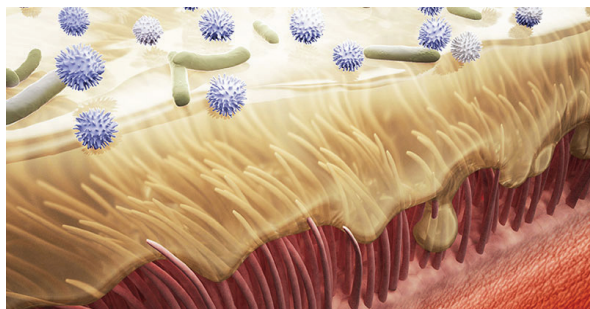


Пятый барьер защиты. Эпителий

Клетки эпителия слизистой дыхательных путей первыми выделяют секрет из слизи, содержащей противовирусные вещества. Строго говоря, это первый барьер противовирусной защиты. Однако с попадания патогенов на эпителий приходят в движение миллиарды иммунных клеток, и эти процессы продолжают непрерывно, вовлекая все новые и новые миллиарды клеток человеческого организма. Для удобства понимания мы в четырёх главах сначала разобрали вещества, выделяемые этими клетками, а теперь приступим к описанию самих производителей противовирусной защиты – клеток всего комплекса мукозальной иммунной системы MALT («мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань», *mucosa-associated lymphoid tissue*, выстилает дыхательную, пищеварительную, мочеполовую системы и аппарат зрения).

5.1. Биопленка

Снаружи слизистая дыхательных путей покрыта эпителием со слоем слизи, состоящей из густого геля и жидкого золя под ним, в золе колеблются реснички эпителиоцитов. Гель состоит из био-



<https://www.condair.ru/humidity-health-wellbeing/how-dry-air-affects-our-immune-system>

пленки. Елена Николаевна Колосовская обращает внимание, что 95-99% всех микроорганизмов в естественной среде существует в виде биопленки [1]. Это бактерии, простей-

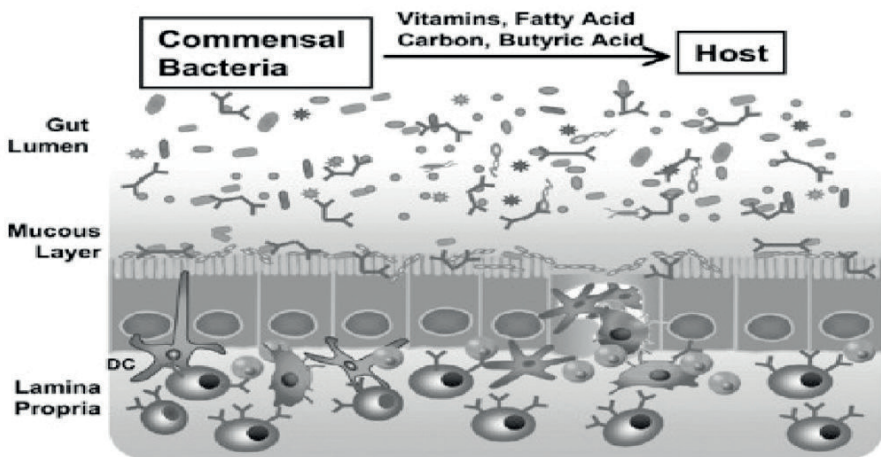
шие, грибы и вирусы. Благодаря биопленке вирусы защищены от иммунной системы, что позволяет им распространяться от клетки к клетке. Изучение образования вирусных биопленок – новое перспективное направление в науке. Фактором устойчивости биопленок оказывается слизисто-полимерный слой из липополисахаридов, протеогликанов, гликопротеидов, эндополисахаридов, аналогичных веществу клеточной стенки, гликокаликса и капсул бактерий [2].

Формировать биоплёнки в организме человека способны патогенные, условно-патогенные и непатогенные (сапрофиты) микроорганизмы, а также их ассоциации [3]. Сообщество микроорганизмов организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их пищевые (трофические), энергетические и другие связи между собой и внешним миром. Последнее получило специальное определение как социальное поведение микроорганизмов – Quorum sensis. Однако функции и роль системы Quorum sensis, бактерий, до сих пор остаются малоизученными [4].

Но специалисты уже высказывают ряд соображений. Роль биоплёнки оказывается двойкой. С одной стороны, образуется мукозный барьер из биопленки как продукт нормобиоты

(защитный – АА), и, с другой стороны, более 100 видов условно-патогенной флоры, содержащейся в биопленке, может вызывать болезнь [5]. Слизистые оболочки совместно с микроорганизмами сосуществуют тысячи лет вместе [6]. На протяжении всей жизни человека огромное количество микроорганизмов в кишечнике своими антигенами постоянно стимулирует иммунитет, и это касается всей мукозальной иммунной системы, включая слизистые дыхательных и мочеполовых путей, уточняет Надежда Венедиктовна Шабашова [7]. Происходит ответ организма хозяина на бактериальную колонизацию и формирование биопленки, в том числе выработка антител и выделение сигнальных молекул цитокинов, и не только сигнальных (вспомним хотя бы интерферон). При этом патогены провоцируют более выраженную секрецию

Резидентная микробиота: прикрепленные (биопленка) и свободные формы (планктон)



- Резидентные формы колонизируют слизистые,
- транзитные - поступают из окружающей среды, проходят не задерживаясь или погибают.

хемокинов и цитокинов эпителиальными клетками, чем собственная флора [8].

Традиционные бактериологические методы не выявляют большинство бактерий, участвующих в инфекционном процессе (не забываем, что вирусо- и бактерионосительство считается тоже инфекционным процессом – АА). Новейшие молекулярные, геномные, транскрипционные и протеомные методы позволили определить, что при выделении чистой культуры определяется лишь около 1% клеток патогенного микробиоценоза. В результате лечение нацелено лишь на 1-2 вида бактерий из множества присутствующих патогенов [9]. *Микст-инфекциями называют избыточный бактериальный рост множества микроорганизмов, но этот процесс изучен недостаточно.*

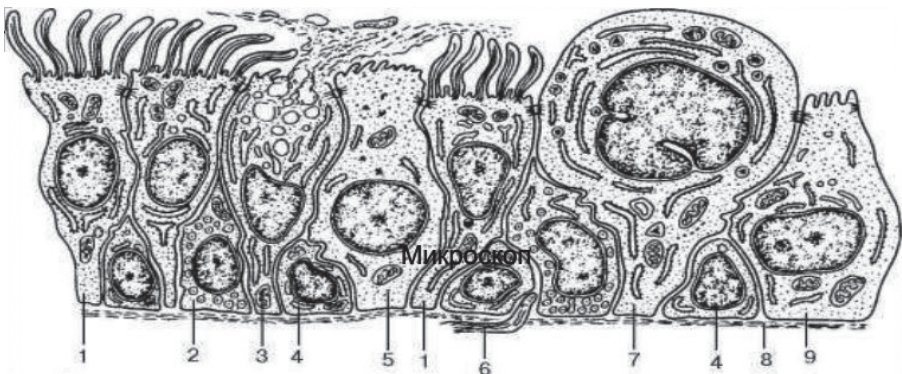
В биопленке мукозальной системы присутствуют и опасные патогены, многие из тех, по поводу которых создаются вакцины. Например. В биопленках всегда имеется небольшая субпопуляция клеток, получивших название персистеров (от persistence), или дремлющих (dormant). Актуальным примером существования в живом организме персистентных форм является латентная форма туберкулеза: по данным ВОЗ, около 25% населения Земли латентно инфицированы возбудителем туберкулеза, живя с постоянным риском перехода латентной формы в активную, который случается у 5% инфицированных. Латентная форма инфекции поддерживается клетками-персистерами *Mycobacterium tuberculosis* (данные ВОЗ, 2019 г.) [10].

Таким образом, собственный иммунитет хозяина является сдерживающим фактором, который постоянно, каждый день и каждую секунду противостоит возможности активизации суперинфекции из собственных биопленок. *Вряд ли целесообразно его подавлять.*

5.2. Эпителиоциты

Воспаление всегда начинается с повреждения ткани и распознавания чужеродных веществ. Изначально организм человека непроницаем для микроорганизмов. Постоянно сходящий эпителий кожи и слизистых, вырабатываемые клетками иммунной системы эфферентные (действующие) молекулы в сочетании с нормальной микрофлорой являются непреодолимым препятствием для грибов, микробов и вирусов [11]. *Запуск воспаления осуществляют либо новые штаммы из окружающего пространства, либо «сходящиеся» из биопленки старые представители патогенной или условно-патогенной флоры, переходя из пленочной в планктонную форму.* В ответ эпителиальные клетки активируются и приобретают некоторые черты клеток врожденного иммунитета, особенно макрофагов и приобретают способность к фагоцитозу. Кроме того, они могут выполнять

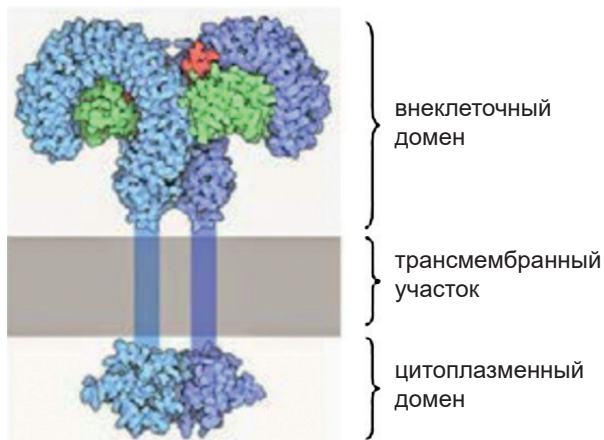
Слизистая оболочка - эпителий однослойный многорядный мерцательного



- | | |
|---------------------------------|-------------------------------|
| 1 - реснитчатые эпителиоциты; | 6 - нервное волокно; |
| 2 - эндокринные клетки; | 7 - клетки Клара; |
| 3 - бокаловидные экзокриноциты; | 8 - базальная мембрана |
| 4 - камбиальные клетки; | 9 - хемочувствительные клетки |
| 5 - без реснитчатые клетки; | |

<https://thepresentation.ru/biologiya/dyhatelnaya-sistema-4>

Схема строения Toll-подобных рецепторов



роль антигенпредставляющих клеток для клеток памяти. После завершения воспалительной реакции эти «факультативные» иммуноциты утрачивают свои макрофагоподобные свойства и восстанавливают исходный фенотип и свойствен-

ные им функции, сообщают Сергей Артурович Недоспасов и Дмитрий Владимирович Купраш [12]. *Исучающий иммунологию человек словно становится свидетелем таинственного чуда из волшебной сказки, когда лягушка превращается в царевну, а затем снова становится лягушкой.*

Эпителиальные клетки слизистых оболочек распознают патогены через рецепторы врожденного иммунитета PRRs (образ-распознающие рецепторы, pattern recognition receptors). Они производят множество сигнальных молекул белков цитокинов и хемокинов, которые привлекают иммунные клетки в очаг повреждения и активируют их. Прямые стимулы к выработке хемокинов дают патогены, часто через toll-подобные рецепторы TLRs (Toll-like receptors, вариант PPRs).

Эпителий слизистой производит фактор некроза опухолей, интерлейкины 1, 6 и другие стимуляторы выработки сигнальных молекул [13]. Хемокины – это хемотаксические цитокины, сигнальные молекулы, привлекающие иммунные клетки в зону исполнения функции. Например, интерлейкин IL 8 это есть хемокин СХС, привлекающий нейтрофилы в очаг воспа-

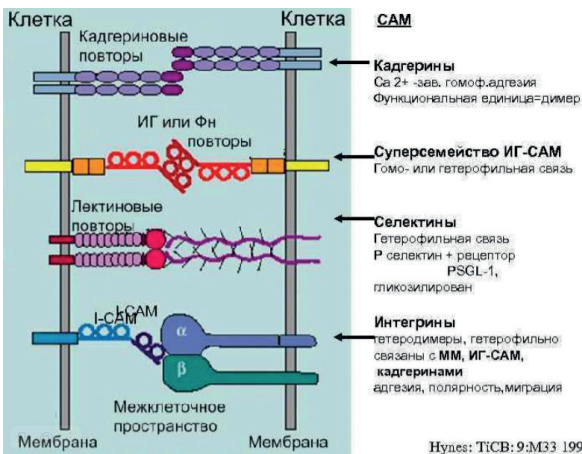
ления. Белок хемокина сворачивается в пространственную конфигурацию, где петли каждого хемокина сшиваются дисульфидной связью SS, при этом два остатка аминокислоты цистеина в белковой молекуле CXС разделяются одной аминокислотой X. Хемокины выделяются разнообразными видами клеток в ответ на появление не только бактерий или вирусов, но и другими раздражающими агентами, например кристаллами мочевой кислоты при подагре [14]. И что любопытно, хемокином может быть даже молекула холестерина, привлекающая лейкоциты другого типа через CXCR5 [15].

Эпителиальные клетки слизистых оболочек переключают BCR рецепторы нижележащих под базальной мембраной В-лимфоцитов с синтеза антител IgM на синтез IgA [16]. Назальный секрет, выделяемый эпителием, содержит: лизоцим, лактоферрин, комплемент, ингибиторы протеазы, секреторные глюкозидазы, интерферон [17]. Различные микроорганизмы существуют как внеклеточно, так и внутриклеточно. У всех патогенов есть внеклеточная фаза развития, в этот период их поражают эти циркулирующие растворимые молекулы и иммунные клетки. Под эпителием постоянно находятся фагоциты [18]. На эпителиальных клетках бронхоальвеолярной системы лёгких появляются молекулы межклеточного прикрепления рецепторы ICAM-1 (англ. Inter-cellular adhesion molecule 1), они же CD54 [19]. Они привлекают фагоциты-пожиратели патогенов, и ниже мы рассмотрим этот процесс.

5.3. Нейтрофилы

5.3.1. Взаимодействия с клетками

Основные иммунокомпетентные клетки врождённого иммунитета – это нейтрофилы [20]. Они располагаются под слоем



<https://present5.com/vnutri-i-mezhkletchnaya-signalizaciya-kak-kletki-obshhayutsya/>

эпителия. Эпителиальные клетки слизистых оболочек производят множество молекул белков цитокинов и хемокинов, которые привлекают эти иммунные клетки в очаг повреждения и активируют их [21].

Контакт хемокина

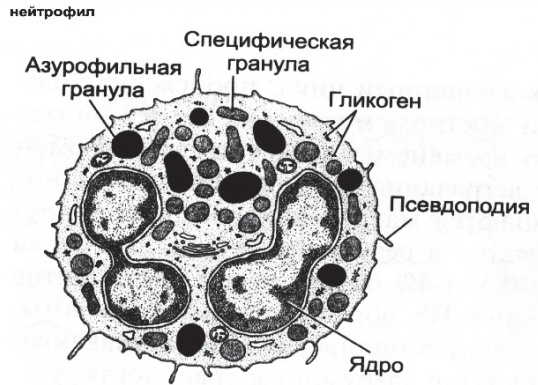
СХС с вовлекаемым в реакцию нейтрофилом происходит через рецепторы CXCR на нейтрофиле [22]. Однако и сами нейтрофилы тоже распознают вредное и ненужное двумя путями: через образы патогенности на патогенах или на собственных продуктах жизнедеятельности макроорганизма образы внутренней опасности DAMPs (молекулярные образы, ассоциированные с повреждением Damage-associated molecular patterns). Образы патогенности, или патогенассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) — группы молекул, как правило, отсутствующие в организме-хозяине, но характерные для патогенов (вирусов, бактерий, грибов, простейших, паразитов). Их распознают образ-распознающие рецепторы иммуноцитов, и они различны, — как вариант, например, это толл-подобные рецепторы TLR [23]. Образы внутренней опасности — это продукты разрушения собственных клеток, например, белки теплового шока шапероны, аутоРНК, аутоДНК, липопротеины и прочие. Белки острой фазы, пентраксины, синтез некоторых в первые сутки инфекции нарастает до огромных величин в несколько тысяч раз, активируют

нейтрофилы и моноциты/макрофаги [24].

Нейтрофилы составляют подавляющее большинство белых кровяных клеток крови – около 70%, созревают в костном мозге, выходят в кровь и циркулируют в ней до 10 часов, затем

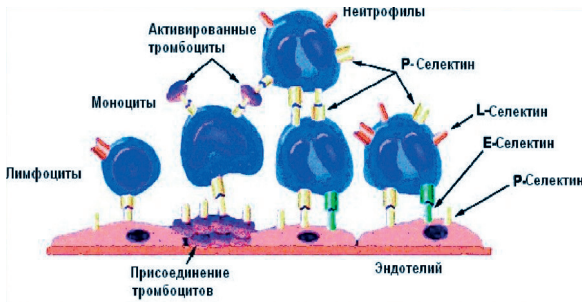
поступают в органы [25]. Однако, учитывая пристеночное положение в сосудах и расселение в тканях, их ещё в два раза больше, чем при подсчёте клеточных элементов в образце крови, сообщает Алексей Иванович Кубарко [26].

Нейтрофилы выходят из просвета сосудов в ткани первыми в течение 4-6 часов от момента внедрения патологического агента [27]. В начальной стадии качения лейкоциты приостанавливают своё движение в сосуде, катятся вдоль стенки капилляра 1-5 секунд. Находящиеся на поверхности нейтрофилов белки селектины взаимодействуют с находящимися на поверхности выстилающих кровеносные сосуды эндотелиальных клеток белками адресинами и качение их замедляется в том участке, по тому адресу, где есть привлекающие молекулы адресины. По химической природе адресины являются муцинами, углеводобелковыми комплексами гликопротеидами, которые находятся на поверхности клеток кровеносных сосудов и в лимфоузлах. Например, лейкоцитарные селектины CD62L, CD162 контактируют с рецепторами CD34 на поверхности эндотелиальных клеток сосудов. Адресины с муциновым доменом присутствуют всегда, но активируются под влиянием сигнальных молекул цитокинов [28]. Как сказано выше, первыми выделяют цито-



<https://slide-share.ru/krov-ta-krovotvorennya-160116>

Сразу же после повреждения эндотелия, активируются эндотелиоциты и тромбоциты, и на них экспрессируются молекулы адгезии.

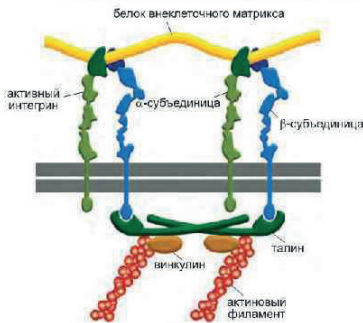


Система гомеостаза. Геморрагические синдромы.
Г.Е. Гендлин, профессор, д.м.н.
<https://ppt-online.org/46657>

лейкоцитарные селектины L (от англ. Leucocytes) тормозятся сосудистыми адресинами, то часто бывает и наоборот [29], лейкоцитарные адресины тормозятся сосудистыми селектинами E (от англ. Erythrocytes) или тромбоцитарными P (от англ. Platelets). Затем полную остановку обеспечивают белки клеточной поверхности интегрины. Привлекающие нейтрофилы хемкины меняют конформацию молекул слипания интегринов, эти конформационные изменения позволяют интегринам готовить

Интегрины (24 формы) – трансмембранные гетеродимеры, связанные с цитоскелетом

Структура активной молекулы интегрина, связывающей внеклеточный матрикс с актиновым цитоскелетом.



<https://present5.com/vnekletochnyj-matriks-i-citoskelet-glikokaliks-nadmembrannyj-komponent/>

лейкоциты к прохождению через стенку сосуда.

К месту повреждения стремятся тромбоциты, которые тоже на своей поверхности несут P-селектины. Некоторую путаницу для понимания вносит факт, что если

лейкоциты к прохождению через стенку сосуда. Функции интегринов могут выполнять разные молекулы, в том числе CD11a:CD18 или рецепторы для комплемента CR3. Даже при отсутствии инфекции лейкоциты покидают кровоток. Их выход вне реак-

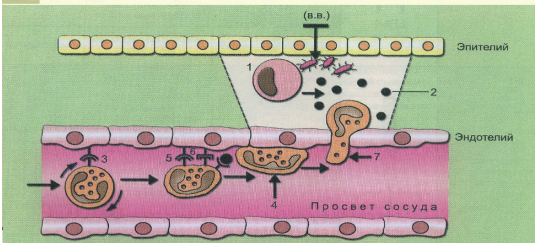
ции воспаления означает участие в уборке клеточного мусора [30].

Происходит «активация интегрина» – развёртывание молекулы и «открытие» её головной части для контакта с рецепторами ICAM-1 на эндотелии кровеносных

сосудов (CD54, intercellular adhesion molecule type 1, внутриклеточная молекула слипания, тип 1). Вторая стадия активации занимает до 20 секунд. В результате сцепка с иммуноглобулиновыми рецепторами стенки сосуда становится прочной, и нейтрофилы останавливаются [31]. Молекулы сцепления, иммуноглобулиноподобные рецепторы ICAM, появляются на выстилке сосудов вследствие появления в очаге иммунной активности свободных радикалов, компонентов комплемента, провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ и других медиаторов воспаления [32].

После остановки клеток в сосудистом русле происходит третья фаза – диапедез лейкоцитов или экстравазация (сосуды – лат. *vasa*, выход за пределы сосуда), процесс протискивания нейтрофилов между клетками эндотелия и выход наружу в ткани для исполнения предназначенной функции. Выход происходит под влиянием хемотаксиса, химического привлечения иммунных клеток хемокинами. Нейтрофилы секретируют фермент матриксную металлопротеиназу ММП-9, которая разрушает белки базальной мембраны, выдвигают псевдоподии, цитоплазма перетекает в протискивающейся клетке в другую область

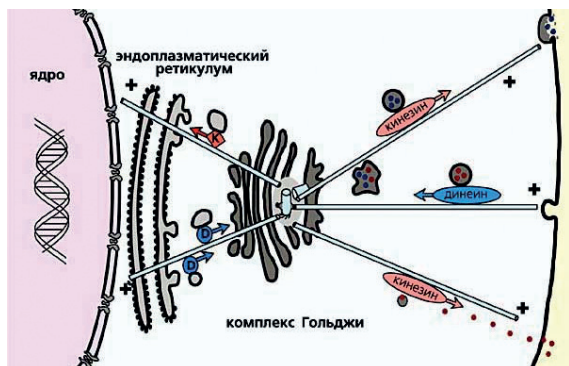
Нейтрофилы – 60-70% лейкоцитов крови, циркулируют в крови 8-10 часов



Этапы адгезии НФ:

- роллинг (перекатывание – с участием селектинов)
- адгезия – образование прочных связей между НФ и эндотелием
- трансэндотелиальная миграция в ткани за счет хемокинов

<https://en.ppt-online.org/49200>



https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/430462/Tsentrosoma_kletochnyy_kontsertmeyster

единой протоплазмы, и нейтрофил оказывается снаружи капилляра [33]. Третья фаза занимает примерно 10 минут. Следующая, 4 фаза, называется миграция, – лейкоциты движутся к очагу воспаления, ког-

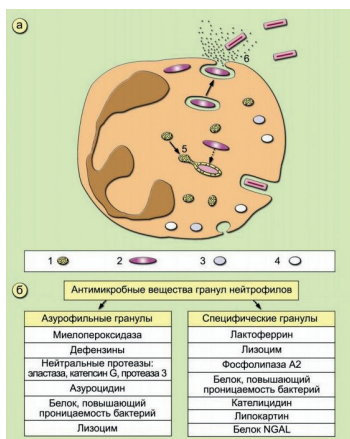
да меняется весь цитоскелет из микротрубочек, происходит сокращение микрофиламентов, и часть гликопротеинов перемещается в сторону полюса, в процессе поляризации аппарат Гольджи переориентируется в направлении движения клетки. Сам фагоцит из округлого становится треугольным. Нейтрофилы раньше других клеток мигрируют в очаг воспаления, существенно позже туда попадают моноциты (из которых образуются макрофаги). Скорость движения фагоцитов в тканях 1 мм/ч.

Именно нейтрофилы организуют иммунный ответ в первые минуты после контакта с патогеном. Всего 20% нейтрофилов выходят в лёгкие, выполняют свою функцию, и через 3-5 дней их фагоцитируют макрофаги. Однако часть этих гранулярных клеток остается в тканях. Они выделяют цитокины и реагируют с системой комплемента [34].

Нейтрофилы распознают патогены через собственные образ-распознающие рецепторы (аналоги ОРР – рецепторы-мусорщики), через метку системы комплемента и помеченные (опсонизированные) антителами. Распознанные патогены фагоцитируются [35]. При этом для собственного распознавания патогенов, без всяких посредников, на нейтрофилах имеются почти все образ-распознающие рецепторы TLR с первого по десятый.

Поверхность вирусов содержит различные гликопротеиды, которые могут распознаваться уже упомянутыми реализующими эффект и сигнальными рецепторами. Так, например, вирусные гликопротеиды распознаются рецепторами TLR 2 (герпесвирусы) и TLR 4 (энтеровирусы) [36]. Находясь в подслизистом слое дыхательных путей, нейтрофилы секретируют те самые антимикробные пептиды, о которых мы говорили во второй главе – кателицидины, дефензины, лизоцим, лактоферрин, активные формы кислорода АФК и др. [37]. Эти агрессивные факторы содержатся в гранулах нейтрофилов, отчего они ещё называются нейтрофильными гранулоцитами. Процесс секреции, выброса поражающих патогены факторов из нейтрофила наружу называется дегрануляцией. Нейтрофилы секретируют большое количество цитокинов с противовирусным действием, в частности ФНО-альфа, дефензины и другие. Быстрота мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью в течение секунд развивать метаболические процессы, приводящие к выбросу гранул [38]. В главе 2 мы уже описывали работу этих агрессивных факторов путем повреждения мембран не только бактерий, но и собственных клеток, зараженных вирусами, а также грибов, вирусов и опухолевых клеток.

Важным признаком инфекции является увеличение числа палочкоядерных, или молодых нейтрофилов, – так называемый сдвиг лейкоцитарной формулы влево [39].



ГРАНУЛЫ НЕЙТРОФИЛОВ:

1. Азурофильные (первичные)
2. Специфические (вторичные)
3. Желатиновые (третичные)
4. Секреторные везикулы

ЭФФЕКТОРНЫЕ СТАДИИ:

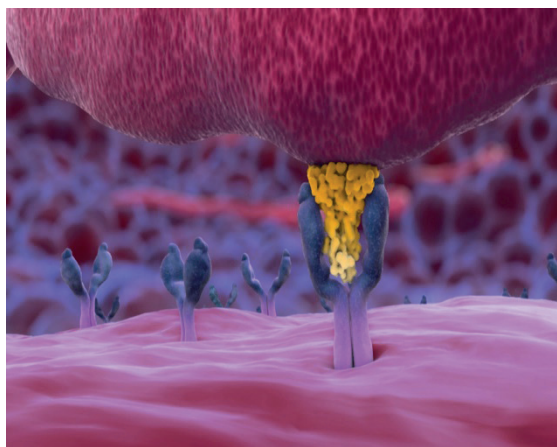
5. Формирование фаголизосомы
6. Дегрануляция

<https://slide-share.ru/mekhanizmi-vrozhdannogo-immuniteta-256828>

К постоянно находящимся на страже нейтрофилам слизистой в течение 6 часов дополнительно присоединяются нейтрофилы, циркулирующие в кровяном русле. В первой фазе воспаления, называемой лейкоцитарной, преобладают нейтрофилы, которые уничтожают и фагоцитируют патогены. Часть нейтрофилов при этом распадаются, выделяя большое количество лизосомных гидролаз. Это способствует очищению очага воспаления от повреждённых тканей. Во второй фазе воспаления, называемой макрофагальной, макрофаги фагоцитируют и перерабатывают повреждённые ткани, клетки, патогены, включая отработавшие свое нейтрофилы. Вместе с тем макрофаги вырабатывают стимуляторы процессов восстановления тканей, наступает третья фаза воспаления – регенерация [40]. Макрофаги больше нейтрофилов, поэтому последних называют микрофаги.

5.3.2. Фагоцитоз

Итак, под эпителием постоянно находятся фагоциты [41] (греч. φαγεῖν пожирать + κύτος клетка). Под фагоцитозом пони-



<https://mavink.com/post/EA06B138B3F83B407EEB48F9C235CAE3DAM27DCAD>

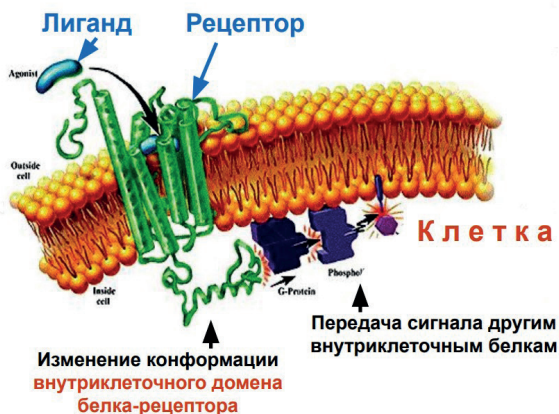
мают поглощение клеточной частицы размером более 0,5 мкм. Кроме микробов постоянно происходит поглощение собственных умерших клеток, так как рецепторы-мусорщики SR (scavenger receptors) и интегрины появляются на поверхности клеток при нарушении асимме-

трии клеточной мембраны при апоптозе. Но SR способны распознавать и компоненты бактерий [42].

Повторим важный момент: перед фагоцитозом нужно отличить своё от чужого. Клетки-пожиратели распознают различные чужеродные вирусы, микробы и грибки своими рецепторами четырьмя способами – через образ-распознающий рецептор PRR (включая TLR), либо помеченные антителами через рецептор антител FcR, либо помеченные системой комплемента своими рецептором комплемента CR, либо через рецептор-мусорщик SR [43]. И все эти рецепторы на поверхности нейтрофилов есть, включая CD14, подобные рецепторам-мусорщикам, обнаруживающие эндотоксины и апоптотические клетки [44] и рецепторы, распознающие образы внутренней опасности DAMPS [45].

Фагоцитоз начинается с погружения частицы в мембрану фагоцита. Стимуляция рецептора частицей приводит к изменению его конформационной структуры с последующей активацией ферментов тирозинкиназ, которые обогащают внутренний участок рецептора в цитоплазме клетки энергетическим остатком фосфорной кислоты от АТФ и ГТФ (фосфорилирование активирует пассивный до этого белок – АА). Далее активационная волна передаётся через ряд ферментов [46].

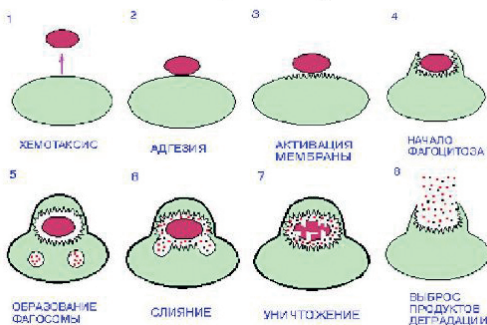
Шарообразные глобулы белка актина в цитоплазме клетки собираются в нити в процессе полимеризации в присутствии ионов магния Mg^{++} [47]. Используя энергию АТФ, актиновые нити



<https://thepresentation.ru/biologiya/aktivnyy-tsentr-fermenta>

сокращаются и тянут наружную мембрану к центру клетки, – таким образом формируется фагоцитарная чаша. Сокращение нитей актина происходит вследствие выхода ионов кальция либо из внутриклеточных депо, либо снаружи нейтрофилов вовнутрь. Если в цитоплазме покоящихся клеток поддерживается низкая 0,10-0,15 микрограмм/моль концентрация кальция, то активация кальциевых каналов дает огромный рост концентрации кальция до 1300 микрограмм/моль, то есть в 10 000 раз. Погружение частицы в клетку и формирование фагосомы завершается смыканием над частицей клеточной мембраны, которое происходит по принципу застёжки-молнии. После этого фагосома начинает движение вглубь клетки где происходит её созревание. Смысл созревания заключается в подготовке содержимого фагосомы к распаду (лизису). Фагосома сливается с лизосомами и другими гранулами с образованием фаголизосомы. При созревании содержимое становится более кислым, потому что с начала в незрелой фагосоме работает лизоцим и щелочная фосфатаза, которые разлагают содержимое в условиях слабокислой среды. Затем рН этих органелл нейтрофилов понижается с 6,5-7,0 до 5,5 и более. То есть происходит закисление вследствие работы ионных каналов, таких как протонные насосы H⁺-АТФаза. Закисление внутренней среды фаголизосомы активировать расщепляющие белки ферменты, работающие в кислой среде: кислые гидролазы, гликозидазы, миелопероксидазы. Изменение рН происходит в процессе сборки никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы.

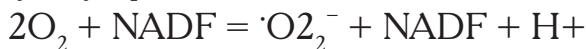
Этапы фагоцитоза



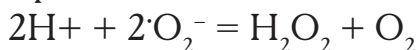
содержимое фаголизосомы активировать расщепляющие белки ферменты, работающие в кислой среде: кислые гидролазы, гликозидазы, миелопероксидазы. Изменение рН происходит в процессе сборки никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы.

<https://obrazovaka.ru/biologiya/fagocitoz.html>

Ферментный комплекс НАДФ-оксидазы, она же NOX, образует супероксиданионы:

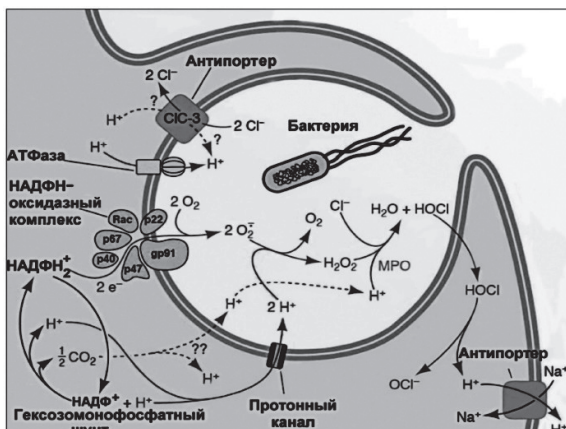


участвующие в качестве активных форм кислорода в работе лизосом по разложению патогенов. Необходимым условием для сборки НАДФ-оксидазы являются сигналы от фагоцитарных рецепторов, отвечающих за распознавание патогена. Белок gp91phox приобретает конформацию, способную передавать электрон, полученный от НАДФ на молекулу кислорода O_2 . И в результате этой реакции образуется супероксид анион или супероксид радикал ($\cdot\text{O}_2^-$), который сам по себе не разрушителен. Он запускает следующие реакции образования токсичных для микроорганизмов активных форм кислорода, например, перекиси водорода:



Образуются также хлорноватистая кислота HOCl, синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), или озон O_3 и другие активные формы кислорода с повреждающим белки и жиры действием. Они вызывают деградацию (распад) белков или перекисное окисление молекул липидов, входящих в состав патогенов [48]. Феномен резкого повышения потребности в кислороде во время фагоцитоза описывается как кислородный взрыв [49], или он же респираторный, дыхательный взрыв.

Евгений Сергеевич Северин уточняет, что



Участие НАДФ-оксидазы в регуляции pH и концентрации ионов в фагосоме [10]

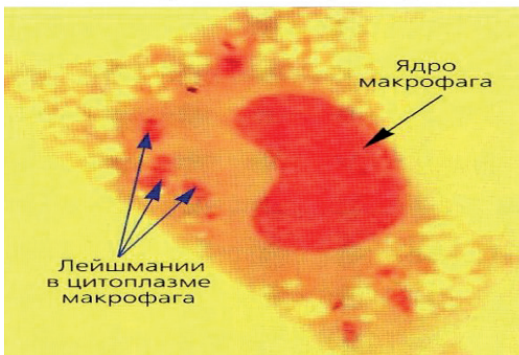
Примечания: ClC-3 – Cl⁻/H⁺-антипортёр; МРО – миелопероксидаза.

<http://endocrinology.mif-ua.com/archive/article/40808>

активизация ферментов лизосомальных гидролаз в кислой среде фаголизосом удаляет чужеродные элементы. Составные части патогенов разрушаются на элементарные частицы – аминокислоты, моносахариды, нуклеотиды, которые поступают в цитоплазму клетки и могут снова использоваться фагоцитом для собственных нужд. Недопереваренные субстраты путём экзоцитоза возвращаются на поверхность клетки. Кислородозависимые механизмы в первой фазе не очень кислой недозрелой фагосомы разрушают патогены с помощью дефензинов, лизоцима. Позже фермент НАДФ-оксидаза, которая находилась в мембране при образовании чаши и затем фагосомы, оказывается внутри. Образующийся ею супероксидрадикал начинает цикл реакций образования активных форм кислорода [50]. Даже при экспериментальной провокации респираторного взрыва нейтрофилов можно смоделировать повышение синтеза активных форм кислорода в фагоцитах в сто раз и более в течение 20 минут. Доказано, что вирусные инфекции вызывают респираторный взрыв нейтрофилов, включая герпесвирусы и вирусы гриппа [51].

Незавершенный фагоцитоз. Поглощенные фагоцитами патогены обычно инактивируются и разрушаются. В этом случае речь

Незавершенный фагоцитоз



идет о завершённом фагоцитозе. Но фагоцитоз может быть незавершённым, когда микроорганизмы не только не погибают, но и сохраняют способность к размножению в самом фагоците. В таком случае заболевание приобретает затяжной рецидивирующий характер [52]. Вста-

<https://dendrit.ru/page/show/mnemonic/uchenie-ob-immunitete/>

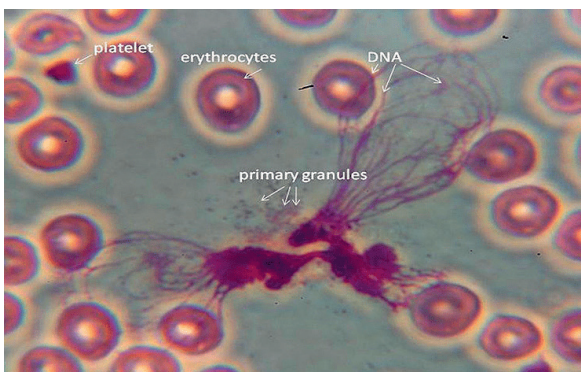
ет закономерный вопрос о причине незавершённости: всегда ли фагоцитирующей клетке хватает энергии на переваривание?

5.3.3. Нетоз

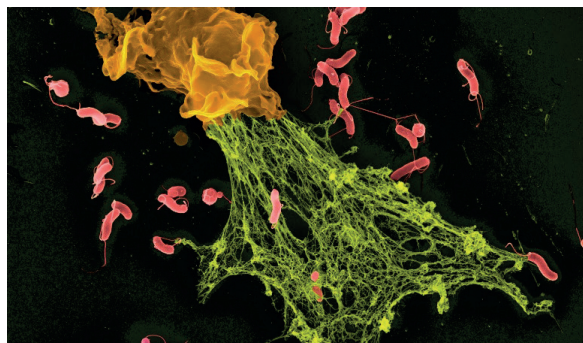
Нейтрофилы отличаются высокой подвижностью и ответственностью на хемотаксические и активационные факторы. Именно это обеспечило им роль наиболее мобильных клеток, ранее всего вовлекаемых в воспалительные и иммунные процессы, обуславливающих пусковые механизмы развития воспаления и ранние защитные реакции. Быстрота мобилизации нейтрофилов дополняется их способностью в течение секунд развивать метаболические процессы, приводящие к «кислородному взрыву», а также осуществлять выброс предсуществующих гранул, которые содержат бактерицидные субстанции (дегрануляция). Во время острых инфекций нейтрофильные лейкоциты вырабатываются в огромных количествах [53].

Кроме фагоцитоза, когда патогены уничтожаются после заглатывания внутриклеточно, и секреторной атаки на патогены в виде дегрануляции, нейтрофилы также исполняют оригинальный внеклеточный механизм уничтожения чужеродных элементов – нетоз. Нейтрофилы выбрасывают содержимое ядра в виде собственной ДНК и одновременно содержимое гранул, словно осуществляя последний довод японских самураев – убивая себя убить врагов.

Продукты гранул (миелопероксидаза, протеазы, дефензины



<https://biomolecula.ru/articles/darenomu-koniu-v-diosny-ne-smotriat>



<https://wonachsuchstdu.mpg.de/mal-wieder-etwas-eingefangen/>

и прочие), залипая в сетях ядерной или митохондриальной ДНК, выстрелившей из нейтрофильных гранулоцитов, осуществляют внеклеточное уничтожение микроорганизмов.

Формирование NET (англ.-сеть) – финальный шаг программы активной клеточной смерти, обозначаемый как нетоз. NET образуются и реализуют свои действия в момент активной смерти нейтрофильного гранулоцита. Этот механизм отличается от апоптоза и некроза. Нетоз формируется после наработки активных форм кислорода через содержащуюся в нейтрофиле НАДФ-оксидазу. Интересно, что рецептор CXCR, вовлекающий нейтрофилы в очаг воспаления, опосредует нетоз. Микробы, иммунные комплексы, аутоантитела, цитокины активируют нетоз через образ-распознающие рецепторы группы TLR. Широкое разнообразие патогенов может вызвать и/или быть убитыми NET: бактерии, грибы, простейшие, паразиты и даже вирусы. Если нарушена защита путём нетоза, тогда может развиваться гнойно-септическая патология.

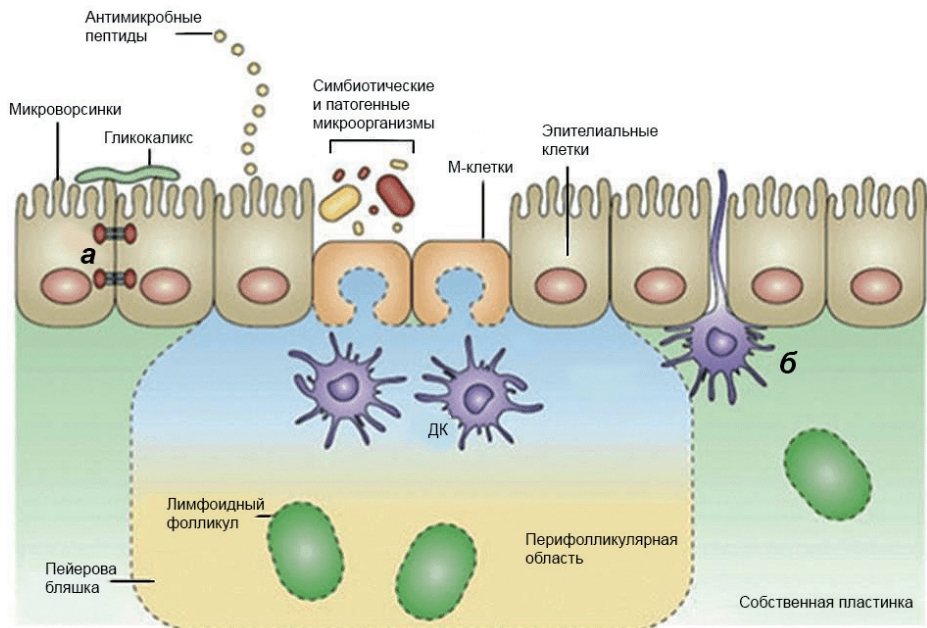
Хотя НГ обладают наибольшей из всех клеток организма способностью генерировать активные формы кислорода (АФК) и хлора, известно их негативное влияние на организм – участие в реакциях аутоиммунитета, тромбоза и повреждения ткани. Известно, что NET могут разрушить кишечные эпителиальные клетки, эндотелий ткани, особенно при системной красной волчанке (СКВ) и сепсисе. NET-индуцированное повреждение отмечено при астме, респираторном дистресс-синдроме у взрослых,

кистозном фиброзе лёгких. Другой побочный эффект NET – это гиперактивация системы коагуляции, что может приводить к атеросклерозу и тромбозу [54].

5.3.4. Нейтрофилы как антигенпредставляющие клетки (АПК)

Нейтрофилы осуществляют фагоцитоз не только с целью «убийства» патогенов, но и разлагают белки до короткоцепочечных пептидов, представляя их как эпитопы для других иммунных клеток. То есть, нейтрофилы являются первыми антигенпредставляющими клетками в системе развивающегося позже приобретённого иммунитета. Первыми после эпителиоцитов, механизм функционирования которых в качестве АПК изучен мало [55]. Получены новые данные о возвращении нейтрофилов обратно в сосудистое русло, по-видимому, для обеспечения предоставления информации иммунным В- и Т- клеткам приобретённого иммунитета для дальнейшего синтеза антител. Молекулы CD40, CD80, CD86, МНС II определяют способность нейтрофильных гранулоцитов выступать в роли АПК [56].

Известно, что формирование второго эшелона иммунной обороны против патогенов, приобретённого иммунитета, происходит по более сложной и длинной траектории, чем молниеносный врожденный ответ. Необходимо синтезировать антитела второго ряда, которые продолжат борьбу с патогеном по крайней мере на несколько месяцев. А также необходимо сформировать В- и Т-клетки памяти, для борьбы с этим же патогеном, если он попадёт в организм повторно через годы. Отсроченный Т-клеточный иммунитет связан с одной важной особенностью – Т-лимфоциты не могут сами распознать всю огромную по молекулярным меркам белковую молекулу антигена и запечатлеть ее в своей памяти. Они могут запечатлеть только маленький фрагмент белка, называе-



<https://biomolecula.ru/articles/mikrobiom-kishechnika-mir-vnutri-nas>

мый пептид, эпитоп (выступ). И то распознают, если этот эпитоп будет представлен другими иммунными клетками, называемыми АПК. Антигенпредставляющие клетки способны захватывать антигены, перерабатывать их до антигенных фрагментов (пептидов) и в ассоциации с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) представлять Т-лимфоцитам для запуска приобретенного иммунного ответа. Нейтрофилы могут это сделать. Однако есть специально приспособленные иммуноциты, незрелые дендритные клетки, предназначенные для того, чтобы постоянно «тестировать» тканевое микроокружение на присутствие патогена. Поэтому основная их функция – фагоцитоз антигенов [57].

Тестирование антигенпрезентирующими клетками микроокружения происходит через слой эпителиоцитов тремя способами: через микроскладчатые М-клетки, специализирующиеся на

транспорте антигенов, либо через щели между эпителиоцитами, либо получая патогены внутри М-клеток, где могут находиться АПК [58]. После поглощения патогена АП клетка с естественным током лимфы движется от слизистой до регионального лимфоузла. АПК переваривает патоген и белки превращаются в короткие пептиды, которые помещаются в специальную щель молекул главного комплекса гистосовместимости (МГКГ=МНС).

Ирина Алексеевна Новикова называет главный комплекс гистосовместимости (ГКГ) человека HLA (human leucocyte antigens) «иммунным паспортом» индивида [59]. Это набор генов для синтеза МГКГ, которые представляют собой молекулы антигенов в виде углеводов (гликопротеидов) на поверхности всех клеток организма, имеющих ядро, распознающихся собственным иммунитетом как «свой», а чужим иммунитетом как «чужой». Набор антигенов индивидуальности имеет особенное значение при трансплантации органов. Так как клетки в живом организме делятся и размножаются, они должны выставлять на поверхности гликопротеид «я-свой» чтобы не быть уничтоженным контролирующим внутреннее пространство иммунитетом. Нейтрофилы несут на своей поверхности МГКГ II класса, того самого рецептора, что выставляет эпитоп для циркулирующих лимфоцитов. Для этого при переработке (процессинге) АПК разлагает патоген до

Строение молекул МНС I и МНСII классов

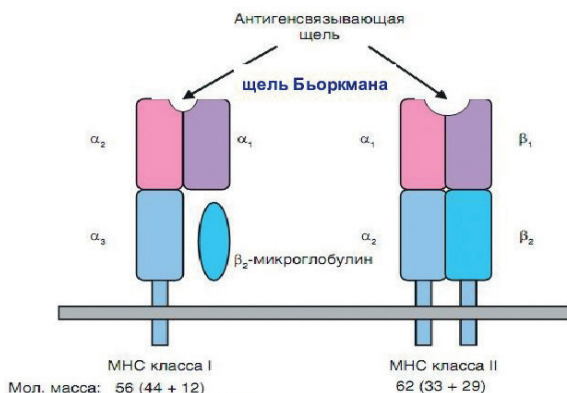


Схема строения молекул МНС

<https://slide-share.ru/orenburgskaya-gosudarstvennij-medicinskij-universitetkafedra-normalnoj-203911>

пептидов, пептиды ассоциируются с молекулой гистосовместимости II класса, встраиваясь в антигенсвязывающую щель Бьоркмана и выставляются на поверхность любого АПК-иммуноцита.

Из миллионов всех циркулирующих Т-лимфоцитов оказывается случайно подходящим один, с более или менее подобной эпитопу (выступу пептида) по форме щелью рецептора. По яркости события в иммунном мире это можно было бы сравнить с «коротким замыканием» в физике. Но подобное сравнение не подходит к живому миру по сути. Это наоборот, подобно «размыканию», – вставляется ключ в замок, и он случайно подошёл! Широко «открывается дверь» для множества биохимических реакций, происходит стимуляция Т-клеточного рецептора, что приводит к пролиферации данного клона Т-клеток, все стремительно размножающиеся лимфоциты оказываются с одним и тем же по форме рецептором. Образуются две основные популяции, Т-киллеры, убийцы CD8+ и Т-хелперы, помощники CD4+. Т-киллеры удаляют инфицированные вирусом собственные клетки перфоринами и гранзимами (подобно мембраноатакующему комплексу системы комплемента, или натуральным киллерам – АА). Механизм одинаков: перфорины «продырявливают» мембрану, а гранзимы впрыскиваются внутрь и индуцируют апоптоз в клетке-мишени. Т-хелперы, помощники, секретируют цитокины, активирующие другие иммунные клетки [60]. Однако эти сложные процессы мы подробнее рассмотрим в главе 7. Главное – знать, что нейтрофилы также готовят «ключик к отмыканию» лавинообразного процесса Т-зависимого иммунного ответа, который последует через неделю.

5.3.5. Противоопухолевое действие нейтрофилов

Нейтрофильные гранулоциты регулируют функциональную активность другого класса фагоцитов – моноцитов/макрофагов,

повышая их противомикробную активность. В отсутствие инфекционного патогена, но при встрече с опухолевыми клетками, НГ активируются и погибают, образуя сети из нитей ДНК (нейтрофильные ловушки), которые ограничивают периферическое распространение опухолевых клеток. НГ могут проявлять хорошую противоопухолевую активность и удалять мутировавшие и опухолевые клетки. Обнаружена их способность жить гораздо дольше, чем считалось ранее, рециркулировать в кровеносное русло после пребывания в тканях, приобретая при этом новые свойства, участвовать в реализации противоопухолевого иммунитета. Однако исследование противоопухолевых свойств НГ пока не завершено [61].

5.3.6. Нарушение функций нейтрофилов

Необходимо помнить, что нейтрофильные клетки живут всего сутки, и их популяция активно пополняется [62]. Вспомним главное. В течение первых суток любой инфекции нейтрофил – главное действующее лицо иммунитета, как выделитель поражающих патогены элементов вовне, так и фагоцитирующая клетка, заглатывающая патогены вовнутрь. А так же узнающее патогены и передающее информацию другим иммунócитам путем выделения цитокинов, привлекая их в очаг воспаления. Кроме того, нейтрофил – антигенпредставляющая клетка, поглощает, перерабатывает и предоставляет антиген для В- и Т- лимфоцитов с целью организации второго эшелона обороны антител и Т-клеточного иммунитета. И плюс ко всему это первичный организатор третьей линии обороны на всю жизнь – клеток иммунологической памяти. Именно поэтому уменьшение количества НГ в ряде случаев приводит к серьёзным последствиям.

Снижение числа лейкоцитов в периферической крови называют лейкопенией. Среди всех видов лейкопений наибольшее практи-

ческое значение имеет нейтропения (агранулоцитоз). У взрослых людей белой расы содержание нейтрофилов может колебаться в пределах от 1500 до 7000 в 1 мкл. Однако в настоящее время принято считать, что нейтропения предполагает количественные нарушения гранулоцитов с числом циркулирующих нейтрофилов менее 2500 в 1 мкл. По данным литературы потенциальный риск развития гаптенowego агранулоцитоза имеют такие часто используемые лекарственные препараты, как:

- анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (парацетамол, диклофенак и др.);
- гипотензивные препараты (каптоприл, метилдопа, нифедипин) и противоаритмические (пропафенон);
- антибиотики и противотуберкулезные препараты (пенициллины, цефалоспорины, доксициклин, гентамицин, ванкомицин, рифампицин, метронидазол, нитрофурантоин и др.);
- H₂-гистаминоблокаторы (ранитидин, циметидин);
- диуретики (гидрохлортиазид, буметанид, хлорталидон, спиронолактон, этакриновая кислота, метазоламид);
- сахароснижающие препараты (хлорпропамид, толбутамид) и антидиабетические (тиамазол, метилтиоурацил, пропилтиоурацил);
- иммуносупрессанты;

Лихорадка неясного генеза

Это повышение температуры тела выше 38°C, постоянное или с периодическими регулярными подъемами, продолжительностью более 3-х недель при неясном диагнозе после проведения общепринятого обследования. Лихорадка может сопровождаться ознобом, потливостью, слабостью, головными болями и другими проявлениями интоксикации.

– другие – аллопуринол, колхицин, D-пеницилламин, этанол, левамизол, леводопа.

Развитие лекарственно-ассоциированной нейтропении в большинстве случаев непредсказуемо, данная реакция может дебютировать через 7–40

дней после отмены препарата, что важно помнить при назначении потенциально угрожающих медикаментов.

Основные проявления нейтропении – это инфекционные осложнения. Их частота и тяжесть зависят от степени выраженности нейтропении. Самым ранним проявлением активности инфекции у больных нейтропенией считается лихорадка. Наиболее частые проявления фебрильной нейтропении у больных без онкопатологии: изолированная лихорадка (неизвестного происхождения) – 30%, язвенные поражения гортани, острый тонзиллит, инфекции верхней челюсти – 18,4%, пневмония – 18,4%, септицемия – 14,5%, глубоко расположенные абсцессы, абдоминальные или тазовые, – 39% и другие инфекции; в 12% случаев данный вид патологии заканчивается летальным исходом. При тяжелых поражениях кроветворной системы (агранулоцитоз) в полости рта и на миндалинах развиваются некротические изменения [63].

Владимир Владимирович Долгов и Вадим Владимирович Меньшиков подтверждают, что нейтропения сопровождается дозозависимую супрессию костного мозга (бензол, антиметаболиты), или бывает идиосинкразическая реакция, вызванная такими препаратами, как анти тиреоидные, противосудорожные, антигистаминные препараты, фенотиазиды, сульфаниламиды и транквилизаторы. Ионизирующее излучение вызывает дозозависимую супрессию костного мозга. Может быть аутоиммунная нейтропения – следствие образования антинейтрофильных антител [64].

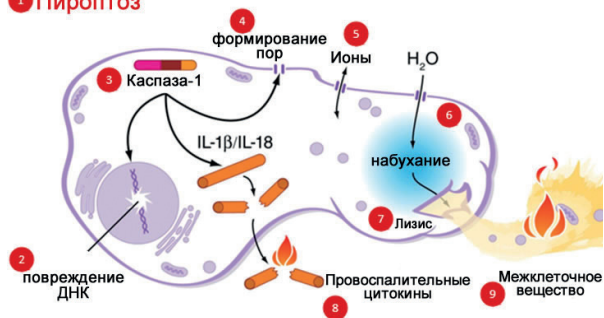
Владимир Григорьевич Кукес сообщает, что парацетамол может вызвать лейкопению и агранулоцитоз, уменьшение количества зернистых лейкоцитов [65]. При этом доза фармакопрепаратов не всегда важна, так как дозозависимые реакции сопровождают 20% побочных эффектов лекарств, они носят иммун-

ный характер и для них характерна наибольшая летальность [66].

Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов может приводить к хронизации воспалительного процесса и поддержанию аутоиммунного процесса, хроническим воспалительным заболеваниями бактериальной и вирусной природы. Причиной может быть лечение цитостатиками и иммунодепрессантами [67]. Желательно помнить, что последние несколько лет простуду лечили такими иммунодепрессантами как противомаларийные гидроксихлорохин (плаквенил), гормонами-глюкокортикостероидами или препаратами моноклональных антител, например, тоцилизумабом. Сегодня недиагностируемую простуду обязывают согласно клиническим рекомендациям лечить иммунодепрессантом барицитинибом [68]. Вошло в моду использование витамина D, обладающего иммуносупрессивным действием [69].

Один из механизмов поражающего действия вакцин связан с нарушением утилизации ксенобиотиков. Фагоцитоз таких частиц, как алюминиевый адъювант (кристаллическая соль сульфата алюминия), может привести к разрыву лизосом и высвобождению активного протеиназного катепсина В, который, в свою очередь, может активировать NOD-подобные рецепторы NLRP3 с образованием инфламмосомы посредством неизученного ещё механизма. Активация инфламмосомы происходит путём агрегации участ-

1 Пироптоз



ков белков NLRP3 с образованием полимерной нитчатой структуры. Агрегация вызывает распад неактивной прокаспазы 1, высвобождается активная каспаза 1, которая вызывает

<https://voipscan.ru/articles/chto-takoe-adiposity-chelovecheskie.html>

гибель клеток по типу пироптоза («огненная смерть») с помощью неизвестного механизма, вызывающего разрушение клеток человеческого организма. Похожим механизмом обладает летальный фактор сибирской язвы *Bacillus anthracis* эндопептидаза, активирующая NLRP инфламмосомы и вызывающая «огненную смерть» путём пироптоза в инфицированных макрофагах (самосжигание высвободившимися лизосомальными ферментами-АА) [70]. По типу пироптоза повреждения собственных хрящевых тканей вызывают кристаллы мочевой кислоты при подагре, которые тоже активируют инфламмосому NLRP3 [71].

Уменьшение количества нейтрофилов, нейтропения, обычно сочетается с лейкопенией при тяжелых и вирусных инфекциях, аутоиммунных и лекарственных лейкопениях, В12-дефицитных анемиях, гипоксии, голодании, авитаминозе [72].

5.4. Фитотерапия нарушений функций эпителиальных иммуноцитов

Главные клеточные элементы защиты первых минут любой инфекции это биопленка с нормобиотой, эпителиоциты и нейтрофильные гранулоциты. Говоря о фитотерапии поддержки эпителиальной клеточной защиты, мы имеем в виду несколько направлений.

Первое направление – восстановление нормобиоценоза биопленки мукозальной иммунной системы респираторного тракта. Это особенно важно в первые сутки от начала репликации вирусов в носоглотке, когда требуется промывание носа настоями противовирусных и противомикробных растений. Елена Евгеньевна Лесиовская рекомендует водные экстракты из: травы астрагалов, слоевищ исландского мха, травы репешка аптечного, тысячелистника обыкновенного, шалфеев, чабреца (тимьянов всех видов), листьев эвкалипта и др. Для промывания носоглотки в настой из лекарственных растений обязательно добавляют



поваренную соль, так как основу слизи сто-тканевой жидкости составляет физиологический раствор 0,9%

NaCl. При этом более эффективно чередование вытяжек из разных растений в течение дня. Происходит, с одной стороны, подавление вирусной репликации и избыточного бактериального роста, в том числе при суперинфекции, когда активируется условно-патогенная флора. С другой стороны, не подавляется сапрофитная флора, как это бывает при использовании антибиотиков и антисептиков. Это очень важно при реабилитации часто болеющих детей.

Рекомендуются ингаляции эфирных масел: лавандового, пихтового, тимьянного, эвкалиптового и других через изогнутую стеклянную трубку ингалятора Махольда. Капают 1-2 капли эфирного масла в трубку, помещают в стакан с подогретой до 35-40С водой. Перед началом ингаляции лучше проверить на переносимость эфирного масла, особенно детей. Ингаляцию начинают с вдыхания эфирных масел через нос, затем через рот, всего 1-2 минуты, общее количество вдохов носом и ртом не более 10 за один сеанс, чтобы не было повреждения сурфактантной системы легких.

Второе направление – восстановление нормобиоценоза биопленки мукозальной иммунной системы кишечника. Приём внутрь растений при любых ОРВИ, респираторной или кишечной форме. Первая неделя любой простуды – это зона эффективности преимущественно фитотерапии, баз фармакотерапии, когда недопустимо использование лекарственных веществ с иммуносупрессивным действием.

Внутри принимают сборы из следующих растений, которые обеспечивают основные противомикробные эффекты: противовирусный, противомикробный, противопротозойный и противогрибковый. Это астрагалы, багульник болотный, бадан толстолистный (перезимовавшие чёрные листья), берёза, брусника обыкновенная, бузина чёрная, душица обыкновенная, зверобой продырявленный, имбирь аптечный, исландский мох, калина красная, кипрей узколистный, кровохлебка лекарственная, курильский чай, лапчатка прямостоячая, лопух большой, лук медвежий, манжетка обыкновенная, осина обыкновенная, полынь (виды), репешок аптечный, синюха голубая, солодка голая, тимьян все виды (чабрец), тысячелистник обыкновенный, эвкалипт шариковый. Желательно помнить, что в кишечнике происходит тренировка микрофлоры всех отделов слизистой, и ликвидация дисбактериоза кишечника, регулярный приём трав в течение года, восстанавливает нормобиоценоз кишечника и мукозальный иммунитет всех слизистых оболочек, включая дыхательные пути.

Третье направление – замена растительными препаратами фармакопрепаратов, имеющих подавляющее гранулоциты действие. Конечно, жаропонижающие растения более предпочтительны, так как не являются иммуносупрессорами. Это вытяжки цветков липы сердцевидной, васильков, ромашки аптечной, листьев берёзы, мать-и-мачехи, малины, травы тысячелистника обыкновенного, травы фиалки трёхцветной или полевой, череды трёхраздельной и др. [73].



Четвёртое направление фитокоррекции работы иммуноцитов – энергетическая поддержка функций эпителиоцитов и нейтрофилов в виде ликвидации энергодефицита. Вспомним хотя бы о незавершенном фагоцитозе или о важности полноценного кислородного взрыва для реализации функций иммуноцитов. Восстанавливают биоцидность фагоцитов растения-адаптогены: аралия высокая, бадан толстолистный, заманиха высокая, жень-шень обыкновенный, левзея сафлоровидная, лимонник китайский, родиола розовая, элеутерококк колючий. Необходим, по-возможности, постоянный приём растений-антигипоксантов. Отметим не все, но наши любимые чаи: астрагалы, горец птичий, крапива, липа, мелисса, репешок, ромашка, смородина, фиалка, череда, яснотка белая [74].

Вполне возможно сочетанное применение фармако- и фитотерапии по рекомендации врача, при этом побочных эффектов аллопатии будет меньше. Энергетическая поддержка особенно важна при использовании пациентами производных сульфаниламидов, которые способны вызвать метгемоглобинемию, когда двухвалентное железо переходит в трехвалентное и не способно отдавать кислород от гемоглобина тканям [75]. Сульфаниламидами являются не только многочисленные противомикробные сульфаниламидные препараты, но и синтетические пероральные противодиабетические препараты, мочегонные, и другие средства [76].

Пятое направление обхода угрозы повреждения иммуноцитов, по-возможности, замена фармакопрепаратов, вызывающих нейтропению, фитопрепаратами, соответствующими реализации тех же целей. Например, при подагре аллопуринол, вызывающий нейтропению, желательно заменить на приём растений-антигипоксантов, способствующих выведению мочевой кислоты: барбарис обыкновенный (листья, корни), бедренец камнеломковый

(корневища), брусника обыкновенная (листья, плоды), земляника лесная (листья, плоды), золотарник канадский (трава), костяника каменистая (листья), крапива двудомная и жгучая (корни), первоцвет весенний (листья, корни), почечный чай (трава), сныть обыкновенная (трава), стальник пашенный (трава, корневища), солянка холмовая (трава), сумах дубильный (листья), толокнянка обыкновенная (листья), череда трёхраздельная (трава), ясень высокий (листья). Кроме того, тормозящие реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и усиливающие её выведение астрагалы (трава), берёза (листья), черника (цветки), толокнянка и мочегонные растения, содержащие кремний – горец птичий (трава), репешок аптечный (трава), хвощ полевой (трава). Как и аллопуринол, ингибируют синтез уратов и мочевой кислоты кукурузные рыльца, лимонник китайский (плоды), ункаррия мучительная [77].

Вариантов замены фармакопрепаратов с нейтропеническим действием на безопасную фитотерапию столь много, что с каждым пациентом врач раскрывает все новые горизонты приложения фитотерапии и собственного творческого таланта. Вышеприведённый текст основан на цитатах из научных источников.

Собственные мысли автора изложены курсивом. На все события окружающей жизни читателю лучше иметь собственное мнение.

Основная литература

1. Колосовская Е.Н. Введение в госпитальную эпидемиологию, слайд 65.
2. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка. Практическая медицина. 5 (53) сентябрь 2011 г.
3. Марданова А.М., Кабанов Д.А., Рудакова Н.Л., Шарипова М.Р. Биопленки: основные принципы организации и методы исследования. Учебное пособие. – Казань, 2016.

4. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка. Практическая медицина. 5 (53) сентябрь 2011 г.
5. Колосовская Е.Н. Введение в госпитальную эпидемиологию, слайды 106,113.
6. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 613.
7. Шабашова Н.В. Современная иммунология для практического врача. – СПб, 2020. – СС. 24-29.
8. Ипполитов Е. В. Мониторинг формирования микробной биопленки и оптимизация диагностики воспалительных заболеваний пародонта. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – М., 2016. – СС. – 60, 76.
9. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка. Практическая медицина. 5 (53) сентябрь 2011 г.
10. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология, 2, 2021. – С. 16.
11. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометабомики. – Новосибирск, 2012. – С. 55.
12. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 82-83.
13. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 535, 124-125.
14. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 140-143.
15. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 501.
16. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 535.
17. Кунельская Н.Л., Артемьева-Карелова А.В.. Мукоактивные средства во врачебной практике. Лечебное дело, 3. – 2013.
18. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 50-52.
19. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. ТМЖ, 2018, № 2.
20. Пальчун В.Т. Оториноларингология : национальное руководство. – М., 2020. – С. 48.
21. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 535.
22. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд

на «старых игроках» на иммунологическом поле. Иммунология № 4, 2015. – С. 258.

23. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 96.

24. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 86-87, 196.

25. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. – М., 2020. – С. 29.

26. <https://slide-share.ru/fiziologiya-krovi-133872>

27. Цыган В.Н. Патофизиология. Клиническая патофизиология : учебник для курсантов и студентов военно-медицинских вузов : в 2 т. – СПб, 2018. – Т.1. – С. 172.

28. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 105-106, 129.

29. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. – М., 2007. – С. 264-265. 28. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 127.

30. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 142-145, 134.

31. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 129.

32. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии. ТМЖ, 2018, № 2.

33. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 148-149.

34. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. – 57-60, 129-130.

35. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 148.

36. Черношей Д.А., Кирильчик Е. Ю., Канашкова Т. А.. Распознавание в системе врожденного иммунитета : учеб.-метод. пособие. – Минск, 2010. – СС. 14, 31.

37. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник. – М., 2021. – СС. 83-84.

38. Эверев В.В., Быков А.С. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Учебник – М., 2016. – СС. 272-273.

39. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии : в 2 т. Т. 2; пер с нем. под ред. М.А. Каменской и др. – М., 2021 – С. 23.

40. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю.И. Афанасьев, Б.В. Алешин, Н.П. Барсуков (и др.) ; – М., 2021. – СС. 524-525.
41. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 50.
42. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 130-133.
43. Шабашова Н.В. Фундаментальные основы врождённого иммунитета: учебно-методическое пособие.- СПб., 2019. – С. 45.
44. Черношей Д.А., Кирильчик Е. Ю., Канашкова Т. А.. Распознавание в системе врожденного иммунитета : учеб.-метод. Пособие. – Минск, 2010. – С. 20.
45. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология № 4, 2015. – С. 258.
46. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 139- 140.
47. Волков Н.И., Несен Э.Н., Осипенко А.А., Корсун С.Н.. Биохимия мышечной деятельности. Киев, 2000. – СС. 297-298.
48. Российский иммунологический журнал, 2012, том 6 (14), № 3 (1) СС. – 7, 12-13, 16.
49. Левинсон У. Медицинская микробиология и иммунология; пер. с англ. под ред. д.м.н. проф. В.Б. Белобородова. – М., 2021. – С. 111.
50. Северин Е.С. Биохимия: учебник. – М., 2019. – С. 652.
51. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Инфекция и иммунитет, 2017. – Т. 7, № 4. – СС. 327–340.
52. Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 3. Вопросы современной педиатрии / 2009 том 8 / № 3
53. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометабомики. – Новосибирск, 2012. – СС. 42-43.
54. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология № 4, 2015.
55. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 82.
56. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология № 4, 2015. – С. 260

57. Грищенко Е. А. Дендритные клетки: основные представления. Аллергология и иммунология в педиатрии, № 2 (41), июнь 2015. – С. 10-11.
58. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. пер. с англ. – М., 2020. – С. 19.
59. <https://en.ppt-online.org/501854>
60. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Физиология человека с основами патофизиологии : в 2 т. Т. 2; пер с нем. под ред. М.А. Каменской и др. – М., 2021 – СС. 42-43.
61. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Чудилова Г. А., Ломтатидзе Л. В., Евглевский А. А. Двойственная роль нейтрофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевой защиты. Иммунология №5, 2012. – СС. 280-285.
62. Шабашова Н.В. Современная иммунология для практического врача. – СПб, 2020. – С. 39.
63. Черепанова В.В., Михайлова Э.Д., Михайлова Ю.В., Синькова В.В. Нейтропении: старая проблема – новое прочтение. Советы гематолога кардиологу. Кардиология: новости, мнения, обучение. Том 7, №1, 2019. – СС. 47-48.
64. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство : в 2 т. – Т. 2. – М. 2012. –С. 18.
65. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология: учебник. – М., 2022. – С. 718. Вебер В.Р. Клиническая фармакология. – М., 2023. – СС. 571-572.
66. Кукес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакология: учебник. – М., 2022. – СС. 135-138.
67. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы. – Гомель, 2020.
68. Временные методические рекомендации по лечению Ковид-19, 16 просмотра 18.08.2022 г.
69. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология 2014, Т. 16, № 6. – С. 507. <https://istina.msu.ru/profile/SnopovSA/>
70. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 124-125.
71. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология № 4, 2015. – С. 127.
72. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометаболически. – Новосибирск, 2012. – С.
73. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2020. Т. 3. – СС. 21, 25-26, 41-43.

74. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2019. – Т.1. – СС. 110-112.

75. Аткинсон, Артур Дж. Принципы клинической фармакологии / Под ред А.Дж. Аткинсона, Д.Р. Абернети, Ч.И. Даниэлса, Р.Л. Дедрика, – С.П. Марки: пер. с англ. Под общ ред. Г.Т. Сухих. – М., 2013. – СС. 246-247.

76. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2021. – СС. 821, 551, 496.

77. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2021. – Т. 5. – СС. 221-222.