А.А. Алифанов

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЗАЩИТА

Беседы
на Православном радио Санкт-Петербурга
доктора
Александра Александровича
Алифанова

Санкт-Петербург
2024

УДК 615.3
ББК 53.8
А 12

Одобрено Синодальным информационным отделом Русской Православной Церкви

№ 068 от 15 марта 2011 года

Противовирусная защита. / А.А. Алифанов. – Санкт-Петербург, «Контраст». 2024 – 336 с.

События 2020-2021 годов, связанные с инфодемией, показали, что современное человеческое знание имеет весьма туманные представления о взаимодействии организма человека с окружающим миром. Поскольку индивидуальность каждого человеческого тела обеспечивает иммунитет, чтобы разобраться в механизмах, пришлось полностью погрузиться в иммунологию. Фактов и гипотез в науке множество, однако в эти годы они прошли жестокую проверку. Если постоянно сверять феномены окружающего мира с научными данными, то приходит понимание, что из написанного или провозглашённого что-то отражает реальную жизнь, а что-то является фантазией. Именно в процессе проверки были отточены главы данной книги. Она представляет собою конспект из научных источников, ссылки даны, их можно проверить. Под каждым изображением также даны его источники. Некоторые мысли автора изложены курсивом, чтобы не навязывать читателю собственное понимание. Но главное - необходимо попытаться ощутить духовные причины тех событий, свидетелями которых мы являлись в период инфодемии. Вспоминаются слова святителя Игнатия Брянчанинова: «Отступление попущено Богом, не покусись остановить его немощною рукою твоею. Устранись, охранись от него сам и этого с тебя будет достаточно». Как в духовной жизни, так и в медицине тысячи врачей отступили от канонов медицины, ранее считавшихся непреложными. Таким образом, рядовой человек сам по себе оказался один на один лицом к лицу с болезнями, потому что многие врачи, призванные быть поводырями, заблудились сами. А на попечении обычного гражданина семья и дети. Как быть? Вот и задумана была эта книга, чтобы помочь каждому разобраться в том, во что нередко отказываются углубляться даже специалисты. Данная книга тяжела для прочтения человеком без врачебного диплома. Однако в ней осуществлена попытка расшифровки множества терминов, чтобы сделать доступной для прочтения любым человеком с высшим образованием.

Важнейшим для всех народов веками остаётся философский вопрос деяния и недеяния. Стоит ли вмешиваться в процесс бактерие-вирусоносительства? Какими методами? На каком этапе? Вер-нуть читателю понимание божественного порядка иммунных механизмов, защищающих его каждый день, каждый час и каждую секунду – вот цель данного повествования. Очень вовремя профессор Елена Евгеньевна Лесиовская дописала свой фундаментальный труд из восьми томов «Доказательной фитотерапии». Он помогает аккуратно, безопасно, без грубого вторжения, поддерживать саногенетические механизмы возвращения равновесия здоровья человека. Успешность подобного подхода проверена временем и большой практикой. Итак, дорогой читатель, предлагаю начать трудное путешествие в океанические глубины медицинских знаний. Готовы? В путь!

ISBN 978-5-4380-0116-4

© Алифанов А. А., 2024

Приложение к журналу «Православный летописец Санкт-Петербурга»
Учредитель Санкт-Петербургская общественная организация
«Православный Санкт-Петербург»
Лицензия Северо-Западного регионального управления
Государственного комитета Российской Федерации
по печати (Санкт-Петербург)
№ 2 4266 от 11 февраля 2000 г

Моему сыну
доктору Алифанову
Ивану Александровичу
посвящаю

Оглавление

Предисловие профессора Шабашовой Н.В. 7

Первый барьер защиты 9
1.1. Слизисто-реснитчатое очищение 9
1.2. Повреждение первого барьера противовирусной защиты 17
1.3. Профилактика повреждения слизисто-реснитчатого очищения 20

Второй барьер. Защитные белки слизистой 25
2.1. Антимикробные пептиды (АМП) 25
2.2. Лактоферрин 30
2.3. Лизоцим 35
2.4. Система комплемента (СК) 42
2.5. Интерфероны 54

Третий барьер защиты. Пентраксины. Температура 71
3.1. Белки острой фазы воспаления 71
3.2. Лекарства и пентраксины 81
3.3. О температурной реакции 81

Четвёртый барьер защиты. Антитела-иммуноглобулины 93
4.1. Порядок антителообразования 93
4.2. Хаос антителообразования 105
4.2.1. Изменения образования антител 105
4.2.2. Избыток антигенного мусора 111
4.2.3. Вакцинация и антитела 115
4.2.4. Аутоантитела 118
4.2.5. Кстати о гомеопатии 121
4.2.6. Антителозависимый шторм 123

Пятый барьер защиты. Биопленка, эпителий, фагоциты 129
5.1. Биопленка 129
5.2. Эпителиоциты 133
5.3. Нейтрофилы 135
5.3.1. Взаимодействия с клетками 135
5.3.2. Фагоцитоз 142
5.3.3. Нетоз 147
5.3.4. Нейтрофилы как антигенпредставляющие клетки (АПК) 149
5.3.5. Противоопухолевое действие нейтрофилов 152
5.3.6. Нарушение функций нейтрофилов 153
5.4. Фитотерапия нарушений функций эпителиальных иммуноцитов 157

Шестой барьер защиты. Естественные киллеры 167
6.1. Главный комплекс совместимости тканей 167
6.2. Иммунный синапс 171
6.3. Нарушения в системе ЕКК 182
6.4. Фитотерапия нарушений ЕКК 185

Седьмой барьер защиты. В- и Т-лимфоциты, антитела и клетки памяти 191
7.1. Саногенез и клеточный иммунитет 192
7.2. Обзор механизмов клеточного иммунитета 193
7.2.1. Первый эшелон обороны. Фагоциты, киллеры и В-лимфоциты 194
7.2.2. Второй эшелон обороны: приобретённый иммунитет 199
7.2.2.1. Подробнее о Т-клеточном ответе 202
7.2.2.2. Подробнее о В-клеточном ответе 216
7.2.3. Третий эшелон обороны. Клеточная память («засада») 230

7.3. Причины нарушения клеточного иммунитета 235
7.4. Поддержка клеточного иммунитета фитотерапией.....239

Часто болеющие дети: фитотерапия.....249
8.1. Эпидемиология и вирусология детского мира 249
8.2. Вакцинология XXI века 254
8.3. Фитотерапия часто болеющих детей 266
8.3.1. Фитотерапия кишечного дисбактериоза.....268
8.3.2. Фитотерапия повреждений дыхательной системы 270

Приложение. Методики. 277

Избавление от недугов аденоидов и ринофарингита (ЧБД) 277

Избавление от недуга простуды.....280

Гипервитаминоз D это катастрофа 285

Острова в океане. Куда ж нам плыть? 303

Рецензия профессора Погорельской Л.В. 309

Послесловие профессора Рищука С.В.....312

Словарь медицинских терминов 323

Список сокращений.....330

Предисловие

В конце 19-го века были открыты фильтрующиеся вирусы, но медицина не подозревала, что они довольно быстро завоюют позиции основных патогенов в человеческом сообществе. И этому помогли сами люди. С середины прошлого столетия в список лечебных средств прочно вошли антибиотики. Научная статистика 60–70-х годов, сопоставив их распространение с заболеваемостью человечества, уже тогда показала как снижение уровня бактериальных инфекций, так и возрастание числа вирусных, наряду с сердечно-сосудистыми, аллергическими, аутоиммунными, онкологическими болезнями. В 1974 году ВОЗ отразила в своем Меморандуме эту ситуацию, заметив рост и инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, и увеличение числа нарушений иммунной системы у 50-70% людей на земле в качестве второй особенности состояния здоровья населения во всех странах. Эта интересная параллель ещё тогда должна была показать медицинской общественности связь между состоянием иммунной системы и возрастанием количества названных заболеваний, в том числе и вирусных. В настоящее время в мире все больше среди инфекций преобладают вирусные. К сожалению, по сию пору медицина не имеет достойных средств борьбы с этими инфекциями, что, по-видимому, зависит от многих факторов, прежде всего от незнания механизмов противовирусной защиты самого человека, биологии вирусов, как постоянных обитателей человеческого тела, та и возрастания их агрессивности в условиях повреждения этих механизмов. Всё хочется надеяться на фармпрепараты, лёгкость их применения, как было с антибиотиками. Вот этим положениям и посвящена книга замечательного врача – фитотерапевта Алифанова Александра Александровича. Надо

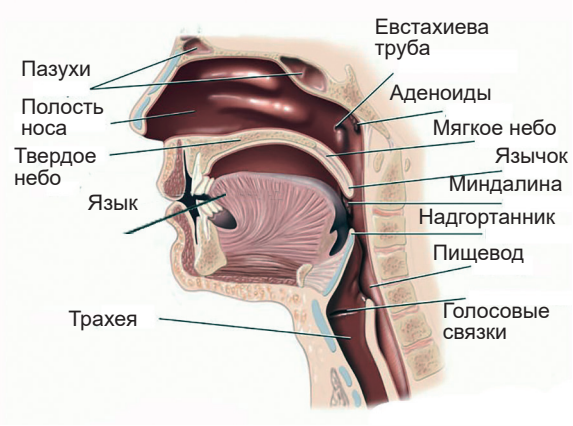
отдать должное автору, который, будучи врачом, казалось бы, далёким от иммунологии, постарался сам разобраться с трудными на современном этапе знаниями этой науки наук в медицине. И это так на самом деле: поскольку успехи современной иммунологии свидетельствуют, что до 99% человеческих болезней сугубо связаны с состоянием иммунной системы, её физиологическими возможностями. Это трудная наука, которая требует вникать в тонкости биохимических реакций в иммунных клетках и синтеза молекул, генетические механизмы регуляции. И требует потому, что без знания, хотя даже и поверхностного современной иммунологии, не удастся лечить, вылечивать, а главное, эффективно предупреждать рост числа тех заболеваний, которые заполонили мир людей, в том числе, вирусных инфекций. В книге множество врачебных размышлений, советов по лечению пациентов, показаны чрезвычайно актуальные возможности лечения вирусных инфекций и иммунных нарушений, которые им способствуют, фитопрепаратами. Было бы желание у читателя, врача-клинициста тоже разобраться в этих вопросах и понять, что мы, врачи многое можем сделать полезного и доброго для наших пациентов даже в современном мире, если захотим познать эту трудную иммунологию и вспомнить многовековой опыт лечения человеческих болезней фитопрепаратами.

Профессор, доктор медицинских наук, иммунолог
Шабашова Надежда Венедиктовна

Первый барьер защиты

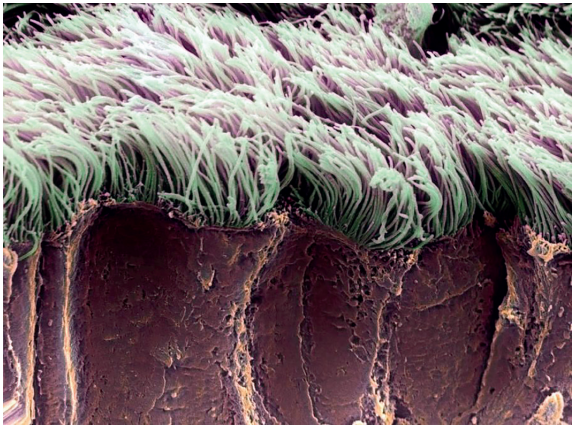
1.1. Слизисто-реснитчатое очищение

Первым барьером на пути возбудителей является слизистая оболочка дыхательных путей. Основная роль в процессе защиты возлагается на очищение слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух от осевших на её поверхности веществ или субстанций ДО момента их адгезии (прикрепления) – мукоцилиарный клиренс [1], или слизисто-реснитчатое очищение. Владимир Тимофеевич Пальчун обращает особое внимание на труднопреодолимый барьер биоплёнки, защищающей дыхательные пути [2].



http://lechimdetok.ru/uho-gorlo-nos/udalenie-adenoidov-u-detej-9223.html

Носоглотку выстилает однослойный многорядный эпите-



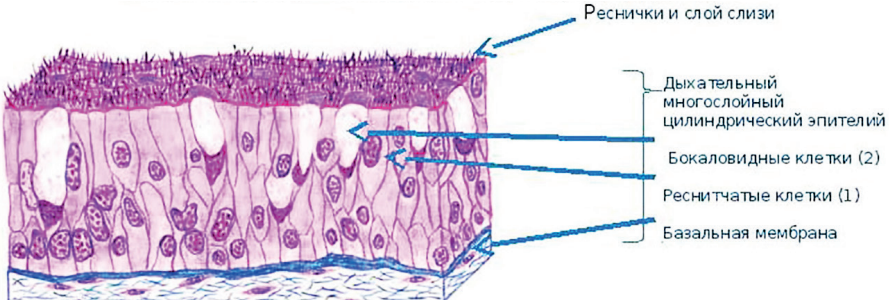
https://forum.ixbt.com/topic.cgi?id=15:75844-98

лий, покрытый ресничками. Движение ресничек обеспечивает транспорт слизи и инородных частиц по направлению к глотке (мукоцилиарный транспорт). Бокаловидные эпителиоциты секретируют на поверхность эпителия слизь (муцины), защищающие его от инородных агентов [3].

Некоторые специалисты отводят на роль слизисто-реснитчатого очищения 80-90% о всех защитных факторов органов дыхания [4]. Частица, попавшая на поверхность слизистой оболочки, проходит путь от передних отделов полости носа до глотки за 5-20 мин [5]. Затем содержимое носоглотки проглатывается и попадает в желудок, где все биологические объекты разлагаются в присутствии соляной кислоты.

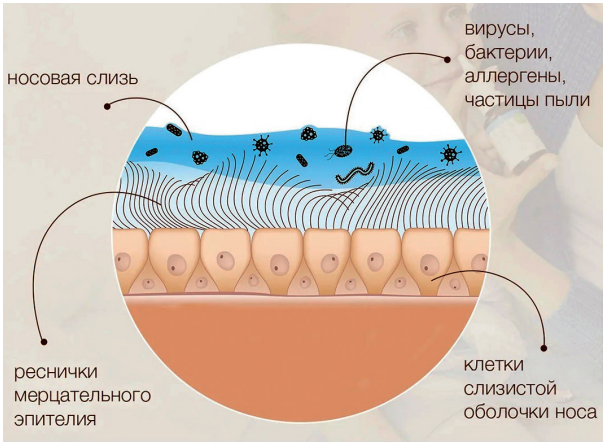
Вследствие нормальной активности слизисто-реснитчатого очищения микроорганизмы, находящиеся в носовом и бронхиальном

Слизистая оболочка полости носа покрыта мерцательным эпителием, состоящим из реснитчатых клеток (1), обеспечивающих транспорт слизистого секрета и бокаловидных клеток (2), этот секрет продуцирующих.



https://allergiik.ru/kak-vosstanovit-slizistuju-nosa.html

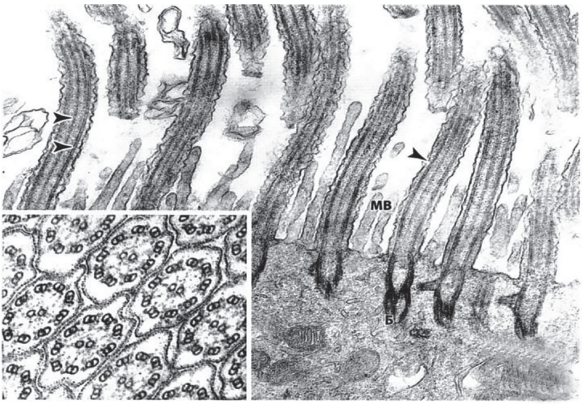
секрете, за 1 секунду продвигаются над поверхностью десяти и более клеток слизистой оболочки полости носа. Это сокращает временной интервал контакта бактерий и вирусов с клеткой до 0,1 сек и, следовательно, препятствует проникновению микроорганизма вглубь эпителия [6].



https://www.liveinternet.ru/users/galkapogonina/post481115332

Эффективным результатом реснитчатой активности является перемещение слизи на поверхности эпителия. Есть методики определения скорости, то есть времени перемещения инертной частицы, помещенной на слизистую оболочку передних отделов полости носа в глубину, до носоглотки. Например, нанесение угольного маркёра на реснитчатый эпителий носа и затем регистрация расстояния его перемещения каждые 4-5 минут [7]. Скорость очищения зависит от частоты биения ресничек мерцательного эпителия носоглотки. Частота биения ресничек у здорового человека 10-20 в секунду [8]. Специалисты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова приводили исследование, при котором, вследствие заболевания носа, частота биения ресничек уменьшалась до 2,5 герц, а в результате лечения через неделю восстанавливалась до 7 герц. Также и упавшая скорость перемещения угольного маркёра снова увеличивалась в три раза после лечения на новых биологических принципах [9].

Новые биологические принципы лечения связаны с энергетикой живых клеток. Исследования в этом направлении на-



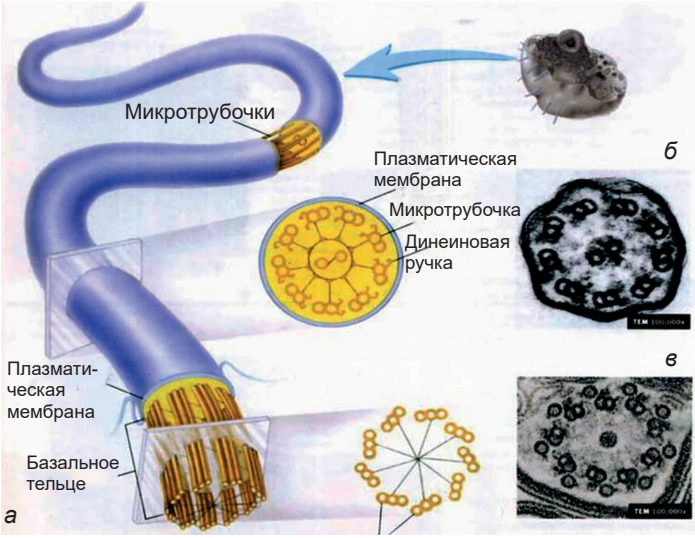
https://medicalplanet.su/gistologia/stereocilii_resnichki_gkutiki.html

чались более полувека назад также в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Леонидом Васильевичем Пастушенковым. Главное для живого организма – присутствие кислорода, при недостаточности которого наступает состояние гипоксии. Именно кислородная недостаточность, вызывающая нехватку энергии, является первопричиной большинства болезней, а её устранение должно быть положено в основу лечения [10].

Молекулы кислорода в полости носа при вдохе и вызванного вдохом повышения давления в полости носа проникают непосредственно в клетки эпителия посредством диффузии усиливая химические реакции синтеза аккумулирующего энергию макроэрга аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Диффузия кислорода в слизистую оболочку препятствует дефициту АТФ как основного энергетического комплекса так и патологической дифференцировки клеток [11].

Ультраструктура ресничек эпителиоцитов выглядит следующим образом [12]. Двигательную функцию сгибательного движения производят динеины, использующие энергию АТФ. Посредством скольжения микротрубочек осуществляется двигательная активность реснички. При конформационных изменениях пространственной ориентации белковых молекул АТФ реорганизуется с образованием фосфорной кислоты и АДФ. Выделенная при этом процессе энергия обеспечивает двигательную функцию. Михаил Тимофеевич

Реснички и жгутики



б, *в* – электронные микрофотографии реснички

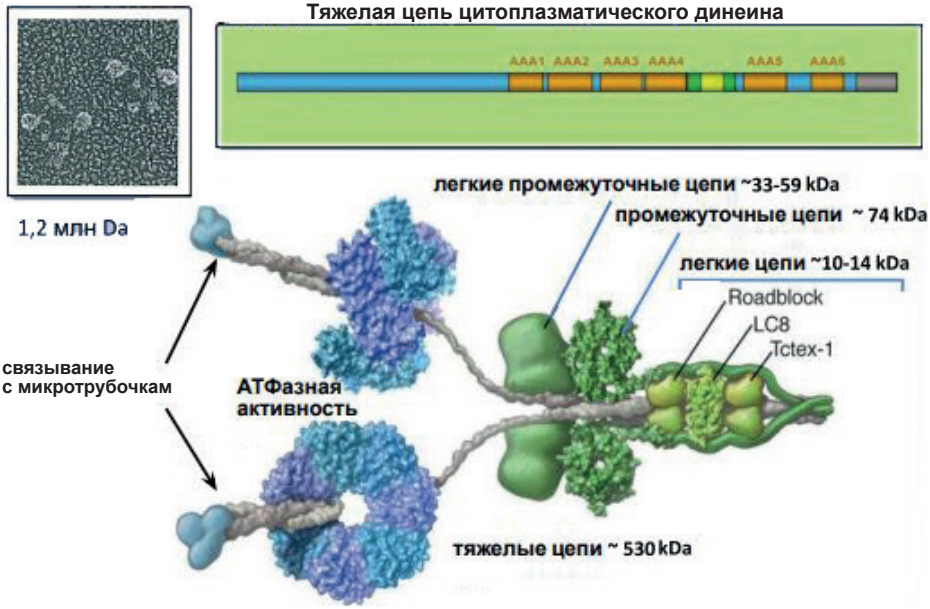
а – структура ресничек и жгутиков. Стержень состоит из 9 дуплетов микротрубочек, расположенных по периферии и двух в центре. Динеиновые ручки – белки, соединяющие одну пару микротрубочек с другой. Движение динеиновой ручки вызывает скольжение микротрубочек относительно друг друга, что ведет к сгибанию или движению реснички или жгутика. Базальное тельце прикрепляет ресничку или жгутик к плазматической мембране.

https://ppt-online.org/693677

Луценко отмечал особенности локализации молекул АТФ. По его данным, эта основная энергетическая «валюта» обнаруживается исключительно в девяти периферических трубочках, в то время как в центральных трубочках её ферментативная активность отсутствует полностью [13].

Длительная недостаточность кислорода приводит к неполноценному движению ресничек. В дальнейшем, после апоптоза реснитчатой клетки, происходит её замещение на бокаловидную, как более примитивно устроенную единицу и менее подверженную кислородному голоданию. При сохранении данных неблагоприятных условий происходит замещение всего пласта клеток нормального эпителия на многослойный кубический. Таким образом, происходит развитие патологического процесса, который вызывает недостаточное поступление кислорода в клетки эпителия слизистой оболочки полости носа, что ещё больше приводит к недостатку свободной энергии-гипоэргозу.

Моторный белок динеин



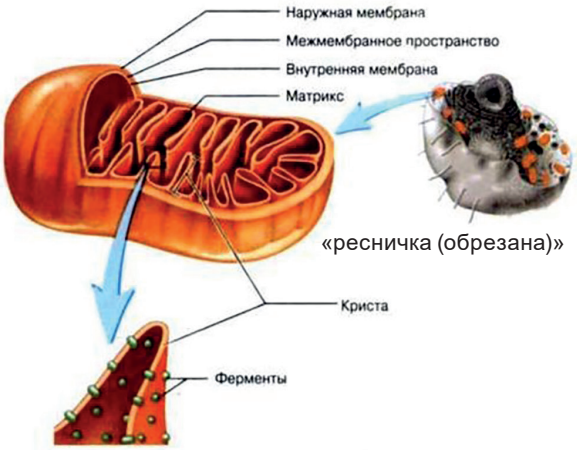
https://thepresentation.ru/biologiya/motornye-belki

Изменение среды жизнедеятельности клеток назального эпителия и внутриклеточной среды, вызванное недостатком энергии вследствие гипоксии, и, как следствие, молочного закисления и нарастания содержания в клетках аденозинмонофосфата (АМФ), приводит к торможению активности ферментов кислородного окисления и растормаживает бескислородное расщепление глюкозы. Осуществляется переход с аэробного пути синтеза АТФ на энергодефицитный анаэробный. В результате растёт концентрация свободных ионов водорода и аденозинмонофосфата, блокируя уже последний источник свободной энергии для обеспечения функционирования и жизнедеятельности клеток эпителия, что наблюдается при исследовании pH (сдвиг в кислую сторону с нормальных 7,4 до 6,9-7,0).

Происходит процесс разобщения дисульфидных сшивок в структуре поверхностно-клеточных рецепторов и функционально

активных внеклеточных биорегуляторов белковой природы и их восстановления в составе молекул рецепторов и биорегуляторов. Образуется функционально неактивная конформация, ограничивающая физиологически адекватные взаимодействия между клеткой и межклеточным пространством, а также между самими клетками. Структурные клеточные единицы слизистой оболочки полости носа оказываются в условиях автономной изоляции и энергетического дефицита, обусловливающих нарушение их функции: изменения всего нескольких атомов в молекуле белка отражается на работе реснитчатой клетки, затем ткани, органа и организма в целом. В таком виде Вадимом Сергеевичем Исаченко сформулирована гипотеза патогенеза дисфункции мукоцилиарной системы, обусловленной вторичной тканевой гипоксией и закислением [14].

Митохондрия

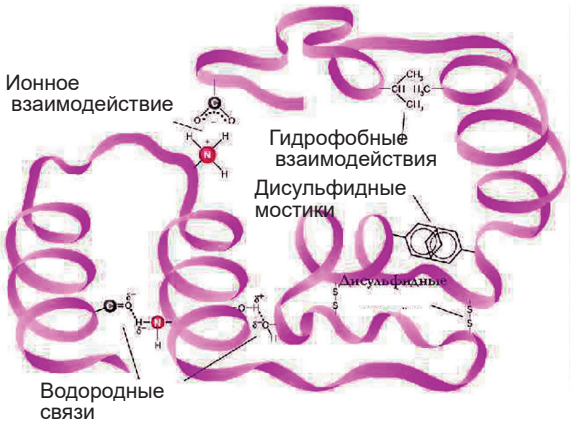


а) – типичная структура митохондрии

б) – электронная микрофотография митрохондрии при поперечном и продольном разрезах в проходящем луче

https://ppt-online.org/693677

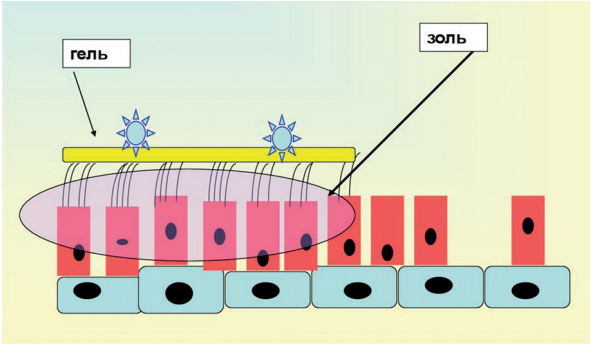
Объем носовой секреции слизи у здоровых людей составляет от 100 мл до 1-2 л/сут. Секрет слизистой оболочки дыхательных путей имеет двухфазную структуру. Реснички находятся



https://present5.com/%CE%B1-aminokisloty-peptidy-belki-aminokisloty-geterofunkcionalnye-soedineniya/

и движутся в более глубоком слое, так называемой околореснитчатой сывороточной жидкости, обладающей свойствами золя. Поверхностный слой геля расположен над золем и над ресничками он непосредственно контактирует с воздухом. Золь, имеющий низкую вязкость, близкую к вязкости воды, действует как вспомогательная среда, координирующая движение ресничек, которые передвигают слой геля. Его вязкость примерно в 1000 раз больше вязкости слоя золь. Особое свойство секрета слизистой оболочки – вязкость – обусловлено наличием в нем мукогликопротеидов (муцины = крахмал+белок). Они содержат около 80% сахара и имеют особый аминокислотный состав. На них очень похож по составу кисель из крахмала.

Мукоцилиарный барьер



https://ppt-online.org/655307

Известно, что изменение физических свойств секрета эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, соотношения вязкости слоев золь и гель – одна из основных причин нарушения защитной функ-

ции мукоцилиарной системы и мукоцилиарного транспорта. При воспалении слизистой оболочки увеличивается продукция слизи бокаловидными клетками и железами подслизистого слоя [15].

1.2. Повреждение первого барьера противовирусной защиты

Слизисто-реснитчатая система является главным ведущим фактором защиты дыхательных путей, обеспечивающим постоянное очищение – клиренс. Её дисфункция может приводить к развитию тяжёлых заболеваний, таких как хронические пневмонии, полипозно – гнойные синуситы и прочие.

Снижение активности или неподвижность слизисто-реснитчатого очищения, которые развиваются на фоне острого или хронического воспаления в полости носа или околоносовых пазух, проявляется в ряде случаев при нанесении на поверхность слизистой оболочки сосудосуживающих капель (назальных деконгестантов), антибактериальных препаратов, интраназальных противоаллергических, неадаптированных гормональных средств, целого ряда антисептиков. Также к веществам, блокирующим слизисто-реснитчатое очищение, относятся гипертонический раствор, резко кислые или щелочные вещества.

В числе вредных веществ и средства, использованные для обработки подъездов и помещений якобы для уменьшения риска коронавирусной инфекции.

Возникшее нарушение функции мерцательного эпителия вызывает или усугубляет патологические изменения в полости носа и околоносовых пазухах в большей степени, чем изначальная причина этих нарушений. Повсеместно наблюдается неуклонный рост распространенности заболеваний носа и

Приложение к письму
Роспотребнадзора от 23.01.2020 №
02/770-2020-32

ИНСТРУКЦИЯ
по проведению дезинфекционных мероприятий для профилактики заболеваний, вызываемых коронавирусами

Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*) – РНК-содержащие вирусы размером 80-160 нм, имеющие внешнюю липосодержащую оболочку. По устойчивости к дезинфицирующим средствам относятся к вирусам с низкой устойчивостью.

Механизмы передачи инфекции – воздушно-капельный, контактный, фекально-оральный.

С целью профилактики и борьбы с инфекциями, вызванными коронавирусами, проводят профилактическую и очаговую (текущую, заключительную) дезинфекцию. Для проведения дезинфекции применяют дезинфицирующие средства, зарегистрированные в установленном порядке. В Инструкциях по применению этих средств указаны режимы для обеззараживания объектов при вирусных инфекциях.

Для дезинфекции могут быть использованы средства из различных химических групп: хлорактивные (натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты – в концентрации активного хлора в рабочем растворе не менее 0,06%, хлорамин Б – в концентрации активного хлора в рабочем растворе не менее 3,0%), кислородактивные (перекись водорода – в концентрации не менее 3,0%), катионные поверхностно-активные вещества (КПАВ) – четвертичные аммониевые соединения (в концентрации в рабочем растворе не менее 0,5%), третичные амины (в концентрации в рабочем растворе не менее 0,05%), полимерные производные гуанидина (в концентрации в рабочем растворе не менее 0,2%), спирты (в качестве кожных антисептиков и дезинфицирующих средств для обработки небольших по площади поверхностей – изопропиловый спирт в концентрации не менее 70% по массе, этиловый спирт в концентрации не менее 75% по массе). Содержание действующих веществ указано в Инструкциях по применению.

Обеззараживанию подлежат все поверхности в помещениях, предназначенных для пребывания пассажиров, а также персонала аэропорта, занятого обслуживанием пассажиров и багажа, включая поверхности в помещениях, руки, предметы обстановки, подоконники, спинки кроватей, прикроватные тумбочки, дверные ручки, посуда больного, игрушки, выделения, воздух и другие объекты.

Профилактическая дезинфекция

Профилактическая дезинфекция начинается немедленно при возникновении угрозы заболевания с целью предупреждения проникновения и распространения возбудителя заболевания в коллективы людей на объектах, в учреждениях, на территориях и т.д., где это заболевание отсутствует, но имеется угроза его заноса извне. Включает меры личной гигиены, частое мытье рук с мылом или протирку

околоносовых пазух, несмотря на внедрение все более новых фармакологических препаратов и методов лечения, не наблюдается снижения уровня заболеваемости пациентов ЛОР-врача. До сих пор отсутствуют достаточно эффективные методы предотвращения развития осложнений и рецидивирования патологического процесса. Хотя на сегодня стало очевидным, что усиление поступления воздуха в полость носа оказывает множественное положительное воздействие, вероятно, за счёт активации аэробного гликолиза.

При применении сосудосуживающих препаратов время слизисто-реснитчатого очищения увеличивается более чем в два раза. Также следует отметить, что его угнетение находится в прямой зависимости от концентрации действующего вещества и содержания дополнительных компонентов, в частности, консервантов.

Таким образом, следует уделять особое внимание безопасности и риску токсического влияния на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух со стороны применяемых лекарственных препаратов. Назначая эти препараты, необходимо соотносить возможные нежелательные эффекты с выраженностью положительного последствия от их применения. Однако, в повседневной деятельности происходит рутинное назначение различных групп препаратов, что не всегда приводит к позитивному эффекту [16].

В целом с прискорбием приходится признавать, что отношение к защите слизистых оболочек у современной медицины весьма поверхностное и непродуманное. А между тем ежегодные показатели летальных исходов в результате инфекций, проникающих в организм через слизистые оболочки очень высоки: ОРВИ – 4 млн., диарея – 2,2 млн., ВИЧ/СПИД – 2 млн., туберкулез – 1,5 млн. и т.д. [17].

Виталий Васильевич Зверев указывает на сомнительность такой меры, как ношение масок при «ковиде» и даже задает вопрос: «Когда я вижу на улице детей в масках, хочу задать вопрос: а кто у них эмфизему будет лечить после ношения этой маски?» [18].

1.3. Профилактика повреждения слизисто-реснитчатого очищения

1. Адекватный доступ воздуха в носоглотку приводит к нормализации показателей слизисто-реснитчатого очищения. Длительное ношение масок наоборот, усугубляет риск ОРЗ. Необходимо ношение масок не здоровым лицам, а выделителям респираторных вирусов, то есть больным, кашляющим, температурящим и проч. Известно, что время полужизни митохондрий 10-12 суток [19]. Следовательно, постоянное ношение масок с каждым днём может уменьшать количество этих энергетических станций эпителиальных клеток, выстилающих носоглотку, ослаблять иммунитет слизистых оболочек и повышать риск бронхитов и пневмоний.

2. Применение сосудосуживающих средств в нос в первую неделю ОРЗ целесообразно исключить, иначе риск утяжеления респираторной инфекции возрастает. Допустимо их использование лишь при наступлении осложнений в виде отита или синусита.

3. Применение назальных антисептиков, антибиотиков, гормонов в первую неделю ОРЗ ранее в клинических рекомендациях по лечению ОРВИ не считалось целесообразным [20]. И это оправдано, так как ещё не сформированы полноценные звенья иммунитета нижележащей бронхолегочной системы на данный возбудитель.

4. По-возможности, желательно избегать любой обработки синтетическими веществами жилых помещений с целью профилактики коронавирусной или другой инфекции, вызывающей ОРЗ. Это может привести к утяжелению простой простуды. А проконтролировать состав ядовитых веществ, используемых для обработки, как показали события в период инфодемии «К» 2020-2021 годов, население России не может. Данная книга носит научный характер, но простите, не могу удержаться от ненаучной реплики. Помню, выглянул из окна своей квартиры высотного здания на детскую площадку, а там люди в противоинфекционных защитных костюмах, похожих на противочумные, распыляли аэрозоль и обрабатывали баскетбольную площадку. Дул ветер. Начинался дождь со снегом. Конечно, результат таких действий на предполагаемый коронавирус был нулевым, и трудно было себе представить более абсурдную ситуацию, а потому стало просто смешно. Однако, если предположить, что это театральная постановка, то для простолюдинов, выглядывающих из окон, действо было впечатляющим.

5. Применение жаропонижающих средств из группы НПВС противопоказано, так как они подавляют синтез простагландинов. С точки зрения удаления антигенов присутствие простагландинов E_1 и E_2 необходимо для активации ресничек мерцательного эпителия. [21]. Вспомним вывод, сделанный Вадимом Сергеевичем Исаченко в своей диссертации. – Для полноценного ситуационно обусловленного участия клетки в защитной функ-

https://combat-dez.ru/dezinfekciia-ot-koronavirysa-covid-19/

ции дыхательных путей возникает необходимость устранения эффектов тканевой гипоксии, восстановления редокс-регуляции клеток эпителия слизистой оболочки и, соответственно, восстановление функциональной активности поверхностно клеточных структур – рецепторов, ионных каналов, транспортных белков [22].

Мы, со своей стороны, рекомендуем применение настоев растений-антигипоксантов, обладающих противовирусным и противомикробным действием, выводящих патогены, для питья и промывания носоглотки при любом подозрении на начинающееся ОРЗ: тимьян ползучий (чабрец), трава; репяшок аптечный, трава; исландский мох, слоевища; шалфей, трава; тысячелистник обыкновенный, трава; душица обыкновенная, трава и др. [23]. После промывания водными настоями желательно закапать в нос масляные экстракты из этих же растений. Главное – не ждать развития болезненного состояния, а начинать очищение носоглотки при любом ощущении заложенности носа, насморке, першении, слезотечении, даже при падении аппетита, что может свидетельствовать о начале ОРВИ.

Основная литература

1. Горбунов М.М., Целуйко С.С., Зиновьев С.В. Влияние ультраструктурных изменений внутриклеточных органелл на эвакуаторную функцию мерцательного эпителия и метод обнаружения её с помощью криобиопсии. Амурский медицинский журнал №1-2 (20-21) 2018 г. Благовещенск

2. Пальчун В.Т. Оториноларингология : национальное руководство. – М, 2020. – С. 48.

3. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю.И. Афанасьев, Б.В. Алёшин, Н.П. Барсуков (и др.);. – М., 2021. – С. 192-193.

4. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Дис-

сертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 20.

5. Кунельская Н.Л., Артемьева-Карелова А.В. Основные компоненты назального секрета. Мукоактивные средства во врачебной практике. Лечебное дело, 3. – 2013.

6. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 43.

7. Пальчун В.Т. Оториноларингология : национальное руководство. – М, 2020. – С. 65.

8. https://present5.com/organy-dyxaniya-lektor-professor-rumyanceva-tatyana-anatolevna/

9. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 150.

10. Пастушенков Л.В., Лесиовская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии. – Учебник. – СПб., 1994. – Т.1. – СС. 7-15.

11. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 122.

12. https://ppt-online.org/693677

13. Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика реснитчатого эпителия воздухоносных путей : новые научные сведения к прежним представлениям. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2015. – №57. – С. 120-129.

14. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 126.

15. Кунельская Н.Л., Артемьева-Карелова А.В. Основные компоненты назального секрета. Мукоактивные средства во врачебной практике. Лечебное дело, 3. – 2013.

16. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 125.

17. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А.Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 616.

18. https://www.ntv.ru/novosti/2346141/

19. https://бмэ.орг/index.php/МИТОХОНДРИИ

20. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назоофарингит). 2015 г.

21. Кузнецов А. П. Основы иммунитета и ВИЧ-инфекция : монография / А.П. Кузнецов, Л.Н. Смелышева, Н.В. Сажина, О.А. Архипова. – Курган. 2021. – С. 34.

22. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 124.

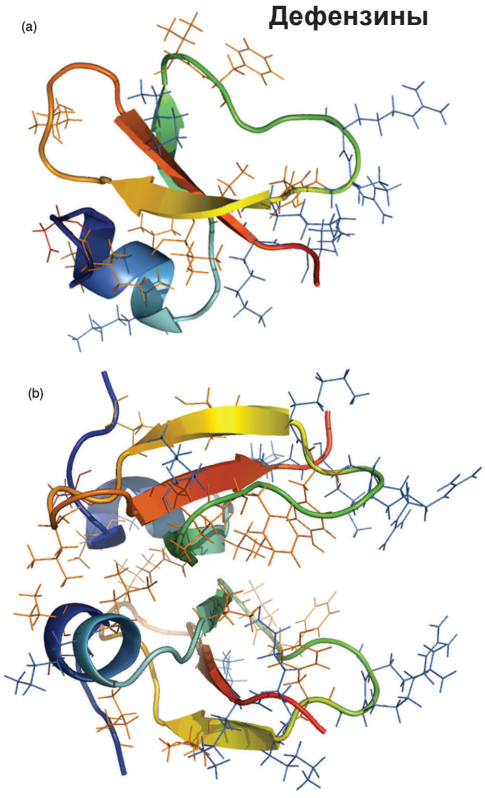
23. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. – СПб., 2020. – Т.3. – СС. 21-23.

Второй барьер. Защитные белки слизистой

В секрете слизистой оболочки содержится ряд защитных факторов, способствующих обезвреживанию и удалению микроорганизмов. К ним относятся антимикробные пептиды, лактоферрин, лизоцим, комплемент, интерферон и другие. Это растворимые белковые компоненты назального секрета [1].

2.1. Антимикробные пептиды (АМП)

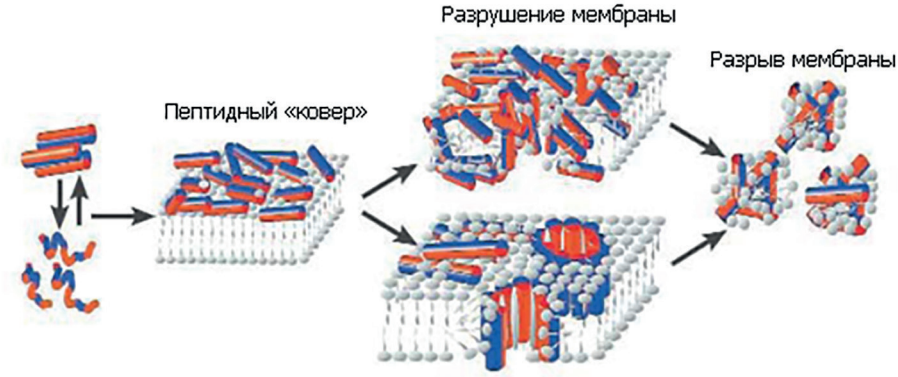
Скорость, с которой представители АМП дефензины разрушают бактерии, вирусы и грибы феноменальна – всего лишь несколько минут [2]. Основным местом расположения АМП являются поверхность эпителиальных клеток слизистых оболочек, кожных покровов, азурофильные гранулы нейтрофилов, клетки Панета тонкого кишечника. В настоящее время в базу данных АМП внесено 1393 антимикробных, 103 противовирусных, 553 противогрибковых пептида [http://aps.unmc.edu/AP/database/antiF.php] [3]. Вообще пептиды это почти белки, только содержат намного меньше аминокислот.



http://www.myshared.ru/slide/1364156/

Приведём лишь небольшие примеры. – Растворённые в секрете слизистых оболочек дефензины и кателицидины имеют противовирусную активность. АМП особенно ценны тем, что подавляют антибиотикоустойчивую флору, в отличие от антибиотиков они не снижают, а стимулируют иммунитет [4]. Дефензины и кателицидины выделяются дыхательными и кишечными эпителиальными клетками в ответ на появление инфекционного агента, сообщают зарубежные источники [5]. Отечественные авторы подтверждают: человеческий дефензин продуцируется постоянно и секретируется эпителиальными клетками дыхательного тракта. Все дефензины обладают антибактериальной, противовирусной, противогрибковой активностью, а также иммуномодулирующим, противоопухолевым и ранозаживляющим действием [6].

Эти пептиды накапливаются и ориентируются параллельно поверхности мембраны бактерии или оболочечного вируса, электростатически взаимодействуют с анионными группировками фосфолипидных головок, покрывая мембрану «ковровообразным» образом. По достижении определенной критической концентрации, происходит образование сквозных пор в мембране-мишени, что приводит к лизису бактерии или вируса [7].



Мембранолитическое действие, растворяющее мембраны бактериальных клеток и вирусов АМП, эффективно и против опухолевых клеток макроорганизма хозяина [8].

Анализ данных в целом показывает, что дефензины действуют на вирусы на всех этапах инфицирования клетки:

– при адсорбции (привязке) вируса к поверхности клетки;

– при проникновении вируса в клетку;

– при «раздевании» вируса;

– при биосинтезе вирусных компонентов в клетке;

– при формировании вирусов;

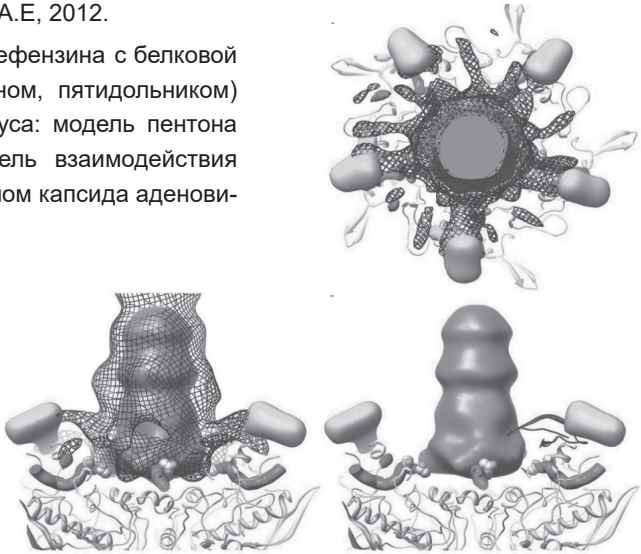
– при выходе вирусов из клетки.

Установлено, что прямое взаимодействие дефензинов с липидным бислоем поверхности оболочечных вирусов может уничтожить или дестабилизировать вирус, делая его при этом незаразным.

Привязка дефензинов к белкам вирусной частицы может нарушить рецепторные взаимодействия для последующего внедрения вируса в клетку. Блокирование рецепторов клеток человека и привязка к вирусным гликопротеинам является основным механизмом, с помощью которого дефензины тормозят инфици-

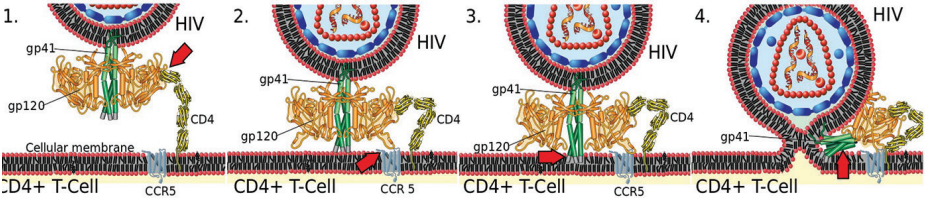
Рис. по Абатурову А.Е, 2012.

Взаимодействие дефензина с белковой структурой (пентоном, пятидольником) капсида аденовируса: модель пентона аденовируса; модель взаимодействия мономера с пентоном капсида аденовируса



рование вирусами простого герпеса-1 и простого герпеса-2. Дефензины также изменяют рецепторы принимающей поверхности клеток макроорганизма и для вируса иммунодефицита человека. Они предотвращают конформационные изменения поверхностного белка gp41 ретровирусов, тем самым блокируют сплавление оболочки вируса с липидным бислоем мембраны клетки. При этом они осуществляли прямое воздействие на формирование 3D-конформации белка gp41, и это даже привлекало антитела, так как при изменении конформации шпилек высвобождались скрытые эпитопы данного антигена.

Что касается аденовирусов, механизм встраивания в мембрану клетки основывался на конформационных изменениях, ведущих к «раздеванию» вирусной оболочки с последующим высвобождением мембранолитического фактора и сплавлению вирусной оболочки с бислоем липидов мембраны. Любопытно, что дефензины «узнавали» аденовирусы в сложной смеси белков, углеводов и липидов даже в отсутствие клеток и препятствовали «раздеванию», то есть снятию оболочки аденовируса [9].



https://twitter.com/a_chtung/status/1233561589933993984?lang=he

А, следовательно, мембранолитический белок изнутри не высвобождался и слияния аденовируса с мембраной клетки макроорганизма не происходило. Значит, заражения не наступало.

Необходимо отметить, что дефензины слизистых – это мельчайшие структуры, они могут свободно проходить внутрь патогена и непосредственно ингибировать синтез ДНК и РНК, фосфолипазы А2, ферментов-репарантов бактериальной стенки, шаперонов и рибосом, тем самым расширяя механизм своего антибактериального действия [10].

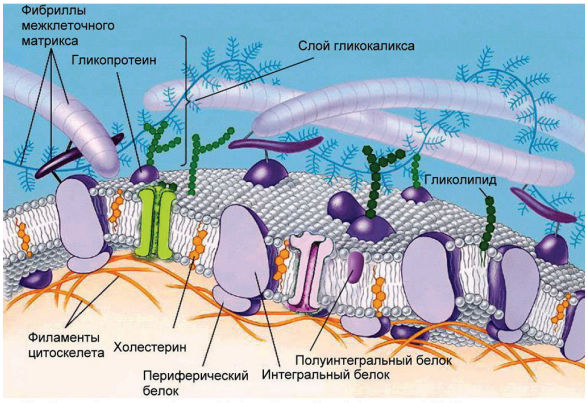
Дефензины обеспечивают антивирусное восстановление эпителия дыхательного тракта в той же небольшой концентрации которая обеспечивает антипатогенное действие от 4 до 10 мкг/ л. Дефензины обладают противовирусным действием по отношению к респираторно-синцитиальному вирусу, вирусам гриппа А, вирусам парагриппа 3-го типа, риновирусам, аденовирусам, вирусам папилломы человека, но особо активны по отношению к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа. Медикаментозное блокирование дефензин-опосредованной противовирусной активности сыворотки крови существенно ухудшает прогноз гриппозной инфекции. И наоборот, увеличение уровня концентрации дефензинов в жидкости носовой полости, вызванное интраназальным введением препарата LTB4, сопровождается достоверным усилением противовирусной активности. Подавляющее действие на продукцию дефензинов имеет гормон дексаметазон и высокий уровень глюкозы, их использование может

быть причиной осложнений банальной вирусной инфекции [11]. При этом Дмитрий Александрович Харкевич напоминает, что гормоны-глюкокортикостероиды сами по себе нередко вызывают повышение сахара крови [12]. А подобным эффектом обладают также мочегонные средства, часто включаемые в состав комбинированных препаратов, понижающих артериальное давление [13], статины, снижающие холестерин крови [14]. *Введение лекарственных средств на основе глюкозы, внутривенно капельно, исходя из возможного подавления дефензинов, не во всех случаях допустимо. Возможно, вместо раствора глюкозы лучше использовать физиологический раствор. Мы же всегда предупреждаем болящих простудой в первые дни исключать из питания углеводы.*

2.2. Лактоферрин

Лактоферрины различного происхождения являются ключевыми белками естественного иммунитета, обеспечивающими противобактериальную, противовирусную и противогрибковую защиту макроорганизма [15].

Лактоферрин содержится не только в слизистом отделяемом дыхательных путей, но и в слёзной жидкости, молоке. Он обладает многоцелевыми механизмами действия, но мы рассмотрим только противовирусные.

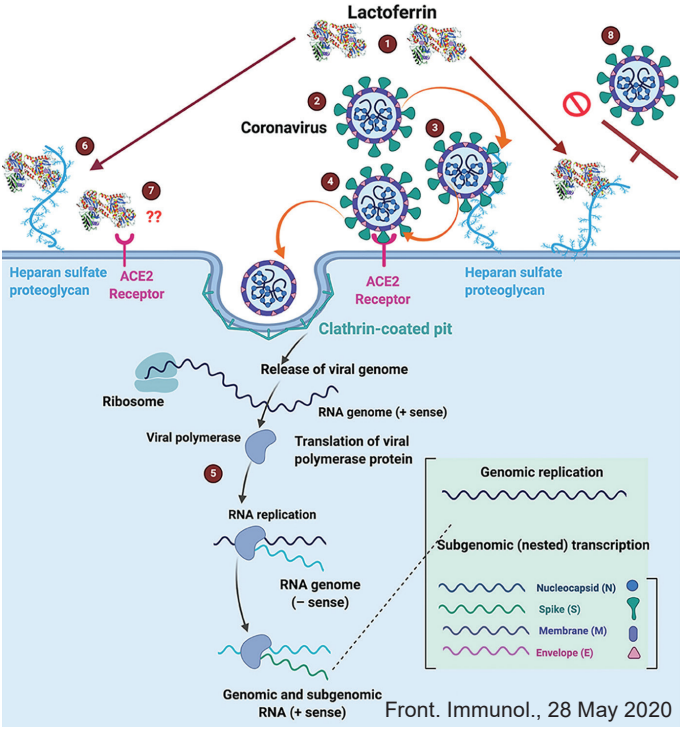


https://www.mirprognozov.ru/prognosis/science/jizn-na-titane-kakoy-ona-mojet-byit/

Считается, что лактоферрин прояв-

ляет свою основную биологическую активность после взаимодействия с рецепторами на клетках-мишенях. На самом деле существует множество рецепторов лактоферрина. Лактоферрин входит в контакт с рецепторами, включая протеогликаны гепарансульфата (HSPGs), которые представляют собой макромолекулы клеточной поверхности и внеклеточного матрикса, состоящие из основного белка, с ковалентно связанными цепями гликозаминогликанов. Гликозамингликаны это: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, гепарансульфат, гепарин, кератансульфат. То есть, лактоферрин опосредует множество физиологических реакций.

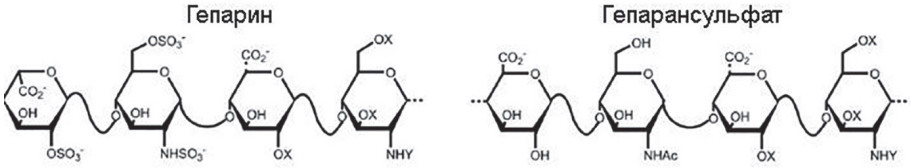
Вирусы, а также бактерии, взаимодействуют с HSPGs и связываются с ними, используя этот протеогликан для входа в клетку макроорганизма. Лактоферрин также связывается с рецепторами гепарансульфат протеогликана на клетках. Кстати говоря, и пептид ВИЧ-tat, высвобождаемый из ВИЧ-инфицированных клеток, также проникает в окружающие клетки с помощью HSPGs. Эта связывающая способность



Front. Immunol., 28 May 2020

позволяет лактоферрину конкурировать с такими молекулами за заполнение рецептора и, следовательно, играет жизненно важную роль в иммунитете хозяина.

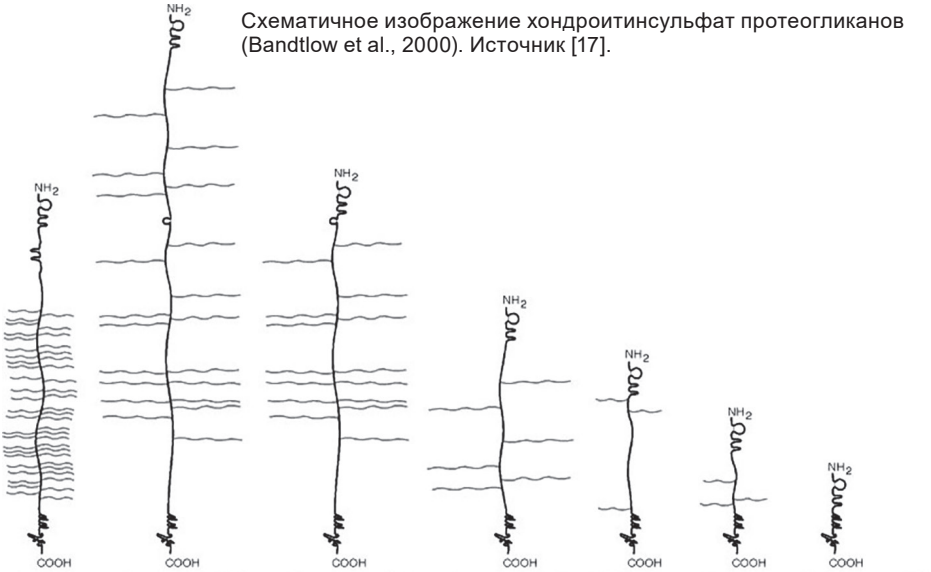
Лактоферрин обладает сильной противовирусной активностью в отношении широкого спектра как безоболочечных, так и оболочечных ДНК- и РНК-вирусов. Он приостанавливает проникновение вирусных частиц в клетки хозяина либо путём прямого прикрепления к вирусным частицам, либо путём блокирования их клеточных рецепторов. Лактоферрин предотвращает попадание в клетки макроорганизма, например, вируса простого герпеса, вируса папилломы человека, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и ротавируса. Вирусы обычно используют общие молекулы на клеточной мембране для облегчения их проникновения в клетки, включая HSPGs. Гепарансульфат протеогликаны обеспечивают первые места закрепления на поверхности клетки-хозяина и помогают вирусу установить первичный контакт с этими клетками. Рецепторы HSPGs могут быть либо мембраносвязанными, либо находиться в секреторных пузырьках и во внеклеточном матриксе. Было показано, что лактоферрин способен предотвращать процесс перемещения внутрь клетки, осуществляемый с помощью эндоцитоза, некоторых вирусов путем связывания с HSPGs. Однако есть и другие рецепторы, которые опосредуют вхождение вирусов. Во время заражения covid-19 SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина через рецептор ангиотензинпревращающего фермента II. Этот рецептор находится на альвеолярных эпителиальных клетках лёгких человека, энтероцитах тонкой кишки и канальцевых клетках почки. Гепарансульфат протеогликаны же являются одним из предварительных мест стыковки на поверхности клетки-хозяина и играют важную роль в процессе проникновения более раннего варианта коро-



навируса SARS-CoV в клетки. В настоящее время пока нет подтверждённой информации о том, что современный вариант вируса SARS-CoV-2 связывается с HSPGs, однако лактоферрин блокирует заражение прежнего SARS-CoV путем связывания с HSPGs.

Заполняемость рецепторов является важной характеристикой лактоферрина при приёме его в качестве добавки. Кроме того, это может помочь в предотвращении тромбоцитопении и гиперкоагуляции, которые являются характерными признаками инфекции covid-19. Лактоферрин усиливает активность естественных клеток-киллеров ЕКК, стимулирует привлечение нейтрофилов для иммунной защиты и может ограничить проникновение вируса в клетки-хозяева во время инфекции [16]. *Не исключено, что, эффект оздоровления наступал в результате действия содержащегося в них лактоферрина, когда раньше лечили простуды питьём натурального коровьего или козьего молока*. Гепарансульфат протеогликаны комплементарны по структуре гепарину, что опосредует влияние контакта вируса SARS-CoV с рецепторами HSPG на свертываемость крови. Вместе с тем другая группа рецепторов, подобных гепарансульфат протеогликанам, хондроитинсульфат протеогликаны обеспечивают функционирование не только суставных тканей поверхностей, но и головного и спинного мозга.

Отсюда ясна необходимость принимать во внимание не только конкуренцию за рецепторы между поражающими человека вирусами и защищающим организм хозяина лактоферрином, но



Схематичное изображение хондроитинсульфат протеогликанов (Bandtlow et al., 2000). Источник [17].

и влияние других веществ, например, лекарств и профилактических субстанций через одни и те же рецепторы. К 2022 году стали появляться сообщения о тромбозах и других осложнениях вследствие вакцинации экспериментальными препаратами по поводу коронавируса.

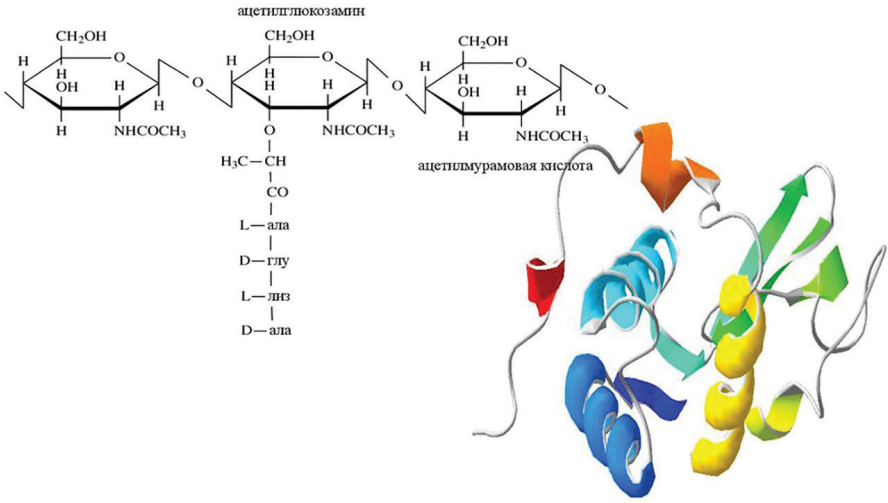
Полноты ради следует сообщить, что лактоферрин содержится не только в секрете слизистой носоглотки, но и в иммунных клетках – нейтрофилах, лимфоцитах, макрофагах, образуя почти тотальную защитную сеть от вирусов. Он относится к белкам острой фазы воспаления, первыми реагирующих на внедрение чужеродного агента, отсюда актуальна важность сохранения нативной конформации белка. Его конформация, структура глобул белка, меняется в результате воздействия различных веществ. Она может переводиться в неактивную, например, при воздействии всего лишь слабой хлорноватистой кислоты [18].

В то же время научные работы по влиянию множества лекарственных веществ на изменение конформации лакто-

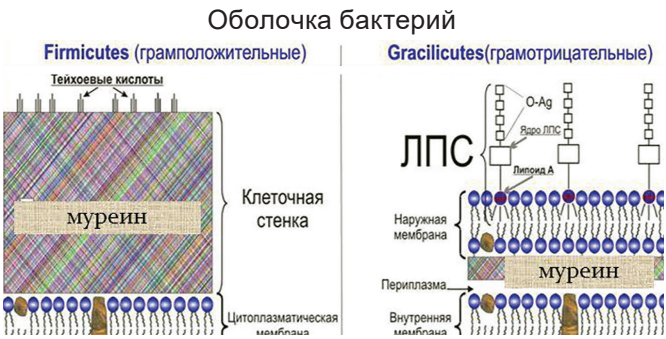
феррина автору этих строк не встречалось. А каково воздействие на лактоферрин ацетилсалициловой кислоты? Интересно так же было бы найти работы по конкурентному влиянию на рецепторный аппарат хондропротекторов, используемых при лечении заболеваний суставов, например, включающих хондроитинсульфат и гиалуроновую кислоту. По мнению Михаила Давыдовича Машковского механизм действия этих препаратов изучен недостаточно и, с другой стороны, эффективность не доказана [19].

2.3. Лизоцим

Лизоцим – это расщепляющий стенки микроорганизмов фермент мурамидаза. Микробы, попадающие на роговицу глаза, слизистую оболочку рта, носа, трахеи или бронхов, беспрерывно уничтожаются действием лизоцима, растворенного в слизи, выделяемой этими органами [20]. Белок сетчатой структуры мурейн (пептидогликан, белок+углевод) является основой клеточной стенки бактерий [21] (murus лат. – стенка)



https://ppt-online.org/525355

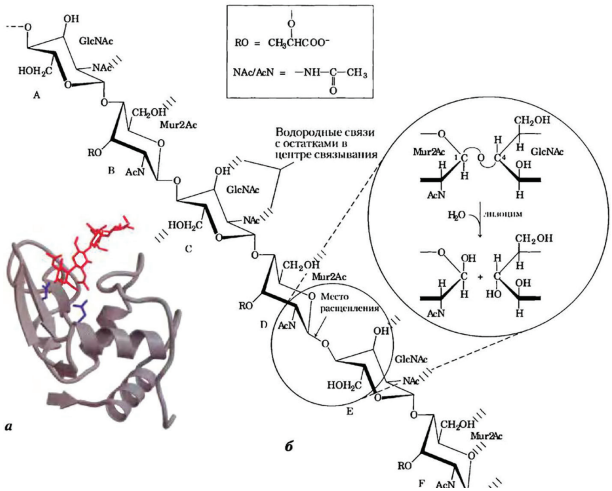


http://www.myshared.ru/slide/602662/

Мурамидаза как фермент-глюкозидаза ускоряет реакцию гидролиза (распада) полисахаридного остова клеточной стенки бактерий. Этот процесс подобен гидролизу (перевариванию) полисахарида крахмала другой глюкозидазой – альфа-амилазой слюны. Бактерии попадают в слизистый секрет эпителиальных клеток дыхательной системы, где растворён лизоцим. Фрагмент клеточной стенки в виде пептидогликана муреина соотносится с активным центром фермента в виде кармана [22]. Дэвид Э. Мецлер сообщает, что методом ядерно-магнитного резонанса с Фурье-преобразованием было показано сильное искажение тетрауглеводного фрагмента муреина при связывании его с ферментом мурамидазой [23]. В ходе катализа происходит изменение конформации муреина пиранозного кольца NAM (или NAG) в подцентре D из ненапряженной конформации кресла в напряженную – полукресло. Реакция происходит через переходное состояние в виде (неуловимого пока методами рентгеноструктурного анализа) оксикарбоний-иона, и связь в активном центре разрывается. В завершение процесса молекула воды H_2O отдаёт протон H^+ карбоксильной группе глютаминовой кислоты Glu35, а гидроксильная группа OH^- атому углерода сахара, и тетрасахарид выходит из активного центра [24].

Активность фермента определяется не только химическим строением активного центра, но и его конформацией. Инактивация фермента может происходить вследствие изменения кон-

формации. Последнее в ряде случаев приводит к тому, что активный центр становится недоступным. Возможности небольших изменений конформации в области этого центра позволяют наилучшим способом объединить молекулы субстрата с активным центром при образовании действующего промежуточного продукта [25].



https://lifelib.info/biochemistry/leninger/34.html

С учётом того, что ряд заболеваний полости рта и ротоглотки, по поводу которых назначают лизоцим-содержащие препараты, имеют вирусную или сочетанную этиологию, особого внимания заслуживает его противовирусный эффект. Установлено, что подобный эффект характерен для типов лизоцима разного природного происхождения. Обнаружено свойство лизоцима подавлять репликацию вируса иммунодефицита человека-1 в культурах Т-лимфоцитов и моноцитов, чувствительных к этому вирусу. Обращает на себя внимание широкий диапазон концентраций (0,01–10 мкг/мл), в котором этот белок демонстрировал виростатические эффекты. Чуть позже было обнаружено свойство лизоцима связывать ДНК и РНК. Мотивационным триггером исследования стало выявление сходства строения лизоцима и гистонов по данным рентгеноструктурного анализа кристаллизованных белков. Гистоны – это ядерные белки, необходимые для синтеза белковых цепей как для собственных нужд клетки, так и для проникшей в клетку чужеродной вирусной информации. Взаимодействие

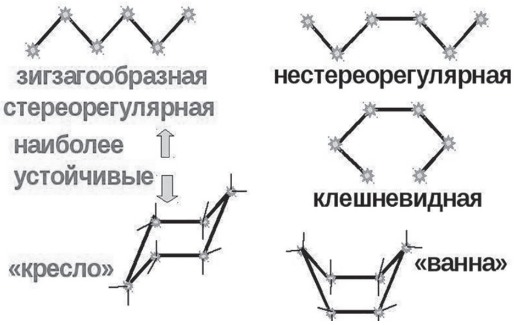
лизоцима и родственных молекул с нуклеиновыми кислотами, подтвержденное разными методами (гель-электрофорез, определение ферментативной активности, соосаждение), позволило авторам сформулировать тезис о том, что именно данное свойство лизоцима лежит в основе его способности подавлять репликацию ВИЧ-1, а, возможно, и других вирусов [26].

К 2020 году наука определилась: лизоцим обладает противовирусным, антибактериальным и противогрибковым действием. Противовирусное действие осуществляется посредством снижения абсорбции вируса и его проникновения в клетки-мишени, связывания с вирусной ДНК/РНК и подавления репликации вирусов [27]. Противовирусным действием обладает не только человеческий лизоцим, но даже лизоцим белка куриного яйца [28].

Лизоцим, диагностика и лекарства

Дэвид Э. Мецлер сообщает, что лекарства-агонисты, стимулирующие рецепторы, вызывают конформационные изменения биоструктуры. Максимальный ответ может быть получен и тогда, когда вещество занимает только небольшую (или вообще ничтожную) часть доступных рецепторов. К сожалению, эффективность многих фармакодинамических средств до сих пор не определена. Различие между агонистами и антагонистами, блокирующими рецепторы, состоит в более прочной связи агонистов с рецепторами, а, следовательно, их способностью вызывать конформационные изменения. Молекула антагониста всегда более объемна, чем молекула соответствующего агониста [29]. Знакомясь с книгой уважаемого ученого, вспоминается информация Владимира Григорьевича Кукеса о том, что в 20 % случаев эффекты лекарств дозонезависимы, то есть могут реализоваться даже при незначительных дозировках. Это называется идиосинкразия. Для

дозонезависимых реакций характерна и наибольшая летальность [30].



https://slide-share.ru/geterofunkcionalnie-soedineniya-131066

Александр Николаевич Огурцов уточняет, что взаимодействующие поверхности биомолекул должны быть геометрически (топологически) подобны, точнее, должны быть комплементарны друг другу. Именно такая комплементарность обеспечит правильное взаимное расположение атомов так, чтобы сформировалась система множественных взаимодействий. В биологических молекулах эта комплементарность включает в себя как геометрическую комплементарность, когда выступы на поверхности одной молекулы точно совпадают с впадинами на поверхности другой молекулы, так и «химическую комплементарность», при которой в нужных позициях оказываются именно те атомы и функциональные группы, которые и формируют водородные связи и электростатическое притяжение [31].

Внешнесекреторные жидкости содержат очень высокие уровни лизоцима, который служит первой линией защиты. У детей первых недель жизни его концентрация даже равна концентрации на слизистых взрослых [32]. Для установления роли ионогенных групп лизоцима в катализе и в поддержании каталитически активной конформации активного центра в работе была изучена pH-зависимость инактивации лизоцима под действием ультразвука. Ультразвук делает фермент каталитически неактивным [33]. Из этого следует вывод об ограничении частоты назначений для УЗИ-диагностики, особенно детям. *УВЧ-терапия носа также может инактивировать фермент*. Даже

слабое лазерное излучение меняет конформационную структуру белков живого организма [34].

Более мощное воздействие имеет диагностическое рентгенологическое обследование. Рентгеновское излучение является одним из наиболее распространенных видов радиации. Во время прохождения через организм человека рентгеновские лучи взаимодействуют с его молекулами и ионизируют их. Говоря проще, рентгеновские лучи способны «разбивать» сложные молекулы и атомы организма человека на заряженные частицы и активные молекулы. Как и в случае других видов радиации, опасным считается только рентгеновское излучение определенной интенсивности, которое воздействует на организм человека в течение достаточно долгого промежутка времени. Рентгенография грудной клетки даёт облучение интенсивности 0,1 миллизиверт, а компьютерная томография (КТ) в 10–100 раз больше [35]. *Таким образом, частые диагностические обследования в виде КТ могут способствовать иммунодепрессии и прогрессированию болезней.*

Алан Г.Б. Ву сообщает о влиянии лекарственных препаратов на фермент мурамидазу. Например, при введении гепарина концентрация лизоцима сыворотки крови падает [36]. *Скорее всего, препараты с гепаринами, такие как надропарин кальций, эноксапарин натрий, клексан и прочие применять в период вспышек респираторных инфекций, в том числе коронавирусной, не целесообразно.*

При респираторных инфекциях часто возникает защитное выделение большого количества слизи в виде насморка и бронхиального секрета, при этом усиливается секреция антимикробных пептидов, лактоферрина, лизоцима.

Клинические фармакологи отмечают, что в ответ на повреждающее воздействие инфекционного агента первой реакцией

слизистой трахеобронхиального дерева выступает развитие воспаления с гиперсекрецией слизи, имеющее защитный характер. При блокировании этого процесса понижается количество основных компонентов местного иммунитета, включая лактоферрин, интерферон, антитела и лизоцим. Сгущение вязкости бронхиального секрета способствует дальнейшему утяжелению процесса, так как густой вязкий трудноудаляемый бронхиальный секрет со сниженным бактерицидным потенциалом – хорошая питательная среда для вирусов, бактерий и грибов [37]. Таким образом, антисекреторные препараты, применяемые по поводу различных болезней, имеют часто в побочных эффектах указания на сгущение бронхиального секрета, сухость во рту и могут способствовать переходу обычной простуды в более тяжелый процесс. Сергей Владимирович Оковитый с соавторами сообщают, что один из самых частых побочных эффектов сосудосуживающих капель – пересыхание слизистой оболочки носа [38]. В результате их применения через 5–7 дней возможен медикаментозный ринит [39].

Сгущение бронхиального секрета и сухость во рту вызывают H_1 – гистаминоблокаторы, назначаемые как противоаллергические средства [40], например, цетрин [41]. Антисекреторным действием в отношении дыхательных путей или слюнных желез обладают:

– β-адреноблокаторы, применяемые как антиаритмические средства, например, небиволол [42];

– подавляющие секрецию желудка и назначаемые при изжоге ингибиторы протонной помпы, например, омепразол [43] и H_2-гистаминоблокаторы, например, фамотидин [44];

а также снижающие артериальное давление клонидин (клофелин) [45], моксонидин [46].

Современная аллопатическая медицина, «высушивая дыхательные пути», параллельно рекомендует увлажнять и орошать носоглотку, применять муколитики и секретолитики для разжижения мокроты и носоглоточного секрета [47]. *Это нелогично и противоречиво. Использовать антисекреторные препараты при любом ОРЗ нецелесообразно.*

Елена Евгеньевна Лесиовская рекомендует для восстановления защитных барьеров верхних дыхательных путей применять извлечения из лекарственных растений, усиливающих образование и выделение защитной слизи: корней и корневищ аира болотного, девясила высокого; листьев мяты, шалфея, эвкалипта; травы вереска обыкновенного, душицы обыкновенной, лабазника вязолистного, мелиссы лекарственной, тимьянов; плодов аниса, кориандра, тмина, фенхеля; цветков липы, ромашки и др. Улучшают выработку лизоцима ингаляции по 5–7 вдохов через ингалятор Махольда эфирных масел растений – лавандового, либо пихтового, мятного, соснового, тимьянного, эвкалиптового и др [48]. Настои из этих растений чередуются друг после друга или чередуются сборы по два-три растения в настое. Вдыхание масел несколько раз в день.

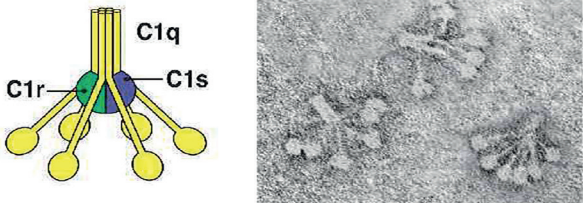
2.4. Система комплемента (СК)

Система комплемента – это девять основных видов белков, растворённых в биологических жидкостях, которые участвуют в прямом уничтожении патогенов. Комплекс обозначается как C1C2C3C4C5C6C7C8C9/ [49].

Георгий Николаевич Дранник описывает процесс следующим образом. После активации С1 по каскадному принципу активируются С4, С2, С3, С5 и так далее (белок С4 был открыт раньше других, поэтому нумерация не совсем совпадает с арифметической последовательностью). На самом деле в реакциях СК

принимают участие гораздо больше белков, около 30, они распознают образы патогенности чужеродных агентов и разрушают их. СК действует до и после появления антител, то есть она более ранняя защита, чем антитела, хотя при их появлении обе составляющих иммунной реакции действуют вместе. С1 и С4 обладают способностью связывать иммунный комплекс, в состав которого входит вирус, и приводить к нейтрализации вирусной активности. Предполагается, что таким образом молекула С4 (в частности, С4b), предотвращает прикрепление вирусной частицы к клетке-мишени [50].

Строение ферментного комплекса С1

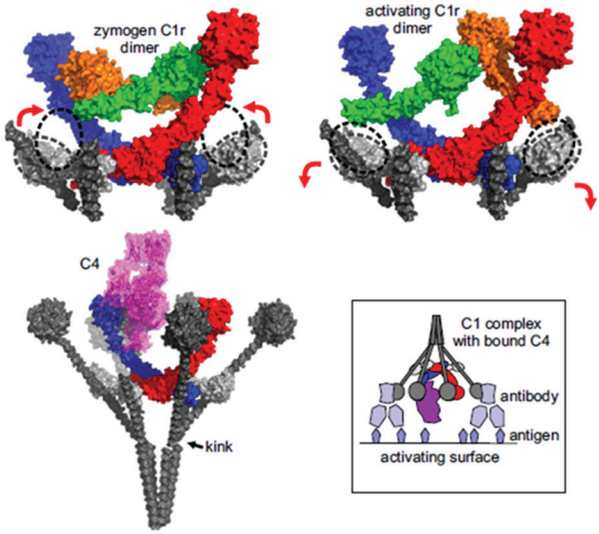


https://present5.com/vrozhdennyj-immunitet-n-n-filogeneticheski-bolee-drevnij-tip/

Распознающий белок С1q, связывается либо непосредственно с поверхностью микроорганизма, либо с антителом, уже связанным с патогеном. Кроме того, С1q может самостоятельно атаковать патоген различными способами [51].

Сергей Артурович Недоспасов и Дмитрий Владимирович Купраш уточняют, что факторы комплемента продуцируются клетками постоянно. Неактивный белок называется зимогеном. При контакте с антигеном С1q меняет свою конформацию, пространственное расположение частей молекулы белка со своими частицами С1r и С1s. Активация расщепляющих белки ферментов С1r происходит в результате конформационных движений коллагеноподобных тяжей С1q (стебли тюльпанов).

Таким образом, ключевым эпизодом для начала атаки на патоген является изменение пространственной конформации белка СК, необходимое для раскрытия активного центра фермента, пространственно обязательного совпадения молекул друг

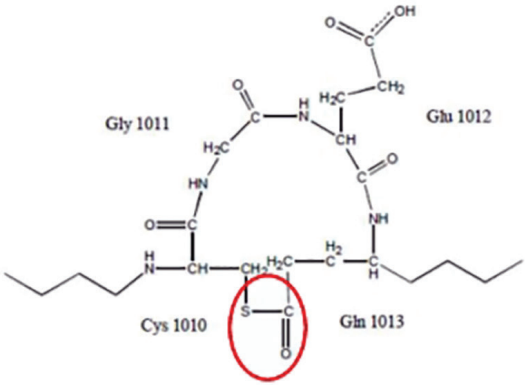


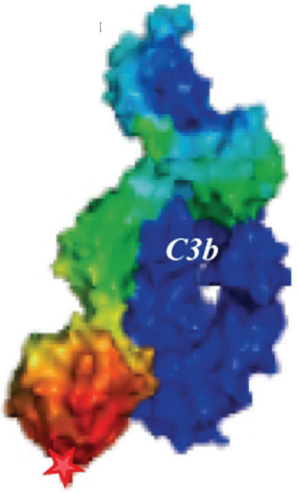
https://thepresentation.ru/medetsina/komplement-mezhkletochnye-prostranstva-zapolnennye-tkanevoy-zhidkostyu/download

с другом и инициации каскада биохимических реакций. А такое изменение конформации происходит в том числе вследствие контакта с вирусом [52].

Центральный участник всех каскадов комплемента белок С3 может активироваться патогенами напрямую, без С1 и без антител [53]. Этот самый агрессивный белок не активен, пока тиоэфирная связь внутри него закрыта и окружающие молекулы, в том числе воды, не могут туда проникнуть. При изменении конформации молекулы центр белка открывается, и молекулы воды проникают и расщепляют (путем гидролиза) тиоэфирную связь, при этом образуются активные компоненты С3а и С3b. Маленький фрагмент С3а принимает участие в привлечении в хемотаксисе иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления как анафилотоксин. Большой фрагмент С3b формирует комплекс с водой С3(-H_2O)Bb, превратившись в С3-конвертазу, активирующую следующие С3 белки [54].

И именно эта открывшаяся тиоэфирная связь становится тем активным центром, которым молекула С3b присоединяется к мембране патогена (оболочка вируса, клетки близлежащего микроорганизма, – к их гидроксильной группе ОН или аминогруппе NH_2) [55].





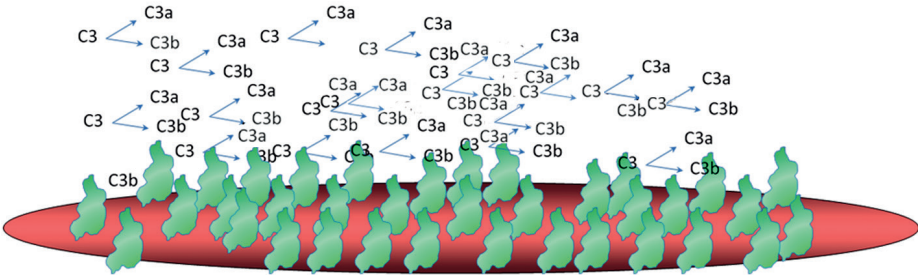
Тиоэфирная группа, образована Cys 1010 – Gln 1013.

В нативном С3 она спрятана глубоко в гидрофобный карман. В активизированном С3b она перемещается на поверхность молекулы и становится реакционноактивной, то есть способной вступить в реакцию (в виде ацилимидазолового промежуточного продукта, который существует около 100 микросекунд)

https://thepresentation.ru/medetsina/komplement-mezhkletochnye-prostranstva-zapolnennye-tkanevoy-zhidkostyu

Лавинообразный процесс образования С3b и С3а. Стабилизированные на поверхности микроорганизма молекулы С3b превращаются в новые ферменты конвертазы С3bBb, которые производят ещё больше С3b, которые снова фиксируются на мембране и так далее. Не стабилизированные (не прикреплённые к поверхности) молекулы С3b (в жидкой фазе) быстро разрушаются ферментами-протеазами. Молекулы С3а будут уходить вовне, играя роль анафилотоксина и привлечения иммунных клеток к очагу воспаления.

Математическая модель комплемента показывает, что распространение лавинообразной активации (цепная реакция) останавливается не в результате истощения каких-либо факторов комплемента, например, С3 или В. Главной причиной остановки взрыва является истощение поверхности, на кото-

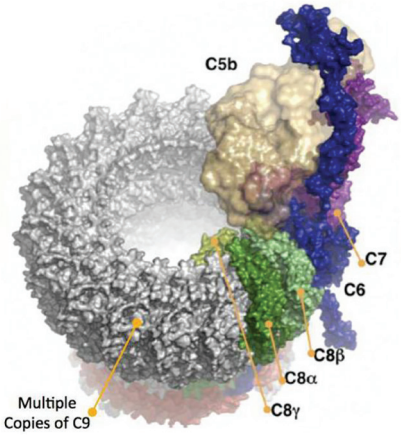


https://thepresentation.ru/medetsina/komplement-mezhkletochnye-prostranstva-zapolnennye-tkanevoy-zhidkostyu/downloa

рой зародилась и распространяется цепная реакция. Следовательно, реакция остановится только тогда, когда комплемент «выжжет» всю доступную незащищенную поверхность. Начавшись в одной точке поверхности (например, оболочке бактерии или вируса), комплемент химически преображает всю поверхность, без остатка (стратегия «выжженной земли») [56].

Рахим Мусаевич Хаитов пишет, что с белка С5 начинается формирование мощного повреждающего фактора – мембраноатакующего комплекса. Сначала C5bC6C7 фиксируется на мембране мишени, затем присоединяются С8, С9 компоненты [57]. Образовавшийся комплекс C5bC6C7 в мембране клетки присоединившийся С8 уже дает начало разрушению патогена.

Мембраноатакующий комплекс

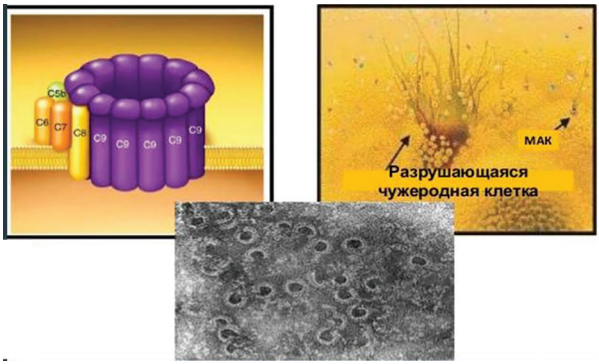


https://fb.ru/article/419117/sistema-komplementa-obschee-predstavlenie

Присоединение С9 к комплексу C5bC6C7C8 в 1000 раз усиливает разрушение клетки-мишени [58]. Образовавшийся мембраноатакующий комплекс C5bC6C7C8C9 про-

изводит формирование в липидном бислое мембраны клетки цилиндрических пор, что позволяет электролитам и воде проходить через нарушенную мембрану внутрь клетки и вызывать осмотический лизис клетки [59].

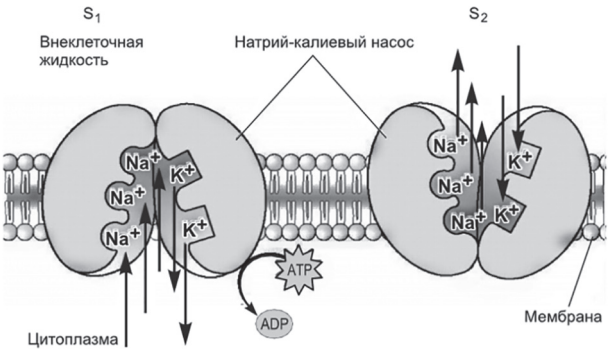
Мембраноатакующий комплекс



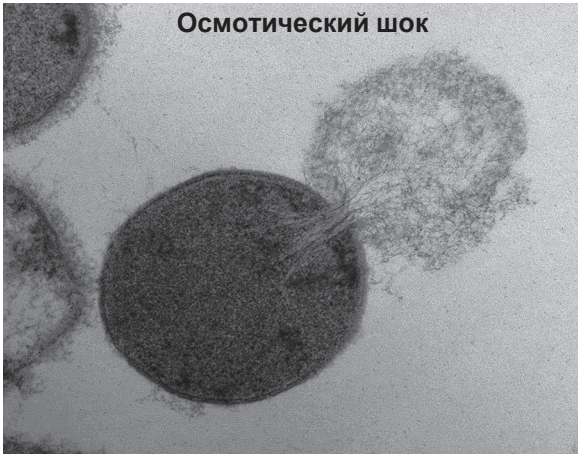
https://studfile.net/preview/16445532/page:3/

Что такое осмотический лизис? – В норме в клетках живого организма происходит постоянное выведение наружу 3 ионов Na^+ и взамен введение внутрь клетки двух инов K^+ Скорость переноса ионов калия, например, у бактерий – 100 000 000 в секунду только на один ионный канал одной клетки!

Энергозатраты при этом огромны. У человека, например, на работу перекачивающего через мембраны клеток ионы фермента Na^+/K^+ – АТФ-азы используется 50% энергии в покое каждый день [60]. *К слову сказать, мы всегда должны обеспечивать работу этих мембранных насосов кислородом, иначе энергия падает, работа ионных каналов «ослабевает», возникает синдром хронической усталости, на фоне ко-*



https://vuzdoc.ru/34438/estestvoznanie/diffuziya_transport_veschestv_kletochnye_membrany



https://phys.org/news/2013-01-quantifies-size-holes-antibacterials-cell.html?deviceType=mobile

торого расцветает любая болезнь.

При образовании множества пор в мембране клетки натрий стремительно возвращается обратно внутрь, следом за ионами натрия в клетку входит вода, осмотическое давление повышается, мембрана лопается и смертельная ситуация для бактерии описывается как осмотический шок [61], или взрыв. При этом неважно, какие агрессивные факторы производят перфорацию мембраны микроорганизма или прободение зараженной клетки макроорганизма – лизоцим, мембраноатакующий комплекс СК, химическое вещество, перфорины киллерных клеток или другие.

Итак, система комплемента есть эффективнейший элемент защиты человеческого организма. Для неё характерны:

1. Точность (±10 микрон).
2. Быстрота (10–30 секунд).
3. Агрессивность (стратегия «выжженной земли»).
4. Удовлетворительная безопасность для организма (живем пока).
5. Вездесущность (нет ни малейшего уголочка в организме, куда она не проникнет)
6. Прицельность атаки в пространстве и во времени. Хотя белки СК синтезируются в клетках дыхательного эпителия, секреторным белкам «приходит на помощь» СК циркулирующей в крови. Большинство белков комплемента крупнее альбуми-

на, следовательно, через стенку обычных кровеносных сосудов они не выходят. При изменении проницаемости кровеносных сосудов вблизи очага инфекции или повреждения именно здесь выходят белки комплемента и мгновенно запускают смертельную для микроорганизмов атаку [62]. Как уточняет Надежда Венедиктовна Шабашова, в процессе воспаления синтезируются простагландины, которые усиливают секрецию защитной слизи, способствуют повышению температуры тела и расширяют сосуды. Через расширенные сосуды в очаг воспаления еще больше проникает агрессивных белков СК, разрушающих патогены [63].

Кроме всего прочего, как сообщают Виталий Васильевич Зверев с соавторами, система комплемента, присоединяясь к поверхности патогенов опсонизирует их, привлекая фагоциты, которые уничтожают помеченных, фигурально выражаясь «чёрной меткой». Опсонин (от греческого *opsōneîn*, приготавливать для поедания) – любая молекула, облегчающая фагоцитоз частицы. Эту функцию выполняет C3b белок [64].

Нарушение порядка работы системы комплемента

Известно, что приём гормонов-глюкокортикостероидов снижает уровень комплемента и нарушает фагоцитоз [65]. Следовательно, это один из механизмов иммунодепрессивного действия преднизолона, дексаметазона, беклометазона, будесонида и пр. Антисекреторные и сосудосуживающие вещества также уменьшают защитное выделение слизи, содержащей СК и ослабляют защитную функцию слизистой.

Однако гораздо опаснее избыточный иммунный ответ СК в циркулирующей крови, который развивается при недостатке ингибиторов, приостанавливающих иммунный каскад этих

агрессивных белков. При блокировании ингибитора С1 аутоантителами (IgG) развивается приобретённый *аутоиммунный* ангионевротический отёк слизистых, в том числе дыхательных путей и кожи. Помимо комплементзависимой формы, ангионевротический отёк может иметь аллергическую природу. В этом случае он развивается по механизму гиперчувствительности 1 типа (опосредован антителами IgE). Аллергенами при этом чаще всего являются лекарственные препараты, пищевые аллергены, вещества яда жалящих насекомых [66].

Отсоединившиеся в результате каскадной реакции малые фрагменты молекул белков С3а, С4а, С5а являются анафилотоксинами, Они вызывают дегрануляцию тучных клеток, освобождение гистамина, серотонина и других веществ, увеличивают проницаемость капилляров [67]. Иногда они могут вызывать тяжёлую анафилактическую реакцию, шоковый синдром, подобный системной аллергической реакции с вовлечением антител IgE [68].

Крапивница может иметь аллергическую природу, если специфические IgE антитела, ассоциированные с тучными клетками, будут перекрестно связываться с антигенами, как это часто бывает в случае укуса насекомых или использования производных пенициллина. Особенно опасен приём аспирина или прочих нестероидных противовоспалительных препаратов, витаминов и других лекарств [69]. То есть, с одной стороны, противовоспалительные средства угрожают аутоиммунным повреждением собственных тканей, вызывая поражения дыхательной и других систем [70], а, с другой стороны, НПВП являются иммуносупрессорами антипростагландинового действия и ослабляют противоинфекционную эффективность белков системы комплемента [71]. Это может

привести к активации условнопатогенной флоры, всегда присутствующей в человеческом организме.

Анафилотоксины привлекают множество гранулоцитов (базофилы, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы), которые высвобождают агрессивные вещества гранул. Это полезно при адекватном ответе на вирусную или микробную инфекцию, однако при чрезмерном ответе способствует повреждению собственных тканей [72]. Причиной анафилактического шока чаще всего являются лекарственные препараты и пищевые продукты. Тучные клетки лёгких и кишечника, участвующие в анафилактическом шоке, преобразовавшись из базофилов циркулирующей крови, откладываются в подслизистом слое и живут до 40 суток, Они связаны с Т-лимфоцитами, содержат активные белковые субстанции, в том числе гепарин, хондроитинсульфат [73]. Тучные клетки выделяют гранулы с хемотаксическим фактором для эозинофилов [74]. Привлекаемые анафилотоксинами эозинофилы могут спровоцировать эозинофильную болезнь лёгких, или синдром Лёффлера, который, по определению Гевина Спикетта, автора оксфордского справочника по иммунологии, возникает в ответ на лекарственные средства или паразитарные внедрения, если это не редкий идиопатический вариант болезни [75].

И действительно, Эльдар Хусеевич Анаев и Александр Григорьевич Чучалин сообщают, что при данном процессе в жидкости бронхоальвеолярного лаважа наблюдается повышение количества эозинофилов. Простая лёгочная пневмония, или синдром Лёффлера, сопровождается небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями, умеренной эозинофилией в общем анализе крови и завершается самопроизвольным выздоровлением. Рентгенологически отмечаются мигрирующие летучие лёгочные инфильтра-

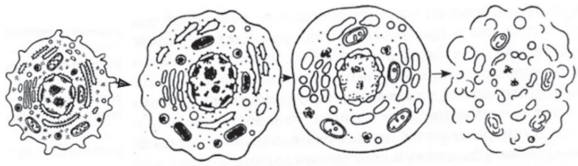
ты. МСКТ выявляет транзиторные и мигрирующие узелки с венчиком вокруг участков «матового стекла», преимущественно по периферии средних и нижних отделов лёгких (симптом «венца»). Наиболее часто лекарственную эозинофилию вызывают антибиотики, противомикробные и противоопухолевые средства, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты и психотропные средства. Эозинофильная лекарственная реакция может сочетаться с пневмонитом, обструктивным бронхиолитом, лёгочным фиброзом, интерстициальным нефритом, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожной сыпью, синдромом Стивенса-Джонсона. Возможно поражение сердечной мышцы. Эта гиперчувствительная реакция, если не проходит сама, хорошо поддается лечению глюкокортикостероидами [76].

Мембраноатакующий комплекс C5bC6C7C8C9 может повреждать собственные клетки организма хозяина, однако его агрессивность удерживают блокирующие вещества, растворенные в крови, в том числе липопротеины низкой плотности ЛПНП [77].

Вспомним по ходу размышления, что повышение холестерина ЛПНП западными фармакологами объявили вредным, якобы ускоряющим атеросклероз, и для его снижения некоторые источники понуждают миллионы людей принимать статины [78]. *Однако кардиологи и фармакологи не обращают внимания, ПОЧЕМУ на текущей неделе повысились цифра холестерина ЛПНП у данного пациента? Может быть, это был компенсаторный всплеск концентрации ради блокирования аутоиммунной активности СК?* Приём же статинов может привести к прекращению блокады агрессивного мембраноатакующего комплекса и выраженному повреждению собственных тканей в виде боли в горле, интерстициального заболевания лёгких,

особенно при длительном применении статинов, может вызвать крапивницу, кожный зуд, сыпь, выпадение волос, ангионевротический отёк, буллезную сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз [79].

Гибель клетки некрозом



Некроз – это неестественная, насильственная смерть клетки под действием сильных повреждающих факторов.

При некрозе происходит: нарушение целостности мембран органоидов, нарушается ионный обмен, набухание органелл, нарушается синтез веществ, деградация ДНК, активация лизосомальных ферментов, лизис клетки, содержимое клетки выливаясь в межклеточное пространство повреждает соседние ткани – т.е. развивается вокруг воспалительный процесс.

https://theslide.ru/uncategorized/osnovy-tsitologiidlya-studentov-i-kursa-lechebnogo

Вот на текущей неделе, когда я пишу эти строки, один профессор обрадовался, сказав мне, что снизил холестерин. Он тут же получил такую тяжёлую аллергическую реакцию, что пришлось принимать преднизолон. И с чего вдруг от статинов ожидают продления жизни? Как бы не пострадать от этих ненужных субстанций. Вообще некоторые наши учёные свято верят в «западную» медицину. Зачем в неё верить? – Давайте делать свою, русскую.

Очень важен баланс ингибиторов, останавливающих атаку СК. Если их недостаточно, гиперактивация СК может привести даже к таким тяжёлым заболеваниям, как слепота [80]. *Надавно один врач привился экспериментальной жидкостью, называемой «коронавирусной вакциной», и ослеп на оба глаза. Тяжело об этом писать. И пишу я лишь с надеждой, что кого-то смогу остановить от излишнего использования мало изученных субстанций.*

Конечно, иногда, по жизненным показаниям, синтетические средства нужны. Вынужденно используются такие активаторы системы комплемента как рентгеноконтрастные вещества, сосудистые протезы, нейлоновые и целлофановые компоненты медицинских приборов, которые могут вызвать анафилактический шок [81]. В то же время, по мнению Елены Евгеньевны Лесиовской, мягкие стимуляторы системы комплемента безопасны, тем более, что многие из них являются пищевыми растениями. Это арника, базилик, листья жень-шеня, мальва лесная, чабер, эстрагон [82].

Но говоря о защитных белках системы комплемента, мы приходим к выводу, что если в секреторных жидкостях снаружи эпителиального покрова большая концентрация их полезна, то гиперактивация их внутри сосудистого русла опасна.

2.5. Интерфероны

Интерфероны – это группа биологически активных белков, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты.

Интерфероны продуцируют практически все клетки человеческого организма в ответ на появление вирусов, бактерий и грибков, а также опухолевых клеток. Они относятся к цитокинам, молекулам, передающим информацию о вторжении чужеродных агентов и одновременно принимающих участие в уничтожении этих агентов [83]. Владимир Тимофеевич Пальчун сообщает, что клетки небных миндалин синтезируют интерфероны с широким спектром противовирусного действия [84].

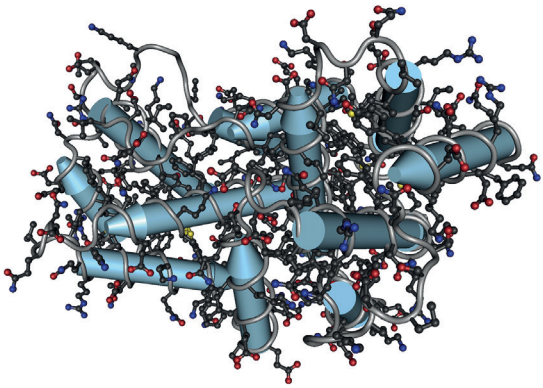
Они образуются в пораженных клетках и распространяются на окружающие непоражённые клетки, давая защиту от раз-

ных вирусов, настоящих и будущих, не только от уже проникших. Выделяют эти цитокины почти все виды клеток человека, особенно клетки слизистых оболочек. Выработка интерферонов происходит после связывания и узнавания чужеродных агентов рецепторами через образы патогенности PAMP в первые часы контакта. Пик выработки интерферонов наступает в течение первых 6–12 часов [85].

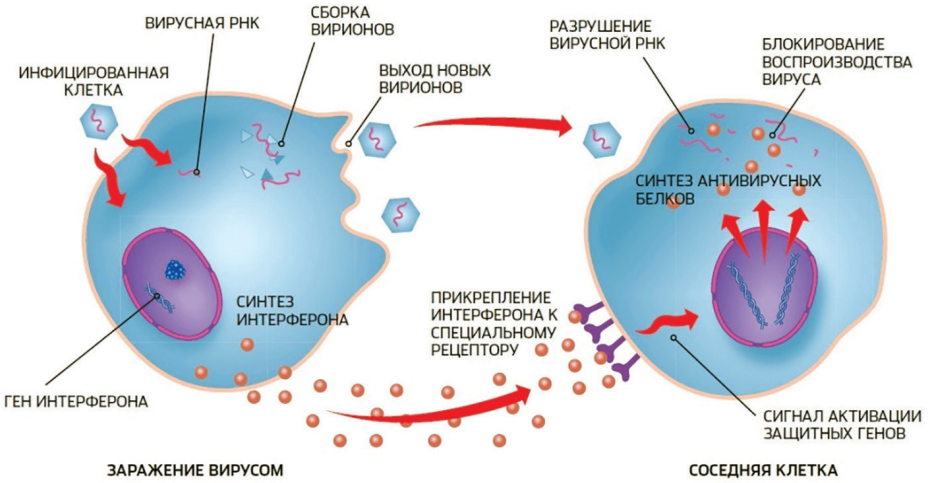
Интерферон секретируется во внеклеточную жидкость и через рецепторы действует на соседние клетки, одновременно вырабатываются другие белки, которые повышают сопротивляемость клетки, проконтактировавшей с чужеродным агентом. Возможен перенос таких протеинов на соседние клетки, не контактирующие ни с индуктором, ни самим интерфероном [86].

В носоглотке здорового человека без вреда для здоровья хозяина находится нормальная микрофлора, включающая стрептококки, стафилококки, неиссерии, фузобактерии, бактероиды, дифтероиды, гемофильную палочку, кандиды, актиномицеты и другие микроорганизмы [87]. Бактерионосительству сопутствует здоровое вирусоносительство аденовирусов, риновирусов, респираторно-синцитиальных вирусов [88] и т.д. Таким образом, постоянно присутствующее на слизистых дыхательных путей носительство микробов и вирусов стимулирует эпителиальные клетки

Интерферон



https://med-antibiotiks.com/instrukctions/chto-predstavlyayut-soboj-protivovirusnye-antibiotiki/



http://www.vsegdazdorov.ru/ORVI_novie/?pm_source=rian.ru&pm_block=none&pm_position=0

к выделению небольшого фонового количества интерферона, препятствующего развитию ОРЗ.

Вирус это информация, он не имеет своих органов размножения, напоминает Маргарита Яковлевна Малахова [89].

Отсутствие аппарата размножения – это «слабое место» вирусов. Они должны использовать метаболическую машину клетки для создания своих копий. И тут «для вируса возникает проблема». В самой клетке ферменты копирования ДНК нужны только во время деления. В остальное время эти ферменты не синтезируются. В результате вирусы могут заражать только регулярно делящиеся клетки. В блокировании клеточных процессов, необходимых для размножения вируса, и состоит эффект интерферона. В качестве признака вирусной инфекции используется появление в клетке вирусного наследственного информационного материала в виде ДНК или РНК. Эти признаки вирусной инфекции распознаются рецепторами клеток макроорганизма.

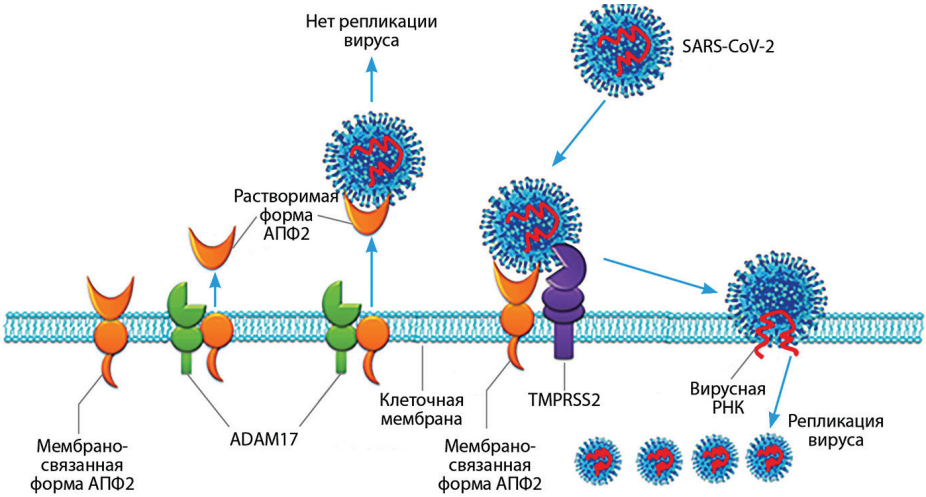
Рецепторы запускают каскад реакций, в клетке блокируется ряд функций, и вирус уже не воспроизводится, а клетка ещё

https://ropren.ru/gepatit-v-infektsiya-veka/

живёт некоторое время. Одновременно синтезируется вещество интерферон, которое, попав в соседние клетки, переводит их в такое же устойчивое к вирусной инфекции состояние. Интерферон работает 5–6 дней, после чего в защиту вступают обученные лимфоциты и синтезированные за это время специфические к актуальному штамму антитела IgM и IgA [90].

Ещё интерфероны активируют популяцию естественных киллерных клеток, которые тоже уничтожают инфицированные вирусом клетки [91] и привлекают макрофаги, также фагоцитирующие их [92]. Они стимулируют В1-лимфоциты к постоянной фоновой секреции естественных антител (неспецифических) IgM, IgA, IgG для защиты слизистой от самых разных патогенов [93].

Система интерферона не имеет ни специализированных клеток, ни органов, она существует в каждой клетке, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и выведения чужеродной генетической информации



https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12501

(нуклеиновой кислоты). Именно это позволяет ей активно влиять на весь каскад защитных реакций организма – фагоцитоз, воспаление. Основные эффекты интерферона можно подразделить на противовирусные, антимикробные, иммуномодулирующие, противоопухолевые, радиопротективные и др. К возбудителям, стимулирующим образование интерферона, относятся также опухолевые, вирустрансформированные, вирусиндуцированные и даже незаражённые чужеродные клетки [94].

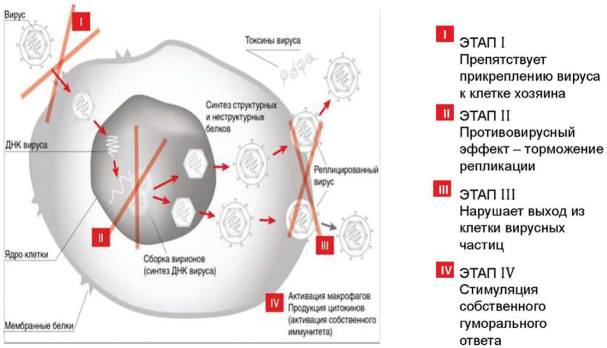
Нарушения в системе интерферона

В целом от скорости включения системы интерфероногенеза в процесс антивирусной защиты организма зависят течение и исход заболевания. Отсроченная или сниженная продукция собственного интерферона может привести к хронизации заболевания или к злокачественному прогрессированию вирусной инфекции вплоть до летального исхода.

Нарушение синтеза нормальных интерферонов и появление в крови патологических интерферонов подчас становятся пусковым механизмом развития различных заболеваний – аллергиче-

ских, аутоиммунных, тяжелых вирусных инфекций и онкологических заболеваний. К нарушению приводят: гипервитаминоз А, прием гормонов (гидрокортизон, эстрадиол), антиметаболитов, антибиотиков, препараты, подавляющие образование интерферона (винкристин, колхицин, цитохолазин В) [95].

Противовирусные эффекты интерферонов



https://ppt-online.org/469750

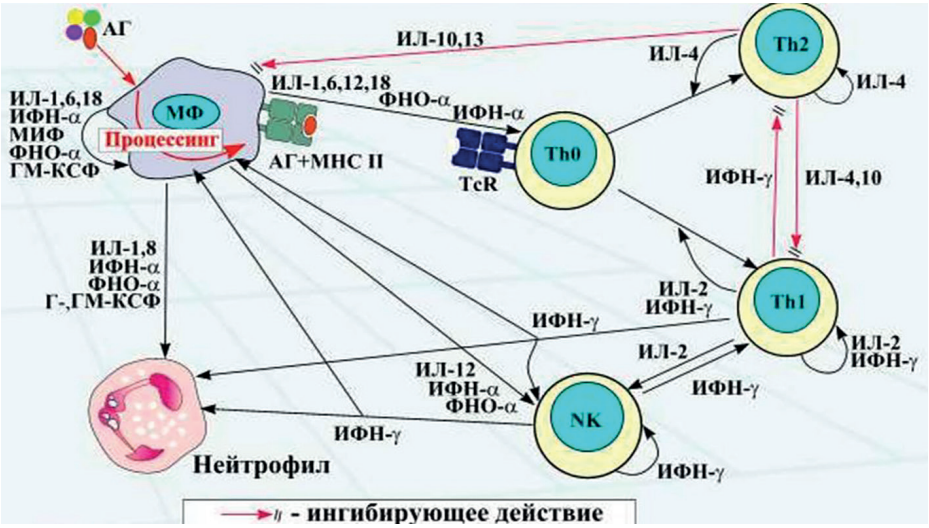
Что же касается препаратов интерферона, следует учесть, что многие из них являются взаимозаменяемыми, обладая близкими, а иногда сходными антивирусными эффектами. Это даёт врачам возможность выбора того или иного препарата [96]. Но, к сожалению, большие дозы интерферонов всех типов оказывают подавляющее воздействие на продукцию антител на ранних этапах антителогенеза [97].

Александр Иванович Венгеровский указывает, что современные рекомбинантные интерфероны, (полученные методом генной инженерии – ГМО), действительно активируют противовирусный иммунитет и обладают противоопухолевым действием. Однако в высоких дозах после инъекций они могут оказывать побочное действие. – Гриппоподобный синдром: у больных проявляется высокая температура, озноб, головная боль, боль в глазах, суставах и мышцах, тошнота, рвота, диарея. При длительной терапии может нарушаться костномозговое кроветворение (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), возникают слабость, сонливость, судороги, спутанность сознания, ухудшается зрение. Интерферон может вызвать аритмию, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, ау-

тоиммунный тиреоидит, может нарушать половые функции и т.д. [98]. Впрочем, довольно часто повреждающий эффект лекарств от дозы не зависит, как говорилось выше в разделе 2.3, и такие исходы бывают самыми тяжёлыми. Множественность поражений органов и систем генномодифицированным интерфероном обусловлена разнообразием влияния цитокиновых сетей, в том числе интерфероновых, выполняющих регуляторные функции в организме. Проблема в том, что интерферон регулирует размножение и созревание иммунных клеток и взаимодействие между ними через рецепторы-посредники.

Неудачи интерфероной терапии могут быть связаны с появлением в организме антиинтерфероновых антител, вырабатывающихся в ответ на введение препаратов интерферона. Это обнаруживается лабораторными методами [99]. Искусственно созданные интерфероны являются чужеродными для организма и, совершенно естественно, что иммунная система их удаляет.

Учёные США уже к сентябрю 2020 года зафиксировали много тяжёлых случаев развития ковид-19 вследствие возникающей



https://ppt-online.org/755414

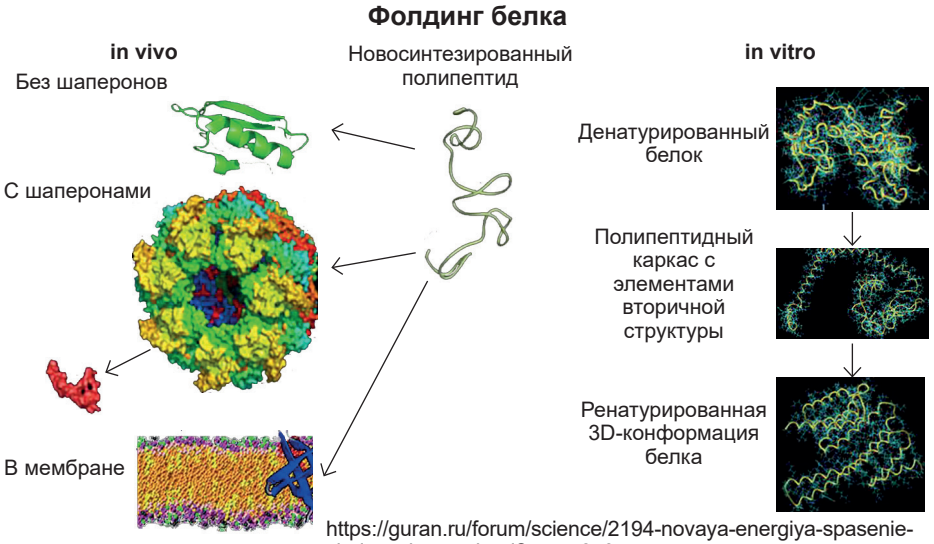
аутоиммунной патологии на антиинтерфероновые антитела. Причины назывались разные, в том числе и генетические нарушения, однако у здоровых людей антиинтерфероновые антитела находили лишь в 0,33% случаев, а количество тяжёлой аутоиммунной реакции при ковид-19 достигало 10% среди пациентов [100]. Между тем в ВОЗовском исследовании Solidarity 28-дневная летальность в группе лечения ковид-19 интерфероном оказалась на 16% выше, чем в группе контроля [101].

Почему попытка лечить искусственным интерфероном оказалась столь небезопасной?

Обратимся к настольной книге всех биохимиков и молекулярных биологов, учебнику Альберта Ленинджера «Биохимия» в последней версии 2020 года. Вспоминая обсуждаемое нами выше, учёные здесь тоже рассуждают о том, что все молекулы живого организма имеют расположенную особым образом стереохимическую структуру в виде пространственной конформации. И что интересно, биомолекулы образуют пары, например заслонённая и заторможенная, благодаря вращению вокруг связи С-С атомов водорода Н. Происходят быстрые взаимопревращения пары конформеров миллионы раз в секунду друг в друга так, что отделить один конформер от другого невозможно. В таких непредсказуемых условиях молниеносных изменений протекают все биохимические реакции. Всякий белок живого организма, рецептор, антиген, гормон имеет активную форму, либо правовращающую D либо левовращающую L. В естественном виде в клетке они синтезируются таким образом, что соответствуют стереоспецифичности других молекул живой клетки. Например, все аминокислоты в составе белков присутствуют в виде L-изомеров, а глюкоза встречается только в виде D-изомера. Напротив, при лабораторном синтезе образуется смесь из L- и D-изомеров [102].

Вдобавок к этому огорчающему благородных Энтузиастов обстоятельству, скучные Консерваторы могут сомневаться во многих других аспектах полезности препаратов интерферона. Особенно это касается позиции молекулярной биологии. Например, Александр Николаевич Огурцов пишет, что синтезируемые в клетке цепи аминокислот представляют собой как бы полностью развернутые белковые молекулы. Для того, чтобы белок приобрёл присущие ему функциональные свойства, цепи должны определенным образом *свернуться* в пространстве, сформировав функционально активную (*нативную*) структуру. В 1968 г. Сайрус Левенталь представил единственную возможность из возможных конформаций для цепи белка в 100 аминокислотных остатков непостижимой цифрой из 10^{100} возможных. И белковые инженеры сталкиваются с большими проблемами при создании новых лекарств, содержащих белок. А в живом организме правильное сворачивание белка контролируют белки теплового шока, шапероны.

Между тем в клетке белки постоянно сворачиваются и разворачиваются вследствие транспорта веществ, потому что в свер-



https://guran.ru/forum/science/2194-novaya-energiya-spasenie-chelovechestva.html?start=670

нутом виде они не могут проходить через мембраны, например, митохондрий или эндоплазматической сети, где происходит синтез множества веществ. И здесь работа шаперонов необходима. Таким образом, внутри клетки постоянно происходит процесс денатурации, разворачивания белка и фолдинга, сворачивания белка, то есть принятия конформационно правильной функционально активной нативной структуры [103].

Интерфероновая сеть клетки тесно связана с митохондриальной сетью. Что касается антивирусного ответа, то важную роль в нем играют молекулы, которые называются MAVS (mitochondrial antiviral signalling, митохондриальная противовирусная сигнализация), они находятся на поверхности митохондрий и служат платформой для сбора компонентов (адаптерные белки, запускают сигнальные пути) иммунного ответа, прежде всего связанного с продукцией интерферонов и активацией воспалительных путей [104].

Защищённые шаперонами макроорганизма хозяина нативные белки эффективно выполняют свою функцию, в то время как искусственно синтезированные субстанции, или генноинженерно приспособленные идеально «подогнать», применить без разрушительных побочных эффектов, пока малодостижимо. Если с рекомбинантным инсулином наука продемонстровала успехи, то с интерферонами пока не получилось. Посему белки рекомбинантных интерферонов дают очень много осложнений, особенно если их вводят непосредственно в кровь, минуя защитную биопленку слизистых.

http://900igr.net/kartinka/bez_uroka/belki-nukleinovye-kisloty-81136/renaturatsija-protsess-obratnyj-denaturatsii-pri-kotorom-belki-16.html

В целом ситуация с фармаковоз-

действием на иммунную систему приводит на ум образы из сказок: дровосек топором успешно рубит деревья или дрова, однако если дать ему для ремонта компьютер... результат будет плачевным. Точно также и биг фарма трудится как папа Карла, денно и нощно, только Буратино никак не оживает.

Для оживления «деревянной ситуации» в аллопатии, скорее всего, нужны представители растительного мира. По мнению Елены Евгеньевны Лесиовской при нарушении выработки интерферона гораздо безопаснее использовать мягкие средства: адаптогены, особенно родиолу розовую; астрагалы, траву; исландский мох, слоевища; подорожники, листья; стручки фасоли и другие лекарственные растения [105].

Собственные мысли автора выделены курсивом. Уважаемому читателю на многие вопросы лучше иметь свое личное мнение.

Основная литература

1. Кунельская Н.Л., Артемьева-Карелова А.В. Мукоактивные средства во врачебной практике. Лечебное дело, 3. – 2013.

2. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 616.

3. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс. Ч. 1. Теоретична медицина, 7 (34), 2011.

4. Полякова В.А. Разработка, синтез и анализ антибиотической активности структурных модификаций пептидов семейства кателицидинов Санкт-Петербург, 2018. – СС. 14-21.

https://dspace.spbu.ru/bitstream/11701/12838/1/st058572.pdf

5. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 60-61.

6. Дудникова Э.В., Бадьян А.С. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению. Медицинский вестник юга России, 2015.

https://cyberleninka.ru/article/n/rol-defenzinov-v-razvitiii-patologicheskogo-protsessa-novye-podhody-k-diagnostike-i-lecheniyu

7. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами. 2012, том 15, No 2,ч.3 (58) 320 Таврический медико-биологический вестник. http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/45235/70-Mamchur.pdf?sequence=1

8. Полякова В.А. Разработка, синтез и анализ антибиотической активности структурных модификаций пептидов семейства кателицидинов. – СПб, 2018. – С. 17.

9. Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Шабанов П.Д. Противомикробное и противовирусное действие дефензинов человека: Патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии. Научные обзоры. 2016/14/2 Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.

file:///C:/Users/%D0%90%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D1%80/AppData/Local/Temp/protivomikrobnoe-i-protivovirusnoe-deystvie-defensinov-cheloveka-patogeneticheskoe-znachenie-i-perspektivy-primeneniya-v-lekarstvennoy-terapii.pdf

10. Дудникова Э.В., Бадьян А.С. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению. Медицинский вестник юга России, 2015. – С. 11.

11. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс. В 5 частях. Теоретична медицина, 2011-2012.

https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-1

12. Харкевич Д.А. Фармакология : учебник. – М., 2021. – С. 464.

13. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М., 2019. – СС. Б-595, 707.

14. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – М., 2020. – СС. 87, 440, 878, 975.

15. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал), 2013, №4.

16. Келл Дуглас, Найден Евген, Преториус Тереза. Биология лактоферрина, железосвязывающего белка, который может помочь защититься от виру-

сов и бактерий. Frontiers in Immunology, May, 2020. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01221/full

17. Суховских А.В. Функциональная роль протеогликанов при раке предстательной железы человека. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

18. М.С. Терехова с соавт. Доклады национальной академии наук Беларуси. – 2018. – С. 189.

19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2019. – С. 712.

20. Зверев В.В., Мальцев В.Н., Пашков Е.П. Медицинская микробиология и иммунология: Учебник. – М., 2014. – С. 164.

21. Кнунянц И.Л. Большой энциклопедический словарь. Химия. – М., 1998. – С. 428.

22. Клячко Н.Л., Казанков Г.М. Механизмы ферментативного катализа. Химфак МГУ им. М.В.Ломоносова. – СС. 95-97.

23. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. – М., 1980. Т. 2. – С. 216.

24. Клячко Н.Л., Казанков Г.М. Механизмы ферментативного катализа. Химфак МГУ им. М.В.Ломоносова. – СС. 97-99.

25. Панченков Г.М., Лебедев В.П. Химическая кинетика и катализ – М., 1985. – С. 506.

26. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению kalyuzhin@list.ru "Эффективная фармакотерапия. Педиатрия" №1 (14).

27. Свистушкин В.М., с соавт. Журнал "Медицинский совет" №16/2020 DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-50-55

https://remedium.ru/doctor/otorhinolar/Upravlenie_biotsenozom_v_terapii_infektsionno_vospalitelnykh_zabolevaniy_glotki/

28. Калюжин О.В. Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизоцима: от механизмов к фармакологическому применению kalyuzhin@list.ru "Эффективная фармакотерапия. Педиатрия" №1 (14).

29. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. – М., 1980. Т. 1. – СС. 334-335.

30. Кукес В.Г., Сычев Д.А. (и др.). Клиническая фармакология : учебник. – М., 2021. – С. 138.

31. Огурцов А.Н. Введение в молекулярную биофизику. Учеб пособие.– Харьков, 2011. – С. 13.

32. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер. с англ. В.В.Меньшикова. – М., 2013. – С. 406.

33. Клесов А.А. Ферментативный катализ, часть 2. Учеб. Пособие. – М., 1985. – С 199.

34. Актуальные вопросы ветеринарной биологии №2 (18), 20134. file:///C:/Users/%D0%90%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D1%80/AppData/Local/Temp/kristallizatsionnaya-otsenka-izmeneniya-konformatsionnyh-svoystv-syvorotki-krovi-pod-vliyaniem-nizkointensivnogo-lazernogo-izlucheniya.pdf

35. https://www.ugmk-clinic.ru/article/articles/rentgenologicheskoe-obsledovanie-vred-ili-polza/

36. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер. с англ. В.В.Меньшикова. – М., 2013. – С. 405.

37. Белоусов Ю.Б. Избранные лекции по клинической фармакологии.– М., 2016. – С. 472.

38. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства : Клинико-фармакологический справочник практического врача. – М., 2007. – С. 243, 247, 250; Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М., 2019. – С. Б-567.

39. Кузнецова О.Ю., Лесняк О.М., Фролова Е.В. Общая врачебная практика : национальное руководство : в 2 т. –М., 2020. Т. 2– С. 618.

40. Белоусов Ю.В. Клиническая фармакология : национальное руководство / под ред. Ю.В. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. – М., 2014. – С. 791.

41. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – М., 2020. – С. 1175.

42. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – М., 2020. – С. 763.

43. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – М., 2020. – С. 813.

44. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – М., 2010. – С. 912.

45. Большая российская энциклопедия лекарственных средств. - М., 2002. Т. 2 – С. 393.

46. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – М., 2020. – С. 746.

47. Кузнецова О.Ю., Лесняк О.М., Фролова Е.В. Общая врачебная практика : национальное руководство : в 2 т. –М., 2020. Т. 2 – СС. 618, 627 633.

48. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. Т 3. – СПб, 2020. – С. 24.; Т. 1, 2019. – С. 111.

49. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. – М., 2020. – С. 23.

50. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – С. 39.

51. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 63-65, 72.

52. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 180,186.

53. Свердлов Ю.С. Под редакцией проф. Г.В. Порядина. Медиаторы воспаления. Методическая разработка для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов. – Москва, 2006.

54. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 184.

55. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 66.

56. https://thepresentation.ru/medetsina/komplement-mezhkletochnye-prostranstva-zapolnennye-tkanevoy-zhidkostyu/download

57. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2021. – СС. 65-67.

58. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 190.

59. Решетникова Л. К. Иммунология. Учебное пособие. – Благовещенск, 2019. – С. 23.

60. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.1. : Основы биохимии, строение и катализ / пер. с англ. – М., 2020. – СС. 563, 576.

61. https://dic.academic.ru/dic.nsf/dic_microbiology/772/осмотический

62. https://thepresentation.ru/medetsina/komplement-mezhkletochnye-prostranstva-zapolnennye-tkanevoy-zhidkostyu/download

63. Шабашова Н.В. Современная иммунология для практического врача. СПб., 2020. – С. 37.

64. Зверев В.В., Быков А.С. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Учебник - М., 2016. – С. 291.

65. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – С. 170.

66. https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyy-immunitet-mehanizmy-realizatsii-i-patologicheskie-sindromy-chast-3

67. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2021. – С. 68.

68. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 82.

69. Рёкен М., Греверс Г., Бурдгоф В. Наглядная аллергология. Пер. с англ. – М., 2020. – С. 126.

70. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: Учеб. пособие / – М., 2018. – СС. 118-123.

71. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2019. – С. 169.

72. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – СС. 37-42.

73. https://ppt-online.org/494470

74. https://present5.com/vidy-zashhita-organizma-ot-patogennyx-faktorov-s-izvestnoj/

75. Спикетт Гэвин. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник. Пер с англ. под ред. Н.И. Ильиной. – М., 2022. – С. 376.

76. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии. Пульмонология, №4, 2012.

77. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 190.

78. Шляхто Е.В. Кардиология : национальное руководство. – М., 2021. – СС. 269-271.

79. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. – М., 2020. – С. 153.

80. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 191.

81. https://ppt-online.org/494470

82. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. Т 1. – СПб., 2019. - С. 111.

83. Шабашова Н.В. Фундаментальные основы врожденного иммунитета : учебно-методическое пособие. – СПб., 2019. – С. 33.

84. Пальчун В.Т. Оториноларингология : национальное руководство. – М, 2020. – С. 52.

85. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 239-241, 378.

86. Вавиленкова Ю.А. Вестник Смоленской государственной медицинской академии ·№2·2012 Современные представления о системе интерферона.– С. 76.

87. Алан Г. Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер с англ. В.В. Меньшикова. – М., 2013. – С. 1131.

88. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней (в 2 т.) Т. 1 – М., 2019.

89. https://present5.com/virusy-transfery-profilaktika-prof-m-ya-malaxova-sankt-peterburgskaya/

90. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний / А.А. Романюха. – М., 2015. –СС. 35-36.

91. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 156-157.

92. Вавиленкова Ю.А. Вестник Смоленской государственной медицинской академии•№2•2012 Современные представления о системе интерферона.– С. 76.

93. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2021. – СС. 73, 170-171.

94. Вавиленкова Ю.А. Вестник Смоленской государственной медицинской академии•№2•2012 Современные представления о системе интерферона. – СС. 75-76.

95. Вавиленкова Ю.А. Вестник Смоленской государственной медицинской академии•№2•2012 Современные представления о системе интерферона. – С. 79.

96. Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И., Шульженко А.Е. Иммунотерапия. Руководство для врачей. - М., 2018.

97. Вавиленкова Ю.А. Вестник Смоленской государственной медицинской академии•№2•2012 Современные представления о системе интерферона. – С. 78.

98. Венгеровский А.И. Фармакология : учебник. – М., 2020. – СС. 746-748.

99. https://medtestlab.ru/katalog-analizov/intron-opredelenie-nejtralizujushhih-antitel/

https://helix.ru/kb/item/20-108

100. https://www.science.org/content/article/hidden-immune-weakness-found-14-gravely-ill-covid-19-patients

101. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1

102. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.1. : Основы биохимии, строение и катализ / пер. с англ. – М., 2020. – СС. 38-39.

103. Огурцов А.Н. Введение в молекулярную биофизику. Харьков, 2011. – СС. 85-95.

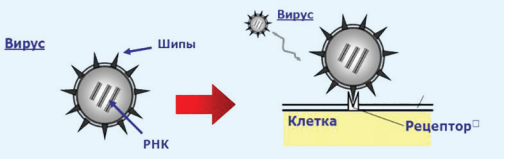
104. Кнорре Д.А., Фенюк Б.А., Попова Е.Н., Лямзаев К.Г., Черняк Б.В. Структура и функции митохондрий. – 2020. – С. 110.

105. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. Т 1. – СПб, 2019. – С. 111.

Третий барьер защиты. Пентраксины. Температура

3.1. Белки острой фазы воспаления

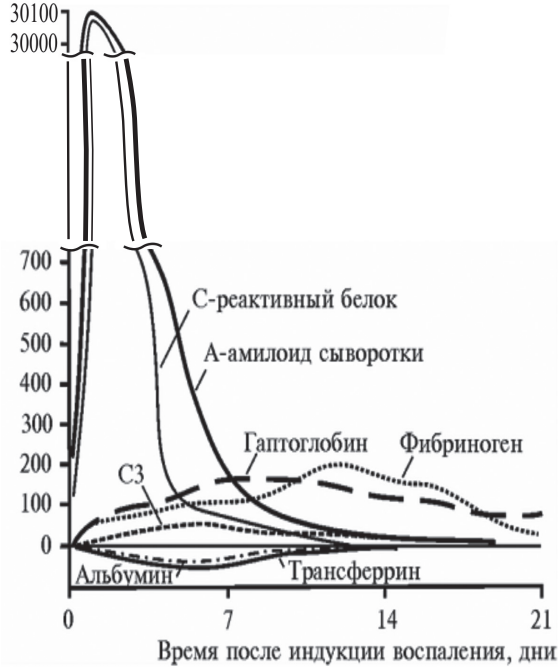
Поговорив о первом и втором барьерах снаружи слизистой дыхательных путей, мы переходим к третьему барьеру на пути вирусов в человеческий организм – противостоящим им белкам внутри сосудистого русла, в циркулирующей крови. Здесь также встречаются белки, описанные ранее – система комплемента, лактоферрин, интерферон и др. Но вызывают глубочайший интерес белки острой фазы воспаления, называемые пентраксинами, молниеносно реагирующие на появление опасности в первые часы столкновения с угрозой и способные соединяться с поверхностными гликопротеинами (углевод+белок) вирусов [1].



Обычно, вирусы заражают здоровую клетку с помощью шипов, которые прикрепляются к рецептору, внедряются в мембрану и РНК вируса входит в клетку

http://www.myshared.ru/slide/66132/

Вообще гликопротеиновые шипы вирусов существуют для фиксации на



https://gemato.ru/analiz-krovi/crb.html

рецепторах клеток макроорганизма [2]. Лишь после закрепления на поверхности клетки вирус может проникнуть внутрь при помощи самой жертвы-клетки (как это ни странно выглядит, но у микромира свои законы).

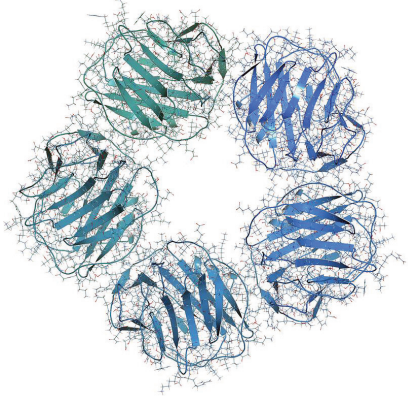
Для защиты макроорганизма в крови всегда присутствует фоновая, или базовая концентрация С-реактивного белка (СРБ) не более 4 мг/л [3]. Основная функция СРБ – быть физиологическим «веником» и осуществлять самоочистку внутренней среды организма от продуктов распада собственных клеток. СРБ активизирует каскад белков системы комплемента, который уничтожает ненужное и подозрительно чужое, изменённое свое. [4]

При воспалении рост концентрации пентраксинов может достигать 10 000 за первые 2–3 суток болезни. Больше всего, в несколько тысяч раз, вырастают концентрации С-реактивного белка и А-амилоида сыворотки крови. Белки острой фазы воспаления фактически воспроизводят функции антител, которые появятся лишь в конце недели болезни. Тогда концентрация этих пентраксинов падает до фоновой нормы, и в действие вступают появившиеся специфические антитела [5].

Функция пентраксинов – опсонизировать, ставить «чёрную метку» на чужеродные агенты, подготавливая их к уничтожению

[6]. Белки острой фазы воспаления представляют собой пентамеры, состоящие из 5 одинаковых субъединиц [7]. Своей пятеричностью они похожи на антитела IgM.

Пентраксины

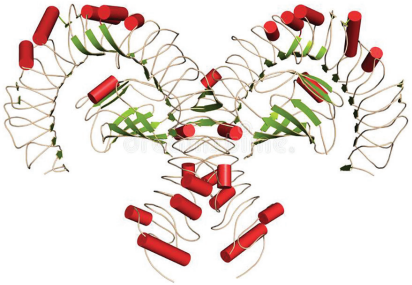


https://fineartamerica.com/featured/c-reactive-protein-molecule-molekuulscience-photo-library.html

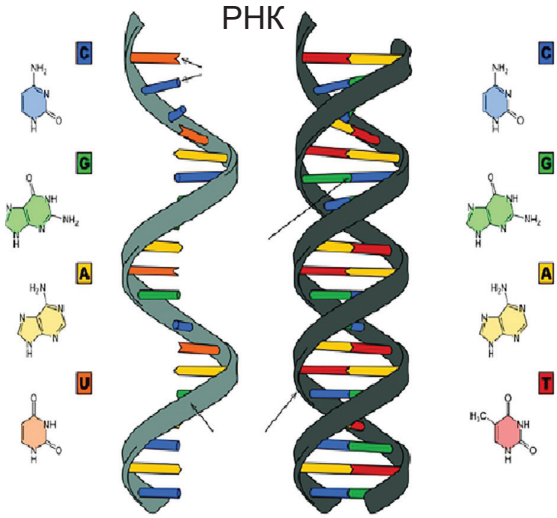
В первую очередь нас интересует защитная роль эпителия дыхательной системы и кишечника, так как человек ежедневно и ежечасно вдыхает вирусы, многие из них живут в дыхательной системе постоянно. И заглатываются, попадая в желудочно-кишечный тракт с отделяемым носоглотки и слюной во время еды. Эпителиальные клетки выставляют на мембране различные рецепторы, узнающие образы патогенности вирусов, в их числе толл-подобные рецепторы TLR (Toll-like receptors).

На мембранах клеток выставлены также рецепторы для передающих сигналы клеткам цитокинов. В ответ на контакт с патогенами эпителиальные клетки активируются и приобретают свойства иммунных, типа макрофагов, секретируют цитокины – интерлейкины 1, 6, фактор некроза опухолей ФНО-α, даже приобретают способность к фагоцитозу [8]. Цитокины – это информационные молекулы, передающие клеткам информацию и циркулирующие в крови и внеклеточной жидкости (от греч. kytos – вместилище, клетка, kinesis – движение). Процесс идёт следующим образом. Например, TLR 3 распоз-

Толл-подобный рецептор



https://ru.dreamstime.com/иллюстрация-штока-tlr-image87590972



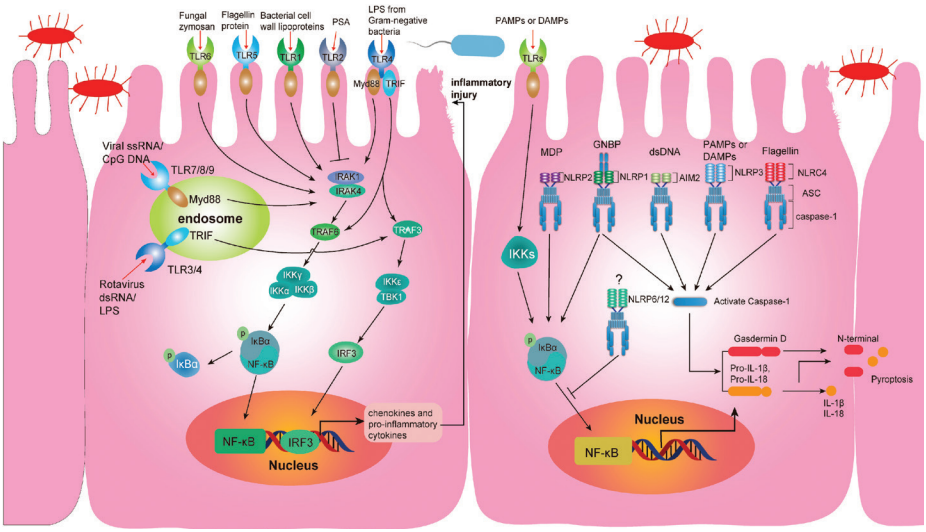
https://infourok.ru/prezentaciya-po-biologii-na-temu-nukleinovie-kisloti-atf-i-drugie-organicheskie-veschestva-kletki-klass-2105458.html

нает двухцепочечную рибонуклеиновую кислоту (РНК), которая является промежуточным звеном для воспроизводства многих типов вирусов. Известно, что РНК человека почти всегда существует как одноцепочечная молекула [9], и это её отличает от хранителя генной информации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая является двухцепочечной.

Однако в процессе синтеза вирусных нуклеиновых кислот образуется двухцепочечная вирусная, которая потом переходит в одноцепочечную. А промежуточный продукт захватывается рецепторами TLR 3. Рентгеноструктурный анализ показывает, что TLR 3 непосредственно связывается с двухцепочечной РНК вирусов одновременно двумя участками – один на аминоконце NH_2, другой на карбоксиконце COOH. Связывание меняет пространственную конформацию рецептора и активирует передачу сигнала внутрь клетки. Другие типы рецепторов TLR 7, 8, 9 распознают также и одноцепочечные РНК вирусов и, после контакта, точно так же толл-рецепторный белок меняет свою конформацию. На аминоконце NH_2 передающего сигнал белка MyD88 активируется домен смерти DD (death domen), на карбоксиконце COOH интерлейкиновый домен сопротивления TIR (Toll/IL-1 receptor and resistance domain), которые активируют рецептор для интерлейкина 1, затем че-

рез серию реакций интерлейкина 6, в ядро клетки передаются сигналы по синтезу интерлейкинов, ФНО-α и противовирусных интерферонов [10]. Как известно, синтез клеточных белков почти всегда происходит через ядро клетки, где в ДНК заложена информация обо всех структурах клетки макроорганизма. Пути передачи сигнала организованы как сигнальные каскады, когда количество молекул-участников возрастает на каждом последующем этапе. Поэтому исходно слабый стимул может вызвать значительный ответ [11].

Вместе с тем для активации врожденного иммунитета (до образования антител), связанного с синтезом белков острой фазы воспаления, стимуляторами выступают не только несущие образы патогенности PAMP (Pathogen-associated molecular patterns) чужеродные вирусы или микробы, но и образы опасности «измененного своего» DAMP (Damage-associated molecular patterns), возникающие при стрессе повреждения собственных тканей, например, в виде белков теплового шока. В условиях клеточного стресса, возникающего под действием повышенной



http://propionix.ru/vzk-mikrobiota-i-immunitet-slizistoj-obolochki

температуры, синтез белков теплового шока усиливается, и они секретируются клеткой наружу. Белки теплового шока взаимодействуют с различными рецепторами, в том числе с толл-подобными [12].

Синтезированные в клетках дыхательного или кишечного эпителия цитокины всасываются в кровь и попадают в печень, где инициируют синтез пентраксинов. Георгий Николаевич Дранник пишет, что интерлейкин 1 это эндогенный пироген, он вызывает синтез печёночными клетками белков острой фазы воспаления, сонливость, ухудшение аппетита, повышение температуры, продукцию простагландина 2, интерлейкина 6 [13]. Кеннет Мерфи и Кейси Уивер сообщают, что повышение температурной реакции вызывают ФНО-α, интерлейкины 1 и 6, они стимулируют синтез простагландина Е2 при действии фермента циклооксигеназы-2. Затем простагландин Е2 действует на гипоталамус, что приводит к увеличению теплопродукции как за счёт распада бурого жира, так и удержания тепла путем спазма сосудов, уменьшающего потерю избыточного тепла через кожу. При высокой температуре размножение бактерий и синтез вирусов уменьшается, в то время как клетки организма хозяина защищены от действия температуры. Кроме того, эти цитокины действуют на печёночные клетки, которые синтезируют белки острой фазы воспаления и секретируют их в кровь [14].

Рахим Мусаевич Хаитов представляет процесс вовлечения пентраксинов в защитную реакцию таким образом, что после выхода из печёночных клеток в кровь белки острой фазы воспаления становятся растворимыми рецепторами. Связывая патогены, СРБ опсонизирует их, образно выражаясь, ставит «чёрную метку» для системы комплемента. Он активирует эту систему по классическому пути начиная с C1q белка

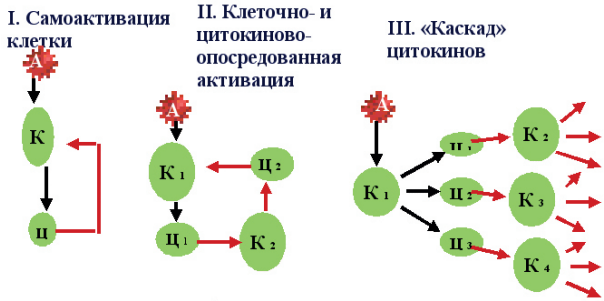
и заканчивая С9 и мембраноатакующим комплексом. О системе комплемента подробнее в разделе 2.4. Далее патогены уничтожаются фагоцитами [15]. Прилепившийся к патогенам СРБ привлекает фагоциты и увеличивает процесс фагоцитоза в 20–1000 раз [16].

Быстрое выраженное повышение СРБ наблюдается при воспалении, инфекциях, некрозе ткани, травме, злокачественной опухоли, аутоиммунных заболеваниях. Значения СРБ возрастают очень быстро, драматично, в ответ на стимулы. Чаще при травме либо бактериальной инфекции. В случае хирургических вмешательств уровень в послеоперационном периоде быстро снижается, если они не осложнены бактериальной инфекцией. Наблюдается хорошая корреляция с показателями СОЭ, однако СРБ появляется и исчезает раньше изменений СОЭ [17].

При большинстве вирусных инфекций СРБ повышается не намного. При анализах его концентрация меняется так быстро, что цифры отражают ситуацию концентрации в крови лишь за последние 6–8 часов [18]. Поэтому быстро растущий уровень СРБ говорит о начавшейся бактериальной инфекции [19], что бывает иногда после первого чисто вирусного периода простуды. Эти данные коррелируют с другими источниками. Клинические рекомендации МЗ РФ по лечению ОРВИ от 2015 года определяли, что осложнения простуды наблюдаются нечасто, связаны с присоединением бактериальной инфекции через 10–14 дней [20].

Нейромедиатор ацетилхолин, передающий сигналы от головного мозга, также связывается и нейтрализуется СРБ, вот почему этот пентраксин ведёт себя как холинолитик [21]. Люди испытывают сухость во рту, сонливость, плохой аппетит, пониженный тонус мышечной системы. Кстати, рецепторы для аце-

тилхолина нервно-мышечных синапсов тоже имеют 5 белковых субъединиц, подобно пентраксинам, эти белки окружают натриевый ионный канал сквозь всю толщу липидной мембраны. И не следует забывать, что холинорецепторы присутствуют в головном мозге [22]. СРБ стимулируется интерлейкином 1 и ФНО-α, и он далее стимулирует их же. Так реализуется каскадный принцип роста стимулов иммунной реакции в геометрической прогрессии Если обратить внимание на роль активных форм кислорода в патогенезе ряда заболеваний, то продукцию супероксид-аниона O^-_2 СРБ гармонизирует, повышает при низком уровне спонтанной продукции и снижает при высоком [23]. СРБ является лигандом для рецепторов-мусорщиков SR лектинового типа, накапливается в атеросклеротических бляшках, как опсонин привлекает систему комплемента и фагоцитирующие клетки для удаления клеточного мусора и липопротеинов низкой плотности. Эти факты послужили некоторым авторам считать СРБ причиной активации атеросклеротического процесса [24], хотя на его роль можно смотреть по-другому – как компенсаторный саногенетический механизм предотвращения прогрессирования атеросклероза.



А – антиген микробной клетки; К – клетки иммунной системы; Ц - цитокины

http://900igr.net/kartinka/biologija/tsitokiny-i-vospalenie-180065/osnovnye-printsipy-tsitokinovoj-reguljatsii-v-ochage-vospalenija-24.html

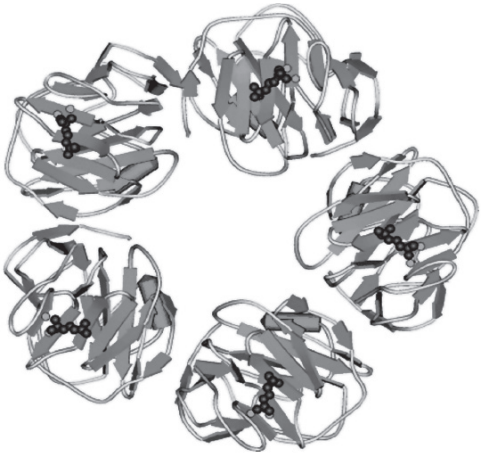
Такая динамика, очевидно, обеспечивает усиление повреждающего действия этой активной формы кислорода против вирусов и микробов, а блокирование избыточного роста свободных радика

лов подобно антиоксидантной системе. Логично предположить, что в периоде простуды СРБ профилактирует атеросклероз и предупреждает появление атипичных клеток.

Итак, СРБ стимулируется интерлейкином 1 и ФНО-α, и он далее стимулирует их же [24]. Так реализуется каскадный принцип роста стимулов иммунной реакции в геометрической прогрессии.

Обратимся к другим белкам острой фазы воспаления. При многих вирусных инфекциях А-амилоид сыворотки крови (САА) возрастает по сравнению с СРБ более значительно, и вообще при инфекциях абсолютное повышение САА превосходит повышение СРБ. В связи с этим САА считается более чувствительным к возникновению реакции острой фазы. При воспалении концентрация САА возрастает в течение 8 часов более чем в 2000 раз по сравнению с состоянием до возникновения воспаления [25]. САА повышается при воспалениях, инфекциях, сердечно-сосудистых болезнях и злокачественных новообразованиях, его концентрация растёт через несколько часов после инсульта. Реакции САА на повреждения подобны СРБ, но концентрация возрастает раньше. Образуется в печени, а в крови он ассоциирован с липопротеидами высокой плотности. В ходе острой фазы воспаления он может способствовать связыванию липопротеидов высокой плотности с макрофагами и снижать их связывание с гепатоцитами. Данные исследований позволяют предполагать, что САА может служить иммуномодулятором таких функций, как повышение молекул слипания с объектами иммунных клеток, активация нейтрофилов, удаление молекул жиров и др. [26].

Третий пентраксин, Pentraxin-3 (Ptx3), защищающий респираторный тракт, ещё быстрее увеличивается при вирусных и бактериальных инфекциях, достигая максимума через 4–6



Модель молекулы Ptx3
Рисунок по Абатурову А.Е.,2010.

часов (уровень СРБ достигает пика только через 36–48 часов). У практически здоровых людей Ptx3 в сыворотке крови присутствует всегда [27]. При воспалении его концентрация в крови вырастает в 100 раз [28]. Он синтезируется разными клетками макроорганизма, включая эпителий лёгких и нейтрофилы. После высвобождения во внеклеточную жидкость слизистой мономер Ptx3 собирается в глобулы пентамера из 5 субъединиц и становится активным участником иммунного процесса [29].

Третий пентраксин играет важную защитную роль не только против инфекционных агентов, но и для предупреждения развития сепсиса [30]. Ptx3 имеет противосклеротическое и защитное действие при инфаркте миокарда в эксперименте. Он также гармонизирует работу системы комплемента, то есть, с одной стороны, активирует C1q при контакте с патогеном и, с другой стороны, блокирует систему комплемента при избыточной реакции компонентов, повреждающих не только микробные клетки, но и клетки собственного организма. Он обладает противовирусным и противогрибковым действием, устанавливая «чёрную метку» на эти микроорганизмы [31].

В результате анализа научной литературы складывается впечатление, что эпизодический всплеск концентрации в крови пентраксинов под влиянием сезонной простуды имеет защитный характер, профилактирует атеросклероз и препятствует развитию опухолевых процессов.

3.2. Лекарства и пентраксины

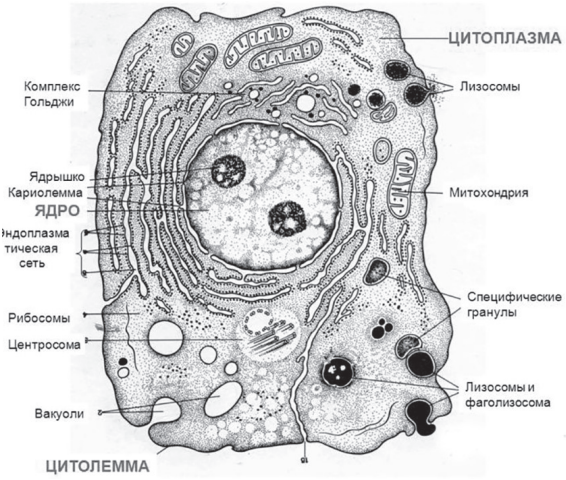
Интерферон-гамма снижает активность Ptx3 в дендритных клетках и в линиях клеток моноцитов и макрофагов [32]. К сожалению, IFN- используют для профилактики и лечения гриппа [33]. Рахим Мусаевич Хаитов обращает внимание на то, что многие из препаратов интерферона являются взаимозаменяемыми, обладая близкими, а иногда сходными антивирусными эффектами [34]. Рекомбинантный интерферон-α может вызывать пневмонию или отёк лёгких [35]. *Исходя из этих соображений вряд ли целесообразно в первые дни болезни подавлять пентраксины различными препаратами интерферона.*

Алан Г.Б. Ву утверждает, что лечение НПВС может значительно снизить уровень СРБ [36].

С-реактивный белок обладает мощным блокирующим действием на свертывающую систему крови, обеспечивая хорошую текучесть разжиженной крови. При острых и хронических повреждениях печени (цирроз, гепатит и др.) в острую фазу возникает дефицит СРБ, что значительно увеличивает риск развития тромбозов сосудистой системы [37]. *Возникает закономерный вопрос: не может ли искусственное подавление уровня СРБ жаропонижающими средствами вызвать увеличение риска тромбозов? Целесообразна ли избыточная нагрузка на печень фармакопрепаратами и не может ли это подавлять противосвёртывающую систему?*

3.3. О температурной реакции

Виталий Васильевич Зверев не случайно назвал главу учебника по микробиологии и иммунологии «Белки острой фазы и теплового шока», указывая на причинно-следственную связь и тесное взаимодействие этих маркёров воспаления. Появление белков теплового шока, или стресс-белков, считается сигналом опасности [38].



http://www.myshared.ru/slide/338706/

Известно, что белки теплового шока (HSP — heat shock proteins) участвуют в процессе информирования антигенпредставляющих клеток (АПК) об антигене. Они способствуют эффективному представлениию антигена цитотоксическим Т-лимфоцитам. Благодаря этому клетки опухолей и инфицированные вирусом обретают иммуногенность [39], то есть, их находит иммунная система и вовремя уничтожает.

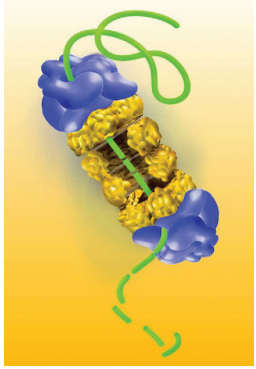
Но вместе с тем белки теплового шока, они же шапероны, необходимы для контроля сворачивания белков в активную конформационную стереохимическую структуру. Только нативные белки могут выполнять свою функцию. Мы уже говорили об этом выше, в разделе 2.5., что при синтезе в эндоплазматическиой сети клетки белки не могут проникать сквозь мембрану в свёрнутом состоянии, поэтому для транспортировки их всё время приходится разворачивать и снова сворачивать [40], а это требует присутствия шаперонов в адекватных количествах. Однако шапероны потому и называются белками теплового шока, что выделяются при повышенной температуре. При искусственном снижении температуры может быть нехватка шаперонов, и, как следствие, синтез белков плохо контролируется, остаётся много неправильно свёрнутых белков, которые не могут выполнять предназначенные функции. А это и есть клеточный мусор. Пентраксины связываются с клеточным мусором и участвуют в его выведении [41]. Таков вариант асептического вос-

паления, инициированного через «образы изменённого своего» DAMP. Врождённая иммунная система распознаёт собственные молекулы, образующиеся в повреждённых или погибающих клетках и высвобождающиеся из них DAMP [42].

Одной из основных биологических функций СРБ является взаимодействие с антигенами апоптотических и некротизированных клеток. Он препятствует накоплению и отложению этих антигенов в тканях [43]. Если к огромной массе подлежащих удалению поврежденных клеток, вирусных, микробных фрагментов добавить выбракованные при синтезе белки, ситуация становится критической. Ян Кольман и Клаус-Генрих Рём указывают на то, что неправильно упакованные белки помечаются убиквитином и расщепляются в протеасомах [44]. Таким образом, метаболическая перегрузка больного организма ещё связана, образно выражаясь, с «пустопорожней работой», – множество вновь синтезированных белков подвергаются распаду в протеасомах и лизосомах на аминокислоты и снова синтезируются в рибосомах из этих элементарных частиц.

Даже в организме здорового взрослого человека за сутки распадается на аминокислоты около 400 г белков, примерно такое же количество синтезируется [45]. Эндоплазматическая сеть клетки перегружена неправильно свернутыми белками, а протеасомы ликвидируют большинство – 80-90% этого клеточного мусора. Требуется достаточное количество естественных интерферонов для синтеза иммунопротеасом. А при недостатке интерферонов по причинам, которые нами изложены в разделе 2.5, уборка клеточного мусора приостанавливается, что пагубно при вирусных заболеваниях. При

Протеасома



https://www.nkj.ru/ews/26272/Наука и жизнь (nkj.ru)

развитии аутоиммунного процесса количество протеасом в крови (*компенсаторно*) вырастает [46].

Критичность ситуации связана не только с нехваткой шаперонов, но и недостаточным поступлением кислорода для энергетического сопровождения биохимических реакций. При этом мы должны разделить по очерёдности две главные фазы простуды:

– первые три дня, когда стремительно вырастает концентрация защитников предантител-пентраксинов, после чего их количество начинает падать, если миссия выполнена;

– после трёх дней, когда на смену упавшей интенсивности работы предантител-пентраксинов приходят специфические антитела IgA и IgM.

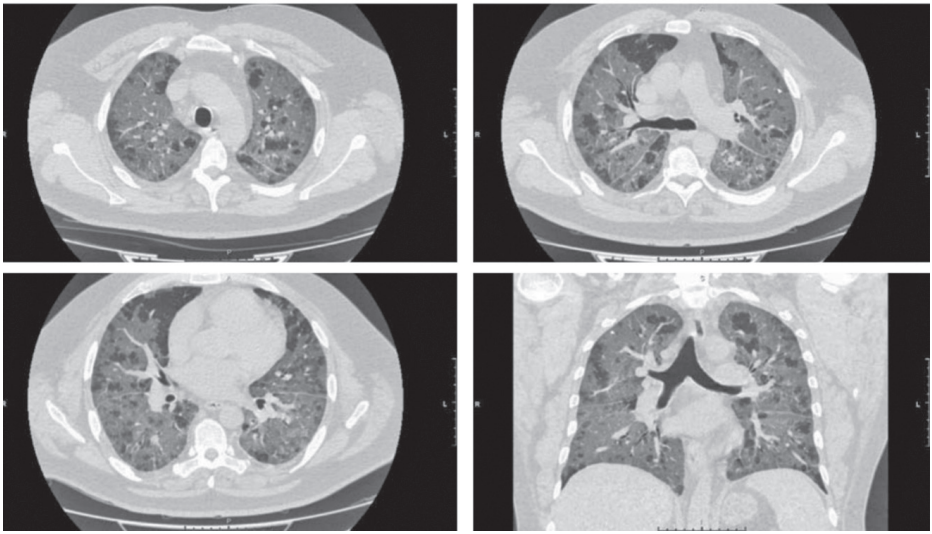
Если в первые три дня пентраксины не выполнили свою функцию, банальная простуда может удлиняться по срокам, цитокины продолжают компенсаторно синтезироваться, а температура повышаться. Наталья Алексеевна Гавришева пишет: «При гриппе постоянная высокая лихорадка в результате повторного приёма жаропонижающих средств может быть переведена в гектическую (изнуряющую). После приёма аспирина температура тела критически снижается, что сопровождается профузным потоотделением. Через 2-4 часа температура тела вновь быстро повышается до исходного уровня. В сочетании с выраженной гриппозной общей интоксикацией подобные перепады температуры плохо переносятся больными, нередко приводят к развитию коллаптоидного состояния» [47]. Скорее всего, механизм повреждающего действия аспирина связан с его способностью участвовать в образовании агрегатов аспиринолабильных белков, включая иммуноглобулины. Лабораторно это определяется аспириновым тестом [48]. Агрегация белков может привести к нарушению функции, и здесь опять же шапероны должны её предотвращать.

Неправильное сворачивание белков встречается довольно часто: даже в здоровом организме свыше четверти всех синтезируемых клеткой полипептидов уничтожаются, поскольку оказываются свернутыми неправильно [49]. Таким образом, ацетилсалициловая кислота может нарушать интенсивный процесс синтеза защитных белков в период воспаления, и это закономерно может приводить к утяжелению и удлинению сроков болезни. Развивается процесс, именуемый в англоязычной литературе, как аспиринпровоцируемое респираторное заболевание (aspirin-execerbated respiratorydisease, AERD). Гиперчувствительность вызывают и другие НПВС, например, парацетамол в дозе более 1000 мг/сут у взрослых провоцирует нежелательные реакции со стороны бронхов в 30% случаев. Может также развиваться пневмонит, при этом на рентгенографии грудной клетки определяются инфильтраты в лёгких, выявляется множество повреждений других органов и систем [50].

В США ежегодно по поводу отравлений парацетамолом обращаются к врачу 70 000 человек и 1000 умирают. Парацетамоловый пневмонит (интерстициальная пневмония с выраженной дыхательной недостаточностью) протекает с картиной матового стекла на КТ [51].

Василий Николаевич Цыган с соавторами в учебнике патологической физиологии указывают, что при первом контакте с организмом может развиваться псевдоаллергия. Пример реакций данного типа – развитие отклика в ответ на действие аспирина и других НПВС. На долю препаратов данной группы приходится до 25% неблагоприятных реакций при приёме различных лекарственных средств. Комплекс медиаторов псевдоаллергических реакций способен активировать дегрануляцию тучных клеток и базофилов, что приводит к появлению симптомов аллергоидного астматического бронхита [52].

Картина интерстициальной пневмонии с зонами «матового стекла»



Компьютерная томограмма органов грудной клетки больного. Дворецкий Л.И. с соавт. 2016

По всей видимости, целесообразно не подавлять естественную реакцию организма в виде активного синтеза белков острой фазы, тем более, что исследования на мышах подтвердили защитное действие СРБ против аутоиммунного повреждения и летального исхода инфекции [53].

Лихорадка необходима ещё и по другим причинам. В условиях повышенной температуры быстрее погибают вирусы. Так, например, оптимальная температура для культивирования самых частых причин ОРВИ – риновирусов весьма низкая, $+33^0$С, респираторно-синцитиальные вирусы инактивируются при температуре $+37^0$С за 24 часа [54], а коронавирусы настолько неустойчивы, что разрушаются при температуре $+37^0$С за 10-15 минут [55].

За 2020-2022 годы наблюдались попытки применения различных иммунодепрессантов для лечения ОРВИ неясного генеза, часто в СМИ называемых общим словом «ковид». Результаты не были обнадёживающими. Уже изначально было известно, что СРБ подавляется иммуносупрессивными препаратами типа

циклоспорина и преднизолона [56]. Избыток витамина D способствовал иммунодепрессии: когда концентрации (летом) 25-(OH)D3 и 1,25-$(OH)_2$D3 определялись в крови достоверно выше, выработка интерлейкинов 1 и 6, ФНО-α и интерферона была достоверно ниже по сравнению с зимним периодом. Витамин D подавлял синтез интерферона [57].

Были попытки использования тоцилизумаба. Это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG_1, используемое обычно для лечения ревматоидного артрита. Он подавляет рецепторы цитокина интерлейкина-6, то есть подавляет секрецию антител, белков острой фазы воспаления и Т-лимфоциты. Побочное действие выражалось в активации различных вирусных, бактериальных и грибковых поражений очень часто – инфекции верхних дыхательных путей; часто – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster; боли в животе, язвы ротовой полости, повышение активности печеночных трансаминаз, гастрит, лейкопения, нейтропения и т.д. [58]. Группа Всемирной организации здравоохранения по подготовке рекомендаций выразила ряд опасений, связанных с тем, что на фоне непродолжительных сроков последующего наблюдения в большинстве исследований, а также трудности точной регистрации нежелательных явлений, таких как бактериальные инфекции или микозы, риски лечения блокаторами рецепторов к IL-6 могут быть недостаточно полно отражены в резюме фактических данных. Обобщаемость данных о неблагоприятных явлениях вызывает сомнения. Не имеется сведений о сравнении риска вреда по критерию получения пациентами одной либо двух доз блокаторов рецепторов к этому интерлейкину [59]. Даже в лечении пневмонии тоцилизумаб не выявил преимуществ [60]. Если говорить о применении этого иммунодепрессанта в первую неделю простуды, то это очевидно было недопустимо.

Возвращаясь к подавляющим иммунитет НПВС, в итоге нужно признать, что если их применять в первые семь дней ОРВИ нельзя, то в первые три дня жаропонижающие применять категорически нельзя. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям при ОРВИ от 2015 года поясняли: снижение температуры рекомендуется следующим образом: лихорадящего ребёнка следует раскрыть, обтереть водой T^0 +25-+30^{0}С, а жаропонижающие препараты оправданы при температуре выше +39,5^{0}С [61]. Бывший руководитель НИИ гриппа профессор Георгий Иванович Карпухин пишет: «За последние годы всё больше специалистов поддерживают точку зрения, что температурная реакция больного в большинстве случаев – явление положительное. Она стимулирует образование эндогенного интерферона, мобилизует другие защитные силы и в конечном итоге способствует более быстрому освобождению организма от возбудителя. Поэтому «бороться с температурой» чаще целесообразно лишь при её чрезвычайно высоком подъёме (до +40^{0}С) – гиперпирексии» [62].

Елена Евгеньевна Лесиовская советует пять способов безопасного снижения температуры тела.

1. Питье настоев жаропонижающих и потогонных растений: цветки липы, василька, ромашки, корней девясила, листьев берёзы, малины, мать-и-мачехи, травы тысячелистника, фиалки, череды и др.

2. Спиртово-уксусное обтирание: берём горячую жидкость и в ней два испаряющихся вещества. Главное – мы не вмешиваемся в центральную теплорегуляцию, мы только усиливаем теплоотдачу. Четверть стакана горячей воды (50 мл) + 5 мл 6% столового уксуса + 2 мл водки. Попробовать на своей коже, прежде чем смазывать кожу ребёнка! Смазывать ладони и подошвы стоп каждые 15 минут несколько раз. Доливать горячей

воды, если в стакане осталась смесь. После облегчения прекратить. В комнате не должно быть сквозняков, чтобы ребенок дополнительно не переохладился.

3. Ледяные свечки. Для этого в формочку, в том числе сделанную из фольги, заливают травяной чай из жаропонижающих растений, или просто воду, замораживают. Вводят ректально на 10–15 минут. Детям не боле трёх свечек в день.

4. Микроклизма с настоем жаропонижающего растения из перечисленных выше, комнатной температуры, 20–50 мл вводится в прямую кишку несколько раз в день.

5. Солёный огурец разрезается вдоль и срез прибинтовывается к сгибательной поверхности руки на 15–30 минут. В течение часа температура может снижаться, но механизм действия неизвестен [62]. Однако безопасность гарантирована.

Что же касается вообще применения жаропонижающих фармакохимических средств, – есть ли смысл в их применении, если кратковременная болезнь превращается в многодневное страдание? Лично я затрудняюсь на этот вопрос ответить однозначно. Скорее всего, ответ возможен у постели каждого болящего.

Собственные мысли автора выделены курсивом, уважаемому читателю лучше на всё иметь личное мнение.

Основная литература

1. Абатуров А.Е. Опсонирующая сеть протеинов системы неспецифической защиты респираторного тракта. 1. Пентраксины. Теоретична медицина, 1 (22) 2010.

2. Зверев В.В. Медицинская микробиология и иммунология: Учебник / В.Н. Мальцев, Е.П. Пашков, под ред. В.В. Зверева. – М., 2014. – С. 73.

3. Вельков В.В. С-реактивный белок – структура, функции, методы определения, клиническая значимость. Лабораторная медицина, №8. – 2006. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2 т. – Т. 2 / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. – М., 2012. – С. 24.

4. Хаитов Р.М., Игнатьева Р.А. Наука об иммунитете – современные тренды. – 2023. – С. 178.

5. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 193-194.

6. Абатуров А.Е. Опсонирующая сеть протеинов системы неспецифической защиты респираторного тракта. 1. Пентраксины. Теоретична медицина, 1 (22) 2010.

7. Вельков В.В. С-реактивный белок – структура, функции, методы определения, клиническая значимость. Лабораторная медицина, №8, 2006.

8. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 82.

9. Уилсон К., Уолкер Дж. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии пер с англ. – М., 2021. – С. 193.

10. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 109-120, 134.

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

12. Черешнев В.А. Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. Медицинская иммунология. - 2011, Т.13, №6.

13. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – СС. 99 – 100.

14. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 151.

15. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2021.– СС. 53, 67, 75.

16. https://slide-share.ru/biokhimiya-krovi-1gbu-vpo-bashkirskij-gosudarstvennij-medicinskij-125228

17. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер. с англ. В.В. Меньшикова. – М., 2013. – СС. 719-720.

18. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2 т.– М., 2012. – Т.2 – С. 24.

19. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер. с англ. В.В. Меньшикова. – М., 2013. – С. 720.

20. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). 2015 г.

21. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова. Иммунология. – Т. 41, № 2, 2020. – СС. 168-170.

22. Харкевич Д.А. Фармакология : учебник. – М., 2021. – СС. 100-101, 116-117, 122-125.

23. Назаров П.Г., Полевщиков А.В., Галкина Е.В., Бутюгов А.А., Исаков Д.В. Пентраксины в процессах неспецифической резистентности и иммунорегуляции. Медицинская иммунология. 1999. –Т. 1, №1-2. – С. 61.

24. Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. Российский кардиологический журнал 2021; 26(6):4138 – СС. 128-134.

25. Ярец Ю.И. Специфические белки крови. Часть II Клинико-диагностическое значение определения специфических белков Практическое пособие для врачей. – Гомель, 2015. – С. 18.

26. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер. с англ. В.В. Меньшикова. – М., 2013. – С. 85-86.

27. Абатуров А.Е. Опсонирующая сеть протеинов системы неспецифической защиты респираторного тракта. 1. Пентраксины Теоретична медицина 1 (22) 2010.

28. https://hmong.ru/wiki/PTX3

29. http://rupubmed.com/ateroskleroz/95398

30. http://qbm.dppir.com/en/topics/2014-09-17.html

31. http://rupubmed.com/ateroskleroz/95398

32. http://rupubmed.com/ateroskleroz/95398

33. https://www.vidal.ru/drugs/molecule/553

34. Хаитов Р.М., Атауллаханова Р.И., Шульженко А.Е. Иммунотерапия. Руководство для врачей. – М., 2018. – С. 96.

35. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М., 2019. – С. Б-480.

36. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер. с англ. В.В. Меньшикова. – М., 2013. – С. 719-720.

37. Ответ острой фазы. Клинико-лабораторная характеристика. Учебное пособие. – Иркутск, 2020. – С. 24.

38. Зверев В.В., Быков А.С. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Учебник - М., 2016. – СС. 291-292.

39. https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyy-immunitet-mehanizmy-realizatsii-i-patologicheskie-sindromy

Литвицкий П.Ф., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.

40. Огурцов А.Н. Введение в молекулярную биофизику. Харьков, 2011. – С. 85-95.

41. http://rupubmed.com/ateroskleroz/95398

42. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. – М., 2020. – С. 15.

43. Полевщиков А.В., Назаров П.Г. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова. Иммунология. – Т. 41, №2. 2020. – СС. 168-170.

44. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия / пер. с англ. Т.П. Мосоловой, – М., 2019. – С. 228.

45. Северин Е.С. Биохимия: учебник. – М., 2019. – С. 449.

46. Сорокин А.В., Ким Е.Р, Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков. Успехи биологической науки. – Т. 49, 2009.

47. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс. Клинические и патофизиологические аспекты: Учеб. пособие. – СПб, 1999. – СС. 126-127.

48. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : Справочник : В 2 т. Т. 1. – Мн., 2003. – С. 266.

49. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.1. : Основы биохимии, строение и катализ / пер. с англ. – М., 2020. – СС. 212-215.

50. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: Учеб. Пособие. – М., 2018. – СС. 118-127.

51. Дворецкий Л.И., Ковалевская А.Н., Колендо С.Е., Сергеева Е.В. Поражение лёгких и печени при лечении парацетамолом. Архивъ внутренней медицины – №4 • 2016 – С. 59.

52. Цыган В.Н. Патофизиология. Клиническая патофизиология : учебник для курсантов и студентов военно-медицинских вузов : в 2 т. – СПб., 2018. Т. 2. – СС. 330-331.

53. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. Пер. с англ. В.В. Меньшикова. – М., 2013. – СС. 719-720.

54. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2 т.– М., 2012. Т.2– С. 701, 699.

55. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней (в 2 т.) Т. 1 – М., 2019. – С. 457.

56. Ярец Ю.И. Специфические белки крови. Часть II Клинико-диагностическое значение определения специфических белков Практическое пособие для врачей Гомель, 2015. – С. 18.

57. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология 2014, Т. 16, №6. – С. 507

58. https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1922

59. Лекарственная терапия при ковид-19. 06.07.2021. ВОЗ

60. https://www.pharmjournal.ru/jour/announcement/view/395

61. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям при ОРВИ от 2015 года.

62. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. – СПб. 2000. – С. 141.

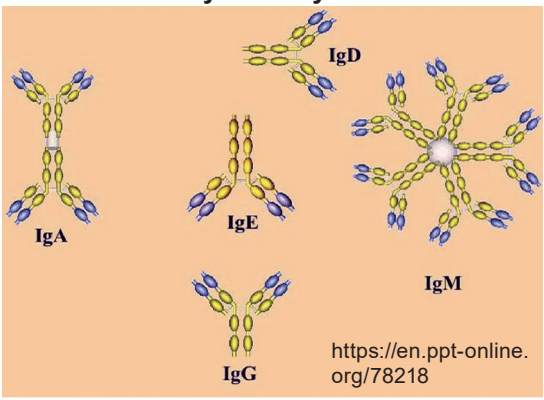
63. Лесиовская Е.Е. Лекции. http://rpmp.ru/

Четвёртый барьер защиты. Антитела-иммуноглобулины

4.1. Порядок антителообразования

Антитела это иммуноглобулины, которые по своей структуре являются белками иммунной системы, свёрнутыми в клубочки-глобулы [1] третичной структуры в пространственном стереохимическом описании. Выдающийся иммунолог Александр Борисович Полетаев писал, что антитела циркулируют не только в крови, они вездесущи – в секретах органов, в тканевых жидкостях, антитела даже проникают внутрь клеток, внутрь «святая святых» – ядер клеток и выполняют такое множество функций, которые наука описала далеко не полностью [2]. Защита от инфекций – лишь один из примеров их регуляторной функции.

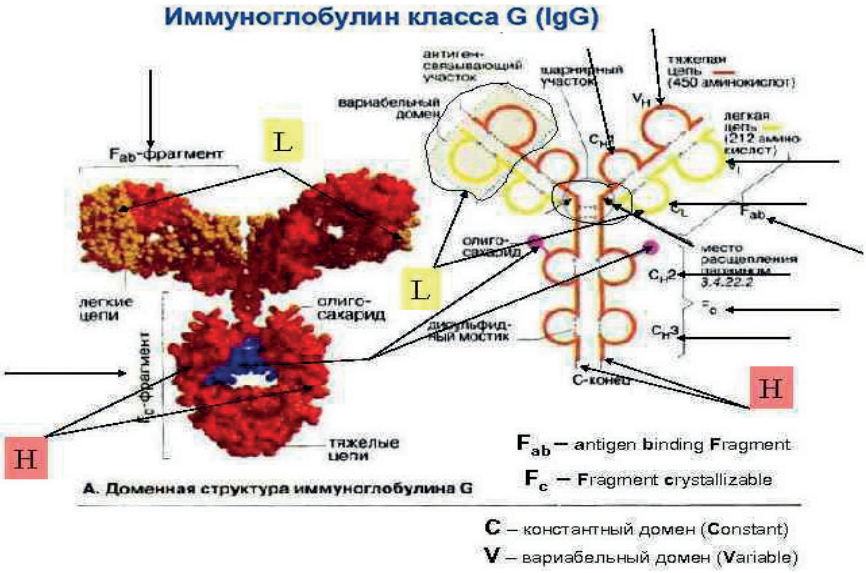
Иммуноглобулины



Количество циркулирующих белков в плазме крови у взрослых 65–85 грамм на литр. Среди них – альбумины, глобулины и фибриноген. Среди глобулинов гамма-глобулины включают в себя антитела, это 5 классов иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgD, IgM, IgE [3].

Конфигурация антител представляет собой мономеры, одинарные молекулы с одной двойной цепью IgG, IgA, IgD, IgE, димеры с двумя двойными цепями – секреторные sIgA и пентамеры с пятью двойными цепями – IgM. (Конфигурация – это то, что неизменно, конформация – то, что меняется – АА). Молекула иммуноглобулина по своей структуре напоминает «рогатку» [4].

Микробы и вирусы, постоянно присутствующие на поверхности слизистых, стимулируют образование неспецифических (против всех «чужаков» – АА) антител, поэтому макроорганизм уже в первые минуты контакта всегда готов к отражению атаки любых антигенов. Предназначение В1-лимфоцитов – быстрый ответ на проникающие в организм патогены. Они постоянно производят спонтанную секрецию антител. Ещё до встречи с каким бы то ни было внешним антигеном в крови и биологических жидкостях организма уже присутствуют так называемые естественные (конститутивные) иммуноглобулины А, М, G. Они способны перекрёстно связывать множество антигенов, включая аутоантигены. Естественные антитела (их чаще называют «нормальные иммуноглобулины») являются «первой линией обороны» против патогенов, в том числе они удаляют из организма погибшие клетки и продукты жизнедеятельности, нейтрализуют бактериальные токсины и собственные вирусы, микробы и грибки, предохраняют от излишнего повреждения собственных тканей системой комплемента – в общем, поддерживают гомеостаз. И важнейшее



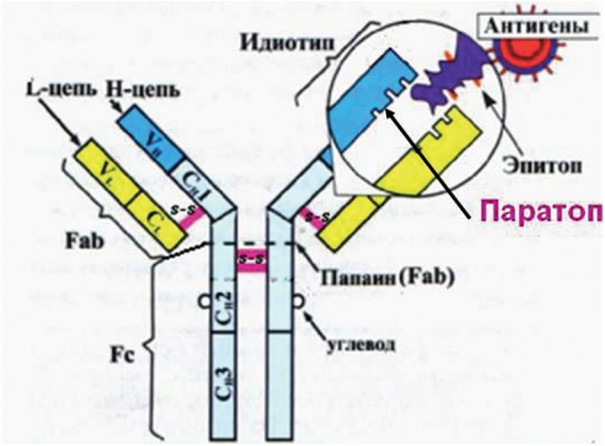
https://present5.com/inzhenernaya-enzimologiya-immobilizaciya-fermentov-eto-lyuboe/

их свойство – обеспечивают длительную иммунологическую память к ряду микрроорганизмов [5]. В миндалинах и в кишечнике человека на долю Ig-образующих клеток приходится до 90% клеток, производящих антитела. Ig-антитела образуются в мукозальном (слизистом) отделе иммунной системы как местно, на периферии (под влиянием местных факторов), так и во вторичных лимфоидных органах, откуда они мигрируют в слизистые оболочки [6].

Мономер антитела состоит из двух частей. 1. Фрагмент белка в виде стабильного Fc (Fragment constant), который во время иммунного процесса прикрепляется к строго заданным рецепторам макроорганизма хозяина «ножкой», С-концом. 2. «Ручками» антитело захватывает патоген, они называются Fab, фрагментами антиген-захватывающими (Fragment antigen binding). Fab похожи на латинскую букву V, – их ещё называют сверхизменчивыми, гипервариабельными (HV, Hyper-Variable) так как они вертятся на шарнирах и готовы «ухватить» почти

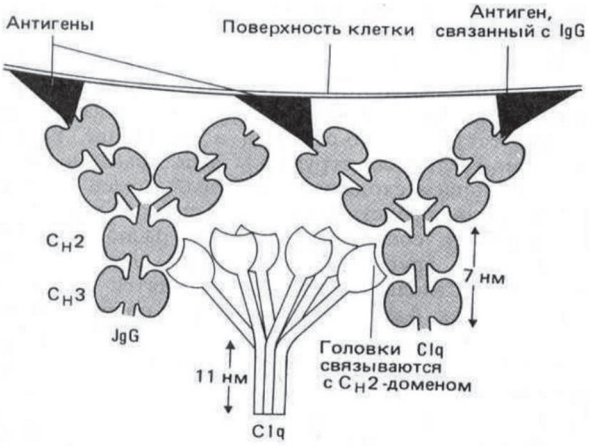
любую цель. Эти изменчивые фрагменты белковой молекулы антѝтела приспосабливаются к выступам-эпитопам антигена, меняют свое пространственное расположение, или конформацию. Поэтому их участки ещё называют предназначенными к соответствию – CDR (Complementarity-Determing Region) [7]. Двойной захват антигена гораздо прочнее, чем только одним антигенсвязывающим участком. Аффинность означает прочность связываний антиген-антитело в одном участке белков, авидность – это суммарная прочность связей множества контактов. Связь антиген-антитело определяют электростатические, ионные, водородные, гидрофобные (водоотталкивающие) силы и связи электронных облаков [8].

Активные центры связывания с эпитопами (выступами) антигенов называются паратопами (впадинами) от греч. para- около, topos- место. Конфигурация паратопа зеркально отражает стереометрию эпитопа в результате синтеза антител под влиянием различных стимулов процесса иммунизации. Образно говоря, они подходят друг к другу как ключ к замку. Антитела связываются с антигенами за счет электростатических (ионных и полярных сил) на очень малом расстоянии в доли нанометра и при взаимодействии электронных оболочек атомов [9]. После связывания антигена, например, вируса, «ручками» антѝтела Fab, конформация иммуноглобулина меняется,



https://vuzlit.ru/2117051/antitela_stroenie_antitel

в результате чего в его «ножке» Fc открывается участок, который связывается с концами «ветвей букета» молекулы системы комплемента C1q, которые в крови циркулируют постоянно, после чего начинается

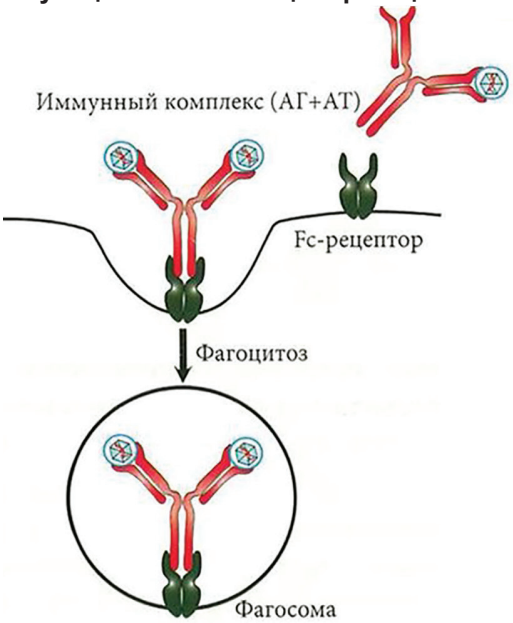


https://www.slideserve.com/vaughan-dunn/7012762

каскад цепных реакций агрессивных белков системы комплемента, описанный нами в разделе 2.4., и вирус уничтожается [10]. Уничтожается также и вирус-поражённая клетка.

Кроме вовлечения системы комплемента, после секреции плазматическими клетками, антитела блокируют патогены непосредственно, напрямую, либо блокируют продукты их жизнедеятельности – токсины, путём связывания с ними. Просто связываясь с токсином или с вирусом, антитело может препятствовать распознаванию их рецепторами клеточной поверхности. Для этого достаточно V-областей антител. Однако для привлечения других клеток и молекул, уничтожающих и удаляющих патогены, с которыми связалось антитело, необходима C-область. В третьем варианте защитных действий – после захвата патогена «ручками» Fab, антитела другим фрагментом, C-концом, «ножкой» Fc, связываются с рецепторами нейтрофилов или макрофагов [11]. Как пишут Герд-Рюдигер Бурместер и Антонио Пецутто, начинает происходить Fc-опосредованный фагоцитоз, когда через рецепторы FcR с помощью энергии АТФ передаются сигналы внутрь клетки хозяина, и развивается каскад внутриклеточных реакций, появляются нити ак-

Функции АТ: активация фагоцитоза



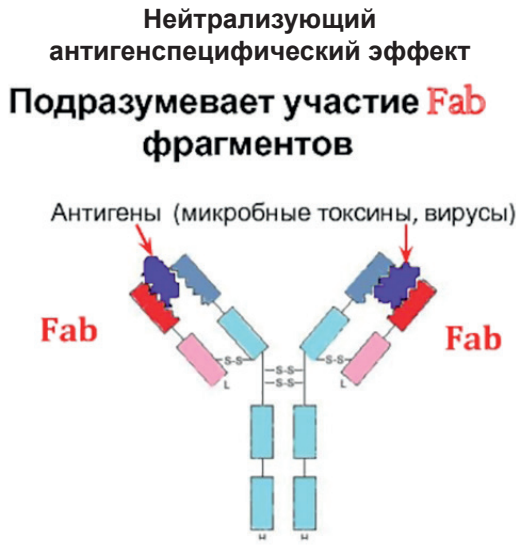
https://en.ppt-online.org/525348

тина, внутрь прогибается мембрана, формируется фагоцитарная чаша и так далее [12].

Таким образом, антитела «метят» патогены, помеченные патогены распознаются FcR-рецепторами фагоцитов, связываются с «торчащими ножками» антител и «пожираются» ими (греч. φαγεῖν пожирать + κύτος клетка). Но система комплемента тоже «ставит чёрную метку» и активирует фагоцитоз. Эти два метчика при совместной работе ещё сильнее опсонизируют патогены. При эксперименте в пробирке после введения антител выживаемость микроорганизмов уменьшалась в 100 раз, а после введения белков системы комплемента выживаемость уменьшалась ещё в 100 раз [13]. Таким образом, подавление выживания патогенов в 10 000 раз абсолютно подавляет инфекционный процесс.

Шарнирная область антитела состоит в основном из остатков цистеина, вовлекающегося в образование дисульфидной связи SS и пролина, обеспечивающего гибкость и предотвращающего сворачивание в глобулу всей молекулы антитела. Это позволяет Fab-фрагментам, именуемым нами «ручки», открываться и закрываться, чтобы обеспечивать связывание с двумя эпитопами патогена [14]. У антител IgM, IgE уча-

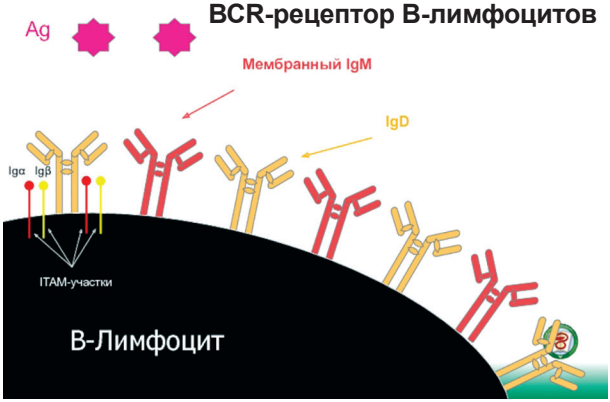
сток шарнирной области построен по-другому, но все равно «ручки» Fab могут изгибаться относительно «ножки» Fc [15]. Активный центр иммуноглобулинов как антигенсвязывающий участок представляет собой канал длиной 6 нанометров и шириной 1,2–1,5 нм, площадь поверхности, предназначенной для контакта с антигеном, составляет около 7,2 нм^2 участка [16]. Чем ближе молекулы, тем сильнее химическая энергия притяжения либо отталкивания.



Антиген (токсины различных микроорганзмов, некоторые вирусы) нейтрализован специфичным для него антителом и не оказывает патогенного действия на клетки мишени

https://theslide.ru/uncategorized/antigeny-i-antitela

Георгий Николаевич Дранник подтверждает, что в организме ещё до появления того или другого антигена существуют клоны В-лимфоцитов, которые способны продуцировать разнообразные по специфичности иммуноглобулины. Синтез антител происходит постоянно и в определенной степени не зависит от действия конкретного антигена. При попадании в организм любого антигена (бактерии, вирусы, растворимые антигены и др.) ему в циркулирующей крови немедленно противостоят эти естественные антитела. Иммуноглобулин, входящий в состав иммунного комплекса, активирует систему комплемента, фагоцитоз, что приводит к разрушению антигена. Так В-лимфоциты участвуют в работе врожденного иммунитета. Кроме того, часть патогенов связывается с рецепторами BCR



https://theslide.ru/uncategorized/glavnyy-kompleks-gistosovmestimostit-i-v-limfotsityretseptory

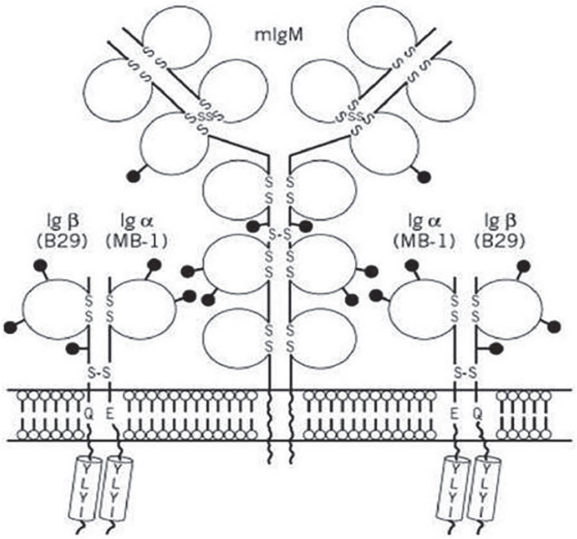
на В-лимфоцитах в виде встроенных в мембрану антител IgM и IgD. Установлено, что в течение 5–6 дней, которые уходят на развитие первичного иммунного ответа без участия специфически обученных Т-лимфоцитов, образуется клон В-клеток, которые в течение одного дня продуцируют до 100 триллионов антител IgM, специфических к данному патогену, если он обладает повторяющимися антигенными детерминантами. Однако иммунологическая память IgM-антителозависимого ответа отсутствует.

Грамотрицательные микробы (например, все возбудители кишечных инфекций) вызывают выработку только IgM без последующего образования клеток иммунологической памяти. Поэтому вакцинация не даёт длительного результата. Являясь слабоспецифичными, IgM могут связывать сразу пять молекул антигена. Это ведёт к образованию крупных иммунных комплексов и способствует более быстрому выведению антигенов из циркуляции, а также предотвращает возможность их прикрепления к клеткам и инициации патологического процесса. Подсчитано, что агглютинирующая и комплементсвязывающая способности IgM в сотни раз активнее, чем у IgG. Следует помнить, что некоторая часть IgM продуцируется локально и относится к секреторным [17]. Кеннет Мерфи и Кейси Уивер вполне согласны с тем, что IgM намно-

го эффективнее IgG в активации системы комплемента [18].

Зрелый наивный В-лимфоцит несёт на своей мембране рецепторы BCR в виде двух типов антител IgD и IgM. Ещё в эмбриональном периоде В1-клетки мигрируют из костного мозга в периферические ткани – преимущественно в серозные полости лёгких и кишечника, где они потом существуют в течение всей жизни организма. Кроме антимикробного действия, когда рецепторы IgD активируют лимфоциты к ответу [19], они подавляют излишнюю агрессивность аутореактивных В-клеток, переводя их в неактивное состояние. На каждом В лимфоците сосредоточено около 150 000 и более BCR [20].

В-клеточный рецептор



https://en.ppt-online.org/38050

Вся совокупность В-лимфоцитов организма способна синтезировать огромное разнообразие специфичностей антител – от миллиона до миллиарда. Однако точно установить, сколько разных антигенов потенциально способно связаться с одним антителом, принципиально невозможно [21].

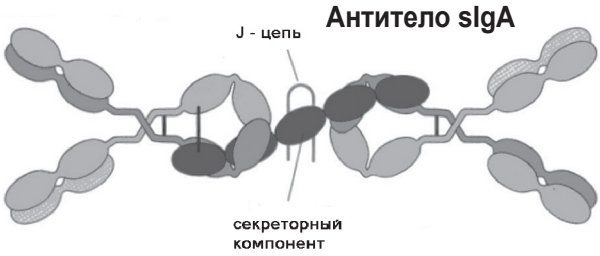
Сергей Артурович Недоспасов и Дмитрий Владимирович Купраш указывают, что В1-клетки превращаются в антителообразующие клетки и без стимуляции антигеном. При этом они продуцируют антитела в основном IgM и IgA с полиспец-

ифичностью (против всех «чужаков» – АА). В организме они обеспечивают присутствие предсинтезированных полиспецифичных антител (нормальных иммуноглобулинов). При проникновении патогена во внутреннюю среду организма эти антитела реагируют с ними. Образуются иммунные комплексы, они связывают систему комплемента и обеспечивают фагоцитоз. Их защитная роль достаточно велика, поскольку она реализуется в самый ранний срок после инфицирования. Кстати, пентраксины, параллельно выполняющие аналогичную роль, обладают ещё меньшим сродством к патогенам. (см. гл. 3). Одной из функций естественных антител является поддержание тканевой целостности и гомеостаза. Они способствуют удалению апоптотических и некротических клеток, связываясь с ними, привлекая фагоциты. Это ограничивает тканевое воспаление и препятствует возникновению аутоиммунной патологии [22].

Размышляя о первой седмице простуды и противовирусной иммунной защите, в настоящем конспекте мы мало времени уделяем антителам IgE, которые также активируют противомикробный, противопаразитарный иммунитет и опосредуют аллергические реакции [23]. Другие антитела для противовирусной защиты более важны.

Для ткани слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух свойственно строение, присущее структурам, обеспечивающим реакции иммунного ответа и содержащим обширное количество IgA – продуцирующих клеток. Типичным ответом на длительное повреждение слизистой оболочки является усиление продукции назального секрета параллельно с увеличением образования IgA [24]. А его даже у здоровых людей выделяется от 100 мл до 2 л в сутки [25]. Секреторные антитела sIgA могут прикрепляться к слизистой оболочке секреторным

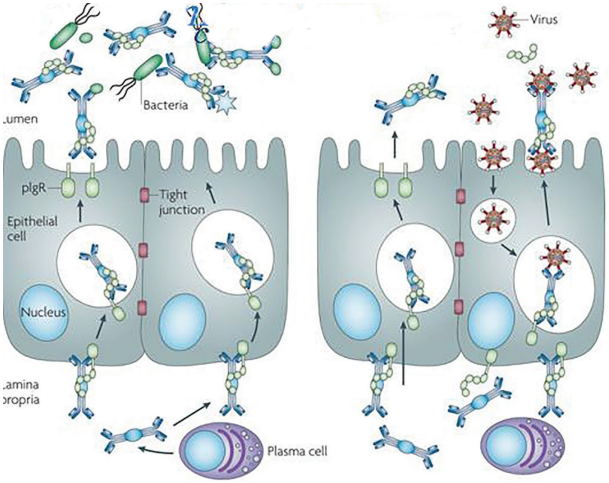
компонентом, они находятся также в слюне, пищеварительном тракте, секрете бронхов, грудном молоке. sIgA подавляют прикрепление микробов к слизистой оболочке, обладают мощной противовирусной активностью [26].



https://studfile.net/preview/8592207/page:2/

Иммуноглобулины класса А имеются в крови и секретах слизистых оболочек всегда. В сыворотке крови содержится около 2 г/л IgA. В крови IgA присутствуют в виде мономеров, одинарных молекул, а в секретах в форме димеров, сдвоенных молекул. Димеры характеризуются наличием дополнительной J-цепи, сшивающей два мономера в районе Fc-фрагмента, и секреторного компонента, который присоединяется к IgA в эпителиальной клетке. Секреторный компонент (гликопротеид) обеспечивает прохождение IgA через эпителиальную клетку и защиту его от расщепления протеолитическими ферментами секретов. Секреторные IgA (sIgA), будучи антителами, формируют местный иммунитет, препятствуют прикреплению микроорганизмов к эпителию слизистых оболочек, метят микробные клетки, усиливают фагоцитоз. Кроме этого, они препятствуют поглощению и репродукции вирусов в клетках эпителия. Ежедневно в кишечнике синтезируется до 3 г секреторного IgA. Новорождённые получают секреторный IgA с молоком матери [27].

Итак, нейтрализация вируса препятствует его прикреплению к клетке-мишени: опосредуется антителами IgG во внеклеточной жидкости, IgM в крови и слизистых и секреторными антителами IgA на поверхности слизистых оболочек.



На рисунке: в эпителиальных клетках происходит присоединение секреторного компонента (S) к антителам класса А. Этот секреторный компонент препятствует разрушению антител sIgA на поверхности слизистых оболочек. В.Т. Пальчун, 2020. https://meduniver.com/Medical/Physiology/1469.html

Интересно, что часто противовирусный иммунный ответ не является воспалительным, носит асептический характер, даже происходит без антител, например, одним только комплементом и т.д. [28]. И это не зависит от видов вирусов, потому что высокоспецифический иммунитет к данному актуальному возбудителю возникнет лишь к концу недели. Благодаря противовирусной защите врождённого иммунитета мы почти никогда не замечаем циркуляцию вирусов среди окружающих нас людей. Например, известно, что антитела актуального штамма гриппа ежегодно обнаруживают у 70–80% людей [29], при числе заболеваний гриппом нескольких процентов населения каждый год [30]. Это означает, что вирусоносительство гриппа большинство населения даже не чувствует. Подробнее мы рассматривали вопросы здорового вирусоносительства в 2021 году [31].

Сергей Артурович Недоспасов и Дмитрий Владимирович Купраш подводят итог. – Одна молекула различных антигенов, включая капсидные белки вирусов, с повторяющимися идентичными эпитопами, связывается со многими BCR и вызывает их активацию и образование антител M, G, A классов.

Распространённые компоненты многих патогенов обладают способностью автономно активировать В-лимфоциты при минимальном участии вспомогательных клеток. Их называют Т-независимые антигены. Особенно при большой концентрации эти антигены становятся способны активировать все В-клетки, независимо от специфичности их BCR. Таким образом, нельзя исключить, что ряд иммунологических постулатов претерпит значительные изменения в ближайшее десятилетие. Вероятно, антигеннезависимая стимуляция В-клеток вносит вклад, возможно решающий, в индукцию образования при иммунном ответе антигеннеспецифических антител, доля которых может превышать долю специфических антител. Спонтанный (независимый от поступления антигена) синтез иммуноглобулинов характеризует В1-лимфоциты [32]. И зарубежные коллеги Кеннет Мерфи и Кейси Уивер делают подобное умозаключение: общий репертуар антител любого организма достаточно велик, что гарантирует распознавание практически любой антигенной структуры [33].

4.2. Хаос антителообразования

4.2.1. Изменения образования антител

Избыток витамина D способствует иммунодепрессии: он препятствует дифференциации В-клеток и снижает продукцию антител [34].

Вообще синтез любых белков, включая антитела, – высокозатратный в энергетическом смысле процесс. В реакции синтеза одна аминокислота присоединяется ко второй, затем присоединяется третья, четвертая и т. д. Сотни аминокислот в каждой белковой молекуле соединяются друг с другом пептидными связями между карбоксиконцом COOH и аминоконцом NH_2.

Для образования каждой пептидной связи требуется четыре макроэрга аденозинтрифосфата АТФ и гуанозинтрифосфата ГТФ. При достаточном энергетическом обеспечении сохраняется высокая точность трансляции, передачи информации последовательности аминокислот через информационную РНК [35]. Однако для образования макроэргов необходима высокая насыщенность тканей и иммунных клеток кислородом. Любые виды гипоксии могут нарушить антителогенез. Например, при метгемоглобинемии, вызванной самым часто используемым препаратом парацетамол [36], гемоглобин не полностью отдает тканям кислород, и синтез защитных антител может быть нарушен. То же самое касается других причин гипоксии, которые подробнее опишем ниже.

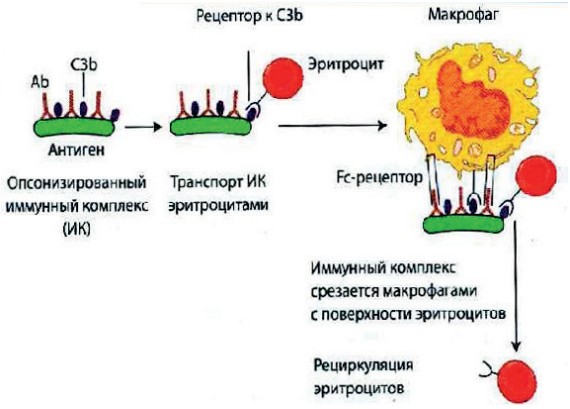
Вообще жаропонижающие средства сыграли с населением роковую роль. Владимир Григорьевич Кукес с соавторами пишут о гиперчувствительности немедленного типа: «После первого попадания аллергена в организм на него вырабатываются антитела IgG и IgA, которые соединяются с ним при повторном попадании аллергена в организм с образованием циркулирующих иммунных комплексов. Циркулирующие иммунные комплексы адсорбируются эндотелием сосудов, активируют систему комплемента, особенно его фрагменты С3а, С4а, С5а (анафилотоксины – АА), которые повышают проницаемость сосудов… Что с повышением агрегации тромбоцитов вызывает развитие системного васкулита с микротромбозами, дерматита, нефрита, альвеолита. Кроме того, иммунные

https://en.ppt-online.org/101773

комплексы повреждают многие другие ткани с развитием болезни иммунных комплексов». В источнике перечисляются некрозы и ишемии, сывороточная болезнь, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото, гепатит. «К лекарственным средствам, вызывающим этот тип реакции, относятся НПВС, особенно парацетамол» [37].

Попробуем разобраться в вопросе, как происходит выведение из циркуляции иммунных комплексов, которые могут включать токсины или дебрис (отходы, мусор) из погибших клеток организма и микроорганизмов, связанных нейтрализующими антителами. – Иммунные комплексы могут быть выведены путем связывания Fc-области антител с Fc-рецепторами снаружи различных фагоцитов в тканях. Выведению также способствует активация системы комплемента, когда Fc-область активирует C1q . Осаждение C4b и C3b на иммунный комплекс способствует его выведению путём связывания с рецептором для компонентов системы комплемента CR1 на поверхности эритроцитов. Эритроциты переносят связанные комплексы в печень и селезенку. Здесь макрофаги, несущие CR1- и Fc-рецепторы, удаляют комплексы с поверхности эритроцитов без разрушения клетки, а затем разлагают комплексы. Даже более крупные агрегаты корпускулярных антигенов, состоящих из

Участие эритроцитов и макрофагов в транспорте имунных комплексов

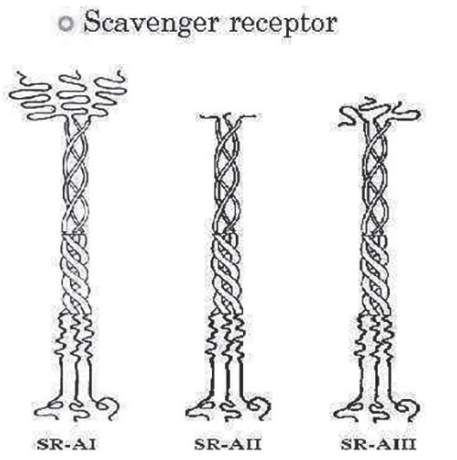


https://present5.com/immunitet-formy-mexanizmy-doc-perunova-n-b-2012/

бактерий, вирусов и клеточного мусора, могут быть покрыты компонентами системы комплемента, подхвачены эритроцитами и транспортированы к селезенке для разрушения [38].

Кроме антителозависимого удаления антигенного мусора заметим попутно, что в организме существует постоянная работа рецепторов-мусорщиков SR (scavenger receptor). И что самое интересное, рецепторы-мусорщики почти полностью дублируют функцию антител: удаляют патогены, метаболический клеточный мусор, стареющие и повреждённые клетки. SR находятся почти во всех клетках человеческого организма – эпителиальных, эндотелиальных, макрофагах, нейтрофилах и т.д. Они узнают образы патогенности PAMP вирусов, бактерий, образы внутренней опасности DAMP опухолевых клеток, удаляют их, реализуя фагоцитоз без антител. Но функционирование характерно для них на «подпороговом уровне», без развития воспалительной реакции. Таким образом, SR обладают защитными свойствами при развитии системного воспаления, а именно предотвращают трансформацию классического воспаления в системное, оптимизируют проявления системного тканевого стресса, являются механизмами удаления факторов повреждения из кровотока и участвуют в восстановлении повреждённых органов [39].

Фагоцитарные рецепторы, распознающие неопсонизированные микробы и их структуры



The class A macrophage scavenger receptor

https://present5.com/makrofagi-podgotovili-kazakova-e-i-zemlyanskaya-v/

Если антигенный мусор образуется в избыточном количестве, он полностью не удаляется из кровотока и служит причиной фатальных осложнений. Например: покрытые компонентами системы комплемента иммунные комплексы, которые не удаляются из кровотока, имеют тенденцию оседать на базальных мембранах мелких кровеносных сосудов, особенно на сосудах почечного клубочка, где кровь фильтруется с образованием мочи. Чрезмерные уровни циркулирующих иммунных комплексов приводят к их осаждению на подоцитах в больших количествах, что повреждает клубочки нефрона, поэтому почечная недостаточность – основное осложнение при системной красной волчанке. Особенно при дефиците C1q [40], возможно, поствакцинальный гломерулонефрит имеет подобную динамику происхождения.

Важным свойством многих антител является их способность осаждать антигены из раствора, образуются крупные надмолекулярные структуры, которые не могут находиться в растворённом состоянии и выпадают в осадок. Однако при изменении концентрации создаются условия для избытка антител либо антигенов [41].

С точки зрения патофизиологии Андрей Анатольевич Савченко описывает антителозависимый цитотоксический синдром (цитолитический или антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность) следующим образом. При этой реакции образуются антитела (IgG, реже IgM) к клеткам тканей, которые взаимодействуют с естественными антигенами клеточных поверхностей или же с антигенами, вторично сорбированными (закреплёнными) на клеточной поверхности. Повреждение и разрушение клеток возникают вследствие активации системы комплемента образующимся комплексом антиген-антитело. Также разрушение клеток может наступать вследствие дей-

ствия на них клеток-киллеров (например, NK-клеток), вовлекаемых в реакцию молекулами антител, которые антигенсвязывающим участком связываются с поверхностью клеток-мишеней, а Fc-фрагментом – с Fc-рецепторами клеток-киллеров. В этом случае разрушение проходит без участия комплемента. Антителозависимый цитотоксический тип реакции наблюдается при попадании в организм различных антигенов. К цитотоксическому типу реакций относятся проявления лекарственной аллергии, такие как лейкопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др. Одним из механизмов развития аутоиммунных заболеваний также является антителозависимая цитотоксичность, где в качестве антигенов выступают собственные аутоантигены, перекрестно реагирующие с гетероантигенами. За счёт большого количества иммунных комплексов или при нарушении их выведения ретикулоэндотелиальной системой они сохраняются в течение длительного времени, становясь повреждающим фактором, сорбируясь (закрепляясь) в разных органах и тканях. Основной повреждающий фактор отложения иммунных комплексов в тканях – микропреципитаты сосредоточиваются вокруг сосудов и в сосудистой стенке, что приводит к нарушению микроциркуляции и вторичному поражению ткани, вплоть до некроза. Болезни, обусловленные образованием иммунных комплексов, нередко являются аутоиммунными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.), вследствие поступления большого количества антигенов в сенсибилизированный или интактный организм [42]. Мы уже разбирали в 2021 году [43] получивший распространение термин «цитокиновый шторм», который аналогичен аутоиммунному поражению в виде синдрома Стилла, характеризующемуся повышением температурной реакции около 39^0C на протяжении более 7 дней. И добавим немного размышлений ниже.

По мнению Георгия Николаевича Дранника аутоиммунные и иммунокомплексные заболевания перекрещиваются. Избыток иммунных комплексов отягощает аутоиммунное заболевание. Наибольшим патологическим потенциалом обладают растворимые иммунные комплексы антиген-антитело, при избытке антигена, способные активировать комплемент. Чем больше выраженность антигенемии, концентрации их в крови, и длительность циркуляции, тем больше поражение тканей [44].

4.2.2. Избыток антигенного мусора

Почему система выведения отходов иногда не справляется? Предположим следующее.

Во-первых, *увеличение антигенного мусора встречается вследствие недостатка белков теплового шока шаперонов, вызванного искусственным понижением температурной реакции в первые дни ОРВИ*. При нарушении фолдинга появляется избыток неправильно упакованных белков, хотя их даже в здоровом организме 25% от синтезированных [45]. А при иммунном ответе синтез многократно повышается, вместе с производством новых молекул растёт и количество ошибок.

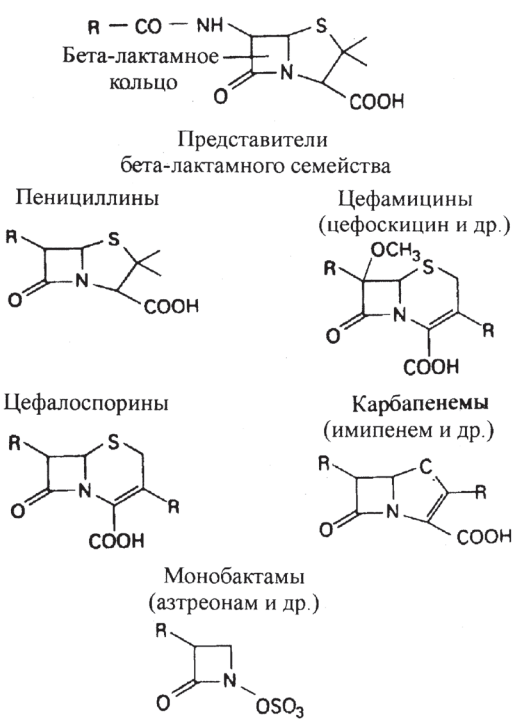
Во-вторых, введение ксенобиотиков небезразлично человеческому организму. Низкомолекулярные вещества называют гаптенами. К гаптенам относятся лекарственные препараты и большинство химических веществ. После связывания с белками макроорганизма эти вещества приобретают способность запускать иммунный ответ, то есть становятся иммуногенными. В результате образуются антитела, способные взаимодействовать с гаптеном [46].

Однако полный анализ специфичности конформационных детерминант гаптенов практически невозможен, так как при

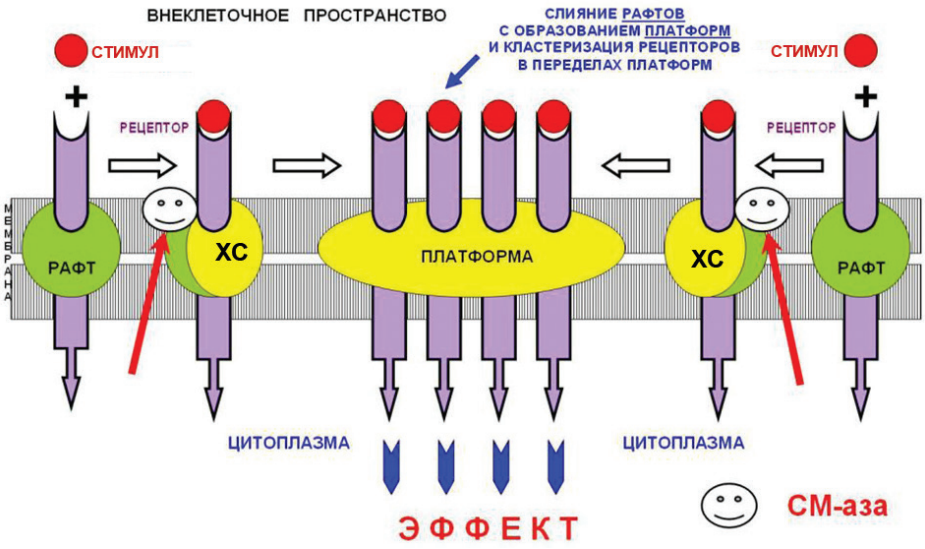
извлечении из целой молекулы конформационная детерминанта изменяет свою пространственную структуру и теряет способность реагировать с антителами. Важным и практически неизученным остается вопрос об активных факторах, определяющих иерархию эпитопов [47]. Рахим Мусаевич Хаитов подтверждает, что лекарственные средства или их метаболиты являются, как правило, гаптенами. В молекуле лекарственного средства роль антигенной детерминанты может выполнять не вся молекула, а только определенная её часть. Эти участки могут быть одинаковыми у различных препаратов – общие, перекрестно-реагирующие детерминанты. При возникновении аллергической реакции на один препарат необходимо исключать применение всех средств, имеющих общую с ним детерминанту. Перекрестно реагируют тиазидные диуретики (гидрохлортиазид и др.), фуросемид, противодиабетические производные сульфонилмочевины. Или нейролептики, Н1-гистаминоблокторы, диуретики и т.д. [48]. Сергей Владимирович Яковлев сообщает, что антибактериальная активность антибиотиков бета-лактамов связана с бета-лактамным кольцом в их химической структуре. Наиболее частые побочные эффекты бета-лактамных антибиотиков: реакции немедленного типа – анафилактический шок, ангионевротический отёк, бронхоспазм. Отсроченные реакции – крапивница, зуд, эритема, артрит, эозинофилия, тромбоцитопения, васкулит. Частота аллергических реакций на цефалоспорины увеличивается до 10% у больных с гиперчувствительностью к пенициллину. При тяжёлых реакциях гиперчувствительности на какой-либо антибиотик из этого ряда вследствие перекрестного реагирования применение бета-лактамов недопустимо [49].

Хотя гаптены специфически распознаются антителом, они могут стимулировать образование антигаптеновых ан-

тител, только связавшись с белком [50]. Это можно показать на примере поражения организма ацетилсалициловой кислотой. Аспирин участвует в образовании агрегатов аспиринолабильных белков включая иммуноглобулины [51]. Ассоциация полипептидных цепей в более крупные агрегаты носит название четвертичной структуры. Образование хаотично сформированных агрегатов является ошибкой, которая приводит к появлению функционально неактивных белков, поэтому в клетках предусмотрены механизмы быстрой их деградации и распада на отдельные аминокислоты [52]. При отсутствии молекулярных агрегатов поглощение иммунокомпетентными клетками отсутствует, к одним и тем же молекулам может быть толерантность или иммуногенность в зависимости от степени агрегированности. Образование молекулярных агрегатов стимулирует иммунный ответ и поглощение фагоцитами. Чем выше степень агрегированности, тем выше иммунный ответ [53]. Кстати, белки теплового шока предотвращают агрегацию развернутых белков [54], что ещё раз подтверждает пользу повышения температуры при иммунном процессе.



https://medread.ru/patogeneticheskaya-mikrobiologiya-3/29_009/



По мотивам источника: https://studfile.net/preview/4667807/page:3/

В-третьих, именно рецепторы В-лимфоцитов BCR запускают каскады реакций для синтеза антител, однако эти рецепторы встроены в клеточные мембраны на липидных рафтах-плотах, обогащённых холестерином [55]. *При теперешней тенденции в практической медицине снижать холестерин различными способами возможна недостаточность работы рецепторного аппарата иммунных клеток.*

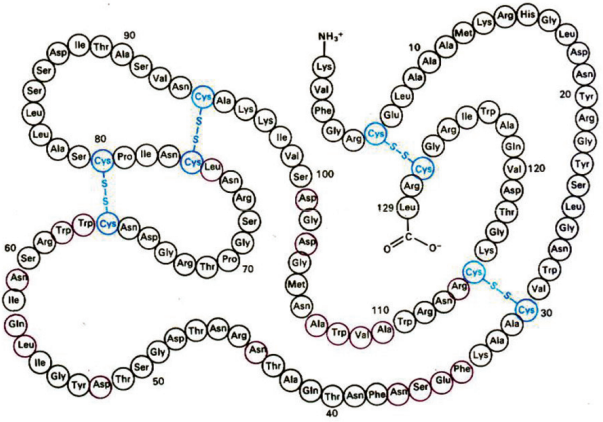
В-четвёртых, если заглянуть за пределы первой недели, преимущественно рассматриваемой в нашем конспекте, со второй седмицы начинается полноценная работа приобретённого иммунитета с Т-клеточным звеном и синтезом специфических к актуальному штамму вируса (сего года, сего месяца – АА) IgG. Георгий Николаевич Дранник сообщает, что синтез IgM, поскольку в нем не участвуют Т-лимфоциты, устойчив к действию иммунодепрессантов и облучению. Однако специфические IgG, являясь тимусзависимыми, вырабатываются лишь при обязательном участии Т-лимфоцитов. Поэтому облучение,

как и действие различных иммунодепрессантов, не только нарушает синтез IgG но и может подавить его полностью [56]. *Следовательно, чрезмерно частые КТ лёгких могли быть причиной утяжеления болезни*, так как при КТ получение поражающей ионизирующей радиации больше чем при рентгенологическом исследовании в 10–100 раз [57].

4.2.3. Вакцинация и антитела

Против одного эпитопа образуется широкий спектр разных антител. Это ещё раз подчёркивает относительность наших знаний. Фактически отсутствие жёсткого соответствия между структурами эпитопов и активных центров становится более понятным, если учесть, что в основе механизма формирования антигенраспознающего репертуара рецепторов лимфоцитов лежат случайные процессы [58]. Бо̀льшая часть репертуара иммуноглобулинов формируется благодаря неточной природе процесса соединения. Вариабельность кодирующих соединений между генными сегментами формируется путем вставки случайного количества разных нуклеотидов. Дальнейшее разнообразие достигается благодаря связыванию V-доменов лёгких и тяжёлых цепей. Комбинация всех этих источников разнообразия обуславливает первичный репертуар специфичностей антител [59].

Эпитопы бывают линейные и конформационные. Первые образованы линейностью аминокислотных остатков, вторые – отдалёнными друг от друга остатками, образованными на поверхности белковой глобулы. Нарушение третичной структуры белка, вызванное разрывом дисульфидных связей S-S или денатурацией, приводит к исчезновению конформационных детерминант [60]. Известно, что для вакцинации используют полуразрушенные белковые объекты, инактивированные



https://studfile.net/preview/2031536/page:3/

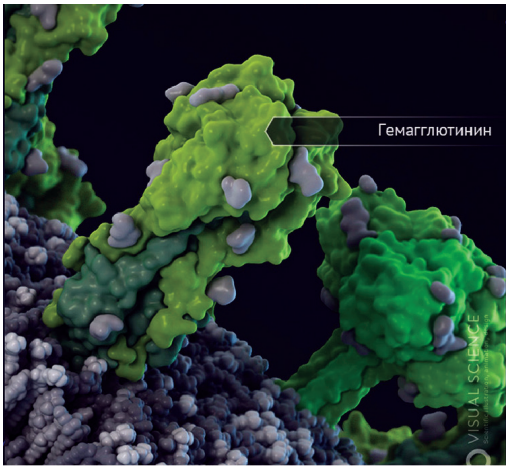
физическими или химическими способами культуры вакцинных штаммов вирусов [61]. Поэтому использование таких вакцин не всегда имеет смысл, так как структура их эпитопов другая. *Иммунологические реакции в случаях применения ослабленных вакцин скорее направлены на вакцинный полуразрушенный материал, антигенные детерминанты которого не соответствуют таковым актуального штамма вируса (сего месяца сего года), и по логике иммунологов должны лишь отвлекать иммунитет от задачи защиты* против 300 видов вирусов, вызывающих сезонные респираторные заболевания [62]. Например, при использовании гриппозной вакцины в 65% случаев возникали местные реакции и в 45% случаев общие реакции организма в виде гриппоподобного заболевания [63]. Для сравнения вспомним, что у подавляющего большинства населения существует естественное бессимптомное носительство актуального штамма вируса гриппа (сего месяца сего года), то становится понятным, что вакцина в этих случаях вызвала болезнь, но не профилактировала её.

Практически в любой молекуле антигена есть несколько детерминант, или эпитопов, – участков, ответственных за взаимодействие с активными центрами антигенраспознающих молекул. Белкам свойственны разнообразные по своей структуре эпитопы, к каждому из которых могут вырабатываться специфические

антитела. В молекуле устанавливается иерархия эпитопов, когда один из них является доминирующим, что проявляется в преимущественном образовании антител против этого эпитопа (явление иммунодоминантности). Но даже против одного эпитопа образуется широкий спектр разных антител. Это ещё раз подчёркивает относительность представлений об эпитопной структуре антигенов и невозможность однозначной локализации эпитопов. Эпитопная структура представится ещё более размытой, если учесть различия в индивидуальной реакции на антиген различных видов животных [64]. Ученые предположили, что белки вируса гриппа, к которым образуются защитные антитела – гемагглютинин и нейраминидаза, при этом защитным считают титр антител к гемагглютинину не ниже 1:40 разведения [65].

Однако это лишь предположение, потому что эпитопов вируса гриппа много, невозможно спрогнозировать тот, к которому из них возникнет специфический иммунный ответ, тем более, что вирус мутирует. И какое отношение имеют антитела к гемагглютинину с точки зрения заболевания гриппом до сих пор в деталях не известно. Иммунологическая память В-лимфоцитов фиксирует пожизненно все встречи с вирусами гриппа. Но достаточно небольших изменений в структуре нейраминидазы и/или гемагглютинина вируса, и он вызывает развитие заболе-

Гликопротеиновые «шипы» гемагглютинина



https://infourok.ru/regionalnaya-studencheskaya-nauchnoprakticheskaya-konferenciya-upravlenie-innovaciyami-teoriya-metodologiya-praktika-2586189.html

вания. Именно способность вируса гриппа к изменчивости и определяет возможность формирования эпидемий и пандемий [66].

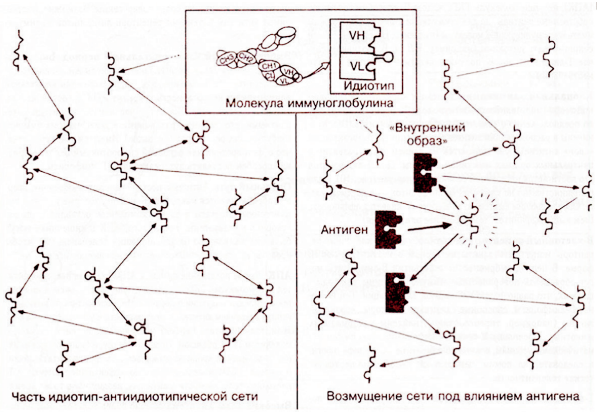
Михаил Васильевич Супотницкий писал: «У умерших пациентов среднего возраста и тех, у кого грипп имел тяжёлое течение, специфические низкоавидные (слабо закреплённые – АА) антитела (IgG) формировали иммунные комплексы с вирусом, оседавшие в лёгочной ткани и вызывавшие отёк лёгких, перибронхиальную мононуклеарную клеточную инфильтрацию и, как результат, – гипоксемию (вариант гипоксии – АА). Чем выше был титр таких антигриппозных антител, тем тяжелее протекала болезнь. У пациентов не обнаруживали антител, нейтрализующих pH1N1 (внедрившийся штамм – АА), и находили (этот – АА) вирус гриппа в лёгочной ткани в высоких титрах… В результате иммунная система «отрабатывает ложную цель», защитный эффект отсутствует» [67]. Важным и практически неизученным остается вопрос об активных факторах, определяющих иерархию эпитопов [68].

4.2.4. Аутоантитела

Наконец, важнейшей проблемой практической медицины является постоянное образование антител к собственным тканям организма – аутоантител. Мы уже затрагивали вопрос об аутоантителах, удаляющих собственный антигенный и клеточный мусор. Например, докторокфордского университета Гевин Спикетт указывает на появление антикардиальных антител после хирургического вмешательства на сердце [69]. Возможно, поэтому наблюдаются осложнения кардиохирургических вмешательств в виде рестенозирования (сновасужения) сосудов сердца, нового острого инфаркта миокарда после стентирования, тромбоза шунтов после аортокоронарного шунтирования, летального исхода и т. д. [70], *если аутоантител избыток*.

Александр Борисович Полетаев писал следующее. Из нескольких десятков грамм антител в человеческом организме ежедневно обновляется, распадается и образуется вновь около 10 грамм, из них 75% против чужеродных антигенов и 25% против своих – аутоантител. Причём синтез естественных аутоантител начинается ещё во внутриутробном возрасте до синтеза антител против чужеродных антигенов. Эти аутоантитела принимают участие в регуляции равновесия здоровья. Если, например, нейромедиаторы через нервы дают сигналы в течение нескольких миллисекунд, то антитела срабатывают дни или недели. Например, недостаток антиинсулиновых антител сопровождает сахарный диабет 2 типа.

Крупнейший французский иммунолог Пьер Грабарь под конец жизни заметил что, возможно, главным итогом его полувековых занятий иммунологией явилось осознание того, что аутоантитела являются нормальными регуляторными молекулами. При этом имеет значение как слишком высокий, так и слишком низкий уровень аутоантител. Естественные аутоантитела IgG даже активно переносятся через гистогематический барьер вне зависимости от градиента концентрации. Известно, что на введение галоперидола образуются антигалоперидоловые антитела.



При введении антигена происходит усиленная выработка носителей идиотипа – антител. На пике антителообразования равновесие вновь нарушается и индуцируется ответная реакция – антиидиотипический ответ (формирование антител, специфичных к идиотопу I порядка). В конечном итоге в организме устанавливается равновесие двух типов: с одной стороны антигена и антиидиотипа, с другой – идиотипнесущих антител I порядка и анти- антиидиотипических антител

https://prezentacii.org/prezentacii/prezentacii-po-medicine/90393-kontrol-immunnogo-otveta.html

Однако со временем образуются антиидиотипические аутоантитела к антигалоперидоловым антителам, и они имитируют функцию галоперидола через дофаминовые рецепторы. Посредством биологически активных молекул аутоантител иммунная система получила возможность копировать молекулярные сигналы и антисигналы, в частности, производить эндогенные иммунологические аналоги любого лекарственного препарата. В целом, Александр Борисович Полетаев вводит новое понятие о человеческом организме – Иммункулус, как о наборе рецепторных сетей и сетей аутоантител, вторжение в который ксенобиотиками и вакцинами производит непредсказуемый эффект возмущения и потери здоровья [71].

Предсказать на какие эпитопы вакцинного материала будет иммунный ответ невозможно. Тем более, антитела к эпитопам любой вакцины невозможно запрограммировать и воспроизвести к эпитопам циркулирующих сотен видов респираторных вирусов, их актуальным штаммам (сего года, сего месяца), поскольку доминирующие эпитопы для ответа иммунитет каждого человека выбирает сам индивидуально. Спрогнозировать реакцию невозможно, потому что эпитопов множество, даже на один из них синтезируются разные антитела, к тому же иерархия эпитопов неизвестна. На данный момент вековые попытки иммунизировать население в отношении респираторных вирусов оказались безуспешными. Мы видим вокруг побочные эффекты вакцинации, например, за последние месяцы было много сообщений о тромбозах. Предположительно, экспериментальная жидкость, сегодня названная некоторыми чиновниками «вакциной», введённая парентерально, через рецепторы гепарансульфат протеогликанов, возможно, вызвала нарушение регуляции гепарина и гиалуронидазы.

Можно сказать, в таких случаях иммунокомпетентные клетки синтезировали антитела и выбрали доминирующие эпитопы случайно.

Размышлять о вакцинации можно, однако эта тема малоизученная в силу запредельной сложности и подвижности антитело-рецепторных сетей. Скучные Консерваторы сказали бы благородным Энтузиастам, желающим спасти мир от инфекционных болезней, что вакцинация держится на трёх китах:

1. Отсутствие учёта эффективности как профилактики данной болезни, по поводу которой сделана вакцина, среди всего населения страны.

2. Отсутствие учёта побочных эффектов введения препаратов.

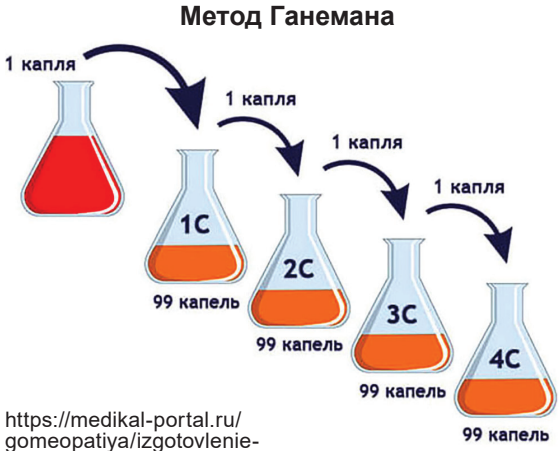
3. Немедицинские интересы.

Александр Борисович Полетаев перед уходом из земной жизни в последнем интервью говорил, что об иммунитете нам известно только 5%, в вакцинации мало ясности, однако вакцинальное лобби нам никогда не перешибить [72].

4.2.5. Кстати о гомеопатии

Известно, что гомеопатические препараты содержат сверхмалые дозы лечебных субстанций.

Лекарство разводится в воде в 100 раз, затем ещё в 100 раз, затем ещё и так до 10–20–30 разведений, иногда даже более. С точки зрения химии уже на двенадцатом разведении остаётся одна молекула вещества, а после даже ни одной молекулы не остаётся. Но препарат работает! Сторонники фармакологии обвиняют гомеопатов в том, что их метод ненаучен и бездоказателен. Но мало кто размышляет об информации, о рецепторных сетях и антиидиотипических аутоантителах Иммункулуса, Эндокрин-

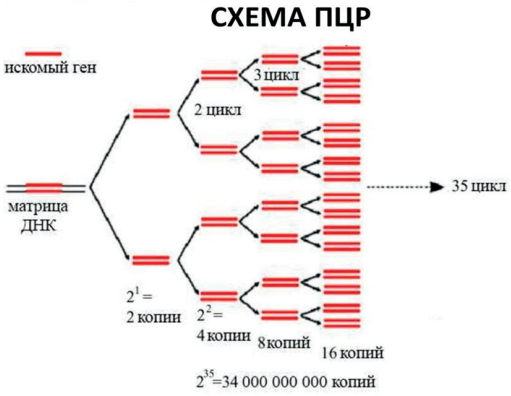


https://medikal-portal.ru/gomeopatiya/izgotovlenie-gomeopaticheskih-preparatov/

кулуса, Неврологического Гомункулуса. Напомним, что Дэвид Э. Мецлер сообщал, что лекарства-агонисты, стимулирующие рецепторы, вызывают конформационные изменения биоструктуры. Максимальный ответ может быть получен и тогда, когда вещество занимает только небольшую (или вообще ничтожную) часть доступных рецепторов. К сожалению, эффективность многих фармакодинамических средств до сих пор не определена [73]. Классическая гомеопатия безопасна и соблюдает главное условие врачебной деятельности **Primum non nocere** – во-первых, не навреди.

Для примера информационных технологий сверхмалых концентраций приведем полимеразную цепную реакцию. ПЦР – экспериментальный метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определенных фрагментов нуклеиновой кислоты биологическом материале (пробе) [74]. В основе метода ПЦР лежит процесс многократного увеличения копий определенных участков ДНК, осуществляемый с помощью амплификации, приводящей к увеличению концентрации в пробе искомого участка ДНК, что позволяет провести его детекцию (обнаружение, выявление). Первый невидимый информационный элемент удваивается, затем учетверяется, затем увосьмеряется и так далее более 30 раз, когда он становится доступным обнаружению [75].

Точно также, но наоборот, гомеопатическое лекарство разводится, проходя до 30 циклов разведения, или потенцирования по гомеопатическим понятиям. И хотя доза вещества остается бесконечно малой и невидимой, но информационная составляющая может оставаться и лекарство почему-то работает. В классической гомеопатии используют одно вещество, но не смесь, чтобы не было хаоса многосмешения лекарственного влияния [76].



https://en.ppt-online.org/300043

4.2.6. Антителозависимый шторм

С 2020 года получил распространение термин «цитокиновый шторм». Это иммунопатологическая реакция организма человека, характеризующаяся повышением концентрации в крови цитокинов (интерферон, интерлейкин, фактор некроза опухолей и др.) как сигнальных молекул и развитием системных жизнеугрожающих состояний. Имеет различные названия: синдром ЦШ, синдром высвобождения цитокинов, синдром системного воспалительного ответа, гиперцитокинемия, синдром активации макрофагов. Синдромы, развивающиеся в результате ЦШ включают острый респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками, нейротоксический синдром [77].

Автору данного конспекта пришлось наблюдать пациента, который в результате приёма фармацевтических препара-

тов получил на фоне простуды температурную реакцию более 39^0С на протяжении более двух месяцев. При этом в стационаре ему назначалось множество препаратов и через три недели выписали домой на работу в той же температурой выше 39^0С. Это был бывший военный, сильный мужчина высокого роста, однако его, фигурально выражаясь, «выжигала» внутренняя болезнь. Он был боец, мужественно сражался с болезнью, пил всё новые и новые лекарства, в том числе, как часто теперь бывает, витамин Д, «для продления жизни» статины, аспирин, несколько снижающих давление препаратов, антибиотики, сахароснижающие, противовирусные и другие средства. Невозможно было ему объяснить, что такое количество препаратов нельзя принимать ежедневно, потому что на них возникает иммунный ответ. Полипрагмазия, многосмешение лекарств, скорее приводит к избытку антигенного мусора, возникают агрегаты неактивных белков и иммунную реакцию можно назвать иммуноглобулиновый шторм, или антителозависимый шторм. В данном случае наступило улучшение после того, как пациент в интернете нашёл такого же страдальца, по его совету попил лекарственные травы и температура нормализовалась.

Подводя итоги к главе об антителообразовании, можно предположить, что «замусоривание» макроорганизма ксенобиотиками и вакцинами может приводить к утяжелению любой ОРВИ, вне зависимости от циркуляции вирусов в данной человеческой популяции. Тем более, что в 2020–2022 годах в России дифференциальная диагностика ОРВИ в практической медицине отсутствовала. Строго говоря, для уточнения данного предположения необходима сравнительная характеристика групп населения, принимающих при ОРВИ фармакотерапию, фитотерапию и гомеопатию.

Собственные мысли автора главы выделены курсивом. Их можно принять или отвергнуть, на всё лучше иметь личное мнение.

Основная литература

1. Зверев В.В., Мальцев В.Н., Пашков Е.П. Медицинская микробиология и иммунология: учебник. – М., 2014. – С. 183.
2. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология (избранные главы). – М., 2008. – С. 20.
3. Орѐл, Н.М. Функциональная биохимия: пособие. В 2 ч. Ч.1. Функциональная биохимия крови, печени, почек, мышц. – Минск, 2015.
4. Зверев В.В., Мальцев В.Н., Пашков Е.П. Медицинская микробиология и иммунология: учебник. – М., 2014. – С. 183.
5. Хаитов Р.М.. Иммунология : учебник – М., 2021. – СС. 170-171.
6. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 530.
7. Хаитов Р.М., Гариб Ф.Ю. Иммунология. Атлас. – М., 2020. – СС. 134, 138.
8. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А. Наука об иммунитете – современные тренды. – М., 2023. – СС. 228, 237-238.
9. Зверев В.В., Мальцев В.Н., Пашков Е.П. Медицинская микробиология и иммунология: учебник. – М., 2014. – С. 184.
10. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 186.
11. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 237, 496.
12. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. Пер. с англ. - М., 2020. – СС. 50-51.
13. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 491.
14. https://medbe.ru/materials/immunologiya-i-immunitet/struktura-antitel-i-ikh-funktsii/
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. 237.
16. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 260.
17. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – СС. 75-77, 84, 87.

18. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 535.

19. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: пер с англ. – М., 2006. – С. 54.

20. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 262-263, 331-333.

21. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2021. – С. 146.

22. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 333, 510.

23. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии: пер с англ. – М., 2006. – СС. 54,59.

24. Исаченко В.С. Методологический подход к коррекции мукоцилиарного клиренса слизистой оболочки в комплексном лечении патологии носа. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – СПб, 2020. – С. 24.

25. Кунельская Н.Л., Артемьева-Карелова А.В. Основные компоненты назального секрета. Мукоактивные средства во врачебной практике. Лечебное дело, 3. – 2013.

26. Караулов А.В. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. – М., 1999. – С. 18.

27. Новиков Д.К.. Медицинская иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов. - Витебск, 2002. – С. 48.

28. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – С. 211.

29. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. – М., 2015. – С. 4.

30. Лиознов Д.А. Достижения и проблемы борьбы с гриппом. СПб, 2016.

31. Алифанов А.А. Избавление от недугов». Том IV. Смерть при ковид-19: расследование. – СПб., 2021. – СС. 93-107.

32. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 333, 510-512.

33. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 174.

34. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология, 2014, Т. 16, №6. – С. 507 https://istina.msu.ru/profile/SnopovSA/

35. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.3. : Основы биохимии, строение и катализ / пер. с англ. – М., 2020. – С. 210.

36. https://www.vidal.ru/drugs/paracetamol__9935

37. Кукес В.Г., Сычёв Д.А. Клиническая фармакология: учебник. – М., 2021. – СС. 150-151.

38. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 536.

39. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. В.А. Медицинская иммунология. – СПб., 2020. – Т. 22, №1,

40. Мерфи К., Уивер К..Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 536.

41. Уилсон К. и Уолкер Дж. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии: пер. с англ. – М., 2021. – С. 353.

42. Савченко А.А. Основы клинической иммунометаболомики / А.А. Савченко, А.Г. Борисов.– Новосибирск: Наука, 2012. – С. 54.

43. Алифанов. А.А. Избавление от недугов». Том IV. Смерть при ковид-19: расследование. – СПб., 2021. – СС. – 229-258.

44. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – С. 96,93.

45. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.1. : Основы биохимии, строение и катализ / пер. с англ. – М., 2020. – С. 215.

46. http://900igr.net/prezentacija/biologija/obschie-printsipy-stroenija-i-funktsionirovanija-immunnoj-sistemy-107228/gapteny-16.html

47. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 292-293, 296.

48. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2021. – С. 300.

49. Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей / под. ред. С.В. Яковлева. – М., 2015. – С. 110-115.

50. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 180.

51 Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. Справочник в 2-х т. – Мн., 2003. – Т 1. – С. 266.

52. https://www.chem21.info/info/509091/

53. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 291.

54. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.1. : Основы биохимии, строение и катализ / пер. с англ. – М., 2020. – С. 213.

55. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2021. – С. 161.

56. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – С. 87-88.

57. https://prezentacii.org/prezentacii/prezentacii-po-medicine/117726-obluchenie-pri-kompjuternoj-tomografii.html

58. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 292-293.

59. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 229.

60. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 293.

61. Мельников В.Л., Митрофанова Н.Н. Вакцины, вакцинопрофилактика.– Пенза, 2015. – С. 12.

62. Ющук Н.Д. Вирусные болезни: учебное пособие. – М., 2016. – С. 280.

63. Зверев В.В., Семёнов В.Ф., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация : национальное руководство – М., 2011. – С. 507.

64. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 292-293, 296.

65. Зверев В.В., Семёнов В.Ф., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация : национальное руководство – М., 2011. – С. 505.

66. Сологуб Т.В., Цыбалова Л.М., Токин И.И., Цветков В.В. Грипп в практике клинициста, эпидемиолога и вирусолога. – М., 2017. – С. 38.

67. Супотницкий М.В. «Неугодная иммунология». Актуальная инфектология №2, 2016. – СС. 73 –79.

68. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 292-293, 296.

69. Спикетт Гэвин. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник. Пер. с англ. под ред. Н.И. Ильиной. – М., 2022. – С. 844.

70. Шляхто Е.В. Кардиология: национальное руководство. – М., 2021. – СС. 323-324, 337.

71. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология (избранные главы). – М., 2008. – СС. 44-57.

72. https://www.youtube.com/watch?v=5P9IeeE_oeg

73. Мецлер Д. Биохимия. Химические реакции в живой клетке. – М., 1980. Т. 1. – СС. 334-335.

74. Каспирович Д.А. Молекулярные механизмы генетических процессов: методы изучения геномов : методическое пособие / Д.А. Каспирович, Н.А. Глинская, Е.М. Волкова. – Пинск, 2015.

75. Микашинович З.И., Телесманич Н.Р., Саркисян О.Г., Харатян Т.Э. Геномика и генная инженерия: учебное пособие.– Ростов н/Д, 2018.

76. https://homeopat-classic.ru/gomeopatiya

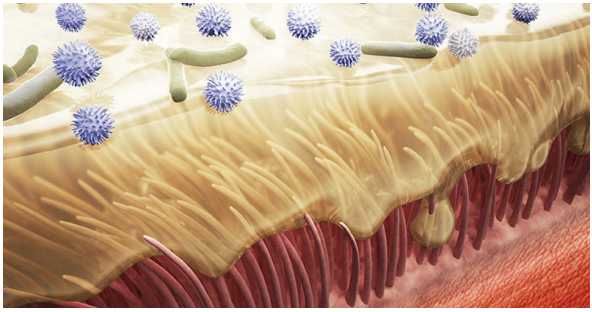
77. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. Иммунология. Том 42, №2. – 2021.

Пятый барьер защиты. Биопленка, эпителий, фагоциты

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 продолжаются 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-



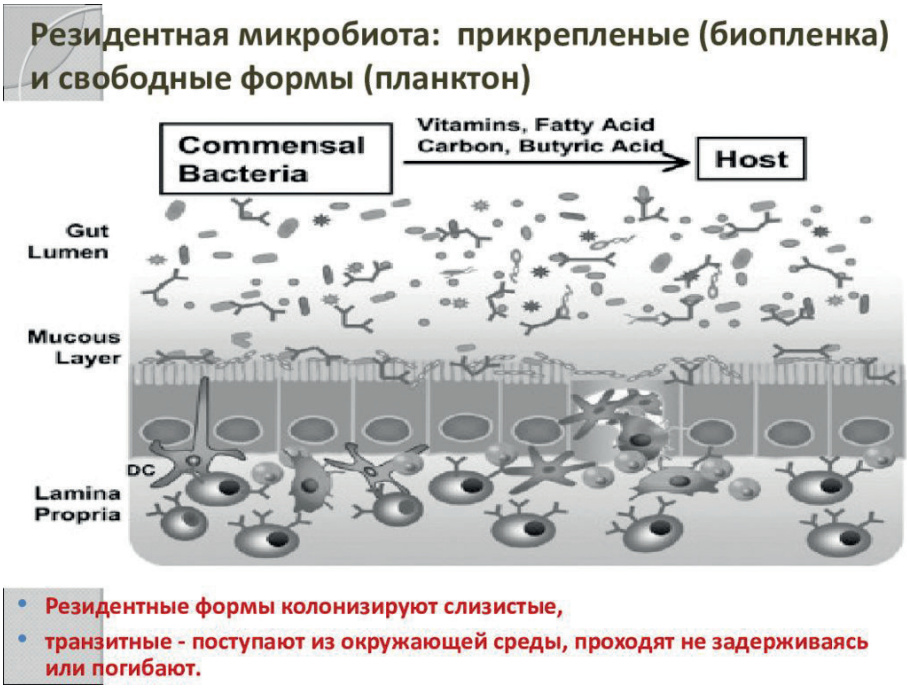
https://www.condair.ru/humidity-health-wellbeing/how-dry-air-affects-our-immune-system

пленки. Елена Николаевна Колосовская обращает внимание, что 95-99% всех микроорганизмов в естественной среде существует в виде биопленки [1]. Это бактерии, простейшие, 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 – Qvorum sensis. Однако функции и роль системы Qvorum sensis, бактерий, до сих пор остаются малоизученными [4].

Но специалисты уже высказывают ряд соображений. Роль биоплёнки оказывается двоякой. 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



Введение в госпитальную эпидемиологию. Е.Н.Колосовская

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 одновременно, но этот процесс изучен недостаточно.

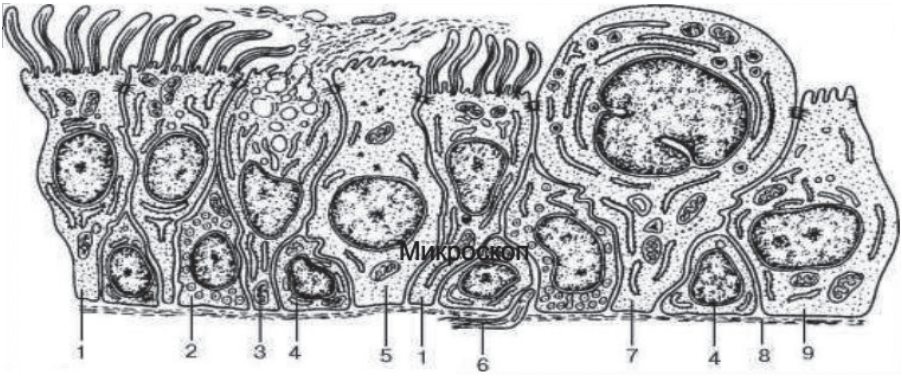
В биоплёнке мукозальной системы присутствуют и опасные патогены, многие из тех, по поводу которых создаются вакцины. Например. В биоплёнках всегда имеется небольшая субпопуляция клеток, получивших название персистеров (от persistence), или дремлющих (dormant). Актуальным примером существования в живом 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 противовостоит возможности активизации суперинфекции из собственных биоплёнок. *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 слущивающийся 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 «слущивающиеся» 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

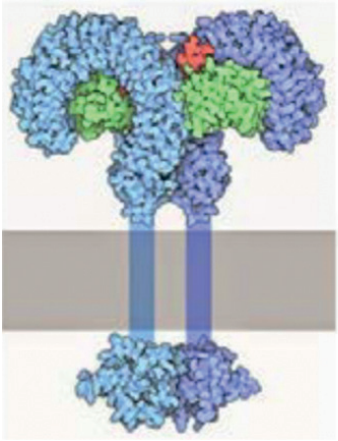
Слизистая оболочка - эпителий однослойный многорядный мерцательного



1 - реснитчатые эпителиоциты;
2 - эндокринные клетки;
3 - бокаловидные экзокриноциты;
4 - камбиальные клетки;
5 - без реснитчатые клетки;
6 - нервное волокно;
7 - клетки Клара;
8 - базальная мембрана
9 - хемочувствительные 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 свойственные им функции, сообщают Сергей Артурович Недоспасов и Дмитрий Владимирович Купраш [12]. *Изучающий 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 (образраспознающие 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 толл-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 CXC, привлекающий нейтрофилы в очаг воспа-

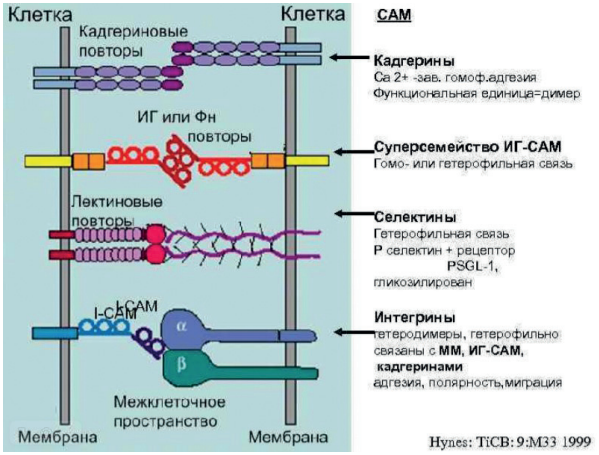
ления. Белок хемокина сворачивается в пространственную конфигурацию, где петли каждого хемокина сшиваются дисульфидной связью SS, при этом два остатка аминокислоты цистеина в белковой молекуле CXC разделяются одной аминокислотой X. Хемокины выделяются разнообразными видами клеток в ответ на появление 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 B-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-mezhkletochnaya-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 CXC 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

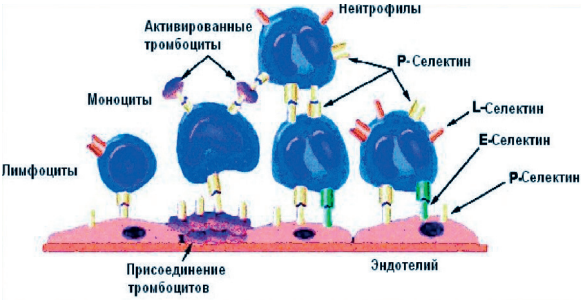
нейтрофилы и моноциты/макрофаги [24].

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

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 адрессинами и качение их замедляется в том участке, по тому адресу, где есть привлекающие молекулы адрессины. По химической природе адрессины 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. Адрессины с муциновым доменом присутствуют всегда, но активируются под влиянием сигнальных молекул цитокинов [28]. Как сказано выше, первыми выделяют цито-

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



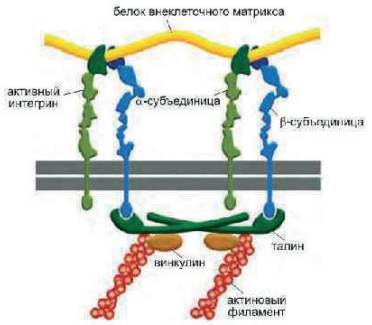
Система гомеостаза. Геморрагические синдромы. Г.Е. Гендлин, профессор, д.м.н. https://ppt-online.org/46657

кины клетки эпителия слизистой, затем нейтрофилы.

К месту повреждения стремятся тромбоциты, которые тоже на своей поверхности несут P-селектины. Некоторую путаницу для понимания вносит факт, что если лейкоцитарные селектины L (от англ. Leucocytes) тормозятся сосудистыми адрессинами, то часто бывает и наоборот [29], лейкоцитарные адрессины тормозятся сосудистыми селектинами E (от англ. Erythrocytes) или тромбоцитарными P (от англ. Platelets). Затем полную остановку обеспечивают белки клеточной поверхности интегрины. Привлекающие нейтрофилы хемокины меняют конформацию молекул слипания интегринов, эти конформационные изменения позволяют интегринам готовить лейкоциты к проходу сквозь 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-

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

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

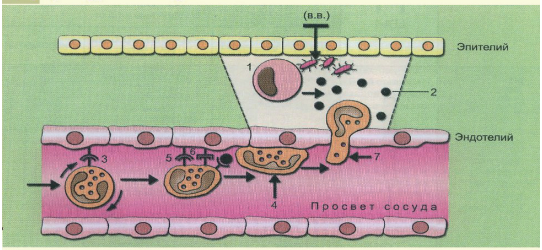


https://present5.com/vnekletochnyj-matriks-i-citoskelet-glikokaliks-nadmembrannyj-komponent/

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].

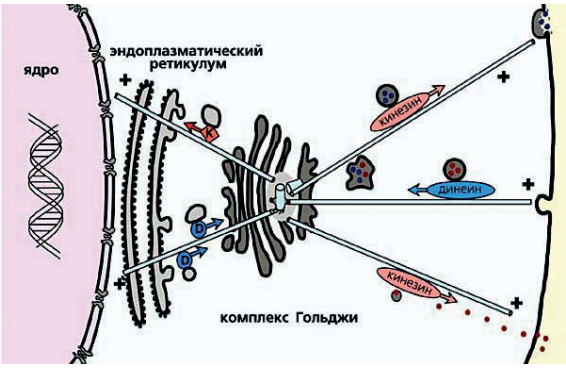
Нейтрофилы - ***60-70% лейкоцитов крови, циркулируют в крови 8-10 часов***



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

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 MMP-9, которая разрушает белки базальной мембраны, выдвигают псевдоподии, цитоплазма перетекает в протискивающейся клетке в другую область



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

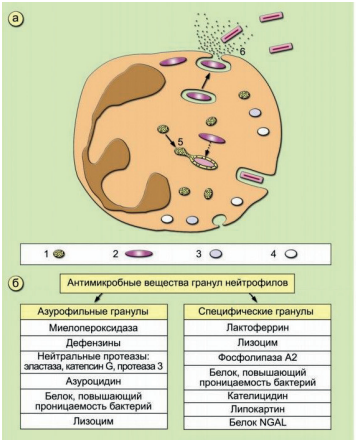
единой протоплазмы, и нейтрофил оказывается снаружи капилляра [33]. Третья фаза занимает примерно 10 минут. Следующая, 4 фаза, называется миграция, – лейкоциты движутся к очагу воспаления, когда меняется весь цитоскелет из микротрубочек, происходит сокращение микрофиламентов, и часть гликопротеинов перемещается 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 дегрануляция. 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 грибков, вирусов и опухолевых клеток.

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

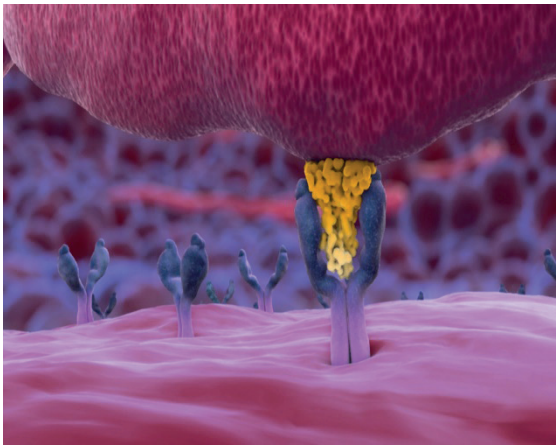


https://slide-share.ru/mekhanizmi-vrozhdennogo-immuniteta-256828

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 своё 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 понимают поглощение клеткой частиц 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-



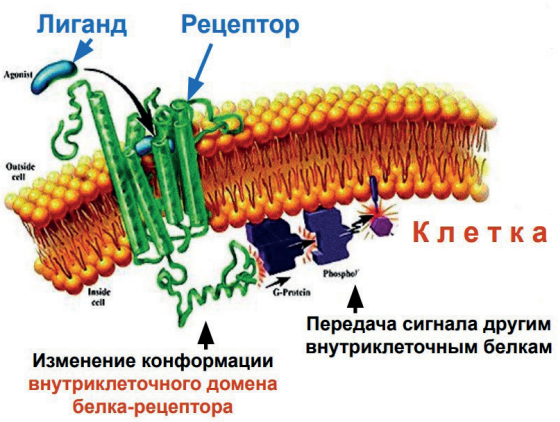
https://mavink.com/post/EA06B138B3F83B407EEB48F9CC235CAE3DAM27DCAD

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].

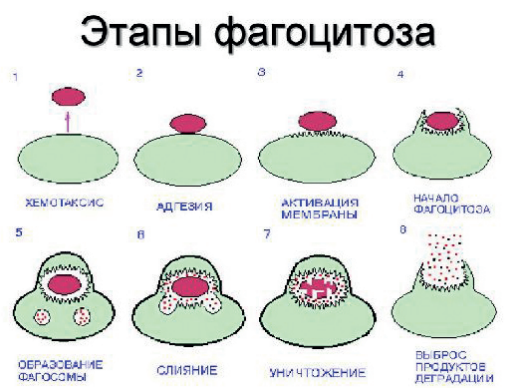
Фагоцитоз начинается с погружения частицы в мембрану фагоцита. Стимуляция рецептора частицей приводит к изменению его конформационной структуры с последующей активацией ферментов тирозинкиназ, которые обогащают внутренний участок рецептора в цитоплазме клетки энергетическим остатком фосфорной кислоты 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 pH 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 активирует расщепляющие белки ферменты, работающие в кислой среде: кислые гидролазы, гликозидазы, миелопероксидазы. Изменение pH происходит в процессе сборки никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы.



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

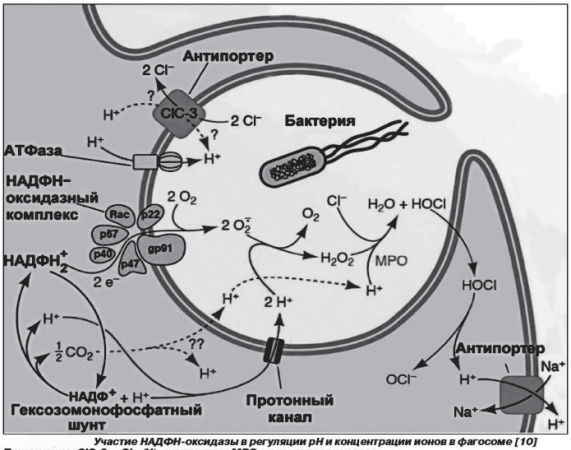
Ферментный комплекс НАДФ-оксидазы, она же NOX, образует супероксиданионы:

$2O_2 + NADF = {}^{\cdot}O2_2^{-} + NADF + H+$

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 ($^{\cdot}O_2^{-}$), который сам по себе не разрушителен. Он запускает следующие реакции образования токсичных для микроорганизмов активных форм кислорода, например, перекиси водорода:

$2H+ + 2^{\cdot}O_2^{-} = H_2O_2 + O_2$

Образуются также хлорноватистая кислота HOCL, синглетный кислород ($^1O_2$), 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.



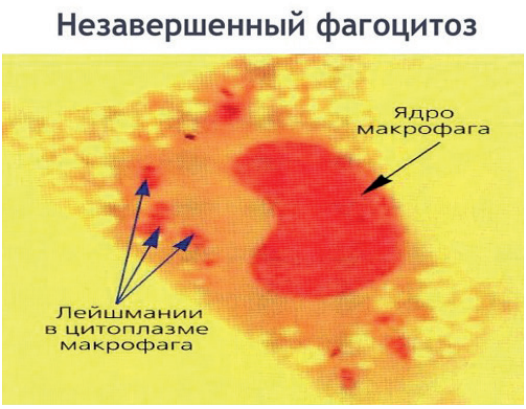
Участие НАДФН-оксидазы в регуляции pH и концентрации ионов в фагосоме [10]
Примечания: ClC-3 — Cl⁻ -/H⁺-антипортер; MPO — миелопероксидаза.

Евгений Сергеевич Северин уточняет, что

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. КислородНЕзависимые 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. Образуемый 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].

Незавершённый фагоцитоз. Поглощённые фагоцитами патогены обычно инактивируются и разрушаются. В этом случае речь идёт 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-



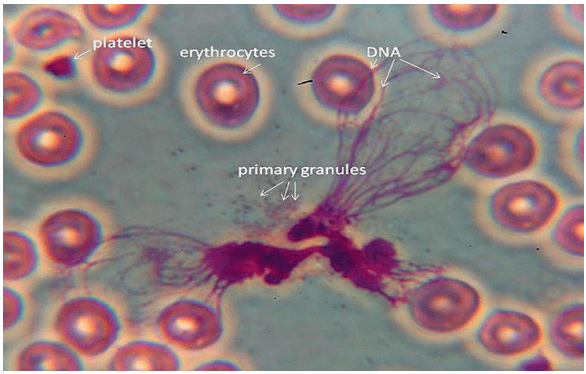
https://dendrit.ru/page/show/mnemonick/uchenie-ob-immunitete/

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

5.3.3. Нетоз

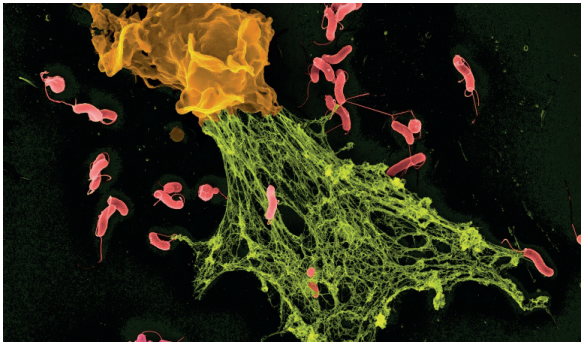
Нейтрофилы отличаются высокой подвижностью и отвечаемостью на хемотаксические и активационные факторы. Именно это обеспечило им роль наиболее мобильных клеток, ранее всего вовлекаемых в воспалительные и иммунные процессы, обусловливающих пусковые механизмы развития воспаления и ранние защитные реакции. 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 камикадзе – убивая себя убить врагов.



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

Продукты гранул (миелопероксидаза, протеазы, дефензины



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.

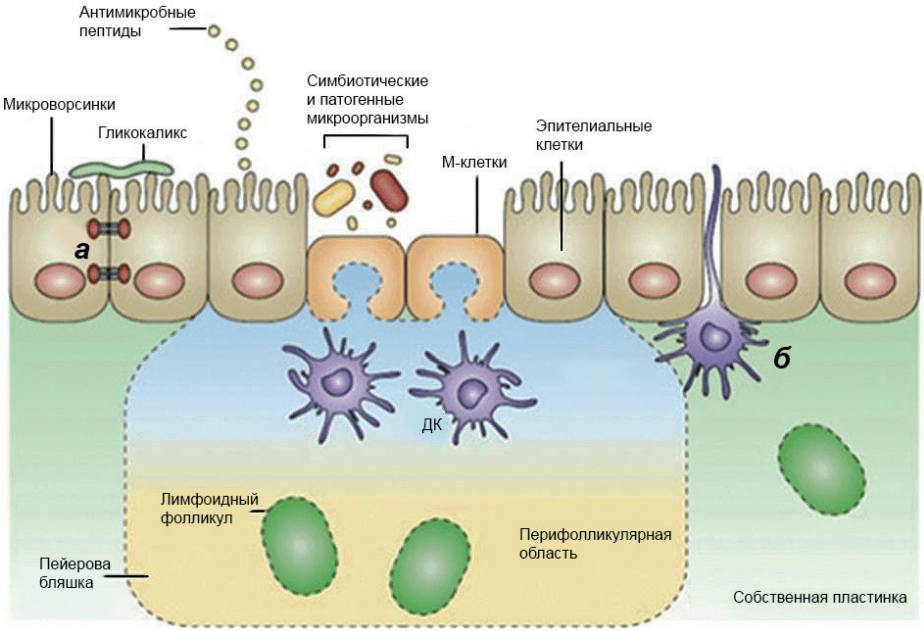
Хотя НГ обладают наибольшей из всех клеток организма способностью генерировать активные формы кислорода (АФК) и хлора, известно их негативное влияние на организм – участие в реакциях аутоиммунитета, тромбоза и повреждения ткани. Известно, что NET могут разрушить кишечные эпителиальные клетки, эндотелий 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 приобретенного иммунитета для дальнейшего синтеза антител. Молекулы CD40, CD80, CD86, MHC II определяют способность нейтрофильных гранулоцитов выступать в роли АПК [56].

Известно, что формирование второго эшелона иммунной обороны против патогенов, приобретенного 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 её 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 (MHC, 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 с специальную щель молекул главного комплекса гистосовместимости (МГКГ=MHC).

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 углеводобелков (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 на поверхности МГКГ II класса, того самого рецептора, что выставляет эпитоп для циркулирующих лимфоцитов. Для этого при переработке (процессинге) АПК разлагает патоген до

Строение молекул MHC I и MHCII классов

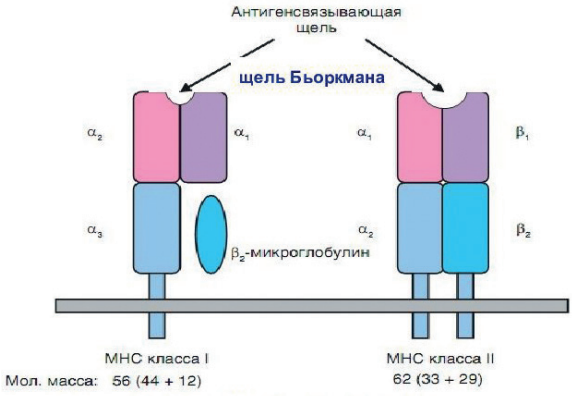


Схема строения молекул MHC

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 (пептиду) 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 иммуноцитам 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 гаптенового 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);

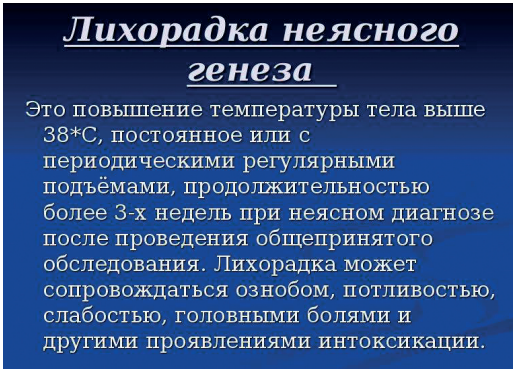
– антибиотики и противотуберкулезные препараты (пенициллины, цефалоспорины, доксициклин, гентамицин, ванкомицин, рифампицин, метронидазол, нитрофурантоин и др.);

– Н2-гистаминоблокаторы (ранитидин, циметидин);

– диуретики (гидрохлортиазид, буметанид, хлорталидон, спиронолактон, этакриновая кислота, метазоламид);

– сахароснижающие препараты (хлорпропамид, толбутамид) и антитиреоидные (тиамазол, метилтиоурацил, пропилтиоурацил);

– иммуносупрессанты;



https://mypresentation.ru/presentation/lixoradki-neyasnogo-geneza

– 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.

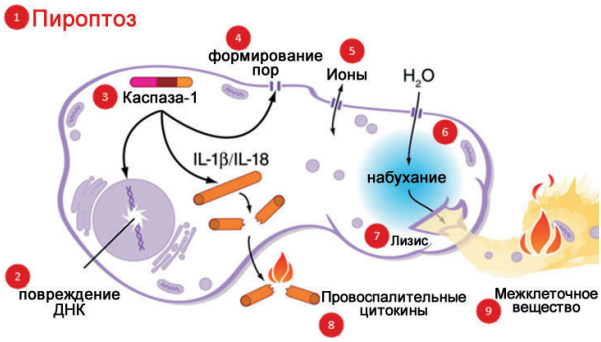
Основные проявления нейтропении – это инфекционные осложнения. Их частота и тяжесть зависят от степени выраженности нейтропении. Самым ранним проявлением активности инфекции у больных нейтропенией считается лихорадка. Наиболее частые проявления фебрильной нейтропении у больных без онкопатологии: изолированная 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 тяжёлых поражениях кроветворной системы (агранулоцитоз) в полости рта и на миндалинах развиваются некротические изменения [63].

Владимир Владимирович Долгов и Вадим Владимирович Меньшиков подтверждают, что нейтропения сопровождает дозозависимую супрессию костного мозга (бензол, антиметаболиты), или бывает идиосинкразическая реакция, вызванная такими препаратами, как антитиреоидные, 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 дозонезависимые реакции сопровождают 20% побочных эффектов лекарств, они носят иммунный характер и для них характерна наибольшая летальность [66].

Снижение фагоцитарной активности нейтрофилов может приводить к хронизации воспалительного процесса и поддержанию аутоиммунного процесса, хроническим воспалительным заболеваниям бактериальной и вирусной природы. Причиной может быть лечение цитостатиками и иммунодепрессантами [67]. Желательно помнить, что последние несколько лет простуду лечили такими иммунодепрессантами как противомалярийные гидроксихлорохин (плаквенил), гормонами-глюкокортикостероидами или препаратами моноклональных антител, например, тоцилизумабом. Сегодня недиагносцируемую 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 B, который, в свою очередь, может активировать NOD-подобные рецепторы NLRP3 с образованием инфламмосомы посредством неизученного ещё механизма. Активация инфламмосомы происходит путём агрегации участков белков NLRP с образованием полимерной нитчатой структуры. Агрегация вызывает распад неактивной прокаспазы 1, высвобождается активная каспаза 1, которая вызывает



https://voipscan.ru/articles/chto-takoe-adipotsity-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, акивирующая NLRP инфламмасомы 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 репяшка 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 слизисто-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 35-40^{0}С 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 лёгких.

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

Внутрь принимают сборы из следующих растений, которые обеспечивают основные противоинфекционные 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), репяшок 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, репяшок, 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 алллопуринол, 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), репяшок аптечный (трава), хвощ полевой (трава). Как и аллопуринол, ингибируют синтез уратов и мочевой кислоты кукурузные рыльца, лимонник китайский (плоды), ункария 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.

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 иммунометаболомики. – 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 игроков» 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-медицинскеих 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. Зверев 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, No 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 иммунометаболомики. – 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 З.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 пересмотра 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 иммунометаболомики. – 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.

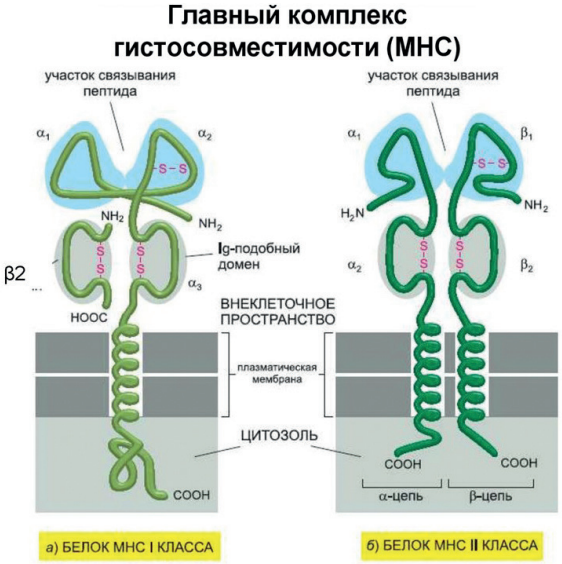
76. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2021. – СС. 821, 551, 496.

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

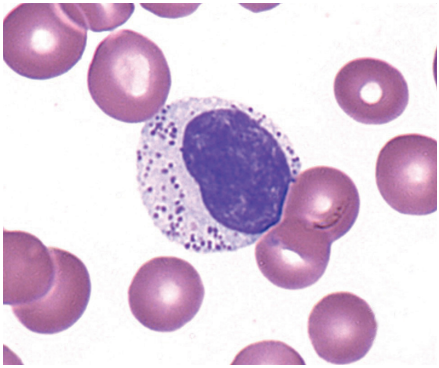
Шестой барьер защиты. Естественные киллеры

6.1. Главный комплекс совместимости тканей

Естественные киллерные клетки (ЕКК), естественные киллеры (ЕК), натуральные киллеры (НК, NK) получили столь грозное название вследствие своей способности молниеносно убивать все клетки, которые не могут доказать, что они свои. Здесь уместно напомнить, что все здоровые клетки человеческого организма выставляют на своей поверхности молекулы «Я-свой» главного комплекса гистосовместимости (англ. MHC – major histocompatibility



https://ppt-online.org/209419



На рисунке мазок крови, на котором виден большой зернистый лимфоцит (ЕК) на фоне эритроцитов.
https://imagebank.hematology.org/image/2785/large-granular-lymphocyte--1?type=upload

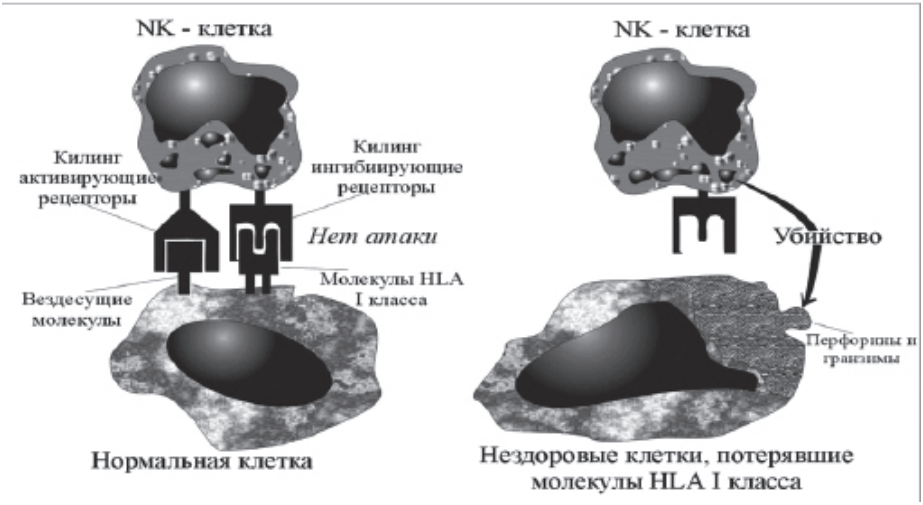
complex, у человека область MHC исторически называется человеческий лейкоцитарный антиген, англ. HLA, human leucocyte antigen). ГКГ=MHC=HLA[1]. У всех людей они индивидуальны, поэтому при трансплантации органа от одного человека к другому орган быстро отторгается, так как на клетках пересаженного органа чужие молекулы гистосовместимости [2].

ЕК-клетка готова убить всегда. Только если получает сигнал о наличии своего ГКГ, то она не убивает [3].

В состоянии покоя средний диаметр ЕК-клетки составляет около 7–8 мкм, в условиях активации её размер может увеличиться до 10–12 мкм. Эта особенность послужила причиной первоначального определения клеток как больших зернистых лимфоцитов. Они обнаруживаются в периферической крови, где их численность составляет 5–20% лимфоцитов, в селезенке, печени, в лимфоузлах, в децидуальной оболочке матки [4].

Все естественные киллеры идентичны по строению их ключевых рецепторов. Как известно, рецептор определяет функцию клетки, например: хемокиновые рецепторы CXCR4, CCR1 и CCR5 обеспечивают расселение киллеров по заданному адресу в организме. Зрелые NK-клетки покидают костный мозг и разносятся током крови по всему телу, они практически всегда готовы к удалению собственных нездоровых клеток организма, потерявших способность выставлять на своей поверхности сигналы «Я-свой» ГКГ I. Естественные киллеры это короткоживущие лимфоциты со сроком существования 7-10 суток, то

Механизм распознавания потенциальных мишеней естественными киллерами

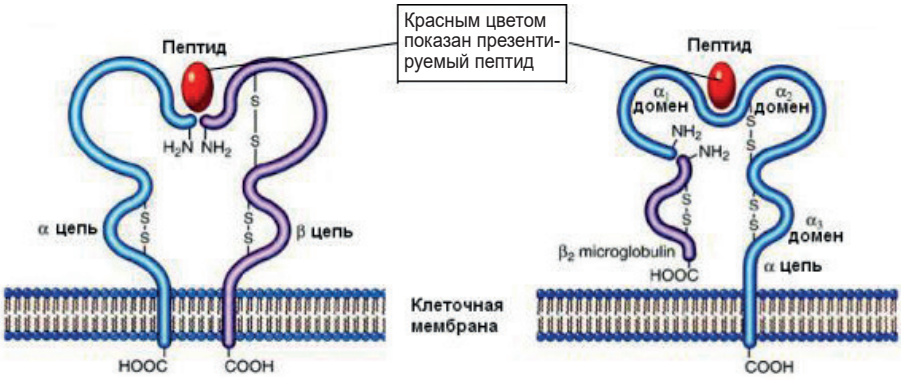


На рисунке показано, что в случае отсутствия молекул HLA I класса на поверхности клетки, последняя становится потенциальной мишенью для естественного киллера, осуществляющего шаблонное распознавание широко представленных поверхностных структур («вездесущих молекул»). При этом киллерный механизм (т.н. «поцелуй смерти») опосредован перфоринами и гранзимами.

https://www.dovidnyk.org/dir/21/114/1236.html

есть они осуществляют функцию защиты в течение первой недели с момента внедрения антигена, пока формируется Т-клеточный иммунитет и синтез нейтрализующих антител IgG [5].

Отсутствие или недостаток сигнальных рецепторов «Я-свой» чаще наблюдается при вирусной инфекции и раке [6]. Рахим Мусаевич Хаитов с соавторами сообщают, что этот механизм соответствует гипотезе missing self (отсутствие своего), согласно которой ЕК-клетки распознают и убивают клетки своего организма с пониженным или нарушенным сигналом «Я-свой». Обычно рецепторов главного комплекса гистосовместимости на мембране собственных клеток выставляется много, однако при вирусном повреждении или опухолевой трансформации клетка производит и выставляет их на поверхности меньше. Общая ситуация блокирующих убийство сигналов «Я-свой» умень-



https://studfile.net/preview/4104990/

шается, а провоцирующих на убийство «Здесь чужой» увеличиваются [7]. Баланс «казнить или помиловать» смещается на уничтожение, а в микромире добра и милосердия не существует. Принцип выживания означает сохранение собственной индивидуальности.

Попутно заметим, что на поверхности не имеющих ядра здоровых клеток-эритроцитов отсутствует МГКГ I, от нападения NK-клеток эритроциты защищены молекулой CD47. Недавно показано, что по мере старения эритроцита CD47 меняет конформацию и превращается в сигнал «съешь меня» для макрофагов [8]. Но обновление красных кровяных телец – тема другого исследования.

Очень важно напомнить о благословенной температуре. Почему Александр Алексеевич Редько подтверждает мнение о полезном процессе в течение жизни иногда переживать высокую температурную реакцию несколько дней подряд, не снижая её? [9] – Дело в том, что в этот период выделяются белки теплового шока шапероны (heat shock proteins HSP60, которые прикрывают молекулы ГКГ, а замаскированные ими рецепторы становятся нераспознаваемыми для ЕК как «свои». Это автоматический сигнал к атаке [10].

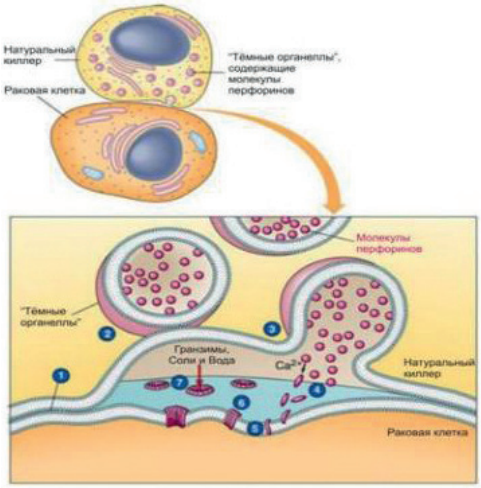
Рецепторы ГКГ I и ГКГ II выставлены на поверхности клеток человека.

Взаимодействие клеток начинается со сближения ЕК-клетки и клетки-мишени за счет действия хемокинов и цитокинов. Образуется непрочный контакт, за время которого лимфоцит «сканирует» поверхность мембраны клетки на предмет активационных и ингибиторных (тормозящих) сигналов. В случае распознавания тормозящих молекул «Я-свой», образуется ингибиторный синапс, дефосфорилируются сигнальные молекулы (фосфорилированные белки – активные белки, нефосфорилированные белки – неактивные белки – АА), не происходит активации цитоскелета и ЕК-клетка отсоединяется от мишени, *удаляясь прочь в свободное плавание (или ползание). А точнее, на охоту.* В случае преобладания активационных сигналов, фосфорилируются домены ITAM рецепторов данных молекул-лигандов, запускается каскад киназ, которые переводят молекулу адгезии LFA-1 из неактивной конформации в активную. Вследствие этого формируется более прочный межклеточный контакт и идут дальнейшие реакции [11] формирования прочного иммунного синапса.

6.2. Иммунный синапс

Юрий Иванович Афанасьев с соавторами пишут, что антителоНЕзависимые естественные киллерные клетки осуществляют неопосредуемый антителами контактный лизис клеток мишеней опухолевых, стареющих, зараженных вирусами, бактериями, грибами и простейшими, а также повреждённые и ткани трансплантата. Они имеют гранулы с перфоринами и гранзимами. Вступая в контакт с клетками-мишенями ЕКК

НК КЛЕТКИ: ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ (от англ. ***natural killer cells, NK cells***). БОЛЬШИЕ ГРАНУЛЯРНЫЕ ЛИМФОЦИТЫ, ВСЕГДА ПРИСУТСТВУЮЩИЕ В КРОВИ. ПУТЕМ ОБРАЗОВАНИЯ ПОР В МЕМБРАНЕ ВЫЗЫВАЮТ ЦИТОЛИЗ КЛЕТОК, ЗАРАЖЕННЫХ ВИРУСАМИ И ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК



1. Прикрепление Натурального Киллера к раковой клетке
2. Движение "тёмных органелл" к наружной мембране
3. Освобождение перфоринов
4. Полимеризация в присутствии ионов Кальция
5. Встраивание Перфоринов в оболочку раковой клетки
6. Образование "перфориновых дыр"
7. Проникновение внутрь раковой клетки солей, воды и Гранзимов

https://mypresentation.ru/presentation/vrozhdennyj-i-priobretennyj-immunitet

с помощью перфоринов разрушают (перфорируют) их мембрану и впрыскивают внутрь клетки гранзимы, которые её «убивают» [12].

Синапс формируется молниеносно – в течение 1-2 минут, процесс зависим от ионов магния, для установления межклеточных контактов. В центральной части синапса межмолекулярные контакты разрушаются. В результате образуется микрополость. У обеих контактных клеток поляризуются и подтягиваются к месту контакта органеллы. Сокращение актиновых волокон приводит к выбросу гранул в зону контакта, что гарантирует адресность их действия и безопасность этого процесса для окружающих клеток. После этого этапа предотвратить гибель клетки-мишени уже невозможно, даже нарушив контакт с клеткой-киллером.

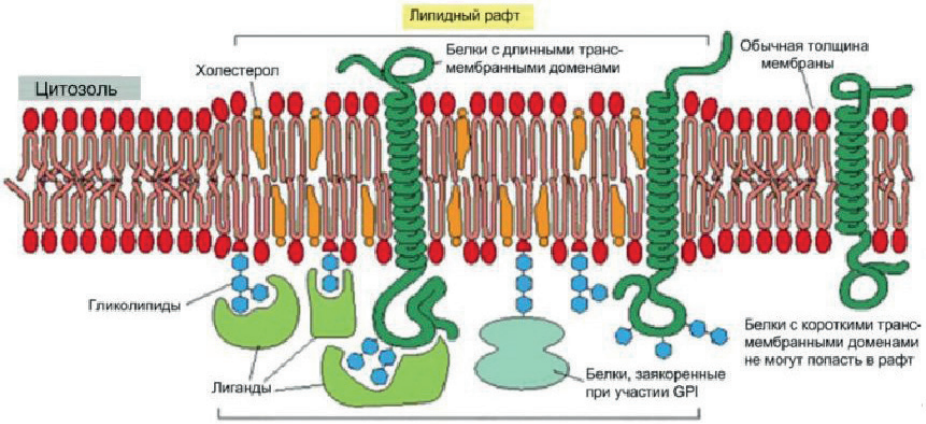
Гранулы киллера содержат перфорин, гранзим В и гранулизин. Всего контактный цитолиз занимает 1-2 часа [13].

Таким образом, процесс убийства больных клеток отличается от фагоцитоза (пожирания) и происходит иным способом – контактным цитолизом. Однако интересно, что и фагоцитирующие клетки, макрофаги и нейтрофилы тоже могут работать способом контактного цитолиза. Контактный цитолиз ещё называется «поцелуй смерти».

В академическом издании «Основы биохимии Ленинджера» мы читаем о синапсах следующее. Контакты между клетками происходят через липидные рафты-плоты с выступающими наружу рецепторами, плавающие на поверхности густого геля мембраны клетки. Участки «плота» и «океана» разделены не жёстко, мембранные белки могут двигаться, попадать внутрь липидных рафтов и выходить из них наружу, и все это за время порядка нескольких секунд. Но гораздо за более краткое время, порядка нескольких микросекунд, происходят многие мембранные биохимические процессы, и нужные белки уже могут оказаться внутри рафта. Необходимость разделения рецепторов в течение доли секунд по плотам скорее имеет функциональное значение. Для процесса, при котором взаимодействуют два мембранных белка, их присутствие в одном рафте сильно увеличивает вероятность их столкновения. И что

https://cen.acs.org/pharmaceuticals/biologics/Making-natural-killers-stronger-against/97/i30

Рецепторы встроены в специальные участки мембран: рафты(«плоты»)



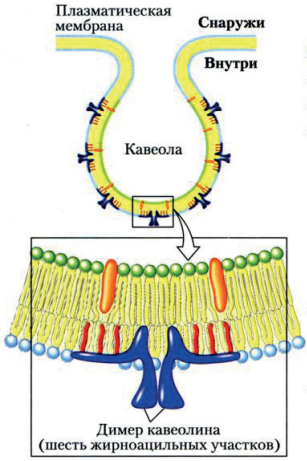
https://slide-share.ru/vnutri-i-mezhkletochnaya-signalizaciya-181407

самое главное – рафты – плоты должны обязательно содержать холестерин как основу мембранного «островка».

Эксперименты показывают, что передачу сигнала через эти белки можно прервать с помощью манипуляций, которые выводят холестерин из плазматической мембраны и разрушают липидные рафты. Это касается не только поверхности клетки, но и внутриклеточных процессов на мембранах: эндоплазматической сети, транспортных пузырьков, ядерной мембраны и т.д. Мембранные образования непрерывно реорганизуются. Пузырьки отпочковываются и транспортируют разнообразные вещества в компартаменты (отделы) клетки.

Но мы здесь рассматриваем слияние мембран в синапсах, а для этого важнейшим процессом является изгибание перед слиянием. Наряду с холестериновыми рафтами в этом механизме участвуют кавеолы, иные мембранные образования с холестерином. Интегральный мембранный белок кавеолин заякоривается на мембране, связывает холестерин с мембраной и заставляет липидный бислой изгибать-

ся внутрь, образуя кавеолы, маленькие полости на поверхности клетки. Кавеолы также осуществляют перенос сигналов в разные области клетки.



Благодаря кавеолину (формирование димеров) участок мембраны изгибается – роль в образовании инвагинации мембраны.

ФУНКЦИИ КАВЕОЛ

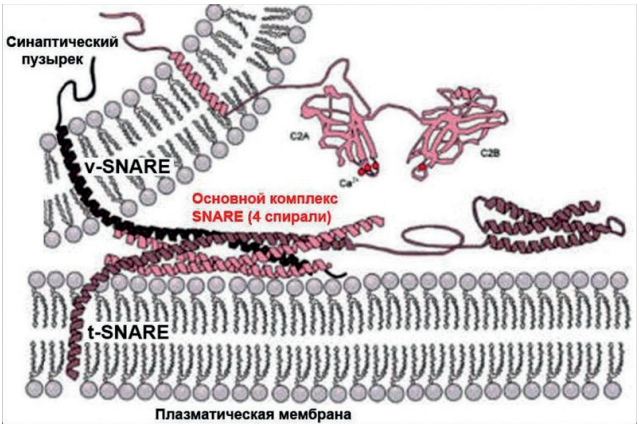
1. **Участие в метаболизме.**
2. **Участие в сигнализации.**
3. **Участие в эндоцитозе и в экзоцитозе.**
4. **Процесс слияния эндосом с лизосомами и формирование вторичных лизосом.**
5. **Проникновение вирусов и других инфекционных агентов в клетки.**

https://mypresentation.ru/presentation/kletochnaya-membrana

Все процессы перестройки мембран должны проходить слияние двух мембранных сегментов без нарушения целостности. Специфическое слияние двух мембран требует, чтобы они распознали друг друга, и их поверхности могли бы сойтись. Для этого необходимо удаление молекул воды, связанной с полярными головками липидов. Тогда двухслойная структура локально разрушится, обеспечивая слияние наружных монослоев каждой мембраны (полуслияние), и чтобы их бислои сблизились, образуя один непрерывный бислой. Интегральные белки, называемые белками слияния (например – SNARE), опосредуют эти события, осуществляя специфическое распознавание и кратковременную локальную деформацию бислойной структуры.

Два белка v-SNARE и t-SNARE связываются друг с другом, претерпевают перестройку структуры, возникают пучки нитей из спиралей белков, они взаимодействуют своими концами, затем соединяются как застежка-молния. Это притягивает две мембраны навстречу друг другу, и начинается слияние липидных бислоев двух мембран [14].

Слияние мембран с помощью SNARE-комплекса

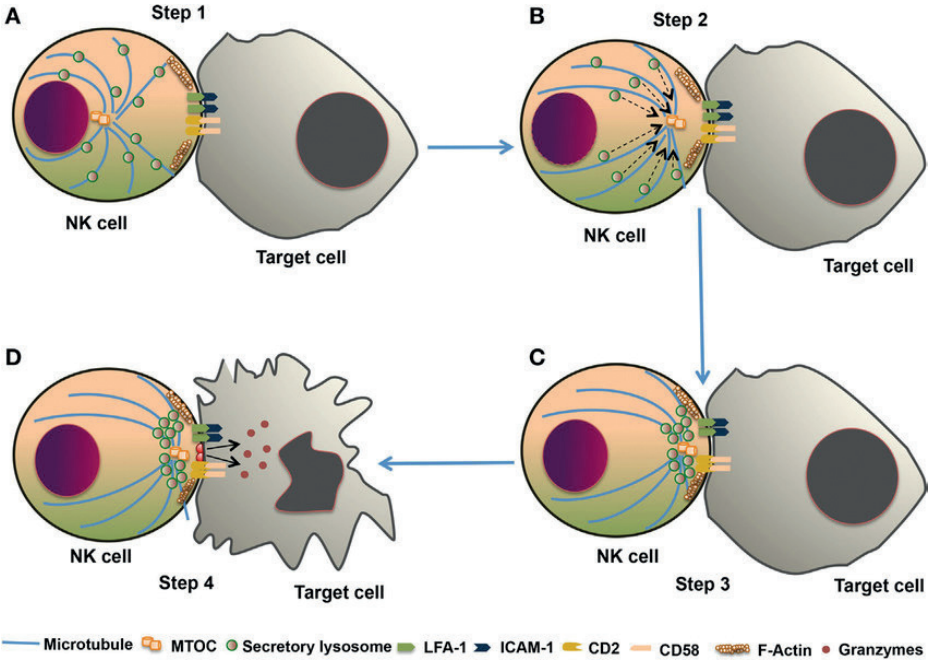


https://ppt-online.org/417271

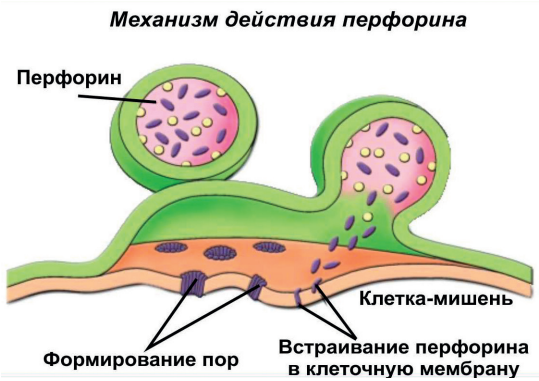
Цитотоксический иммунный синапс формируется с помощью молекул слипания клетки-киллера интегринов LFA-1 и Mac-1, при этом со стороны клетки-мишени мобилизуются молекулы межклеточного слипания ICAM (intercellular adhesion molecule), и к месту синапса подтягиваются внутриклеточные структуры – компоненты цитоскелета и ферменты. При помощи белка талина устанавливается связь синапса с цитоскелетом и происходит полимеризация актина из глобулярного (шарообразного) G-актина с формированием фибриллярного (нитевидного) F-актина. Иными словами, шарики мономеров G образуют нити полимера F, который, сокращаясь, перемещает рафты-плоты с образованием организующего центра микротрубочек. Микротрубочки ориентируются по направлению к клетке-мишени, и по ним к синапсу транспортируются гранулы, содержащие перфорин. К синапсу в составе холестериновых рафтов доставляются ферменты фосфолипаза С, протеинкиназы, адаптерные белки-переключатели. Запускается активационный сигнал с участием тирозинкиназ и ГТФ-аз, в результате множества параллельных событий мобилизуются ионы Ca^{++} из внутриклеточных депо [15]. Василий Николаевич Цыган указывает, что внутри митохондрий, например, кальция в 500 раз больше, чем в цитоплазме клетки.

Однако строго регулируемый метаболизм кальция жизненно важен для любой клетки, потому что её полужидкое тельце «нанизано» на каркас из кальциевых структур: тонофибрилл, микрофиламентов, микротрубочек и в этом каркасе на разных этажах «сидят» органеллы и ферменты, которые исполняют свои функции. Тем более, что многие энергетические функции обеспечивают кальций-магниевые ионные насосы. При нарушении тесных взаимодействий нарушается весь внутриклеточный механизм жизнеобеспечения [16].

Внутри больших зернистых лимфоцитов гранулы выходят в синапс между NK-клеткой и клеткой-мишенью. От воздействия перфорина в мембране мишени образуется пора. Поры, которые образуют NK-клетки, напоминают поры, которые образуются в результате действия системы комплемента. Система комплемента –



https://www.researchgate.net/figure/The-cytotoxic-response-of-natural-killer-NK-cells-The-NK-cell-cytotoxic-response-is_fig2_319670577



https://fungoural.ru/informatsiya/perforin-moshchnoe-oruzhie-nashej-immunnoj-sistemy/

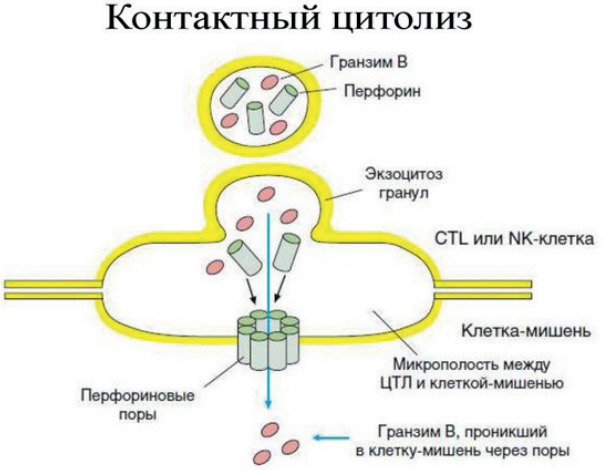
часть системы врождённого иммунитета, конечной фазой действия которой является образования поры, которая сформирована молекулами С9. Молекула С9 – гомолог перфорина в NK-клетках. Один и тот же принцип используется двумя компонентами врождённого иммунитета (NK-клетками и системой комплемента). Цель, как говорят студенты, сделать в клеточной стенке «дырку», из которой всё «вытечет» и что-то проникнет, в результате она погибнет [17].

Точно так же и цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ выделяют в иммунный синапс перфорины, перфорины-2, обнаружившие подобие структуре мембраноатакующего комплекса комплемента С6-С9 и атакующие не только свои заражённые, но и патогенные бактериальные клетки. В то же время отмечено, что Т-киллеры принимали участие в устранении опухолей кожи путем такого же перфоринового механизма, дающего выход через поры в мембране гранзимам, гранулизину и активным формам кислорода проникать внутрь клетки-мишени и разрушать её. Однако перфорин-выделяющие Т-клетки кроме описанной полезной функции бывают вовлечены в аутоиммунные и воспалительные заболевания кожи – системную склеродермию, обыкновенную пузырчатку, болезнь Бехчета и псориаз [18].

Но почему киллерная клетка избегает гибели от агрессивного перфорина, высвобождаемого ею же? Рэм Викторович Петров с соавторами полагали, что в клеточной мембране са-

мого киллера содержится белок протектин, препятствующий формированию пор из перфорина в собственной мембране [19]. Айван Ройт с коллегами высказал версию, что Т-киллера защищает протеогликан хондроитинсульфат [20]. Другие авторы сообщают свои данные. Чтобы избежать воздействия собственных литических молекул, ЕК-клетки экспрессируют на своей поверхности LAMP-1 и катепсин В [21]. LAMP1 (англ. Lysosomal-associated membrane protein 1) лизосомальный белок, около 90% белковой молекулы которого находится, например, во внутреннем пространстве лизосомы и сильное гликозилирование (присоединение молекул углеводов) защищает белок от агрессивной и богатой ферментами-гидролазами среды [22].

Вообще для гибели клеток-мишеней достаточно всего 1 молекулы – гранзима, тогда как остальные молекулы предназначены для его активации и доставки в цитоплазму клеток-мишеней. Проникая классическим путём через перфориновые поры, самый мощный гранзим В осуществляет быструю фрагментацию ДНК. Хотя по поводу проникновения в атакуемую клетку существует и другая версия – модель «взрыва везикул», когда из иммунного синапса гранзимы через рецепторы MPR эндоцитируются клеткой-мишенью, а внутри протоплазмы пузырь-



Перфорин-гранзимовый механизм. Микрополость

https://ppt-online.org/348532

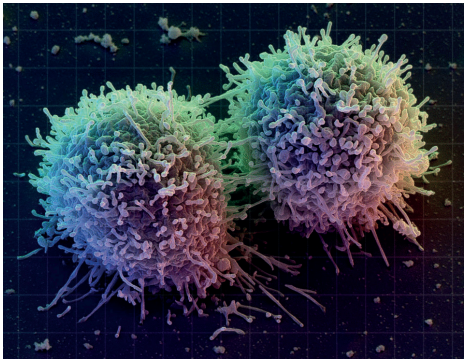
ки «взрываются», высвобождая содержащиеся в них гранзимы с последующим апоптозом опухолевых клеток [23].

В отличие от пассивного патологического процесса, некротической гибели клетки, апоптоз – это активная реакция. В большинстве случаев он характеризуется сморщиванием клетки, перестройкой мембранных структур, уменьшением объёма клетки, конденсацией ядра, разрывами нитей ядерной ДНК с последующим распадом ядра на части. Гранзимы осуществляют свои действия путем активации непосредственных «исполнителей» апоптоза в клетке, коими являются белки особого семейства протеаз, так называемые каспазы. Каспазы – семейство консервативных цистеиновых протеаз, которые специфически активируются в апоптозных клетках и играют ключевую роль в механизмах программируемой смерти клетки. В своих субстратах они катализируют гидролиз пептидных связей образованных карбоксильными группами аспарагиновой кислоты. В связи с чем они и получили свое название (Cys + Asp + протеАза = CASPAS). Более десятка каспаз было идентифицировано у человека. Эти белки составляют целый каскад, в котором они активируют друг друга. Вызываются межнуклеосомальные разрывы хроматина, содержащего ДНК. Расщепление ядерных белковых нитей ламин, которые армируют ядерную мембрану, приводит к конденсации хроматина и сморщиванию ядра. А действие на белки цитоскелета, возможно, является причиной изменения формы клетки. Во время завершающей стадии небольшие остатки клеток в форме мембранных везикул с внутриклеточным содержимым («апоптозные тельца») захватываются фагоцитами и утилизируется, что предотвращает развитие воспалительной реакции [24].

Естественные киллеры обладают дополнительными структурами, которые помогают им осуществлять свои

функции – это мембранные нанотрубки. Они формируются сразу после контакта ЕК-клетки с мишенью и помогают при начальных взаимодействиях. Кроме того, когда синапс между киллером и атакуемой клеткой разрушается, нанотрубки способны сохранять связь между ними даже на больших расстояниях. Предполагают, что нанотрубки усиливают цитотоксичность киллеров и даже способны доставлять литические гранулы-разрушители к мишени [25]. Только специфические пары рецептор-лиганд способствуют образованию нанотрубок. Молекула CD2 также способствует образованию нанотрубок в ЕК-клетках вне живого организма, что позволяет предположить, что CD2 играет решающую роль в образовании нанотрубок между ЕК-клеткой и её мишенью [26].

Изначально ЕК-клетка находится в поиске своих мишеней, взаимодействуя с множеством окружающих её клеток. Она может передвигаться по градиенту хемокинов и прибывать в места, где необходимы деятельные функции ЕК-клеток. Первые слабые контакты киллера с мишенью осуществляются с помощью «связывающих» рецепторов, например, селектинов CD62L. Последующий процесс слипания осуществляется благодаря взаимодействию CD2, NKG2D и др. После осуществления цитотоксической функции ЕК-клетка какое-то время остается прикреплённой к мишени, после чего отсоединяется от



http://www.scharfphoto.com/gallery/restricted-rights-images/num/5

неё, и синапс разрушается. А ЕК-клетка готовится реагировать на новые мишени. Киллер может продолжать атаковать мишени до полного истощения своих запасов везикул с гранулами, что соответствует 4 мишеням и более [27]. Естественные киллеры осуществляют дублирующие функции других клеток иммунитета, например, синтез интерферона, подавляющего вирусные и опухолевые процессы [28], выделяют фактор некроза опухолей, играющего первостепенную роль в защитной функции воспаления и уничтожении опухолевых клеток [29]. Изучается также явление существования NK-клеток, подобных клеткам памяти [30]. Но нашей целью не является полнота описания и дублирование всех источников по иммунологии, поэтому переходим к следующему разделу.

6.3. Нарушения в системе ЕКК

Подводя итоги описанию функционирования естественных киллеров человека выделим главное. Первое – эти клетки отвечают за противовирусный и противоопухолевый иммунитет. Второе – это молниеносная защита, хронологически первый эшелон обороны, который начинает уничтожение вирусинфицированных либо опухолевых клеток в течение первых 1-2 минут, и уже через час убийство многих вредоносных клеток исполнено, при этом процесс поиска и уничтожения новых подозрительных мутантов продолжается. И третье – в первые 6-7 дней, а это период до появления Т-клеточного иммунитета, естетственные киллеры являются важнейшими защитниками при любом инфекционном вторжении. Отсюда становится ясным, насколько опасно подавление функций ЕКК.

NK-лимфоциты с диагностической точки зрения имеют два важных CD-маркера – 16 и 56. Общее количество их в крови составляет: CD16+-клеток – 6–26 %, CD56+-клеток – 7–31% (0,09–0,6*10^9 л). Снижение количества этих клеток – патогномоничный признак клеточно-эффекторного иммунодефицита, обусловленный тяжестью течения онкологических и вирусных инфекций, наблюдается и при приёме иммунодепрессантов. Увеличение количества NK-клеток связано с активацией анти-трансплантационного иммунитета, в некоторых случаях отмечается при бронхиальной астме, т.е. является патогномоничным признаком клеточно-опосредованной цитотоксичности [31].

Юлия Игоревна Ярец сообщает, что снижению ЕКК способствует иммуносупрессивная терапия, терапия стероидами, курение, аутоиммунные заболевания [32]. Другие авторы дополняют, что снижение ЕКК наблюдается при врожденных иммунодефицитах, паразитарных и вирусных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, облучении, лечении цитостатиками и кортикостероидами, хроническом стрессе, дефиците цинка [33].

Холестерин липидных рафтов является стабилизатором мембран, чем меньше холестерина, тем мембраны более текучи, более проницаемы и более подвержены разрывам [34]. Клетки с деформированными мембранами и нарушенным воспроизводством на их поверхности белков ГКГ «Я-свой» атакуются киллерами и принуждаются к апоптозу. Возможно, поэтому при лечении статинами наблюдаются случаи иммуноопосредованной некротизирующией миопатии с клиническими проявлениями в виде стойкой слабости мышц и повышения активности в сыворотке крови креатинфосфокиназы КФК. Сообщалось об увеличении числа случаев миозита и миопатии

https://present5.com/klinicheskaya-immunologiya-immunnyj-status-immunodeficitnye-sostoyaniya-autoimmunnye-bolezni/

у пациентов, принимавших статины с другими гиполипидемическими препаратами, производными фибриновой кислоты, включая гемфиброзил, никотиновую кислоту, макролидными антибиотиками и азольными противогрибковыми средствами, циклоспорином, ингибиторами протеазы ВИЧ (калетра и др.) [35]. По мнению Александра Борисовича Зборовского и Ивана Николаевича Тюренкова некроз волокон поперечнополосатых мышц, проявляющийся мышечной слабостью, повышением белка в моче, является грозным симптомом рабдомиолиза. Миоглобин, циркулирующий в крови, поражает почки, что может привести к почечной недостаточности и смерти. Специфического лечения нет [36]. *Скорее всего, множественные нарушения передачи сигналов между клетками и внутри клетки вследствие недостаточности в системе рафтов производят* многофункциональные поражения прежде всего в высокоэнергетической сфере из мышечных клеток [37].

Угнетению ЕКК способствуют депрессия, ожирение, длительные авиаперелеты, химическое и лучевое воздействие. Напротив, регулярная физическая активность, белковое питание, хорошее настроение, стабильный эмоциональный фон, нормальный сон способствуют сохранению активности ЕКК [38].

Учитывая, что вырабатываемые при лихорадке белки теплового шока шапероны покрывают рецепторы ГКГ и усиливают киллерную активность при вирусных болезнях и опухолях, искусственное подавление температурной реакции может уменьшить синтез шаперонов и ослабить киллерную функцию иммунных клеток. *Следовательно, в течение первой недели любого инфекционного процесса применение жаропонижающих средств из группы НПВС нецелесообразно. Лучше их заменить лекарственными растениями, не вызывающими столь выраженную иммуносупрессию.*

Нарушение работы системы естественных киллеров происходят либо в сторону усиления либо ослабления киллерной активности. Усиление при отторжении трансплантата конечно неполезно реципиенту. А при защите от вирусов и опухолей оно необходимо. Однако проблемы с трансплантатами в обычной врачебной работе встречаются редко. Саногенез, самовыздоровление означает просто не мешать организму удалять патогены. Лучше беречь противоопухолевый иммунитет.

Собственные мысли автора выделены курсивом, уважаемому читателю лучше на всё иметь личное мнение.

6.4. Фитотерапия нарушений ЕКК

Поскольку ЕК являются лимфоцитарными клетками, для восстановления их популяции важно восстанавливать лимфопоэз. По мнению Елены Евгеньевны Лесиовской, целесообразно применение адаптогенов аралии высокой, жень-шеня обыкновенного, лимонника китайского, родиолы розовой, элеутерококка колючего [39].

Адаптогены используются в период с 15 августа по 15 апреля. Обычно полмесяца их принимают – полмесяца перерыв. Что же касается менструирующих женщин, то адаптогены принимаются с четвертого дня менструации по 17-й включительно, итого две недели каждый цикл. Дозирование по три капли утром и в обед во время или после еды, не позднее 15 часов дня. Если нет повышения бодрости, на второй день по 5 капель утром и в обед. Если снова не бодрит, тогда по 10 капель утром и в обед. Детям, беременным женщинам и лицам, управляющим автомобилем, обязательно удалять спирт, заливая кипятком и дать остыть перед приёмом настойки внутрь.

Параллельно с адаптогенами в качестве сопровождения принимаются свежие соки растений звездчатки средней, календулы, крапивы. Для приготовления сока столовую ложку измельченной (мелкорезаной) травы помещают в кружку, доливают 5 столовых ложек питьевой воды комнатной температуры, перемешивают, процеживают через ситечко, выпивают во время еды за завтраком и обедом. Если забыли – за ужином [40]. Зимой свежей травы нет, поэтому можно использовать протертую сырую свеклу из такого же расчета 1 столовая ложка на 5 столовых ложек воды. Можно чередовать с отваром березового гриба чаги: на одно сопровождение адаптогенов свёкла, на другое чага. Рецептов приготовления чаги много, самый простой – 1 чайную ложку с горкой молотого гриба поместить в предварительно разогретый термос, залить 1 стаканом крутого кипятка и через 3-5 часов процедить. Выпивать в три приёма после еды или вместе с едой.

При недостаточности функций ЕКК круглый год рекомендуется приём травы астрагалов, травы яснотки белой (крапивы глухой), корней лопуха большого, травы шлемника, травы фиалки

трехцветной. По месяцу используют чаи из астрагалов, либо яснотки, либо фиалки. Из шлемника чай вряд ли получится, потому что он горький. Корни лопуха принимаются в сухом порошке по 1/3 чайной ложки три раза в день во время еды в течение месяца [41]. Если нет корней, тогда можно принимать настойку листьев, цветков и плодов лопуха. То же самое касается и других растений – можно принимать настойку астрагала, яснотки, шлемника, фиалки. В Монастырской аптеке Алифанов и Лес астрагал – это настойка понижающая давление №5, яснотка белая – иммунная №11, шлемник – иммунная №3, фиалка – иммунная №10. Траву фиалки трехцветной можно заменить на траву фиалки полевой.

Годовой алгоритм восстановления возможно нарушенных функций ЕКК.

Восстанавливать обеспеченность тела кислородом (физические упражнения на свежем воздухе).

Не мешать саногенезу приёмом выше описанных иммуносупрессоров, а также гипохолестеринемических средств и фармакопрепаратов, усиливающих гипоксию.

Адаптогены по полмесяца с 15 августа по 15 апреля, сопровождая их приём свежеотжатыми соками звездчатки, календулы, крапивы или отваром чаги.

Круглый год по месяцу астрагал, лопух, фиалку, шлемник, яснотку принимать в виде любого экстракта.

Основная литература

1. https://ppt-online.org/273871

2. Караулов А.В. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. / Под ред. А.В. Караулова. – М., 1999. – СС. 53-56.

3. Недоспасов С.А., Купраш Д.В., биофак МГУ. Иммунология. Лекции. – С. 9.

4. Абакушина Е. В., Кузьмина Е. Г., Коваленко Е. И. Основные свойства и функции NK-клеток человека. Иммунология № 4, 2012.

5. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 160-165, 176.

6. Бурместер Г.Р., Пецутто А. Наглядная иммунология / пер. с англ. – М., 2020. – С. 48.

7. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ.; под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 160-161.

8. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология., биофак МГУ. Лекции. – С. 56.

9. https://rpmp.ru Видеоматериалы: Консилиум

10. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 168.

11. Табаков Д.В. Фенотипическая гетерогенность эффекторных клеток онкологических больных 14.01.12 – Онкология. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2019.

12. Афанасьев Ю.И., Алёшин Б.В., Барсуков Н.П. (и др.); Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под. ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – М., 2021. – С. 535.

13. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 172-173.

14. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. Т.1. : Основы биохимии, строение и катализ / пер. с англ. – М., 2020. – СС. 545-548.

15. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 174-176.

16. Цыган В.Н. Патофизиология. Клиническая патофизиология : учебник для курсантов и студентов военно-медицинских вузов : в 2 т. / под ред. проф. В.Н. Цыгана. – СПб., 2018. Т. 1. – СС. 111-114.

17. Недоспасов С.А., Купраш Д.В., биофак МГУ. Иммунология. Лекции. – С. 40.

18. Кейтлин О, Нил, Ирена Пастар, Марьяна Томич-Каник и Наташа Стрбо Иммунол., 14 августа 2020 г. Экспрессия перфоринов гамма-дельта-Т-клетками кожи. Микробная иммунология, Том 11, 2020. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01839

19. Петров Р. В., Атауллахонов А.И.. Биохимия мембран. Кн 9. Клеточные мембраны и иммунитет: Учеб. пособ. – М., 1991. – С. 79.

20. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ., – М., 2000. – С. 182.

21. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. Медицинская иммунология 2021, Т. 23, № 6. – СС. 1207-1228.

22. https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/606439

23. Ярош И.В., Мисюрин В.А., Краснюк И.И. Современные иммунотерапевтические таргетные системы доставки гранзимов в лечении злокачественных новообразований. Российский биотерапевтический журнал 2, 2021. Том 20. DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9784-2021-20-2-31-41

24. Кухта В.К., Морозкина Н.В., Богатырева Е.В., Сокольчик И.Г.. Молекулярные механизмы апоптоза. БГМУ.

25. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. Медицинская иммунология, 2021. – Т. 23, № 6. СС. 1207-1228.

26. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.d8abf0d9-63ea32d5-feaddb6a-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23112830/

27. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. Медицинская иммунология 2021, Т. 23, № 6, стр. 1207-1228.

28. Зверев В.В., Быков А.С. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / учебник : М., 2016. – С. 275.

29. Тыщук Е.В., Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции. Медицинская иммунология, 2021. – Т. 23, № 6. СС. 1207-1228.

30. Михайлова В.А., Белякова К.Л., Сельков С.А., Соколов Д.И. Особенности дифференцировки NK-клеток: CD56dim и CD56bright. NK-клетки во время и вне беременности. Медицинская иммунология, 2017. – Т. 19, No 1. – СС. 19-26.

31. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометаболомики. – Новосибирск, 2012. – СС. 76-77.

32. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы, – Гомель, 2020. – С. 28.

33. https://rmgcufa.ru/ru/service/protochnaya-tsitometriya/otsenka-sostoyaniya-kletochnoy-immunnoy-sistemy-prognoz-razvitiya-i-techeniya-zabolevaniya/

34. Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология : Учебное пособие для студентов медицинских вузов. – М. 2007. – С. 226-227.

35. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. М., 2022. – С. Б – 652-653.

36. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. – М., 2003. – СС. 516-517.

37. https://critical.ru/actual/IT/rabdomiolis.htm

38. Мелкова К.Н., Шароян Ж.В., Фролов Г.П. Естественные киллеры: лицензия на убийство. Практическая медицина, 2020.

39. Лесиовская Е.Е Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2019. – Т. 1. – С. 145.

40. Лесиовская Е.Е. Семь простых шагов к здоровью. Записки фитотерапевта. – СПб, 2014. – С. 14.

41. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2019. – Т. 1. – С. 145.

Седьмой барьер защиты. В- и Т-лимфоциты, антитела и клетки памяти

Самое сложное в описании иммунных механизмов ответа организма на внешние и внутренние угрозы – это функционирование клеточного иммунитета. Проблема заключается в том, что множество иммунных клеток постоянно перемещаются по всему организму с током крови и лимфы, но местами задерживаются в тех или иных органах и меняют свои свойства. Тем более всё оказывается сложнее, что иммуноциты могут заменять друг друга, и их защитные эффекты многократно дублируются. Словно по мановению волшебства иммуноциты выставляют на своей поверхности разные молекулы рецепторов, и дальше те же самые клетки начинают функционировать именно по программам этих молекул, обозначаемых наукой как кластер дифференцировки CD (англ. cluster of differentiation) под номерами 1, 2, 3 и так далее. Наконец, сверхсложная задача – описать естественное течение событий, связанных с ранним синтезом В-клетками антител и ситуации с поздним Т-клеточным ответом. Этот подраздел медицинской науки окутал

плотный туман, отчасти в связи с невозможностью описания иммунных сетей взаимовлияния молекул, особенно слабого понимания хронологии событий, отчасти с огромным количеством рассуждений, не привязанных к практике врачевания. Сделаем ещё одну попытку на основе научных данных нарисовать модель некоторых аспектов клеточного иммунитета, хорошо понимая, что общая картина медицине не вполне ясна.

7.1. Саногенез и клеточный иммунитет

Пытаясь воспроизвести реальный ход иммунобиологических событий, мы неизбежно затронем один из коренных вопросов медицины. В настоящее время лечащий врач учитывает при диагностике заболеваний и формировании тактики лечения, как правило, патогенез заболевания. Однако, по замыслу Алексея Николаевича Кокосова, нужно начинать обращать внимание и на саногенез, механизмы самовосстановления, заложенные природой в каждом человеке [1]. Благодаря такому подходу практика врача может приобрести новый вид:

1. Начинается анализ естественных саногенетических механизмов организма человека.

2. Выявляются факторы, подавляющие саногенез и предпринимается поиск методов как избежать, по возможности, их использования.

3. Появляется необходимость в поддержке саногенеза методами традиционной медицины.

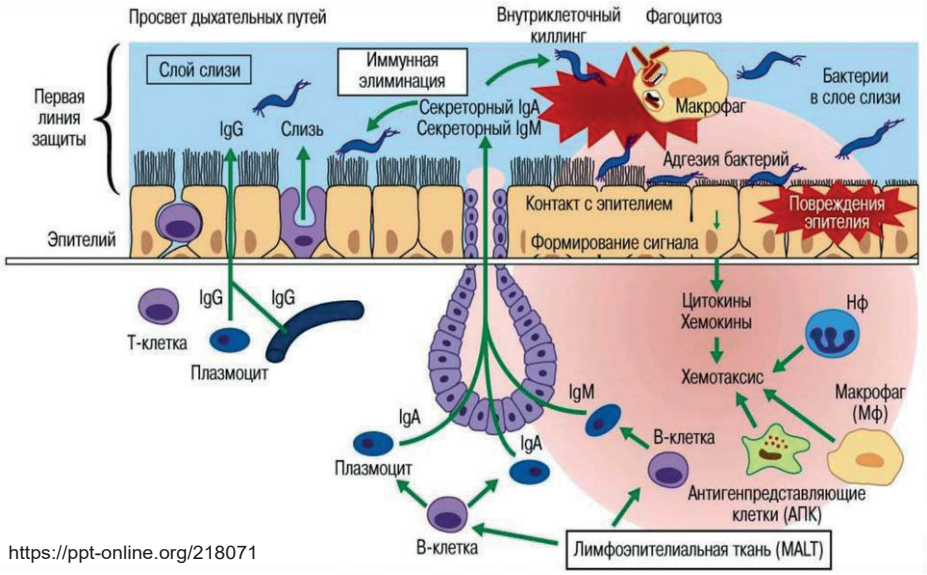
Описание механизмов клеточного иммунитета рассмотрим как последовательность иммунных событий во времени. С точки зрения хронологии развития инфекционного процесса и вирусоносительства первый эшелон обороны клеточного иммунитета это первая неделя врожденного иммунитета; второй эшелон обороны это вторая и по-

следующие недели приобретенного иммунитета; третий эшелон - пожизненный, он включает клетки памяти, долгоживущие плазматические клетки, иккосомы (запасники антигенов) и микробиоту.

7.2. Обзор механизмов клеточного иммунитета

Слизистые человеческого организма – пищеварительной, дыхательной, глазной и мочеполовой систем выстланы биопленкой, которая у всех здоровых людей состоит из вирусов, микробов, простейших и грибков. Они являются постоянными жителями слизистых, и к ним каждый год присоединяются новые штаммы и виды микроорганизмов, которые попали из окружающего пространства – с едой, водой, воздухом и телесными контактами. Всего клеточных микроорганизмов на 30 триллионов клеток здорового человека в полтора-два раза больше [2], а количество вирусов более 400 триллионов. Только в образцах кала человека в норме содержится около 10^8-10^9 вирусов на 1 грамм [3]. Под

Развитие воспалительного процесса на слизистой



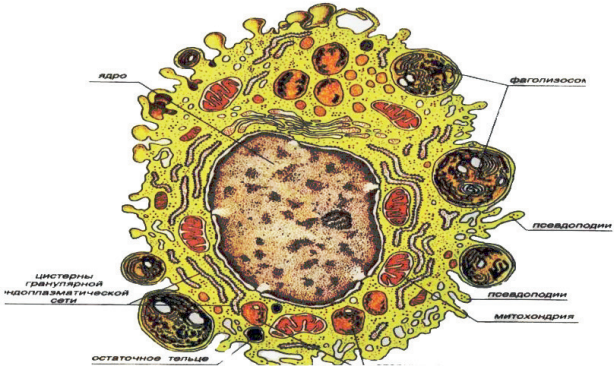
https://ppt-online.org/218071

пленкой на базальной мембране располагаются эпителиальные клетки, которые выделяют множество противовирусных и противомикробных веществ.

В основном организм от патогенов защищает реснитчатый эпителий, это подробнее описано в главе 1. В собственной оболочке слизистой хозяина проникновения патогенных микроорганизмов ожидают нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и дендритные клетки. Они постоянно тестируют микроокружение и, либо уничтожают патогены сразу, в первые сутки, либо перерабатывают и представляют их молекулы-эпитопы для второй линии иммунной защиты второй недели – приобретенного иммунитета.

7.2.1. Первый эшелон обороны. Фагоциты, киллеры и В-лимфоциты

С первых минут появления микроорганизмов, не имеющих на поверхности сигналов «Я-свой» (молекул главного комплекса гистосовместимости МГКГ = MHC-Major Histocompatibility Complex,), их уничтожают естественные киллеры. Вместе с ними уничтожаются собственные клетки, пораженные вирусами или мутировавшие, потому что они, занятые синтезом ненужных элементов, теряют способность выставлять на поверхности рецептор «Я-свой». Кроме того, фагоцитами поглощаются клетки, которые имеют на поверхности рецепторы «Я-чу-

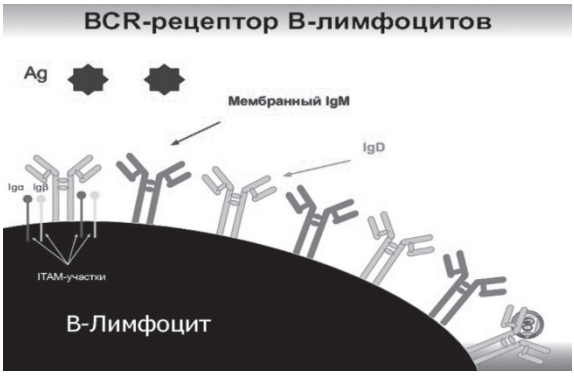


https://slide-share.ru/dendritnie-kletki-makrofagi-262733

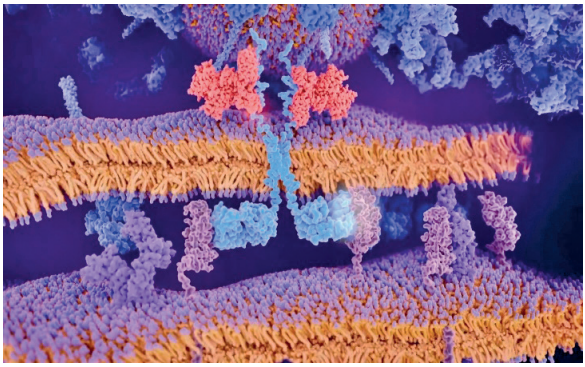
жой». Это патоген-ассоциированные образы молекул (PAMP – pathogen-associated molecular patterns), либо молекулярные образы внутренней опасности (опухоли, поврежденные клетки) damage associated molecular patterns, DAMPs. В первые часы защиту осуществляют нейтрофилы (микрофаги), затем отработавших нейтрофилов пожирают макрофаги.

Однако, для работы фагоцитов необходима энергия кислорода. Взаимодействие образ-распознающего рецептора с патогеном приводит к активации клетки. В течение первых секунд после активации нейтрофилы, например, резко увеличивают поглощение кислорода, образуются активные формы кислорода. Респираторный взрыв обеспечивает внутриклеточное уничтожение патогенов. [4]. К процессу молниеносной защиты, в который вовлечены эпителиоциты, естественные киллеры и нейтрофилы, присоединяются В- и Т-лимфоциты. Поскольку первые три группы клеток мы рассмотрели в 5 и 6 главах, рассмотрим далее В- и Т-лимфоцитарные реакции.

В-лимфоциты имеют в диаметре 9,5 мкм, ворсинчатую поверхность за счет иммуноглобулиновых (Ig) рецепторов, которые погружены в липидный бислой мембраны В-клеток и свободно перемещаются по мембране. Наличие на поверхности В-лимфоцитов иммуноглобулиновых молекул для распознавания антигена (рецепторов BCR) является их основной характеристикой. Синтез иммуноглобулиновых рецепторов происходит в В-лимфоцитах постоянно (50%



https://slideplayer.com/slide/4993335/



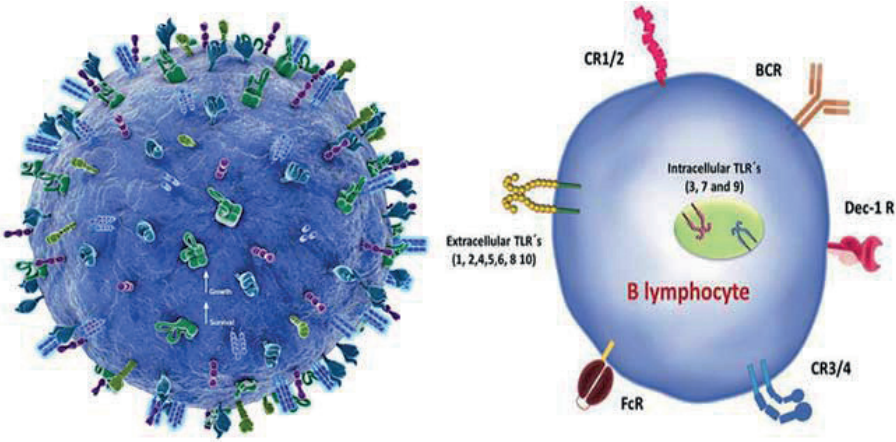
https://www.youtube.com/watch?v=0RUsdo_cgsk

рецепторных молекул обновляется в течение 4-6 часов). Рецептор BCR содержит мономерный IgM, который присутствует на поверхности всех зрелых В-клеток, и поверхностный IgD [5].

Рецепторы представляют собой молекулы, выставляющиеся клетками на свою поверхность с целью взаимодействовать с другими клетками, либо растворённые в крови или тканевой жидкости вещества. Выставленные на мембране рецепторы, пронизывая её насквозь, передают снаружи внутрь через мембрану клетки различные сигналы. И что самое интересное, большинство рецепторов клеток человека представляют собой заякоренные на мембранах иммуноглобулины=антитела [6]. Белковые молекулы с высокой чувствительностью распознают друг на друге некие специальные поверхности (по типу выступ-впадина), образуются очень прочные комплексы [7].

Это означает, что большинство случаев взаимодействий между клетками можно представить следующим образом: «рецепторы=антитела=иммуноглобулины». Две клетки сближаются друг с другом, подходящая молекула одной клетки вставляется в рецептор другой клетки как ключ в замок. Ключ с момента совпадения стереохимических структур называется лигандом [8]. Так что ключом-лигандом могут «заводиться» любые процессы в другой клетке. Но при условии, если «ключ» подходит к «замку».

По-латински ligare означает связывать. И лигандами и рецепторами могут быть антитела как растворимые, так и заякоренные на мембране клеток. Заякоренные могут «сползать» с поверхно-



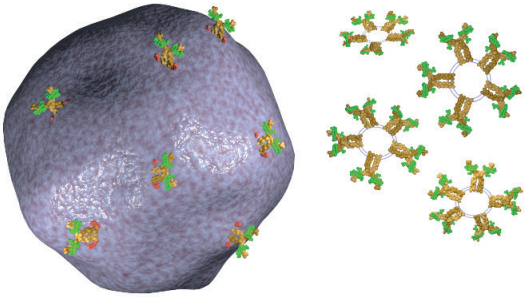
https://microbius.ru/news/dialog-tsarstv-mezhdu-vnutrenney-i-vneshney-mikrobiotoy

сти клеток и переходить в растворимую форму. Часто встреча и контакт двух клеток можно описать взаимодействием молекул поверхности «рецептор=антитело=иммуноглобулин=лиганд». Что одному лиганд, то другому антитело (рецептор). Образование сложных сетей антител и рецепторов в человеческом организме, по мнению Александра Борисовича Полетаева, быстро меняет иммунную картину каждый день, каждый час, каждое мгновение и пока малодоступно расшифровке [9].

Все клоны, образующие популяцию В-клеток, формируют антигенный репертуар В-лимфоцитов. Этот репертуар, как правило, обеспечивает распознавание практически всех возможных конфигураций молекул (эпитопов) [10] на протяжении жизни человека. Последние открытия в иммунологии сильно изменили мнение исследователей о врожденном иммунитете. «В1-лимфоциты могут секретировать естественные антитела независимо от поступления патогенов. Значительная часть этих антител направлена против распространённых эпитопов патогенных микроорганизмов» [11]. То есть организм заранее знает о внешних угрозах и защищен врождённым иммунитетом. По-видимому, образам патогенности внешнего мира уже существуют внутри макроор-

IgM на поверхности мембраны В-лимфоцита

IgM в растворимой форме

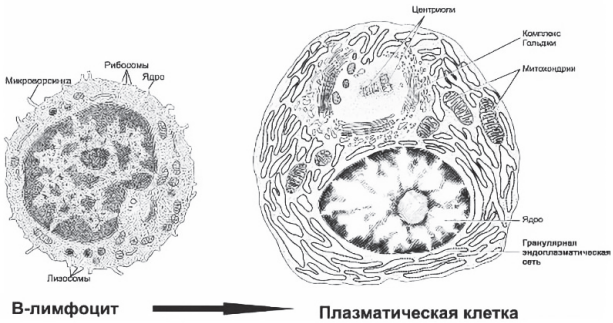


https://pikabu.ru/story/nashi_vnutrennie_voyska_vyisokotochnyie_snayperyi_blimfotsityi_7617371

ганизма соответствующие стереохимические структуры, распознающие их. При внедрении часть патогенов связывается с рецепторами BCR на В-лимфоцитах в виде встроенных в мембрану антител IgM и IgD. Установлено, что в течение 5–6 дней, которые уходят на развитие приобретенного иммунного ответа (второго эшелона), пока ещё без участия специфически обученных Т-лимфоцитов, в первом эшелоне уже образуется клон В-клеток, которые в течение одного дня продуцируют до 100 триллионов антител IgM, специфических к данному патогену, если он обладает повторяющимися антигенными детерминантами.

Однако иммунологическая память IgM-антителозависимого ответа пока ещё отсутствует. Вопреки распространяющемуся мнению о том, что иммуноглобулины G «важнее», подсчитано, что агглютинирующая и комплементсвязывающая способности антител IgM в сотни раз более выражены, чем у IgG [12]. После связывания антигена В-клеточным рецептором В-лимфоциты меняют внутреннюю структуру, размножаются и превращаются в плазматические клетки – эффекторные В-лимфоциты, секретирующие антитела, которые имеют ту же специфичность к антигену, что и В-клеточный рецептор на исходном В-лимфоците. Таким образом, антиген, тот самый, активировавший В-лимфоцит, становится мишенью для антител, продуцируемых потомками В-лимфоцита, с которым он случайно встретился [13]. *Как говорится, не буди спящего зверя…*

У дочерних плазматических клеток, в отличие от материнских В-клеток, хорошо развит секреторный аппарат, что позволяет им синтезировать и секретировать несколько

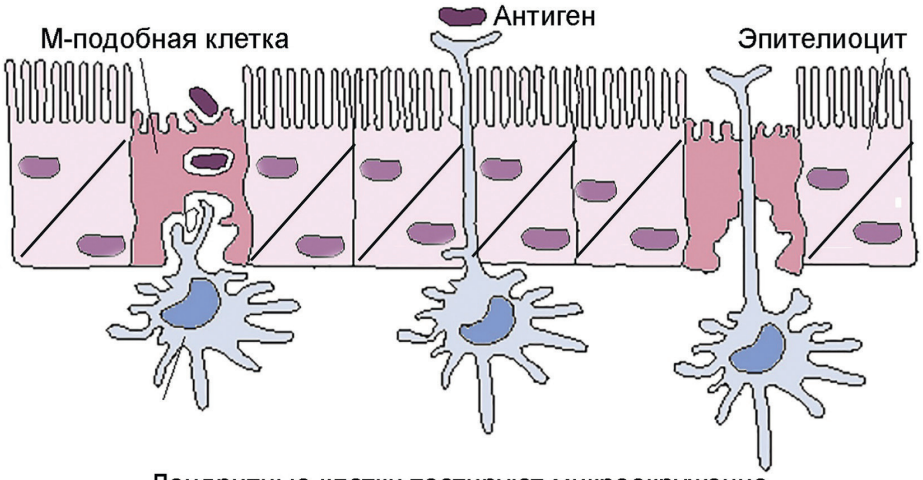


https://studfile.net/preview/16488128/page:3/

тысяч молекул антител в секунду [14]. Такая продуктивность сочетается с короткой продолжительностью жизни: плазматические клетки секретируют антитела в регионарных лимфоузлах и селезёнке в среднем до 5дней [15].

7.2.2. Второй эшелон обороны: приобретенный иммунитет

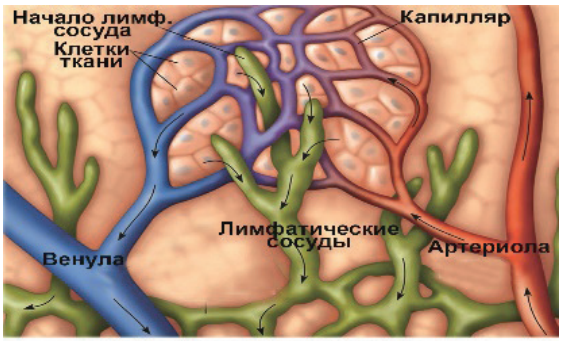
Формирование второго эшелона клеточной обороны начинается с тестирования. Различные иммунные клетки, способные тестировать свое микроокружение и потом представлять эпитопы антигенов для Т-лимфоцитов, следующие: эпителиоциты, нейтрофилы, макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки. Они способны к фагоцитозу и называются антигенпредставляющими клетками (АПК). Чаще всего антигены представляют дендритные клетки. Необходимость в представлении Т-клеткам информации другими иммуноцитами АПК связана с тем, что важное действующее лицо второго эшелона обороны, Т-лимфоцит, не может принимать сигналы от цельного антигена, большой белковой молекулы или участков стенок бактерий. Он может стимулироваться только очень малыми кусочками белков – короткими пептидами, их называют эпитопы. Тестируя



Дендритные клетки тестируют микроокружение

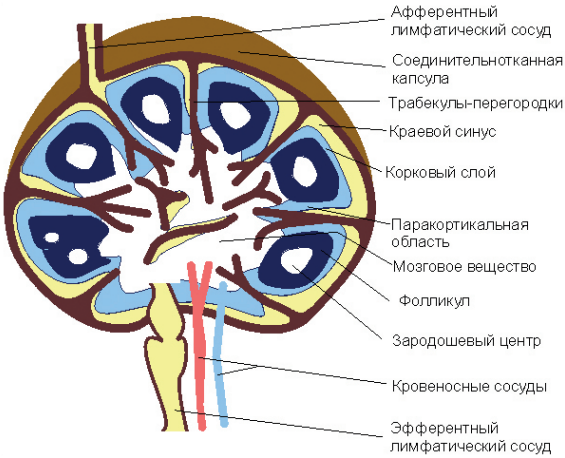
микроокружение, незрелые дендритные клетки через М-клетки эпителия или между клеток эпителия протискивают свои псевдоподии и поглощают патогены, либо патогены поглощаются М-клеткой и попадают к подлежащим им дендритным клеткам (ДК) [16].

Фагоцитоз (заглатывание) патогенов дендритными клетками обеспечивают рецепторы-мусорщики SR (scavenger receptors). Небольшой, но постоянный поток ДК из ткани с приносящей лимфой в лимфатические узлы идет постоянно, но **при возникновении инфекции и воспаления этот небольшой поток клеток превращается в настоящее наводнение.** Перемещение ДК из ткани в лимфатический узел проходит в несколько этапов: мобилизация, открепление, движение в межклеточном матриксе,



https://limfouzel.ru/limfa/limfa/

проникновение в лимфатический сосуд и перемещение в региональный лимфатический узел. Простагландин ПГЕ2 активирует цинк-зависимые ферменты матриксные металлопротеиназы ММР, которые помогают дендритной клетке образовать проходы в межклеточном матриксе и протиснуться в лимфатический сосуд [17]. Внутри лимфатических сосудов ДК пассивно перемещаются с током лимфы со скоростью около 5-10 см/мин [18].



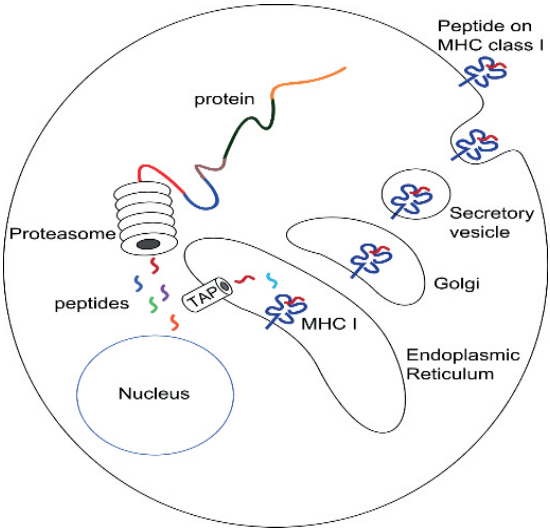
https://textarchive.ru/c-2526942.html

Через каждый лимфатический узел за 1 час проходит около 1 миллиарда лимфоцитов [19]. А между тем в него попадают антигены внешнего мира не только в составе фагоцитов АПК, но и в свободном плавании. Лимфу в некотором смысле можно назвать канализацией нашего организма. Точно так же эти свободные антигены захватываются фагоцитами (ДК, макрофаги, В-лимфоциты) внутри лимфатических узлов. Их тоже переваривают, перерабатывают и выставляют на своей поверхности в качестве возможных ключиков-лигандов ко включению очередного попавшегося лимфоцита с комплементарным рецептором на инициацию образования клона против этого антигена. Либо выставляют на поверхности целиком.

Этот процесс занимает 4-6 суток с момента распознавания антигена. Таким образом, приобретенный Т-клеточный иммунный ответ можно наблюдать не ранее чем через неделю после первого попадания антигена в организм [20].

7.2.2.1. Подробнее о Т-клеточном ответе

Считается, что после миграции в лимфоидную ткань одна зрелая ДК, нагруженная антигеном, в течение 1 часа может вступать в контакт с 5000 Т-лимфоцитов, что повышает шансы на случайную встречу подобных друг другу молекул [21]. Но антиген должен быть представлен сообществу Т-лимфоцитов молекулой главного комплекса гистосовместимости (МГКГ), для чего он должен стать эпитопом малого размера, потому что щель паратопа рецепторов TCR малого размера. В период движения к месту передачи информации в лимфоузле ДК внутри них происходит обработка антигена путем разрезания больших частей на малые – пептиды, которые будут служить эпитопами, то есть представляющими признаки патогена - антигенными детерминантами (процессинг). Переваривание совершают протеасомы, разрезающие белок, например, вирусной частицы, на короткие цепи пептидов в среднем по 8-10 аминокислот. Такой размер оптимально ложится в расщелину рецепторов ГКГ I (щель Бьоркмана), либо для МГКГ II по 10-25 аминокислот. [22]. Белки теплового шока шапероны обеспечивают контроль правильного сворачивания белков ГКГ в шероховатой эндоплазматической сети. После попадания пептида от белка вируса в расщелину МГКГ, они

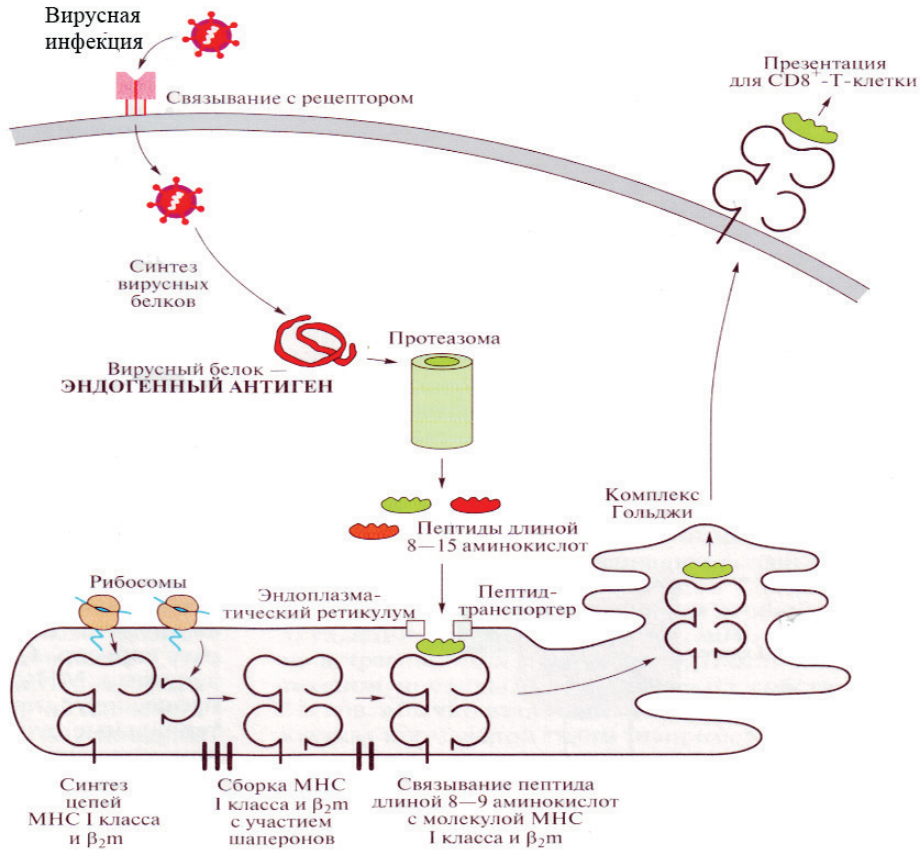


Производство (процессинг) антигенпредставляющей клеткой и представление (презентация) антигена лимфоцитам по протеосомальному пути.
https://ru.wikipedia.org

вместе переносятся в комплекс Гольджи и выставляются в виде рецептора на поверхности дендритной клетки [23].

Большинство белков внутри клетки переваривается до отдельных аминокислотных остатков, которые превращаются в питание самой клетки. Почему некоторые превращаются в иммунногенные короткоцепочечные пептиды? Недопереваренные участки белков транспортируются в эндоплазматическую сеть транспортным комплексом TAP (transporter associated with antigen processing). В эндоплазматической сети пептиды связываются с пептидосвязывающей щелью МГКГ I в α-цепи, если позволяет структура боковых цепей в их аминокислотной последовательности. Сначала с α-цепью связываются белки-шапероны, далее они контролируют процесс. Два или три кармана на каждой молекуле ГКГ вмещают в себя только определенные молекулы-остатки, называемые якорными. Более оптимальны для энергии связывания NH_3-пептид-COO положения P2 и P9. Пептиды, имеющие в этих положениях другие аминокислотные остатки, также могут связаться, но с меньшим сродством [24].

Всю человеческую жизнь лимфоциты постоянно находятся в состоянии, напоминающем естественный отбор, когда активируются, пролиферируют и дифференцируются в действующие клетки только те, которые связали свой антиген с рецептором для антигенов. Наличие такого селективного механизма иммунного ответа впервые предположил Фрэнк Макфарлейн Бернет, за клонально-селекционную теорию иммунитета удостоенный Нобелевской премии. Клетки начинают делиться, в результате образуется множество клеток-потомков, то есть клонов. Это явление назвали экспансией клонов [25]. Но для начала необходимо главное событие – встреча. Если ключ «готов» и выставлен дендритной клеткой для тестирования, тогда и только тогда активируется Т-лимфоцит, из которого образуется весь клон с одним и тем же рецептором.



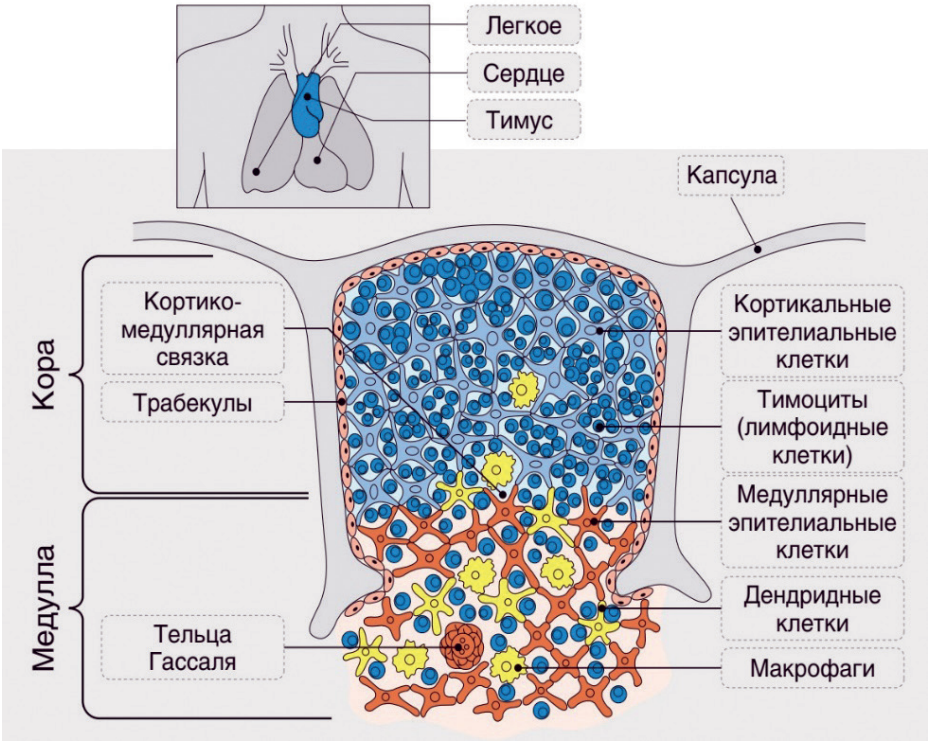
https://cyberpedia.su/3x5d04.html

Для подготовки данного события задолго до встреч с контактёрами формируется множество вариантов лимфоцитов с той или иной конфигурацией «замков». Творцом словно заранее создаются в человеческом теле все возможные варианты паратопов для эпитопов макромира. А некоторые антигены придут к индивидууму только через десятилетия (!). История образования принимающих рецепторов TCR для будущих «гостей» состоит в следующем.

Потомки стволовых клеток с током крови попадают в вилочковую железу, этот костно-мозговой тип предшественников принадлежит популяции с паспортной характеристикой Lyn^- $Sca\text{-}1^+$

c-kit^{hi} Thy1.1^{-} Он имеет молекулы слипания, которые тормозят циркулирующие предшественники именно в сосудах вилочковой железы. Выйдя из кровеносного русла, клетки остаются в железе для подготовки к выполнению функции. Процесс выброса из костного мозга в тимус предшественников лимфоцитов происходит волнами с периодичностью в месяц-полтора. В тимусе предшественники способны преобразоваться в Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры, дендритные клетки и NKT-клетки. В корково-медулярной зоне предшественники делятся в цикле DN1 в течение 7-10 дней, затем двигаются вглубь коры, где на стадии дифференцировки DN2 уже необратимо преобразуются в Т-линию клеток. В вилочковой железе происходит перестройка

Схема строения тимуса (по *Janeway C.A.*, 2005)



https://vk.com/wall-120203091_41480

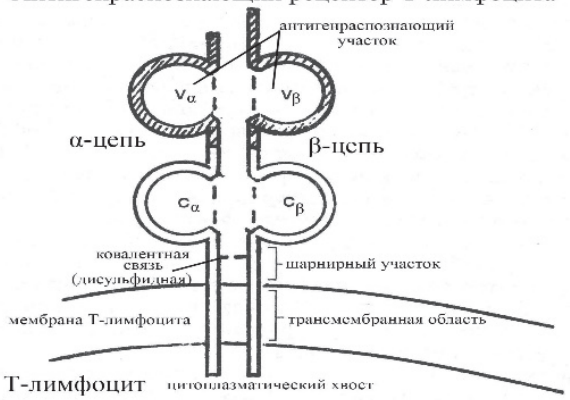
генов с целью достижения их максимального разнообразия. Кстати, у В-лимфоцитов реаранжировка генов происходит подобным образом, но раньше, в костном мозге, давая множество вариантов рецепторов BCR. Тимоциты делятся, выставляют на поверхности рецепторы TCR и оба корецептора CD4 и CD8. Они называются дваждыпозитивными, стадия преобразования так и обозначена DP – Duble Positive. Этих лимфоцитов в тимусе до 90%, они преобразовываются далее, проходя отбор, позитивную селекцию, вступая в контакт с эпителиальными клетками стромы коры.

Большое количество делящихся клеток уже запрограммировано на самоуничтожение, - этот митохондриальный механизм называется апоптоз «по умолчанию». Выживают лишь 1-2% клеток, которые взамодействуют с молекулами ГКГ I и II классов, представляющими антигены собственного организма (все молекулы в тимусе свои!), которые выставлены на поверхности эпителиоцитов. Только если случайно образовавшиеся формы рецепторов дваждыпозитивных Т-лимфоцитов подходят к образам ГКГ, активационный сигнал дает импульс к выживанию и дальнейшему делению отобранного лимфоцита. Так происходит «обучение» иммуноцитов к распознаванию своего. У выживших выставляются рецепторы для продвижения из коры к кортико-медуллярной связке [26]. Там Т-лимфоциты CD4+CD8+ проходят отрицательный отбор, когда апоптозу подвергаются клетки с самым высоким сродством к МГКГ, нагруженных пептидами собственного организма, остаются лимфоциты среднего уровня аффинитета. А между тем собственные антигены тканей всего организма представляют эпителиальные клетки тимуса количеством около 19 000 белок-кодирующих генов, и даже при отрицательном отборе всегда остается опасность аутоиммунных патологий, инициированных собственными Т-лимфоцитами [27]. Но против аутоагрессии существуют регуляторные механизмы, которые

мы здесь разбирать не будем, потому что это слишком обширная тема.

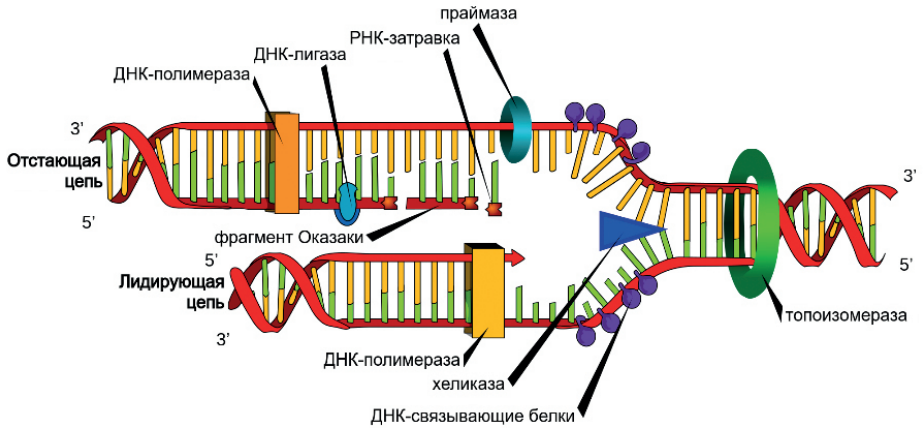
Далее. Полагают, если тимоцит распознал (произошёл комплементарный контакт) пептид на МГКГ 1, он сохраняет рецепторы CD8 и утрачивает CD4, превращаясь в Т-киллеры CD8+; если распознал на МГКГ II, то сохраняет CD4 на поверхности и утрачивает CD8, превращаясь в Т-хелперы CD4+. То есть формируются однопозитивные Т-лимфоциты, которые продвигаются в мозговую зону, где 12 дней созревают, обретая множество рецепторов, определяющих их функции и адресность действий. В дальнейшем лимфоциты выходят из тимуса в общий кровоток, откуда попадают в лимфатические узлы для реализации Т-зависимого иммунного ответа [28]. Однако прежде чем описать их дальнейшую судьбу, разберём подробнее процесс образования миллионов вариантов рецепторов для антигенов.

Антигенраспознающий рецептор Т-лимфоцита



https://studfile.net/preview/7435552/page:5/

Реаранжировка генов. Деление клеток, их размножение и увеличение популяции происходит по сигналу из ядра. Там, в хроматине со свернутой ДНК, происходят главные процессы копирования и синтеза структур клеток. Упорядоченные участки в хромосомах лимфоцитов между сегментами генов V и DJ удаляются в результате глубокой перестройки структуры генетических кластеров, кодирующих рецепторные гены. Перестройка называется реаранжировкой (рекомбинацией) генов. Этот процесс происходит при дифференцировке в каждом лимфоците независимо, что приводит к формированию зрелого V-гена, уникального для дан-



https://falyosa.livejournal.com/4371530.html

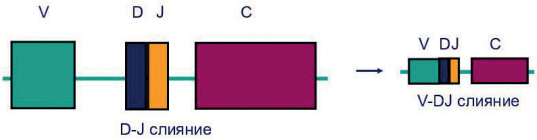
ной клетки. Случайно отобранные V и DJ – сегменты соединяются, при этом неиспользуемый генетический материал удаляется. В некоторых местах происходит разрыв двух нитей ДНК, причём не в точно определенной позиции, а с возможными отклонениями в несколько нуклеотидных остатков. Разорванные нити ДНК замыкаются друг на друга. В результате формируется «шпилька», вырезанный отрезок замыкается при соединении двух нитей с формированием кольцевой структуры – рекомбинационного вырезанного кольца REC (Recombination excision circle).

На следующем этапе происходит повторный разрыв ДНК, но не на вершине «шпильки», а сбоку. В составе ДНК появляется новая последовательность случайного состава. Запуск перестройки генов, кодирующих антигенраспознающие структуры BCR и TCR, происходит под влиянием дифференцировочных сигналов. Неудачи при реаранжировке генов чаще всего связаны со сдвигом рамки считывания, происходящим в 2/3 случаев. Тогда перестраивается ген на другой хромосоме аллельной пары. При неудачной перестройке генов иммуноглобулинов на обеих хромосомах клетка погибает апоптозом. Для подготовки к встрече с антигенами суммарная вариабельность антигенраспознающих участков

должна достигать для BCR-рецепторов 100 квадриллионов, а для TCR – 10 квинтиллионов вариантов. Однако количество лимфоидных клеток организма всего триллион, то есть в миллионы раз меньше, и формируются лишь 100 миллионов вариантов генов по всей популяции лимфоцитов [29].

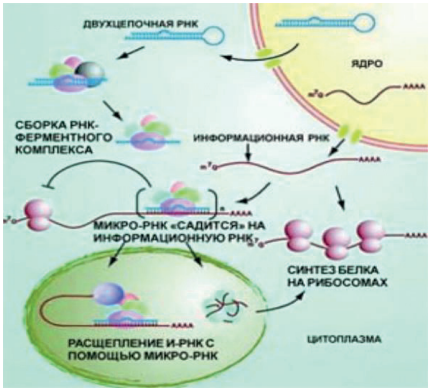
Реаранжировка генов, кодирующих Т рецептор, путем соматической рекомбинации

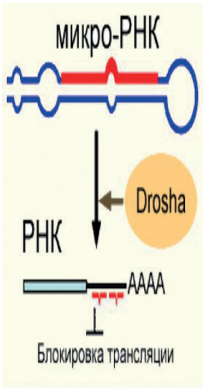
- 1 этап – слияние генов D-J
- 2 этап - слияние генов V-DJ
- 3 этап – сборка β цепи



https://slide-share.ru/lekciya-4t-limfociti-143351

О невозможности точно воспроизвести специфический иммунитет искусственным путем говорит научное открытие 2001 года – молекул микроРНК (microRNA, miRNA). Оказывается (из 23000 генов человека), как пишет Александр Сергеевич Спирин, только 2% геномной ДНК кодируют синтез белков (получается менее 500 белков - АА), в то же время 80% генома копируется в различные виды некодирующих РНК, функции которых пока неизвестны. Анализ «транскриптома», то есть репертуара РНК только начинается [30]. Напомним, что синтез белка происходит на основе длинной цепи РНК в сотни и тысячи последовательностей нуклеотидов. В то же время синтезирующий аппарат с рибосомами плавает в «густом бульоне» коротких микроРНК, каждая из которых содержит около 20 пар нуклеотидов, влияющих на 30-60% генов, с которых снимается информация преобразования в РНК и белковые последовательности. При этом микроРНК могут не только активировать некоторые виды синтеза, но и глушить, подавлять его. МикроРНК с белком аргонавт образуют RISC (RNA-induced silencing complex) индуцированный комплекс глушения. RISC «садятся» на мишень и разрезают эту мишень на участки [31], размер которых мало предсказуем.



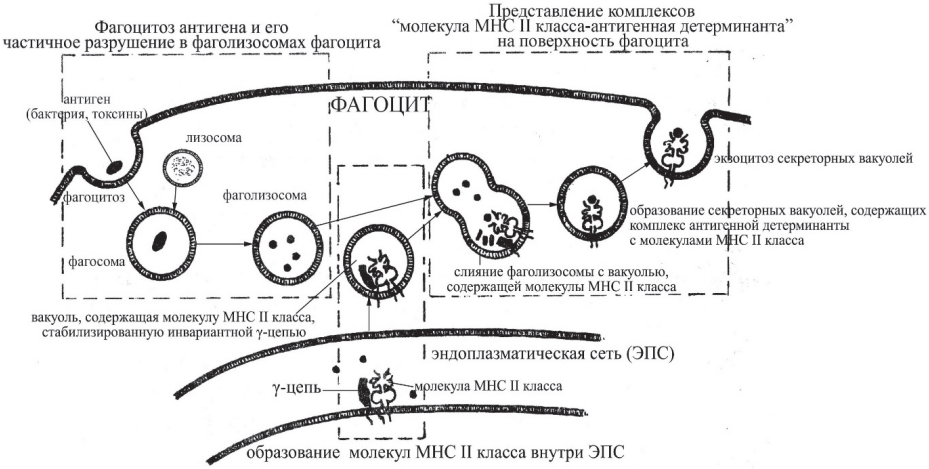


https://studfile.net/preview/4482543/page:8/

Но если ещё вспомнить о малых интерферирующих РНК, меняющих метаболизм клеток, то возникают трудно доступные пониманию процессы с иммуногенезом и мутагенезом, на данный момент не поддающиеся стройному анализу. Свободные интерферирующие РНК и микроРНК без какой-либо защиты или модификации легко разрушаются нуклеазами. Хотя экспериментаторы и пытаются использовать несколько рекомбинантных вирусных векторов на основе ретровируса, аденоассоциированного вируса, аденовируса и лентивируса [32], но *эта работа «вслепую» вряд ли приносит пользу.*

Почему у исследователя возникают сомнения? Повторим главные стадии самого длинного процесса иммуногенеза от попадания вируса к человеку до клеток памяти. Новый вирус, во-первых, может представлять собой смесь после взаимодействия вирусов, принимающих участие в смешанной инфекции. То есть на поверхность клетки макроорганизма может адсорбироваться два и более вирусов. Между ними происходит обмен генетическим материалом и возникают геномы, содержащие гены обоих вирусов-родителей. Есть механизм, способный осуществить истинную рекомбинацию между разными вариантами вируса гриппа. Хотя скрещивание чаще происходит среди подобных вирусов (герпеса, гриппа и др.), обнаружили образование рекомбинантов между различными, например, аденовирусом и вирусом SV-40, т.е. двумя неродственными вирусами. Рекомбинация возможна между вирусом чело-

века и обезьян. Во-вторых, новый сложный вирус, представляет собой не только самого себя, но и на внешней оболочке комплекс из собственных белков и чужих фрагментов клеточных мембран предыдущего хозяина, макроорганизма, который реплицировал своё детище, как результат случайного захвата его клеточного материала при сборке вирионов. Он представляет собой смесь рецепторов, иммунологических маркёров, белков МГКГ, рибосомных белков, компонентов цитоскелета клетки и др. Кстати, в ряде случаев такое включение клеточных компонентов является необходимым условием поддержания инфекционности вирусов. Фиксация происходит, если имеется соответствие рецепторных белков вируса клеточным поверхностным рецепторам, которые выполняют какие-либо физиологические сигнальные функции. Прикрепление к ним вируса может повредить или активировать соответствующие биохимические пути и изменять метаболизм клеток. Например, гепариновые протеогликаны инициируют прикрепление альфагерпесвирусов к клетке (оказывается, не только коронавирусы могут влиять на свертываемость крови – АА). После контакта дополнительные молекулы, корецепторы, меняют конформацию белков клетки из неактивной в активную, и запускается процесс входа вируса в клетку. Изолированные участки двухслойных липидных мембран инвагинируют и секвестрируют в клеточной цитоплазме макромолекулярные структуры вирусов с сопутствующим «балластом», включая собственные компоненты клетки, образуя аутофагосомы. Аутофагосомы затем «причаливают» к лизосомам, внешняя мембрана которых сливается с аутофагосомой, а внутренний листок мембраны оказывается внутри лизосом в компартаменте деградации. Эта стадия биогенеза везикулы получила название аутофаголизосомы. В аутофаголизосомах инвагинированные структуры расщепляются под действием лизосомальных гидролаз до нуклеотидов, аминокислот, жирных



https://triptonkosti.ru/1-foto/mehanizm-prezentacii-antigena-89-foto.html

кислот, которые затем включаются в новый синтез клеточных макромолекул и генерацию АТФ, и тем самым восполняют внутриклеточный пул метаболических резервов жизнедеятельности. Аутофагосомы могут участвовать в деградации чужеродных антигенов и их презентации МГКГ для иммунного ответа.

Хотя, как говорилось выше, образование эпитопов для МГКГ может идти также и по протеосомальному пути. Некоторые вирусы вообще уничтожаются аутофагией, другие выживают, например герпеса, гепатита С [33]. Аутофагия чужеродного материала называется ксенофагией и в экспериментах после включения вирусных антигенов приводит к усилению представления антигена в системе МГКГ II в 20 раз [34].

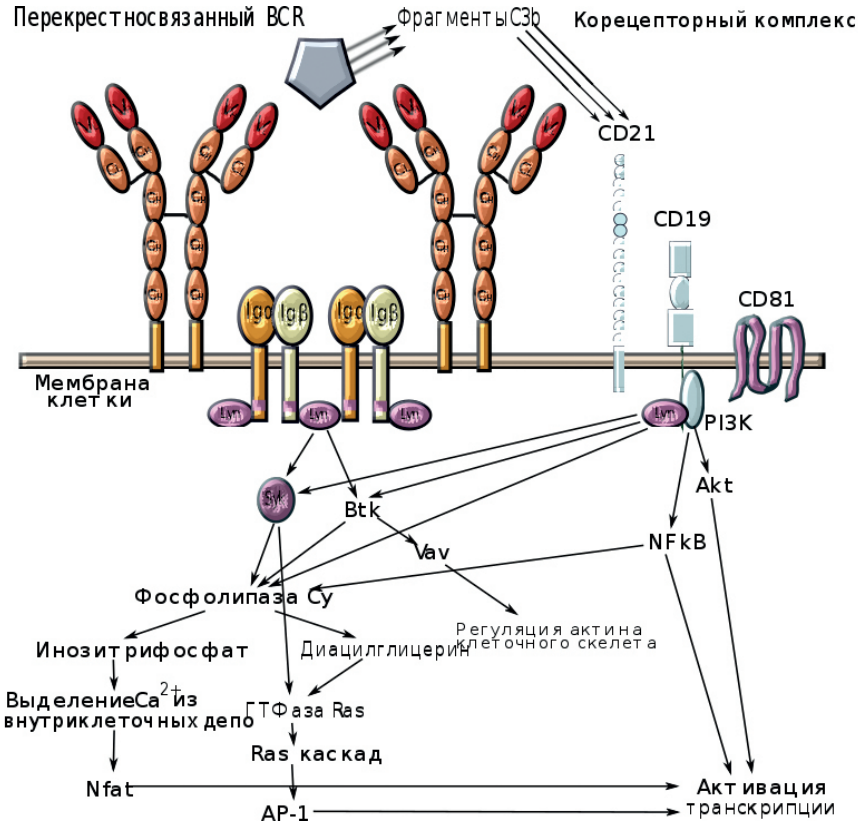
Рахим Мусаевич Хаитов подтверждает случайность подбора комплементарных молекул. В Т-зависимых зонах лимфатических узлов дендритные клетки представляют антигены в комплексе с МГКГ II интенсивно рециркулирующим Т- лимфоцитам, как бы проверяя их возможность к комплементарному контакту. Среди Т-клеток рано или поздно встретится лимфоцит, несущий рецептор с щелью-паратопом, подобной данному антигену с высту-

пом-эпитопом. Если состоятся все необходимые и достаточные корецепторные взаимодействия с ДК, тогда Т-лимфоцит начнет делиться, в результате образуется клон Т-лимфоцитов с одним и тем же рецептором по строению. Корецепторы CD4 и CD8 находятся на мембране рядом с TCR хелпера или киллера соответственно, они фиксируют МГКГ II и МГКГ I соответственно, в то время как TCR входит в контакт с эпитопом. Это обеспечивает двойное распознавание антигена [35].

Если такой **случайной встречи** не произойдет, лимфоциты будут рециркулировать далее из лимфоузла в общий грудной лимфатический проток, потом в кровоток, затем в селезенку и в костномозговое вещество, затем снова в кровь и снова в лимфоузлы или тимус, пока очередной какой либо иной эпитоп-пептид, представленный на молекуле ГКГ антигенпредставляющей клеткой, не подойдет по строению. Иначе лимфоцит погибнет апоптозом. Большинство зрелых «наивных» лимфоцитов поступает из органов в циркуляцию и обратно 1-2 раза в день. [36].

Теперь рассмотрим подробнее, что такое активационный сигнал, дающий жизнь иммуноциту. Понятие «комплементарный» означает пространственно взаимодополняющий, облегчающий образование связей между молекулами и их структурными фрагментами. Итак, встреча подобного с подобным состоялась. Когда происходит комплементарный контакт, то есть эпитоп плотно (высокоаффинно) входит в принимающую щель паратопа иммуноглобулина, меняется конформация его стереохимических структур, начинает совершаться необратимый процесс кластеризации – активируется иммуноглобулиновый рецептор, выстраиваются в порядок все последующие звенья комплекса, благодаря передаче через белки-посредники [37].

Переходя в активную конформацию, рецептор активирует G-белок с внутренней стороны мембраны, который гидролизу-

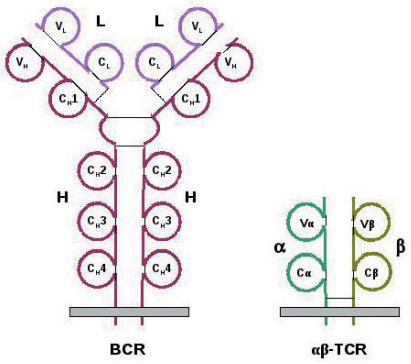


https://ru.wikibooks.org/wiki Корецепторный комплекс BCR.svg

ет (отсоединяет) фосфорный остаток от гуанозинтрифосфорной кислоты (ГТФ), являющейся таким же макроэргом как АТФ, а фосфорилирование белков дает энергию и переводит их в активную форму. Так передается энергетический импульс, который заводит внутри клетки биохимические механизмы для реализации иммунных реакций с последующим размножением путем деления. Описаны разные пути передачи энергии, например: G-белок активирует аденилатциклазу, которая синтезирует цАМФ, которая в свою очередь активирует протеинкиназы, переносящие остаток фосфата с АТФ на различные группы в структуре белка и идет активный синтез необходимых веществ внутри клетки [38].

После того, как неиммунный лимфоцит был «отомкнут» подходящим антигеном-лигандом, он перестает путешествовать по организму. Объёмы его ядра и цитоплазмы увеличиваются, синтезируются новые мРНК и новые белки. В течение нескольких часов вид лимфоцита меняется, его уже называют лимфобластом. Численность делящихся лимфобластов увеличивается в 2-4 раза каждые 24 часа в течение 3-5 суток. Образовавшиеся примерно 1000 дочерних клеток В или Т-лимфоцитов являют собой клоны с одним и тем же рецептором. На поверхности В-лимфоцитов формируются рецепторы BCR, на поверхности Т-лимфоцитов –рецепторы TCR, причём и те и другие представляют собой антитела=иммуноглобулины, встроенные одним концом в липидный бислой мембраны клеток. Разница состоит в том, что антитела IgM рецепторов BCR отсоединяются от мембраны, сползают с поверхности и выходят в растворимом состоянии в кровь или тканевую жидкость, ставят чёрную метку на патогенах для дальнейшего уничтожения системой комплемента или фагоцитами. А рецепторы=антитела Т-лимфоцитов TCR прочно встроены в клеточную мембрану, не отсоединяются от клетки и передвигаются только с нею. Кроме того, BCR рецепторы такие же по строению как антитела с двумя антигенсвязывающими центрами, а TCR-антитела имеют один антигенсвязывающий центр. Число TCR достигает 30 000 одинаковых рецепторов на одном и том же

Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов
(схема иммуноглобулиновых доменов)



https://myslide.ru/presentation/somaticheskij-gipermutagenez

Т-лимфоците [39], в то же время количество BCR на В-лимфоците доходит до 200 000 рецепторов [40].

7.2.2.2. Подробнее о В-клеточном ответе

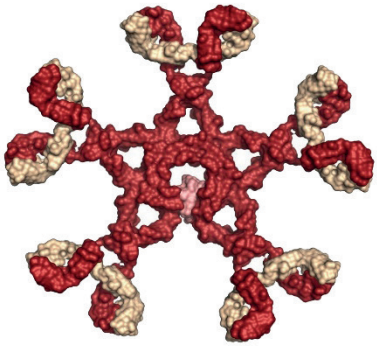
Обратимся к упорядочению понимания В-лимфоцитарного сегмента иммунных реакций. Для этого придётся опять начинать описание процесса иммуногенеза сначала. Антигены микроорганизмов и вирусов транспортируются в лимфатические узлы по приносящим лимфатическим сосудам и в селезенку с кровотоком. Помеченные белками системы комплемента С3 цельные антигены накапливаются в В-клеточных фолликулах, сцепленные с рецепторами CR на поверхности фолликулярных дендритных клеток (follicular dendritic cell, FDC) или макрофагов. FDC и макрофаги этой зоны ведут себя необычно – они удерживают антиген на поверхности годами, не фагоцитируют и не разрушают его. Тем самым цельный антиген стимулирует иммуногенез долгое время. А В-лимфоциты могут переносить его в различные зоны для иммунных реакций [41]. В-клеток существует несколько типов и есть два пути синтеза антител, весьма различающихся по результату. В1-лимфоциты преимущественно реагируют сразу, в первые минуты контакта с патогеном и секретируют антитела всю первую неделю, этот врожденный иммунный ответ называют Т-независимым. В отличие от него В2-лимфоциты проходят полный цикл Т-зависимого ответа сначала как антигенпредставляющие клетки (АПК) и затем как антителопродуценты - плазматические и клетки памяти [42].

При первичном иммунном ответе В-клетками сначала секретируются IgM антитела, пик концентрации антител в сыворотке крови достигается на 5-6 сутки, затем секретируются IgG антитела, пик на 10-12 сутки. Что любопытно, В-лимфоциты «отмы-

каются» для производства ранних антител цельными антигенами при контакте с ними в первые же сутки, в то время как одновременно В-лимфоциты в качестве АПК заглатывают и переваривают эти патогены, разрезая белковые цепи на кусочки пептидов и через несколько дней представляют их Т-лимфоцитам. Последние формируют клоны двух видов. Т-киллеры CD8+ уничтожают те же самые патогены, Т-хелперы как помощники CD4+ стимулируют В-лимфоциты к дальнейшей выработке антител IgA, IgG, IgE после 10-го дня иммунного процесса [43]. Только сначала IgM, как антитела первого эшелона обороны, переходя с заякоренного состояния мономера в окружающую жидкость, в растворимом состоянии становятся пентамерами. Для пентамеров IgM высокая точность связывания с антигеном не обязательна, так как областей связывания в них в пять раз больше, а для мономеров IgG второго эшелона обороны необходима.

Для синтеза антител В1-лимфоцит преобразуется в плазматическую клетку, этот процесс происходит достаточно быстро – в течение первых суток после стимула [44]. Считают, что В1-лимфоциты, преимущественно расположенные в плевральной и брюшной полостях, не только постоянно продуцируют естественные антитела, но сразу реагируют на появление нового патогена. По-видимому, эта быстрая готовность к защите связана с густой населённостью желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы представителями сапрофитной, условно-патогенной и патогенной флоры и постоянным появлением новых антигенов. Человек вды-

Пентамер IgM

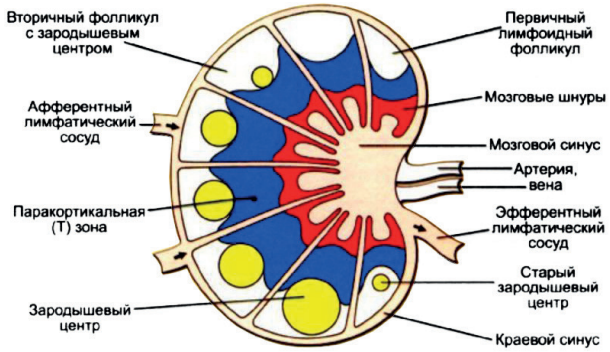


https://triptonkosti.ru/2-kartinki/immunoglobulin-m-kartinka.html

хает воздух каждые три секунды и принимает пищу по крайней мере три раза в день. При этом B1-лимфоциты производят не только IgM, но и IgA, IgG нативные иммуноглобулины, они не оставляют клеток памяти [45]. В то же время B2-лимфоциты, составляющие в крови 95%, участвуют в полноценном длинном пути иммуногенеза, включающем контакты с Т-лимфоцитами, с конечным образованием клеток памяти. Хотя существует не только B-T взаимодействие, но и B-B взаимодействие. Как будто бы B1-клетки считают главными регуляторами микробиоты, однако всё в организме взаимосвязано, и при нарушении нормобиоты падает концентрация B2-лимфоцитов [46].

Чем же определяются два пути преобразования B-лимфоцитов из одного предшественника? Буквально, путями их движения внутри лимфатического узла. Одни при фильтрации лимфы в лимфатическом узле движутся в мякотные (мозговые) шнуры, оседают там, превращаются в плазматические клетки в течение недели производят антитела IgM [47].

Другая часть B-лимфоцитов под влиянием молекул хемокинов, движутся в первичные фолликулы у корковой зоны лимфоузла. Находящиеся там в покое первичные узелки преобразуются во вторичные узелки, они же активные центры размножения, или зародышевые центры, они же герминативные центры. Активность в них в результате поступления каждого нового антигена продолжается от нескольких дней до 3-4 недель [48].

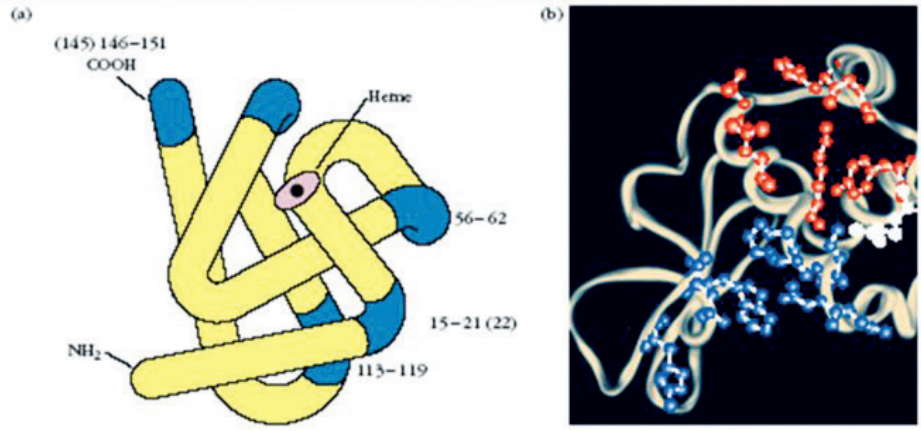


https://studfile.net/preview/8206384/page:4/

Гистологически зародышевый центр растёт по мере развития иммунного ответа, а затем сжимается и, наконец, исчезает, когда инфекция выводится из организма. Лимфоидный узелок возвращается в стадию покоя, при этом остаются малые лимфоциты в виде В-клеток памяти в месте инволюционировавших вторичных узелков, называемом «корона» [49].

В-лимфоциты связывают своими рецепторами BCR естественные конформационные эпитопы всей белковой молекулы, состоящей из сотен аминокислотных остатков и могут синтезировать на них антитела. Но в то же время В-клетки фагоцитируют как АПК эти длинноцепочечные молекулы антигенов, разрезают их на короткоцепочечные пептиды по 8-15 аминокислотных остатков и представляют эти (уже) линейные эпитопы на поверхности в щелях Бьоркмана МГКГ для Т-лимфоцитов [50]. Один и тот же вирус даёт несколько антигенов – одни антигенные компоненты связаны с его оболочкой, другие представляют собой частицы нуклеокапсида внутреннего содержимого (генома) [51]. Например, вирус гепатита В состоит из оболочки (HBsAg) и нуклеокапсида HBcAg). Однако ответ на них разный. Иммунодоми-

Конформационные эпитопы



http://www.myshared.ru/slide/324973/

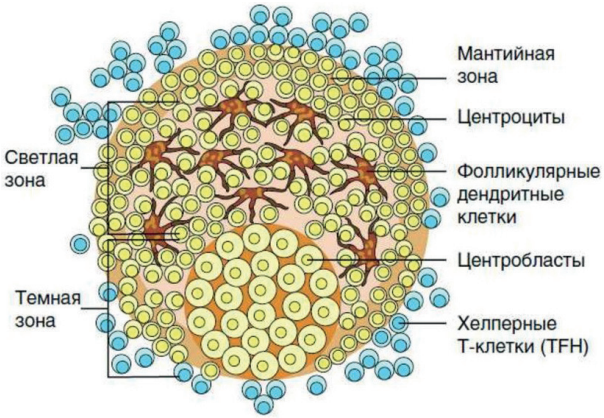
нантный пептид – один из нескольких иммуногенных пептидов, выделенных из антигена, на который развивается наиболее интенсивный иммунный ответ [52].

Исходя из динамики синтеза антител проблемы в чудесных планах вакцинации с точки зрения иммунодоминантности две. Во-первых, коротких представителей-эпитопов несколько и какой из них окажется иммунодоминантным, то есть вызывающим иммунный ответ, у каждого конкретного человека, непредсказуем. *Разные варианты иммунного ответа объясняют случаи, когда на одну и ту же вакцину, например, АКДС, один ребенок ответит эпилепсией, другой тромбоцитопенической пурпурой, третий системной красной волчанкой, четвертый поствакцинальным гломерулонефритом, а большинство детей не ответит никак.* Во-вторых, стереохимический образ конформационных эпитопов вакцин, измененный химическим веществом для ослабления живого возбудителя (например, формалином), либо рекомбинантные варианты, не соответствуют образу эпитопа естественных возбудителей. Иммунизация этой вакциной не приводит к формированию нейтрализующих антител у здоровых добровольцев [53].

Однако вернёмся к естественным антигенам при обычной ОРВИ. В зародышевых центрах лимфоузлов, в участках интенсивного деления и смерти клеток, плотно собраны фолликулярные дендритные клетки FDC, В-лимфоциты, Т-лимфоциты, макрофаги и большое количество 7 α,25 гидроксихолестерина, обязательного участника межклеточного рецепторного и синаптического взаимодействия. Именно молекулы холестерина являются лигандами хемокиновых рецепторов, обеспечивающих продвижение лимфоцитов в тёмные зоны [54].

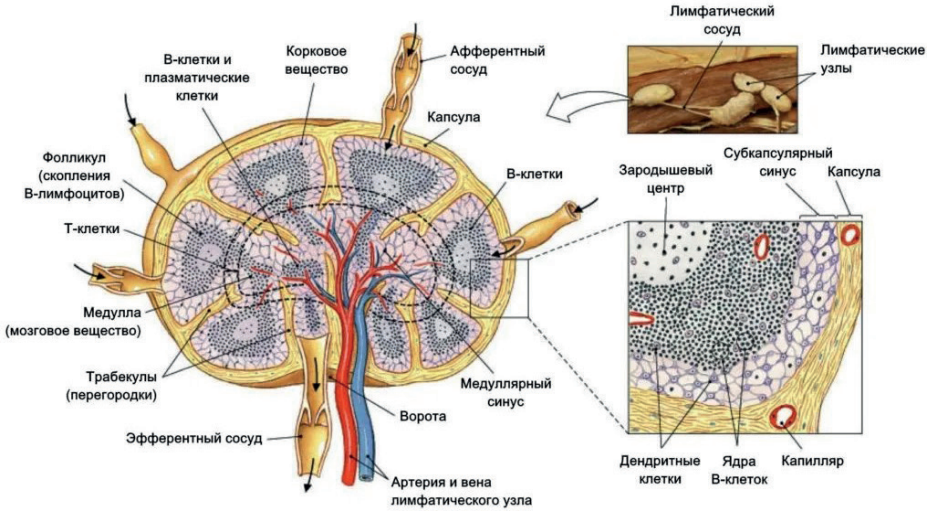
В-лимфоциты, попавшие в зародышевый центр, уже называют В-центробластами, они начинают делиться в огромных количествах,

Схема строения вторичного фолликула



https://ppt-online.org/433012

и одновременно в ядрах активируется ген фермента АИД (Activation-induced citidine deaminase). Чем-то эта аббревиатура напоминает древнегреческого бога подземного царства смерти АИД. И действительно, синтезированный фермент АИД, словно оправдывая свое наименование, разрушает ДНК, что приводит к большому количеству мутаций В-центробластов (гипермутагенез). Большинство мутантов пожираются макрофагами, потому что они не способны выставлять на поверхность рецепторы BCR необходимой конфигурации. Вследствие содержания в цитоплазме макрофагов большого количества ядерного вещества эта зона гибели окрашивается в тёмный цвет. А мы должны помнить, что лимфоциты выживают именно благодаря комплементарному контакту с антигеном, который меняет конформацию рецептора и инициирует энергетический каскад белков-мессенджеров, передающих активационный сигнал внутрь клетки. Таким образом, меньшинство выживших центробластов оказываются с полезной мутацией гена рецептора, подходящего по строению к антигену. Поскольку только такие клетки выживают, с каждым делением их всё больше, и всё больше «притирается» эпитоп к паратопу, то есть созревает аффинитет, сродство рецептора к антигену. Затем они прекращают делиться, переходят в светлую зону фолликулов, становятся В-центроцитами. В светлой зоне фолликула для отбора В-клеток фолликулярные дендритные клетки выставляют на поверхности Fcγ-рецеп-



https://zdorovogotovim.ru/foto/pirogov-limfaticheskij-uzel-98-foto.html

торы, которые связывают иммунные комплексы. Кстати, в таком виде чужеродные антигены способны сохраняться долгое время в зародышевых центрах уже после их периода высочайшей активности воспроизводства клеток. Комплементарный контакт нового варианта BCR увеличивает выживаемость В-клетки в 100 раз, предохраняя её от апоптоза [55].

На фолликулярных ДК выставлены рецепторы для комплемента CR, на которых также фиксируются антигены, поступившие с лимфой и связавшиеся с белками системы комплемента. Они представляют антиген В-лимфоцитам для стимуляции синтеза антител. Фолликулярные ДК не фагоцитируют антигены, не перерабатывают их в короткоцепочечные пептиды и не двигаются из фолликула лимфатического узла. В отличие от них интердигитирующие ДК прибывают с током лимфы из покровного эпителия, в процессе движения перерабатывают поглощённые антигены в короткоцепочечные эпитопы, оседают в Т-зоне стромы лимфоузлов и представляют эпитоп Т-лимфоцитам. Там они переплетаются (от англ. interdigitating – переплетающиеся, чередующиеся) свои-

ми отростками, образуя сеть для более плотного соприкосновения с Т-клетками [56]. Интересно, что центроциты возвращаются в темную зону, становясь снова центробластами. Осуществляется циклическое повторное вхождение, благодаря которому ещё более созревает аффинитет. Когда зародышевый центр становится максимального размера, там отобраны уже один или несколько клонов В-лимфоцитов к разным антигенам одного и того же патогена [57].

Гипермутагенез коренным образом отличается от реаранжировки генов лимфоцитов, которая даёт как можно большее количество вариантов конфигураций рецепторов для случайной встречи с любыми патогенами ещё до этой встречи, в пределах вилочковой железы. Гипермутагенез происходит уже после контакта, и активированный В-лимфоцит его претерпевает в зародышевой зоне лимфоузла под влиянием микроокружения: ДК, Т-лимфоцитов, макрофагов, синтезирующих цитокины. Кроме того, гипермутагенез с помощью фермента АИД происходит только в В-лимфоцитах.

7.2.2.3. Взаимодействие ДК, В- и Т-лимфоцитов

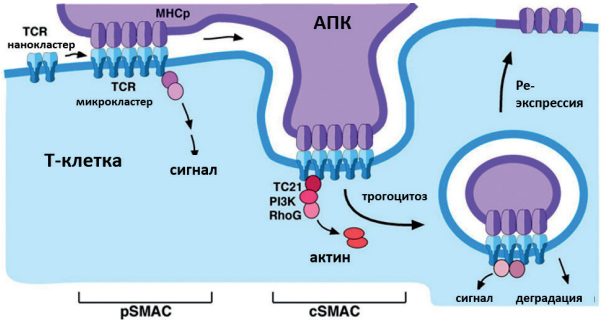
Общая картина приобретенного первичного иммунного ответа, первого в жизни макроорганизма контакта с патогеном, выглядит следующим образом. Захватив чужеродные элементы, ДК из барьерных тканей попадают в региональный лимфоузел, где превращаются в интердигитирующие, с плотно сплетенными отростками. Каждая ДК фагоцитирует и выставляет на поверхность более тысячи видов эпитопов разных патогенов на МГКГ II, которых около 30 000. В течение часа одна ДК контактирует с 500-5000 Т-лимфоцитами, прибывшими в Т-зону лимфоузла с током крови. Если рецептор TCR не подошёл по конфигурации, через 10 минут Т-клетки опять уходят в рециркуляцию. Если же

конфигурации случайно совпали, тогда между ДК и Т-лимфоцитом образуется иммунный синапс для передачи сигнала. Обе клетки поляризуются, происходит перестройка цитоскелета, нити актина направляются к месту контакта, клеточный центр организует микрорубочки, перемещаются внутриклеточные белки с помощью моторных белков динеинов. Происходит сближение клеток между собой на 5-15 нм и кластеризация, выстраивание в порядок трансмембранных и цитоплазматических белков. Вспомним, что клеточная мембрана не является плотной. Она представляет собой скорее вязкий гель, на поверхности которого к месту контакта подходят холестериновые рафты-плоты с встроенными в них белками-передатчиками сигналов и молекулами CD4 и CD8, а также костимулирующими молекулами. В ДК в состав рафтов входят МГКГ II и костимилирующие молекулы. В покоящихся клетках рецептор TCR с холестериновым рафтом не связан, но при формировании нековалентной связи между TCR и CD4, молекула CD4 как бы втягивает рецептор в рафт, кластеризуются другие молекулы, и через 10-20 минут их плотность достигает максимума. Мембрана лимфоцита заворачивается внутрь, рецептор МГКГ интернализуется [58].

Процесс откусывания участка контактной клетки называется трогоцитозом, в отличие от полного поглощения клетки клеткой, называемого фагоцитозом. Иммунная клетка может принять кусочек отгрызенной мембраны за свою собственную, что позволяет ей выводить новые белки на свою поверхность для активации иммунных реакций. Когда клетка представляет белки, которые приобретены подобным образом, это называется перекрестным переодеванием. В этом заключается механизм обмена информацией путём торгоцитоза [59].

Важнейшим моментом передачи информации является то, что после взаимодействия TCR и комплекса МГКГ-пептид проис-

ходит фосфорилирование с активацией внутренних белков, этот рецептор TCR также интернализируется и поглощается клеткой. Взамен поступает другая молекула TCR и все события повторяются. Так один комплекс МГКГ-пептид дендритной клетки может взаимодействовать с 200 комплементарными молекулами TCR лимфоцита за 1 час. И если Т-хелпер CD4+ получает пептид от ДК представленный МГКГ II, то Т-киллер CD8+ получает антигенный пептид (эпитоп) от ДК представленный МГКГ I и получает корецепторный сигнал через молекулу CD8. Подобным образом через такой же иммунный синапс Т-клеткам представляют эпитопы макрофаги и В-лимфоциты [60].



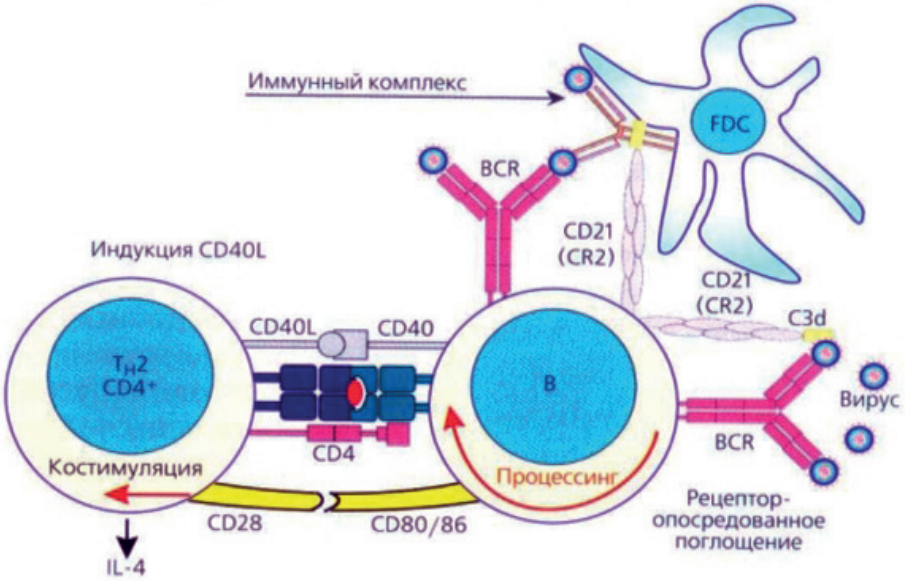
https://biomolecula.ru/articles/trogotsitoz-zachem-kletki-delaiut-kus

В плотно населенной зародышевой зоне лимфоузла В-лимфоциты получают первый сигнал от цельного антигена, например, вируса, который захвачен и покоится на поверхности фолликулярной ДК, сцепленный либо с антительными рецепторами FcγR, либо рецепторами комплемента CR (молекулами с кластером дифференцировки CD21). Затем они получают второй сигнал от фолликулярного Т-хелпера T_{FH} CD4+. Изначально было обнаружено in vitro, что оставшиеся В-лимфоциты могут выжить, только если они почти одновременно подвергаются двум процессам: сшиванию BCR антигеном, который находится на поверхности фоликулярной ДК и контактом с поверхностной молекулой CD40L фолликулярного Т-хелпера. При этом в течение суток от первого сигнала должно обязательно произойти взаимодействие В- и Т-лимфоцитов. С одной стороны, В-клетка перерабатывает

как АПК антиген на короткие пептиды, представляет их Т-клетке, у которой на поверхность в результате выставляется молекула –лиганд CD40L (ligand), которая должна войти в контакт в рецептором CD40 на поверхности В-лимфоцита. Если в течение суток этого не произойдет, В-клетка погибнет апоптозом. Обмен через синапс взаимный. Активированный комплементарным контактом фолликулярный Т-хелпер выделяет цитокины, которые переключают IgM и IgD у В-лимфоцита на синтез IgA, IgE, IgG. Процесс переключения происходит при участии вышеупомянутого фермента АИД. Затем, под влиянием цитокинов, одни В-клетки превращаются в плазматические, другие в клетки памяти, которые расселяются в костный мозг, селезенку и собственную пластинку слизистой, где реализуют свои эффекты.

Дендритные клетки, которые принесли антиген из участка воспаления, индуцируют в лимфоцитах хоуминговые рецепторы, так

Взаимодействие В-лимфоцита с антигеном (приучастии дендритной клетки и CD4)



https://triptonkosti.ru/5-foto/prezentaciya-antigenov-dendritnymi-kletkami-83-foto.html

они понуждают лимфоциты двигаться обратно в ткани туда, откуда пришли, то есть домой (от англ. home – дом). Там лимфоциты этими рецепторами входят в контакт с адрессинами и оказываются в случае, например, ОРВИ в собственной пластинке слизистых по необходимому адресу. В основе способности действующих лимфоцитов и клеток памяти «находить» отдел слизистых оболочек, в котором произошёл захват антигена дендритными клетками, лежит механизм импринтинга, запечатления. Все разновидности эффекторных Т-клеток, сформировавшихся в региональном лимфатическом узле, покидают его с эфферентной лимфой и в составе лимфы грудного протока поступают в общий кровоток. Дальнейшее распределение Т-клеток определяется выставленными на поверхность мембраны рецепторами. Эти клетки способны мигрировать предпочтительно в лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистыми оболочками, преимущественно в отделы, из которых происходят индуцировавшие их дендритные клетки». Интегрины взаимодействуют с кадгеринами, что способствует удержанию мигрировавших Т-клеток в эпителии. Важную роль в привлечении Т-клеток в эпителий слизистых оболочек, включая регион дыхательных путей, играет хемокин CCL5 (RANTES), спонтанно вырабатываемый стромальными клетками лёгких, распознаваемый рецептором CCR5 лимфоцитов. Другая пара молекул (хемокин и его рецептор), которая участвует в привлечении действующих Т-лимфоцитов и клеток памяти в слизистые оболочки, CCL28 (MEC) и CCR10. В-клетки памяти также двигаются в слизистые благодаря этим рецепторам и хемокинам и выделяют там IgA. Миграция лимфоцитов в слизистые оболочки усиливается при воспалении, когда увеличивается синтез хемокинов, селектинов и интегринов [61].

При ОРВИ с кишечным синдромом лимфоциты направляются в слизистую кишечника. Например, для клеток венул ки-

шечника адгезинами являются MAdCAAM-1, а для лимфоцитов – интегринами $\alpha 4\beta 7$. Антигены, введенные парентерально, поступают в региональные лимфатические узлы, в которые идет сброс лимфы от места введения вакцины. По поводу гриппа прививки делают в мышцу бедра или плеча, по поводу коронавируса в дельтовидную мышцу плеча и т.д. Там происходит процессинг и презентация антигенов лимфоцитам [62]. Вакцину по поводу вируса папилломы человека вводят в дельтовидную мышцу [63]. Отсюда возникают неразрешимые для современной вакцинологии вопросы.

Вакцинаторы считают, что место введения антигена не имеет значения. Однако феномен хоуминг-эффекта исключает эффективность многих типов вакцинаций, потому что вакцина, введённая по поводу респираторной, энтеральной или генитальной инфекции внутримышечно, никак не вызовет продвижение иммунных лимфоцитов в слизистую дыхательной системы, кишечника или гениталий, так как не имеет ни хемокинов, ни молекул адгезии, ни молекул экстравазации к месту поступления природного патогена.

Из-за рассогласования экспрессии хемокиновых рецепторов на Т-клетках и хемокинов опухолей такая же проблема обнаруживается в онкологии. Например, это признается в разработке инновационных терапевтических стратегий, основанных на генетически модифицированных Т-клетках, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR). Обсуждаются задачи ликвидации препятствий к попаданию препарата по адресу назначения - опухоли [64].

Вернемся к специфическому иммунитету. Цитотоксические лимфоциты Т-киллеры CD8+ уничтожают пораженные вирусом и опухолевые клетки организма таким же перфорин-гранзимовым механизмом, как и натуральные киллеры, индуцируя в них апоп-

тоз. Реализация цитотоксической активности нами подробно описана в главе 6. Избирательность состоит в отборе рецепторного аппарата. В Т-клеточной зоне лимфоузлов АПК представляют эпитопы на молекуле ГКГ I лимфоцитам, среди циркулирующих находится клетка с комплементарным рецептором TCR, начинает образовываться контакт. К месту кластеризации в обеих контактирующих клетках подходят холестериновые рафты-плоты с рецепторами, лигандами и прочими молекулами. Липидные рафты сливаются вместе и образуют иммунный синапс. Учитывая, что АПК представляет сразу несколько разных эпитопов патогена, в результате активационных сигналов лимфоциты начинают делиться, образуя несколько клонов по форме нескольких (разных) эпитопов представленных АПК [65]. Цитотоксические Т-лимфоциты продвигаются к местам воспаления или поврежденным опухолями тканям, привлекаемые хемокинами, на сегодня обнаружено 50 низкомолекулярных единиц этого семейства цитокинов [66]. Созревание Т-клеток CD8+ заключается в том, что каждым делением в них усиливается потенциал сигнала к повреждению мишеней, накапливаются гранулы с перфоринами и гранзимами, одновременно каждое последующее поколение имеет меньший потенциал к делению. Поэтому первые митозы протекают без агрессии, и только после образования большого пула Т-киллеров они начинают ликвидацию распознаваемых вирусных или опухолевых патогенов. А патологически изменённые клетки макроорганизма всегда имеют на своей поверхности МГКГ I, которые выставляются в силу постоянно протекающих процессов аутофагии собственных элементов любой клеткой [67].

Какой из клонов эффективней, какие клоны соперничают между собой, возможно, иногда подавляя другу друга, либо вообще случайно совпали с некоторыми сигнальными молекулами макроорганизма – итоги Т-иммунных реакций могут

оказаться непредсказуемыми. Результаты оцениваются начиная со второй недели иммунного ответа, при этом могут длиться месяцы и даже годы. Например, развитие отёков и гломерулонефрита через неделю после вакцинации АКДС.

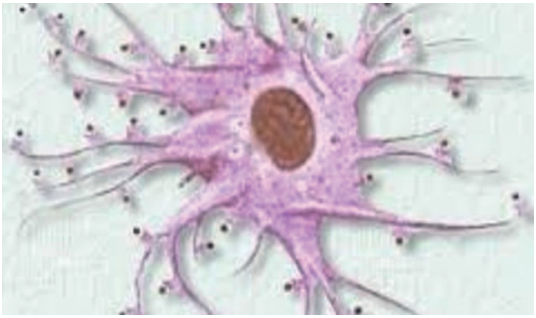
Подытоживая вышесказанное в плане противовирусной защиты, мы видим, что цитотоксические Т-лимфоциты (киллеры) CD8+ распознают зараженные вирусом клетки хозяина и уничтожают их. Т-клетки (хелперы) CD4+ секретируют цитокины, активирующие макрофаги, эозинофилы, базофилы и тучные клетки, побуждая их удалять патогены. Они также подавляют избыточные реакции с целью недопущения аутоиммунной патологии. Кроме того, Т-хелперы стимулируют В-клетки к переключению антител с IgM на секреторные антитела sIgA и IgG, хотя, как выяснилось, эти антитела в фоновом режиме естественного антителообразования уже предсуществовали ранее. В дальнейшем В-лимфоциты, Т-киллеры и Т-хелперы преобразуются в клетки памяти.

7.2.3. Третий эшелон обороны. Клеточная память («засада»)

Владимир Тимофеевич Пальчун указывает, что с помощью механизмов иммунологической памяти миндалины уже с первых дней жизни снабжают организм информацией об антигенной структуре окружающего мира. В частности, в криптах миндалин созданы условия для постоянного контакта иммунокомпетентных клеток с находящимися в лакунах антигенами [68]. Но не только на миндалинах – на всех слизистых находится биопленка, которая содержит тысячи видов микроорганизмов. Надежда Венедиктовна Шабашова дополняет: «Формирование и поддержка иммунологической памяти на наборы антигенов нормобиоты (образы-паттерны), аналогичные патогенным микроорганизмам,

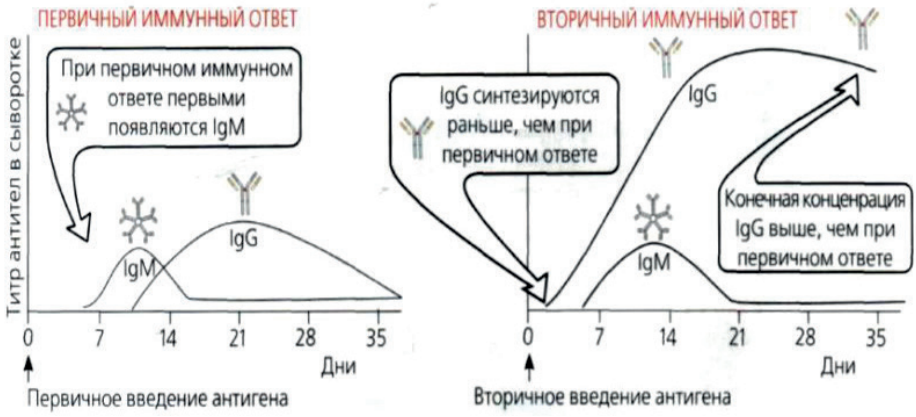
позволяет организму быстро и эффективно реагировать на повторные поступления многих патогенов» [69]. Здесь нелишне напомнить, что в состав нормобиоты человека входят пневмококки, стафилококки, столбнячные палочки, стрептококки, уреоплазмы, хеликобактеры и прочие представители условно-патогенной флоры [70].

Виталий Васильевич Зверев с соавторами уточнял: «Существует два механизма формирования иммунологической памяти. Один из них предполагает длительное сохранение антигена в организме, что поддерживает в напряжении иммунную систему. Этому имеется множество примеров: инкапсулированный возбудитель туберкулеза, персистирующие вирусы кори, полиомиелита, ветряной оспы и некоторые другие патогены. Вероятно также наличие долгоживущих дендритных АПК, способных длительно сохранять и презентировать антиген. [71]. На сегодня уже показано, что эти фолликулярные ДК, также как и макрофаги лимфоузлов, после фильтрации лимфы годами удерживают на своей поверхности естественные антигены и не фагоцитируют их. Они представляют собой сцепленные с Fc – рецепторами для антител или CR-рецепторами для белков системы комплемента бусиноподобные цитоплазматические тельца иккосомы, хранилища для антигенов. В-клетки могут переносить их и представлять другим эффекторным клеткам [72].



https://www.nemokennislink.nl/publicaties/schud-het-immuunsysteem-wakker/

С возрастом по мере ежегодной встречи с различными микробами, грибками, простейшими и новыми штаммами вирусов формируется им-



https://myslide.ru/presentation/skachat-immunodiagnostika-metody-immunologicheskogo-issledovaniya

мунологическая память, и к пожилому возрасту из всего пула Т-лимфоцитов уже до половины составляют клетки памяти. Если первичный Т-иммунный ответ развивается в конце первой недели, достигая пика на 8-10 день, то вторичный Т-зависимый ответ при повторном внедрении начинается уже после второго дня, достигая пика на 5-й день» [73]. Следует обратить внимание, что это всё равно не быстрее механизмов врожденного иммунитета, развивающегося мгновенно [74].

При повторном внедрении патогена адекватный ответ клеток памяти развивается благодаря «хоуминг-эффекту» в тех тканях слизистой, где впервые произошёл контакт хотя бы и много лет назад с подобным возбудителем [75]. Что касается искусственных моделей, то иммунологическая память в ответ на вакцинацию изучена недостаточно [76].

Иммуную память образно можно назвать «засада» для тысяч штаммов вирусов и микробов, циркулирующих в организме на протяжении всей жизни индивида. Она представляет собой клетки памяти В-лимфоциты, Т-киллеры и Т-хелперы, базирующиеся в барьерных тканях и костном мозге. Но есть ещё долгоживущие плазматические клетки, которые более 35 лет непрерывно синте-

зируют антитела, обеспечивая постоянную защиту макроорганизма [77]. И это не предел – описана продолжительность жизни плазматической клетки, секретирующей антивирусные антитела 75 лет [78].

Если подводить окончательный итог описанию клеточного сегмента индивидуальной неприкосновенности тканевых структур тела человека, то главные элементы пожизненного эшелона обороны, иммунитета, это **клетки памяти, долгоживущие плазматические клетки, иккосомы и микробиота.**

Общая картина клеточного иммунного ответа, представленная нами сегодня, гораздо сложнее. Например, В-лимфоциты в мякотных шнурах, те самые, быстро синтезирующие IgM, преобразуются не только в короткоживущие плазматические клетки, но и не зависящие от зародышевого центра (GC-independent) В-клетки памяти, чаще с непереключённым изотипом иммуноглобулинов (unswiched B-memory cell, unswBm) [79]. Точно также и другие клетки многократно дублируют защитные реакции описанных выше элементов иммунного ответа – MZB, NKT, γδT-клетки и прочие. Антигенпредставляющими клетками, кроме классических ДК, макрофагов и В-лимфоцитов, могут быть многие представители – эпителиальные, эндотелиальные [80]. Синусоидальные эндотелиальные клетки и гепатоциты, экспрессируя молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса, обладают способностью локально в печени представлять антигены Т-клеткам. В результате такого взаимодействия Т-клетки образуют популяции функциональных Т-эффекторных лимфоцитов [81].

Иммунологическая память присутствует в человеческом организме всю его жизнь, и время от времени клетки памяти активируются в ответ на повторные встречи с теми или иными патогенами или условно-патогенными вирусами. То же самое

происходит и с иммунным ответом на вакцинацию. *Мировая сенсация произошла*, когда был открыт феномен первичного антигенного греха, или антигенный импринтинг (запечатление). Впервые он был описан в 1953 году Davenport et al., которые обнаружили низкие титры антител после вакцинации в ответ на гриппозную вакцину, но высокие титры антител обнаружены на штаммы вируса гриппа, который больные перенесли за несколько десятилетий ранее. Позже Davenport и Hennessy при проведении экспериментальной вакцинации обнаружили иммунный ответ не на ваинный штамм, а на сероподтипы вируса, которым испытуемые болели за 10-20 лет ранее. Было окончательно установлено, что люди более ярко реагируют не на вакцинные штаммы, а на перенесённые в раннем детстве виды вирусов, либо прежние варианты взрослого периода индивида. Например, при вакцинации штаммом Шотландия/74 у большинства появились антитела на грипп Гонконг/68, с которым люди контактировали ранее. Учитывая иммунный ответ на ложные цели, в результате вакцинации больные оказываются в незащищенными от актуального штамма вируса текущего эпидемического сезона, они болеют тяжелее и смертность у них выше. Исследователи делают вывод, что иммунный ответ на вакцинацию малопредсказуем. Но что самое главное, - поствакцинальные осложнения, связанные с антигенным импринтингом, могут проявляться через десятилетия после её проведения [82]. Введение чужеродных белков, даже короткоцепочечных пептидов, то есть новых элементов конформационной матрицы, может приводить к конформационным болезням. Появляются болезнь Альцгеймера, Паркинсона, прионные болезни [83], катаракта, пигментный ретинит сетчатки глаза [84], боковой амиотрофический склероз и прочие неизлечимые болезни [85]. Отсроченный на годы

негативный эффект затрудняет оценить реальную пользу или вред вследствие вакцинации.

Учитывая факт сложности взаимовлияния миллиардов иммунноцитов и триллионов рецепторов, в XXI веке требуется, очевидно, ***новый подход*** *в восстановлении нормальной защиты человеческого организма при патологии.*

7.3. Причины нарушения клеточного иммунитета

Саногенетический подход к иммунным процессам означает не мешать организму реализовывать их защитные функции. Нередко подавление иммунного ответа вызывают фармакологические средства. Чаще всего это нарушение работы эпителиальных клеток путем высушивания слизистой дыхательных путей вследствие применения:

1) адреностимуляторов (сосудосуживающих капель в нос);
2) H1-гистаминоблокаторов (антиаллергических препаратов);
3) H2 гистаминоблокаторов (противоязвенных препаратов);
4) β-адреноблокаторов;
5) ингибиторов протонной помпы.

Происходит уменьшение секреции эпителиальными клетками дефензинов, лактоферрина, лизоцима, интерферонов, секреторных антител sIgA и sIgM и множества других защитных белков слизистой. Потеря мукозальной защиты нами подробно описана в главе 2.

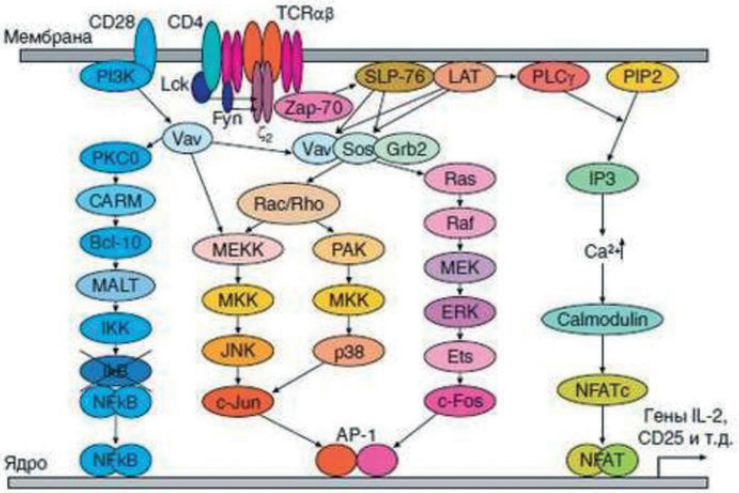
Падение числа нейтрофилов ниже 2,5 миллиардов клеток на литр крови означает нейтропению. Её могут вызывать НПВС, гипотензивные препараты, антибиотики, диуретики, сахароснижающие препараты, аллопуринол и многие другие средства, подробнее в главе 5. Целесообразно напомнить, что развитие лекарственно-ассоциированной нейтропении в большинстве случаев непредсказуемо, данная реакция может дебютировать через

7–40 дней после отмены препарата. [86]. *Такое отсроченное действие позволяет предположить, что разрушительный эффект ксенобиотиков связан не столько с токсико-биохимическими, но более с иммунными механизмами.*

В справочнике по иммунологии Оксфордского университета доктор Гевин Спикетт указывает на подавление различных звеньев клеточного иммунитета вследствие излишнего применения фармакотерапии. Терапия противосудорожными средствами, особенно фенитоином и карбамазепином, ассоциирована с гуморальным иммунодефицитом. И не факт, что прекращение приёма этих препаратов приведёт к устранению подобных нарушений. Глюкокортикостероиды могут вызвать: снижение фагоцитоза и высвобождения ферментов (стабилизацию лизосом); выраженную моноцитопению и снижение концентрации интерлейкина 1; лимфопению вследствие нарушения рециркуляции, а также вследствие лимфотоксического действия; снижение пролиферативного ответа Т-клеток (ингибируют вступление в фазу G1); снижение сывороточных концентраций IgG и IgA. Противомалярийные препараты гидроксихлорохин, мепакрин уменьшают продукцию цитокинов и выработку лизосомальных ферментов гранулоцитами. Эти лекарственные препараты накапливаются в лизосомах, вызывают угнетение хемотаксиса, фагоцитоза и продукции супероксида нейтрофилами, а также угнетение презентации антигена дендритными клетками Т-клеткам. Избыточное потребление алкоголя подавляет функцию макрофагов [87].

Выше была описана важнейшая роль молекул холестерина в иммунном ответе. Марина Леонидовна Доценко дополняет, что высокое содержание холестерина в мембранах лимфоцитов необходимо для осуществления ими цитотоксических функций. Указывают на неспособность макрофагов к фагоцитозу мико-

Схема сигнальных путей при активации Т-клеток



Упрощенная схема сигналосомы. Хаитов Р.М. 2021.

бактерий при нехватке холестерина и приходят к заключению, что гипохолестеринемия, наряду с курением и употреблением алкоголя, должна являться фактором риска заболеваний респираторного тракта. У многих людей степень гипохолестеринемии можно расценивать как показатель иммунодефицитного состояния [88]. С точки зрения метаболомики в области липидных рафтов с внутренней поверхности мембраны клетки скапливаются и фиксируются для выполнения своей функции до 300 сигнальных молекул – передатчиков BCR. Весь этот огромный комплекс вместе с каждым рецептором получил название сигналосомы [89].

Ослабление работы сигналосом может привести не только к тяжелым исходам от банальной ОРВИ, но и к снижению контроля над ростом опухолей, при параллельном использовании гипохолестеринемических средств для «профилактики» атеросклероза. Нелишне напомнить, что холестерин настолько усиливает иммунный ответ против иммуногенов, что его исполь-

зуют в качестве адъюванта-усилителя в составе вакцин. К таким корпускулярным адъювантам относятся липосомы, синтетические двухслойные структуры, включающие холестерин и фосфолипид, способные инкапсулировать и транспортировать антигены. Иммуноген присоединяется к оболочке или инкорпорируется в межмембранное пространство липосом. Липосомы способствуют продукции цитотоксических Т-лимфоцитов и презентации антигена [90].

Александр Исаакович Венгеровский пишет, что НПВС блокируют активацию лейкоцитов и хемотаксис их в зону воспаления, а также уменьшают выход цитокинов [91]. И это закономерно, потому что блокирование простагландинов уменьшает синтез металлопротеиназ (ММР), обеспечивающих проход дендритным клеткам из-под базальной мембраны в лимфатические сосуды и экстравазацию эффекторных клеток в место воспаления.

Т-клетки более чувствительны к апоптогенным факторам, нежели В-клетки, защищенные от апоптотической гибели экспрессированным на их мембране антигеном проонкогена Bcl. А апоптоз, как известно, является основным механизмом гибели клеток иммунной системы и развития иммунной недостаточности. Любые факторы, способные индуцировать процессы апоптоза Т-клеток (ионизирующее излучение, стрессы, повышение содержания глюкокортикостероидов и этанола, инфекция и др.), могут играть причинную роль в возникновении вторичного Т-клеточного иммунодефицита [92].

Избыток витамина D способствует иммунодепрессии: он препятствует дифференциации В-клеток и снижает продукцию антител [93]. Длительное применение аспирина, сульфаниламидных препаратов вызывает угнетение нейтрофилов и, как следствие, агранулоцитоз [94].

Список можно ещё продолжить, но главное в профилактике иммуносупрессии – ограничить применение данных фармакотерапевтических средств строгими показаниями, либо заменить их использование безопасными методами традиционной медицины. В настоящее время в СМИ появилось новое понятие «постковидный синдром». *Скорее всего, коронавирус редко является причиной. Чаще этот синдром возникает в результате фармакологических последствий, включая подавление клеточного иммунитета различными препаратами.*

7.4. Поддержка клеточного иммунитета фитотерапией

С целью восстановления лимфопоэза Елена Евгеньевна Лесиовская рекомендует адаптогены: спирто-водные экстракты аралии высокой, жень-шеня обыкновенного, лимонника китайского, родиолы розовой, элеутерококка колючего и водные вытяжки из растений: травы астрагалов, листьев берёзы, травы горца птичьего, травы золотарника, листьев крапивы двудомной или жгучей, травы яснотки белой, травы майорана, травы шалфея.

С целью восстановления биоцидности фагоцитов доказательная фитотерапия применяет извлечения из растений, содержащих кремнийорганические соединения: горца птичьего, травы; клевера красного, травы; пырея ползучего, корней; репяшка аптечного, травы; и цинк-содержащих растений: плодов аниса, цветков бузины чёрной, корней имбиря, кукурузных рылец, травы коровяка скипетровидного, листьев лавра, травы мелиссы, травы с корнями сабельника болотного, травы или корневищ синюхи обыкновенной, листьев смоковницы, листьев смородины чёрной, травы шалфея. А также вытяжки из травы растений, содержащих полифенольные комплексы: зверобоя продыряв-

ленного, мелиссы лекарственной, фиалки трёхцветной, череды трёхраздельной.

Для улучшения функций естественных киллерных клеток используются извлечения из травы астрагалов, травы яснотки белой (крапивы глухой), корней лопуха большого, травы шлемника, травы фиалки трёхцветной, а для восстановления антигензависимой дифференцировки лимфоцитов вытяжки из слоевищ исландского мха (цетрарии), трав касатика болотного, листьев крапивы двудомной и жгучей, травы остролодочников, репяшка аптечного, шлемников, череды трёхраздельной. Для поддержки функций В-лимфоцитов применяются вытяжки из слоевищ исландского мха, травы овса молочной спелости, череды трёхраздельной, шлемника (виды), листьев эвкалипта шарикового [95].

Годовой алгоритм восстановления клеточного иммунитета.

Последователи лечения на новых биологических принципах по восстановлению энергетики клеток возвращают обеспеченность организма кислородом (любые посильные физические упражнения на свежем воздухе, ходьба, бег трусцой). Движение поможет улучшить рециркуляцию лимфоцитов и их обучение.

Рекомендуется простое, сбалансированное питание. Для верующих – без излишних строгостей в пост по ограничению белковой пищи. Белок холоднокровных животных полностью заменяет белок теплокровных в дни поста.

Лучше не мешать саногенезу приёмом выше описанных иммуносупрессоров, а также гипохолестеринемических средств и препаратов, усиливающих гипоксию. При большинстве хронических заболеваний целесообразно использование традиционных методов лечения.

Обычно используются следующие методологии назначения фитопрепаратов. Упрощённая схема включает применение адаптогенов с 15 августа по 15 апреля, как указано выше, плюс иммунных настоек с № 1 по № 13 (Монастырской аптеки Алифанов и Лес) по месяцу в течение года. В их состав входят спирто-водные экстракты корней имбиря, слоевищ исландского мха, корней калгана, коры с плодами калины, трав касатика болотного, травы овса молочной спелости, коры осины, травы остролодочника (виды), листьев смородины золотистой, травы фиалки полевой, череды трёхраздельной, шлемника (видов), яснотки белой. Иммунная настойка № 13 с чередой использовалась как замена иммунной № 3, так как шлемник, содержащийся в третьей, мог снижать артериальное давление слишком сильно. Кроме того, рекомендуются травяные чаи по месяцу: астрагала эспарцетного, бузины чёрной, репяшка аптечного, смородины золотистой, череды трёхраздельной, яснотки белой.

Более сложный алгоритм восстановления иммунитета либо по методике избавления от недуга дисбактериоза кишечника, часто болеющих детей, либо возвращения равновесия здоровья (ВРЗ) №1 и №2 по 6 месяцев. Для лечения ОРВИ в течение первой недели не рекомендуется использование синтетических препаратов, так как они являются в большинстве своём либо иммуносупрессорами, либо иммунодепрессантами. Использовалась методика избавления от недуга простуды.

Вышеприведенный текст является конспектом научной и учебной литературы. *Собственные мысли автора обозначены курсивом, чтобы не навязывать мнение уважаемым читателям. Любой человек должен иметь возможность сверять данные науки с реальностью.*

Основная литература

1. Кокосов А.Н. Оздоровление организма: пути и возможности. – СПб., 2014.

2. Scaiens News. Body's bacteria don't outnumber human cells so much after all https://www.sciencenews.org/article/bodys-bacteria-dont-outnumber-human-cells-so-much-after-all

3. Стома И.О. Виром в контексте здоровья и патологии дыхательной системы человека. Проблемы здоровья и экологии, Гомель, 2022. – С. 8.

4. Павленко В.И., Саяпина И.Ю. Клетки и органы иммунной системы. Учебное пособие. – Благовещенск, 2018. - С. 39.

5. Снимщиков И.А. Курс лекций по общей иммунологии. - Орёл, 2015. – СС. 61-62.

6. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 321.

7. Недоспасов С.А., Купраш Д.В., биофак МГУ. Иммунология. Лекции. – С. 10.

8. Шатаева Л.К., Хавинсон В.Х., Ряднова И.Ю. Пептидная саморегуляция живых систем (факты и гипотезы). – СПб., 2003. - С. 29.

9. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология (избранные главы). – М., 2008.

10. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 263-264.

11. Щубелко Р.В., Зуйкова И. Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. – Immunology. 2018; 39(1). – С. 87.

12. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – СС. 75–77, 84, 87.

13. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 17.

14. Снимщиков И.А. Курс лекций по общей иммунологии. - Орёл, 2015. – С. 66.

15. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры Иммунология, том 40, № 6. – М., 2019. - С. 71.

16. Талаев В.Ю., Талаева М.В., Воронина Е.В., Бабайкина О.Н. Миграция дендритных клеток in vitro, индуцированная вакцинами, стимулирующими гуморальный и клеточный иммунитет. Клиническая медицина. Т 8, № 3. DOI: 10.17691/stm2016.8.3.10

17. Талаев В.Ю., Плеханова. М.В. Исследование миграции дендритных клеток и трафика антигенов в целях совершенствования средств иммунопрофилактики. – Медиаль № 2, май, 2014.

18. Свешников К.А., Русейкин Н.С. Скорость движения лимфы в здоровой и травмированной конечностях. Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 2 – СС. 22-28

https://science-education.ru/ru/article/view?id=684

19. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник – М., 2018. – С. 33.

20. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 24-27.

21. Грищенко Е.А. Дендритные клетки: основные представления. Аллергология и иммунология в педиатрии № 2 (41) июнь 2015. – С. 15.

22. Барычева Л.Ю. с соавт. Методические указания к практическим занятиям по дисциплине иммунология. СГМУ. – Ставрополь, 2021. Тема 6. Основы иммуногенетики.

23. Стародубова Е.С., Исагулянц М.Г., Карпов В.Л. Регуляция процессинга иммуногена: сигнальные последовательности и их использование для создания нового поколения ДНК-вакцин Т. 2, № 1 (4), 2010. Acta naturae. – С. 63.

24. Бурместер Г.Р., Пецутто А.. Наглядная иммунология / пер. с англ. – М., 2020. – С. 66.

25. Аллергология и иммунология в педиатрии, № 1 (20), март 2010. – С. 6.

26. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А. Наука об иммунитете – современные тренды. – М., 2023. – СС. 290-297.

27. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 347-350.

28. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А. Наука об иммунитете – современные тренды. – М., 2023. – СС. 297-298.

29. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 275-280.

30. Спирин А.С. Молекулярная биология. Рибосомы и биосинтез белка : учебное пособие. – М., 2023. – С. 12.

31. Анушев В.Н.. Клиническая онкогематология, 2015. 8(1). МикроРНК: малые молекулы с большим значением.

32. Комина А.В.1, 2, Лаврентьев С.Н.3, Рукша Т.Г. МикроРНК и малые интерферирующие РНК как инструменты направленной регуляции клеточных процессов для терапии онкологических заболеваний. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19 (1). СС. 162–171.

https://ru.wikibrief.org/wiki/Small_interfering_RNA

33. Львов Д.К. Руководство по вирусологии: вирусы и вирусные инфекции человека и животных. - М., 2013. – СС. 88-111.

34. Фрейдлин И.С., Маммедова Дж. Т., Старикова Э.А. Роль аутофагии при инфекциях. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2019, том 105, № 12. - С. 1496.

35. Хаитов Р.М.. Иммунология : учебник – М., 2021. – СС. 176, 194.

36. Супрун Е.Н. Рециркуляция лимфоцитов. Аллергология и иммунология в педиатрии, № 1 (36), март 2014.

37. Гарсон Дасгупта А.К., Свешникова А.Н. Математическая модель образования кластеров рецепторов произвольного размера. Актуальные вопросы биологической физики и химии, 2019, том 4, № 3, сс. 374-377.

38. Яковлева О.В., Яковлев А.В., Ситдикова Г.Ф. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы. внутриклеточных вторичных посредников. Учебное пособие. Казань, 2009. – СС. 6, 18.

39. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер. с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 31, 191.

40. Улумбеков Э.Г., Челышева Ю.А. Гистология, эмбриология, цитология. – М., 2007. Глава 11.

41. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 502-503.

42. Сизякина Л.П., Харитонова М.В. Характеристика В2 лимфоцитов у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом суставной формы. Immunology. 2017; 37(4) – С. 227. https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6638

43. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 487.

44. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю.И. Афанасьев, Б.В. Алешин, Н.П. Барсуков (и др.) ;– М., 2021. – С. 531.

45. Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., В.Н. Цыган Семейство В-лимфоцитов и их функции. Вестник российской военно-медицинской академии (67) – 2019. СС. 191-192.

46. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А. Наука об иммунитете – современные тренды. – М.,2023. – СС. 258-265.

47. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 480.

48. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 501, 508.

49. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю.И. Афанасьев, Б.В. Алешин, Н.П. Барсуков (и др.) ;– М., 2021. – СС. 520-521.

50. Аббас А.К. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения : учебник / Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллан Ш.; пер с англ; научное редактирование перевода Р.М. Хаитова, Ф.Ю. Гариба. – М., 2022. – СС. 181-183.

51. Максимова Н.Е., Мочульская Н.Н., Емельянов В.В. Основы иммуноанализа. Учебное пособие. – Екатеринбург, 2021. – С. 18.

52. Богачева Н.В. Спецглавы иммунологии. Словарь терминов. Учебно-методическое пособие. Киров, 2011. – С. 11.

53. Криницкий А. А.Исследование иммуногенности и потенциальной протективности вакцины «ЭпиВакКорона» Группа добровольцев-исследователей вакцины «ЭпиВакКорона»1 и Участники 3 фазы клинических испытаний вакцины «ЭпиВакКорона» https://covid19-preprints.microbe.ru/files/299

54. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 502, 510.

55. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 482-485.

56. Грищенко Е.А. Дендритные клетки: основные представления. Аллергология и иммунология в педиатрии № 2 (41) июнь 2015. – С. 15.

57. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – С. 512.

58. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 415-421.

59. Дэнс, Эмбер. Основная концепция: Клетки грызут друг друга посредством недооцененного процесса трогоцитоза. Доклад Natl Academy Sci USA. V.116 (36); 3 сентября 2019

https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.3a941d5a-65a12f48-7575826a-74722d776562/https/www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6731757/

60. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 423-424.

61. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 504-523, 526-529, 566-567.

62. Медуницын Н.В. Вакцинология: монография / Н.В. Медуницын, А.В. Катлинский, Л.О. Ворслов. – М., 2022. - СС. 129,153, 236.

63. https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1882

64. Киселевский М.В.1, Чикилева И.О.1, Ситдикова С.М. 1, Власенко Р.Я.1, Караулов А.В.2. Перспективы применения генетически модифицированных лимфоцитов с химерным Т-клеточным рецептором (CAR-T-клеток) для терапии солидных опухолей Иммунология, том 40, № 4. – М., 2019. – С. 52.

65. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г., Клиническая иммунология. – Красноярск, 2020. – СС. 65-66.

66. Таганович А, Ковганко Н, Таганович Н. Роль хемокинов в патогенезе и течении немелкоклеточного рака легкого. Бомаркеры в клинической практике. Наука и инновации, апрель 2019, №4 (194) Беларусь. – С. 21.

67. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г., Клиническая иммунология. – Красноярск, 2020. – СС. 64,70.

68. Пальчун В.Т. Оториноларингология : национальное руководство. – М, 2020. – С. 51.

69. Шабашова Н.В. Иммунитет, иммунная система и профилактика инфекционных и неинфекционных заболеваний. – СПб., 2016. – СС. 20-21.

70. Яковлев С.В. Рациональная антимикробная терапия: руководство для практикующих врачей. - М., 2015. – СС. 35.

71. Зверев В.В. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2 т.

Том 1 : учебник / Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко - М., 2016. – С. 233.

72. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 502-503, 514.

73. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – СС. 497-505.

74. Шабашова Н.В. Вторичный иммунодефицит (причины, иммунопатогенез, клинические признаки, профилактика и лечение. – СПб., 2023. - С. 8.

75. Аббас А.К. Основы иммунологии. Функции иммунной системы и их нарушения : учебник / Аббас А.К., Лихтман Э.Г., Пиллан Ш.; пер с англ; научное редактирование перевода Р.М. Хаитова, Ф.Ю. Гариба. – М., 2022. – СС. 34-36. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 48.

76. Найхин А.Н., Кореньков Д.А., Петухова Г.Д., Чиркова Т.В., Григорьева Е.П., Руденко Л.Г. Оценка Т-клеточной иммунологической памяти при экспрессии молекул CD45+ у людей, привитых живой реассортантной гриппозгной вакциной. Медицинская Иммунология 2008, Т. 10, № 6, стр. 535-542 (вирусная).

77. Бриньольффсон Сиггейр, Мохаддес Мазиар, Karrholm Johan и Джо-Вик Мери. Долгоживущие плазматические клетки в костном мозге человека могут быть либо $CD19^{+}$, либо $CD19^{-}$ National Library of MedicinePMC5727810 23 мая 2017

78. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 488.

79. Лушова А.А., Жеремян Э.А., Астахова Е.А., Спиридонова А.Б., Бязрова М.Г., Филатов А.В. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры Иммунология, том 40, № 6. – М., 2019. - С. 70.

80. Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Иммунология по Ярилину : учебник. – М., 2021. – С. 414.

81. Газатова Н. Д., Юрова К. А., Тодосенко Н. М., Вульф М. А., Литвинова Л. С. Роль иммунных реакций в гомеостазе и патологии печени. Цитология, 2019, Т. 61, № 3. – Калининград. – СС. 185-197.

82. Супотницкий М.В. Феномен антигенного импринтинга в эпидемических, инфекционных и поствакцинальных процессах. Биопрепараты, июль-сентябрь, 2014. – СС. 28-36.

83. Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Нестабильность конформации белка – общий компонент патогенеза болезней человека. Актуальные вопросы патофизиологии. Вестник РАМН /2016/ 71 (1) - СС. 47-50.

84. Сургучёв А., Сургухов Конформационные заболевания: взгляд в глаза. A. Brainresbull. 15 января 2010;81(1):12-24. doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.09.015. https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.9ba13b33-65aa4c78-c604f40b-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808079/

85. Иллариошкин С.Н. Конформационые болезни мозга. –М., 2003.

86. Нейтропении: старая проблема – новое прочтение. Советы гематолога кардиологу. Черепанова В.В., Михайлова З.Д., Михайлова Ю.В., Синькова В.В. Кардиология: новости, мнения, обучение. Том 7, №1, 2019.

87. Спикетт Гэвин. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник. Пер с англ. под ред. Н.И. Ильиной. – М., 2022. – СС. 215, 702, 718, 758.

88. Доценко М. Л. Холестерин и иммунитет: клинико-иммунологические параллели. - Наука и инновации, апрель, 2015.

89. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А. Наука об иммунитете – современные тренды. – М.,2023. – С. 330.

90. Козлов В.Г., Ожерелков С.В., Санин А.В., Кожевникова Т.Н. Адъюванты в современной медицине и ветеринарии. Журнал микробиологии, № 1. – М., 2014. – СС. 94-95.

91. Венгеровский А.И. Фармакология: учебник.– М., 2020. - С 631.

92. https://journal.giduv.com/numbers/2008/2/15

93. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему. Медицинская иммунология 2014, Т. 16, № 6. – С. 507 https://istina.msu.ru/ profile/ SnopovSA/

94. Кузнецов А. П. Основы иммунитета и ВИЧ-инфекция : монография / А.П. Кузнецов, Л. Н. Смелышева, Н. В. Сажина, О. А. Архипова. – Курган. 2021. – С. 59.

95. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров – СПб., 2019. Т 1. – СС. 140-146.

Часто болеющие дети: фитотерапия

Доклад на заседании Секции фитотерапии Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина А.А. Алифанова. 23.12.2023. Доработано 24.01.2024.

8.1. Эпидемиология и вирусология детского мира

Окружающий мир состоит из Царств животных (Animalia), растений (Plantae), простейших (Protistae), бактерий (Monera), грибов (Fungi) и вирусов (Virae). Ближайшее микроокружение человека населено разнообразными микроорганизмами и избежать контактов с ними невозможно. Напоминаем, что безмикробные организмы, называемые гнотобионты, нежизнеспособны, и внутри детского организма тоже находится разнообразная микрофлора. Задача медицины не «убить все микробы», населяющие тело человека, ибо это невозможно, а научиться жить с ними.

Общее число бактериальной микрофлоры в кишечнике человека составляет 7000 видов [1]. В патологии человека имеет значение немногим более 400. В состав микробиоты входят полезные

сапрофитные (яркие представители – бифидо- и лактобактерии), условно патогенные и патогенные. Кстати говоря, клостридии, в т. ч. палочки столбняка, пневмококки, золотистые стафилококки, хеликобактеры, уреоплазмы и многие другие условно патогенные микроорганизмы относят к компонентам нормальной микрофлоры человека [2].

В здоровом человеческом организме присутствуют тысячи видов вирусов. Заселение большинством из них происходит в первый год жизни ребёнка, к 12 годам лимфоидная система иммунитета уже полностью сформирована, полноценная антителопродукция IgG создается к 5-6 годам, а IgA формируется к 10-12 годам [3]. К 18 годам бывший ребенок становится взрослым и включает в себя почти все виды вирусов человеческой популяции, множество их сероваринтов либо в качестве вирусоносительства, либо в качестве антигенных детерминант в клетках иммунологической памяти. Многие антигены годами находятся в лимфатических узлах, рассеянных по всему организму, на поверхности фолликулярных дендритных клеток или специализированных макрофагов, сцепленные с молекулами белков системы комплемента С3. Они постоянно стимулируют В-лимфоциты к организации антителообразования [4].

Внедрение большинства вирусов происходит бессимптомно, но на некоторые из них ребенок реагирует по типу острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Считают, что ОРВИ могут вызвать до 300 видов вирусов [5]. Часто источником простуды являются персистеры, вирусы, находящиеся в организме человека изначально [6]. Очень распространено, например, персистирование риновирусов в слизистой носоглотки, аденовирусов, герпесвирусов и т.д., которые при переохлаждении или дистрессе, в связи с падением иммунитета, могут начать реплицироваться клетками макроорганизма без

всякого заражения извне. Такой ребенок становится активным вирусовыделителем, и неважно, явно он болеет с симптомами повышенной температуры, насморка и кашля, либо происходит эпизод непроявленной формы репликации вирусов. Тогда в семье, где тесные бытовые контакты, один за другим могут заболеть члены семьи с промежутком в 2-3 дня, «паровозиком», а кто-то с крепким иммунитетом не болеет. Происходит обмен новыми штаммами. Обмениваются серовариантами и новыми вирусами в детских коллективах, в садиках, школах и в больничных палатах.

Основная часть здорового вирома состоит из бактериофагов, инфицирующих бактерии в кишечнике и других местах. Однако различные вирусы, такие как анелловирусы и герпесвирусы, а также многочисленные эндогенные ретровирусы, сохраняются путем репликации в клетках человека. Более 3000 эндогенных ретровирусов человека (HERV) интегрированы в геном хозяина, составляя около 8% ДНК человека. Многие HERV также экспрессируются и участвуют в различных функциях, включая изменение врожденного иммунитета, В частности, сообщалось, что экспрессия одного из HERV-K подавляет распространение инвазивной меланомы. Взаимоотношения между HERV и человеком-хозяином представляют собой типичный симбиоз, оказывающий как благотворное, так и потенциальное вредное воздействие на хозяина. К симбионтам относятся представители семейств Parvoviridae, Genomoviridae, Smacoviridae, Papillomaviridae и Polyomaviridae. Вирусные симбионты человека могут приносить пользу хозяину посредством защиты от других вирусов.

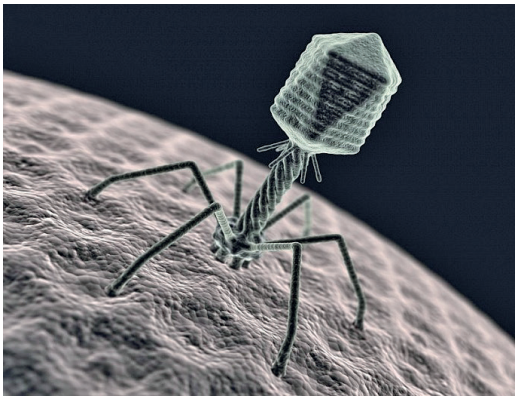
Большинство вирусов заражают бактерии, обитающие в кишечнике человека, но ряд вирусов действительно размножаются в клетках человека, не вызывая заболеваний, по крайней мере, в

краткосрочной перспективе. Недавним интригующим дополнением к человеческому вирому явились статовирусы, они обнаружены в мазках из носоглотки людей с острыми респираторными заболеваниями. Парвовирусы нескольких родов были обнаружены в различных образцах, взятых у внешне здоровых людей, включая бокавирусы человека (HBoV; род Бокапарвовирус), аденоассоциированные вирусы (AAVs; род Dependoparvovirus). HBoV чаще всего обнаруживается в дыхательном и желудочно-кишечном трактах, а также в крови и связан с острыми респираторными симптомами, особенно у детей. У здоровых взрослых инфекции B19V в основном протекают бессимптомно, с распространенностью до 25% (при биопсии кожи здорового человека). Таким образом, B19V является условным компонентом «здорового» человеческого вирома, который может превращаться в патоген в ответ на различные факторы. Обнаружение сероваринтов JCV и других полиомавирусов человека у взрослых может достигать 90% и выше при распространённой коинфекции несколькими полиомавирусами, которые передаются при прямых контактах между людьми. Из 9 идентифицированных к настоящему времени вирусов герпеса человека вирус простого герпеса 1 (HSV1), цитомегаловирус человека (HCMV), вирус Эпштейна-Барра (EBV) и вирус ветряной оспы (VZV) являются широко распространными в человеческой популяции и достигают 96% персистирования у людей.

Ещё примечательным из этих открытий является обнаружение в крови человека нескольких представителей Marseilleviridae, один из которых, как сообщалось, растёт в Т-лимфоцитах.

Неожиданно ДНК вируса хлореллы Acanthocystis turfacea 1, представителя семейства Picornaviridae, была обнаружена почти в половине протестированных образцов ротоглотки здоровых людей [7].

Если включать в вирусное сообщество кишечника человека бактериофаги, то количество видов вирусов расширяется до огромной цифры в 140 000 и лишь только 200 из них вызывают болезни [8]. Наряду с такими понятиями как микробиом, вирóм, появляется новый термин фагобиом.



Бактериофаг

https://korenovsk-rc.ru/foto/kak-lechit-piodermiyu-bakteriofagom.html

А количество фагов в кишечнике составляет около 1 квадриллиона частиц. Обнаружены патогенные вирусы растений, которые попадают в кишечник с пищей. Поскольку количество вирусов в фекалиях превосходит количество в потребляемой пище, предполагается, что вирусы растений размножаются в желудочно-кишечном тракте человека. Установлено влияние вирусов на синтез цитокинов, вирусы контролируют состав микробиома кишечника и играют роль дополнительной защиты от инфекций, когда бактерии с этой задачей не справляются. Герпесвирусы активируют естественные киллерные клетки, что повышает иммунную защиту макроорганизма от канцерогенеза и т.д. Симбиоз вирома и макроорганизма на сегодня уже очевиден. Начало формирования вирома в организме параллельное с микробиомом, – с бактериальной колонизацией происходит контаминация организма ребенка вирусами-симбионтами. К концу первой недели жизни младенца в составе кишечного содержимого определяется около 100 миллионов вирусоподобных частиц на 1 г кала [9].

В природе существует в широких масштабах обмен готовыми блоками генетической информации, в том числе у таксономически далеких вирусов. В результате такого обмена могут быстро

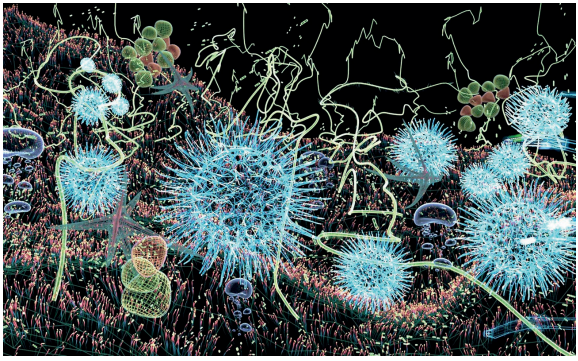
и скачкообразно изменяться наследственные свойства. Новые генетические качества возникают в результате сочетания собственных и интегрированных генов. Увеличение генома за счет неработающих генов может вести к образованию новых генов. В обеспечении этих процессов предполагается существенная роль вирусов и плазмид. Устойчивость бактерий к антибиотикам, определяемая активностью разрушающих или модифицирующих антибиотик ферментов, закодирована в плазмидах (если их расценивать в качестве вирусов). На сегодняшний день (2013 г.) хорошо описан 2321 вид вирусов, составляющих царство Virae. Большинство вирусов являются общими для человека и животных, они циркулируют в мировом масштабе. Особенно быстро они переносятся стаями птиц. Миграцию многих миллионов птиц можно сравнить с гигантским насосом, дважды в год перекачивающим адаптированные к ним вирусы с континента на континент. И биологическое разнообразие их велико. Например, только в России существуют штаммы 16 типов гемагглютинина вируса гриппа [10]. Это необходимо учитывать при разработке принципов прививочных кампаний.

8.2. Вакцинология XXI века

Много десятилетий человечество пытается разработать вакцины для профилактики простуд, однако антигенные детерминанты, вызывающие иммунный ответ настолько разнообразны, что эксперименты остаются экспериментами. Вакцинация – это профилактика, а профилактика означает раньше на несколько месяцев, чем он появится, вводить новый антиген. И как можно запланировать, что, например, через полгода будет эпидемия ОРВИ, вызванная статовирусами, бокавирусами или вирусами хлореллы? Кто-нибудь занимается диагностикой ОРВИ? Пока нам извест-

но, что НИИ гриппа еженедельно мониторирует по России 8 видов вирусов [11]. Всего лишь. Но хоть что-то.

Проблема оказывается ещё более глубокой, потому что новых неизвестных вирусов возникает необозримо большое количество. Условный новый вирус, во-первых, может представлять собой смесь частиц после взаимодействия вирусов, принимающих участие в смешанной инфекции. К слову сказать, микст-инфекции изучены недостаточно, например, в только одном эпизоде обнаружено, что микст-герпесвирусными инфекциями инфицировано 63,7% обследованных [12]. На поверхность клетки макроорганизма может адсорбироваться два и более вирусов. Как уже говорилось в седьмой главе, между ними происходит обмен генетическим материалом и возникают геномы, содержащие гены обоих вирусов-родителей. Новый сложный вирус, представляет собой не только самого себя, но и на внешней оболочке комплекс из собственных белков и чужих фрагментов клеточных мембран предыдущего хозяина, макроорганизма, который реплицировал своё детище. Это результат случайного захвата его клеточного материала при сборке вирионов, и он представляет собой смесь рецепторов, иммунологических маркеров, белков главного комплекса гистосовме-



https://artembolnica2.ru/virusy/virusy-kak-i-nekotorye-bakterii-i-nizshie-griby-chto-delayut.html

стимости, рибосомных белков, компонентов цитоскелета клетки и др. [13].

Центральная проблема вирусологии, эпидемиологии, иммунологии и инфекционных болезней заключается в том, что вирусоносительство и инфекционное заболевание объявлены одним и тем же. Но быть здоровым вирусоносителем и больным инфекцией это совершенно разные вещи. Обмен микроорганизмами у носителей отследить невозможно. Они же здоровы. А вирусоносители это все люди на планете и их миллиарды. Здоровых в каждом конкретном месте больше чем больных, которых могут направить на обследование.

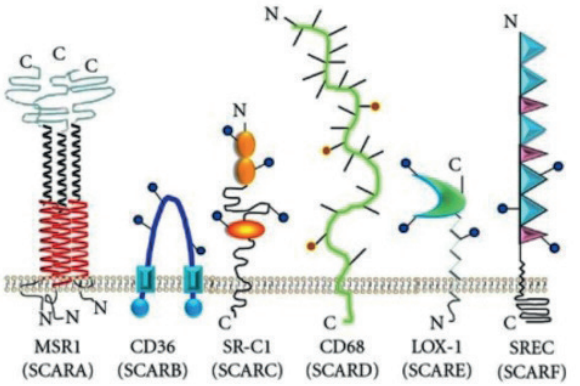
Как пример приведём полиомиелит. В большинстве случаев инфекция (вирусоносительство) протекает бессимптомно с последующим формированием стойкого иммунитета (инаппарантная форма полиовирусной инфекции). У некоторых больных вирусы из лимфатической системы проникают в кровь. Развивается первичная вирусемия (виремия). В этом случае возникают симптомы заболевания, которое называется «малой болезнью». Отмечаются кратковременная лихорадка, фарингит, небольшой кашель, насморк. На этой стадии заболевание часто и заканчивается (абортивная или лёгкая форма полиовирусной инфекции). Поскольку симптомы такого заболевания сходны с ОРЗ, а заболевание наблюдается летом, его ещё называют «летним гриппом» [14].

https://ppt-online.org/11028

При знакомстве с эпидемиологией возникают вопросы. Например, почему вирусоносительство полиомиелита более 90%, либо неполиомиелитных энтеровирусов иногда достигает 94% [15], и люди при этом редко болеют? Почему они от многих сотен других условно-патогенных вирусов не заболевают? Примерный подсчёт говорит о том, что если бы инфекция и болезнь были одним и тем же, то внедрение ежегодных сезонных штаммов из сотен респираторных вирусов привело бы к почти ежедневной ОРВИ у одного и того же человека. Только новых сероварианов SarsCOV-2 уже к 2021 году насчитали сотни [16]. Человечество, по сути, оказалось в терминологической ловушке: поскольку вирусоносительство объявлено инфекцией, в голове любого человека мира это слово отождествляется со словом «болезнь». Если заболел – значит, надо лечить или профилактировать болезнь (прививать).

Циркуляция вирусов в человеческой популяции проходит в подавляющем большинстве случаев бессимптомно вследствие непрерывного иммунного процесса удаления вирусных частиц и зараженных клеток с помощью образ-распознающих рецепторов (pattern recognition receprors – PRRs) и рецепторов-мусорщиков (scavenger receptors – RSs). Они распознают вирусы как чужеродные вещества. Рецепторы фиксируют вирус на клетке, плюс постоянно присутствующие

Рецепторы-мусорщики (scavenger receptors)
связывают различные вещества «свои» и «чужие», в частности, липид-содержащие комплексы различной структуры и состава



https://thepresentation.ru/medetsina/zashchita-granits-v-deystvii

естественные антитела их метят, и угроза ликвидируется фагоцитами на подпороговом уровне, не достигая высоты полноценного воспаления [17] в его классическом описании. Не развивается rubor («краснота», покраснение, эритема), tumor («опухоль», в данном случае припухлость, т.е. отёк), calor («жар», гипертермия – повышение местной температуры), dolor («боль»), functio laesa (нарушение функции).

На языке эпидемиологов появление иммунных комплексов с антителами на уровне бессимптомного вирусоносительства называется «проэпидемичивание». Например, в одном из исследований у 45 работников лесопромышленного комплекса в крови обнаружены IgG к вирусу клещевого энцефалита, и только трое имели в анамнезе вакцинацию. При обследовании у всех больных клещевой энцефалит был исключен [18]. Спонтанное проэпидемичивание существует на многие сероварианты вирусов. Например, у 70-80% здоровых лиц находят антитела к актуальному штамму вируса гриппа сего года текущего сезона [19]. У 80% взрослых есть антитела к коронавирусам (данные 2019 г., до ковидной инфодемии) [20] и так далее.

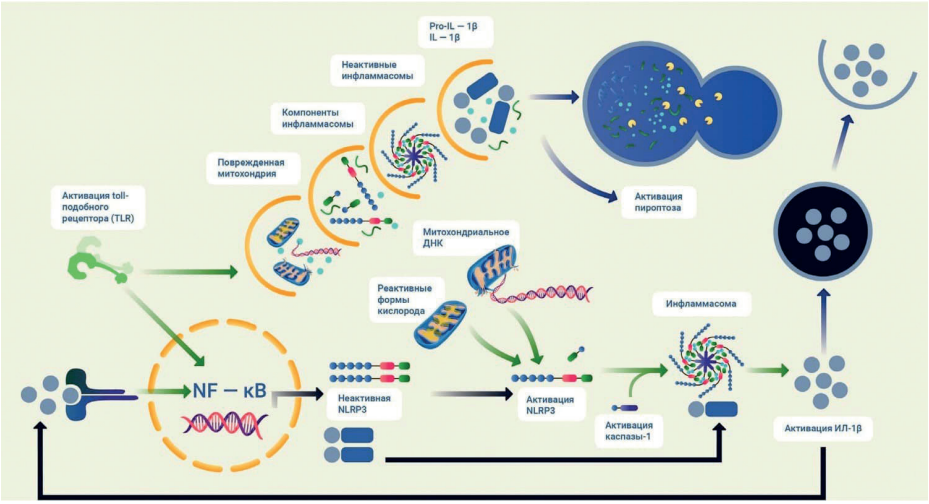
Надежда Венедиктовна Шабашова утверждает: бактерио- и вирусоносительство необходимо. Огромное количество микроорганизмов в кишечнике – это постоянная антигенная стимуляция иммунитета, биологически целесообразная, поскольку у здорового человеке это нормальная биота, дружественная [21].

Возникает следующий вопрос, – сколько возбудителей одновременно может принимать участие в инфекционном процессе? В период болезни достаточно часто выявляются вирусно-бактериальные ассоциации (в детском возрасте до 60% случаев инфекций верхних отделов дыхательных путей) [22]. Однако, учитывая населенность макроорганизма тысячами представителей микрофлоры, объективнее было бы сказать, что любая инфекционная

болезнь представляет собой микст-инфекцию в 100% случаев. В среднем трёхнедельный процесс иммунного ответа включает проявленный период с повышенной температурой, возможный обычно первые 3 дня, непроявленный следует далее. В разные дни при банальной ОРВИ могут начать активное размножение в макроорганизме те или иные представители собственной микрофлоры. Вызывает крайнее удивление подчас полное игнорирование присутствия сотен видов условно-патогеной микрофлоры, принимающей участие, не могущей не принимать, в любом инфекционном процессе. Ищут только один хеликобактер, или только один стафилококк, вакцинируют по поводу пневмококка или планируют вакцинировать по поводу аденовируса и так далее. Например, назначают прививки по поводу гемофильной палочки, и множество других сразу. Вакцинаторы осведомлены о большом количестве микроорганизмов, из года в год подселяющихся в организм ребёнка. Вероятно, чтобы успеть как можно больше, советуют колоть детей в разные участки тела, или на расстоянии 2,5 сантиметра, к тому же не одну, а много вакцин за один день [23].

Между тем известно, что вакцинация может вызвать иммуносупрессию не только за счет поливалентности вакцин, но и за счёт адьювантов. Как ни странно, адьюванты, призванные усилить иммунный ответ, в ряде случаев вызывают иммуносупрессию за счёт возникающего дисбаланса, так как одно звено иммунитета усиливается за счет других [24]. Хотя скорее адьюванты, а не специфичность иммуногенности вакцин, дают положительный эффект. Они же являются иммуностимуляторами сами по себе, причём усиливают, в первую оче-

https://ячитать.рф/?a=751&b=275



Самарцев И.Н, Живолупов С.А., 2022. Нейровоспаление при ишемии и инсульте путём пироптоза.

редь, врождённый иммунитет [25]. Такое тоже бывает – после гриппозной прививки простудами некоторые лица не болеют год. В других же случаях адьювантные иммуностимуляторы могут вызвать аутоиммунную патологию. Или в связи с нейротоксическим эффектом эпилепсию, например. Механизм действия алюминиевого адьюванта осуществляется опасными агрессивными путями метаболизма – пироптозом («огненная смерть») через образование инфламмосом, клеточной смерти нейтрофилов через нетоз или активацию белков системы комплемента [26].

Нейротоксичность солей алюминия связана с накоплением его в нервных клетках, активацией перекисного окисления биоструктур с их повреждением, а вызываемое изменение конформации белка β-амилоида способствует его накоплению с формированием амилоидных бляшек в нервной ткани, что может приводить к дегенерации нейронов [27]. Хотя некоторые исследователи полагают, что эпилепсия, вызванная стандартной вакцинацией, имеет в 1/3 случаев доброкачественное течение [28], но родителей инвалидизированных детей это утешает мало.

Вернемся от токсикологии к иммунологии. Складывается впечатление, что гипотезы об эффективности профилактического введения нового антигена научно не доказаны, так как всё население либо является вирусоносителем, либо имеет антитела, либо клетки памяти на различные антигены, от которых прививки разработаны и должны были якобы защитить. Клетки памяти уже имеют антигенраспознающие рецепторы на заявленную цель [29]. Мы говорили в седьмой главе, что прививки вызывают ответ не на текущий сезонный штамм респираторного вируса, а на чужеродный вакцинный белок, либо пробуждаются клетки памяти предыдущих контактов раннего возраста и дают иммунную реакцию на старые штаммы. Против реально угрожающего серотипа вируса организм оказывается беззащитным. Эта неразрешимая проблема называется феноменом «первичного антигенного греха», или антигенным импринтингом (запечатлением). Разработчики гриппозных вакцин пишут: «Несовершенство и низкая эффективность существующих вакцин побуждает научное сообщество к разработке новых профилактических средств против данного заболевания, характеризующихся в первую очередь универсальностью» [30]. Авторы солидной монографии «Вакцинология» 2022 года признаются: «К сожалению, точные механизмы развития иммунитета против конкретных инфекций изучены недостаточно. Слабо изучены закономерности развития иммунологической памяти и длительного иммунитета при введении отдельных вакцин. Люди неодинаково реагируют на одну и ту же вакцину. В известной нам литературе нет фундаментальных работ, посвященных исключительно иммунологическим закономерностям формирования иммунной защиты при вакцинации» [31].

Можно было бы признать, что смысл вакцинации состоял в том, чтобы предотвратить вред от нового «атакующего» анти-

гена. Этот враг, как предполагают, появится после, в будущем. Сейчас же, в настоящем, подобный будущему антиген, образ врага, создают искусственно на медицинских предприятиях, потом вводят ребёнку. Однако почти все эти антигены уже присутствуют в детском организме в естественном виде, на образ врага есть материнские антитела, и на новые антигены В-клетки иммунной памяти формируются уже в первые недели жизни младенца [32]. А сколько антигенов в теле есть в наличии, 500? 1000? А какого антигена нет в детском организме, кто-нибудь искал? Может быть, по поводу отсутствующего антигена действительно нужна вакцина?

Попытки вакцинации по поводу респираторных вирусов могут планироваться, однако их сотни, а, учитывая сероварианты, тысячи, и каждый новый штамм появляется настолько быстро, что антигенная детерминанта как цель абсолютно неуловима. И дело не только в новых сезонных штаммах. Антигенных детерминант много, есть иммунодоминантные, на которые образуются антитела, а есть и неиммунодоминантные. И даже более того, к одной и той же детерминанте образуются разные антитела в силу случайности процесса подбора эпитопов антигенпредставляющими клетками – раз; в силу случайности подбора специфических лимфоцитов – два. К тому же Т-эпитопов на каждый вирус антигенпредстав-

https://theslide.ru/uncategorized/lektsiya-n2-7

ляющими клетками выставляется на своей поверхности не один вариант, а много. И клонов Т-лимфоцитов возникает не один, а несколько.

Почему попытки профилактики некарантинных инфекций редко имеют успех? – Использование белковых антигенов из убитых или ослабленных микроорганизмов связаны с применением химических веществ, изменяющих пространственные структуры протеинов. Возьмем, к примеру, формалин. После обработки им вакцинного материала конформация белка меняется, но иммунная реакция, усиленная адьювантом, обязательно развивается. Однако формирует она ответ против вакцинного материала, а не против реального природного антигена. Такая иммуностимуляция ещё и вредна, так как отрабатывает «ложную цель» [33]. Она отбирает энергию на ненужные реакции деления клеток, синтеза цитокинов, уборку антигенного мусора, увеличивает риск аутоиммунных болезней и т.д. О конформационных эпитопах и иммунодоминантности мы подробно писали в главах 4 и 7. Возникают тяжёлые неизлечимые конформационные болезни, иногда отсроченные на годы, поэтому их связь с вакцинами обнаружить трудно.

Современная медицинская вирусология фактически отрицает эффективность вакцинации при многих патологиях. В связи с высокой мутационной и рекомбинационной изменчивостью варианты одного и того же вируса не являются генетически стабильными. В ходе конкретного инфекционного процесса происходит их дальнейшая эволюция с образованием вирусных «квазивидов». Это особенно характерно для РНК-содержащих вирусов. Квазивид – это набор генетически близкородственных вариантов вирусов («генетическое облако»), возникающих вследствие мутаций из первоначального вируса в ходе инфекционного процесса в организме хозяина. Образование квазивидов играет важную роль в прогрессировании вирусной инфекции. Под действием системы иммунитета

макроорганизма происходит отбор устойчивых квазивидов (линий) вируса, что может привести к хроническому течению вирусного процесса и развитию резистентности к противовирусной терапии у данного индивида [34]. А поскольку у каждого человека реплицируется свой вирус, создание единой вакцины против «генетического облака» невозможно, и от чего вакцинируют – неизвестно.

На наш взгляд, объективную реальность отражает не понятие «вакцина против гриппа», а понятие «вакцина по поводу гриппа». Или вакцина по поводу «генетического облака» множества других вирусов. Из вышесказанного следует, что у вакцинаторов троякий выход. Первое – не регистрировать побочные результаты прививочных кампаний. Второе – не проводить вирусологическую диагностику болезней, чтобы не обнаружить бессмысленность вакцинации. Применяемая взамен полноценной диагностики ПЦР выявляет лишь вирусоносительство и не говорит о болезни. Если при ОРВИ сделать несколько десятков ПЦР-тестов на разные вирусы, многие могут оказаться положительными. Чтобы не обнаружилось вирусоносительство, делают только один тест и объявляют: «вы заболели таким-то возбудителем ОРВИ». И привязывают сознание больного к определённому агенту, по поводу которого можно поднимать шумиху в СМИ. Третье, чего не делают вакцинаторы – не ищут вирусный антиген, который уже у каждого человека в организме присутствует до прививки. Иначе зачем вводить антиген, если он уже есть, или присутствуют клетки иммунологической памяти на патоген? Либо он заложен в иккосомах макрофагов и ДК лимфоузлов на долгие годы. В СМИ и околонаучных статьях для создания иллюзии бездоказательно заявляется об огромных успехах «прогрессивного» метода профилактических прививок. Не объективнее ли в иккосомах «поискать»? Может, на макрофагах бы не нашли, а на фолликулярных дендритных клетках нашли какой-нибудь «сарсков».

В рамках данного доклада мы не приводим анализ вакцин, прибывших из-за рубежа. Эта тема особая, секретная, она касается национальной безопасности России. Мы можем только правильно поставить вопросы. Разве наши западные «партнеры» заинтересованы в защите здоровья русских людей? Они нам поставляют только безопасные вакцины? Огромная сеть биолабораторий вдоль границ с РФ, принадлежащая США, работает во имя счастья и благоденствия населения России? Или создана для чего-то другого? И на упаковках если русские буквы, это наша страна производит заявленные субстанции, или только буквы наши?

В данной главе подача мыслей автора курсивом не используется, как в прежних главах, чтобы отделить их от сплошной вереницы цитат. Иначе запестрит в глазах частая перебивка разными шрифтами. Это связано с удивительной противоречивостью научных источников и учебной литературы в области иммунологии, эпидемиологии и вакцинологии, восходящей до высшей степени амбивалентности, взаимного отрицания законов, понятий и смыслов. Причём границы между фантазиями и реальностью в этой литературе размыты почти полностью. Надежды на вакцинацию по поводу респираторных вирусов мы не питаем. Завершаем экскурс в смежные науки и переходим, наконец, к цели нашего сегодняшнего заседания Секции фитотерапии.

8.3. Фитотерапия часто болеющих детей

Часто болеющие дети (ЧБД) – группа детей, которые достоверно чаще, чем среднестатистический ребёнок, переносят острые респираторные заболевания, не связанные с врождёнными наследственными факторами, более 4-5 случаев за год. Такие дети более тяжело болеют, у них чаще наступают осложнения в виде синуситов, отитов и тонзиллофарингитов. Для терапии важно знать, что лимфоэпителиальное глоточное кольцо, состоящее из двух нёбных, двух трубных, язычной и глоточной (аденоидной) миндалин обеспечивает контроль за мукозальным иммунитетом [35].

Аденоиды являются компенсаторной гипертрофией глоточной миндалины и диагностируются более чем у 90% детей дошкольного возраста. Разрастание лимфоидной ткани можно отнести к физиологическому явлению, отражающему формирование защитной системы на пути проникновения микроорганизмов в верхние дыхательные пути. Однако они могут увеличиваться до 2 степени – когда лимфоидная ткань занимает половину носоглотки, прикрывает половину сошника и 3-й степени, когда аденоиды занимают всю носоглотку и закрывают весь сошник. В последнем случае ребенок не может дышать через нос и спит с открытым ртом. Инфекционно-аллергический процесс может прекращаться

https://muzoktcrb.ru/ginekologiya/udalenie-adenoidov-na-besplodie.html

спонтанно (ребёнок «перерастёт»), но может приводить к аденоидиту и потребует лечебных манипуляций [36].

С помощью фитотерапии возможно спасти ребёнка от угрозы хирургического удаления миндалин, которые будут необходимы в последующие годы во взрослой жизни как защита макроорганизма от внешних патогенов. Идеология фитотерапии вторичных иммунодефицитов у детей в виде категории часто болеющих основана на позиции Ильи Ильича Мечникова: главное – восстановить иммунитет.

В первую очередь необходимо возвращение нормального состава микрофлоры, так как у детей часто встречается дисбактериоз кишечника не только вследствие применения антибиотиков при простуде, но и вследствие присутствия антибиотиков в качестве консервантов во многих пищевых продуктах, предлагаемых торговой сетью. Цели фитотерапии – восстановление нормобиоты кишечника и дыхательных путей, восстановление местного (мукозального) иммунитета слизистой дыхательных путей и общая иммунопротекция. Желательно сдать кал на анализ – на копрограмму и дисбактериоз. Также некоторые специалисты рекомендуют масс-спектрометрию кала по Осипову, другие тест-систему колонофлор. Анализируемых групп микроорганизмов десятки, а не тысячи, но это всё же дает конкретику по ряду основных элементов микрофлоры.

Используется разработка метода лечения дисбактериоза кишечника Елены Евгеньевны Лесиовской и Леонида Васильевича Пастушенкова [37]. При этом растительный состав адаптирован к флоре Среднего Дона, где нами проводится заготовка лекарственных трав. Методика на базе фитопрепаратов «Монастырская аптека Алифанов и Лес» дана в приложении. Бережное отношение к иммунному статусу означает, что лечение простуды у детей должно быть без применения иммуносупрессоров. Для этого всем рекомендуется наша методика избавления от недуга простуды.

8.3.1. Фитотерапия кишечного дисбактериоза

Механизмы действия фитопрепаратов [38].

1. Биологически активные вещества растений имеют не только антимикробный, но и противовирусный, противогрибковый, противопротозойный эффект. Они являются эубиотиками, то есть, в отличие от антибиотиков, не повреждают аутомикрофлору, но выводят патогенную флору.

2. Растения являются источником витаминов, микроэлементов, непредельных жирных кислот, ферментов и др. Кроме того, восстанавливая нормобиоту, они обеспечивают усвоение этих веществ.

3. Биологически активные вещества растений способствуют восстановлению и подержанию функций пищеварительных желез.

4. Ингредиенты растений восстанавливают кишечную перистальтику и энергетические процессы в эпителиоцитах желудка и энтероцитах (гастро- и энтеропротекторный эффект).

5. Растительные иммунопротекторы нормализуют функцию органов иммуной системы, находящихся в ЖКТ и обеспечивают контроль за патогенами и воспалением.

6. Полисахариды и пектины растений являются оптимальными сорбентами токсинов и патогенов, при этом не нарушают Quorum sensing, симбиоз сапрофитов, не выводят из организма питательные вещества, в том числе аминокислоты, витамины и микроэлементы.

В составе противодисбактериозных сборов комбинируются следующие растительные средства.

1. Антимикробные растения: календула лекарственная, кориандр посевной, крапива двудомная, лабазник вязолистный или шестилепестный (обыкновенный), липа сердцевидная, мелисса лекарственная, подорожник большой, репяшок аптечный, ромашка аптечная, рябина обыкновенная, смородина чёрная или

золотистая, тысячелистник обыкновенный, фиалка трехцветная или полевая, чабрец (Палласа, Маршалла, тимьян ползучий), череда трёхраздельная, шалфей остепнённый или лекарственный, шиповники (далее видовые названия сокращены).

2. Противопротозойные: календула, кориандр, лабазники, подорожник, репяшок, рябина обыкновенная, тысячелистник, чабрец, шалфей.

3. Противогрибковые: кориандр, липа, подорожник, репяшок, ромашка, смородина, тысячелистник, фиалка, чабрец, череда, шалфей, шиповник.

4. Противоглистные: кориандр, подорожник, репяшок, ромашка, тысячелистник, чабрец.

5. Противовирусные: календула, кориандр, коровяк скипетровидный, крапива, лабазник, липа, подорожник, ромашка, смородина, тысячелистник, фиалка, чабрец, шиповник.

6. Поливитаминные: вербейник обыкновенный, кукурузные рыльца, смородина, крапива, рябина обыкновенная, шиповник.

7. Улучшающие отток желчи и гепатопротекторы: календула, кориандр, кукурузные рыльца, тысячелистник.

8. Восстанавливающие функцию пищеварительных желез: базилик, кориандр, мелисса, подорожник, укроп, фенхель, тысячелистник, чабрец, эстрагон. Коровяк скипетровидный восстанавливает регенерацию поджелудочной железы. Между тем, дыхательная и пищеварительная системы близки в плане эмбриогенеза, поэтому многие растения из вышеозначенного перечня оказывают мукозопротекторный эффект на оба отдела слизистой.

Используются холодные масляные вытяжки из свежих цветков пищевых растений, устраняющие дискинезию кишечника, газогонные: базилик, кориандр, укроп, фенхель, чабер садовый. Или масла заменяются порошками этих специй в еду, в тарелку на столе (не варить).

С целью выведения токсинов назначаются энтеросорбенты, в порошках на ночь: горец птичий, трава; грецкий орех, листья; корни лопуха большого или паутинистого; молотые семена льна обыкновенного; семена подорожника большого, блошного, овального; трава репяшка аптечного; трава ряски маленькой; одуванчик трава с корнями, листья липы.

Даются иммунные настойки в виде спирто-водных экстрактов исландского мха, калины, касатика ложноаирового, остролодочника (виды), смородины, шлемника. Они улучшают энергетический обмен в иммуноцитах, восстанавливают интерфероногенез, биоцидность фагоцитов, антигензависимую дифференцировку лимфоцитов, улучшают функции В-лимфоцитов. Применение с 15 августа по 15 апреля вытяжек из растительных адаптогенов восстанавливает интерферонообразование, улучшает гемопоэз, активирует систему комплемента и фагоцитоз, а также функции натуральных киллеров [39]. Мы чаще пользуемся настойкой родиолы розовой.

8.3.2. Фитотерапия повреждений дыхательной системы

В первую очередь восстановление слизистой дыхательных путей обеспечивают мукозопротекторы [40]. Включение в состав противодисбактериозных сборов лабазников даёт бронхолитический эффект, муколитический, отхаркивающий, противовоспалительный; мелиссы – муколитический, противовоспалительный; подорожника – муколитический, отхаркивающий, противовоспалительный; репяшка – иммуномодулирующий, муколитический отхаркивающий; чабреца – отхаркивающий бронхолитический, муколитический. Закапывание в нос масляных экстрактов из живых цветков василька, вероники, девясила, календулы, сирени,

чабреца, шиповника не только оказывает мукозопротекторный эффект, но и противоинфекционный, противовоспалительный, антигипоксический, стимулирует регенерацию.

Для подавления патогенной флоры на слизистых носолотки промывают носоглотку настоями из трав: астрагала эспарцетного с противовирусным, противомикробным, противопротозойным и противогрибковым действием; лабазника вязолистного с противовирусным, противомикробным, противопротозойным действием; репяшка аптечного с противовирусным, противомикробным, противопротозойным и противогрибковым действием; ромашки лекарственной с противовирусным, пртивомикробным, и противогрибковым действием; чабреца Палласа или Маршалла, или тимьяна ползучего с противовирусным, противомикробным, противопротозойным и противогрибковым действием; шалфея остепнённого с противомикробным, противопротозойным и противогрибковым действием. Кроме собственно очищающего смыва водным раствором, антигипоксический эффект этих растений восстанавливает работу реснитчатого эпителия, энергетическое обеспечение АТФ динеинов, сгибательного движения ресничек, и тем самым улучшает мукоцилиарное очищение носоглотки.

Мукозопротекторы кроме того, в течение года дают детям пить как чай три раза в день, от нескольких дней до месяца-двух: алтей лекарственный, трава или корни; бузина чёрная, цветки; иссоп лекарственный, трава; лабазники, цветки или трава; лаванда, цветки; мелисса лекарственная, трава; подорожник большой, листья; репяшок аптечный, трава; синюха голубая, трава, корни; чабрец, трава; череда, трава; эвкалипт шариковый, листья. Они облегчают кашель, сухой кашель становится более мягким и продуктивным, уменьшается количество кашлевых толчков, урежаются позывы к кашлевому рефлексу. Мукозопротекторным эффектом обладают наши сборы противопростудный №1 и №2. При упорном

сухом кашле рекомендуется настой листьев мать-и-мачехи коротким курсом 5-7 дней. Могут применяться банки, горчичники.

При недостаточной эффективности приёма мукозопротекторов внутрь их вводят ингаляционно. С помощью нибулайзера можно ингалировать процеженные водные настои растений-слоевищ исландского мха, цветков лаванды, листьев эвкалипта и других. Например, настой исландского мха имеет антигипоксический, иммуномодулирующий, противоаллергический, антибиотический, противогрибковый, противовирусный, бронхолитический, противовоспалительный, отхаркивающий, обволакивающий, желчегонный, слабительный, мочегонный, нефропротекторный, ранозаживляющий эффекты, нормализует аппетит и пищеварение.

Можно как вариант использовать ингалятор Махольда. Перед началом ингаляции проверяют переносимость эфирного масла. Пару капель нужно нанести на ватный диск или чистый носовой платок для того, чтобы вдыхать аромат в течение дня и следить за своим самочувствием. Или смешать эфирное и растительное масла в пропорции 1:4, после чего средство нужно нанести на внутренний сгиб руки и выждать сутки. При подозрении на аллергию лучше отказаться от масла. При хорошей переносимости капнуть две капли эфирного масла, например чабреца, или лаванды, или эвкалипта и поместить ингалятор в стакан с водой, подогретой до 40^0 и сделать 7-10 вдохов. В инструкции завода-изготовителя указано слишком большое количество вдохов, что может повредить сурфактантную систему дыхательных путей. Нежелательно превышать 10 вдохов за один подход.

Нужно ограничить слизеобразующие продукты (сладкое, мучное, несброженное молоко и творог из супермаркета). Сахара понижают выделение противовирусных и антимикробных дефензинов. Приём фруктовоягодных углеводов полезен, в то же время пищевые продукты с белым сахаром (конфеты, пирожные, торты

ограничиваются праздниками). Лучше чтобы ребёнок различал, что есть праздники, а есть будни. Количество овощей и фруктов должно быть не менее 60 г на 10 кг веса ребёнка в сутки. Они являются пребиотиками, на которых хорошо развивается нормофлора. По-возможности, желательно находить натуральные продукты. Слишком большие ограничения в пище нецелесообразны, так как будет расти ферментопатия и дефициты витаминов и микроэлементов. Если продукт подозрителен на провокацию аллергии или дискомфорта, его нужно принимать в пищу в малых количествах, для того, чтобы подкармливать и выращивать соответствующих представителей микрофлоры.

Целесообразно, по-возможности, исключить иммуносупрессоры, препятствующие развитию естественного иммунного ответа на вирусоносительство и на внедрение новых штаммов микроорганизмов: антибиотики, сульфаниламиды, жаропонижающие, деконгестанты, ингибиторы протонной помпы, гистаминоблокаторы, витамин Д, интерфероны, ИРС-19; классические иммунодепрессанты – глюкокортикостероиды, гидроксихлорохин, препараты моноклональных антител и прочие.

Около 20% детей болеют ОРВИ практически ежемесячно. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей означают, что периоды обострения вирусной репликации чередуются с периодами покоя, или ремиссии [41]. В период простуды мы рекомендуем прерывать выполнение методики избавления от недугов аденоидов и ринофарингита (ЧБД) и переходить на методику избавления от недуга простуды. Чаще используется упрощённая методика. В первые три дня при любом подозрении на ОРВИ, с дыхательными или кишечными симптомами, при щекотании в носу, чихании, першении в горле или ухудшении аппетита, пить внутрь несоленый и промывать носоглотку слабо подсоленным настоем сбора противопростудного №1. После каждого промы-

вания носоглотки капать в нос масло чабреца. С четвертого дня пить исландский мох до полного выздоровления. При подозрении на тонзиллит полощут горло настойкой противовоспалительной №1. Сладкие, мучные, молочные продукты не употреблять.

Обычно эпизод в виде ОРЗ проходит за неделю. Затем переходят снова на серию приёмов фитопрепаратов и промываний по поводу ЧБД. И при этом нельзя забывать, что организм ребёнка быстрорастущий, вследствие интенсивного деления клеток он должен получать много энергии кислорода, это значит по восемь часов находиться на свежем воздухе каждый день.

Основная литература

1. Кокосов А.Н. Саногенез (О науке и практике врачевания). – СПб, 2009. – С. 94.

2. Яковлев С.В. Рациональная антимикробная фармакотерапия. М., 2023. – СС. 27-30.

3. Литвицкий П.Ф. Патофизиология : учебник. М., 2023. – СС. 368-369.

4. Мерфи К., Уивер К. Иммунобиология по Джанвэю / пер с англ. под ред. Г.А. Игнатовой, О.А. Синтич, И.Н. Дьякова. – М., 2020. – СС. 502-503.

5. Ющук Н.Д. Вирусные болезни : учебное пособие. – М., 2016. – С. 280.

6. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Персистирующие респираторные инфекции у детей. Медицинские науки, Москва. ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи.

7. Current Opinion in Virology Volume 47. April 2021, Pages 86-94 Современное мнение в вирусологии, Том 47, апрель 2021 г. – СС. 86-94. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625721000122

8. Карахалис Л.Ю., Кононенко Т.С., Жигаленко А.Р. Место вирома в репродуктивном здоровье женщин. Медицинский совет, 16 (14) 2022. С. 186. file:///G:/CKA4Ku/mesto-viroma-v-reproduktivnom-zdorovie-zhenschin.pdf

9. Янковский Д.С., Дымент Г.С., Бережный В.В. Китам В.О., Химич Н.В. Виром человека. Современная педиатрия, 1 (97). – Киев, 2019. – СС. 49-62. https://www.researchgate.net/publication/332688995_Human_Virome

10. Львов Д.К. Руководство по вирусологии: вирусы и вирусные инфекции человека и животных. – М., 2013. – СС. 47-48, 57, 67-68, 79.

11. https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/

12. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник РУДН. – М. 2018 №2. – С. 228.

13. Львов Д.К. Руководство по вирусологии: вирусы и вирусные инфекции человека и животных. – М., 2013. – СС. 88-111.

14. Литусов Н.В. Частная вирусология Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург, 2018. – С. 12.

15. Рустамова Л.И. Здоровое вирусоносительство как фактор риска эпидемиологического значения при энтеровирусных гастроэнтеритах у детей в Азербайджане Бомедицина 2/2007. – СС. 30-32.

16. Супотницкий М.В. COVID-19. Трудный экзамен для человечества. – М., 2021.

17. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков человека. Медицинская иммунология, Т 22, №1. – С. 18.

18. Лучникова Е.В. Естественное проэпидемичивание населения в природных очагах клещевого энцефалита Abstracts Nationwide scientific forum of students with international participation «StudeNt ScieNce – 2019» forcipes том 2. Спецвыпуск, 2019. – С. 476.

19. Романюха А.А. Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. – М., 2015. – С. 4.

20. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. –М., 2019. – С. 760.

21. Шабашова Н.В. Вторичный иммунодефицит (причины, иммунопатогенез, клинические признаки, профилактика и лечение). – СПб., 2023. – С. 20

22. https://remedium.ru/doctor/otorhinolar/Upravlenie_biotsenozom_v_terapii_infektsionno_vospalitelnykh_zabolevaniy_glotki/

23. Озерецковский Н.А., Немировская Т.И. Вакцинация против гемофильной инфекции типа b в российской Федерации и за рубежом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. №1 (86), 2016. – М. – С. 65.

24. Козлов В.Г., Ожерелков С.В., Санин А.В., Кожевникова Т.Н. Адъюванты в современной медицине и ветеринарии. – М., 2014. – СС. 96-98.

25. Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Лысикова С. Л., Головинская О.В., Гайдерова Л.А. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия. Ч. 1. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20, №4. – С. 245.

26. Алпатова Н.А., Авдеева Ж.И., Лысикова С.Л., Головинская О.В., Гайдерова Л. А. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия. Ч. 1. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20, №4. – СС. 247-249.

27. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ. Экология человека 2020.03 DOI: 1033396 / 1728-0869-2020-3-47-53 – СС. 47-50.

28. Most Vaccination-Onset Epilepsy Has Genetic, Structural Cause. Pauline Anderson September 24, 2014. Medscape. Friday, January 19, 2024 https://www.medscape.com/viewarticle/832250?form=fpf

29. Олейник Е.К., Чуров А.В., Олейник В.М. Иммунологическая память: роль регуляторных клеток Treg Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, №5. – СС. 614-618.

30. Духовлинов И.В., Добровольская О.А., Орлов А.И. Получение гибридного рекомбинантного белка Flu-Chim, содержащего основные эпитопы вирусов гриппа А и В. Инфекция и иммунитет, 2017, Т. 7, №2, сс. 117–122.

31. Медуницын Н.В. Вакцинология: монография / Н.В. Медуницын, А.В. Катлинский Л.О. Ворслов. – М., 2022. – СС.14-15.

32. Семикина Е.Л., Сметанина О.Ю., Беляева И.А., Копыльцова Е.А., Закиров Р.Ш. Особенности клеточного иммунитета у новорождённых детей с внутриутробныими инфекциями. Российский педиатрический журнал №2, 2013. – С.17.

33. Супотницкий М.В. «Неугодная иммунология». Актуальная инфектология №2, 2016. – СС. 90,79.

34. Генералов И.И. Медицинская вирусология. Учебное пособие. Витебск, 2017. – СС. 25-26

35. Назаренко П.В., Лесиовская Е.Е. Часто болеющие дети: проблемы профилактики и фитотерапии. – Пермь, 2005. – СС. 4-6, 42.

36. Пальчун В.Т. Оториноларингология : национальное руководство. – М, 2020. – СС. 824-833.

37. Пастушенков Л.В., Лесиовская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии. Учебник. Часть II. – СПб., 1995. – СС. 60-73.

38. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2021. – Т. 4. – СС. 4-89;

39. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2019. – СС. 111-113.

40. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2020. – Т. 3. – СС. 24-25, 42, 102-105, 129-135, 162, 219-234.

41. Мигачёва Н.Б, Каганова Т.И. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: дифференцированный подход к тактике ведения. Обмен опытом, Самара, 2012. – С. 100.

Приложение. Методики.

Избавление от недугов аденоидов и ринофарингита (ЧБД)

Первые два месяца

Базовым лечением категории «часто болеющие дети» является восстановление нормобиоты. Перед едой или во время еды принимают сбор противодисбактериозный №1 и сбор противодисбактериозный №2, чередуя их по неделе.

Одновременно пьют деалкоголизированные настойки иммунные №1 и №2, чередуя их между собой по неделе.

В еду добавляют, чередуя по неделе, два пищевых масла, укропа и кориандра. Можно их заменить на порошки этих специй.

Вместо чая, кофе какао или колы пьют травяные чаи (травы не смешивать), перечень см. ниже. Полезны неподслащённые компоты из фруктов и ягод.

Целесообразно ежедневно употреблять в пищу кисломолочные продукты: кефир, ряженку, ацидобифиллин, биобаланс и пр. Или подбирать закваски, например: казачью кисломолочную, грузинский мацони, аптечную нарине и самим заквашивать ими молоко. В животе должно быть комфортно, и стул регулярным и оформленным.

Первую неделю принимают пищеварительные ферменты понедельник-среда-пятница раз в день с обильным приёмом пищи. Вторую неделю принимают пробиотик (полезные микробы) понедельник-среда-пятница, раз в день. Далее чередовать по неделе фермент и пробиотик.

Промывают нос настоем репяшка аптечного (утром) и шалфея остепнённого (вечером), завершив полосканием рта и горла.

Раствор для промываний готовят следующим образом. Сначала чайную ложку травы заливают стаканом воды, потом добавляют

5 капель иммунной настойки, затем ставят на баню. Либо в термос кладут 1 чайную ложку травы, заливают крутым кипятком и сразу добавляют 5 капель разбавленной иммунной настойки. Термос закрывают на 1-2 часа. Настой, приготовленный на бане или в термосе процеживают. Раствор готов для промываний и полосканий, годен при хранении в тёмном месте процеженным при комнатной температуре сутки. Промывать приятно тёплым, перед промыванием 1/4 стакана подсолить щепотью поваренной соли по вкусу и ещё раз процедить. Перед тем как дать ребёнку мамочка должна сначала попробовать на себе. Несолёный настой вызывает сильную боль. Разбавленная настойка иммунная в раствор добавляется та же, что принимается внутрь текущую неделю. После промывания в нос капают масла: чабреца (утром) и вероники (вечером). Можно пипеткой, либо набирать в инсулиновый шприц без иглы.

Вторые два месяца

Перед едой или во время еды принимают сбор противодисбактериозный №3 и сбор противодисбактериозный №4, чередуя их по неделе.

Вместе с противодисбактериозными сборами пьют деалкоголизированные настойки иммунные №3 и №4, чередуя их между собой по неделе, можно добавлять их в чай после еды. При низком артериальном давлении иммунную №3 меняют на №13.

В еду добавляют, чередуя по неделе, два пищевых масла, базилика и цикория. Либо порошки этих специй.

Пьют травяные чаи (травы не смешивать), перечень см. ниже и несладкие компоты.

Регулярно употребляют кисломолочные продукты. При необходимости продолжить ферменты и пробиотики.

Промывают носоглотку водным настоем чабреца (утром) и ромашки лекарственной (вечером).

После промывания в нос капают масла: василька (утром) и календулы (вечером).

Третьи два месяца

Перед едой или во время еды принимают сбор противодисбактериозный №5 и сбор противодисбактериозный №6, чередуя по неделе. Параллельно со сборами пьют настойки иммунные №5 и №6, чередуя их между собой по неделе.

В еду добавляют оставшиеся пищевые масла или порошки специй. Допивают оставшиеся травы. Регулярно употребляют кисломолочные продукты.

Промывают носоглотку водным настоем астрагала (утром) и лабазника (вечером).

После промываний в нос капают масла: сирени (утром) и шиповника или девясила (вечером).

Все иммунные настойки для приёма внутрь освобождать от этилового спирта (деалкоголизировать)!

С 15 августа до окончания снега весной (около 15 апреля) в чередование иммунных настоек раз в два месяца вставлять по две недели настойку родиолы розовой. В это время настойки иммунные не принимаются, приём остальных фитопрепаратов остаётся прежним. Таким образом, если принимается родиола, иммунные настойки принимаются по полтора месяца.

Перечень травяных чаёв: астрагал эспарцетный, трава; бузина чёрная, цветки; иссоп лекарственный, трава; лабазники, цветки или трава; лаванда цветки; липа, листья; мелисса лекарственная, трава; репяшок аптечный, трава; ромашка лекарственная, цветки или трава; смородина, листья; чабрец, трава; череда, трава; эвкалипт шариковый, листья; сборы витаминные №1 и №2. В холо-

дильнике во избежание появления моли при $+5^0$ хранятся сборы противодисбактериозные №1 и №4, цветки ромашки.

Промывают нос шприцем без иглы, запрокинув голову назад. После закапывают масло. Взрослым можно пробовать научиться самим промывать нос: задержав дыхание, через нос вбирать подсолённый настой, а через рот выливать. Детям можно предложить игру «в кита»: задержав дыхание, мама и ребенок опускают нос в тарелку с настоем, и, вынув нос, посоревноваться, «кто дальше выпустит фонтанчик». Промывания носа всегда завершают полосканием полости рта и горла. При заболевании уха промывания носа прекращают. Капают настойку противовоспалительную и ранозаживляющую (НПВ) в ухо по 1-2 капли 1-2 раза в день, два дня, либо обрабатывают 1-2 раза в день ватными палочками, смоченными в НПВ. Если уши продолжают болеть, на третий день следует обратиться к ЛОР врачу. При воспалении миндалин полоскать раствором НПВ после полосканий травами, теми же, которые используются для промываний носа, в т.ч. противопростудными сборами №1 и №2.

Методика профессора Е.Е. Лесиовской и доктора А.А. Алифанова

Избавление от недуга простуды

Упрощённый комплекс. В первые три дня при любом подозрении на ОРВИ, с дыхательными или кишечными симптомами, при щекотании в носу или чихании, першении в горле или ухудшении аппетита, пить внутрь несолёный и промывать носоглотку слабо подсоленным настоем сбора противопростудного №1. После каждого промывания носоглотки капать в нос масло чабреца. Этим же маслом смазывать герпетические пузырьки, если они начинают появляться. С четвертого дня пить исландский мох до полного выздоровления. При подозрении на тонзиллит полощут

горло настойкой противовоспалительной №1 или 2. Сладкие, мучные, молочные продукты не употреблять.

Лечение простуды подробно. Первые три дня

1. Противовирусное и противомикробное лечение. В первые три дня даже без повышения температуры давать сбор противопростудный №1 по два глотка каждые час – два кроме времени сна (болящего не будить, – он должен отдыхать). Со второго дня каждые два-три часа. При высоком давлении пьют противопростудный №1 ГБ вместо №1.

2. Удаление вирусов и микробов из носоглотки. Процесс начинается с носоглотки, где размножается сезонный штамм простудного вируса, откуда происходит генерализация (распространение) через кровь на весь организм. Необходимо срочно удалить из носоглотки патогенные микроорганизмы, и не важно, свои это или чужие штаммы. Промывают нос слабосолёным настоем противопростудного №1, завершая полосканием горла, каждые 2 часа (кроме времени сна) в первый день и несколько раз в сутки далее, утром и на ночь обязательно. Маленьким детям достаточно только частого питья. Или просто опускать нос в тарелку с простудным №1, поиграть в кита, который пускает фонтанчик. После промывания капают в нос масло чабреца, или мелиссы, или тысячелистника. При заболевании уха капают теплую настойку противовоспалительную и ранозаживляющую (НПВ) в ухо (в слуховой проход по 1 капле) 1 раз в день в течение 2 дней, взрослым 2-3 раза в день. Если эффекта нет, обратиться к ЛОР-врачу. Нельзя капать в уши борный спирт.

3. Создание в носоглотке антисептической (противомикробной) среды. Удерживают во рту после каждого полоскания кусочки смолы с хвойных деревьев размером с горошину. Через 10-15 минут сплевывают. Нежелательно глотать во избежание

отрицательного действия смолы на почки. Кроме того, в питание вводят противовирусные и противомикробные пищевые растения: сырые морковь, свёклу, понемногу лук, чеснок, черемшу. Если потребляются вареные блюда, вводятся противовирусные специи: имбирь, кориандр, майоран, тмин или фенхель в тарелку на столе в перемолотом виде. При подозрении на ангину четыре раза в день полощут полость рта настойкой противовоспалительной (НПВ, маленьким детям 20 капель = 1 мл настойки смешать с 50 мл кипятка, остудить, использовать в течение дня). Каждый день смотреть зев болящего. Через два дня, если НПВ №1 недостаточно, заменяют на НПВ №2, либо разбавленной настойкой прополиса.

4. Прекращение «подкормки» патогенных микроорганизмов и снятие гиперэргической реакции. Исключают продукты, способствующие повышению избыточной температуры: углеводы (сладкое, мучное, молочное) в том числе магазинное молоко с мёдом, малиновое варенье; крахмалы: картофель, рис, манку хлеб и макаронные изделия, оладьи, блины, вареники, пельмени. Сливочное масло с кашей (греча, перловка) допустимо.

5. Для взрослых при отсутствии аппетита эффективно сухое голодание (лучше (но не обязательно) сделать микроклизму со 100-200 мл противопростудного настоя №1, не пить, не есть 24-36 часов). Пусть работает саногенез (самоисцеление).

6. Снятие избыточной температуры. Температура около до 40^0C нужна для гибели вирусов и улучшения работы иммунитета. При желании лучше использовать безопасные средства, в том числе чаи из: цветков липы, василька, ромашки, корней девясила, малины, мать-и-мачехи, травы тысячелистника, фиалки, череды. 1. Спиртово-уксусное обтирание: берём горячую жидкость и в ней два испаряющихся вещества. Главное – мы не вмешиваемся в центральную теплорегуляцию, мы только усиливаем теплоот-

дачу. Четверть стакана горячей воды (50 мл) + 5 мл 6% столового уксуса + 2 мл водки. Попробовать на своей коже, прежде чем смазывать кожу ребёнка! Смазывать ладони и подошвы стоп каждые 15 минут несколько раз. Доливать горячей воды, если в стакане осталась смесь. После облегчения прекратить. В комнате не должно быть сквозняков, чтобы ребенок дополнительно не переохладился. 2. Ледяные свечки. Для этого в формочку, в том числе сделанную из фольги, заливают травяной чай из жаропонижающих растений, или просто воду, замораживают. Вводят ректально на 10-15 минут. Детям не боле трёх свечек в день. 3. Микроклизма с настоем жаропонижающего растения из перечисленных выше, комнатной температуры, 20-50 мл вводится в прямую кишку несколько раз в день.

Период выздоровления
(чаще с четвертого дня от начала болезни)

1. Улучшение отхаркивания и подавление патогенной микрофлоры. С четвёртого по шестой день ОРЗ пьют сбор противопростудный №2 каждые 2-3 часа по 2 глотка в течение дня. После улучшения можно его пить как чай. С седьмого дня исландский мох до выздоровления. При ОРВИ с кишечным синдромом (понос) пьют сбор противопоносный №1.

2. Снятие сухого кашля. Желательно исключить из питания продукты, которые «сушат» дыхательные пути: сладкое, мучное, в т.ч. хлеб и макаронные изделия, картофель, рис, манку, орехи. Вводить продукты, которые смягчают кашель и способствуют отхаркиванию: горячие супы, борщи; сырые овощи, особенно репу, редис, редьку, капусту, если переносит организм, в том числе квашеную, хрен, сочные спелые фрукты (например, цитрусовые) и ягоды. Полезно жирное, если переносит печень: сало, жирная рыба или мясо, много сливочного масла. В посты рыба и пост-

ное масло, зажарка из овощей. Горячие ингаляции чаще не нужны и даже вредны. Лучше использовать ингалятор Махольда с эфирными маслами по 7-10 вдохов 3-6 раз в день. Или нибулайзер в настоями трав-мукозопротекторов.

3. Предотвращение иммунодепрессии. Синтетические лекарства в первую седмицу чаще приносят вред. Распространенные иммуносупрессоры: антибиотики, сульфаниламиды, жаропонижающие, противовоспалительные средства, снижающие холестерин, бета-адреноблокаторы, сосудосуживающие капли в нос, H_1 и H_2-гистаминоблокаторы, блокаторы протонной помпы и проч. Классические иммунодепрессанты: глюкокортикостероиды, гидроксихлорохин, препараты моноклональных антител. Если болезнь затягивается и отсутствует положительная динамика более 7 дней, следует обратиться к врачу.

4. Применение жаропонижающих НПВС даже при судорожном синдроме вряд ли целесообразно, так как может превратить двух-трехдневный жар в многодневное повышение температуры.

5. Сочетание фармакотерапии и фитотерапии. Если по каким-либо причинам болящий всё же решил (или врач настаивает) принимать синтетические лекарства, фитотерапия полезна и параллельно, потому что уменьшает побочные действия лекарств, повышает эффективность фармакотерапии и уменьшает риск осложнений, в том числе лечит дисбактериоз. Но без фармакотерапии в течение первой недели ОРЗ выздоровление наступает быстрее.

Методика доктора А.А. Алифанова и профессора Е.Е. Лесиовской.

Гипервитаминоз D это катастрофа

Обсуждение целесообразности лечения и применения того или иного медицинского препарата имеет смысл начинать с описания нормального функционирования здорового организма с прицелом на те органы и функциональные системы, которые поддерживают равновесие здоровья. Тогда становится очевидной предполагаемая польза или вред от назначения лекарства. Вызывает глубокое сожаление тот факт, что множество научных работ с первых строк, «с места в карьер», объявляет фактом дефицит витамина Д и сразу провозглашает необходимость лечения или хотя бы профилактики воображаемого нарушения состояния здоровья населения нашего отечества.

Попробуем разобраться в понятиях гиповитаминоз и гипервитаминоз. Известно, что суточная потребность в витамине Д составляет 100-500 МЕ (международных единиц, 40 МЕ =10 мкг). Гипервитаминоз наступает при превышении суточной потребности в 2,5-5 раз [1]. Однако причиной гипервитаминоза Д может являться его приём даже в физиологических дозах, но при генетически обусловленной повышенной

чувствительностью к витамину [2]. Под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 290-310 нм, в мальпигиевом и базальном слоях кожи из 7-дегидрохолестерина образуется предшественник витамина, который в преобразуется в холекальциферол (витамин $Д_3$). Синтез холекальциферола в коже составляет около 18 МЕ/см^2/час [3]. Теперь представим себе, что некая монахиня, у которой открыты только кожа лица и кистей рук, остальное прикрыто чёрным монашеским одеянием, молится в пещере 30 дней и выходит на свет Божий из пещеры раз в месяц на один час. И тогда она получает примерно на 550 квадратных сантиметров открытых участков кожи около 10 000 МЕ витамина $Д_3$. Значит, этого запаса в депо хватит ещё на месяц при средней потребности 300-350 МЕ. Можно молиться в пещерах и дальше.

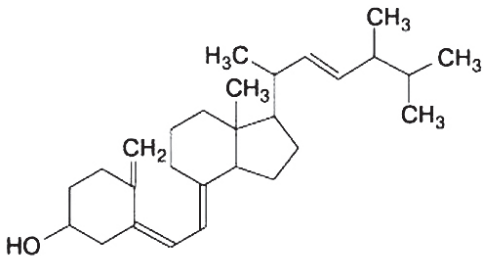
Кроме того, поступает другая фракция, витамин $Д_2$ эргокальциферол. Он содержится в растительных и животных продуктах – грибах, растениях, мясе, птице, молоке, яйцах и особенно рыбе. Например, употребление блюд из рыбы два-три раза в неделю вполне обеспечивает среднюю потребность в этом витамине. При приготовлении пищи для сохранения витамина особой предосторожности не требуется, так как он термостабилен и трудно разлагается. Особенно долго витамин Д и его метаболиты сохраняются в жировой ткани. [4]

Надежда Венедиктовна Шабашова считает, что в сыворотке крови измеряют не тот метаболит, который участвует в обмене веществ и никто не знает, как оценивать уровень активных метаболитов витамина Д, которые срабатывают в тех или иных реакциях обмена веществ. Спровоцированный гипервитаминоз как раз и

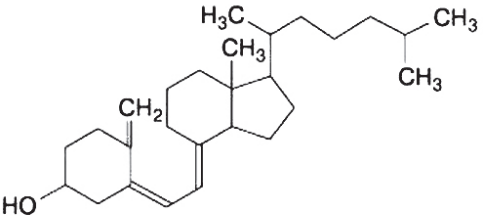
вызывает у детей рахит, то есть ту болезнь, для профилактики которой принимался витамин Д [5].

Коллеги подтверждают: к настоящему времени установлено существование более 50 метаболитов этого витамина. Однако подавляющее большинство эпидемиологических и клинических исследований ограничиваются измерениями только одного метаболита – 25(OH)D. Поэтому весьма интересные и важные ассоциации показателей здоровья с концентрациями других метаболитов витамина Д упускаются. Даже продукт деградации этой группы веществ кальцитроевая кислота, хоть и считается «неактивным» метаболитом, активирует рецепторы VDR (vitamin D receptor). Поэтому её не следует именовать «неактивной». Этот вывод применим ко всем метаболитам витамина [6].

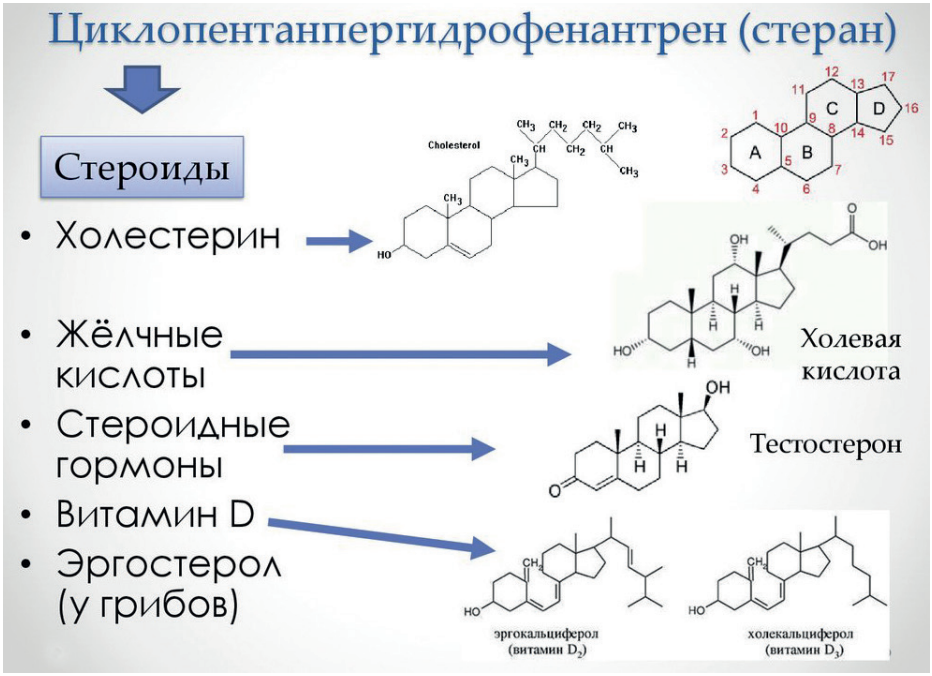
Андрей Анатольевич Савченко указывает, что ферменты, функционально объединенные в едином метаболическом пути, способны образовывать упорядоченные мультиферментные ансамбли, называемые метаболонами. Характерными чертами метаболонов являются их тесная ассоциация с субклеточными структурами, а также высокая степень изменчивости, что препятствует их обнаружению и выделению. Биохимическая значимость метаболона определяется в повышении общей скорости метаболического процесса в связи с уменьшением времени диффузии промежуточных продуктов к активным центрам ферментов, в рас-



D_2 (эргокальциферол)



D_3 (холекальциферол)



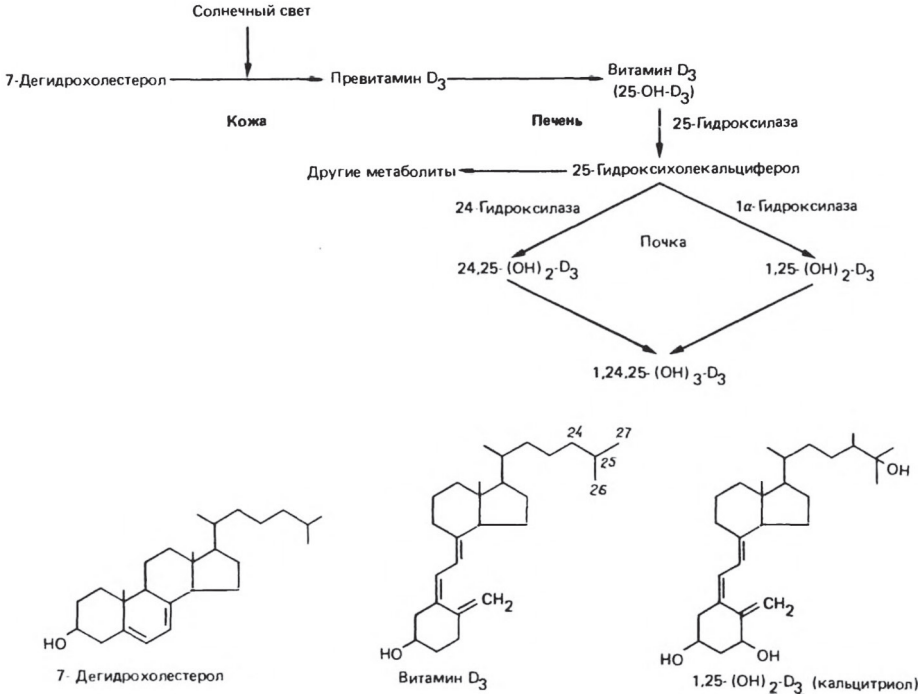
https://ppt-online.org/199077

пределении процесса по резурвуарам, отграниченным мембранами (компартаментам), препятствующем нежелательному вовлечению субстратов в другие метаболические пути или циклы, а также в возможности управления метаболическим процессом как единым целым [7]. Превращения многообразных продуктов группы витаминов Д особенно важны в связи с тем, что они относятся к классу полиненасыщенных одноатомных спиртов, в основе которых лежит стероидное кольцо циклопентанпергидрофенантрена, оно же составляет основу структуры как холестерина, так и многих гормонов человеческого организма [8].

Елена Евгеньевна Лесиовская напоминает, что приём витамина Д не допустим в одиночку, его нужно сопровождать витаминами А, Е и К, кальцием, фосфором, магнием, марганцем, цинком и серой. Избыточный витамин, не сопровождённый необходимыми биохимическими спутниками, вымывает кальций из костей и соли

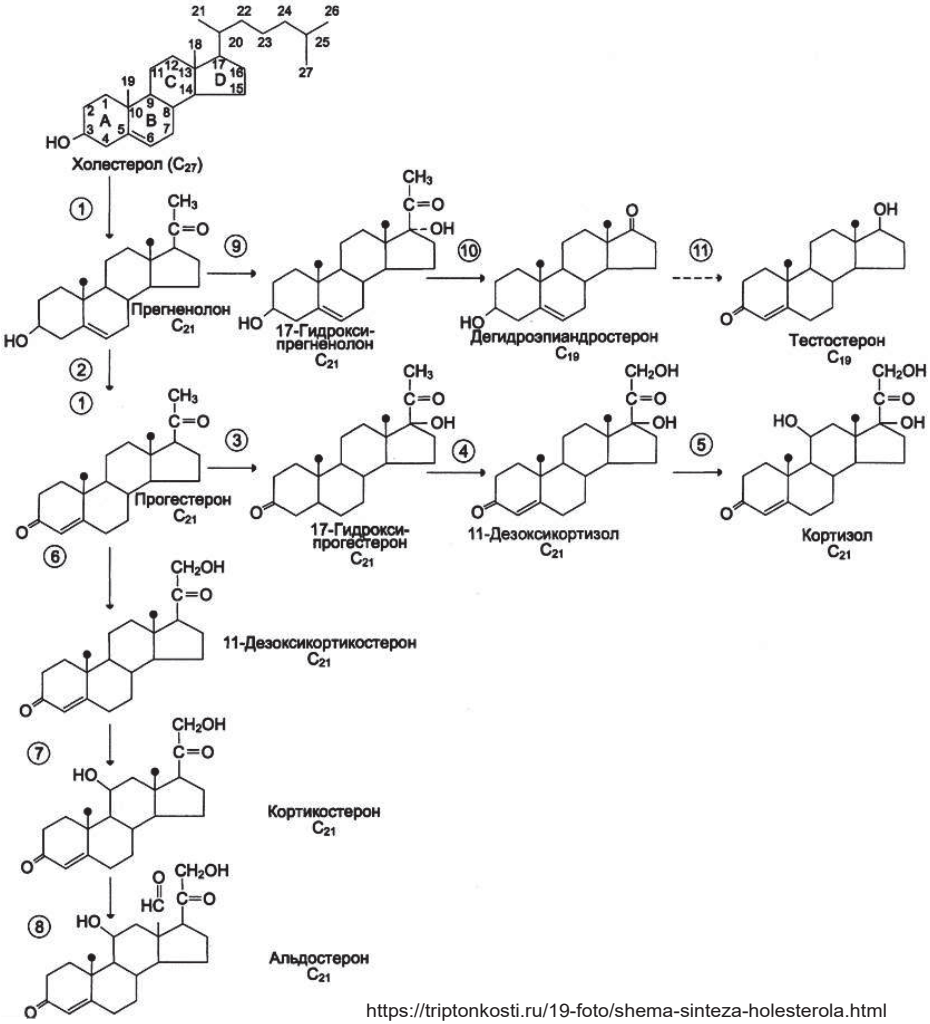
кальция откладываются везде там, где не нужно, а самое главное, в сосудах, отягощая атеросклероз [9].

Рассмотрим биохимические аспекты подробнее. Более всего изучены несколько метаболитов витамина Д. Основные из обсуждаемых предшественников будущего гормона два: холекальциферол поступает из кожи, эргокальциферол из кишечника. Холекальциферол $Д_3$ образуется в коже из 7-дегидрохолестерина хозяина под влиянием ультрафиолетового излучения. Эргокальциферол $Д_2$ синтезируется из эргостерола под действием ультрафиолетового излучения у растений, дрожжей, грибов и поступает в организм с этими продуктами [10]. Оба попадают в печень, где к ним присоединяется гидроксильная группа ОН и образуются 25 (OH) D_3 кальцидиол и 25 (OH) D_2 эргокальцидиол. Эти два субстрата из группы метаболитов витамина Д являются прогормо-



https://lailas.ru/biochemistry/marry_1/100.html

нами и становятся транспортными формами, они циркулируют в общем кровотоке в связи с белками [11]. С первым присоединением гидроксила они приобретают некоторую активность, затем поступают в почки, иммунные, эпителиальные клетки организма, костную ткань, эндотелий сосудов, паратиреоидных желез, слизистую оболочку кишечника, где присоединяется вторая гидроксильная группа ОН с помощью изофермента цитохрома Р-450 CYP27A1 (Р-450 локализован на внутренней мембране митохондрий) и митохондриального фермента CYP27B1. После присоединения второго гидроксильного радикала образуются более активные формы (в 10-100 раз активнее) кальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин $Д_3$ ($1,25\ (OH)_2D_{3)}$ и эргокальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин $Д_2$ ($1,25\ (OH)_2D_2$). Мишенями активных метаболитов витамина Д являются рецепторы VDR – vitamin D receptors, которые присутствуют более чем в 38 органах и тканях организма. Взаимодействие субстратов с рецепторами является одним из важнейших признаков принадлежности к гормонам. В этих тканях-мишенях VDR функционируют в клеточных ядрах – в качестве фактора, влияющего на транскрипцию около 3% всего человеческого генома. VDR расположены практически во всех тканях и органах, включая кишечник, почки, кости, иммунные клетки, кожу, сердце и мозг, воздействие на них может вызвать многообразные функциональные и морфологические нарушения. Период полувыведения витамина Д из организма составляет около 19 дней. Он выводится путём экскреции с желчью, первоначально в кишечник (15-30% от введенной дозы в течение суток), где подвергается энтерогепатической циркуляции (повторное всасывание). Оставшаяся часть выводится с содержимым кишечника. Скорость исчезновения исходного витамина из плазмы крови составляет 19-25 часов, но при накоплении в тканях время его пребывания в организме может составить до 6 месяцев. Депо формируется в жировых клетках [12].



https://triptonkosti.ru/19-foto/shema-sinteza-holesterola.html

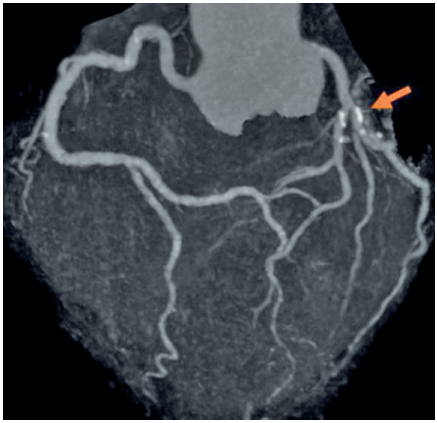
Гидроксил активирует бензольное кольцо. В результате этого все реакции замещения протекают очень легко [13]. Нелишне отметить, когда молекулы гидроксилируются, то после присоединения OH могут менять форму молекулы в объемном стереохомическом описании, – они либо активируются, либо меняют свои свойства. Например, известно, что изначальный субстрат для большинства гормонов – холестерин, в зависимости от последо-

вательности реакций гидроксилирования и набора ферментов он преобразуется в разные стероиды. Ферменты, необходимые для синтеза альдостерона, присутствуют только в клетках клубочковой зоны коры надпочечников, а ферменты синтеза глюкокортикоидов и андрогенов локализованы в пучковой и сетчатой зонах. Холестерин в составе ЛПНП транспортируется из крови в митохондрии. Сначала ферментом гидроксилазой цитохрома Р-450 он гидроксилируется по атомам 20 и 22, затем отщепляется боковая цепь и образуется стероид прегненолон, затем субстрат выходит из митохондрии в другой компартамент, где находящаяся там 17α-гидроксилаза присоединяет группу ОН к 17-му атому углерода, и образуется 17-гидроксипрогестерон. Но может отщепляться двууглеродная боковая цепь, и тогда реакция пойдёт с образованием дегидроэпиандростерона. Если молекула направляется по пути синтеза кортизола, гидроксил присоединяется к 21 атому прогестерона и переносится снова в митохондрию, где образуется кортизол [14].

По схеме видно, что гидроксильная группа ОН присоединяется в различных участках на одной и той же молекуле холестерина (циклопентанпергидрофенантрена), связываясь с тем или иным атомом углерода. Образованные гормоны, обладая подобием химической структуры, проявляют различные действия на органы и ткани. Метаболон группы витаминов Д ещё не настолько изучен, как синтез кортикостероидов, хотя активные метаболиты его такие же стероидные гормоны, и в случае попыток изменения синтетическими препаратами его влияние на организм мало предсказуемо.

Беспокойство по поводу разрушения здоровья избытком витамина Д врачи начинали проявлять уже полвека назад. Голодное время Первой и Второй мировой войн с дефицитами пищевых веществ постепенно ушло в прошлое и сменилось сытыми 70-ми

годами. В монографии «Лекарственная болезнь (поражения в связи с применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах) болгарские учёные Георгий Маждраков и Пётр Попхристов сообщали, что при лечении витамином Д приблизительно у 10-15% лиц старше 30 лет наблюдается повышение уровня холестерина на 20-25%. Характерно, что наиболее значительное увеличение холестерина бывает на первом месяце интенсивного лечения. Ещё в те годы они писали, что вследствие широкого в последнее время применения витамина Д происходит непосредственное атерогенное влияние на стенки артерий. Следует отметить, что при обусловленном витамином атеросклерозе процессы кальцификации в интиме выражены исключительно сильно. При лечении большими дозами наблюдались и поражения поджелудочной железы. При D-гипервитаминозе ведущее значение имеет несомненно гиперкальциемия с отложением кальциевых солей в паренхиме и канальцах железы [15].

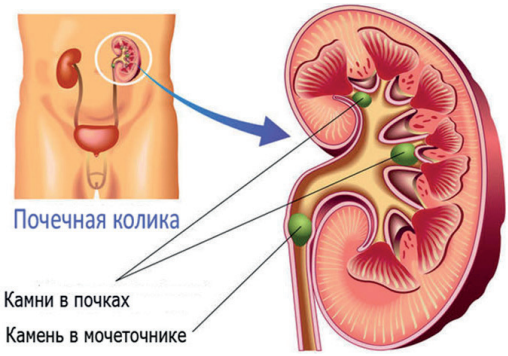


Кальцинаты сосудов сердца

https://fb.ru/article/322878/kaltsinoz-sosudov-lechenie-dieta

В дальнейшем отслеживание неблагоприятных результатов назначения этих субстанций продолжалось. Становилось ясным, что поступление в организм избыточного количества витамина Д может вызвать гипервитаминоз. Это состояние характеризуется избыточным отложением солей кальция в тканях лёгких, почек, сердца, стенках сосудов, а также остеопорозом с частыми переломами костей [16]. Сообщают, что гипервитаминоз возникает не только при передозировке витамина Д, но и при индивидуальной повышенной чувствительности к нему. Высокие дозы этого ви-

тамина обладают токсическим действием на клеточные мембраны, способствуют повышению в крови уровня кальция. Избыток кальция в организме приводит к его отложению в стенках сосудов внутренних органов (почки, сердце), что сопровождается нарушением функции поражённых органов. Клинически гипервитаминоз проявляется картиной острого токсикоза (приём больших доз витамина Д в течение 2-3 недель). Отмечаются жалобы со стороны мочевыделительной или сердечно-сосудистой систем: избыточное мочеотделение, нарушения мочеиспускания, патологическая жажда, стойкое повышение артериального давления. Могут наблюдаться изменения в костях, случайно открытые при рентгенографии (генерализованный остеопороз), присоединение различных осложнений (бронхиты, пневмонии, пиелонефриты, миокардиты и пр.). На УЗИ почек и мозга для гипервитаминоза Д характерен кальциноз. На электрокардиограмме выявляют расширение комплекса QRS, удлинение интервала PQ, сглаженность зубцов P и T в отведениях V1 и V2; описаны случаи нарушения атриовентрикулярной проводимости; может быть ЭКГ-картина инфаркта миокарда. Последствиями гипервитаминоза Д часто являются нефропатии: хронический пиелонефрит, интерстициальный нефрит, тубулопатии, нефрокальциноз. В тяжёлых случаях возможен исход в хроническую почечную недостаточность [17].



https://kofella.net/kofe-i-zdorove/kofe-pri-mochekamennoy-bolezni.html

Другой источник подтверждает: гипервитаминоз Д развивается при применении избыточных доз витамина для лечения, профилактики рахита или употреблении пищевых продуктов с его большим содержани-

ем. Острая интоксикация чаще всего развивается у детей первого года жизни при массивном приёме витамина Д в течение 2-10 недель или с первых недель приёма препарата в дозах, близких к физиологическим. Температура тела может повышаться. На высоте болезни часто присоединяется пневмония и другие инфекции. У некоторых больных повышается артериальное давление, появляется тахикардия, регистрируется приглушение сердечных тонов и систолический шум вдоль левого края грудины. Печень значительно увеличена. У части больных имеется спленомегалия. Характерны нарушения мочеиспускания и избыточное мочеотделение. Может развиться почечная недостаточность. Профилактика заключается в точном соблюдении правил и инструкций по применению лекарственных форм витамина Д, особенно если его доза значительно превышает физиологическую (400 МЕ в день для взрослых). Самым характерным лабораторным тестом для диагностики гипервитаминоза является определение уровня кальция в крови и моче. В типичных случаях острого гипервитаминоза Д отмечается выраженная гиперкальциемия (уровень кальция в крови выше 2,89 ммоль/л) и кальциурия (реакция Сулковича +++ или ++++, кальция в моче более 5 мг/кг/сут). Однако в начальных стадиях острого и хронического гипервитаминоза уровень кальция в крови может быть нормальным при резко положительной реакции Сулковича, при этом отмечаются гипофосфатемия и гиперфосфатурия. Помимо указанных изменений в биохимическом составе крови наблюдают также уменьшение активности щелочной фосфатазы и холинэстеразы в сыворотке, гиперхолестеринемию, ацидоз, гипопротеинемию, диспротеинемию с увеличением количества α_2-глобулинов и уменьшение уровня альбуминов и γ-глобулинов, гипомагниемию, гипокалиемию, гиперцитратемию. В общем анализе крови больных с хроническим гипервитаминозом Д обнаруживают анемию, лейкоцитоз с нейтро-

филёзом и сдвигом влево, увеличенную СОЭ. При анализе мочи выявляют белок в моче, лейкоциты, эритроциты, цилиндры. На рентгенограммах отмечают остеопороз, периостит [18].

Витамин Д играет важную роль в функционировании иммунной системы. Рецепторы VDR обнаружены в различных иммунокомпетентных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, В- и Т-лимфоциты. Активный метаболит витамина $1\alpha,25(OH)_2D$ подавляет презентацию антигенов дендритными клетками, снижает Th1-клеточную дифференцировку и синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО-α [19].

Желудочно-кишечные нарушения вследствие приёма витамина Д проявляются тошнотой, сухостью во рту, запором, вздутием живота. Могут развиться аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), поражение печени выявляется при биохимическом исследованиеи крови в виде повышения трансаминаз. При уровне кальция в крови выше 2,75 ммоль/л необходимо отменить препараты витамина Д [20].

Иммунологи сообщают, что избыток витамина Д способствовал иммунодепрессии: когда концентрации (летом) $25\text{-}(OH)D_3$ и $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ определялись в крови достоверно выше, выработка интерлейкинов 1 и 6, ФНО-α и интерферона- γ была достоверно ниже по сравнению с зимним периодом. Витамин подавляет синтез интерферона-γ и препятствует осуществлению большинства функций Т-лимфоцитов, препятствует дифференциации В-клеток и снижает продукцию антител [21]. *Неоправданными можно считать назначения препаратов группы Д в солнечное время года, когда население получает сверхдостаточные дозы ультрафиолетового облучения естественным путем.*

Между тем вполне логично предположить, что подавление интерлейкинов 1, 6 и ФНО-α может уменьшить синтез белков острой фазы воспаления, которые в первые двое суток инфекционного про-

цесса выполняют функцию антител – метят патогены для системы комплемента и фагоцитов, уничтожающих вирусы, микробы и грибки в первые часы инфицирования (см. гл. 3.1). *Так как происходит подавление В-клеточного, Т-клеточного иммунитета и синтеза антител, можно вообразить, насколько чаще (в настоящее удивительное время коронавирусомании) банальные простуды превращаются в тяжёлые страдания, иногда с роковым исходом, после приёма витамина Д*. Учитывая, что этот витамин обладает антипролиферативной активностью [22], его избыток должен подавлять процесс восстановления повреждённых клеточно-тканевых структур и замещения повреждённых структур новыми.

Становится ясным, что гипервитаминоз Д вызывает вторичный иммунодефицит. Василий Николаевич Цыган сообщает, что вторичные иммунодефициты встречаются гораздо чаще, чем первичные и сопровождаются увеличением частоты в 10-100 раз злокачественных опухолей [23]. Не следует забывать, что этот витамин является стероидным прогормоном [24], а внедрение различных манипуляций в гормональный гомеостаз часто оказывается опрометчивым. Петр Францевич Литвицкий отмечает, что витамин Д участвует в обеспечении оптимального функционирования многих органов и систем. Избыточная активация процесса перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов в органах и тканях потенцирует их повреждение (известны два основных пути фатальных повреждений организма – атеросклероз и опухолевый рост – АА). Возможны повышение

АД и аритмии сердца в результате увеличения содержания Ca^{++} в крови, клетках стенок сосудов и миокарда; сердечная недостаточность как следствие кальцификации клапанов сердца и/или стеноза аорты и перегрузки миокарда. Встречаются инволюция тимуса и недостаточность системы иммунитета. Прямое токсическое действие витамина Д и гиперкальциемия осуществляется на вилочковую железу, другие лимфоидные структуры, а также на паращитовидные железы, что обуславливает их инволюцию, развитие плюригландулярной недостаточности, иммунодефицитов и повторных инфекций. Изменения психоневрологического статуса циклического характера выявляют вялость, угнетенное состояние, сонливость, которые сменяются периодами возбуждения и повышенной двигательной активности [25].

Владимир Антипович Войнов подтверждает, что гипервитаминоз Д активирует перекисное окисление липидов, которое играет существенную роль в патогенезе опухолей, атеросклероза, ишемических повреждений сердца, мозга, почек [26]. Этот витамин противопоказан при гиперкальциемии, ИБС, выраженном атеросклерозе любой локализации, обострении заболеваний желудочно-кишечного тракта, особенно язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, активных формах туберкулёза, острых и хронических заболеваниях печени и почек. Следует соблюдать осторожность при назначении витамина беременным женщинам в возрасте 35 лет и старше, а также лицам пожилого и старческого возраста [27]. Небезопасно принимать препарат при гиперкальциемии, при камнях в почках, если пациент употребляет тиазидные диуретики, с осторожностью нужно относиться к его назначению при применении антацидов, содержащих алюминий или магний, так как концентрация их в крови может повышаться [28]. Витамин Д может вызывать боли в мышцах, суставах, головную боль [29] отёки, металлический привкус во рту,

сухость кожи, поражение ногтей, аритмию, гипертензию, одышку и другие нежелательные явления [30].

Катастрофические последствия гипервитаминоза Д, возможно, наступают вследствие всего лишь одной ошибки – принятия одного метаболита, транспортной формы, за сумму всех 50 фракций огромного метаболона действующих веществ. Отсутствие корреляции между уровнем транспортной формы в крови, определяемой лабораторно, и другими фракциями метаболона, регулирующими на местах множество процессов, обусловлено фундаментальными физиологическими причинами. Во-первых, концентрации $25(OH)D_3$ на несколько порядков выше, чем концентрации $1,25(OH)_2D_3$. Поэтому даже при очень низких уровнях $25(OH)D_3$ в крови, имеющееся количество позволяет поддерживать концентрации $1,25(OH)_2D_3$ на требуемом уровне. Во-вторых, высокоактивные стероидные фракции метаболона, каждой из которых может быть в тысячу раз меньше, жёстко регулируются ферментами на местах приложения функции гормона. Например, гидроксилаза CYP24A1, приводит к деградации молекулы $1,25(OH)_2D_3$. В связи с этим предлагают дополнительно определять уровни $24,25(OH)_2D$, кальцитроевой кислоты и др. [31]. Поскольку имеет значение только локальная концентрация, то определять нужно именно её. *Впрочем, делать биопсию почки, сердца или мозга с целью определения уровня витаминов нет смысла. Тогда и терапию нужно изобретать для каждого компартамента в отдельности.*

Нам представляется вполне возможным, что избыток витамина Д фактически «запускает» старение. И действительно, сегодня мы видим всё больше пострадавших после его употребления, важнейшие четыре исхода включают: сердечно-сосудистые осложнения, кальцинаты различных органов, опухолевый рост и частые ОРВИ.

Но самое печальное для благородных Энтузиастов и почитателей приёма синтетического несбалансированного витамина это то, что такие последствия необратимы.

Профилактика осложнений гипервитаминоза Д.

Чтобы избежать неблагоприятных побочных эффектов синтетического витамина Д, лучше использовать в пищу рыбу, более всего палтуса, трески, тунца, китов, а также молочные продукты, яйца, грибы. Среди лекарственных растений витамин Д в достаточных для обеспечения потребности количествах содержат: земляной орех, исландский мох, трава коровяков, люцерна посевная, малина обыкновенная, смородина черная, шпинат огородный [32]. В «Монастырской аптеке Алифанов и Лес» исландский мох используется при простудах, воспалениях, болезнях почек. Трава коровяка входит в состав поджелудочного сбора №2 и противодисбактериозного сбора №1; люцерна жёлтая в желудочный сбор №3; листья малины в противопростудный №1; смородина золотистая в противодисбактериозный №2 и противоязвенный №2.

Кроме того, учитывая энтерогепатическую циркуляцию витамина Д, при нарушении состава микробиоты для улучшения его всасывания разумно пролечить пациента от дисбактериоза кишечника, для чего мы используем соответствующую методику с противодисбактериозными сборами №№1, 2, 3, 4, 5, 6 чередуем их парами, каждую пару по два месяца, плюс пробиотики и, при необходимости, ферментные препараты [33].

На фоне цитирования научных источников собственные мысли автора выделены курсивом. Уважаемый читатель, на все феномены жизни лучше иметь собственное мнение. В развернувшейся врачебной дискуссии достаточно отслеживать реальные результаты.

Основная литература

1. Лесиовская Е.Е., Бахтина С.М., Бойко И.Н. Витамины. Макро- и микроэлементы. Учебное пособие / Под ред. проф. Е.Е. Лесиовской. – СПб., 2004. – СС. 22, 30.

2. Литвицкий П.Ф. Нарушения обмена витаминов. Непрерывное профессиональное образование. Вопросы современной педиатрии / 2014 / том 13 №4.

3. Рахит и гиповитаминоз D у детей. – Ставрополь, 2020. Ставропольский ГМУ МЗ РФ.

4. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник. – Мн., 2002. – СС. 134, 194, 199. Лесиовская Е.Е., Бахтина С.М., Бойко И.Н. Витамины. Макро- и микроэлементы. Учебное пособие / Под ред. проф. Е.Е. Лесиовской. – СПб., 2004. – С. 23.

5. «Что не так с витамином Д?» Проф. Е.Е. Лесиовская, проф. Н.В. Шабашова. Консилиум на Православном радио Санкт-Петербурга. 17.20; 27.15 rpmp.ru Видеоматериалы. Консилиум. https://rutube.ru/video/ff236f3cc0ed215cda0759e66fb294b4/

6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии. Практическая медицина, 5 (106), сентябрь 2017. – С. 4.

7. Савченко А.А., Борисов А.Г. Основы клинической иммунометаболомики. – Новосибирск, 2012. – СС. 28-29.

8. Зубарева Г.М., Лопина Н.П., Бордина Г.Е., Гавриленко Д.А. Химия витамина D: строение, свойства, активные формы, метаболизм. Тверской медицинский журнал. 2021 год. Выпуск №1.

9. «Что не так с витамином Д?» Проф. Е.Е. Лесиовская, проф. Н.В. Шабашова. Консилиум на Православном радио Санкт-Петербурга. . 4.50; 25.15 rpmp.ru Видеоматериалы. Консилиум. https://rutube.ru/video/ff236f3cc0ed215cda0759e66fb294b4/

10. Пальшин А.М., Пальшина С.Г., Сафонова С.Л., Пальшин В.Г. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д. Вестник северо-восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия «Медицинские науцки», №3 (12) 2018. – СС. 35-36.

11. Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина Д с некоторыми заболеваниями человека. Вятский медицинский вестник, № 2(54), 2017. – СС. 30-31.

12. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций Практическая медицина 9 (85) декабрь 2014 Казань. – С 16-17. Северин Е.С. Биохимия: учебник. – М., 2021. – С. 560.

13. https://studme.org/417474/matematika_himiya_fizik/fenoly

14. Северин Е.С. Биохимия: учебник. – М., 2021. – СС. 560-562.

15. Маждраков Г., Попхристов П. Лекарственная болезнь (поражения в связи с применением фармакотерапевтических средств в лечебных дозах). – София, 1973. – СС. 370-371, 223.

16. Северин Е.С. Биохимия: учебник. – М., 2021. – С. 136.

17. Стоян М.В. Спазмофилия и гипервитаминоз D. – 2017. Ставропольский ГМУ МЗ РФ.

18. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева. Кафедра факультетской педиатрии Материал для дистанционных занятий.

19. Бизунок Н.А. [и др.]. Иммунотропные (иммуномодулирующие) лекарственные средства : учебно-методическое пособие. – Минск, 2021.

20. Вебер В.Р. Клиническая фармакология : учебник. – М., 2023. – СС. 724-725.

21. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему Медицинская иммунология 2014, Т. 16, №6. – С. 507. https://istina.msu.ru/profile/SnopovSA/

22. Рахит и гиповитаминоз D у детей. Ставрополь, 2020. Ставропольский ГМУ МЗ РФ

23. Цыган В.Н. Патофизиология. Клиническая патофизиология : учебник для курсантов и студентов военно-медицинских вузов : в 2 т. – СПб., 2018. Т. 2. – С. 322.

24. Вебер В.Р. Клиническая фармакология : учебник. – М., 2023. – С. 721.

25. Литвицкий П.Ф. Патофизиология : учебник. М., 2023. – СС. 337-338.

26. Войнов В.А. Атлас по патофизиологии. - М., 2004. – С. 37.

27. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник. – Мн., 2002. – С. 197.

28. https://www.rlsnet.ru/drugs/vitamin-d3-7597

29. https://medi.ru/instrukciya/d3-kaps_27504/

30. https://www.vidal.by/poisk_preparatov/devit-50-000.html

31. Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Гилельс А.В. Метаболиты витамина Д: роль в диагностике и терапии витамин Д-зависимой патологии. Практическая медицина. ‘5 (106) сентябрь 2017. – С. 6.

32. Лесиовская Е.Е. Доказательная фитотерапия. Руководство для врачей и провизоров. – СПб., 2019. – Т. 1. – С. 209.

33. https://rpmp.ru/

Острова в океане. Куда ж нам плыть?

Подводя итоги многолетнему исследованию, автору вспомнилось стихотворение Александра Сергеевича Пушкина «Осень». Последние строки звучат так.

«И мысли в голове волнуются в отваге,
И рифмы лёгкие навстречу им бегут,
И пальцы просятся к перу, перо к бумаге,
Минута – и стихи свободно потекут.
Так дремлет недвижим корабль в недвижной влаге,
Но чу! – матросы вдруг кидаются, ползут
Вверх, вниз – и паруса надулись, ветра полны;
Громада двинулась и рассекает волны.

Плывет. Куда ж нам плыть?»

Области медицинского знания в реальной жизни часто далеко отстают друг от друга. Они похожи на плавучие острова в океане – отдельно вирусология плавает далеко от иммунологии, вакцинология отдельно от статистики, терапия от фармакологии и так далее. Применение фармакологических средств нередко в голове врача никак не связано с побочными эффектами препа-

ратов. Конечно, есть логичные попытки связать медицинские знания воедино, например, терапию с фармакологией в помощью клинической фармакологии. Или организовать категорию врачей общей практики и семейной медицины. Наша главная задача – это объединить отдельные острова знаний в единое целое.

Катастрофа, случившаяся в мире за период искусственно созданной «реальности 2020» связана, скорее всего, с ненаучным подходом к респираторным вирусным инфекциям. У врачей планеты произошло смещение точки сборки мировоззрения, а простой народ вынужден верить врачам. Возможно, возвращение к реальной оценке роли эпидемиологии простуд и вытекающих из неё лечебно-профилактических мероприятий будет не сложным, если руководство страны захочет объективности. Для этого лучше осознать, что практика – это критерий истины. Тогда назреет потребность в применении некоторых мер по оздоровлению здравоохранения. И если помечтать об улучшении здравоохранения в России, то подходы нужно менять коренным образом.

1. ОРВИ не является опасной, если не применять иммуносупрессоры, и пациент находится в комфортных условиях, в тепле и достаточной обеспеченности кислородом. Симптоматические фармакопрепараты хоть и облегчают иногда жар, боль или насморк, однако могут приводить к утяжелению банальной простуды, подавляя механизмы саногенеза.

2. В первую неделю простуды чаще допустимы традиционные методы лечения. По результатам обмена мнениями ряда специалистов фитотерапия является лидирующим средством лечения с точки зрения коэффициента эффективность/безопасность. Для уточнения подобной позиции в больших масштабах требуется ввести обязательный учёт побочных эффектов всех фармакопрепаратов, включая телефонные звонки от пострадавших лиц.

Вообще в стране необходимо создание Центра учёта побочных эффектов лекарств.

3. Профилактика ОРВИ (объявленного коронавирусного генеза) и гриппа вакцинацией оказалась безуспешной и в то же время опасной, приведшей к многочисленным жертвам. Требуется создание системы учёта побочных эффектов вакцинации по типу существующей в США VAERS, приём и регистрация случаев должны вестись постоянно, не только документально, но даже по телефонному звонку от любого пострадавшего или его родственника.

4. В СМИ необходимо перестать пугать население России якобы эпидемиями или пандемиями. Психический террор следует прекратить и просить выступающих в прессе врачей, чтобы они чётко указывали в каждом своём выступлении на разницу между вирусоносительством и болезнью, а не нагнетать обстановку, выдавая вирусоносительство за болезнь. Специалистам нужно обратить внимание на терминологию. Не бывает вакцин против гриппа, папиломавируса, коронавируса и т.д. Существует прививка по поводу или в отношении вируса, его «генетического облака», с целью вызвать иммунный ответ на некоторые антигенные детерминанты квазивида, предположительно могущие стать иммунодоминантными у отдельных индивидов, но не у всего населения страны.

5. Масконошение здоровых лиц навязывать нет необходимости, чтобы не было отрицательных последствий гипоксии с учащением ОРВИ. Советовать масконошение в общественных местах только больным вирусовыделителям, как всегда было ранее в здравомысленные времена.

6. В медицинских передачах СМИ обязать редакции совместить одновременно положительные рекомендации приёма медицинских препаратов и отрицательные отзывы на них из расчёта

50/50% эфирного времени. Это антитезис агрессивной рекламе и зомбированию, вовлекающих внушаемых людей в сферу приёма токсичных синтетических средств, побочные эффекты которых подробно прописаны в аннотациях к лекарствам.

7. Отменить обязательность клинических и методических рекомендаций МЗ РФ, учитывая, что только по лечению простуды их уже более 18. Постоянно меняющиеся рекомендации означают полное неумение лечить простуду и прочие болезни создателями этих рекомендаций. Тем более, что они признаются в этом сами, прописывая методы назначений препаратов off label. Не могут быть обязательными рекомендации свободных ничем не ограниченных назначений off label. Закон о временных рекомендациях в прописанной неопределенности невозможен для адекватного контроля органами прокурорского надзора.

8. Создать полноценную диагностику ОРВИ по всем канонам иммунологии и вирусологии, так как тестовая система не отражает объективного диагноза. Это дорого, в этом нет необходимости, так как все ОРВИ и грипп лечатся одинаково. Но желающие разобраться найдут средства, чтобы уточнить свой диагноз. Просить врачей указывать в диагнозе все вирусно-бактериальные составляющие микст-инфекции, не привязывая простуду к одному возбудителю, либо писать в диагнозе: возможно грипп, не исключается коронавирус и т.д. Мы только что были свидетелями, когда по данным компьютерной томографии выставлялся диагноз коронавирусного ОРЗ, хотя это нередко был парацетамоловый пневмонит с характерными изменениями в виде «матового стекла», либо другие интерстициальные пневмонии (пневмониты).

9. Отменить обязательность МКБ-10 и прочих зарубежных регуляторов отечественной медицины. Шифрование по МКБ производит оцифрованных врачей, не умеющих мыслить кли-

нически, однако выписывающих рецепты для покупки лекарств. Вернуть диагнозы, применявшиеся ранее, более адекватно отражающие этиологию и патогенез болезней. Как пример можно привести запрещённый ныне диагноз дисбактериоз, которым страдают миллионы людей.

10. Разрешить обучение врачей по личному договору с физическими лицами из профессорско-преподавательского состава без посредников. Обеспечить свободный выбор каждым врачом, желающим обучиться по специальности у избранного наставника, независимо от трудового положения учителя, работающего или пенсионера. Работа врачом несколько десятилетий, либо защита диссертации оставляет неизгладимый отпечаток бесценного медицинского опыта, который может и должен стать достоянием других врачей. Разработать сетку баллов НМО в соответствии с научным званием и запретить всякое регулирование извне отношений врача и обучающего наставника. Врачи сами выберут те области знаний, где у каждого из них белые пятна. Извне определить, где провалы в знаниях каждого специалиста, невозможно. Чиновники не могут знать медицины, они всегда не практикующие лечебное дело администраторы. Кроме того, обнаружатся по-настоящему уважаемые специалисты, у которых захочет учиться большинство врачей.

11. Вернуть принципы советской медицины взамен западной страховой. Коммерческий подход исключает принцип охраны здоровья, и при нём невозможна профилактика болезней. Страдающий пациент не может служить источником выгоды, если только он сам, по своей воле, не обращается в любую коммерческую медицинскую организацию. Кроме того, финансовый подход, по своей сути, вызывает множество диспропорций. Обнаружился недостаток средств для неотложной помощи пострадавшим, хотя это главная цель здравоохранения любой страны.

12. Для адекватной врачебной помощи требуется вернуть объективный научный подход во все отрасли медицинских знаний. Учитывая сегодняшнее разочарование общества, необходимо возвращение принципа охраны здоровья вместо доминирующего коммерческого интереса некоторых групп заинтересованных лиц. Если говорить об образе будущего, ради наших детей и внуков можно полагать целью строить общество справедливости и взаимной заботы, основанном на евангельском принципе «Итак во всём, как хотите чтобы с вами поступали люди, так поступайте и вы с ними, ибо в этом закон и пророки» Мф.7:12.

Рецензия на работу «Противовирусная защита» автора А.А. Алифанова

В представленной работе раскрыта весьма актуальная для практической медицины тема, о противовирусной защите нашего организма. А.А. Алифанов очень доступно, подробно и обоснованно раскрывает основные иммунологические механизмы защиты макроорганизма, воспроизводит реальный ход иммунологических событий. При этом автор, обращаясь к вопросам патогенеза заболевания, справедливо указывает, что без учёта саногенеза, заложенного природой, невозможен эффективный выбор стратегии терапии и её профилактики.

С современных позиций рассматривается значимость микробиома – основного органа защиты человека. Известно, что 85% иммунных клеток находится в кишечнике, где живёт большое кол-во бактерий, вирусов, грибов, архебактерий, гельминтов, простейших и т.д. Практически, кишечник связан со всеми органами и тканями, образуя оси кишечник-мозг, кишечник-легкие и др.

В связи с длительным применением антибиотиков и других химических средств, недоброкачественных продуктов, содержащих пестициды, гормоны и т.д., а так же под влиянием внешней среды у человека изменился микробиом: исчезли некоторые полезные микробы (например стрептококк), производящие нужные, в частности, тромболитические вещества, предупреждающие развитие тромбоза. Поэтому важно сберечь микробиом, по возможности исключив вредные воздействия, в т.ч. антибиотиков, химических веществ и др.

Важным является разбор автором повреждений барьеров противовирусной защиты часто используемыми средствами, в т.ч. сосудосуживающими, антибактериальными, интраназальными, противоаллергическими, гормональными и антисептическими,

а так же веществами, блокирующими слизисто-ресничное очищение (водные растворы гипертонические, кислые и щелочные).

Особое внимание автор уделяет механизмам повышения температуры, а так же влиянию на них жаропонижающих средств, в т.ч. из группы НПВС, которые подавляют синтез простагландинов. В каждом разделе автор указывает на возможную замену вышеописанных препаратов на фитопрепараты, обосновывая механизм их действия в свете доказательной медицины. Автор использует более 400 публикаций и баз данных, в основном опубликованных за последние годы.

Рассматривая механизмы клеточного иммунитета, как последовательность иммунных событий во времени, автор указывает на необходимость коррекции лечения на каждом этапе, используя в т.ч. фитотерапию.

Очень важен раздел, касающийся антимикробных пептидов (АМП), база которых в настоящее время значительно расширилась (до 1393 антимикробных, 103 противовирусных и 553 противогрибковых). Описанный механизм их действия, хотя и сложен, но вполне доступен для понимания. Обсуждается вопрос возможности замены препаратов, обладающих подавляющим действием на АМП (гормонов, мочегонных средств, статинов) на фитопрепараты, с указанием доз и схем их применения.

Часто болеющим детям, автор предлагает использовать фитопрепараты, с учётом механизма действия БАВ растений на патогенетические звенья, на любом этапе заболевания, что, безусловно, значительно поможет врачу.

Автор обсуждает вопросы, касающиеся вирусоносительства. Есть мнение вирусологов о том, что вирусы (в т.ч. герпес-вирусы), являющиеся частью нашего микробиома, нам необходимы, т.к., влияя на иммунную систему, адаптируют человека к внешней среде. Однако, известно об участии этих вирусов в повреждении

эндотелия сосудов и развитии атеросклероза, что требует постоянного контроля их активации, и использования фитотерапии.

Отдельный раздел, посвящённый вакцинопрофилактике, интересен и требует дальнейшего изучения. Тем более, что, на фоне продолжающейся ОРВИ и пандемии COVID-19, всё чаще наблюдаются микст-инфекции (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные), требующие определения стратегии терапии и профилактики.

С выводами, о сложившейся в медицине современной ситуации, можно согласиться. Методические клинические рекомендации, которые должен выполнять беспрекословно врач (иначе будет наказан), в какой-то мере лишают его возможности проявить инициативу, в т.ч. применить другие препараты (например, фитопрепараты).

Пришло время обратить внимания на более глубокие знания по фитотерапии и широкое их использование, поэтому настоящая работа весьма своевременна и может быть настольной книгой наших медиков.

ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования МЗ РФ,
кафедра инфекционных болезней,
профессор, доктор медицинских наук
Погорельская Лидия Васильевна.
Академик МААНОИ
(Международной Академии Авторов Научных Открытий
и Изобретений)

Послесловие, или весомый аргумент в пользу фитотерапии

Микробиом человека, иммунодефицитные состояния и эндогенная инфекция

С экологических позиций человек представляет собой сложную систему, состоящую из макроскопического (человеческое тело) и микроскопического (микробиом) компонентов. Микробиом человека – это собирательное название микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов и др.), находящихся в симбиозе с организмом хозяина и представляющего собой совокупность геномов всех его микроорганизмов. Бактером и виром – совокупность бактерий и вирусов соответственно, входящих в состав микробиома. Данная «надорганизменная» конструкция сформировалась в процессе длительной совместной эволюции предков человека и соответствующих групп микроорганизмов. Именно этим обстоятельством объясняется теснейшая взаимосвязь сообщества симбиотических микроорганизмов и организма-хозяина.

Было установлено, что связанный с человеком микробиом состоит из не менее чем 40 000 бактериальных штаммов в 1800 родах, которые содержат до 10 млн отличающихся от человека генов. Число микробных клеток, колонизирующих организм человека, достигает 10^{14}, то есть больше собственных клеток человека. Суммарная масса бактерий, находящихся в биотопах человека, превышает 1,2 кг, причём максимальное их количество ассоциировано с желудочно-кишечным трактом – около 1000 гр, и кожными покровами – около 200 гр. Современное описание микробиома как генетического сообщества микроорганизмов человека принадлежит нобелевскому лауреату Джошуа Ледербергу и рассматривается как единый организм с индивидуальными генетически признаками.

В индивидуальном развитии человека микробное сообщество начинает формироваться ещё на этапе внутриутробного развития, подвергается изменению во время родов и после рождения путем постепенного заселения различных биотопов новыми микроорганизмами и изменением исходного их видового состава. Хотелось бы обратить внимание, что биотопом или «местом жизни» (от греч.: bióte – жизнь и tópos – место) в микроэкологии принято считать участок слизистой оболочки, кожи или орган организма хозяина с однотипными условиями существования для заселяющих его микроорганизмов. Каждому биотопу соответствует свой микробиоценоз (от греч. bióte – жизнь и koinós – общий) как совокупность разных видов микроорганизмов его населяющих и характеризующихся определенными взаимоотношениями между собой, приспособленностью к данным условиям обитания, сложившихся в ходе эволюции. Биотоп и биоценоз вместе образуют экосистему; соответственно биотоп и микробиоценоз – микроэкосистему.

В представителей человеческой популяции можно выделить микробиоценозы следующих основных биотопов: гастро-интестинального (кишечного), назо-фарингеального (носовой, ротовой полости и парадонта), урогенитального (женского и мужского), кожных покровов и бронхо-лёгочного.

Наиболее заселённым и разнообразным по видовому составу является биотоп толстого кишечника, в котором сосредоточено около 60% микрофлоры человека, 15-16% микроорганизмов находятся в ротоглотке, 15-20% микробных популяций населяют кожные покровы, в вагинальном биотопе женщин содержится около 9-10% микробиоты.

В любом микробиоценозе микрофлору можно разделить на две группы: 1) постоянную (автохтонную, резидентную) – она составляет около 99% от всей популяции и 2) транзиторную (аллохтон-

ную, случайную) – <1%. В первой группе преобладают представители облигатной (обязательной, основной, индигенной) микрофлоры, которые являются мутуалистами/комменсалами или нормофлорой. Вторая группа представлена факультативной (необязательной, дополнительной) микрофлорой, представители которой являются условными патогенами.

Все микроорганизмы, обитающие в том или ином биотопе, находятся между собой в сложных симбиотических взаимоотношениях, связанных с синтезом различных факторов адаптации и антагонистической активности в ассоциации с определенными трофическими цепями. При этом микроорганизмы каждого вида занимают в этой цепи определенное место, обозначаемое термином экологическая ниша, который отражает функциональную роль каждого вида в данной экосистеме. При этом симбионтные микроорганизмы, колонизирующие пристеночную зону слизистых оболочек, организованы в сообщества, получившие название биопленок. Под бактериальной биопленкой подразумевают микробное сообщество, в котором адсорбированные на поверхности и друг к другу бактериальные клетки заключены в матрицу внеклеточных полимерных субстанций, продуцируемых микроорганизмами в соответствии с уровнем развития популяции и условиями траскрипции генов. Формирование бактериальной биопленки способствует выживанию микроорганизмов в определенном биотопе организма хозяина и зависит от их регуляторной системы, обозначенной как QS (Quorum Sensing – чувство кворума). Бактерии защищены комплексом оригинальных поверхностных структур, объединяющих все клетки в единую систему, при этом эти же структуры обеспечивают контакт с внешней средой, как отдельных клеток, так и бактериального сообщества в целом. Следует отметить, что структура, находящаяся с наружной стороны биопленки - поверхностная пленка, одновременно

выполняет и защитную, и объединяющую микробное сообщество функции. Основным элементом поверхностной пленки является трехслойная мембрана, ультратонкое строение которой соответствует универсальной плазматической мембране. Поверхностная пленка, наряду с трехслойной мембраной, включает дополнительные структуры в виде аморфных полисахаридных слоев, образующихся с внутренней или с внешней, а в некоторых случаях, и с обеих сторон одновременно. Выявлено экранирование бактериальных клеток в биопленке полисахаридными слоями межклеточного матрикса, заполняющими толщу компактного микробного сообщества.

Микробиота играет фундаментальную роль в индукции, тренировке и функционировании иммунной системы хозяина. В свою очередь, иммунная система в значительной степени развивалась как средство для поддержания симбиотических отношений хозяина с этими очень разнообразными и развивающимися микробами. При оптимальной работе этот альянс («иммунная система-микробиота») позволяет индуцировать защитные реакции на патогены и поддерживать регуляторные пути, участвующие в поддержании толерантности к безвредным антигенам.

Результаты научных исследований последних лет установили взаимосвязь микробиоценозов разных биотопов по механизму бактериальной транслокации, который представляет собой прохождение бактерий и их токсинов (в данном случае речь идёт о ЛПС грамотрицательных бактерий) через слизистый барьер любого биотопа (наиболее изучен – кишечный) в кровоток и/или лимфоток. Транслокация микробиоты из своего биотопа в другие биотопы гематогенно и лимфогенно может происходить как при отсутствии эндогенной инфекции (физиологическая бактериемия и эндотоксинемия), так и при развитии эндогенной инфекции

в том или ином биотопе при воздействии пусковых (триггерных) факторов. Наиболее частыми источниками бактериальных патогенов является ротоглотка и желудочно-кишечный тракт, которые играют ключевую роль в модификации микробиоты дыхательных путей, мочевыделительной системы, репродуктивной системы вне беременности, а при беременности – в формировании плацентарного микробиома.

Данный процесс в определенных количествах присутствует всегда. Нарушение баланса поступления и элиминации вызывает как минимум сочетание трёх таких факторов, как увеличение проницаемости слизистой, неконтролируемый рост микрофлоры, изменение ее нормального состава (дисбактериоз) и нарушение местного иммунитета. Известные три пути бактериальной транслокации через слизистую оболочку (на модели кишечного биотопа) в кровь и лимфу: 1) прямой отбор проб люминальных бактерий дендритными клетками, локализованными между эпителиальными клетками; 2) проникновение бактерий через повреждённый эпителий при дисфункции кишечного барьера (из-за патологических процессов); 3) активный перенос потенциальных патогенов М-клетками к пейеровым бляшкам, где обеспечивается их доступ к антиген-презентирующим клеткам.

Таким образом, естественная микрофлора тела является одним из первых барьеров, обеспечивающих неспецифическую резистентность и гомеостаз внутренней среды организма. Дисбиоз (дисбактериоз) характеризуется отклонениями в составе микробиоценоза, существенно выходящими за пределы физиологической нормы.

При формировании эндогенной инфекции в одном отдельно взятом или одновременно нескольких биотопах создаются предпосылки для существенного усиления транслокации бактерий

Этапность формирования эндогенной инфекции (ЭИ) в биотопах.

Примечания: *местная, негенерализованная ЭИ; **генерализованная ЭИ; ОАА – отягощённый акушерский анамнез; ОГА – отягощённый гинекологический анамнез.

и эндотоксинемии, присутствующих в физиологических условиях. В свою очередь, транслокация потенциальных патогенов и эндотоксинемия являются существенными патогенетическими факторами в патогенезе эндогенной инфекции.

Этапность формирования эндогенной инфекции в репродуктивной системе женщины представлена на рисунке.

На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов в основных биотопах (в кишечнике и/или вагине) формируется дисбиотический процесс (дисбиоз кишечника и/или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробов или аэробов), сопровождающийся снижением количества облигатной микробиоты. Он может ограничиваться бактери-

емией и антигенемией в результате чрезмерного (надпорогового) накопления факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры. В дальнейшем могут развиваться воспалительные очаги сначала в пределах одной системы (пищеварительной и/или репродуктивной), а затем (по механизму бактериальной и эндотоксиновой транслокации из соответствующего биотопа) могут возникать генерализованные формы с появлением воспалительных очагов за пределами первичного биотопа (вплоть до сепсиса). При этом может отсутствовать размножение и определение бактерий в крови из-за наличия дормантных (некультивируемых) их форм, находящихся в клеточных элементах крови.

Таким образом, в обобщённом виде эндогенные инфекции можно представить как неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания – биотопах (например, в урогенитальном тракте), либо в органах других систем, что сопровождается развитием дисбиотического процесса и воспалительной реакции локального и/или системного характера.

В зависимости от преобладания в половых путях той или иной условно-патогенной микрофлоры, можно выделить: 1) урогенитальный анаэробиоз (в основе – анаэробный дисбактериоз влагалища); 2) урогенитальный кандидоз или вульвовагинальный кандидоз (в основе – кандидозный дисбиоз влагалища); 3) урогенитальный аэробиоз (в основе – аэробный дисбактериоз влагалища); 4) урогенитальный микоплазмоз (урогенитальная микоплазменная инфекция); 5) аногенитальная герпесвирусная инфекция (вызванная вирусом простого герпеса 1 и 2 типов).

Основные эндогенные и экзогенные триггерные (пусковые) факторы, формирующие эндогенную инфекцию в одном отдельно взятом биотопе или одновременно в нескольких биотопах представлены в таблице.

ЭНДОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ*
Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и абортов.
Нарушение в системе общего и местного иммунитета без воздействия внешних факторов
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счёт индукции профага в нормофлоре при лизогении.
Транслокация бактерий и их эндотоксинов из другого биотопа
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой биотопа.
ЭКЗОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ*
Терапия антибиотиками, цитостатиками, гормональными препаратами, другими иммуносупрессивными лекарственными препаратами, лучевая терапия (ятрогенные факторы).
Пищевые отравления, попадание патогенов в соответствующие биотопы извне (с пищей, во время половой жизни).
Изменение оптимальной для нормофлоры биотопа pH среды
Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе облучения).
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание, гипервитаминозы).
Пороки развития и анатомические деформации органов (в том числе в результате хирургических вмешательств).

*наиболее значимые и нами обсуждаемые выделены жирным шрифтом

Хотелось бы обратить внимание на большую группу ятрогенных медикаментозных воздействий, которую достаточно подробно описал уважаемый Александр Александрович Алифанов – автор данной книги. В первую очередь это неоправданное применение антибактериальных препаратов, антисептиков, гормональных препаратов (особенно глюкокортикоидов), парацетамола, других жаропонижающих средств из группы НПВС, назначение неадекватных доз препарата витамина Д, приводящего к гипервитаминозу, создание масочной гипоксии верхних дыхательных путей и многие другие ятрогенные воздействия, которые посредством ослабления иммунорезистентности могут запускать или усугублять уже возникший инфекционный процесс (эндогенную инфекцию) и приводить к необратимым последствиям.

Неоправданное назначение многих лекарственных препаратов без знания их фармакокинетики и без учёта возможных побочных эффектов нередко приводят к угнетению всех звеньев системы иммунитета: 1) неспецифической резистентности (врождённого иммунитета): биологических барьеров, гуморальных факторов, клеточных факторов (в т.ч. фагоцитоза); 2) специфической резистентности (приобретённого или адаптивного иммунитета): клеточного (Th1-типа) – цитотоксического и воспалительного, обеспечивающего элиминацию внутриклеточных патогенов и гуморального (Th2-типа), направленного на удаление внеклеточных патогенов, а также 3) мукозального иммунитета.

В обобщённом виде имеющие клиническое значение патологические эффекты условно-патогенных бактерий и их антигенов при бактериемии и антигенемии (ЛПС-эндотоксинемии) при эндогенной инфекции можно представить следующим образом. Воспалительные очаги в органах системы репродукции могут

нарушить их функцию, что, в свою очередь, нередко приводит к бесплодию и невынашиванию при беременности; различные иммунопатологические эффекты, имеющие место при инфекционном процессе – к аутоиммунным реакциям и присоединению вторичной (в т.ч. эндогенной) инфекции; хромосомные абберации при беременности – к нарушению эмбриогенеза; антиапоптозный эффект (имеющийся у некоторых патогенов) – к опухолевой трансформации.

В связи с вышесказанным при назначении терапевтических схем необходимо учитывать влияние используемых синтетических препаратов на иммунный статус с целью предотвращения иммуносупрессии и возникновения эндогенной инфекции со всеми её клиническими проявлениями и осложнениями. В качестве альтернативы настоятельно можно рекомендовать использование фитотерапию с учётом доказанных её многочисленных достоинств, которыми она обладает. По данным авторитетных многочисленных профессиональных источников (в т.ч. Медицины Израиля – https://isramedinfo.ru), достоинствами фитотерапии являются прежде всего: 1) экологическая безопасность растений; 2) мягкое лечебное воздействие; 3) даже после прекращения приёма фитопрепаратов сохраняется их длительное воздействие; 4) травяные сборы применяются в качестве отваров, настоев, компрессов, а ещё в форме таблетированных прессованных лекарств; 5) совместимость со многими синтетическими лекарственными препаратами (при этом необходим обязательный учёт их фармакокинетики и совместимости); 6) поливалентность трав и растений, благодаря этому можно одновременно лечить несколько заболеваний; 7) простота использования и приготовления фитопрепаратов; 8) доступность травяных препаратов и сборов; 9) высокая эффективность при лечении легких форм болезней и функцио-

нальных расстройств организма; 10) общий оздоровительный эффект при употреблении некоторых видов лекарственных растений, которые активизируют защитные силы организма; 11) возможность замены непереносимого растительного ингредиента в травяном сборе на компонент схожего воздействия.

Рищук Сергей Владимирович
доктор медицинских наук,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России.
Врач-эндокринолог, акушер-гинеколог

Словарь медицинских терминов

Агранулоцитоз – снижение количества гранулоцитов, нейтрофилов
Агрегирование – объединение нескольких элементов в единое целое
Адгезия – слипание
Адреноблокаторы – вещества, блокирующие действие адреналина
Адреномиметики – вещества действующие подобно адреналину
Алиментарный (лат. alimentum – пища, питание) через желудок
Аллопатия – лечение ненатуральными чужеродными организму средствами (фармакотерапия)
Амбивалентность – противоположность, противоречивость
Абдоминальные – в животе
Анаэробное – в отсутствии кислорода
Ангиопатия – сосудистые нарушения
Анемия – малокровие
Ангиопротекторы – лекарства и вещества, защищающие сосуды
Антиоксиданты – вещества, препятствующие повреждению клеток агрессивными атомами кислорода (oxygenium-кислород), свободными радикалами
Антиагреганты – вещества препятствующие сгущению (агрегации) крови
Антигены – чужеродные вещества, иногда так называют микроорганизмы или их части
Антигипоксанты – вещества препятствующие развитию кислородной недостаточности и дающие энергию
Антитела – белки иммуноглобулины, которые могут связать антигены
Апоптоз – запрограммированная (естественная) смерть клетки
Артрит – воспаление сустава
Артроз – изменения сустава обменного характера

Аутоиммунный – процесс повреждения организма своим собственным иммунитетом

Ацидоз – закисление

Афферентный – приносящий

Аэробное – в присутствии кислорода

Базальный – у основания, по месту закрепления

Васкулит – воспаление сосудов

Везикула – пузырёк

Гепатопротекторы – защищающие печень

Герц – частота колебаний в секунду

Гидроксил – OH

Гидролиз – разложение какого-либо вещества с помощью воды

Гипервитаминоз – избыток витаминов

Гиперлипидемия – повышение жиров в составе крови, чаще имеется в виду холестерин

Гипертония – высокое артериальное давление

Гиповитаминоз – недостаток витаминов

Гипокалиемия – мало калия в крови

Гипоксия – кислородная недостаточность

Гиполипидемический – снижающий жиры крови, чаще холестерин

Гипомагниемия – мало магния в крови

Гипотиреоз – пониженная функция щитовидной железы

Гликоген – форма хранения молекул глюкозы, запас

Деградация – распад, разрушение, упадок

Денатурация – лишение натуры, естества, распад, разложение на отдельные элементы

Детерминанта – причина, приводящая к определённому результату

Диурез – выделение мочи

Диуретики – мочегонные.

Диффузия – проникновение, диффундирует – проникает

Иккосома – тельце, удерживающее чужеродный антиген для иммунной памяти

Иммунодепрессия – подавление иммунитета

Иммуносупрессия – понижение иммунитета

Иммунопротекция – защита и восстановление иммунитета

Ингибиторы протонной помпы – омепразол и прочие на «зол» противокислотные средства

Ингибиция – приостановка, замедление

Индукция – наведение, выведение

Инсоляция – солнечное облучение.

Интернализация – вворачивание мембраны внутрь

Инфламмасома – белковый комплекс, уничтожающий чужеродные структуры по каспазному пути

Ишемия – малокровие

Кавеола – ямка, впячивание внутрь

Кардиомиоцит – клетка сердечной мышцы

Карцинома – раковая опухоль

Квазивиды – популяции изменчивых вирусов; набор нескольких линий, которые в СМИ выдаются за один вид вируса

Киллеры – убийцы

Клонирование – воспроизведение какого-либо объекта, точной копии

Компартамент – отдел клетки, органа, в котором идут превращения веществ

Комплемент – система иммунных белков, уничтожающая чужеродные антигены

Конфигурация – неизменная пространственная структура молекулы

Конформация – меняющаяся пространственная структура молекулы

Лейкопения – снижение количества лейкоцитов

Лиганд – молекула, выполняющая функцию ключа, запускающего преобразования

Лизосомы – агрессивные клеточные органеллы, которые осуществляют лизис, распад и переваривание веществ и частичек при попадании их внутрь клетки

Лихорадка – повышенная температура тела

Макрофаги – большие пожиратели, заглатывающие чужеродные элементы, происходящие из моноцитов

Микрофаги – нейтрофилы

Метаболиты – вещества промежуточных химических реакций в организме

Метаболон – группа взаимно реагирующих веществ и реакций превращения в одном отделе клетки

Метаплазия – замещение нормальных клеток на патологические

Микробиота – индивидуальный набор микроорганизмов, сосуществующий с макроорганизмом в симбиозе

Миопатия – поражение мышц, хотя часто показывает лишь слабость, но может быть симптомом грозного рабдомиолиза

Митохондрии – органеллы клеток, синтезирующие, накапливающие и отдающие энергию

Мукозопротекторы – защищающие и восстанавливающие слизистые оболочки

Назальный – носовой

Некроз – отмирание, омертвение

Нефропротекторы – защищающие и восстанавливающие почки

Нефросклероз – замещение почечной ткани соединительной тканью (рубцами) с ухудшением функции органа

Нозология – наука о болезнях, классификация болезней

Опсонизация – помечивание объектов, «чёрная метка»

Паратоп – щель, полость, в которую входит подобный эпитоп

Париетальные клетки – клетки стенки, чаще желудка

Перфорин – продырявливающий белок
Пирогены – вещества, повышающие температуру
Пироптоз – «огненная смерть», интенсивная иммунная реакция
Подагра – воспаление суставов из-за отложения мочевой кислоты
Полипрагмазия – многосмешение лекарств с непредсказуемыми результатами
Полиморфный – разной формы
Презентация – представление
Протеинурия – белок в моче
Протон – водород H+
Рабдомиолиз – разрушение мышечных клеток лекарствами, высвободив-шийся мышечный белок миоглобин «застревает» при почечной фильтрации, поражаются почки вплоть до летального исхода
Рафты – плоты
Регенерация – восстановление целостности
Регургитация – срыгивание
Репликация – повторение, копирование, самовоспроизведение
Реполяризация – возвращение электрической разности потенциалов необходимое для следующего сокращения мышц
Рециркуляция – многократное возвращение на место
Рибосомы – органеллы клетки, предоставляющие рибонулеиновую кислоту в качестве генного материала для копирования при синтезе белка
Сатурация – насыщение
Секреция – выделение клеткой химических веществ
Симбиоз – совместное проживание
Синапс – место контакта между двумя клетками для взаимодействия
Синтез – способ собрать целое из функциональных частей
Склероз – замещение ткани органа соединительной тканью (например, рубцы) с потерей функции органа

Стаз – остановка

Статины – объявлены продляющими жизнь лекарства, приостанавливающие работу ферментов печени (ингибиторы)

Субстанция – вещество

Терминальный – конечный

Толерантность к глюкозе – устойчивость организма к нагрузке сахарами (глюкозой)

Тромбоциты – кровяные тельца, которые спешат с кровотоком к месту ранения, сгущают кровь в обрывках сосудов, образуют плотный тромб и препятствуют полному вытеканию крови

Тромбоз – перекрытие сосуда тромбом, кровяным сгустком

Тропное – склонное в чему-либо

Урология – наука о мочевыделительной системе

Фибротическая трансформация – замещение ткани органа соединительной тканью (пример–рубец), в результате чего ткань органа теряет свою функциональную способность

Хелперы – помощники

Цитокины – молекулы, передающие сигналы

Цитолиз – разрушение клетки

Цитоплазма – внутриклеточная жидкость, в которой плавают все клеточные органеллы

Цитотоксичность – разрушение клетки

Шапероны – белки теплового шока

Экзотоксины – токсические вещества снаружи чего-либо

Экскреция – выделение продуктов химических превращений (метаболитов) из организма

Экспрессия – синтез

Элиминация – выведение, удаление

Эндотоксины – токсические вещества внутри чего-либо

Эндоцитоз – попадание вещества внутрь клетки

Энтеропротекторы – защищающие и воссанавливающие кишечник

Эпителиоцит – клетка эпителия

Эпитоп – выступ, ключ, открывающий серию биохимических реакций после вхождения в подобный ему паратоп

Этиология – причина

Эфферентный – выносящий

in vivo – в живом организме

in vitro – в пробирке

off label – не по показаниям, прописанным в аннотации, «от фонаря»

Список сокращений

АГ – антиген(ы)
АДФ – аденозиндифосфорная кислота
АИД – фермент разрушения activation-induced citidine deaminase
АКДС – анатоксин коклюшно-дифтерийно-столбнячный
АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность
АМФ – аденозинмонофосфорная кислота
АПК – антигенпредставляющая клетка
АТ – антитело (а)
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АФК – активные формы кислорода
БТШ – белки теплового шока
БЦЖ – туберкулёзная вакцина
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ – вирус папилломы человека, паппилломавирус
ГДФ – гуанозиндифосфорная кислота
ГКГ – главный комплекс гистосовместимости
ГМФ – гуанозинмонофосфорная кислота
ГТФ – гуанозинтрифосфорная кислота
ДК – дендритные клетки
ДНК – дезоксирибонуклеиновя кислота, хранилище наследственной информации
ЕКК – естественные киллерные клетки (NK)
ИД – иммунодефицит
ИГ – иммуноглобулин (ы)
ИК – иммунные комплекс(ы)
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ИЛ – интерлейкин

ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
КР МЗ РФ – клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, «вымывающие» холестерин
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАК – мембраноатакующий комплекс (комплемента)
МАЛТ – мукозально-ассоциированная лимфоидная ткань
МГКГ – молекулы главного комплекса гистосовместимости
Мк, мкм – микроны, микрометры – 1/1000000 метра
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НАДФ – никотинамидаденидинуклеотидфосфат
НАЛТ – назально-ассоциированная лимфоидная ткань
НВЛ, NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки, neutrophil extracellular traps
НИИ – научно-исследовательский институт
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
Нм – нанометры
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ОРР – образ-распознающие рецепторы
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РПВ – растения противовирусные
РНК – рибонуклеиновая кислота
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СК – система комплемента
СКВ – системная красная волчанка
СРБ – С-реактивный белок

ТГЭ – трансмиссивный гастроэнтерит
ТКР (TCR) – Т-клеточный рецептор
ТПР – толл-подобные рецепторы
ТТГ – тиреотропный гормон
ФНОα – фактор некроза опухолей альфа
ФНОβ – фактор некроза опухолей бета или лимфотоксин
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
СПИД – синдром приобретённого иммунодефицита
СРБ – С- реактивный белок
УВЧ – ультравысокая частота
УЗИ – ультразвуковая диагностика
ФНО – фактор некроза опухолей
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – фермент циклооксигеназа
цАМФ – циклическая аденозинмонофосфорная кислота
ЧБД – часто болеющие дети
ADE – антителозависимое усиление инфекции
BCR – В-клеточный рецептор
CD – кластер дифференцировки, cluster of differentiation
CR – рецептор для белков системы комплемента, complement receptor
CXC – хемокины, сигнальные привлекающие молекулы
CCR, CXCR – рецепторы для хемокинов, chemokine receptors
DAMP – молекулярные образы повреждения, Damage-associated molecular patterns
FcγR – рецепторы на клетках связывают «ножку» Fc антитела-иммуноглобулина IgG
FDC фолликулярные дендритные клетки, follicular dendritic cells
H1N1 – штамм вируса гриппа
HBV – гепатита В вирус
HLA – система человеческих лейкоцитарных антигенов, Human

Leukocyte Antigens

HERV – человеческие эндогенные ретровирусы, human endogenous retroviruses

HSPG – гепарансульфатпротеогликан

IgA, IgD, IgE, IgG, IgM – иммуноглобулины-антитела A, D, E, G, M

IL – интерлейкины, группа сигнальных белков-цитокинов

ICAM – молекула межклеточного слипания, intercellular adhesion molecule

ITAM – тип актива

G-белки, gp, – посредники, мессенджеры, передающие трансмембранные импульсы

MALT мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань, mucosa-associated lymphoid tissue

MHC – главный комплекс гистосовместимости или Major hystocompatibility complex

NK – натуральные киллеры, естественные киллеры

NKT – клетки Natural killer T cells или естественные киллерные Т-клетки

NLRP – комплекс белков, запускающий каспазный путь уничтожения структур

NOX – ферментный комплекс NADF, НАДФ, никотинамидаденидинуклеотидфосфата

PAMP – молекулярные образы патогенов, Pathogen -associated molecular patterns

P-450 – фермент в печени

PRRs – образ-распознающие рецепторы, pattern recognition receprors

Ptx – пентраксин

TCR – Т-клеточный рецептор

TLR – Toll-like рецепторы

PGE – простагландин E
SARS-CoV-2 – группа коронавирусов различных штаммов
shCoVs – штаммы коронавирусов
sIgA – секреторные иммуноглобулины A
SNARE – белки слияния
SR – рецептор-мусорщик, scavenger receptor
VAERS – Система регистрации сообщений об осложнениях при вакцинации, Vaccine Adverse Event Reporting System
VDR – рецептор витамина Д, vitamin D receptor

А.А. Алифанов

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЗАЩИТА

Беседы
на Православном радио Санкт-Петербурга
доктора
Александра Александровича
Алифанова

Сайт: Русский православный медицинский проект rpmp.ru
Электронная почта: aa@rpmp.ru

Православное радио Санкт-Петербурга.
Завод АТИ, ул. Цветочная 16, Санкт-Петербург. https://sprusk.spb.ru/

Подписано в печать 28.03.2024. Формат 60x90 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 20,75. Тираж 500 экз. Заказ №4011
Отпечатано в типографии «Контраст»
192171, Санкт-Петербург,
Железнодорожный пр.д.20, лит.А, пом. 6
E-mail: ooocontrast@yandex.ru