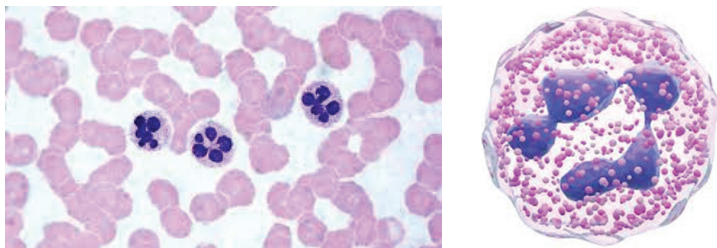


Рисунок 14 – Нейтрофилы

защите организма от инфекций, особенно бактериальных. Нейтрофилы движутся в крови, но активно мигрируют в ткани, где они выполняют функцию фагоцитоза и уничтожение микробов.

Цитоплазма нейтрофила содержит несколько типов гранул:

- *Азурофильные гранулы* (первичные гранулы), которые содержат вещества, лизоцим, миелопероксидаза, пептиды, активные против бактерий и другие ферменты.
- *Специфические гранулы* (вторичные гранулы), содержащие лактоферрин, коллагеназу, активаторы комплемента, а также антимикробные пептиды.
- *Третичные гранулы*, содержащие *гидролазы*, которые участвуют в деградации бактериальных клеток.

У зрелых нейтрофилов ядро сегментировано, что отличает их от других видов лейкоцитов, состоит из 3–5 долей, придает нейтрофилам характерную форму. Такое ядро дает нейтрофилам способность к высокой подвижности и миграции в очаг воспаления. В мембране нейтрофила имеются многочисленные рецепторы для распознавания патогенных молекул – рецепторы для *комплемента, система распознавания паттернов, Fc-рецепторы*, а также молекулы, необходимые для адгезии к сосудистой стенке и миграции через эндотелий к месту воспаления.

Функции нейтрофилов в иммунологии

Нейтрофилы играют важнейшую роль в ответах организма на инфекцию и повреждение тканей:

- *фагоцитоз* – нейтрофилы обладают способностью поглощать и уничтожать бактерии, грибки и другие патогены. Они «поедают» микробы, образуя фагосомы, которые затем сливаются с лизосомами для уничтожения патогенов. В процессе фагоцитоза нейтрофилы выделяют антимикробные вещества, такие как *оксид азота, перекись водорода и миелопероксидазу*, которые убивают микробы;
- активно секретируют в окружающую среду *антибактериальные белки – коллагеназу, эластазу, белки, связывающие железо, и пептиды*, которые нарушают целостность клеточной мембраны микробов. Это создает барьер и помогает локализовать инфекцию;
- участвуют в модуляции воспаления. Выделяют цитокины *IL-1, IL-8, TNF-α*, которые регулируют активацию других клеток иммунной системы, а также привлекают другие иммунные клетки в очаг воспаления;
- обладают молекулами адгезии – *CD11b/CD18* и *E-селектин*, помогают им приклеиваться к стенке сосудов и проходить через эндотелиальные клетки в ткани, где они должны выполнять свои защитные функции;
- при столкновении с патогенами образуют нейтрофильные экстрацеллюлярные ловушки (NET) – структуры из ДНК, которые «запирают» патогены и предотвращают их распространение, обеспечивая дополнительную защиту организма.

Особенности нейтрофилов у детей. Следует выделить следующие особенности, которые важно учитывать в педиатрической практике:

1. Количество нейтрофилов у детей. У новорожденных и младенцев количество нейтрофилов выше, чем у взрослых. Это объясняется тем, что в период адаптации к внешней среде дети нуждаются в усиленной защите от инфекций.

Нормальные показатели. У новорожденных и младенцев уровень нейтрофилов может составлять 6 000–30 000 клеток/мкл, а у детей старшего возраста – 4 000–9 000 клеток/мкл.

2. У новорожденных нейтрофилы еще не обладают той же зрелостью и функциональной активностью, как у взрослых. Это обусловлено незрелостью иммунной системы и, как следствие, новорожденные более подвержены инфекциям, особенно бактериальным. В ответ на инфекцию у новорожденных часто наблюдается гиперреактивность нейтрофилов.

3. У недоношенных детей нейтрофилы могут иметь сниженные функции. Это связано с незрелостью иммунной системы, что увеличивает риск инфекционных осложнений у таких детей.

4. У детей младшего возраста нейтрофилы могут показывать избыточную реакцию на воспаление, в том числе чрезмерную секрецию цитокинов и образование нейтрофильных экстрацеллюлярных ловушек (NET), что способствует развитию воспалительных заболеваний. В то же время их способность к регуляции воспаления через противовоспалительные механизмы может быть менее выраженной.

5. С возрастом у детей количество нейтрофилов снижается и они становятся более функциональными и эффективными в борьбе с патогенами.

Однако их недостаточная функция может приводить к частым инфекциям – пневмонии, сепсису, менингиту. У детей с иммунодефицитами, такими как синдром хронической нейтропении или другие генетические нарушения, нейтрофилы могут не выполнять свою защитную функцию эффективно, что приводит к повышенной заболеваемости.

Повышенная активность нейтрофилов у детей может быть связана с воспалительными заболеваниями, такими, как аутоиммунные заболевания или аллергические реакции (бронхиальная астма).

У детей могут встречаться генетические расстройства, такие как *синдром Костмана* – хроническая нейтропения, когда нейтрофилы не образуются в достаточном количестве или не способны эффективно работать, что приводит к постоянным инфекциям и воспалениям.

Таким образом, нейтрофилы – основная клетка иммунной системы, ответственная за защиту от бактериальных и грибковых инфекций. Их способность к фагоцитозу, секреции антимикробных веществ и формированию нейтрофильных ловушек делают их неотъемлемой частью иммунного ответа. У детей нейтрофилы играют важную роль в борьбе с инфекциями, однако их функции могут быть нарушены у недоношенных или детей с иммунодефицитными заболеваниями, что делает их более уязвимыми к инфекциям.

Антиген-презентирующая функция нейтрофилов

Нейтрофилы традиционно считаются клетками врожденного иммунитета, основная роль которых заключается в фагоцитозе и уничтожении патогенов. Однако в последние годы стало ясно, что нейтрофилы также обладают антиген-презентирующей функцией, играя важную роль в активации адаптивного иммунного ответа.

Нейтрофилы могут захватывать и обрабатывать экзогенные антигены (бактерии) и представлять их на молекулах ***MHC II*** (главный комплекс гистосовместимости). Это позволяет нейтрофилам взаимодействовать с ***CD4+*** ***T-лимфоцитами***, инициируя активацию специфического иммунного ответа. Активированные нейтрофилы выделяют цитокины как ***IL-12***, ***TNF-α***, которые помогают направить и усилить реакцию T-лимфоцитов, способствуя как противовирусному, так и противобактериальному иммунитету.

Через антиген-презентацию и секрецию цитокинов нейтрофилы могут модулировать воспаление, способствуя или подавляя иммунный ответ в зависимости от микросреды.

NK-клетки (естественные киллеры)

NK-клетки (Natural Killer Cells) – это клетки врожденного иммунитета, которые играют ключевую роль в защите организма от инфекций, опухолей и клеток, подвергшихся трансформации. Они обладают способностью распознавать и уничтожать зараженные вирусами или опухолевые клетки, не требуя

предварительного сенсibilизирования, как это происходит с Т-лимфоцитами.

НК-клетки имеют несколько важных функций в иммунной системе:

1. ***Цитотоксическая активность.*** НК-клетки обладают способностью убивать аномальные клетки – вирус-инфицированные или опухолевые. Они распознают такие клетки через изменения в их поверхностных молекулах, например, при снижении экспрессии молекул ***MHC I***, что является признаком стресса или повреждения клетки.

2. ***Продукция цитокинов.*** НК-клетки активно секретируют цитокины – ***IFN-γ, TNF-α***, которые усиливают иммунный ответ, активируя другие клетки, такие как макрофаги, Т-лимфоциты.

3. ***Антибактериальная и антивирусная активность.*** НК-клетки участвуют в борьбе с инфекциями, особенно вирусами и некоторыми бактериями, выделяя цитокины и выполняя клеточную цитотоксичность.

НК-клетки активируются через два основных механизма:

1) ***через рецепторы активации*** распознают молекулы, экспрессируемые на поверхности инфицированных или опухолевых клеток;

2) ***через рецепторы ингибирования*** распознают молекулы ***MHC I***, которые имеются на здоровых клетках. У нормальных клеток этот механизм предотвращает их уничтожение НК-клетками. Однако при снижении экспрессии ***MHC I*** (при вирусной инфекции, злокачественном новообразовании) рецепторы активации активируются, и НК-клетки начинают уничтожать аномальные клетки.

У детей НК-клетки играют важную роль в защите от инфекций, однако их функции имеют ряд особенностей на разных стадиях развития.

1. ***Нормальные показатели у детей:*** в норме в крови детей уровень НК-клеток варьирует, но составляет около 5–20 % от общего числа лимфоцитов. У новорожденных и младенцев количество НК-клеток относительно выше по сравнению с взрослыми,

что связано с необходимостью эффективной защиты от инфекций в первые месяцы жизни.

2. *Незрелость и функциональные особенности у новорожденных*: у новорожденных НК-клетки имеют несколько менее выраженную активность, что связано с незрелостью системы рецепторов и цитотоксической активностью. Начинают полностью функционировать по мере роста и развития иммунной системы. Это объясняет, почему новорожденные и младенцы особенно уязвимы к инфекциям в первые месяцы жизни.

3. *Развитие НК-клеток в детском возрасте*: со временем, с развитием иммунной системы и активацией других клеток иммунного ответа, у таких клеток как макрофаги и Т-лимфоциты функциональные способности НК-клеток начинают улучшаться. Пик их активности наблюдается в возрасте 1–3-х лет.

4. *Особенности у детей с иммунодефицитами*. У детей с первичными иммунодефицитами, такими как *синдром Дауна, гипогаммаглобулинемия, синдромы хронической инфекционной нейтропении* и другие, могут наблюдаться нарушения в функции НК-клеток. Это может приводить к повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям и опухолям.

5. *Реактивность на вирусы и бактериальные инфекции*. У детей с острыми вирусными инфекциями НК-клетки могут быть активированы и участвовать в ограничении распространения вируса. В то же время, их способность к реагированию на вирусные или бактериальные агенты у младенцев и детей младшего возраста может быть несколько снижена, что требует дополнительной защиты со стороны других компонентов иммунной системы.

Роль НК-клеток в развитии аллергий и аутоиммунных заболеваний у детей

1. В последние годы изучается связь между функцией НК-клеток и развитием аллергий. Некоторые исследования показывают, что у детей с аллергическими заболеваниями наблюдается дисбаланс в активности НК-клеток, что может способствовать патологическим иммунным реакциям.

2. В некоторых случаях нарушение функций НК-клеток может быть связано с развитием аутоиммунных заболеваний у детей. Например, гипофункция НК-клеток может привести к нарушению контроля над аутоиммунными реакциями, что способствует развитию заболеваний, например *диабет 1-го типа*.

НК-клетки играют важнейшую роль в защите организма от инфекций и опухолей, а также в модуляции иммунного ответа. У детей эти клетки участвуют в борьбе с инфекциями, но их функциональная активность ограничена в раннем возрасте из-за незрелости иммунной системы. С развитием иммунной системы их способность к эффективной антибактериальной и противовирусной защите возрастает, и у детей с иммунодефицитами или аутоиммунными заболеваниями могут наблюдаться нарушения их функции.

Лимфоциты – главные клетки в иммунной системе, представляют собой разновидность агрануляцитарных лейкоцитов. Они обеспечивают гуморальный (В-клетки) и клеточный иммунитет (Т-клетки), а также регулируют деятельность клеток других типов (рисунок 15). В организме взрослого человека 25–40 % всех лейкоцитов крови составляют лимфоциты, у новорожденных детей доля этих клеток составляет 45–50 %, но не постоянная, так как с возрастом ребенка количество лимфоцитов меняется.

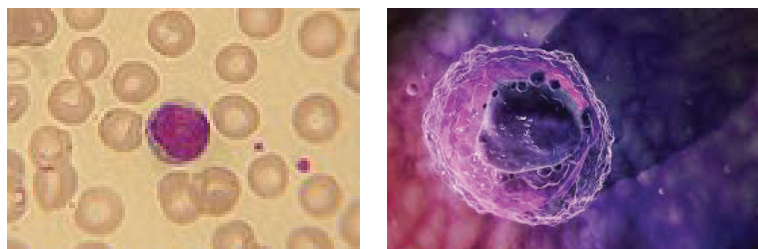


Рисунок 15 – Лимфоциты

По функциональным признакам различают три типа лимфоцитов: В-клетки, Т-клетки, НК-клетки:

- В-лимфоциты распознают антигены, вырабатывая при этом специфические антитела, направленные против конкретных антигенов.
- Т-лимфоциты включают в себя цитотоксические Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-регуляторы. Цитотоксические Т-лимфоциты выполняют киллерные функции, Т-хелперы активируют и направляют иммунный ответ, а Т-регуляторы тормозят излишний иммунный ответ.
- НК-лимфоциты уничтожают клетки, признаваемые организмом генетически-чужеродными или потерявшие отличительные признаки «своего» (без учёта антигенной специфичности).

Содержание Т-лимфоцитов в крови составляет 65–80 % от общего числа лимфоцитов, В-лимфоцитов – 8–20 %, НК-лимфоцитов – 5–20 %.

С помощью световых микроскопов тип лимфоцитов не дифференцируется. Их дифференцируют по наличию характерных (CD) маркеров на мембране лимфоцитов: Т-клетки носят CD3, В-клетки – CD19, натуральные киллеры (NK) – CD3-CD16⁺⁺56⁺. Метод иммунофенотипирования лимфоцитов проводится с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным антигенам на клетках иммунной системы, методом проточной лазерной цитофлуориметрии – на проточных цитофлуориметрах.

Т-лимфоциты. Важнейшие клетки адаптивного клеточного иммунного ответа, которые играют основную роль в защите организма от инфекций, опухолей и аутоиммунных заболеваний. Развиваются в *костном мозге*, затем созревают в *тимусе*, где происходит их селекция по способности распознавать чуждые антигены и не реагировать на собственные.

T-лимфоциты делятся на несколько функциональных подтипов, каждый из которых выполняет специфические задачи в иммунном ответе:

1. CD4 + T-хелперы (T-хелперы, Th). Основная функция **T-хелперов** – помощь другим клеткам иммунной системы в распознавании антигенов и запуске иммунных реакций. Они выделяют цитокины, которые активируют различные эффекторные клетки, включая B-лимфоциты, макрофаги и CD8 + T-лимфоциты.

Подтипы Th (T-хелперов):

- **Th1** преобладают в ответ на внутриклеточные инфекции (вирусы, некоторые бактерии), активируют клеточный иммунитет и макрофаги;
- **Th2** активируют гуморальный иммунитет, помогая B-лимфоцитам вырабатывать антитела. Важны в защите от паразитов и аллергических реакциях;
- **Th17** участвуют в защите от грибков и некоторых бактерий, а также могут быть вовлечены в воспалительные реакции;
- **Treg (регуляторные T-лимфоциты)** регулируют иммунный ответ, предотвращая аутоиммунные реакции и избыточное воспаление. Способствуют завершению иммунного ответа благодаря особым молекулам ТФР-бета, ИЛ-10, ИЛ-13 и другим, подавляющим иммунную реакцию.

2. CD8 + цитотоксические T-лимфоциты (CTL) – обладают способностью убивать клетки, инфицированные вирусами, а также опухолевые или аномальные клетки. Они распознают антиген, представленный на клетке через молекулы МНС-I и уничтожают, выделяя цитотоксические молекулы (перфорины, гранзимы).

3. T-лимфоциты памяти. После первичной активации некоторые T-лимфоциты дифференцируются в клетки памяти, которые могут быстро распознать и уничтожить патоген при повторной встрече. Это обеспечивает более быстрый и эффективный ответ на повторное заражение. T-клеток памяти выделяют минимум три субпопуляции, различающиеся экспрессией хемокиновых рецепторов CCR7 и L-селектина (CD62L).

Функции Т-лимфоцитов в иммунной системе

➤ **Участвуют в клеточном иммунитете.** Т-лимфоциты распознают и уничтожают клетки, инфицированные вирусами, опухолевые или трансплантированные клетки. Это достигается через взаимодействие с молекулами **МНС-I** (для CD8 + Т-лимфоцитов) и **МНС-II** (для CD4 + Т-лимфоцитов).

➤ **Активируют другие клетки иммунной системы.** Т-хелперы (CD4 +) регулируют и активируют другие компоненты иммунной системы. Стимулируют В-лимфоциты к продукции антител, макрофагов к фагоцитозу и CD8 + Т-лимфоциты к уничтожению инфицированных клеток.

➤ После первичного контакта с антигеном Т-лимфоциты образуют *клетки памяти*, которые сохраняют информацию о патогене и обеспечивают быстрый иммунный ответ при повторной встрече с тем же антигеном.

➤ **Регуляция иммунного ответа.** Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) играют важную роль в поддержании иммунной толерантности, подавляя аутоиммунные реакции и предотвращая избыточную активацию иммунной системы.

➤ **Обладают цитотоксичностью.** CD8 + цитотоксические Т-лимфоциты могут уничтожать клетки, зараженные вирусами или опухолевые клетки через выделение цитотоксических молекул: перфорины и гранзимы.

Особенность иммунной системы у новорожденных заключается в незрелости иммунной системы. У новорожденных и младенцев Т-лимфоциты не обладают полной функциональной активностью. В первые месяцы жизни их способность к распознаванию и уничтожению патогенов ограничена. Это связано тем, что у новорожденных уровень **CD4 + Т-хелперов** и **CD8 + цитотоксических Т-лимфоцитов** снижен, что является причиной уязвимости к инфекциям.

Развитие Т-лимфоцитов в тимусе продолжается до 2-х лет, что является важным этапом формирования адаптивного иммунного ответа.

Несмотря на то, что у младенцев и детей младшего возраста Т-лимфоциты не могут дать столь быстрый и сильный ответ, как у взрослых, с возрастом их способность к распознаванию и уничтожению патогенов улучшается. У детей старшего возраста и подростков Т-лимфоциты начинают функционировать более эффективно, в том числе через формирование иммунной памяти.

Пик развития клеточного иммунитета приходится на возраст детей от 6 месяцев до 1-го года, когда клеточный иммунитет становится более зрелым и эффективным. У детей способность Т-лимфоцитов распознавать антиген и осуществлять цитотоксическую активность возрастает по мере роста и развития.

Особенности в условиях заболеваний. У детей с *первичными иммунодефицитами* (синдром Дауна, SCID) могут наблюдаться нарушения в развитии Т-лимфоцитов, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям и опухолевым заболеваниям.

У детей с *аутоиммунными заболеваниями* или аллергиями может наблюдаться дисфункция Т-лимфоцитов, что проявляется в гиперреактивности иммунной системы. Некоторые формы аллергических реакций у детей связаны с активацией Т-лимфоцитов, в частности с преобладанием Th2-ответа (H6 – астма). Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) играют важную роль в контроле за аллергическими реакциями и аутоиммунитетом.

Иммунологическая память у детей. В ответ на вакцинацию Т-лимфоциты играют важную роль в формировании памяти. После введения вакцины иммунная система «запоминает» антиген, что позволяет организму быстро реагировать на будущие инфекции тем же патогеном.

Таким образом, Т-лимфоциты являются важнейшими клетками клеточного иммунного ответа и играют главную роль в защите организма от инфекций и опухолей. У детей их функциональная активность и состав изменяются по мере роста и развития. На ранних стадиях жизни Т-лимфоциты имеют ограниченную способность к распознаванию и уничтожению патогенов, что делает детей более восприимчивыми к инфекциям. Однако с возрастом

их функции совершенствуются, и иммунный ответ становится более быстрым и эффективным. Важно учитывать особенности функционирования Т-лимфоцитов у детей при диагностике и лечении инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Следует отметить, что значительным событием в области медицины последних лет стала иммунотерапия с использованием Т-лимфоцитов, известная как CAR-T-клеточная терапия (Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy). Этот метод подразумевает модификацию Т-лимфоцитов пациента, с добавлением к ним искусственных рецепторов (Chimeric Antigen Receptors – CAR), которые позволяют этим клеткам распознавать и атаковать раковые клетки: *Т-лимфоциты пациента забираются из организма, генетически модифицируются в лаборатории, чтобы они могли распознавать специфические молекулы, присутствующие на поверхности опухолевых клеток. Затем модифицированные клетки возвращаются в организм пациента, где активируются и начинают уничтожать опухолевые клетки.*

Роль Т-лимфоцитов в аутоиммунных заболеваниях в современных условиях

Открытия в области аутоиммунных заболеваний продолжают расширять наше понимание того, как Т-лимфоциты могут запускать патологические процессы, когда иммунная система ошибочно атакует собственные ткани организма.

Исследования показывают, что нарушение функции регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), которые обычно подавляют аутоиммунный ответ, может быть одним из ключевых факторов развития аутоиммунных заболеваний. Это открытие показало перспективы для разработки новых терапевтических подходов, направленных на усиление активности Treg или восстановление их функции.

Разработка препаратов, которые могут модулировать активность Т-лимфоцитов, становится важным направлением в терапии таких заболеваний, как *ревматоидный артрит* и *системная красная волчанка*.

Резидентные лимфоидные клетки. Обладают особыми защитными свойствами без фагоцитоза на слизистых оболочках и в ткани. В популяции этих клеток включаются резидентные Т-клетки памяти (Т-RM) и «нетрадиционные» Т-клетки (инвариантные НКТ (iNKT) – клетки, связанные со слизистой оболочкой, инвариантные Т-клетки (MAIT) и $\gamma\delta$ Т-клетки, а также появляющееся семейство резидентных в ткани НК (trNK)-клетки, которые составляют большую группу лимфоцитов и выстилают весь желудочно-кишечный тракт. Часть из них представлена интраэпителиально (кишечные интраэпителиальные лимфоциты (iIEL), часть находится в собственной пластинке кишечника, образуя совместно с другими клетками иммунной системы лимфоидные структуры (брыжеечные лимфатические узлы и Пейеровы бляшки, а также диффузные лимфоидные фолликулы). Группа кишечных интраэпителиальных лимфоцитов (iIEL) включает разные подмножества, как CD4 + TCR $\alpha\beta$ +, CD4 + CD8 $\alpha\alpha$ + TCR $\alpha\beta$ +, CD8 $\alpha\beta$ + TCR $\alpha\beta$ +, CD8 $\alpha\beta$ + CD8 $\alpha\alpha$ + TCR $\alpha\beta$ +, CD8 $\alpha\alpha$ + TCR $\alpha\beta$ +, iCD8 α , iCD3 +, однако функция многих из них не определена.

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) – это группа клеток иммунной системы, которые обладают иммуносупрессивной активностью и играют роль в регуляции иммунного ответа. Могут ингибировать активность Т-лимфоцитов и других иммунных клеток, что часто способствует подавлению иммунного ответа на опухоли, инфекционные агенты или аутоиммунные процессы. MDSC имеют важное значение в различных патологических состояниях, включая рак, хронические воспалительные заболевания и трансплантацию органов. Они возникают из предшественников миелоидных клеток в костном мозге, но не дифференцируются в полноценные зрелые клетки. В ответ на воспаление или опухолевое развитие MDSC могут мигрировать в различные ткани, где подавляют активность других клеток иммунной системы.

1. Основная роль MDSC заключается в подавлении активности Т-лимфоцитов, что препятствует нормальной иммунизации против опухолевых клеток или патогенов. MDSC могут

подавлять функцию Т-клеток как напрямую, так и через активацию различных молекул и путей, таких как аргиназа-1, нитрогемоглобин или TGF-β.

2. MDSC могут усиливать хроническое воспаление и нарушать баланс между воспалительными и регуляторными процессами. Это особенно заметно при опухолях, где MDSC поддерживают иммунный ответ, способствующий прогрессированию опухоли. При раковых заболеваниях MDSC часто создают микроокружение, которое помогает опухолевым клеткам избежать иммунного надзора. Также могут стимулировать ангиогенез, то есть образование новых кровеносных сосудов, что способствует росту опухоли.

3. Взаимодействует с различными клетками в микроокружении опухоли, включая макрофаги, эндотелиальные клетки и фибробласты. Это взаимодействие также способствует поддержанию иммунной терпимости и подавлению эффекта антителоопосредованного ответа.

MDSC делятся на два основных подтипа:

- **Гранулоцитарные MDSC (G-MDSC)** – характеризуются преобладанием нейтрофильных гранулоцитов. Это самый распространённый тип клеток MDSC в организме.
- **Моноцитарные MDSC (M-MDSC)** – клетки, которые по своему фенотипу напоминают моноциты и обладают способностью ингибировать активность Т-лимфоцитов и NK-клеток.

MDSC выполняют свою иммуносупрессивную функцию через несколько механизмов:

1. **Через продукцию аргиназы-1.** Arginase-1 разрушает аргинин, который необходим для нормальной активности Т-лимфоцитов. Это может приводить к снижению их пролиферации и функции.

2. **И через продукцию NO** (оксид азота). Мишенью NO является функция Т-лимфоцитов, его активные формы подавляют их способность распознавать и уничтожать опухолевые клетки **продукцией инфламматорных цитокинов**, таких как TGF-β и IL-10, которые подавляют иммунный ответ и поддерживают состояние иммунной толерантности.

Глава 4. ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

Врожденный иммунитет (неспецифический иммунитет) – это иммунная реакция, которая активируется немедленно после контакта с бактериями, вирусами, грибами, паразитами и другими патогенами. Формируется еще до рождения и действует без необходимости предварительного контакта с чужеродными агентами.

В отличие от адаптивного иммунитета, который формируется в течение жизни и специфичен для каждого патогена, врожденный иммунитет действует на все возможные инвазивные микроорганизмы и «чужие» клетки, распознавая их по общим паттернам. Эта система обеспечивает первичную защиту организма от инфекции и запускает более сложный адаптивный иммунный ответ.

4.1. Клеточный врожденный иммунитет

Врожденная иммунная система включает в себя защитные механизмы, обеспечиваемые специализированными клетками, такими как фагоциты и естественные киллеры. Эти клетки распознают и уничтожают патогены (бактерии, вирусы, грибы, паразиты) или инфицированные клетки организма, не требуя предварительного контакта с конкретным микроорганизмом. Клеточный иммунитет играет важную роль в первичной защите организма, ограничивая распространение инфекции до тех пор, пока более специфическая адаптивная иммунная система не активируется.

Основные функции врожденного иммунитета:

1. Быстрая идентификация и уничтожение патогенов (бактерии, вирусы, грибки, паразиты).
2. Активация адаптивного иммунитета.
3. Удаление поврежденных или мутировавших клеток организма.
4. Поддержание гомеостаза.

Компоненты врожденного иммунитета

1. **Физические и химические барьеры** являются первой линией защиты организма от микробов, которая предотвращает их проникновение:

- **Кожа** представляет собой механический барьер, который предотвращает проникновение микроорганизмов в организм. Также она выделяет жиры и пот, которые обладают антимикробной активностью.
- **Слизистые оболочки.** Клетки слизистых оболочек, выстилающих органы дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, выделяют слизь, которая захватывает и удаляет патогены. К тому же, слизистые оболочки содержат антитела (например, IgA), которые обеспечивают иммунный ответ на местном уровне.
- **Ферменты,** например, лизоцим в слюне и в дыхательных путях разрушает клеточные стенки бактерий, препятствуя их росту. В желудке кислота также выполняет антимикробную функцию.
- **Микробиота** – естественная микрофлора, которая обитает в кишечнике и на коже, помогает подавлять рост патогенных микроорганизмов за счет конкурентного подавления и выработки антимикробных веществ.
- **Клетки врожденного иммунитета:** нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры (NK-клетки), мастоциты.

Молекулы распознавания патогенов

Чтобы распознать патогены, клетки врожденного иммунитета используют **паттерн-распознающие рецепторы (PRR)**, которые распознают молекулы, характерные для широкого класса патогенов. PRR расположены на поверхности клеток или внутри них.

Основные классы PRR:

- **Толл-подобные рецепторы (TLR)** – это самые известные PRR. Могут распознавать различные молекулы патогенов

экзогенного характера, такие как липополисахариды (компоненты клеточной стенки бактерий), вирусные РНК или ДНК и многие другие. TLR активируют иммунные клетки, включая макрофаги и дендритные клетки, что приводит к активации воспаления и других защитных реакций, а также эндогенного характера DAMP (молекулярные структуры, ассоциированные с повреждением).

- ***NOD-подобные рецепторы*** (NLR, нуклеотид – **связывающий домен олигомеризации**) – цитоплазматические рецепторы, которые распознают внутренние молекулы, вырабатываемые патогенами или в ответ на повреждение клеток.
- ***Рецепторы типа RIG-I*** – цитоплазматический рецептор, которые распознают вирусные РНК и запускают синтез интерферонов для защиты от вирусных инфекций.
- ***Маннозные рецепторы*** – важны для распознавания углеводных структур на патогенных микроорганизмах, что позволяет фагоцитам более эффективно захватывать и уничтожать патогены.

Роль врожденного иммунитета в активации адаптивного иммунного ответа

Врожденный иммунитет не является изолированным, он тесно взаимодействует с адаптивным иммунитетом. Когда фагоциты, такие как дендритные клетки, поглощают патогены, они не только их уничтожают, но и представляют антигенные фрагменты на своей поверхности. Это активирует Т-лимфоциты и способствует запуску специфической иммунной реакции, направленной против конкретного патогена (рисунок 16).

Фагоцитоз – важный механизм врожденного иммунитета, обеспечивающий защиту от инфекций, при котором специализированные клетки поглощают и уничтожают чужеродные микроорганизмы, мертвые клетки и инородные частицы.

Основные профессиональные фагоциты: макрофаги, моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки.

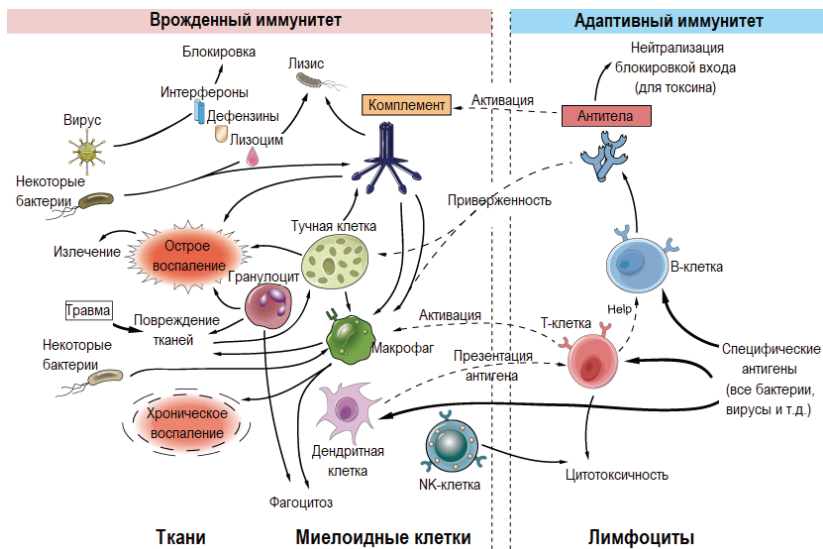


Рисунок 16 – Иммунный ответ врожденного и адаптивного иммунитета. Патоген проникает в организм. Ткани повреждаются, развивается локальный воспалительный ответ, который активируется через интерферон; дефензины и лизоцимы растворяют патоген. Активируется комплемент. Повреждение тканей вызывает привлечение миелоидных клеток. Макрофаги фагоцитируют патогены и выделяют сигнальные молекулы для усиления воспаления. Дендритные клетки поглощают антиген и представляют его лимфоцитам и активируют адаптивный иммунитет. Дендритные клетки захватывают антигены патогенов и мигрируют к лимфатическим узлам, где презентуют через молекулы МНС на своей поверхности. Активируются Т-лимфоциты. Т-хелперы (CD4 + клетки) распознают антиген, представленный на МНС II и выделяют цитокины для активации других иммунных клеток. Цитотоксические Т-клетки (CD8 + клетки) распознают антигены, представленные на МНС I, и уничтожают инфицированные клетки. В-клетки распознают антигены и дифференцируются в плазматические клетки, которые вырабатывают антитела. Антитела связывают патогены, нейтрализуют их и помогают фагоцитам распознавать патогены. Антитела и активированные цитотоксические Т-клетки уничтожают патогены. NK-клетки уничтожают инфицированные клетки и клетки-мишени. После уничтожения патогенов часть Т- и В-лимфоцитов становится клетками памяти

Процесс фагоцитоза проходит несколько стадий (рисунок 17):

1) хемотаксис – фагоциты переходят к месту воспалительного очага;

2) распознавание и адгезия, когда фагоцит распознает патоген или инородную частицу с помощью рецепторов на своей поверхности;

3) мембрана фагоцита окружает частицу, формируя фагосому, то есть пузырь, содержащий поглощенную частицу;

4) после созревания фагосомы происходит формирование фаголизосомы: фагосома сливается с лизосомами, образуя фаголизосому. Внутри этой структуры ферменты и реактивные формы кислорода разрушают поглощенную частицу;

5) затем происходит процесс переваривания и удаления. Частицы, которые не могут быть полностью разрушены, удаляются из клетки путём экзоцитоза (удаления).

Трансэндотелиальный миграционный процесс на примере нейтрофилов из крови в ткань происходит через несколько

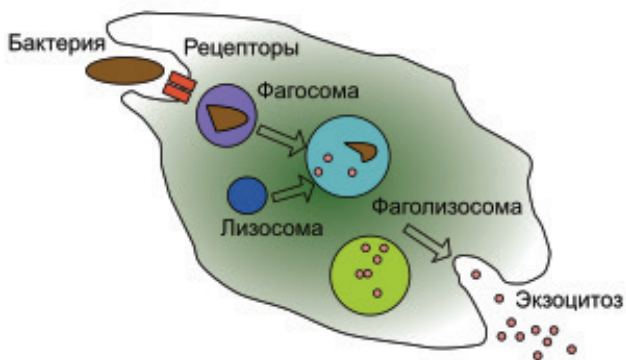


Рисунок 17 – Обнаружение патогена → фагоцит распознаёт сигналы от патогена → поглощение – мембрана фагоцита окружает патоген и затягивает его внутрь клетки → разрушение, т. е. внутри фаголизосомы ферменты расщепляют патоген → презентует антигены – дендритные клетки или макрофаги представляют фрагменты патогена другим иммунным клеткам для активации адаптивного иммунитета

последовательных этапов. Этот процесс особенно важен при воспалении, когда нейтрофилы привлекаются к месту инфекции или повреждения тканей.

Процесс миграции нейтрофилов происходит с участием следующих факторов:

1. **Хемотаксис** – поврежденные ткани, патогены или иммунные клетки выделяют химические сигналы хемокинов – IL-8, C5a, LTB₄, а также цитокинов – как TNF- α , IL-1 β . Эти молекулы создают градиент концентрации, по которому нейтрофилы перемещаются к очагу воспаления.

2. **Маргинация** – при прикреплении к стенке сосудов в условиях воспаления поток крови замедляется, и нейтрофилы смещаются к краям сосудов, приближаясь к эндотелию.

3. **Роллинг** – обратимое присоединение нейтрофила к эндотелию. Нейтрофилы начинают катиться по внутренней поверхности сосудистой стенки. Это происходит благодаря взаимодействию E- и P-селектинов (молекулы которых находятся на эндотелии), сахарными лигандами, которые находятся на поверхности нейтрофилов. И благодаря тому, что связи слабые, клетки «скользят», временно прикрепляясь.

4. **Адгезия** – этот процесс предназначен для более сильного связывания, когда активируются интегрины на поверхности нейтрофилов: LFA-1, Mac-1. Интегрины взаимодействуют с молекулами адгезии (белки) ICAM-1, VCAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1 и Vascular Cell Adhesion Molecule 1), которые помогают клеткам «сцепляться» друг с другом. на эндотелии, это обеспечивает остановку нейтрофила на стенке сосуда.

5. **Диapedез – выход через эндотелиальный барьер.** Нейтрофил проникает между клетками эндотелия, или через них, используя ферменты металлопротеиназы для разрушения базальной мембраны. Этот процесс регулируется молекулами PECAM-1 (CD31), которые находятся на эндотелии и нейтрофилах.

6. **Миграция в ткань.** После выхода из сосуда нейтрофил движется к очагу воспаления, ориентируясь на хемокиновый градиент. В ткани нейтрофилы приступают к фагоцитозу

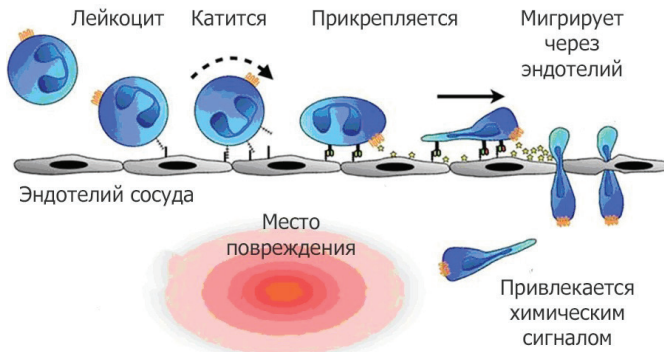


Рисунок 18 – Миграционный процесс нейтрофилов

микроорганизмов. Затем идет выделение реактивных форм кислорода и протеолитических ферментов для уничтожения патогенов (рисунок 18).

Когда нейтрофилы завершают свою функцию, начинается процесс их запрограммированной гибели, чтобы предотвратить повреждение собственных тканей. Затем макрофаги поглощают мёртвые нейтрофилы, завершая воспалительный процесс.

Fc-рецепторы, киллинг и расщепление фагоцитарного материала

Fc-рецепторы клеток иммунной системы – белки, которые находятся на поверхности разных типов клеток иммунной системы, таких как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, а также на клетках, участвующих в клеточном ответе, например, Т-лимфоцитах. Fc-рецепторы связываются с Fc-частями антител (в частности с их хвостовой частью) и играют основную роль в активации иммунных клеток для борьбы с инфекциями.

Иммуноглобулины состоят из двух частей: **периферической** части, которая связывается с антигенами на патогенных микроорганизмах, и **Fc-части**, которая взаимодействует с клетками иммунной системы через Fc-рецепторы. Когда антитела связываются с патогеном, Fc-рецепторы на клетках иммунной системы

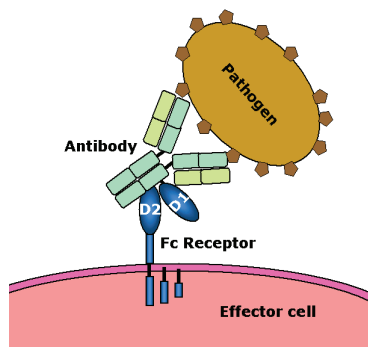


Рисунок 19 – Fc-рецептор

распознают и связываются с Fc-частями этих антител (рисунок 19).

Существуют разные типы Fc-рецепторов, включая *Fcγ-рецепторы* – для антител класса IgG, *Fcε-рецепторы* – для антител класса IgE и другие.

Fc-рецепторы на макрофагах и нейтрофилах инициируют фагоцитоз путем захвата и разрушения патогенных микроорганизмов, покрытых антителами, которые помогают иммунной системе распознавать и нейтрализовать опасные микроорганизмы. Fc-рецепторы активируют клетки для секреции цитокинов, регулирующие иммунный ответ и воспаление. На NK-клетках Fc-рецепторы участвуют в механизмах, уничтожающих инфицированные клетки через *антиген-антитело-зависимую клеточную цитотоксичность*.

Фагоциты распознают патогены, покрытые антителами или другими молекулами, при этом Fc-рецепторы играют ключевую роль, связываясь с Fc-частями антител, что облегчает захват патогенов. После захвата патогена фагоцит создает кислородный «взрыв», при котором активируются ферменты, такие как оксид азота и супероксид, уничтожающие патогены. Поглощённые микроорганизмы помещаются в фагосомы, которые сливаются

с лизосомами (содержат ферменты, разрушают и переваривают микроорганизмы).

Таким образом, *Fc-рецепторы* и *фагоцитоз* играют важную роль в защите организма от инфекций и в развитии адаптивного иммунного ответа, способствует эффективной нейтрализации патогенов и улучшению иммунной памяти.

Фагоциты выделяют цитокины *IL-1*, *IL-6*, *IL-12* и *TNF-α*, которые привлекают другие иммунные клетки к месту инфекции и усиливают воспаление, активируют адаптивный иммунный ответ.

Процессинг и презентация антигена

Разрушенные патогены фрагментируются, и их антигенные пептиды загружаются на молекулы *MHC класса II* в случае антиген-представляющих клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки. Эти комплексы транспортируются к поверхности клетки и представляются Т-хелперам (CD4+), что инициирует активацию адаптивного иммунного ответа – активирует В-клетки. Этот процесс осуществляется АПК как ДК, макрофагами и др.

Кроме того, молекулы врожденного иммунитета – интерфероны и цитокины – могут модулировать активность клеток адаптивного иммунитета, обеспечивая более точное и эффективное распознавание патогенов. Отсюда следует, что врожденный иммунитет представляет собой мощный, многокомпонентный механизм защиты организма от инфекций, действующей как первая линия обороны, включающая в себя физические барьеры, клетки (фагоциты, натуральные киллеры, мастоциты), а также молекулы (комплемент, цитокины, интерфероны).

4.2. Гуморальный врожденный иммунитет

Гуморальный врожденный иммунитет – это часть врожденной иммунной системы, которая связана с защитными молекулами, циркулирующими в крови и других биологических жидкостях. Эти молекулы активно участвуют в защите организма от

инфекции, распознавая и нейтрализуя патогены или помогая организму справляться с ними, не используя клеточную реакцию. В отличие от клеточных механизмов иммунного ответа (например фагоцитоз или действия естественных киллеров), гуморальный иммунитет фокусируется на молекулах, которые могут распознавать и нейтрализовать чуждые агенты.

Врожденный иммунитет включает множество молекул, которые играют важную роль в распознавании патогенов и активации защитных реакций. Неспецифические гуморальные факторы защиты обнаруживаются во всех тканях организма и, в большом количестве, в крови. Обычно они обладают антимикробным действием или же участвуют в активации других факторов иммунитета.

К неспецифическим гуморальным факторам защиты относятся секреторные иммуноглобулины, белки системы комплемента, лизоцим, С-реактивный белок, трансферрин, интерферон (ИФН) и др.

Основные компоненты врожденного гуморального иммунитета, их взаимодействие в иммунной системе

Комплемент – это система белков плазмы, активирующаяся при попадании патогенов. Это приводит к лизису бактерий и вирусов, опсонизации патогенов, активации воспалительных реакций.

Основными функциями системы комплемента являются *лизис патогенов* – разрушение мембран микробов, *опсонизация* – помощь фагоцитам в захвате патогенов, *активация воспаления* – привлечение иммунных клеток к месту инфекции, *удаление иммунных комплексов* – очищение организма от остатков иммунного ответа.

Действуют отлаженно, как члены одной «команды» с тремя путями активации: классическим, альтернативным и лектиновым.

1. Классический путь начинается в тот момент, когда комплекс C1 связывается с антителами IgG или IgM, прикрепленными к антигену → образуется C3-конвертаза, расщепляющая C3 на C3a (воспалительный медиатор) и C3b (опсонин) →

формируется C5-конвертаза, запускающая мембраноатакующий комплекс (МАС).

2. Альтернативный путь не требует антител, активируется спонтанной гидролизой C3 в плазме. C3b связывается с патогенами, инициируя каскад, аналогичный классическому пути.

3. Лектиновый путь запускается, когда маннозсвязывающий лектин (MBL) распознает углеводы патогенов → активируется каскад, аналогичный классическому пути, заканчивающийся формированием МАС (рисунок 20).

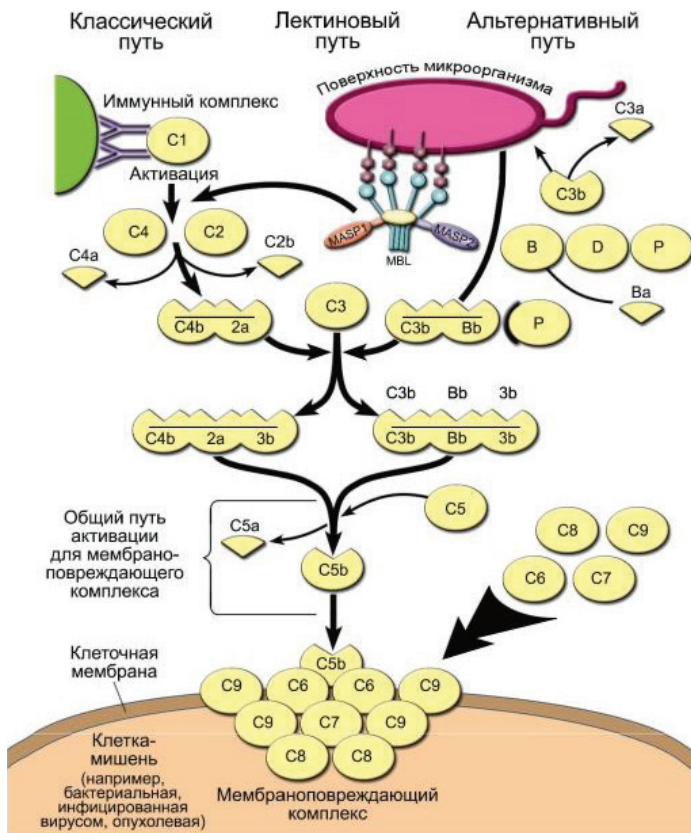


Рисунок 20 – Активация системы комплемента и образование мембраноатакующего комплекса

Активация системы комплемента требует точного контроля, иначе он может начать атаковать и собственные клетки организма. Чтобы этого не происходило, существуют специальные белки-регуляторы, которые успокаивают систему комплемента в нужный момент.

Один из таких защитников – **белок CD59** – синтезируется в различных клетках тела (эритроцитах, лейкоцитах, в эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках, печени и почках). Он предотвращает образование мембраноатакующего комплекса (МАС), который может разрушать клетки. CD59 словно «ставит щит», не позволяя комплексу завершить свою сборку и пробить мембрану собственной клетки.

Другой регулятор – **C1-ингибитор (C1-INH)**. Он отвечает за торможение классического пути активации комплемента. Как только система запускается слишком активно, останавливает её, предотвращая дальнейшее распространение реакции.

Особую роль играют и **факторы H и I**, которые регулируют альтернативный путь активации комплемента. Фактор H связывается с активным компонентом C3b, а фактор I расщепляет его до неактивной формы. Таким образом, предотвращается чрезмерная активация этой ветви системы и, как следствие, риск повреждения тканей.

Благодаря этим регуляторным механизмам, организм способен сохранять равновесие: активно бороться с угрозами извне, но при этом защищать свои собственные клетки от ошибочной атаки.

Цитокины – белки небольших размеров, модулирующие иммунный ответ. Интерфероны (особенно интерфероны I типа) препятствуют репликации вирусов. Интерлейкины активируют фагоциты и другие клетки иммунной системы.

Антимикробные пептиды – белки, которые разрушают мембраны патогенов (дефензины, кателицидины).

Природные антитела – антитела, синтезирующиеся В1-клетками без предварительной активации антигенами. Способны связывать распространенные молекулы патогенов.

C-реактивный белок (СРБ) и другие острофазовые белки вырабатываются печенью в ответ на воспаление. СРБ связывается с бактериальными клеточными стенками, активируя комплемент.

Особенности врожденного гуморального иммунитета

- Быстрота ответа – активируется в течение нескольких минут или часов после контакта с патогеном;
- отсутствие специфичности – действует на широкий спектр микроорганизмов;
- не имеет иммунологической памяти – повторное воздействие патогена не усиливает ответ;
- устраняет патогены, которые не требуют сложной специфической реакции;
- взаимодействует с клеточными компонентами врожденного иммунитета (макрофагами, нейтрофилами), подготавливая адаптивный иммунный ответ.

Нарушения гуморального звена врожденного иммунитета, например, дефицит комплемента, приводят к повышенной восприимчивости к инфекциям, особенно бактериальным.

Следует отметить «пластичность» врожденного иммунитета в современной науке. Если ранее считалось, что врожденный иммунитет «немодифицируем», то последние исследования показали феномен «восприимчивой памяти» (trained immunity), когда клетки врожденного иммунитета, например, макрофаги, демонстрируют измененную реакцию после первого контакта с патогеном. *Активно изучается роль микробиома*, когда микробиота кишечника активно влияет на модуляцию врожденного иммунитета, обучая клетки различать «свои» и «чужие».

Эндогенные противомикробные пептиды (АМП)

Эндогенные противомикробные пептиды (АМП) также называются природными антибиотиками. Эти короткие пептиды содержат 12–50 аминокислот, обладают мощной антимикробной

активностью против бактерий и других микроорганизмов (вирусов, грибов и паразитов), участвуют в регуляции иммунных ответов в организме.

Уничтожают как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии, эффективны против резистентных к антибиотикам штаммов, обладают **быстрым механизмом действия**, разрушают клеточную мембрану патогенов или вмешиваются в их метаболические процессы. Многие АМП активны в сложных физиологических условиях при высокой концентрации солей, широкий диапазон рН. Благодаря мультифакторному механизму действия патогены редко развивают устойчивость к АМП.

Выделяют несколько групп пептидов-антибиотиков, важнейшими для человеческого организма являются *дефензины* и *кателицидин*.

Дефензины вырабатываются клетками эпителия слизистых оболочках (дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система), иммунными клетками. Слюнные железы содержат дефензины, которые помогают защищать ротовую полость от инфекций. Потовые и сальные железы вырабатывают дефензины для защиты кожи.

Дефензины разрушают оболочки бактерий или вирусов, как «булавка, лопающая шарик». Предотвращают колонизации бактериями, вирусами, паразитами и грибами поверхностей организм, высланных различными видами эпителия. Их основной эффект заключается в способности напрямую убивать бактерии, грибы, вирусы. Являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом.

Подразделяются на 2 подгруппы:

1. **α -дефензины**, вырабатываемые нейтрофилами (депонированы в азурафильных гранулах), макрофагами и эпителиальными клетками.

2. **β -дефензины**, синтезирующиеся кожей, эпителиальными клетками дыхательных путей, желудочно-кишечными эпителиями, эндотелиоцитами и кератиноцитами.

Дефензины образуют поры в мембране бактерий, вызывая их лизис.

Кателицидин. Единственный кателицидин человека носит название **LL-37**, синтезируется в виде неактивного предшественника, от которого под влиянием протеиназ азурофильных гранул нейтрофилов в фаголизосоме отщепляется пептид LL-37 с широким спектром микробицидного действия. Синтезируются в нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах, эпителиальных клетках кожи и дыхательных путей, секреторных жидкостях. Разрушают мембраны патогенов, также обладают иммуномодулирующим эффектом, подавляют чрезмерное воспаление. Обнаруживаются в слюне человека. Специфичны против грибов, особенно *Candida albicans*, подавляют митохондриальную активность грибов, вызывая их гибель. Обладают бактериостатической активностью, связывают железо, делая его недоступным для патогенов.

АМП взаимодействуют с липидным бислоем мембраны патогенов, образуя поры и вызывая утечку внутриклеточных компонентов. АМП проникают внутрь клеток патогенов и ингибируют синтез белков, блокируют ферменты, нарушают репликацию ДНК и РНК. Стимулируют активацию лейкоцитов и снижают воспалительный процесс, предотвращая повреждение тканей.

Дефицит АМП может способствовать развитию таких заболеваний, как псориаз, атопический дерматит или воспалительные заболевания кишечника.

Цитокины

Группа крупных молекул, секретируемых клетками после их взаимодействия с антигенами и другими цитокинами. Являются связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом, влияют на выраженность воспалительного и иммунного ответа, передают сигналы клеткам через рецепторы на их поверхности. Цитокины и их антагонисты используются в лечении онкологических, воспалительных, инфекционных, аутоиммунных заболеваний и при трансплантации органов и тканей. В таблице 3 показаны типы и действие цитокинов.

Таблица 3 – Типы и действия цитокинов

ТИП	ДЕЙСТВИЕ
Интерфероны	Регуляция врожденного иммунитета, активация противовирусных свойств, антипролиферативные эффекты
Интерлейкины	Рост и дифференцировка лейкоцитов; многие из них являются провоспалительными
Хемокины	Контролирование хемотаксиса, рекрутирование лейкоцитов; многие из них являются провоспалительными
Колонiestимулирующие факторы	Стимуляция пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников
Фактор некроза опухоли	Провоспалительный, активирует цитотоксические Т-лимфоциты

Цитокины врожденного иммунитета выделяются клетками врожденной иммунной системы – макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками и НК-клетками в ответ на инфекцию или повреждение тканей. Они быстро активируют воспалительный ответ, мобилизуют иммунные клетки к месту инфекции и иницируют последующую адаптивную иммунную реакцию.

Интерлейкины – группа цитокинов, которые являются частью иммунной системы, синтезируются в основном лейкоцитами, мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками. В настоящее время насчитывается свыше 30 разновидностей интерлейкинов. Например, *Интерлейкины (IL): IL-1 (α и β)* – *провоспалительный цитокин, активатор дифференцировки Th-17* секретируется макрофагами, нейтрофилами, эпителиальными клетками, дендритными клетками, фибробластами, НК, эндотелиальными клетками, В-лимфоцитами. Усиливает воспаление, повышает проницаемость сосудов, стимулирует активацию эндотелия для экспрессии молекул адгезии E-селектина, что способствует миграции лейкоцитов. Повышает температуру тела через активацию гипоталамуса.

IL-6 (интерлейкин-6) – *это семейство циткинов включает IL-6, IL-11, IL-31, лейкоз-ингибированный фактор, онкостатин и др.* Секретируется макрофагами, моноцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, эпителиоцитами, Т- и В-лимфоцитами; усиливает продукцию острофазовых белков

в печени: CRP, фибриноген, сывороточный амилоид; поддерживает дифференцировку Т-хелперов 17; способствует гемопоэзу при воспалении.

IL-9. Выделяется данный вид цитокина Т-клетками типа Th2 гораздо позже остальных цитокинов. Оказывает влияние на кроветворение и работу тучных клеток.

Участвует в активации цитотоксичности Т-киллеров и НК-клеток, запуская выделение ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-11, IFN- γ , ИЛ-9.

IL-10. Продуцируется с участием макрофагов, моноцитов, Th-1 и Th-2. Имеет большое количество выполняемых функций с ярким иммуносупрессорным эффектом. Отвечает за снижение работы Th-1 и усиливает рост антагониста рецептора интерлейкина-1. Влияет на формирование гуморального иммунного ответа, запуская антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма. Норма интерлейкинов IL-10 до 9,1 пг/мл.

IL-12 секретируется макрофагами, дендритными клетками, В-лимфоцитами. Активирует НК-клетки для усиления продукции IFN- γ , стимулирует поляризацию CD4 + Т-клеток в Th1-тип, ингибирует Th2, участвует в аутоиммунном воспалении.

Интерфероны (IFN)

IFN- α и IFN- β (Tun I) – секретируются вирус-инфицированными клетками, макрофагами, дендритными клетками. Подавляют и ингибируют репликацию вирусов в соседних клетках. Усиливают экспрессию класса МНС-I и МНС-II на клетках, увеличивая их антиген-презентирующую способность. Активируют НК-клетки для уничтожения инфицированных клеток. **IFN- γ (Tun II)** секретируется НК-клетками в врожденного иммунитета. Усиливает активацию макрофагов для фагоцитоза, стимулирует продукцию ROS (reactive oxygen species) или активные формы кислорода и азота (NO) в макрофагах. Поддерживает воспалительный процесс.

Интерфероны типа I

Интерфероны типа I (IFN-I) – белки, семейство цитокинов, играют важную роль во врожденном иммунном ответе, особенно в защите от вирусных инфекций. Синтезируются практически всеми инфицированными вирусными клетками организма. К этому типу относятся несколько видов интерферонов, из которых наиболее изучены IFN- α и IFN- β :

- IFN- α продуцируется, в основном, плазмациитоидными дендритными клетками (pDC) и представлен множеством изоформ, каждая из которых имеет схожую функцию; IFN- β синтезируется большинством клеток, особенно, фибробластами и эпителиальными клетками.

Процесс распознавания вирусной инфекции происходит следующим образом: вирусы проникают в клетки и высвобождают свои нуклеиновые кислоты и клеточные сенсоры, при этом TLR3, TLR7, TLR9, RIG-I, MDA5 распознают вирусные РНК или ДНК. Активация этих сенсоров запускает сигнальные пути через белки IRF3 и IRF7, которые стимулируют синтез IFN-I.

Интерфероны выделяются инфицированной клеткой и действуют как на нее саму – «аутокринный эффект», так и на соседние клетки – «паракринный эффект».

Механизм действия IFN-I заключается в связывании с рецептором IFNAR интерферон- α/β -рецепторами практически всех клеток, имеющихся на поверхности. Рецептор IFNAR активирует внутриклеточные сигнальные белки JAK1 и TYK2, которые фосфорилируют транскрипционные факторы (проводники сигналов и активаторов транскрипции) STAT1 и STAT2.

STAT1 и STAT2 образуют комплекс с IRF9 (ISGF3-комплекс) и перемещаются в ядро клетки. В ядре активируются интерферонстимулируемые гены (ISGs), кодирующие белки с антивирусными свойствами. Синтезируются белки, которые подавляют репликацию вирусов (Mx-белки, OAS, PKR), уничтожают вирусный генетический материал. Усиливают антигенпрезентацию и активацию других иммунных клеток.

Интерфероны типа I блокируют репликацию вирусов, ограничивают распространение инфекции, защищая здоровые клетки, а также увеличивают активность натуральных киллеров (НК-клеток), которые уничтожают инфицированные клетки. Усиливают миграцию и активность дендритных клеток, способствуя запуску адаптивного иммунитета.

Повышают экспрессию молекул МНС класса I на клетках, что улучшает презентацию вирусных антигенов цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD8 + Т-клетки). Стимулируют образование противовирусных антител. Ограничивают избыточное воспаление, предотвращая повреждение тканей.

Фактор некроза опухоли (TNF- α)

Фактор некроза опухоли (TNF- α) – медиатор острого воспалительного ответа на бактерии и другие возбудители, секретируется макрофагами, нейтрофилами, дендритными и НК-клетками. Вызывает воспалительные сосудистые реакции, то есть увеличивает проницаемость сосудов, что способствует выходу плазмы и клеток в ткани. Повышает секрецию белков острой фазы, активирует нейтрофилы, стимулирует экспрессию адгезивных молекул на эндотелии. Может вызывать лихорадку, шок и апоптоз при высокой концентрации. Обладает прямым противоопухолевым действием.

Хемокины

Хемокины – цитокины, играют важную роль в миграции клеток иммунной системы и регуляции воспалительных процессов. Обеспечивают хемотаксис, направляя движение клеток к очагам инфекции, воспаления или повреждения тканей.

Делятся на группы в зависимости от расположения цистеинов (особые аминокислоты) в их структуре:

- **СС-хемокины.** Имеют два цистеина, расположенных рядом друг с другом. Их основная задача – привлекать моноциты, макрофаги, лимфоциты, эозинофилы и базофилы, также они рекрутируют Т-лимфоциты, эозинофилы и базофилы.

- **СХС-хемокины.** Цистеины разделены одной аминокислотой. Привлекают преимущественно нейтрофилы, которые первыми прибывают в зону воспаления
- **СХЗС-хемокины.** Цистеины разделены тремя аминокислотами. Они могут существовать в двух формах:
 - **растворимая форма** – действует как сигнал, привлекая клетки;
 - **мембранная форма** – связывается с клетками.
- **С-хемокины.** Имеют только один цистеин в начале молекулы. Привлекают Т-лимфоциты.

Значимость хемокинов в иммунной системе заключается в следующем:

Хемокины – маленькие сигнальные молекулы, которые можно представить как «путеводители» для иммунных клеток.

Во-первых, хемокины помогают иммунным клеткам быстро добраться до места, где возникла проблема – будь то инфекция, рана или опухоль. Они словно дают знак как «маяк», и клетки начинают двигаться в нужном направлении. Этот процесс называется хемотаксис, проще говоря – это направленное движение к сигналу бедствия.

Во-вторых, хемокины организуют работу иммунной системы. Они подсказывают, кто и когда должен прийти первым, а кто – следом. Таким образом, воспаление развивается по порядку.

Кроме того, хемокины усиливают способность некоторых клеток (макрофагов и нейтрофилов) уничтожать микробы. Также они готовят иммунные клетки к восприятию других сигналов, настраивая их на нужный «режим работы».

Некоторые хемокины, например CXCL12, даже участвуют в образовании новых кровеносных сосудов, что особенно важно при заживлении ран и восстановлении тканей.

Хемокины помогают донести информацию о «враге» до других частей иммунной системы. Они направляют специальные клетки в лимфатические узлы, чтобы те передали «сообщение» другим – и весь организм знал, с кем нужно бороться.

Факторы роста

Факторы роста – белковые биологически активные молекулы, которые регулируют рост, пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток.

Факторы роста играют важную роль в регенерации, восстановлении тканей, поддержании гомеостаза. В каждой системе в организме имеется свой фактор роста: фактор роста эпидермиса (EGF) стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток, Фактор роста нервов (NGF) поддерживает выживание и рост нейронов, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) стимулирует образование новых кровеносных сосудов (ангиогенез). ***GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)*** секретируется макрофагами, Т-клетками, стимулирует дифференцировку и созревание нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток, усиливает их функциональную активность.

С-реактивный белок (СРБ) – это белок острой фазы воспаления, который синтезируется преимущественно в печени в ответ на воспалительные процессы в организме. Его концентрация в крови значительно увеличивается при наличии инфекции, аутоиммунных заболеваний или других состояний, вызывающих воспаление.

Как образуется С-реактивный белок?

При повреждении тканей или инфекции активируются клетки иммунной системы макрофаги и моноциты, которые выделяют провоспалительные цитокины, включая ***интерлейкин-6 (IL-6)***, ***интерлейкин-1 β (IL-1 β)*** и ***фактор некроза опухолей- α (TNF- α)***. Цитокины через кровоток достигают печени и стимулируют гепатоциты к синтезу белков острой фазы, включая СРБ. Наиболее важным регулятором синтеза СРБ является ***IL-6***, который активирует соответствующие гены в клетках печени. Гепатоциты синтезируют СРБ и выделяют его в кровоток. Концентрация СРБ в крови может увеличиваться в 10–100 раз в течение 6–12 часов после начала воспаления.

СРБ связывается с компонентами мертвых или поврежденных клеток, а также с поверхностными компонентами патогенов,

такими как фосфохолин. Связавшись с патогеном или поврежденной тканью, СРБ опсонировывает патогены, помогая фагоцитам уничтожить их и активирует классический путь системы комплемента.

Регуляция уровня СРБ. Как только воспалительный процесс прекращается, СРБ быстро уменьшается, поскольку снижается концентрация провоспалительных цитокинов. Его уровень в норме составляет < 1 мг/л, может увеличиваться при инфекциях, воспалениях, травмах, аутоиммунных заболеваниях или онкологических процессах.

Диагностическое значение СРБ

- Высокий уровень СРБ в крови указывает на активное воспаление.
- Используется для мониторинга инфекций, хронических воспалительных заболеваний и риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Главный комплекс гистосовместимости (МНС, от англ. *Major Histocompatibility Complex*) – группа генов, которые кодируют белки, обеспечивая распознавание «своих» и «чужих» молекул. Эти белки презентирова антигены Т-лимфоцитам, являются основой адаптивного иммунного ответа. У человека МНС известен как ***HLA (Human Leukocyte Antigen)***.

Белки МНС связывают антигены и презентуют их на поверхности клеток. Т-лимфоциты распознают эти комплексы и инициирует иммунный ответ. МНС помогает иммунной системе идентифицировать чужеродные агенты и защищать собственные ткани. *Значимую роль играют в трансплантации*, различия в МНС между донором и реципиентом могут привести к отторжению трансплантата.

МНС делится на два основных класса и один дополнительный.

МНС класса I присутствуют на поверхности всех нуклеированных клеток и представляют эндогенные антигены CD8+

(цитотоксическим Т-клеткам). Состоит из тяжелой цепи (альфа-цепь), микроглобулина $\beta 2$ ($\beta 2m$), гены – HLA-A, HLA-B, HLA-C.

МНС класса II экспрессируется только на антиген-презентирующих клетках (АПК): макрофагах, дендритных клетках, В-лимфоцитах. Представляет экзогенные антигены CD4+ Т-лимфоцитам (хелперным Т-клеткам). Состоит из альфа-цепей и бета-цепей, гены: HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR.

МНС класса III не участвуют в презентации антигенов. Кодируют молекулы комплемента и цитокины.

Механизм презентации антигена МНС I. Эндогенные белки на примере вирусов обрабатываются в протеасоме → пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум с помощью ТАР (транспортёр, связанных с антигенной презентацией) → затем связываются с МНС I и выставляются на поверхности клетки → распознаются CD8+ Т-клетками (рисунок 21).

Механизм презентации МНС II: экзогенные антигены захватываются путем фагоцитоза или эндоцитоза → перевариваются в эндосомах → связываются с МНС II в эндосомах после удаления инвариантной цепи (Ii) → комплекс МНС II + антиген выставляется на поверхности АПК → и распознаётся CD4+ Т-клетками (см. рисунок 21).

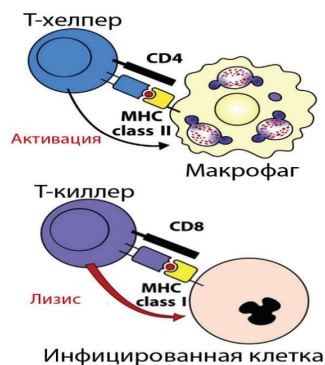


Рисунок 21 – МНС I; МНС II

Генетика МНС. Гены МНС расположены на **6-й хромосоме**. Полиморфизм генов МНС обеспечивает разнообразие иммунных клеток.

Воспаление и этапы его развития

В месте попадания антигена развивается очаг воспаления; воспалительный процесс следует разделить на следующие этапы: **экссудативный, продуктивный и регенеративный.**

1. Экссудативный этап. Начальная фаза связана с уже имеющимися там лимфоцитами и тучными клетками с молекулами «нормальных антител», относящихся, преимущественно, к IgE. Тучные клетки дегранулируются, происходит выброс серотонина, гистамина, брадикинина, гепарина и других биологически активных веществ, вызывающих расширение капилляров и увеличение их проницаемости для белков плазмы крови – альбумина, фибриногена, иммуноглобулинов и др.

Возрастающий в этом месте кровоток приносит сюда дополнительные «нормальные антитела» – белки системы комплемента и лейкоциты, которые концентрируются у стенок сосудов и переходят из них в ткань, то есть происходит явления хемотаксиса. В основном это нейтрофилы, хотя и остальные типы лейкоцитов также поступают в ткань. Оказавшиеся здесь базофилы, дегранулируясь, усиливают процессы, начатые тучными клетками. Увеличение биологически активных веществ приводит к сильному расширению сосудов так, что постепенно ток жидкости в них прекращается – возникает стаз. Параллельно расширяются лимфатические сосуды, идущие к региональной лимфоидной ткани. Однако достаточно быстро, наряду со стазом в кровеносных сосудах, возникает стаз в лимфатических сосудах. При нормальном развитии процесса живые чужеродные клетки в лимфоузле не проникают. В случае прорыва процесс воспаления переходит на лимфоузел. В данном случае возникает **лимфаденит**, где отмечаются все симптомы воспаления.

Практически с самого начала экссудативной реакции в очаг воспаления поступают **эозинофилы**, которые нейтрализуют

активность веществ, выделяемых базофилами и тучными клетками, ограничивая очаг воспаления. При этом особое место отводится ферментам эозинофилов, которые активируют образование фибриновых сгустков.

Скопление в очаге воспаления *нейтрофилов* и их массовая гибель после завершения акта фагоцитоза приводит к концентрации ферментов на данном очаге, которые расплавляют окружающие ткани. Наличие *фибрина* дает начало образованию гноя. В дальнейшем к очагу воспаления устремляются новые массы нейтрофилов, что ведет к увеличению количества гноя и расплавлению окружающих тканей.

2. Продуктивный этап воспаления. На данном этапе в очаге воспаления начинает возрастать число макрофагов, уничтожающих оболочки клеток разрушенных тканей и остатки необезвреженных чужеродных клеток. Одновременно с макрофагами чужеродное активно уничтожается новообразованными Т-киллерами. Усиливаются пролиферационные процессы. При этом гной может капсулироваться в случае прорыва наружу. В определенных случаях на периферии воспалительного очага образуются островки лимфоидной ткани – гранулемы.

3. Регенеративный этап. На этом этапе завершается воспалительная реакция и начинается процесс регенерации. Макрофаги и лимфоциты завершают уничтожение дефектных участков ткани. Одновременно идет интенсивное образование ткани. Зачастую оно бывает неполным, когда образуется рубец. При завершении процесса практически все лейкоциты из данного участка исчезают.

Предложенная упрощенная схема воспаления в каждом отдельном случае у каждого конкретного человека может иметь свои особенности и специфику. При благоприятных условиях, в случае быстрого уничтожения чужеродного тела, процесс воспаления может остановиться на начальных стадиях. При этом, если процесс воспаления идет не столь быстро и не отмечается расплавления тканей, гнойник может и не образоваться.

В других же случаях воспалительный процесс может быть потушен, но не до конца, тогда процесс переходит в хроническое течение. На процессы течения воспалительного процесса влияет ряд факторов: интенсивность начала воспалительного процесса, количество внедрившихся микробов; число специфических к ним лимфоцитов и антител, имеющихся в организме к моменту внедрения.

При повторном внедрении антигена иммунный ответ будет более энергичным, к этому времени клон специфических лимфоцитов увеличится за счет образовавшихся клеток памяти. Характер и особенности, тяжести течения воспалительного процесса зависят от специфики опухолевой клетки, микроба, вируса. В зависимости от этого одни этапы воспаления сужаются, другие существенно усиливаются. Например, когда микроб не уничтожен нейтрофилами совместно с антигенами и комплементом, усиливается роль макрофагов, Т-киллеров, соответственно возрастает их концентрация в очаге воспаления.

Глава 5. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ

Адаптивный, или приобретённый, иммунитет представляет собой высокоспециализированную и медленную систему защиты организма, которая активируется в ответ на конкретный антиген. Этот вид иммунитета развивается в течение жизни человека, адаптируясь к различным патогенам и обладает важными характеристиками – *специфичностью* и *иммунологической памятью*, благодаря специфичности и памяти позволяет вырабатывать устойчивость к повторным инфекциям. Гуморальный и клеточный иммунитеты, являющиеся основными компонентами адаптивного иммунитета, взаимодействуют, обеспечивая комплексную защиту от разнообразных угроз.

5.1. Виды адаптивного иммунитета

Адаптивный иммунитет подразделяется на два типа в зависимости от механизма защиты:

1. Гуморальный иммунитет. Основой являются *антитела*, вырабатываемые В-лимфоцитами. Нейтрализует внеклеточные патогены (бактерии, вирусы) и токсины. Антитела связываются с антигенами, предотвращая их взаимодействие с клетками организма.

2. Основой клеточного адаптивного иммунитета являются Т-лимфоциты, целью которых является уничтожение инфицированных клеток, раковых клеток и внутриклеточных патогенов. Основные эффекторные клетки: **Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+)**, которые разрушают клетки-мишени и **Т-хелперы (CD4+)**, координирующие иммунный ответ, активируя В-лимфоциты, макрофаги и цитотоксические клетки.

Для адаптивного иммунитета характерно:

- **Специфичность** – адаптивный иммунитет направлен на конкретные антигены, распознаваемые с помощью рецепторов В- и Т-лимфоцитов.
- **Иммунологическая память** – после первого контакта с антигеном формируются клетки памяти, которые при повторной встрече обеспечивают более быстрый и мощный ответ.
- **Долговременность** – иммунный ответ может сохраняться годами благодаря клеткам памяти.
- **Замедленный запуск** – первичный ответ на антиген занимает несколько дней, так как необходим процесс активации и клонирования лимфоцитов.

5.2. Механизмы ответа на антиген

Адаптивный иммунный ответ проходит через несколько этапов:

1. Распознавание антигена. Антигены обнаруживаются специализированными рецепторами на поверхности лимфоцитов, такими как BCR (B-cell receptor) у В-лимфоцитов, TCR (T-cell receptor) у Т-лимфоцитов. Представление антигена Т-лимфоцитам осуществляется антигенпрезентирующими клетками (АПК) через молекулы МНС (Major Histocompatibility Complex).

2. Активация лимфоцитов. В-лимфоциты после взаимодействия с антигеном и активации Т-хелперами дифференцируются в плазматические клетки, которые начинают вырабатывать антитела.

Т-лимфоциты активируются при контакте с антигеном, представленным на АПК (CD4+) Т-хелперы, активируют другие клетки иммунной системы. (CD8+) цитотоксические Т-лимфоциты убивают инфицированные или повреждённые клетки.

3. Элиминация антигена. Опсонизация (метка патогенов для фагоцитоза). Активация системы комплемента. Нейтрализация токсинов и вирусов. Т-клетки выделяют гранзимы

и перфорины, которые разрушают клеточные мембраны инфицированных клеток.

4. Формирование памяти. После завершения активной фазы остаются клетки памяти (В- и Т-лимфоциты), которые обеспечивают быстрый и эффективный вторичный ответ на тот же антиген.

5.3. Антигены

Антиген – это молекула или её фрагмент, которая распознается организмом как чужеродное и дает на него иммунный ответ, стимулируя выработку антител. Обычно это белки, полисахариды, стероиды, полифосфаты, липиды.

1. По происхождению делятся на:

- экзогенные – попадают в организм из внешней среды через дыхание, проглатывание или инъекции;
- эндогенные антигены образуются внутри клеток организма в результате нормального метаболизма или инфекций;
- аутоантигены – собственные белки или белковые комплексы организма, которые в норме не вызывает иммунный ответ. В случае аутоиммунных заболеваний иммунная система ошибочно атакует данные аутоантигены.

2. По иммуногенности делятся на:

- полные антигены (иммуногены), которые способны самостоятельно вызывать иммунный ответ и взаимодействовать с продуктами ответа, такими как антитела;
- неполные антигены (гаптены), могут связываться с антителами, но не способны самостоятельно вызывать иммунный ответ. Однако при соединении с высокомолекулярными носителями приобретают иммуногенность.

Свойства антигенов – *иммуногенность*, то есть способность вызывать иммунный ответ, зависит от природы, химического состава, молекулярной массы и структуры антигена. *Специфичность* – способность антигена взаимодействовать с определенными антителами или рецепторами иммунных клеток определяется

антигенными детерминантами или эпитопами (участками молекулы антигена, распознаваемыми иммунной системой). Иммунная система распознает антигены как чужеродные, что является обязательным условием для активации иммунного ответа.

5.4. Антитела

Антитела, или иммуноглобулины (Ig) – это специфические белки, вырабатываемые плазматическими клетками в ответ на антигены. Играют ключевую роль в адаптивном иммунном ответе, обеспечивая защиту организма от инфекционных агентов, таких как вирусы, бактерии, грибки, а также от токсинов и других чужеродных веществ. Представляют собой особый растворимый гликопротеин с определенной биохимической структурой, обладают высокой специфичностью, что позволяет им связываться только с определёнными антигенами. Этот процесс начинается с презентации антигена антигенпрезентирующими клетками – макрофагами, дендритными клетками и активации В-лимфоцитов, которые превращаются в плазматические клетки.

В организме человека выделяют пять основных классов иммуноглобулинов на основании структурных и антигенных признаков, *каждый из них выполняет свои специфические функции:*

1. IgG – основной класс антител в крови (75–80 % от общего числа). Обеспечивает долгосрочную защиту после инфекции или вакцинации. Проникает через плаценту, защищая плод в период внутриутробного развития. Участвует в нейтрализации токсинов, вирусов и опсонизации.

2. IgA (15 %) – основной иммуноглобулин слизистых оболочек. Присутствует в слюне, слезах, секрете бронхов, кишечника, мочеполовой системы. Предотвращает прикрепление патогенов к эпителиальным клеткам.

3. IgM (10 %) – первыми вырабатываются в ответ на инфекцию. Обладают высокой авидностью, связывают сразу несколько антигенов. Эффективно активируют систему комплемента.

4. IgE (менее 0,01 %) – играют ключевую роль в аллергических реакциях и защите от паразитов. Активируют тучные клетки и базофилы, вызывая выброс гистамина.

5. IgD (0,1 %) – присутствуют на поверхности незрелых В-лимфоцитов. Участвуют в активации и дифференцировке В-клеток.

Каждое антитело состоит из двух тяжёлых (H) и двух лёгких (L) полипептидных цепей, соединённых дисульфидными связями. Их структура образует две основные области:

- **Fab-домен** – содержит сайты связывания с антигеном, что обеспечивает специфичность;
- **Fc-домен** – определяет биологические функции антитела (например, активацию комплемента, связывание с рецепторами на клетках).

Антитело связывается с антигеном через свой Fab-домен, который содержит:

- **сверхвариабельные участки (CDR)**, отвечающие за высокую специфичность к эпитопам;
- **слабые нековалентные связи** – электростатические взаимодействия, водородные связи, гидрофобные взаимодействия и ван-дер-ваальсовы силы;
- **аффинность** – силу взаимодействия между одним эпитопом и участком связывания антитела;
- **авидность** – суммарную силу связывания между антигеном и антителом, учитывая мультивалентность (многократное связывание).

Иммуноглобулины выполняют несколько важных функций:

1) нейтрализация – блокируют токсичные вещества и патогены, предотвращая их взаимодействие с клетками организма;

2) опсонизация – «пометка» патогенов для их последующего поглощения макрофагами;

3) активация комплемента – запускают каскад реакций, разрушающий мембраны патогенов;

4) **антитело-зависимая цитотоксичность (ADCC)** – привлекают NK-клетки для уничтожения инфицированных клеток;

5) иммунная память – обеспечивают более быстрый и эффективный ответ при повторном контакте с антигеном.

б) связывание антигена – ключевая функция иммунной системы, при котором антитела или рецепторы иммунных клеток распознают и связываются с антигенами, инициируя иммунный ответ. Этот механизм лежит в основе защиты организма от патогенов и играет важнейшую роль в адаптивном иммунитете.

Антигены имеют специфические участки, называемые **эпитопами**, или антигенными детерминантами, которые распознаются антителами или рецепторами клеток иммунной системы.

Гены иммуноглобулинов. Кодировать антитела, которые обеспечивают разнообразие и специфичность иммунного ответа. Эти гены представлены в виде нескольких сегментов, которые рекомбинируют для создания **миллионов вариантов антител**. **Существуют основные сегменты генов такие как V-сегменты (Variable)** – кодируют переменный участок антитела. **D-сегменты (Diversity)** – присутствуют только в тяжёлых цепях, добавляют дополнительное разнообразие. **J-сегменты (Joining)** – соединяют V- и D-сегменты. **C-сегменты (Constant)** – кодируют константный участок антитела (определяют класс Ig).

Процесс, называемый соматической рекомбинацией, позволяет генам V, D и J комбинироваться по-разному, создавая уникальные антитела. Генетическая гибкость обеспечивает иммунной системе способность распознавать практически любые антигены, что является основой адаптивного иммунитета.

В-лимфоциты

В-лимфоциты – лейкоцитарная клетка, которой принадлежит основная роль в адаптивном иммунитете. Основная функция заключается в выработке антител, необходимых для защиты организма от патогенов.

В-лимфоциты – это клетки иммунной системы, развиваются в костном мозге. Обеспечивают гуморальный иммунный ответ,

когда основным механизмом защиты является противодействие внеклеточным патогенам. Продуцируют антитела, нейтрализуют их и запускают механизмы уничтожения.

В-клетки распознают антигены через специфические В-клеточные рецепторы (BCR), которые являются мембранными формами антител. После активации В-лимфоциты дифференцируются в плазматические клетки, которые вырабатывают антитела. Некоторые В-клетки превращаются в клетки памяти, обеспечивая быстрый и сильный иммунный ответ при повторном контакте с тем же антигеном.

Этапы развития В-лимфоцитов

1. Прогениторные В-клетки (про-В-клетки) развиваются в костном мозге; проходят этапы генетической рекомбинации генов иммуноглобулинов.

2. Незрелые В-клетки экспрессируют IgM на поверхности и покидают костный мозг.

3. Зрелые наивные В-клетки мигрируют в периферические лимфоидные органы: лимфоузлы, селезёнку и ждут встречи с антигеном.

4. Активированные В-клетки после активации антигеном превращаются в плазматические клетки, или клетки памяти.

Активация В-клеток может быть **T-зависимой** или **T-независимой**:

- **T-зависимая активация** В-клетки взаимодействуют с Т-хелперами (CD4+ клетки). Т-хелперы выделяют цитокины, стимулирующие пролиферацию и дифференцировку В-клеток;
- **T-независимая активация** происходит без участия Т-клеток. Антигены с повторяющимися эпитопами активируют В-клетки напрямую.

Существуют несколько типов В-лимфоцитов:

1. Наивные В-клетки – ещё не встречались с антигеном, но готовы к активации.

2. Плазматические клетки – дифференцированные В-клетки, активно продуцирующие антитела.

3. **Клетки памяти** долговременно сохраняются в организме, обеспечивая быстрый иммунный ответ при повторной встрече с антигеном.

4. **Регуляторные В-клетки (Breg)** участвуют в регуляции иммунного ответа, подавляя чрезмерное воспаление.

В-лимфоциты имеют свойственный корецепторный комплекс В-лимфоцита, который усиливает сигналы, поступающие через BCR (B-cell receptor), что важно для активации клеток.

CD19 – основной сигнальный компонент. Увеличивает чувствительность BCR к антигенам.

CD21 (CR2) – рецептор для компонентов системы комплемента (C3d). Усиливает активацию при связывании с антигеном, покрытым комплементом.

CD81 – стабилизирует комплекс и участвует в передаче сигнала.

Дифференцировка В-клеток проходит несколько этапов, начиная с незрелых клеток костного мозга до активации в периферических тканях.

Регуляция В-лимфоцитов происходит следующим образом: **сигналы от Т-лимфоцитов**, Т-хелперы через взаимодействие CD40 и CD40L усиливают активацию В-клеток. Толерантность В-клетки, реагирующую на собственные антигены, уничтожаются или инактивируются (центральная и периферическая толерантность).

Иммуногенез В-лимфоцитов включает их развитие, созревание и активацию:

- **Происхождение** – В-лимфоциты образуются из гемопоэтических стволовых клеток в красном костном мозге;
- **Созревание** происходит в костном мозге, когда формируются функциональные В-клеточные рецепторы (BCR) через соматическую рекомбинацию генов иммуноглобулинов;
- **Отбор положительный:** сохраняются клетки с функциональными BCR; **отрицательный:** удаляются клетки, распознающие собственные антигены, чтобы предотвратить аутоиммунитет;

- **Выход в периферическую кровь** – зрелые, но наивные В-лимфоциты мигрируют в селезёнку, лимфатические узлы и другие лимфоидные органы.

Дифференцировка В-лимфоцитов

После активации В-лимфоцит проходит несколько этапов дифференцировки:

1. В-лимфоцит **активируется**, распознаёт антиген через BCR и получает помощь от Т-хелпера (CD4+ клеток). Образуется иммунная синапса между В-клеткой и Т-клеткой.

2. Активация приводит к клонированию В-лимфоцитов с идентичной специфичностью.

3. **Изменение классов антител** (class switching) происходит под влиянием цитокинов, переключается продукция антител (например, с IgM на IgG).

4. В клетках зародышевого центра лимфатического узла происходит накопление мутаций в генах BCR для повышения аффинности к антигену.

5. **Дифференцируются плазматические клетки** и секретируют антитела. **Клетки памяти** обеспечивают быстрый ответ при повторной встрече с антигеном.

На рисунке 22 представлено пошаговое описание основных этапов активации адаптивного иммунитета в процессе первичного иммунного ответа.

1. Взаимодействие макрофага с антигеном (фагоцитоз) – макрофаг «захватывает» возбудителя через процесс фагоцитоза. Захваченный возбудитель попадает в фаголизосому, где он разрушается на отдельные компоненты (антигены).

2. Макрофаг выступает как антигенпрезентирующая клетка (АПК). Обработанный антиген прикрепляется к молекуле МНС (Major Histocompatibility Complex) и представляется Т-лимфоцитам на своей поверхности.

3. Затем активируются Т-лимфоциты. Т-лимфоцит связывается с антигеном, представленным макрофагом, через специфический рецептор (TCR). Это приводит к активации Т-клеток. Активация Т-лимфоцитов сопровождается их делением

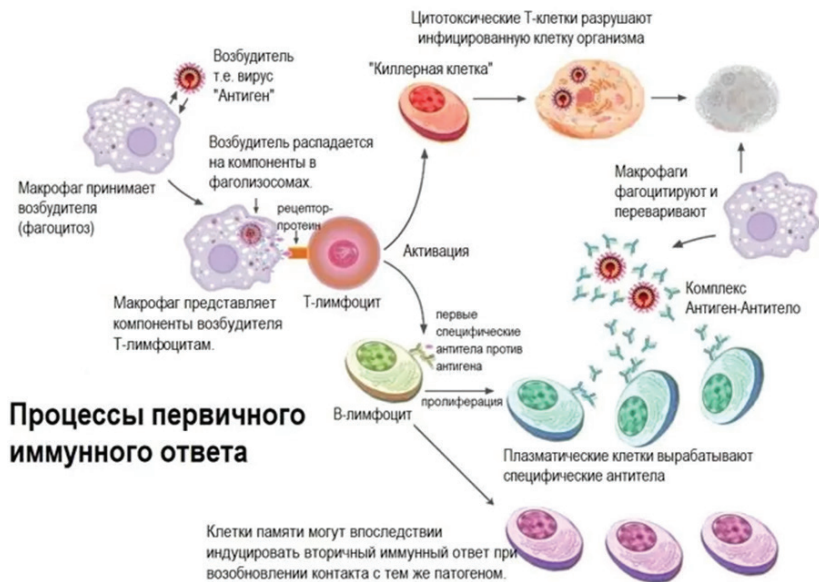


Рисунок 22 – Схема иллюстрирует скоординированную работу клеток врожденного адаптивного иммунитета

и дифференцировкой на Т-хелперы ($CD4^+$): стимулируют В-лимфоциты и макрофаги и цитотоксические Т-клетки ($CD8^+$): уничтожают инфицированные клетки организма.

4. Активированные Т-хелперы стимулируют В-лимфоциты, которые распознают антиген с помощью своих рецепторов (BCR). После активации В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки.

5. Плазматические клетки синтезируют и выделяют антитела, которые связываются с антигенами, образуя комплекс «антиген – антитело». Нейтрализуют возбудителя или помечают его для последующего уничтожения другими клетками иммунной системы, такими как макрофаги.

6. Цитотоксические Т-лимфоциты распознают инфицированные клетки организма, которые экспрессируют антиген на своей

поверхности в комплексе с МНС I. Т-клетки выделяют перфорины и гранзимы, которые разрушают мембрану инфицированных клеток и вызывают их гибель.

7. После завершения первичного ответа образуются клетки памяти как В-, так и Т-лимфоцитов. Эти клетки сохраняют информацию об антигене, что позволяет организму быстрее и эффективнее реагировать на повторное проникновение возбудителя.

Современная иммунология различает два взаимодействующих компонента иммунной системы – **врожденный** и **приобретенный виды иммунитета**, обеспечивающие развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции (сущности) (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика врожденного и приобретенного иммунитета

Функция	Поддержания гомеостаза: - Контроль инфекционных и других патогенных факторов; - Иммунологический надзор за постоянством состава организма и резистентность к опухолевому росту; - Контроль процессов формообразования и регенерации	
Распознавание	Неспецифическое распознавание чужих патогенов для организма и реакция на них по единной программе	Специфическое распознавание антигенов и специфическая реакция на них
Память	Нет	Имеется
Клеточная основа	Клетки покровов и внутренних барьеров, фагоцитозы и клетки-киллеры	Лимфоциты, антигенпредставляющие клетки
Гуморальные факторы	Лизоцим, комплемент, белки острой фазы	Иммуноглобулины – антитела

Глава 6. ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА

Иммунный статус – это комплексное понятие, характеризующее состояние иммунной системы организма. Определение иммунного статуса позволяет оценить, насколько эффективно организм способен защищаться от инфекций, справляться с воспалительными процессами, бороться с опухолями и сохранять иммунологическую толерантность.

Основные параметры иммунного статуса

1. Общий анализ крови (ОАК) с лейкоцитарной формулой. Оценка общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов. Является базовым тестом, позволяющим заподозрить нарушения иммунитета.

2. Клеточный иммунитет. Количество и функциональная активность различных типов лимфоцитов (Т-клеток, В-клеток, НК-клеток) и субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы (CD4+, Цитотоксические Т-клетки (CD8+) также соотношение CD4+/CD8+ (норма – 1,5–2).

3. Гуморальный иммунитет. Уровни иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD). Активность и количество В-лимфоцитов.

4. Оценка активности компонентов комплемента (C3, C4).

5. Функциональная способность нейтрофилов и макрофагов поглощать и уничтожать микроорганизмы.

6. Оценка уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ и др.).

7. Неспецифический иммунитет. Определение активности НК-клеток. Уровень острофазовых белков (например, С-реактивного белка).

8. Генетические и молекулярные методы. Определение полиморфизмов генов, связанных с иммунным ответом (HLA-типирование, генетические маркеры иммунодефицитов).

9. Определение острофазовых белков. Уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, α 1-антитрипсина.

10. Оценка гиперчувствительности немедленного типа. Кожные тесты (скарификационные, внутрикожные). Определение специфических IgE.

11. Исследование микробиоты. Анализ микрофлоры кишечника для оценки влияния микробиоты на иммунный статус.

12. Интерлейкины – это белки (цитокины), которые играют важную роль в регуляции иммунного ответа, воспаления, роста и дифференцировки клеток. Их влияние зависит от специфического интерлейкина и клеток-мишеней.

13. CD-маркеры (Cluster of Differentiation) – это молекулы на поверхности клеток, которые помогают идентифицировать их тип, функцию и состояние.

Глава 7. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУННОГО СОСТОЯНИЯ

Современная медицина не имеет смысла без лабораторных исследований с высокотехнологичными оборудованями, особенно в области исследования иммунитета. В диагностической лаборатории НЦОМиД применяются современные анализаторы – гематологический анализатор Mindray, Navios EX и Luminex xMAP. Каждый из них вносит неоценимый вклад в изучение тончайших механизмов иммунного ответа, позволяя не только диагностировать заболевания, но и глубже понять динамику работы иммунной системы.

Эта глава учебного пособия посвящена особенностям использования этого оборудования, их роли в ежедневной клинической практике и возможностям, которые они позволяют поставить правильный диагноз, определять причину развития заболеваний, патогенез и адекватного лечения. Скромно, но уверенно, мы представляем наши достижения, надеясь, что результаты этой работы послужат дальнейшему развитию медицины и укреплению здоровья наших пациентов.

7.1. Развернутый анализ крови

Гематологический анализатор **Mindray BC-5150** (рисунок 23) – это современный автоматический анализатор для проведения клинического анализа крови. Является пятидифференциальным анализатором, способным разделять и анализировать пять основных типов лейкоцитов (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы и базофилы). Оснащён лазерной технологией для определения клеточных популяций.



Рисунок 23 – Mindray BC-5150

Параметры анализа: полный набор показателей гемограммы: WBC, RBC, HGB, HCT, PLT и другие, показывает 29 параметров и 3 гистограммы (эритроциты, тромбоциты и лейкоциты).

- **WBC** (общее количество лейкоцитов);
- **Lym %** и **Lym#** (процентное и абсолютное содержание лимфоцитов);
- **Mon %** и **Mon#** (процентное и абсолютное содержание моноцитов);
- **Neu %** и **Neu#** (процентное и абсолютное содержание нейтрофилов);
- **Bas %** и **Bas#** (процентное и абсолютное содержание базофилов);
- **Eos %** и **Eos#** (процентное и абсолютное содержание эозинофилов);
- **RBC** (общее количество эритроцитов);
- **HGB** (уровень гемоглобина);
- **HCT** (гематокрит);
- **MCV** (средний объем эритроцита);
- **MCH** (среднее содержание гемоглобина в эритроците);
- **MCHC** (средняя концентрация гемоглобина в эритроците);

- **RDW-CV** и **RDW-SD** (показатели распределения эритроцитов по объему);
- **PLT** (количество тромбоцитов);
- **MPV** (средний объем тромбоцита);
- **PDW** (ширина распределения тромбоцитов);
- **PCT** (тромбокрит);
- **P-LCR** и **P-LCC** (показатели больших тромбоцитов).

Дополнительно прибор предоставляет 3 гистограммы для WBC, RBC и PLT, а также 3 скаттерограммы для дифференцировки лейкоцитов. Также доступны еще 4 исследовательских параметра:

- **LIC %** и **LIC#** (процентное и абсолютное содержание больших незрелых клеток);
- **ALY %** и **ALY#** (процентное и абсолютное содержание атипичных лимфоцитов). Эти параметры позволяют проводить детальный анализ клеточного состава крови, что способствует более точной диагностике различных заболеваний. Нормальные показатели периферической крови указаны в таблице 5.

Таблица 5 – Нормальные показатели лейкоцитов у детей различного возраста (Е.О. Комаровский, 2021 г.)

Возраст	Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Лейкоцитарная формула, %						Плазматические клетки
		Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы	
		палочко-ядерные	сегментоядерные					
1 сутки	20 (10—30)	5—12	50—70	16—32	4—10	1—4	0—1	0
5 суток	12 (9—15)	1—5	35—55	30—50	6—14	1—4	0—1	0,25—0,5
10 суток	11 (8,5—14)	1—4	27—47	40—60	6—14	1—5	0—1	0,25—0,5
1 месяц	10 (8—12)	1—5	17—30	45—60	5—12	1—5	0—1	0,25—0,5
1 год	9 (7—11)	1—5	20—35	45—65	4—10	1—4	0—1	0,25—0,5
4—5 лет	8 (6—10)	1—4	35—55	35—55	4—6	1—4	0—1	0,25—0,5
10 лет	7,5 (6—10)	1—4	40—60	30—45	4—6	1—4	0—1	0,25—0,5
15 лет	7 (5—9)	1—4	40—60	30—45	3—7	1—4	0—1	0,25—0,5

7.2. Проточная цитофлуориметрия «Navios EX»

Проточная цитофлуориметрия (flow cytometry) – это метод, используемый для одновременного анализа физических и химических характеристик клеток или частиц, которые проходят через лазерный луч по одной. Аппарат Navios EX (производитель Beckman Coulter) – высокопроизводительный анализатор, который поддерживает до 13 флуорохромов, что позволяет проводить многоцветный анализ, необходимый для комплексного изучения клеточного состава биологических образцов (рисунок 24).

Ход работы на Navios EX

1. **Подготовка образца.** Клетки выделяют из крови, костного мозга, тканей или других биологических материалов. Образец обрабатывают лизирующим раствором для удаления эритроцитов. Проводится окрашивание флуоресцентными антителами, специфичными к целевым антигенам.

2. Клетки инкубируют с антителами при определённой температуре (обычно при +4 °С или комнатной). После инкубации клетки отмывают для удаления несвязанных антител.

3. Образцы разбавляют буфером и загружают в Navios EX. Клетки проходят через капиллярный поток, где каждая клетка анализируется лазерами.



Рисунок 24 – Navios EX

4. Лазеры возбуждают флуорохромы, прикрепленные к антителам, а детекторы фиксируют сигналы флуоресценции. Данные регистрируются и отображаются в виде гистограмм или точечных графиков.

5. Данные анализируют с использованием программного обеспечения в Navios EX для определения относительного и абсолютного содержания различных клеточных популяций.

Функция Navios EX

Определение В-клеток, продуцирующих иммуноглобулины, IgA, IgG, IgM IgE; оценка экспрессии мембранных иммуноглобулинов на В-лимфоцитах; определение **CD-маркеров (CD)** и Т- лимфоцитов:

Основные CD-маркеры и их значение

- CD3 – Локализируются на всех Т-лимфоцитах, участвуют в передаче сигнала активации Т-клеток.
- CD4 – Т-хелперы. Важен для активации и координации иммунного ответа. Падение уровня CD4+ связано с прогрессированием ВИЧ.
- CD8 – Цитотоксические Т-клетки. Уничтожает инфицированные или опухолевые клетки.
- CD14 – Моноциты, макрофаги. Рецептор для распознавания липополисахаридов (LPS) бактерий.
- CD19 – В-лимфоциты. Регулирует активацию В-клеток.
- CD20 – Зрелые В-лимфоциты. Участвуют в активации и дифференцировке В-клеток.
- CD25 – активированные Т-клетки, регуляторные Т-клетки (Treg). Рецептор для IL-2, поддерживают активацию клеток.
- CD34 – гемопоэтические стволовые клетки. Маркер клеток-предшественников в костном мозге.
- CD56 – НК-клетки. Познают и уничтожают опухолевые и инфицированные клетки.
- CD59 – все нормальные клетки. Ингибируют формирование мембранного атакующего комплекса (МАС) системы комплемента.

- CD80 и CD86 – антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки). Ключевые молекулы ко-стимуляции для активации Т-лимфоцитов.
- CD95 (Fas) – много типов клеток. Регулируют апоптоз (запрограммированную клеточную смерть).
- CD5 – регулируют пролиферацию Т-лимфоцитов.
- CD7 – один из наиболее ранних антигенов, появляющихся на Т-лимфоцитах и наиболее надёжный клинический маркёр острой Т-лимфоцитарной лимфобластной лейкемии.
- CD8 – маркер цитотоксических Т-клеток.
- суCD3 – цитоплазматический CD3.
- CD1a – это белок, принадлежащий к семейству молекул CD1, которые являются гликопротеинами, участвующими в презентации липидных и гликолипидных антигенов Т-клеткам.
- TCR α | β – альфа-, бета-Т-клеточный рецептор.
- CD45RA/RO – определение наивных и активированных лимфоцитов.
- суCD79a (цитоплазматический CD79a) – белок, ассоциированный с В-клеточным рецептором.
- суIgM (цитоплазматический IgM) – иммуноглобулин М, экспрессируемый на незрелых В-клетках.

Интерлейкины и другие цитокины

Определяет уровни цитокинов с использованием антител, конъюгированных с флуорохромами.

Основные интерлейкины и их значение:

- IL-1 – Прозапальный цитокин. Усиливает воспалительный ответ, активирует макрофаги, способствует лихорадке. Повышение уровня связано с аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит).
- IL-2 – Стимулирует пролиферацию Т-клеток, активирует НК-клетки. Используется в иммунотерапии опухолей (например, меланомы).
- IL-4 – Поддерживает дифференцировку В-клеток, стимулирует выработку IgE. Связан с аллергическими реакцией.

- IL-6 – Универсальный медиатор воспаления, стимулирует синтез белков острой фазы в печени. Участвует в цитокиновом шторме, ревматоидном артрите.
- IL-10 – Противовоспалительный цитокин. Подавляет активацию макрофагов и выработку провоспалительных цитокинов. Контроль воспалительных процессов.
- IL-17 – Усиливает воспаление, активирует нейтрофилы. Связан с аутоиммунными заболеваниями (псориаз, анкилозирующий спондилит).
- IL-23 – Поддерживает выживание и активацию Th17-клеток. Участвует в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника.
- IL-33 – Прозапальный цитокин, активирует Th2-клетки, эозинофилы, базофилы. Важен при аллергических заболеваниях.
- IFN- γ – основной цитокин, продуцируемый Т-клетками и НК-клетками.
- TNF- α – маркер воспалительного ответа.
- IL-8 – хемоаттрактант для нейтрофилов.

Также данный аппарат имеет возможность определения **дополнительных анализов, таких как:**

- Апоптоз (например, Annexin V).
- Пролиферация клеток (использование красителей, таких как CFSE).
- Функциональные маркеры активации (например, CD25, HLA-DR).

Значение данного анализатора в клинической диагностике:

Иммунодефицитные состояния (первичные и вторичные).

- Оценка статуса иммунной системы при инфекциях, аутоиммунных заболеваниях и онкопатологиях.
- Диагностика лейкозов и лимфом.
- В научных исследованиях можно изучать активации клеток и сигнальных путей.
- Оценка эффектов препаратов на клетки иммунной системы.
- Исследование цитокинового профиля и взаимодействий клеток.

В мониторинге терапии можно оценить восстановления иммунитета после трансплантации костного мозга. Мониторинг иммуносупрессивной терапии.

Значение проточной цитофлуориметрии в диагностике различных заболеваний

Проточная цитофлуориметрия помогает также оценивать изменения в иммунной системе, связанные с аллергическими реакциями. Основные направления диагностики:

- **Выявление активированных базофилов и эозинофилов**, определение клеточной активации с использованием маркеров (CD203c, CD63) на базофилах, связанных с аллергическими реакциями.
- **Оценка уровня IgE**, анализ связывания IgE с FcεRI-рецепторами на тучных клетках и базофилах.
- **Определение Т-регуляторных клеток (Treg)**, таких как CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Т-клетки играют роль в контроле аллергического воспаления.
- **Анализ цитокинового профиля** – повышение IL-4, IL-5, IL-13 указывает на Th2-ответ, характерный для аллергических заболеваний.

Проточная цитофлуориметрия играет важную роль в диагностике аутоиммунных и системных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит и васкулиты.

Определение аномалий в Т- и В-клеточных популяциях. Например, снижение количества регуляторных Т-клеток (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) связано с нарушением иммунного гомеостаза. Повышение активированных В-клеток (CD19⁺CD38⁺) может свидетельствовать об аутоиммунной активности.

Анализ апоптоза. Использование Annexin V для оценки нарушения механизма апоптоза, связанного с аутоиммунной патологией.

Оценка цитокинового профиля. Повышенные уровни IL-6, IL-17 и TNF-α указывают на воспаление и аутоиммунные процессы.

Проточная цитофлуориметрия используется для оценки состава и функционального состояния клеток крови при различных гематологических патологиях:

- определение уровня CD34⁺ клеток помогает выявлять дефицит стволовых клеток при апластической анемии;
- анализ активации нейтрофилов и моноцитов (CD11b, CD16) позволяет диагностировать хронические воспалительные процессы;
- оценка NK-клеток (CD56⁺CD16⁺) и цитотоксических Т-клеток (CD8⁺) для диагностики нарушений иммунного ответа при гематологических заболеваниях.

Проточная цитофлуориметрия – этот метод позволяет определить, какие именно клетки участвуют в заболевании, благодаря обнаружению специальных маркеров на их поверхности.

Вот как это работает при разных формах лейкоза.

При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ), если речь идет о В-клеточном типе, выявляют маркеры **CD10, CD19, CD20**. Для Т-клеточного типа характерны маркеры **CD3 и CD7**.

При остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) обычно определяются маркеры **CD13, CD33, CD117**.

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) определяется маркеры – **CD34, CD38, HLA-DR**.

Кроме постановки диагноза, проточная цитофлуориметрия помогает врачу в дальнейшем:

Оценивать минимальную остаточную болезнь (МОБ), то есть находить даже очень малое количество оставшихся опухолевых клеток после лечения. Это важно для контроля рецидива.

Изучать, как быстро делятся опухолевые клетки. Для этого используют маркер **Ki-67**, который показывает активность клеточного деления.

Следить за восстановлением организма после пересадки костного мозга. Такой анализ называется **мониторинг химеризма**, он показывает, как восстанавливается иммунная система.

Оценивать риски для пациента. Например, если на бластных клетках обнаруживается маркер CD34⁺, это может указывать на более неблагоприятный прогноз и требует особого внимания.

Фенотипирование клеток выявляет маркеры активации, дифференцировки, адгезии и рецепторов.

Фенотипирование клеток с использованием проточной цитофлуориметрии позволяет оценить состояние иммунных клеток (активацию, созревание, дифференцировку) и их функциональные свойства. Для этого используются специфические маркеры, экспрессия которых на поверхности или внутри клетки свидетельствует о ее текущем функциональном состоянии.

Маркеры активации и дифференцировки лимфоцитов. **HLA-DR** – это молекула главного комплекса гистосовместимости класса II, которая экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах и других клетках иммунной системы (моноцитах, В-клетках, дендритных клетках). Повышение уровня HLA-DR свидетельствует об активации клетки, особенно в условиях воспалительных процессов или инфекций.

CD69 – один из ранних маркеров активации лимфоцитов, который появляется на поверхности через несколько часов после стимуляции. Используется для оценки быстрого ответа иммунных клеток на стимулы, такие как антигены или митогены. Часто применяется в функциональных тестах, например, для изучения активации Т-клеток в ответ на специфический антиген.

CD45RA/RO – эти маркеры дифференцировки Т-лимфоцитов позволяют разделить их на наивные и активированные/эффекторные клетки.

CD45RA – экспрессируется на наивных Т-клетках, которые еще не встречались с антигеном.

CD45RO – появляется на памяти Т-клеток после активации и участия в иммунном ответе.

Роль в определении молекулы адгезии и рецепторы

- **CD11a (LFA-1)** – это интегрин, который участвует в адгезии и межклеточных взаимодействиях. CD11a образует комплекс с CD18 (LFA-1) и связывается с ICAM-1, обеспечивая

прикрепление лимфоцитов к другим клеткам или эндотелию. Высокая экспрессия CD11a связана с миграцией клеток к месту воспаления. Его уровень может повышаться при хроническом воспалении или активации лимфоцитов.

- **CD62L (L-селектин)** – молекула адгезии, которая участвует в миграции лимфоцитов через кровоток в лимфатические узлы, взаимодействуя с высокоэндотелиальными венулами (HEV). Наивные и центральные клетки памяти (T_{cm}) имеют высокий уровень CD62L, что позволяет им эффективно мигрировать в лимфатические узлы. Уменьшение экспрессии CD62L характерно для эффекторных клеток, которые покидают лимфатические узлы для миграции в ткани.

7.3. HLA-типирование

Технология **Luminex xMAP** в сочетании с решениями от **Immucor** занимает особое место в диагностике, особенно в области иммунологии, трансплантологии и исследования инфекционных заболеваний. Immucor – это компания, которая использует эту технологию для разработки специализированных тестов, например, для HLA-типирования, совместимости доноров и реципиентов, а также иммунологических исследований (рисунок 25).

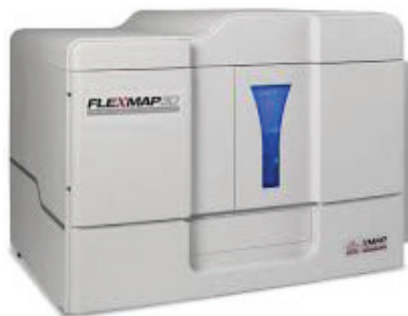


Рисунок 25 – Luminex xMAP

xMAP-технология широко используется для **типирования антигенов HLA** (человеческих лейкоцитарных антигенов) у доноров и реципиентов, что критично для трансплантации органов и тканей. Она позволяет определить наличие антител против HLA-антигенов (анти-HLA антител), что важно для предотвращения реакции отторжения трансплантата.

Позволяет выявить наличие антител, которые могут вызвать иммуно-опосредованные осложнения (например, в гемотрансфузиях и трансплантологии). Используется для анализа перекрестных реакций в системах донор-реципиент.

Обеспечивает возможность одновременного тестирования большого количества антител или антигенов, что ускоряет процесс диагностики. Это особенно важно в ситуациях, где требуется оперативное принятие решений, например, при пересадке органов. Обеспечивает высокий уровень детекции даже низких концентраций антител. Улучшает качество диагностики редких или сложно определяемых иммунных состояний.

Ход работы

1. Подготовка микросфер. Каждая микросфера покрыта специфичными HLA-антигенами или другими лигандами, которые связывают целевые антитела или аналиты в образце.

2. Инкубация образца. Образец пациента (сыворотка или плазма) добавляется в раствор с микросферами. Антитела пациента связываются с антигенами на поверхности микросфер.

3. Добавление вторичного маркера. Вторичный антитело-конъюгат, меченный флуоресцентным красителем, связывается с уже связанными антителами пациента.

4. Считывание сигнала. Микросферы проходят через Lumiplex – аналитический прибор, который определяет уникальный спектральный код микросферы. Измеряет интенсивность вторичного флуоресцентного сигнала, что пропорционально количеству связанных антител.

5. Анализ данных. Результаты обрабатываются с использованием программного обеспечения, которое предоставляет

количественную и качественную информацию о наличии антител или антигенов.

Преимуществом использования в диагностике является его быстрота и одновременный анализ множества параметров; гибкость, адаптация тестов под нужды лаборатории; экономичность снижения расхода реагентов; универсальность, используется для белков, нуклеиновых кислот и других биомолекул.

Технология Luminex xMAP в сочетании с разработками Immucor устанавливает новый стандарт в иммунологической и клинической диагностике, помогая повысить точность, чувствительность и скорость получения данных.

Luminex xMAP используется для мультиплексного анализа инфекционных агентов, что позволяет одновременно выявлять несколько патогенов в одном анализе. Это особенно полезно для комплексной диагностики пациентов с неспецифическими симптомами:

- Диагностика вирусов, таких как ВИЧ, гепатиты В и С, вирусы герпеса (HSV-1, HSV-2), цитомегаловирус (CMV) и вирус Эпштейна – Барр (EBV).
- Применение в эпидемиологических исследованиях для мониторинга вспышек вирусных инфекций, например, гриппа или коронавируса (SARS-CoV-2).
- Возможность одновременного выявления различных серотипов вирусов, например, гриппа А и В.
- Анализ инфекций, вызванных *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi* (болезнь Лайма), *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma pneumoniae*.
- Одновременное тестирование на множественную лекарственную устойчивость, например, к бактериям рода *Enterobacteriaceae*.
- Диагностика инфекций, вызванных *Plasmodium* (малярия), *Toxoplasma gondii* и другими паразитами.
- Одновременное тестирование на наличие нескольких паразитов в эндемичных регионах.

Система позволяет сократить время на диагностику инфекционных заболеваний, обеспечивая быстрый ответ на уровне одного анализа.

Технология используется для определения аутоантител, которые являются маркерами аутоиммунных заболеваний. Это позволяет диагностировать и классифицировать расстройства на ранних стадиях.

- Анализ анти-ДНК-антител при системной красной волчанке (СКВ).
- Определение антител к антигенам гладкой мускулатуры и митохондриям при аутоиммунном гепатите.
- Выявление антицитоплазматических антител к нейтрофилам (ANCA) при васкулитах.
- Антитела к тиреоидной пероксидазе (ТРО) и тиреоглобулину для диагностики аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (например, болезнь Хашимото или болезнь Грейвса).
- Антитела к тканевой трансглутаминазе (tTG) и антиглиадиновые антитела для диагностики целиакии.

Мультиплексный подход позволяет исследовать широкий спектр аутоантител за одну процедуру, снижая стоимость и время диагностики.

В аллергологии Luminex xMAP позволяет определять специфические IgE-антитела, которые вызывают аллергические реакции. Это даёт возможность понять, на какие вещества у пациента развивается аллергия: Обнаружение специфических IgE-антител к пищевым аллергенам (например, орехи, молоко, яйца, морепродукты). Диагностика аллергии на ингаляционные аллергены, такие как пыльца растений, шерсть животных, домашняя пыль. Выявление лекарственной аллергии, например, на антибиотики (пенициллин) или анестетики. Одновременное тестирование на десятки аллергенов, что позволяет составить детальную картину аллергического профиля пациента.

Раннее и точное выявление аллергенов позволяет разработать индивидуальные планы лечения, такие как десенсибилизация.

Технология применяется для оценки иммунного ответа на вакцинацию и терапии, а также для мониторинга эффективности. Анализ уровня специфических антител, вырабатываемых после вакцинации, например, против вирусов кори, краснухи, полиомиелита или COVID-19. Используется для изучения длительности иммунитета и необходимости ревакцинации. Оценка иммунного ответа на биологические препараты, такие как моноклональные антитела (например, в терапии рака или аутоиммунных заболеваний). Определение уровня цитокинов и хемокинов, которые отражают состояние иммунной системы пациента.

Технология помогает идентифицировать биомолекулы, которые могут стать мишенями для новых терапий, например, в онкологии или вирусологии.

Высокая чувствительность технологии позволяет фиксировать даже минимальные изменения в иммунном ответе, что критично для персонализированной медицины.

Limitex xMAP обеспечивает не только высокую точность и эффективность в диагностике, но и возможность адаптации под различные клинические задачи. Она востребована в инфекционных, иммунологических и аллергологических исследованиях, а также в фармацевтической разработке, что делает её незаменимым инструментом современной медицины.

С-реактивный белок

Определение уровня С-реактивного белка (СРБ) в крови имеет большое значение в диагностике и мониторинге различных воспалительных и инфекционных состояний. Существует несколько методов для измерения СРБ, которые отличаются по чувствительности, точности и применимости.

Турбидиметрия

➤ **Принцип** – метод основан на взаимодействии СРБ с антителами, специфичными к нему, что приводит к образованию иммунных комплексов. Эти комплексы вызывают помутнение раствора, которое измеряется спектрофотометром.

Нефелометрия

➤ **Принцип** – основан на рассеянии света, проходящего через образовавшиеся иммунные комплексы (СРБ + антитела). Интенсивность рассеянного света пропорциональна концентрации СРБ.

СРБ широко используется в клинической практике как биомаркер воспаления.

Норма СРБ в крови

- В норме уровень СРБ в крови составляет менее 5 мг/л.
- При остром воспалении концентрация может увеличиваться до 100 мг/л и выше.

В заключение можно сказать, что СРБ играет важную роль как в иммунитете, так и в клинической практике. Его измерение помогает не только в диагностике воспалительных процессов, так и в мониторинге течения заболеваний, а также в оценке риска хронических состояний.

Глава 8. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ

Клиническая иммунология – это дисциплина, занимающаяся вопросами диагностики и лечения пациентов с патологией иммунной системы, т.е. патологическими состояниями, в основе которых лежат иммунологические механизмы, а также состояниями, в терапии и профилактике которых иммунопатология играет ведущую роль.

Болезни иммунной системы связаны с нарушением функционирования различных звеньев иммунной системы и сопровождаются функциональными и/или количественными дефектами ее клеток. Среди болезней иммунной системы выделяют иммунодефициты, аутоиммунные заболевания, аллергические заболевания.

8.1. Иммунодефициты

Иммунодефициты подразделяются первичные и вторичные (ПИД и ВИД).

В настоящее время описано более 500 форм ПИД. Если в 2013 году научная группа ВОЗ выделила более 150 форм иммунодефицитов, свыше 120 генных дефектов; идентифицировано более 4500 мутаций, то в 2020 году выявлено по меньшей мере 354 наследственных дефекта, способных влиять на численные или функциональные показатели различных компонентов иммунной системы.

Важно отметить, что многие ПИД являются достаточно редкими заболеваниями (страдают < 1:2000 человек), но при этом они создают высокую социально значимую нагрузку.

В ряде случаев диагностика ПИД приходится на возрастную группу старше 20 лет.

8.1.1. Первичные иммунодефициты

1. Дефекты клеточного иммунитета. Т-клеточный иммунодефицит (синдром Ди Джорджи, (гипо-, аплазия тимуса) хронический слизисто-кожный кандидоз). У таких больных отмечаются тяжелые вирусные, грибковые и внутриклеточные бактериальные инфекции.

2. Дефекты гуморального иммунитета. Выделяют сцепленную с X-хромосомой агаммаглобулинемию – болезнь Брутона, гипогаммаглобулинемию, общий вариабельный иммунодефицит (общую вариабельную гипогаммаглобулинемию), транзиторную гипогаммаглобулинемию у детей, избирательный дефицит иммуноглобулинов (дисгаммаглобулинемию). Основные клинические проявления – это рецидивирующие бактериальные инфекции, такие как отиты, пневмонии.

3. Комбинированные иммунодефициты.

К комбинированным иммунодефицитам относятся:

➤ Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН):

а) X-сцепленный;

б) аутосомно-рецессивный:

- Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар);
- Синдром Вискотта – Олдрича.
- Иммунодефицит с повышенным уровнем иммуноглобулина М (сцепленный с X-хромосомой). Основные клинические проявления – тяжелые генерализованные инфекции, вызванные вирусами, бактериями и грибами

4. Фагоцитарные дефекты.

К фагоцитарным дефектам относят:

- хронический гранулематоз (характерны хронические гнойные воспаления, абсцессы);
- синдром Чедиака – Хигаси;
- синдром гипериммуноглобулинемии Е (синдром Джоба);
- дефицит экспрессии молекул адгезии.

5. Дефекты системы комплемента.

Например НАО, или врожденный ангионевротический отек.

Основными маркерами иммунной недостаточности при ПИД являются:

- Инфекции (100 % ПИД), имеющие хроническое или рецидивирующее течение, склонность к прогрессированию, политопность, полиэтиологичность, неполнота эрадикации возбудителей или неполный эффект лечения.
- Аллергические поражения (17 % ПИД).
- Аутоиммунные поражения (6 % ПИД).
- Злокачественные новообразования (2 % ПИД).

Диагностика первичных иммунодефицитов

Выявляемость ПИД составляет -5 % от прогнозируемой численности пациентов (на основе статистических данных стран Западной Европы). Основная причина – недостаточная информированность врачей первичного звена по проблеме диагностики и лечения ПИД. Благодаря новым методам диагностики ПИД стали выявляться раньше и чаще. Но при этом сохраняется тенденция позднего выявления ПИД. Диагностическими триггерами, зачастую служит вакцинация, ослабленными живыми вакцинами, такими как БЦЖ, корь, краснуха, полиомиелит и т. д. После вакцинации иммунокомпрометированный ребенок реализует инфекционный процесс, зачастую, к сожалению, с летальным исходом.

К методам диагностики относят:

- Скрининговое обследование (современными массовыми тестами для скрининга ПИД являются ТREC-скрининг Т-клеточных иммунодефицитов и КREC-скрининг В-клеточных иммунодефицитов).
- Общий анализ крови.
- Иммунофенотипирование. Определение субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+).
- Измерение уровней иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM.
- Тесты фагоцитарной активности. Оценка способности нейтрофилов к захвату и разрушению патогенов.
- Определение поствакцинальных антител.

- Генетическое тестирование. Выявление мутаций в известных генах, ассоциированных с ПИД.

Основные клинические признаки ПИД

ПИД, как правило, проявляются в раннем детском возрасте, поэтому в этот период особенно важно обращать особое внимание на следующие 11 признаков, которые могут свидетельствовать в пользу наличия врожденного иммунодефицита:

1. Положительные данные о наследственном анамнезе по первичному иммунодефициту.
2. Восемь или более гнойных отитов в течение года.
3. Два или более тяжелых синусита в течение года.
4. Две или более пневмонии в течение года.
5. Антибактериальная терапия, проводимая более 2-х месяцев, без эффекта.
6. Осложнения при проведении вакцинации ослабленными живыми вакцинами (БЦЖ, полиомиелит).
7. Нарушения переваривания в период грудного возраста, с/или без хронических поносов.
8. Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и мягких тканей.
9. Две или более генерализованные инфекции (менингит, остеомиелит, септический артрит, эмпиема плевры, сепсис).
10. Персистирующая кандидозная инфекция кожи и слизистых у детей старше 1-го года жизни.
11. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (например, неясные эритемы у детей грудного возраста).

8.1.2. Вторичные иммунодефициты

Приобретенные (вторичные) иммунодефициты (ВИД) формируются у пациентов с исходно нормальной иммунной системой на фоне других заболеваний или патологических состояний. Не связаны с генетическими дефектами. Не являются отдельной нозологической формой.

Основные клинические признаки ВИД

Рецидивирующие бактериально-вирусные инфекции, которые характеризуются хроническим течением, неполным выздоровлением, неустойчивыми ремиссиями, рефрактерностью к традиционному лечению, необычным возбудителем (условно-патогенная флора, оппортунистическая инфекция, с пониженной вирулентностью, с множественной устойчивостью к антибиотикам).

Классификация

По темпам развития:

- острый (обусловлен острым инфекционным заболеванием, травмой, интоксикацией и т. д.);
- хронический (развивается на фоне хронических гнойно-воспалительных заболеваний).

По уровню дефекта:

- нарушение клеточного (Т-лимфоцитарного) звена;
- нарушение гуморального (В-лимфоцитарного) звена;
- нарушение фагоцитарного звена.

По распространенности:

- местный;
- системный.

По степени тяжести:

- легкий (компенсированный);
- средней тяжести (субкомпенсированный);
- тяжелый (декомпенсированный).

Причины развития вторичных иммунодефицитов

1. Инфекции.
2. Аутоиммунные заболевания.
3. Прием лекарств (кортикостероиды, иммунодепрессанты, цитостатики), лучевая терапия.
4. Эндокринные заболевания (ожирение, сахарный диабет).
5. Неоплазии.
6. Стрессы.

7. Хирургические вмешательства (особенно спленэктомия).
8. Потери белка (ожоговая болезнь, хроническая почечная недостаточность, энтеропатии).
9. Дефицит питания.
10. Воздействие неблагоприятных экологических факторов.

1. Инфекционные заболевания.

Вирусные инфекции

ВИД может возникать на фоне вирусных инфекций с иммуносупрессивным потенциалом: ВИЧ, ВЭБ-инфекция, корь, ЦМВИ, вирусные гепатиты.

Механизм формирования ВИД: прямой цитопатогенный потенциал вирусов, гибель высокоспециализированных регуляторных клеток, нарушение функции инфицированных клеток.

При большинстве вирусных инфекциях формируется преимущественно Т-клеточный иммунодефицит. Иммунодефицитное состояние при этом может длиться от нескольких недель (грипп) до нескольких месяцев (корь, гепатит В) и даже лет (инфекционный мононуклеоз). При ВИЧ-инфекции иммунологические нарушения постепенно прогрессируют и становятся причиной гибели больного.

Некоторые вирусы обладают способностью вызывать дефекты нейтрофильных гранулоцитов, уменьшать их бактерицидную и переваривающую активность (вирус гриппа, РС, *varicella zoster*), что повышает риск бактериальных осложнений (отит, синусит, пневмония).

Бактериальные инфекции

Бактериальные инфекции с иммуносупрессивным потенциалом: туберкулез, бруцеллез, сифилис, лепра. Вызывают незавершенный фагоцитоз, снижение Т-клеточного иммунитета. Вторичные иммунодефициты выявляются у реконвалесцентов тяжелых бактериальных инфекций (сепсис, менингит, остеомиелит).

Хронические бактериальные инфекции способствуют истощению факторов врожденного иммунитета, антител.

Грибковые инфекции

Почти все кожно-слизистые и висцеральные микозы возникают на фоне недостаточности Т-клеточного иммунитета и/или дефицита фагоцитирующих клеток. Прогрессирование грибковых инфекций может вызывать дальнейшее угнетение иммунных функций.

2. Онкологические заболевания.

Повышение риска развития инфекций наблюдается у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. У больных хроническим лимфолейкозом имеет место снижение иммуноглобулинов, что способствует развитию инфекций органов дыхания, тяжесть которых увеличивается по мере прогрессирования заболевания.

У пациентов с неходжкинскими лимфомами часто возникают серьезные нарушения клеточного и гуморального иммунитета.

У больных с меланомой риск развития инфекционных осложнений увеличивается в 100 раз. Еще до проведения химиотерапии у данной группы больных существенно угнетено гуморальное звено иммунитета.

Высокая частота оппортунистических инфекций при развитии неоплазий является следствием как иммуносупрессивного действия самой опухоли, так и проводимой химиотерапии.

3. Ятрогенные факторы.

В развитых странах часто встречается ятрогенный иммунодефицит на фоне использования химиотерапевтических агентов при лечении опухолевых заболеваний и при использовании контролируемой иммуносупрессии в случае пересадки донорских органов и развития аутоиммунных заболеваний.

Применение иммунодепрессантов снижает функциональную активность нейтрофилов и лимфоцитов, повышает вероятность развития оппортунистических инфекций.

4. Недостаток питания.

Самой распространенной причиной иммунодефицитных расстройств в мире является неполноценное питание, что сопровождается повышением частоты инфекционных заболеваний.

Дефицит микроэлементов

Дефицит цинка и железа часто вызывают Т-клеточный иммунодефицит. Дефицит магния может вызывать снижение количества НК-клеток, нарушать процессы адгезии и взаимодействия иммунокомпетентных клеток. Дефицит селена ведет к формированию Т-клеточной недостаточности. Селен – важный антиоксидант, при его недостатке могут возникать различные нарушения врожденного и адаптивного иммунитета.

Белковое голодание приводит к дефициту иммуноглобулинов, белков системы комплемента, белков острой фазы воспаления. У детей раннего возраста дефицит белкового питания ведет к истончению коры тимуса.

Потери белка

Потеря белка с мочой при нефротическом синдроме приводит к гипопроотеинемии и снижению сывороточных иммуноглобулинов – IgG и IgA. IgM не теряется вследствие большего размера молекулы. Секреторный IgA снижается незначительно, поскольку его большая часть находится на поверхности слизистой оболочки.

Потеря белка может происходить при энтеропатиях, воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Крона. В этих случаях происходит снижение, как IgG, так и секреторного IgA.

5. Хронический стресс при этом состоянии угнетается иммунная системы через активацию кортизола. Хронический стресс оказывает угнетающее влияние на большинство показателей клеточного и гуморального иммунитета (выброс надпочечниками глюкокортикоидов). Клинически это проявляется снижением резистентности к инфекциям и развитием опухолей.

6. Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

7. Ожоговая болезнь.

Механизмы развития ВИД: повреждение пограничных тканей (нарушение барьерных функций кожи и слизистых), мощное стрессорное воздействие, повышенная антигенная нагрузка за счет денатурированных и дегидратированных тканевых белков

и ферментного аутолиза тканей, интенсивная потеря иммуноглобулинов с плазмой.

На 1-м этапе вследствие потери иммуноглобулинов развивается В-клеточный иммунодефицит с повышенной чувствительностью к бактериальным инфекциям. Вторичный Т-клеточный дефицит возникает при значительной площади ожогового поражения (более 30 % поверхности кожи). На фоне ожогов может наблюдаться снижение функции нейтрофилов, потеря иммуноглобулинов и компонентов комплемента, Т-клеточный дефицит. Следствием этого является присоединение инфекций

8. Посттравматический и послеоперационный периоды.

Часто осложняется развитием вторичного иммунодефицитного состояния. Нарушаются преимущественно факторы врожденного иммунитета (барьерная функция кожи, система фагоцитирующих клеток). Результатом формирующейся иммунодепрессии является развитие послеоперационных нагноений, послеоперационный сепсис. Возбудителями гнойной инфекции, как правило, являются представители условно-патогенной микрофлоры.

Спленэктомия сопровождается развитием вторичного иммунодефицита. После удаления селезенки наблюдается нарушение фильтрующей функции макрофагов селезенки, снижение в сыворотке крови IgM, (в селезенке синтезируется значительная часть сывороточного IgM), нарушение механизмов активации системы комплемента, активности естественных киллеров. Удаление селезенки в детском возрасте часто способствует развитию септических инфекций. Каждый год среди пациентов, перенесших спленэктомию, наблюдаются случаи летального исхода из-за внезапно развившейся бактериальной пневмонии. Именно поэтому данным пациентам рекомендовано проведение профилактических курсов антибиотикотерапии и ревакцинаций.

9. Другие соматические причины.

Сахарный диабет сопровождается угнетением Т-клеточного звена иммунитета, нарушениями в системе комплемента, фагоцитирующих клеток, что сопровождается развитием кандидозов,

частых нагноений, неблагоприятным течением хронических инфекций.

Уремия ведет к развитию Т-клеточной иммунодепрессии (снижению количества Т-лимфоцитов, нарушение их функций). Нарушается также переваривающая активность фагоцитирующих клеток за счет снижения продукции активных форм кислорода.

Болезни печени (острый и хронический гепатит, цирроз) сопровождаются нарушением синтеза компонентов комплемента, снижением количества Т-лимфоцитов, их функциональной активности, уменьшением переваривающей активности фагоцитирующих клеток.

Диагностика вторичных иммунодефицитов

➤ Сбор анамнеза

Иммунологический анамнез отличается от других видов анамнеза своими целями и задачами.

Цель сбора иммунологического анамнеза: выявление иммунных дефектов, установление характера нарушений (врожденный, приобретенный).

Задачи иммунологического анамнеза: выявление возможной причины развития ВИД, установление времени развития ВИД, сбор данных о перенесенных ранее заболеваниях и их анализ с целью уточнения характера иммунных нарушений, анализ семейного анамнеза и выяснение иммунопатологии у родственников (злокачественные, аутоиммунные, аллергические заболевания, гнойно-воспалительные процессы), оценка эффективности ранее применявшейся иммунотерапии.

➤ **Выявление основного заболевания** или фактора риска (например, тест на ВИЧ, анализ уровня глюкозы).

➤ Иммунодиагностика.

При подозрении на ВИД необходимо провести лабораторное иммунологическое обследование с использованием современных методов иммунодиагностики. При необходимости назначается

иммунологический мониторинг на фоне или после проведенного лечения.

Исследование иммунного статуса:

- относительное и абсолютное количество CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56, CD25, HLA-DR лимфоцитов;
- сывороточные иммуноглобулины А, М, G;
- подклассы иммуноглобулина G;
- общий иммуноглобулин E;
- гемолитическая активность комплемента;
- циркулирующие иммунные комплексы;
- функциональная активность фагоцитирующих клеток (миграция, поглощение, хемотаксис, адгезия, переваривание, киллинг);
- функциональная активность естественных киллеров;
- бласттрансформация лимфоцитов;
- Т-хелперы 1-го и 2-го типов.
- Оценка цитокинового профиля : (IL-6, IL-10, IFN- γ , ИЛ-8, альфа-ФНО).

8.2. Аутоиммунные заболевания

Аутоиммунные заболевания представляют собой иммунологический парадокс, заключающийся в том, что собственная иммунная система начинает уничтожать свой же организм.

Однозначного ответа, почему это происходит и что является основным или основными этиологическими факторами, на сегодняшний день нет.

Ключевое значение в реализации указанных видов патологии является наследственная предрасположенность или отягощенности. При некоторых аутоиммунных заболеваниях наследственная предрасположенность конкурирует с наследования моногенными заболеваниями, достигая до 90 % наследования. Самым ярким примером является болезнь Бехтерева.

Основными признаками аутоиммунных заболеваний являются наличие хронического воспаления (системного или тканевого) неизвестной этиологии, связь заболевания с генами системы HLA, сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, наличие аутореактивных лимфоцитов и аутоантител в сыворотке крови и биологических жидкостях.

К иммунопатологическим механизмам аутоиммунных нарушений относятся:

1. Нарушение центральной толерантности в тимусе или в костном мозге.
2. Недостаточность функции регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg).
3. Антигенное влияние патогенов (мимикрия, суперантигены).
4. Нарушенные тканевые барьеры.
5. Рецепторные нарушения.

Классификация

В зависимости от локализации аутоагрессии и её распространенности выделяют три типа аутоиммунных болезней: органоспецифические, системные и смешанные.

При органоспецифических аутоиммунных заболеваниях происходит изолированное поражение одного определенного органа, ткани или даже группы клеток.

Примерами заболеваний данного типа являются: тиреодит Хасимото, болезнь Грейвса, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунная гемолитическая анемия, НЯК, болезнь Крона.

При системных (органонеспецифических) заболеваниях вырабатываемые аутоантитела и аутореактивные Т-лимфоциты атакуют «общий» тип антигена, представленный на различных клетках и тканях организма.

К этому типу относятся: СКВ, рассеянный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, склеродермия.

В настоящее время, с учетом сложности патогенеза некоторых аутоиммунных заболеваний, их относят к так называемой *смешанной форме*. Примером является псориаз.

Диагностика аутоиммунных заболеваний

Основные группы тестов:

- Диагностика диффузных болезней соединительной ткани.
- Диагностика васкулитов.
- Диагностика артритов.
- Аутоиммунные поражения печени и ЖКТ.
- Эндокринология.
- Неврология.
- Заболевания легких.

Диагностика парапротеинемий с определением по показателям антинуклеарного фактора, антитела к двухспиральной ДНК, антител к рибосомам, панели антител к экстрагируемым ядерным антигенам, ревматоидного фактора, антикератиновых антител, антиперинуклеарного фактора, антинейтрофильных антител, антител к кардиолипину, антител к клеткам Пуркинье, антинейрональных нуклеарных антител, антител к обкладочным клеткам желудка, антител к скелетным мышцам, антител к гладким мышцам, антиэндомизиальных антител, антител к базальной мембране, антител к островкам Лангерганса, антител к надпочечникам, антител к миокарду, антител к десмосомам и базальной мембране кожи, ЦИК, IgG, M, A, криоглобулинов, антистрептолизина O, антистрептокиназа и др.

8.3. Аллергические заболевания

Аллергические заболевания – это патологические воспалительные состояния, вызванные повышенной чувствительностью иммунной системы к определённым веществам, называемым аллергенами. Аллергия является одной из наиболее распространённых форм хронических заболеваний, затрагивая миллионы людей по всему миру.

Аллергены

Аллергены – антигены, вызывающие выработку IgE, опосредующего развитие аллергических реакций. Обычно аллергены не несут угрозы человеку и являются безвредными белками. Однако у некоторых людей они вызывают развитие аллергических реакций, в некоторых случаях угрожающих жизни.

Классификация

- неинфекционные – бытовые (аэроаллергены жилищ), эпидермальные, пищевые, инсектные, лекарственные;
- инфекционные – грибковые и бактериальные аллергены.

Бытовые аллергены

Домашняя пыль имеет сложный состав, в который входят клещи домашней пыли и продукты их жизнедеятельности, растительные и неорганические частицы, споры плесневых грибов, бактерии, шерсть и выделения домашних животных и грызунов (мышей, крыс), аллергены тараканов, а также формальдегид и летучие органические соединения (из линолеума, синтетических напольных покрытий, фурнитуры, мебели и т. д.).

Основное значение имеют пироглифидные клещи (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*). Это мельчайшие членистоногие размером около 0,3 мм, которые питаются чешуйками слущенного эпидермиса человека и животных. Наилучшими условиями для жизнедеятельности и размножения клещей является высокая влажность > 60 % при t 22–27 °С, поэтому к излюбленным местам обитания клещей относится постель (подушки, одеяла, матрасы), мягкая мебель, ковры. Чрезвычайно аллергенными являются тараканы. Хорошо известна роль корма для аквариумных рыбок (причиной является аллергия к дафнии – основной составляющей этого корма).

Эпидермальные аллергены

Аллергены различных животных и птиц: кошек, собак, хомячков, лошадей, перо птиц. Аллергенами бывает не столько шерсть, сколько белки эпидермиса, слюны, продукты потовых и сальных желез, моча, семенная жидкость, фекалии животных.

Наиболее частыми виновниками эпидермальной аллергии являются аллергены кошки, в меньшей степени – собаки. Эпидермальные аллергены можно обнаружить не только в воздухе помещений, где обитают эти животные, но и в составе домашней пыли, коврах, мебели. При удалении животного высокая концентрация аллергена в помещении сохраняется в течение 6 месяцев и более. Мыши, крысы, морские свинки могут стать причиной аллергии у тех, кто с ними контактирует.

Пыльцевые аллергены

Наиболее частой причиной поллиноза является легкая пыльца ветроопыляемых растений. Концентрация пыльцевых аллергенов выше в сухие жаркие дни и уменьшается в дождливые дни.

Деревья (береза, ольха, лещина, дуб, ольха и др.).

Злаковые травы (ежа, тимофеевка, овсяница, мятлик, райграс и др.).

Сорные травы (амброзия, полынь, лебеда и др.).

Пищевые аллергены

Продукты животного и растительного происхождения (молоко, яйцо, курица, арахис, орехи, соя, морепродукты, рыба, пшеница).

Споры плесневых грибов

В воздухе жилых и производственных помещений, подвалов, а также в атмосферном воздухе определяется более 100 видов плесневых грибов. Высокая концентрация плесневых грибов является в ванных комнатах, библиотеках, плохо проветриваемых жилых помещениях. Большинство грибов размножаются круглогодично, хотя концентрация некоторых из них увеличивается в осенние месяцы. К наиболее распространенным грибковым аллергенам относятся грибы семейств *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*.

Инсектные аллергены

Аллергены насекомых, которые могут поступить в организм ингаляционно или при ужалении, укусе. При ужалении насекомыми наиболее часто инсектная аллергия развивается на яд пчел,

ос, шмелей, шершней. Реже наблюдаются аллергические реакции на укусы кровососущих насекомых – комаров, мошек.

Лекарственные аллергены

Аллергенные свойства лекарственных препаратов существенно зависят от их структуры и молекулярной массы. Высокомолекулярные соединения (сыворотки, стрептокиназа, инсулин) способны индуцировать иммунный ответ. Из низкомолекулярных соединений наиболее часто аллергию вызывают антибиотики пенициллинового ряда, сульфаниламиды.

Классификация аллергических реакций:

По скорости:

- немедленного типа (развивается в течение 15–20 минут после контакта с аллергеном);
- отсроченные или поздние (от нескольких часов до 1-х суток);
- замедленного типа (через 2–3 суток после контакта с аллергеном).

По механизму развития:

- IgE-опосредованные;
- не IgE-опосредованные.

Принципы диагностики аллергических заболеваний

1. Сбор анамнеза. Определение связи симптомов с воздействием потенциальных аллергенов. Анализ частоты и тяжести обострений.

2. Кожные тесты. Скарификационные и внутрикожные пробы с аллергенами. Быстрая и высокочувствительная методика.

3. Лабораторные исследования. Оценка общего анализа крови, уровня триптазы, эозинофильного катионного протеина, гистамина, определение общего и специфического IgE в крови (в том числе составление аллергокарты пациента с использованием методов аллергокомпонентной диагностики).

Молекулярная аллергокомпонентная диагностика применяется для первичной диагностики аллергических заболеваний, для скринингового выявления сенсибилизации к широкому спектру

аллергенов, для выявления истинной или перекрестной сенсибилизации, для выбора пациентов для аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) и прогнозирования ее эффективности. Одно из наиболее важных клинических применений МА – это способность определять причинную молекулу аллергена и отличать специфические молекулы от маркеров перекрестной реактивности. Таким образом, можно вычислить вероятность развития клинических реакций при контакте с разными источниками аллергенов, а в некоторых случаях – определить принцип сенсибилизации к разным аллергенам.

4. Провокационные тесты. Введение аллергена в условиях медицинского контроля. Используется для подтверждения диагноза.

5. Элиминационные тесты. Исключение предполагаемого аллергена из окружающей среды или рациона.

6. Иммунологические тесты. Оценка цитокинового профиля с определением содержания ключевых цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арсентьева Н.А.* Особенности цитокинового профиля плазмы крови здоровых жителей Гвинейской Республики / Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, О.К. Бацунов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2020. – 22 (4): 765–778. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-АОВ-2073А.К>
2. *Аббас А.К.* Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения / А.К. Аббас, Э.Г. Лихтман, Ш. Пилаи; пер. с англ.; под ред. Р.М Хаитова, Ф.Ю Гариба. – М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2022. – 408 с.
3. Диагностика геморрагических диатезов в детском возрасте: учебное пособие / Н.В. Малюжинская, М.А. Моргунова, И.В. Петрова, О.В. Полякова. – Волгоград: ВолгГМУ, 2021. – 80 с.
4. Иммунная тромбоцитопения: клинические рекомендации. – М.: Национальное общество детских гематологов, онкологов, 2021. – 40 с.
5. *Кравченко Д.В.* Гематология: учебник / Д.В. Кравченко, И.А. Искров, И.О. Стома. – М.: КноРус, 2022. – 395 с.
6. Педиатрия: учебник в 5 т. / под ред. д-ра мед. наук Д.Ю. Овсянникова. – М.: РУДН, 2021 – Т. 2: Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, Н.И. Стуклов [и др.]. – 2022. – 592 с.: ил.
7. *Стуклов Н.И.* Учебник по гематологии / Н.И. Стуклов, Н.Д. Кислый. – 2-е, перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2022. – 352 с.
8. *Съемищикова Ю.П.* Гематологические показатели в современной интерпретации у детей: учебное пособие / Ю.П. Съемищикова, Е.В. Урсуленко. – Иркутск: ИГМУ, 2022. – 62 с.
9. *Ткачук Е.А.* Возрастные особенности кроветворной и иммунной систем у детей и подростков. Методика исследования

- и семиотика нарушений: учебное пособие для студентов / Е.А. Ткачук, Н.Н. Мартынович. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 116 с.
10. *Шабалов Н.П.* Детские болезни: учебник. – 9-е изд., перераб, и доп. В 2 т. – СПб.: Питер, 2021. – 880 с.
 11. *Чеснокова Н.П.* Лекция 1. Лейкоциты крови: общая характеристика, классификация. лейкопоз и его регуляция / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Н.В. Полутова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 4-2. – С. 280–284; URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6635> (дата обращения: 07.11.2024).
 12. *Сорокина Е.В.* Клетки Лангерганса и гамма-дельта Т-лимфоциты в патогенезе псориаза / Е.В.Сорокина, Е.О. Калининченко, В.Н. Столпникова, И.В. Бишева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2024; 100 (1): 31–37. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv14875>.
 13. *Магомедова З.С.* Литературный обзор: современные представления о функциональных особенностях иммунной системы / З.С. Магомедова, З.С. Каграманова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 2. – С. 68 –80; URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=851> (дата обращения: 07.11.2024).
 14. *Jäger C., Niemann M., Hönger G., Wehmeier C., Hopfer H., Menter T., Amico P., Dickenmann M., Schaub S.* Combined Molecular Mismatch Approaches to Predict Immunological Events Within the First Year After Renal Transplantation // HLA. 2024 Nov;104 (5):e15748. DOI: 10.1111/tan.15748. PMID: 39501813.
 15. *Teti G., Biondo C., Beninati C.* The Phagocyte, Metchnikoff, and the Foundation of Immunology // Microbiol Spectr. 2016 Apr; 4 (2). DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0009-2015. PMID: 27227301.
 16. *Tauber A.I.* The birth of immunology. III. The fate of the phagocytosis theory // Cell Immunol. 1992 Feb; 139 (2): 505–30. DOI: 10.1016/0008-8749(92)90089-8. PMID: 1733516.

17. *Gordon S., Roberti A., Kaufmann S.H.E.* Mononuclear Phagocytes, Cellular Immunity, and Nobel Prizes: A Historic Perspective // *Cells*. 2024 Aug 19; 13 (16): 1378. DOI: 10.3390/cells13161378. PMID: 39195266; PMCID: PMC11352343.
18. *Gonzales G.A., Huang S, Wilkinson L., Nguyen J.A., Sikdar S., Piot C., Naumenko V., Rajwani J., Wood C.M., Dinh I., Moore M., Cedeño E., McKenna N., Polyak M.J., Amidian S., Ebacher V., Rosin N.L., Carneiro M.B., Surewaard B., Peters N.C., Mody C.H., Biernaskie J., Yates R.M., Mahoney D.J., Canton J.* The pore-forming apolipoprotein APOL7C drives phagosomal rupture and antigen cross-presentation by dendritic cells // *Sci Immunol*. 2024 Nov; 9 (101):eadn2168. DOI: 10.1126/sciimmunol.adn2168. Epub 2024 Nov 1. PMID: 39485861.
19. *Dunagan M.M., Dábilla N., McNinch C., Brenchley J.M., Dolan P.T., Fox J.M.* Activating FcγRs on monocytes are necessary for optimal Mayaro virus clearance // *bioRxiv* [Preprint]. 2024 Jul 24: 2024. 07.23.604823. DOI: 10.1101/2024.07.23.604823. PMID: 39149309; PMCID: PMC11326306.
20. *Earnest J.T., Holmes A.C., Basore K., Mack M., Fremont D.H., Diamond M.S.* The mechanistic basis of protection by non-neutralizing anti-alphavirus antibodies // *Cell Rep*. 2021 Apr 6; 35 (1): 108962. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108962. PMID: 33826892; PMCID: PMC8055377.
21. *Izadi A., Nordenfelt P.* Protective non-neutralizing SARS-CoV-2 monoclonal antibodies // *Trends Immunol*. 2024 Aug; 45 (8): 609–624. DOI: 10.1016/j.it.2024.06.003. Epub 2024 Jul 20. PMID: 39034185.
22. *O’Sullivan J.A., Bochner B.S.* Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update // *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Feb; 141 (2): 505–517. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.022. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29045815; PMCID: PMC5803328.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
Глава 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, СТРУКТУРА, ФУНКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	9
1.1. Структура и функции иммунной системы	9
1.2. Основные функции иммунной системы	9
1.3. Структура иммунной системы.....	10
Глава 2. ОРГАНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	12
2.1. Центральные органы иммунной системы	12
2.2. Периферические органы иммунной системы	16
Глава 3. КЛЕТКИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.....	21
3.1. Клетки врожденного иммунитета и барьерных органов	22
3.2. Клетки адаптивного иммунитета	22
Глава 4. ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ	61
4.1. Клеточный врожденный иммунитет	61
4.2. Гуморальный врожденный иммунитет.....	69
Глава 5. АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ	87
5.1. Виды адаптивного иммунитета	87
5.2. Механизмы ответа на антиген	88
5.3. Антигены	89
5.4. Антитела	90
Глава 6. ИММУННЫЙ СТАТУС ЧЕЛОВЕКА	98
Глава 7. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИММУННОГО СОСТОЯНИЯ	100
7.1. Развернутый анализ крови	100

7.2. Проточная цитофлуориметрия «navios ex»	103
7.3. HLA-типирование.....	110
Глава 8. КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ	116
8.1. Иммунодефициты	116
8.1.1. Первичные иммунодефициты	117
8.1.2. Вторичные иммунодефициты.....	119
8.2. Аутоиммунные заболевания	126
8.3. Аллергические заболевания.....	128
ЛИТЕРАТУРА	133

Под общей редакцией д-ра мед. наук,
профессора *Ш.А. Сулайманова*

ОСНОВЫ ИММУНОЛОГИИ
И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учебное пособие

Редактор *Н.В. Шумкина*
Компьютерная верстка *М.Р. Фазлыевой*

Подписано в печать 30.01.2026.
Формат $60 \times 84 \frac{1}{16}$. Печать офсетная.
Объем 8,75 п. л. Тираж 100 экз. Заказ 57.

Издательский дом КРСУ
720048, г. Бишкек, ул. Анкара, 24к.