

Роль регенерации в развитии десенсибилизации и иммунологической толерантности

А.В. Печерский¹, В.И. Печерский, В.Н. Вильянинов²,

О.В. Печерская¹, В.Ф. Семиглазов³

¹Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия. ²Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия. ³НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия.

электронный адрес: a_pechersky@mail.ru

Резюме

Антигены групп крови и тканеспецифичные антигены, а также пептидные копии тканеспецифичных антигенов, связанные с димерами МНС I класса, образуют уникальный антигенный код каждого индивида, на основании которого иммунная система отличает свои антигены от чужих. Ввиду общности филогенетического развития микроорганизмы экспрессируют антигены, сходные с антигенами групп крови (AB0 и других), а также с тканеспецифичными аутоантигенами. Иммунный ответ на перекрёстные микробные антигены является одной из причин развития аутоиммунных заболеваний. Т-хелперы (Th) могут переключать клеточный иммунный ответ на гуморальный и наоборот – переключать гуморальный иммунный ответ на клеточный. Участие Т-хелперов (Th) в регенерации может быть использовано для десенсибилизации – для переключения активизации цитотоксических Т-клеток и В-клеток на образование тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток, участвующих в регенерации тканей, к антигенам которых сформировалась гиперчувствительность иммунной системы. Формирование химеризма через трансфузию аллогенных плюрипотентных стволовых клеток в составе моноклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 18-23 лет, имеющих одинаковые с реципиентами группы крови и

пол (RF patent number 2350340), приводит к развитию у реципиентов иммунологической толерантности к тканеспецифичным антигенам гистосовместимости доноров. Проведение десенсибилизации и формирование иммунологической толерантности являются альтернативой применения иммуносупрессивной терапии в ревматологии и трансплантологии.

Keywords: группы крови, тканеспецифичные антигены гистосовместимости, врождённый и приобретённый иммунитет, плюрипотентные стволовые клетки, регенерация, десенсибилизация, иммунологическая толерантность.

Введение

Антигены групп крови и тканеспецифичные антигены, а также пептидные копии тканеспецифичных антигенов, связанные с димерами МНС I класса, образуют уникальный антигенный код каждого индивида, на основании которого иммунная система отличает свои антигены от чужих антигенов, попавших во внутреннюю среду организма и контактирующих с его кожей или слизистыми. Антигены групп крови и тканеспецифичные антигены могут связываться с антителами, а пептидные копии аутоантигенов, связанных с димерами МНС I класса, и пептидные копии чужих антигенов, изменённых собственных антигенов, антигенов погибших старых и повреждённых клеток, связанные с димерами МНС II класса, могут взаимодействовать только с комплементарными им рецепторами, с α - и β -цепями интегринов и селектинов. Антигены, не имеющие отличий от аутоантигенов, признаются «своими», а отличающиеся от собственных антигенов – «чужими». В норме чужеродные антигены инициируют иммунный ответ, направленный на их элиминацию. Собственные клетки, несущие антигены групп крови, тканеспецифичные антигены, а также пептидные копии тканеспецифичных аутоантигенов, связанные с димерами МНС I класса, в норме, напротив, защищены от иммунных реакций, направленных на их элиминацию.

Роль Аутоантигенов в Развитии Врождённого и Приобретённого Иммунитета

Свои антигены от чужих антигенов иммунная система распознаёт, анализируя нековалентные (электростатические, водородные, гидрофобные, Ван-дер-Ваальсовы) связи, возникшие между антигенами и аминокислотными остатками комплементарных им рецепторов, α - и β - цепей интегринов и селектинов или тяжёлых (H) и лёгких цепей (L) V-доменов антител [1, 2, 3]. В качестве образцов для сравнения анализируемых антигенов используются аутоантигены, прошедшие процессинг в протеосомах эукариотических клеток. Процессинг начинается в протеосомах с ферментного расщепления аутоантигенов. Образовавшиеся фрагменты аутоантигенов (их отдельные участки) связываются нековалентными связями с белками протеосом, находящимися под управлением общих с МНС I-генов. Трёхмерные белковые молекулы протеосом, образовавшие с аутоантигенами нековалентные связи, становятся их прямыми – зеркальными копиями («слепками аутоантигенов»). Участки белков протеосом, установившие нековалентные связи с аутоантигенами, иссекаются эндопептидазами, а затем объединяются в пептидные субъединицы протеосом с 5-15 аминокислотными остатками. Данные субъединицы, ставшие зеркальной копией участков аутоантигенов, образовавших нековалентные связи, переносятся в шероховатый эндоплазматический ретикулум в качестве матрицы для синтеза пептидных копий аутоантигенов и димеров МНС I класса. На основе прямых копий аутоантигенов, способных связываться только с аутоантигенами, формируются ингибирующие клеточные рецепторы, α -цепи интегринов и селектинов макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, NK-клеток, а также α -цепи димеров МНС I и II класса, α -цепи димеров рецепторов T- и B-клеток (TCR, BCR). На основе прямых копий аутоантигенов, способных связываться только с аутоантигенами, формируются также γ -цепи димеров $\gamma\delta$ T-клеток (связывающиеся с α -цепями димеров чужих МНС I класса), лёгкие (L) цепи

V-доменов Ig M и Ig D, молекулы, разрушающие компоненты комплемента, лёгкие (L) цепи V-доменов Ig G, Ig A, Ig E. Все они служат для определения «своего». Связь аутоантигенов с данными цепями клеточных рецепторов, интегринов, селектинов или иммуноглобулинов приводит к блокированию иммунного ответа, направленного на элиминацию антигенов.

С первых – прямых копий аутоантигенов на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме создаются вторые – обратные копии аутоантигенов (подобные фотонегативам первых копий). Участки трёхмерных белковых молекул вторых (обратных) копий имеют противоположные заряды аналогичным участкам первых копий – «слепков аутоантигенов». Соответственно, вторые (обратные) копии, являясь аналогами аутоантигенов, не притягиваются, а отталкиваются аутоантигенами. Вторые – обратные копии аутоантигенов (в отличие от первых – прямых копий) из-за одинаковых зарядов связываться с аутоантигенами не могут, они способны связываться только с чужеродными антигенами. На основе аналогов вторых – обратных копий аутоантигенов формируются активирующие клеточные рецепторы, β -цепи интегринов и селектинов макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, НК-клеток, димеров МНС I класса, δ -цепи димеров $\gamma\delta$ T-клеток, тяжёлые (H) цепи V-доменов Ig M и Ig D, компоненты альтернативного пути системы комплемента (определяющие «чужое»). Например, димеры $\gamma\delta$ T-клеток без участия Т-хелперов (Th) способны связываться с β -цепями димеров молекул МНС I класса чужеродных клеток. На основе аналогов вторых – обратных копий аутоантигенов также формируются пептидные копии аутоантигенов, связанные с двумя α -цепями димеров МНС I класса.

Все перечисленные факторы врождённого иммунитета формируются на основе аутоантигенов, как их прямые или обратные копии. В этом заключается биологическое значение аутоантигенов, образующих индивидуальный антигенный код каждого человека. У эукариотических

клеток человека димеры МНС I класса формируется из двух доменов α -цепи (α_1 и α_2) [2, 3], комплементарных образованным при процессинге пептидным копиям аутоантигенов. Находящаяся под димером из двух доменов α -цепи β -цепь МНС I класса формируется из второй – обратной копии аутоантигенов, являясь «негативом» α -цепи. Соответственно, β -цепь способна образовывать нековалентные связи только с пептидными копиями чужеродных антигенов, которых не могут образовывать два домена α -цепи (способные образовывать нековалентные связи только с пептидными копиями аутоантигенов). Специфичность врождённого иммунитета определяется различием «своих» и «чужих» антигенов, а не различием определённых антигенов, осуществляемым приобретённым иммунитетом. Для врождённого иммунитета характерна широкая специфичность (охватывающая все чужеродные антигены) и низкая афинность устанавливаемых связей. Этим врождённый иммунитет отличается от приобретённого иммунитета, связи которого отличаются узкой специфичностью (к определённым антигенам) и высокой афинностью.

Каждый индивид имеет общие тканеспецифичные антигены гистосовместимости, присущие всем тканям, а также специфичные антигены отдельных тканей, появившиеся в процессе дифференцировки их клеток. Из презентуемых вместе с МНС I класса пептидов 90% являются копиями общих для большинства тканей организма антигенов, а 9% отличаются между собой, определяя антигенную специфичность отдельных тканей и клеток. На долю чужеродных антигенов приходится всего 1% [2, 4]. Различение чужеродных антигенов врождённым иммунитетом основано на выявлении их различий с общими для всех тканей аутоантигенами. Данное различение осуществляется посредством взаимодействия чужеродных антигенов с созданными на основе процессинга аутоантигенов α -, β -цепями интегринов и селектинов макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и НК-клеток, а также компонентами альтернативного пути системы комплемента, Ig M (включая агглютинины) или посредством взаимодействия α - и β -цепей

димеров чужеродных молекул МНС I класса с γ - и δ -цепями димеров $\gamma\delta$ T-клеток. Ответ врождённого иммунитета развивается на все чужеродные антигены благодаря образованию распознающих антигены молекул при двойном копировании аутоантигенов при процессинге. Данный ответ не требует образования пептидных копий определённых антигенов, связанных с димерами МНС II класса, и последующего участия Т-хелперов (Th). Ответ врождённого иммунитета обладает широкой специфичностью (ко всем чужеродным антигенам) и развивается быстрее по сравнению с ответом узкоспецифичного (к определённым антигенам) приобретённого иммунитета.

Формирование реакций приобретённого иммунитета начинается с процессинга анализируемых чужеродных антигенов, изменённых своих антигенов или антигенов собственных погибших старых или повреждённых клеток в протеосомах антигенпредставляющих клеток. После ферментного расщепления анализируемых антигенов в протеосомах образовавшиеся фрагменты антигенов (их отдельные участки) связываются нековалентными связями с белками протеосом, находящимися под управлением общих с МНС Iг-генов. Трёхмерные белковые молекулы протеосом антигенпредставляющих клеток, образовавшие нековалентные связи с чужеродными антигенами, изменёнными своими антигенами или с антигенами собственных погибших старых или повреждённых клеток, становятся их прямыми - зеркальными копиями («слепками» анализируемых антигенов). Участки белков протеосом, установившие нековалентные связи с анализируемыми антигенами, иссекаются эндопептидазами, а затем объединяются в пептидные субъединицы протеосом с 5-15 аминокислотными остатками. Данные субъединицы, ставшие зеркальными копиями участков антигенов, образовавших нековалентные связи, переносятся в шероховатый эндоплазматический ретикулум в качестве матрицы для синтеза пептидных копий антигенов и димеров молекул МНС II класса. На основе прямых копий анализируемых антигенов, способных связываться только с данными антигенами, формируются β -цепи димеров МНС II класса, β -цепи рецепторов

T- и B-клеток (TCR, BCR), тяжёлые (H) цепи V-доменов Ig G, Ig A, Ig E (определяющие «чужое»). Связь с такими образованными клеточными рецепторами, β -цепями интегринов и селектинов или с иммуноглобулинами комплементарных антигенов определяет узкоспецифичный (к определённым антигенам) ответ приобретённого иммунитета. С первых – прямых копий анализируемых антигенов на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме создаются вторые – обратные копии данных антигенов (подобные фотонегативам). Участки трёхмерных белковых молекул вторых (обратных) копий способны образовывать нековалентные связи, аналогичные связям анализируемых антигенов. Соответственно, вторые (обратные) копии, становятся аналогами анализируемых антигенов, способные устанавливать одинаковые с ними нековалентные связи. На их основе формируются пептидные копии анализируемых антигенов, которые соединяются с димерами молекул МНС II класса, замещая собой нейтральные белки-шапероны (Ii пептид, калнексин). Таким образом, антигенпредставляющие клетки наравне со всеми остальными эукариотическими клетками осуществляют процессинг аутоантигенов с экспрессией их пептидных копий вместе с димерами МНС I класса. Процессинг чужеродных антигенов, изменённых собственных антигенов, антигенов погибших старых и повреждённых собственных клеток осуществляют только антигенпредставляющие клетки, экспрессируя их пептидные копии вместе с димерами МНС II класса.

Распознавание и различение антигенов появились на ранних этапах эволюции [3] в качестве способа коммуникации между простейшими представителями живой природы, позволявшими им объединяться с подобными себе в общие колонии. Антигены стали факторами видовой и клональной идентификации простейших. Сохранение представителями отдельных колоний своей идентичности посредством противодействия носителям чужих антигенов, позволяло простейшим выживать, борясь за существование с другими колониями простейших в процессе естественного

отбора. В условиях коллективной борьбы за выживание появление специфичных антигенов идентификации у одних колоний простейших требовало появления антигенов-антагонистов у других колоний простейших, конкурировавших с ними, для их отличительной идентификации, а также требовало появления биологически активных веществ (пептидов), способных связывать чужие антигены для защиты от их носителей.

Антигены конкурентов инициировали появление антигенов-антагонистов (зеркальных копий чужих антигенов) у противостоящих им особей и их видов, стремящихся сохранить свою идентичность для коллективной защиты от внешней агрессии. Так у различных представителей живой природы появились антагонистичные друг другу антигены, образовавшие пары. В ответ на контакт с чужеродными антигенами у представителей двух противостоящих сторон появились трёхмерные молекулы пептидов, способные связывать антигены друг друга для защиты от их носителей. В результате появились парные антигены и некомплементарные им пептиды – предшественники антител, разделившие представителей живого мира на противостоящие стороны. Например, появлению условного антигена А сопутствовало образование его зеркальной копии – антигена В вместе с образованием условного пептида α к антигену А у противостоящих им особей и их видов. В ответ на образование антигена В у носителей антигена А появлялся пептид β к антигену В. Образованные простейшими для своей защиты пептиды, способные связываться с чужими антигенами нековалентными связями, становились зеркальными копиями чужих антигенов, имевшими противоположные заряды к их участкам, устанавливавшим нековалентные связи. Будучи зеркальными трёхмерными копиями чужих антигенов и выполняя защитную функцию, такие пептиды стали предшественниками антител (в частности агглютининов, комплементарных антигенам-антагонистам – агглютиногенам-антагонистам групповых антигенов крови), а также предшественниками рецепторов

эффекторных клеток. В последующем образование антител закрепилось генетически.

В процессе естественного отбора с образованием доминирующих клонов, оставляющих многочисленное потомство, приобретающее индивидуальные признаки, кроме общих для всего клона антигенов появились специфичные для каждого уровня организации живой природы антигены, определившие антигенную специфичность индивидуумов, видов, рядов, семейств, отрядов (порядков), классов, типов (отделов), царств, надцарств и империй растений и животных. Об очерёдности появления в процессе филогенеза антигенов можно судить по очерёдности их появления у плода при его развитии. Одновременно с обособлением представителей отдельных общностей с приобретением ими антигенной специфичности происходил и обратный процесс, также обусловленный стремлением представителей живой природы к выживанию в конкурентной борьбе естественного отбора. Представители живой природы приобретали дополнительные полезные признаки, необходимые им для выживания, в результате захвата генетической информации друг друга (в дополнение к принятию новых полезных признаков, появлявшихся в результате мутаций). Чужой генетический материал после захвата при помощи белковых носителей доставлялся в специализированные кассеты, а затем его часть, кодирующая полезные признаки, встраивалась в собственный геном и использовалась. Обмен генетической информацией стал условием выживания представителей живой природы. В процессе эволюции обмен генетической информацией между отдельными особями был закреплён генетически, превратившись в мейоз и оплодотворение при половом размножении. У человека наравне с обменом генетической информацией при половом размножении (при мейозе и оплодотворении) сохранился прямой обмен генетической информацией между клетками, реализуемый через CRISPR системы (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

После появления полового размножения аллели носителей каждой пары антигенов и антител при наследовании материнских и отцовских признаков образовали группы: $AA\beta\beta$, $BB\alpha\alpha$, $A0\beta\beta$, $B0\alpha\alpha$, $AB00$ и $00\alpha\beta\alpha\beta$. Часть особей ($00\alpha\beta\alpha\beta$) в популяциях антигенов не получала. Контакт таких особей с антигенами внешних носителей антигенов привёл к образованию у них пептидов – предшественников антител к обоим парным антигенам. В последующем образование некомплементарных предшественников антител к парным антигенам закрепилось генетически. Для предупреждения конфликта с антигенами матери такие антитела стали появляться после рождения.

Колонии простейших, регулирующие аутокринно и паракринно биологически-активными факторами (предшественниками клеточных факторов роста и колониестимулирующих факторов) деление своих представителей, стали предшественниками многоклеточных организмов и их постоянно обновляемых тканей. После появления многоклеточных организмов с продолжительностью жизни, превышающей продолжительность жизни отдельных клеток, для постоянного обновления их тканей появились универсальные клетки, способные дифференцироваться в клетки всех тканей организма. Так в процессе эволюции появились плюрипотентные стволовые клетки как отдельное направление дифференцировки клеток зародыша, реализующее программу развития [5]. Для обеспечения направленной миграции стволовых клеток для обновления определённых тканей прежнего распознавания «своих» антигенов от «чужих» стало недостаточно. Направленность миграции стволовых клеток могла быть обеспечена только через придание различным тканям антигенной специфичности и через формирование к их тканеспецифичным антигенам рецепторов у стволовых клеток. Появление тканеспецифичных антигенов гистосовместимости привело к отделению их от антигенов групп крови. Поскольку появление тканеспецифичных антигенов было связано с усложнением дифференцировки собственных тканей, а не с зеркальным ответом на чужие тканеспецифичные антигены, то в отличие от

филогенетически более древних антигенов групп крови тканеспецифичные антигены гистосовместимости не стали парными. После разделения ранее единой системы антигенной идентификации на две составляющие: на тканеспецифичные антигены и антигены групп крови стало возможным появление приобретённого иммунитета, формирующего специфичный ответ на определённые антигены. Данное разделение аутоантигенов позволило вывести организацию обновления тканей и элиминацию чужеродных антигенов с их носителями на качественно новый более высокий уровень. Для исключения самостоятельного распознавания тканеспецифичных антигенов гистосовместимости и реагирования на них филогенетически более древним врождённым иммунитетом (не имеющим узкой специфичности) тканеспецифичные антигены неповреждённых клеток были скрыты для его распознающих факторов. Для распознавания стали доступными только пептидные копии тканеспецифичных антигенов и димеры МНС I и II класса, способные связываться только со специфичными рецепторами Т- и В- клеток приобретённого иммунитета.

Пептиды, образованные при процессинге, связывающиеся с димерами МНС I и II классов, являются копиями антигенов, а не самими антигенами. Через образование пептидных копий антигенов, связанных с димерами МНС I и II классов, и через образование α и β пептидных цепей димеров МНС I и II классов клетки кодируют свойства антигенов различной природы (белковой, углеводной или иной). Пептиды и димеры МНС I и II классов, не являясь антигенами, могут проявлять свойства кодируемых антигенов только при контакте с α - и β -, ϵ - и γ -, ϵ - и δ -цепями димеров рецепторов Т-клеток (TCR), α - и β -цепями димеров рецепторов В-клеток (BCR), с γ - и δ - цепями димеров $\gamma\delta$ Т-клеток, с α - и β -цепями димеров интегринов и селектинов макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и NK-клеток. На основании антигенной информации, закодированной пептидными копиями и димерами МНС I и II класса, через Ig-генный контроль определяются реакции приобретённого иммунитета на антигены. В соответствии с составом и последовательностью

аминокислотных остатков (более 12) пептидных копий антигенов молекул МНС II класса Т-хелперов 2 (Th 2) формируются 10-12 аминокислотных остатков тяжёлых и лёгких цепей V домена высокоспецифичных к данным антигенам антител: Ig G, Ig A, Ig E (включая Ig G - рецепторы В-клеток). В соответствии с составом и последовательностью аминокислотных остатков пептидов МНС II класса Т-хелперов 1 (Th 1) формируются тканеспецифичные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов у цитотоксических Т-клеток и стволовых клеток, а также α - и β -цепи димеров интегринов и селектинов макрофагов. Образовавшиеся антитела и клеточные тканеспецифичные рецепторы становятся прямыми (зеркальными) копиями участков антигенов, образующих при процессинге нековалентные связи с белками протеосом антигенпредставляющих клеток. Такие антитела способными с высокой специфичностью связываться с комплементарными участками определённых антигенов, а клеточные рецепторы цитотоксических Т-клеток и коммитированных стволовых клеток способны связываться с комплементарными аминокислотными остатками (8-10) определённых пептидов молекул МНС I класса. Длительность процессинга антигенов антигенпредставляющими клетками и длительность образования тканеспецифичных рецепторов определяют сроки развития ответа клеточного и гуморального приобретённого иммунитета. Преимуществом пептидного кодирования является возможность передачи клетками при контактах между собой антигенной информации о любых антигенах вне зависимости от их белковой, углеводной или иной природы. По этой причине пептидами, связывающимися с молекулами МНС I и II классов, становятся при процессинге антигенов не части антигенов (большинство из которых имеет не белковую, а углеводную структуру), а пептидные копии частей антигенов, способных к установлению аналогичных антигенам нековалентных связей.

Переход к кодированию тканеспецифичной антигенной информации через пептиды и димеры МНС I и II классов, позволил установить контроль

T-хелперов (Th) приобретённого иммунитета над выбором специфического ответа на определённые антигены. Представители врождённого иммунитета - макрофаги, ставшие антигенпредставляющими клетками, нейтрофилы, эозинофилы, NK-клетки, компоненты комплемента лишились возможности распознавать тканеспецифичные аутоантигены и реагировать на них. После появления приобретённого иммунитета у макрофагов (применительно к тканеспецифичным антигенам) осталась лишь возможность осуществлять процессинг тканеспецифичных аутоантигенов погибших старых и повреждённых собственных клеток для последующего представления их пептидных копий вместе с димерами МНС II класса T-хелперам (Th). Главными управляющими приобретённого иммунитета стали T-хелперы (Th), осуществляющие свои функции под Ig-генным контролем.

T-хелперы (Th) стали регуляторами формирования тканеспецифичных рецепторов у плюрипотентных стволовых клеток для обеспечения их направленной миграции к местам гибели старых и повреждённых клеток с их замещением посредством привлечения антигенпредставляющих клеток (осуществлявших процессинг антигенов) и использования кодирования антигенной информации пептидными копиями и димерами МНС I и II классов. Управление регенерацией стало главной функцией приобретённого иммунитета [6, 7, 8], T-хелперы которого анализируют 99% пептидных копий аутоантигенов погибших старых и повреждённых клеток и только 1% пептидных копий чужеродных антигенов [2]. Процессинг чужеродных антигенов антигенпредставляющими клетками и пептидное кодирование антигенов позволили T-хелперам (Th) регулировать также образование В-клетками специфичных Ig G, Ig A, Ig E и направление миграции цитотоксических T-клеток (через формирование у них тканеспецифичных рецепторов - TCR).

Клетки врождённого иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, NK-клетки, В-клетки, образующие без участия T-хелперов 2 Ig

М) отличают под генным контролем свои антигены от чужих на основании двойного анализа – их соответствия «своему» (их нековалентных связей с α -цепями интегринов и селектинов, характерных для аутоантигенов) и их соответствия «чужому» (их нековалентных связей с β -цепями интегринов и селектинов, которых аутоантигены образовывать не могут). Аналогичное двойное распознавание пептидных копий анализируемых антигенов на соответствие «своему» и на соответствие «чужому» осуществляют Т-хелперы (Th) под Ir-генным контролем. По этой причине наличие только одного гаптена (антигенной детерминанты), определяемого на соответствие «чужому», недостаточно для инициации ответа ни врождённого, ни приобретённого иммунитета. Инициация иммунного ответа на чужеродные гаптены становится возможной только при добавлении к ним белкового носителя, определяемого на соответствие «своему».

Информацию о соответствии анализируемых антигенов «своему» и «чужому» Т-хелперы (Th) получают, взаимодействуя с пептидными копиями анализируемых антигенов, а также с α - и β -цепями димеров МНС II класса антигенпредставляющих клеток, сформированными при процессинге анализируемых антигенов. Учитывая слабость и краткосрочность образования нековалентных связей Т-хелперы (Th) для точности и полноты получаемой информации используют оба эти источника информации. На соответствие «своему» Т-хелперы (Th) через Ir-генный контроль анализируют нековалентные связи, которые пептидные копии анализируемых антигенов устанавливают с α -цепями димеров их Т-клеточных рецепторов (TCR) и связи α -цепи димера МНС II класса антигенпредставляющих клеток с δ - и ϵ -цепями их TCR, характерные только для аутоантигенов. На соответствие «чужому» Т-хелперы (Th) через Ir-генный контроль анализируют нековалентные связи, которые пептидные копии анализируемых антигенов устанавливают с β -цепями димеров их TCR и связи β цепи димера МНС II класса антигенпредставляющих клеток с γ - и ϵ -цепями их TCR, характерные только для чужеродных антигенов.

Для формирования высокоспецифичных Т-клеточных рецепторов (TCR) у цитотоксических Т-клеток и стволовых клеток, для формирования высокоспецифичных Ig G, Ig A, Ig E В-клетками недостаточно образования цитокинов Т-хелперами 1 (Th 1) или Т-хелперами 2 (Th 2). Для этого требуется передача информации о чужеродных антигенах, изменённых своих антигенах, антигенах погибших старых и повреждённых своих клеток (их пептидных копий, связанных с ними α - и β -цепей димеров МНС II класса) от антигенпредставляющих клеток к Т-хелперам (Th), а затем от Т-хелперов 1 (Th 1) или Т-хелперов 2 (Th 2) через посредничество активированных антигенпредставляющих клеток к цитотоксическим Т-клеткам, стволовым клеткам или В-клеткам. Это означает, что команда на формирование определённого типа иммунного ответа от Т-хелперов 1 (Th 1) при посредничестве антигенпредставляющих клеток поступает к цитотоксическим Т-клеткам и стволовым клеткам через Т-клеточный рецептор (TCR), а команда от Т-хелперов 2 (Th 2) при посредничестве антигенпредставляющих клеток поступает к В-клеткам через В-клеточный рецептор (BCR). В этом случае пептидные копии антигенов, связанные с димерами МНС II класса активированных антигенпредставляющих клеток, взаимодействуют с α - и β -цепями димеров TCR и BCR. BCR обладает универсальностью – возможностью взаимодействия с антигенами и с пептидными копиями антигенов. Об этом свидетельствует ведущая роль дендритных клеток, как антигенпредставляющих клеток, в определении направления дифференцировки Т-хелперов (Th) в Т-хелперы 1 (Th 1) или в Т-хелперы 2 (Th 2). Участие в данном процессе В-клеток, выполняющих двойную функцию антигенпредставляющих клеток и эффекторных клеток, образующих антитела, существенно меньше.

Для активизации антигенпредставляющих клеток Т-хелперами 1 или 2 (Th 1 или 2) достаточно взаимодействия пептидных копий антигенов, связанных с димерами МНС II класса Т-хелперов 1 или 2 (Th 1 или 2), с α - и β -цепями интегринов и селектинов антигенпредставляющих клеток.

Аналогичным образом для последующего формирования высокоспецифичных клеточных рецепторов (TCR) у цитотоксических Т-клеток, стволовых клеток или высокоспецифичных Ig G, Ig A, Ig E В-клетками, достаточно представления им антигенпредставляющими клетками, активированными Т-хелперами 1 или 2 (Th 1 или 2), пептидных копий антигенов, связанных с димерами МНС II класса. Соответственно при взаимодействии с пептидными копиями антигенов, связанных с димерами МНС II класса антигенпредставляющих клеток, участвуют только α - и β -цепи димеров клеточных рецепторов цитотоксических Т-клеток (TCR) и В-клеток (BCR). Димеры с γ - и ϵ -, δ - и ϵ -цепями TCR цитотоксических Т-клеток в этом взаимодействии не участвуют. Их наличие у TCR цитотоксических Т-клеток обусловлено универсальностью TCR (общих для цитотоксических Т-клеток и Т-хелперов 1 или 2). Закономерно, что у В-клеточных рецепторов (BCR) димеры с γ - и ϵ -, δ - и ϵ -цепями отсутствуют. У BCR для взаимодействия с пептидными копиями чужеродных антигенов, связанными с димерами МНС II класса антигенпредставляющих клеток, имеются только димеры с α - и β -цепями. Дополнительным условием активации цитотоксических Т-клеток, стволовых клеток и В-клеток является образование соответствующих цитокинов Т-хелперами 1 или 2 (Th 1 или 2).

Из-за краткосрочности образования и непрочности нековалентных связей учитываются не абсолютные, а относительные показатели. Пептидные копии анализируемых антигенов признаются приобретённым иммунитетом «своими» в случае существенного преобладания тождественности над различиями при сравнении установленных ими нековалентных связей со связями пептидных копий аутоантигенов. В отношении данных антигенов иммунный ответ, направленный на элиминацию антигенов, блокируется. Напротив, пептидные копии анализируемых антигенов признаются приобретённым иммунитетом «чужими» в случае существенного преобладания различий над тождественностью при сравнении установленных ими нековалентных связей со связями пептидных копий

аутоантигенов. В этом случае приобретённый иммунитет инициирует один из своих ответов, направленный на элиминацию антигенов, признанных чужеродными, вместе с их носителями.

Поскольку эффекторные клетки врождённого иммунитета (макрофаги, осуществляющие фагоцитоз и образующие компоненты системы комплемента, а также В-клетки, образующие независимо от Т-хелперов Ig M) являются ещё и антигенпредставляющими клетками, осуществляющими процессинг внеклеточных антигенов, то Ig-гены осуществляют контроль распознавания «своих» и «чужих» антигенов не только клетками приобретённого иммунитета, но и клетками врождённого иммунитета (определяя их иммунологическую специфичность).

Особенности Врождённого и Приобретённого Иммунитета

Ответ врождённого иммунитета, как первой линии иммунной защиты, вызывается контактом макроорганизма с чужеродными антигенами. В ответе врождённого иммунитета принимают участие макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки, NK-клетки, компоненты альтернативного и лектинового пути системы комплемента, воспалительные цитокины, белки острой фазы, система кининов (брадикинин и каллидин, вазоактивные пептиды, вызывающие увеличение просвета венул и сосудистой проницаемости), система свёртывания и система фибринолиза [2]. К факторам врождённого иммунитета также можно отнести антигены групп крови (агглютиногены, выступающие в качестве хемоаттрактантов для микробных клеток) и некомплементарные им антитела (агглютинины, представляющие собой Ig M), В-клетки, образующие без участия Т-хелперов 2 (Th 2) Ig M к чужеродным антигенам, и $\gamma\delta$ T-клетки, способные без участия Т-хелперов поражать клетки, несущие чужеродные димеры МНС I класса.

Низкая афинность связывания Ig M с чужеродными антигенами компенсируется объединением свободных Ig M по пять молекул в

пентамеры, а также дополнительным участием в распознавании чужеродных антигенов в составе В-клеточных рецепторов (BCR) компонентов системы комплемента и лектина. Наряду с мономерами Ig M в состав BCR входят рецепторы к комплементу – CR2, связывающему компоненты альтернативного пути системы комплемента - C3, и лектин, связывающий неприкрытые сиаловой кислотой остатки маннозы.

Приобретённый иммунитет, обладающий специфичностью к отдельным чужеродным антигенам, не способен реагировать на антигены всех возбудителей, с которыми контактирует макроорганизм. Защиту от большинства вирусов, бактерий и паразитов, с которыми постоянно контактируют кожа, слизистые лёгких, желудочно-кишечного тракта, глотки, шейки матки и других органов макроорганизма, обеспечивают факторы врождённого иммунитета. При недостаточной эффективности врождённого иммунитета, его ответ потенцируется узкоспецифичным к определённым антигенам приобретённым иммунитетом. Формирование ответа приобретённого иммунитета начинается с процессинга анализируемых антигенов в антигенпредставляющих клетках (в дендритных клетках, в макрофагах и в В-клетках), который завершается созданием пептидных копий анализируемых антигенов, связанных с молекулами МНС I или II класса.

Молекулы МНС II класса антигенпредставляющих клеток и Т-хелперов (Th) связываются с пептидными копиями преимущественно аутоантигенов и только с 1% чужеродных антигенов [4]. Презентация 99% пептидных копий аутоантигенов погибших старых и повреждённых клеток молекулами МНС II класса свидетельствует о последующем формировании такой же доли комплементарных им рецепторов (к аутоантигенам) у стволовых клеток [6, 8]. Подобные Т-клеточным рецепторам (TCR) цитотоксических Т-клеток тканеспецифичные рецепторы стволовых клеток, комплементарные пептидным копиям тканеспецифичных антигенов димеров МНС I класса

погибших старых или повреждённых клеток, определяют направленность миграции стволовых клеток к тканям погибших клеток. Без образования тканеспецифичных рецепторов направленная миграция плюрипотентных стволовых клеток невозможна. Соответственно регенеративная функция, а не защитная является основной для приобретённого иммунитета [6, 8]. Учитывая участие Т-хелперов 1 (Th 1) в образовании тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток [6, 8], Т-хелперы (Th) дифференцируются в Т-хелперы 1а (Th 1а), образующие тканеспецифичные рецепторы у цитотоксических Т-клеток, в Т-хелперы 1б (Th 1б), образующие тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток, и в Т-хелперы 2 (Th 2), активизирующие В-клетки, образующие высокоспецифичные иммуноглобулины. Антигенпредставляющие клетки являются посредниками для взаимодействия Т-хелперов 1а (Th 1а) с цитотоксическими Т-клетками, Т-хелперов 1б (Th 1б) со стволовыми клетками и Т-хелперов 2 (Th 2) с В-клетками, поскольку рециркулирующие лимфоциты контактируют в лимфоидных органах с антигенпредставляющими клетками чаще, чем друг с другом.

После получения пептидных копий антигенов от молекул МНС II класса антигенпредставляющих клеток и взаимодействия с цитокинами Т-хелперов 1а (Th 1а), Т-хелперов 1б (Th 1б) или Т-хелперов 2 (Th 2) у цитотоксических Т-клеток, активированных макрофагов и стволовых клеток образуются тканеспецифичные рецепторы (TCR), а у В-клеток (ставших плазматическими клетками) начинается продукция высокоспецифичных Ig G, Ig A или Ig E. Дифференцировка Т-клеток в цитотоксические Т-клетки, В-клеток в плазматические клетки, а также активизация макрофагов под влиянием Т-хелперов 1а, 1б, 2 (Th 1а, 1б, 2) сопровождается ранжированием генов – удалением части генетического материала посредством разрыва эндонуклеазами активируемых клеток двух нитей их ДНК. После образования петель с выведенными из функционирования участками ДНК целостность ДНК восстанавливается [2, 3]. Данный механизм определяет

необратимость дифференцировки клеток и в частности дифференцировки цитотоксических Т-клеток, макрофагов, стволовых клеток и В-клеток. При развитии компенсаторных реакций на различные патологические состояния (нарушение обновления тканей, снижение продукции половых гормонов, ишемию и другие) в процессе дифференцировки в клетках происходят необратимые генетические изменения, закрепляющие доминирование данных компенсаторных реакций. Будучи направлены на стимулирование митогенной активности, развитие инсулин-резистентности, гиперхолестеринемии, спазм артериол и другие изменения такие компенсаторные реакции приводят к злокачественной трансформации тканей, диабету второго типа, атеросклерозу, злокачественной гипертензии и к другим заболеваниям. Соответственно, у клона активированных В-клеток продукция низкоафинных широкоспецифичных Ig M и Ig D меняется на продукцию высокоафинных узкоспецифичных Ig G, Ig A или Ig E, комплементарных к антигенам, пептидные копии которых были им презентованы. Аналогичным образом после взаимодействия с антигеном в процессе дифференцировки меняются свойства антигенпредставляющих клеток. Так после начала презентации Т-хелперам (Th) пептидных копий антигенов димеров МНС II класса, антигенпредставляющие клетки, включая макрофагов, утрачивают способность связывать и процессировать новые антигены [2]. Они образуют пул, сохраняющий полученные антигены, и посредством этого превращаются в подобие клеток иммунологической памяти.

Общей закономерностью является образование большинством клеток иммунной системы прямых и обратных связей, которые несут активирующую и блокирующую функцию. Так, контактирующие клетки имеют не только рецепторы к лигандам клеток, с которыми они взаимодействуют, но и лиганды к рецепторам контактируемых клеток. Т-хелперы имеют рецепторы (TCR) к пептидным копиям антигенов и димерам

МНС II класса антигенпредставляющих клеток, а также лиганды к α - и β -цепям их интегринов и селектинов [2].

НК-клетки, поражающие старые, инфицированные вирусами и интенсивно пролиферирующие злокачественные клетки (концевые остатки маннозы у которых лишились прикрытия сиаловой кислотой), также имеют два антагонистичных регулятора (один – активирующий и второй – ингибирующий). Связывание С-лектиновых рецепторов НК-клеток со свободными концевыми остатками маннозы мембран клеток-мишеней приводит к реализации цитотоксического действия НК-клеток только при получении подтверждения от активирующих рецепторов (KAR) и при отсутствии блокирующего сигнала от ингибирующих рецепторов (KIR) [2]. Данные рецепторы, анализирующие под генным контролем установленные нековалентные связи с антигенами клеток-мишеней, определяют специфичность действия НК-клеток (предотвращая поражение ими неизменённых собственных тканей) [3].

При процессинге тканеспецифичных аутоантигенов их первые – прямые (зеркальные) копии становятся основой для образования α -цепей димеров классических МНС I класса (A, B, C), β -цепей димеров неклассических МНС I класса (G, F, E) и их пептидных копий для связи с последними, а вторые – обратные копии становятся основой для образования β -цепей димеров классических МНС I класса (A, B, C), их пептидных копий, связанных с димерами классических МНС I класса, α -цепей димеров неклассических МНС I класса (G, F, E). Соответственно пептидные копии и димеры классических МНС I класса (A, B, C) кодируют нековалентные связи «своих» антигенов гистосовместимости, а пептидные копии и димеры неклассических МНС I класса (G, F, E) кодируют нековалентные связи «чужих» антигенов гистосовместимости, установление которых с аутоантигенами невозможно. Неклассические МНС I класса (G, F, E), имитируя «чужое», связываются с клеточными рецепторами TCR и BCR

цитотоксических Т-клеток и В-клеток, образующих иммуноглобулины, а затем через Ig-генный контроль блокируют их действие. Также неклассические МНС I класса (G, F, E) блокируют экспрессию классических молекул МНС I класса. Благодаря экспрессии молекул неклассических МНС I класса (G) трофобласт и стволовые клетки защищаются от действия факторов приобретённого иммунитета.

Двойное регулирование, образующее набор сдержек и противовесов, присутствует и в системе крови. К антигенам групп крови в норме в небольшом количестве (в соотношении 1:32 с агглютинидами) присутствуют аутоантитела, названные «неполными», поскольку они, связываясь с антигенами групп крови, не реализуют, а блокируют иммунный ответ [1, 2]. Их связывание с аутоантигенами блокирует связывание с ними других антител, защищая тем самым неизменённые собственные ткани от поражения. Разрушение таких неполных антител ферментами микробов приводит к аутоиммунному поражению эритроцитов и содержащих агглютиногены тканей, лишившихся их защиты. Данный механизм определяет развитие феномена Томсена [1]. Неполными антителами, защищающими неизменённые собственные ткани, могут быть Ig D. В этом случае цитотоксическое действие антител первой линии иммунной защиты – Ig M будет реализовываться только при отсутствии у клеток-мишеней связей с Ig D, как антагонистов Ig M. Неизменённые собственные ткани, аутоантигены которых связаны с Ig D, поражаться Ig M не будут. Данное ингибирующее действие Ig D может быть реализовано через конкурентное связывание с аутоантигенами. Необходимость механизма блокирования цитотоксического действия Ig M обусловлена их широкой антигенной специфичностью ко всем чужеродным антигенам. Примечательно, что у узкоспецифичных к определённым антигенам Ig G, Ig A и Ig E такого дополнительного контрольного механизма нет.

Все классы иммуноглобулинов (Ig M, Ig D, Ig G, Ig A, Ig E) имеют антигены, способные инициировать к ним антителообразование. Антигены тяжёлых цепей иммуноглобулинов обозначаются Gm, а антигены лёгких цепей Inv. К антигенам Gm и Inv в норме образуются неполные антитела, которые связываясь с антигенами Gm и Inv иммуноглобулинов, не инактивируют их, а, наоборот, блокируют связь с ними других антител. Этим неполные антитела к антигенам защищают иммуноглобулины от инактивации. Разрушение неполных антител приводит к инактивации иммуноглобулинов полными (иммунными) антителами, образуемыми к антигенам Gm и Inv иммуноглобулинов [1].

Активация системы комплемента также зависит от двух её составляющих – от компонентов системы комплемента, связывающихся по классическому, лектиновому или альтернативному пути с чужеродными антигенами, и от молекул, разрушающих данные компоненты, оказавшиеся на неизменённых собственных клетках [2, 3].

В процессе филогенетического развития у различных видов растений, простейших, паразитов и животных образовались не только идентификационные антигены, сходные с антигенами групп крови человека (выявляемые посредством реакции преципитации), но и некомплементарные данным антигенам пептиды – предшественники антител (антитела у животных), способные вызывать гемолиз эритроцитов, несущих комплементарные им антигены [1]. Соответственно система групп крови, обеспечивающая поддержание единства антигенного состава организма, получила две составляющие: антигены групп крови (агглютиногены), как антигены идентификации индивидов, связывающие чужие антитела и подобные им молекулы, а также некомплементарные антигенам групп крови антитела (агглютинины, представленные Ig M) для связывания чужеродных антигенов других групп крови и подобных им молекул.

Эритроциты с чужеродными антигенами и их микробными носителями, связанными агглютинидами и адсорбированными на их поверхности (агглютиногены для микроорганизмов являются хемоаттрактантами), и с чужеродными антителами, связанными агглютиногенами, фагоцитируются макрофагами селезёнки [2]. Этим предотвращается блокирование приобретённого иммунитета поступлением избыточного количества чужеродных антигенов, большая часть которых элиминируется факторами врождённого иммунитета. Соответственно, по данным Г.П. Котельникова и соавт. число иммунных комплексов, фиксированных на эритроцитах, на три порядка превышает аналогичное число иммунных комплексов, фиксированных на лейкоцитах [9].

Эритроциты, не имеющие ядер и экспрессии молекул МНС I класса, адсорбирующие чужеродных антигены и их носителей, несущие антигены групп крови для связывания чужеродных антител, подвергающиеся фагоцитозу макрофагами селезёнки, стали частью врождённого иммунитета, как первого этапа реагирования организма на чужеродные антигены. Отсутствие ядра у эритроцитов и как следствие отсутствие экспрессии молекул МНС I класса с пептидными копиями антигенов на их поверхности позволило исключить взаимодействие эритроцитов с регуляторными и эффекторными клетками приобретённого иммунитета. Чужеродные антигены, адсорбированные на поверхности эритроцитов, в норме подвергаются воздействию только факторов врождённого иммунитета (к которым можно отнести и агглютинины, представленные Ig M). Также отсутствие ядра у эритроцитов позволяет исключить передачу собственным клеткам чужеродной генетической информации от адсорбированных бактерий и вирусов посредством CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). После фагоцитоза эритроцитов макрофагами селезёнки, являющимися одновременно антигенпредставляющими клетками, к чужеродным антигенам несущимся эритроцитами при необходимости формируется ответ приобретённого иммунитета.

Существование на ранних этапах филогенеза единой системы аутоантигенов, обеспечивающих антигенную идентичность особей и их колоний, предопределило невозможность полного разделения клеток и тканей на носителей тканеспецифичных антигенов гистосовместимости и антигенов групп крови. По этой причине у человека, кроме эритроцитов, сохранилось небольшое присутствие антигенов групп крови в других тканях, на лейкоцитах и на тромбоцитах, а также в значительном количестве вместе с агглютинидами в различных секретах: в слюне и в секрете желёз желудочно-кишечного тракта (для связывания чужеродных пищевых антигенов, сходных с агглютиногенами), в секрете предстательной железы (для связывания чужеродных по отношению к сперматозоидам антигенов женских половых путей), в амниотической жидкости (для связывания комплементарных антигенов) [1]. На введении в кровоток жертвы чужеродных агглютиногенов с последующим развитием диссеминированного внутрисосудистого свёртывания основан механизм действия ядов многих змей, ядовитые железы которых в процессе филогенеза произошли от слюнных желёз.

Ввиду общего филогенетического прошлого антигены, аналогичные антигенам групп крови человека, определяются у растений, микробов, паразитов и у животных [1, 10, 11, 12, 13, 14].

Постоянный обмен генетической информацией привёл к появлению парных аутоантигенов групп крови и их аналогов у различных представителей одного вида. У видов, которые стали первыми обладателями определённых антигенов, такие антигены определяются чаще. По этой причине отмечается существенное отличие в распределении аналогов антигенов групп крови у различных видов микробов, растений и животных. Например, аналоги антигена А второй группы крови человека чаще встречаются в рисе, у грам-положительной кокковой микрофлоры, у кроликов и у других носителей, а аналоги антигена В третьей группы крови

чаще встречаются в капусте, у грам-отрицательной кишечной микрофлоры, у свиней и у других носителей (Таблица 1) [10, 11, 12, 13, 14].

Десенсибилизация и Методология её Проведения

Ввиду общности филогенетического развития микроорганизмы экспрессируют антигены, сходные с аутоантигенами групп крови (АВ0 и других), а также с тканеспецифичными аутоантигенами. Общие антигены микробов и человека вызывают перекрёстные иммунологические реакции [1, 2, 3, 10, 11, 12, 13, 14] врождённого иммунитета (с активизацией компонентов альтернативного пути системы комплемента, агглютининов, макрофагов и других) и вторично – приобретённого иммунитета (с образованием высокоспецифичных антител и цитотоксических Т-клеток). Например, антигены грам-положительных микроорганизмов (*Streptococcus*, *Staphylococcus* и других) имеют сходство с группоспецифическим фактором А эритроцитов человека, а грам-отрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli* и другие) имеют сходство с группоспецифическим фактором В эритроцитов человека (Таблица 2) [10, 11, 13, 14]. Примерами сходства антигенов микроорганизмов с тканеспецифическими антигенами человека является сходство полисахаридных антигенов *Streptococcus* с полисахаридными аутоантигенами соединительной и эпителиальной тканей (например, антигенами клапанов сердца, обуславливая их аутоиммунное поражение), сходство антигенов *Klebsiella* с тканеспецифичным антигеном, пептидной копией которого является HLA-B27 (которое становится причиной развития анкилозирующего спондилита). Кроме этого ряд лигандов микробных антигенов комплементарны отдельным рецепторам. Так бактериальные белки теплового шока имеют тропность к молекулам DR4 (приводя к развитию ревматоидного артрита), а антигены *Yersinia enterocolytica* имеют тропность к рецепторам тиреотропного гормона (инициируя развитие тиреоидита) [1, 2, 3, 9].

Степень сходства микробных антигенов с аутоантигенами групп крови (ABO, фенотипов Rh, Kell и других), а также с тканеспецифичными аутоантигенами в значительной степени определяет тип иммунного ответа. Гипореактивность (ареактивность) наблюдается при существенном сходстве микробных антигенов с антигенами групп крови ABO и тканеспецифичными антигенами пациентов, а гиперреактивность наблюдается при их существенном различии. Гиперреактивность к антигенам грам-положительной микрофлоры (стрептококкам, стафилококкам и другим) проявляют обладатели агглютининов α с первой и с третьей группами крови, а гиперреактивность к антигенам грам-отрицательной кишечной микрофлоры (кишечной палочке и другим) проявляют обладатели агглютининов β с первой и со второй группами крови. Гипореактивность к антигенам грам-положительной микрофлоры (стрептококков, стафилококков и другим) проявляют носители агглютиногена A со второй и с четвёртой группами крови, а гипореактивность к антигенам грам-отрицательной микрофлоры (кишечной палочки и другим) проявляют носители агглютиногенов B с третьей и с четвёртой группами крови (Таблица 2) [10, 11, 13, 14]. Взаимодействие с антигенами, сходными с антигенами групп крови, сопровождается повышением уровней агглютининов [1]. Соответственно, для оценки данных реакций врождённого иммунитета необходимо определять уровни агглютининов α и β , сравнивая с нормальными их значениями с учётом суточных колебаний уровней агглютининов α и β (Рисунок 1) [15]. Для отражения динамики развития воспалительных заболеваний и степени интоксикации, а также для выявления «in vitro» сенсibilизации к различным антигенам может применяться реакция везикулообразования (реакция лизиса) В.С. Кислякова в модификации В.И. Печерского [16]. Для выявления «in vitro» сенсibilизации к различным антигенам также может применяться реакция преципитации в агаре по О. Оухтерлони (Orjan Ouchterlony) в модификации В.И. Печерского [15]. Для оценки иммунологической реактивности

макроорганизма при его взаимодействии с микрофлорой при различных патологических состояниях может использоваться оценка состава и количества микрофлоры кожи и слизистых пациентов [11, 14, 17], проводимая культуральным экспресс-методом на двух средах для грам-положительной и грам-отрицательной микрофлоры с использованием бакпечаток В.И. Печерского [18]. Данные исследования могут повысить эффективность диагностики синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) в дополнение к применяемому определению уровней прокальцитонина, лактата и других показателей. Прокальцитонин, кроме гормонального действия подавляет активность макрофагов [19]. Поскольку гиперреактивный ответ иммунной системы на антигены возбудителей и их токсинов несёт угрозу макроорганизму, то при развитии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), компенсаторно повышается продукция прокальцитонина, подавляющего избыточный иммунный ответ. Повышение лактата при развитии системной воспалительной реакции обусловлено началом замещения анаэробным гликолизом аэробного гликолиза в ответ на ишемию тканей при развитии ДВС-синдрома с образованием множества микротромбов, блокирующих микроциркуляцию.

Антигенпредставляющие клетки представляют перекрёстные антигены Т-хелперам (Th), которые, активизируясь, дифференцируются в Т-хелперы 1 (Th 1) или в Т-хелперы 2 (Th 2). Свойственная только микробам часть перекрёстных антигенов приводит к активизации Т-хелперов (Th), нарушая их толерантность, а свойственная аутоантигенам часть перекрёстных антигенов предотвращает фагоцитоз макрофагами активированных Т-хелперов 1 (Th 1) и Т-хелперов 2 (Th 2). Активированные Т-хелперами 1 (Th 1) цитотоксические Т-клетки, макрофаги или активированные Т-хелперами 2 (Th 2) образующие антитела В-клетки поражают собственные ткани организма. После элиминации чужеродных антигенов поражение собственных тканей продолжается, поскольку Т-хелперы 1 (Th 1) и Т-хелперы 2 (Th 2), образовав в процессе дифференцировки отдельный пул и

проявляя свойства клеток иммунологической памяти, продолжают стимулировать пролиферацию цитотоксических Т-клеток и продуцирующих антитела В-клеток, активизацию макрофагов. Рассеянный склероз и другие заболевания гиперчувствительности IV типа обусловлены действием активированных цитотоксических Т-клеток и макрофагов, регулируемых Т-хелперами 1 (Th 1). Бронхиальная астма и другие заболевания гиперчувствительности II типа обусловлены иммунным ответом, регулируемым Т-хелперами 2 (Th 2). Образование антител В-клетками к антигенам собственных тканей чаще развивается после бактериальных или вирусных инфекций. Аутоиммунное поражение эритроцитов, способное привести к железодефицитной анемии, также может быть вызвано реакциями врождённого или приобретённого иммунитета на перекрёстные инфекционные антигены [1, 2, 3].

Ответ приобретённого иммунитета на презентованные антигены реализуется отдельно, направляясь Т-хелперами (Th) по клеточному или гуморальному пути. После контакта с антигенпредставляющими клетками Т-хелперы (Th) дифференцируются в Т-хелперы 1 (Th 1), регулирующие реакции клеточного иммунитета, или в Т-хелперы 2 (Th 2), регулирующие реакции гуморального иммунитета с дифференцировкой В-клеток в образующие антитела плазматические клетки. Цитокины, выделяемые Т-хелперами-1 (ИФ γ , ИЛ-2, ФНО α , ФНО β), подавляют активность Т-хелперов-2 - образование ими ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13, и наоборот. После повторного контакта с антигеном активированные В-лимфоциты для реализации сформированного у них иммунного ответа нуждаются в получении подтверждающего сигнала от Т-хелперов 2 (Th 2). Цитокины Т-хелперов 2 (Th 2) инициируют пролиферацию активированных В-клеток и образование произошедшими от них плазматическими клетками высокоафинных антител IgG, IgA, IgE. Т-супрессоры, образующие трансформирующий фактор роста- β и другие цитокины, способны подавлять

или переключать иммунный ответ, регулируемый Т-хелперами 1 (Th 1) и Т-хелперами 2 (Th 2) [2, 3].

Кроме Т- и В-клеток иммунологической памяти в широком понимании к клеткам иммунологической памяти можно отнести образованные в процессе дифференцировки Т-хелперы-1 (Th 1), Т-хелперы-2 (Th 2), активированные цитотоксические Т-клетки и В-клетки (имеющие сформированные рецепторы к определённым антигенам), поскольку они реализуют сформированный у них иммунный ответ при контакте с комплементарными им антигенами. К клеткам иммунологической памяти можно отнести антиген-представляющие клетки, способные длительное время сохранять антигены в своих протеосомах и презентовать их пептидные копии вместе с молекулами МНС II класса, инициируя после контактов с Т-хелперами (Th) иммунный ответ. Обратная дифференцировка клонов данных клеток невозможна, как невозможна их способность связываться с другими антигенами (ввиду формирования у них одной антигенной специфичности). Продолжительность жизни данных клеток может составлять от нескольких дней до 40 лет. Для пролиферации и поддержания численности своего пула они нуждаются в периодическом взаимодействии с комплементарными антигенами. Удаление антигенов приводит к гибели клеток иммунологической памяти [2, 3]. Данный эффект можно получить посредством плазмафереза, проведения противовирусной, антибактериальной, противогельминтной терапии, коррекцией пищевого рациона.

Т-хелперы (Th) могут переключать клеточный иммунный ответ на гуморальный (дифференцируясь в Т-хелперы 2, подавляющие активность Т-хелперов 1) и наоборот – переключать гуморальный иммунный ответ на клеточный (дифференцируясь в Т-хелперы 1, подавляющие активность Т-хелперов-2). Участие Т-хелперов 1 (Th 1) в регенерации [6, 8] свидетельствует о том, что в процессе дифференцировки из них образуется

или субпопуляция Т-хелперов-1а (Th 1а), формирующих тканеспецифичные рецепторы у цитотоксических Т-клеток, или субпопуляция Т-хелперов-1b (Th 1b), формирующих аналогичные тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток. Соответственно, при аутоиммунных заболеваниях Т-хелперы (Th) могут переключать иммунный ответ с образования Т-хелперами-1а (Th 1а) тканеспецифичных рецепторов у цитотоксических Т-клеток, поражающих клетки с комплементарными им пептидными копиями аутоантигенов димеров МНС I класса, на образование Т-хелперами-1b (Th 1b) тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток, участвующих в регенерации тканей, несущих данные пептидные копии аутоантигенов. В этом случае образовавшиеся из Т-хелперов (Th) в процессе дифференцировки Т-хелперы 1b (Th 1b) будут подавлять активность Т-хелперов 1а (Th 1а). Аналогичным образом патологический гуморальный иммунный ответ на аутоантигены может переключаться на стимуляцию регенерации с образованием тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток (через дифференцировку Т-хелперов в Т-хелперы 1b, подавляющих активность Т-хелперов 2). Данный эффект возможен, как при иммунных реакциях гиперчувствительности I типа, обусловленных образованием В-лимфоцитами Ig E в ответ на аллергены, так и при иммунных реакциях гиперчувствительности II типа, обусловленных образованием В-клетками Ig G в ответ на презентацию пептидных копий тканеспецифичных аутоантигенов, связанных с молекулами МНС I класса, или аутоантигенов групп крови эритроцитов.

Поскольку микробные клетки несут несколько антигенов, то для них формируются отдельные клоны Т-хелперов 1а (Th 1а) или Т-хелперов-2 (Th 2). Соответственно к одному возбудителю, но к разным его антигенам может формироваться одновременно и клеточный и гуморальный иммунный ответ. Оба эти ответа, вызванные различными перекрёстными микробными антигенами, при их переключении на стимуляцию регенерации будут подавляться.

Проведению десенсибилизации с перенастройкой ответа приобретённого иммунитета должна предшествовать элиминация вызвавших патологический иммунный ответ антигенов или прекращение их дальнейшего поступления в организм пациентов. В противном случае антигены будут стимулировать пролиферацию Т- и В-клеток иммунологической памяти, а также активированных клеток (Т-хелперов 1а, Т-хелперов 2, цитотоксических Т-клеток, В-клеток, макрофагов) или будут вызывать повторную сенсibilизацию. Выполнение данного условия также необходимо для прекращения патологических иммунных реакций врождённого иммунитета, вызванных активацией комплемента по альтернативному и лектиновому пути и другими факторами.

Вид иммунного ответа, реализуемого Т-хелперами (Th), зависит от количества презентуемого антигена [2, 3]. В ответ на представление антигенпредставляющими клетками малого количества тканеспецифичного ауто-, алло- или ксеногенного антигена патологически неизменённых клеток Т-хелперы (Th) начинают дифференцироваться в Т-хелперы 1b (Th 1b), формирующие тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток, участвующих в регенерации соответствующих тканей. Поступление большого количества антигена (в том числе аутоантигена) вызывает дифференцировку Т-хелперов (Th) в Т-хелперы 1а (Th 1а), инициирующие клеточный иммунный ответ с активацией цитотоксических Т-клеток и макрофагов, или в Т-хелперы 2 (Th 2), инициирующие гуморальный иммунный ответ с образованием из В-клеток плазматических клеток, продуцирующих антитела. Образование сверхбольшого количества антигена, обладающего высокой иммуногенностью (например, микробных антигенов при септицемии, аутоантигенов при краш-синдроме) инициирует генерализованный иммунный ответ, который может привести к развитию синдрома системной воспалительной реакции и к шоку.

Переключение патологического гуморального и клеточного иммунного ответа, вызванного перекрёстными вирусными, микробными и паразитарными антигенами, на стимуляцию регенерации происходит при введении малых доз аутогенных, аллогенных или ксеногенных антигенов, сходных с антигенами поражаемых тканей. При последующем увеличении дозы антигенов иммунная система не переключается со стимуляции регенерации. Развивается десенсибилизация к вводимым антигенам. Этим объясняется десенсибилизация метода А.М. Безредка. При назначении препаратов, содержащих малые дозы ксеногенных тканеспецифичных антигенов, данные тканеспецифичные антигены захватываются антигенпредставляющими клетками, осуществляющими их процессинг и представление на своей поверхности в виде их пептидных копий, связанных с молекулами МНС II класса. Антигенпредставляющие клетки представляют тканеспецифичные ксеногенные антигены Т-хелперам (Th), которые, активизируясь, дифференцируются в Т-хелперы 1b (Th 1b), образующие тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток. Сходство ксеногенных антигенов и аутоантигенов, а также малая величина дозы ксеногенных антигенов не позволяют нарушить толерантность Т-хелперов (Th), предотвращая их дифференцировку в Т-хелперы 1a (Th 1a) и в Т-хелперы 2 (Th 2), а также предотвращают фагоцитоз Т-хелперов 1b (Th 1b) макрофагами. На этом основан регенеративный эффект используемых в клинической практике препаратов, содержащих ксеногенные антигены различных тканей (предстательной железы, печени и других тканей животных) [6, 8]. Данные препараты, содержащие сходные с аутоантигенами ксеногенные тканеспецифичные антигены и не имеющие высокоиммуногенных микробных антигенов, в малых дозах способны переключать вызванную перекрёстными микробными антигенами дифференцировку Т-хелперов (Th) в Т-хелперы 1a (Th 1a) и в Т-хелперы 2 (Th 2) на дифференцировку в Т-хелперы 1b (Th 1b) со стимуляцией регенерации соответствующих тканей. Соответственно, ксеногенные

препараты в малых дозах могут использоваться для десенсибилизации при аутоиммунных заболеваниях, инициированных перекрёстными вирусными, микробными и паразитарными антигенами. Поскольку пептиды, связанные с димерами МНС I и МНС II классов, являются кодированными копиями антигенов, а не самими антигенами, и для проявления своего действия они нуждаются в представлении живыми антигенпредставляющими клетками, имеющими димеры МНС II класса, Т-хелперам (Th), то данные пептиды нельзя использовать в качестве фармакологических препаратов (они не смогут самостоятельно соединиться с молекулами МНС II класса и не будут оказывать желаемого действия). Для переключения вызванных перекрёстными вирусными, микробными и паразитарными антигенами аутоиммунных реакций на регенерацию, необходимо использовать сами тканеспецифичные антигены поражаемых тканей, а не их пептидные копии, связанные с молекулами МНС I класса. В качестве фармакологических препаратов могут использоваться антигены ксеногенных тканей, аналогичных тканям, поражаемым патологическим аутоиммунным ответом. В этом случае антигены ксеногенных тканей, захваченные антигенпредставляющими клетками, будут представляться Т-хелперам (Th), имитируя гибель старых или повреждённых клеток собственных тканей. В ответ Т-хелперы (Th) будут дифференцироваться в Т-хелперы 1b (Th 1b), формирующие тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток, которые будут направляться на регенерацию ранее поражаемых аутоиммунным процессом тканей. Этим патологический иммунный ответ будет замещаться инициацией регенерации поражаемых им тканей.

Поскольку перекрёстные вирусные, микробные и паразитарные антигены могут иметь сходство не только с тканеспецифичными антигенами, но и с антигенами групп крови человека [1], отличными от антигенов групп крови пациентов, то ксеногенные препараты, используемые для десенсибилизации, следует производить отдельно для пациентов с различными группами крови (AB0, фенотипами Rh, Kell) - из тканей

животных, имеющих наименьшие антигенные различия с антигенами групп крови пациентов. Для упрощения технологии производства и применения такие препараты можно производить для всех пациентов из тканей животных, имеющих минимальные антигенные различия с антигеном H, не взаимодействующих с агглютинидами α и β людей 0 (I) группы крови, как универсальных доноров. Перечень носителей ксеногенных антигенов, сходных с антигенами групп крови АВ0 человека представлен в таблице В.И. Печерского (Таблица 1) [12]. Назначение препаратов, изготовленных из тканей животных с учётом групп крови пациентов (АВ0, фенотипами Rh, Kell), позволяет предотвратить риск инициации ответа врождённого иммунитета (активизации компонентов альтернативного пути системы комплемента, агглютининов, макрофагов и других), а также вторичного присоединения реакций приобретённого иммунитета.

Десенсибилизация также может быть осуществлена посредством применения аутоантигенов поражаемых при патологическом иммунном ответе тканей, образуемых при микротравмах данных тканей (например, при ударноволновой терапии). Данная методология, наравне с применением косметического пилинга, использованием хемоаттрактантов (вытяжки прополиса и других), может использоваться для стимуляции регенерации тканей [6, 8].

Образование тканеспецифичных рецепторов у стволовых клеток регулируется Т-хелперами 1 (Th 1), определяющими клеточный иммунный ответ (субпопуляцией Th 1b). По аналогии с антигенпредставляющими клетками, иницирующими клеточный иммунный ответ при гиперчувствительности IV типа, для десенсибилизации или для стимуляции регенерации в качестве антигенпредставляющих клеток могут использоваться дендритные клетки интерстициального пространства, слизистых или кожи. Соответственно для стимуляции регенерации или для десенсибилизации с переключением патологического иммунного ответа на

стимуляцию регенерации ксеногенные тканеспецифичные антигены могут наноситься на кожу, приниматься внутрь или вводиться ингаляционно в виде аэрозоля. Учитывая презентацию антигенов дендритными клетками Т-хелперам (Th) в региональных лимфатических узлах при аутоиммунном поражении определённых тканей или органов для десенсибилизации следует выбирать регион введения препаратов тканеспецифичных антигенов так, чтобы они переносились мигрирующими дендритными клетками в региональные для данных органов или тканей лимфатические узлы. При нанесении тканеспецифичных антигенов на кожу поступившие тканеспецифичные антигены будут захватываться дендритными клетками Лангерганса эпидермиса, которые как антиген-представляющие клетки будут осуществлять процессинг и представление антигенов вместе со своими молекулами МНС II класса. Клетки Лангерганса будут мигрировать из эпидермиса по лимфатическим сосудам в паракортикальную Т-зависимую область региональных лимфоузлов для представления тканеспецифичных антигенов Т-хелперам (Th), которые будут воспринимать их поступление, как свидетельство гибели старых или повреждённых клеток соответствующих тканей. В ответ Т-хелперы (Th) будут дифференцироваться в Т-хелперы 1b (Th 1b), которые в свою очередь будут формировать тканеспецифичные рецепторы у плюрипотентных стволовых клеток (стимулируя через них регенерацию определённых тканей или переключая патологический иммунный ответ на стимуляцию регенерации). Аналогичный путь представления антигенов будут осуществлять и другие антигенпредставляющие клетки других тканей. Время развития десенсибилизации будет определяться периодом развития активации Т-хелперов (Th) и их дифференцировки в Т-хелперы 1b (Th 1b), который зависит от длительности процессинга антигенов антигенпредставляющими клетками и длительности формирования тканеспецифичных рецепторов. Средняя продолжительность одного курса лечения может составить 1 месяц.

Во время проведения десенсибилизации с введением тканеспецифичных антигенов через кожу пациентам следует рекомендовать избегать прямого воздействия солнечных лучей, поскольку под действием В-спектра ультрафиолетового излучения происходит инактивация дендритных клеток Лангерганса. При введении препаратов тканеспецифичных антигенов с их нанесением на кожу необходимо учитывать, что реакция иммунной системы зависит от количества тканеспецифичных антигенов, наносимых на единицу площади, а не от общей дозы препарата или общей площади, на которую наносится антиген [3]. Доза ксеногенных тканеспецифичных антигенов назначаемых препаратов должна быть достаточной для активизации Т-хелперов (Th) и начала их дифференцировки в Т-хелперы 1b (Th 1b), образующих тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток, но она (доза ксеногенных антигенов назначаемых препаратов) не должна превышать порогового значения, выше которого Т-хелперы (Th) начинают дифференцироваться в Т-хелперы 1a (Th 1a), формирующие тканеспецифичные рецепторы цитотоксических Т-клеток или в Т-хелперы 2 (Th 2), активирующие В-клетки, образующие антитела.

Десенсибилизирующий эффект при патологическом иммунном ответе могут оказать хемоаттрактанты, привлекающие антигенпредставляющие клетки. Хемоаттрактанты могут наноситься на кожу или слизистые, имеющие общие с поражаемыми аутоиммунным процессом тканями региональные лимфоузлы, или вводится в сами поражаемые ткани. В качестве хемоаттрактантов могут использоваться древесные масла (например, вытяжка прополиса), аутокровь (при применении медицинских банок, создающих гематомы в коже определённых регионов), аутотромбоцитарная взвесь (вводимая в определённые ткани) [6, 8]. Propolis consists of wood resins collected and fermented by bees. Wood resins and mineral oils are widely used in medicine in order to achieve an anti-inflammatory and regenerative effect. For example, tar and ichthyol are part of ointments used in dermatology as a “permissive” for various inflammatory processes. Tar is a major

component of the famous Vishnevsky ointment. Unlike tar and ichthyol ointments, oil extract of propolis, having a comparable effect, has a pleasant aroma and is allowed for intracavitary application. Accordingly, preference may be given to a propolis preparation for stimulation of local regeneration [6, 8].

Система комплемента, отличающая «своё» от «чужого», способна не только лизирующими мембрану комплексами поражать клетки, несущие чужеродные или изменённые собственные антигены, но может привлекать для этого другие клетки и факторы врождённого и приобретённого иммунитета. Так дегрануляция тучных клеток происходит не только при связывании с Ig E, но и при их взаимодействии с компонентами комплемента C3a, C5a. Поскольку приобретённый иммунитет не способен реагировать на антигены всех вирусов, бактерий и паразитов, с которыми контактирует макроорганизм (в особенности его слизистые лёгких и кишечника, кожа), то защиту от проникновения и генерализации микрофлоры обеспечивают преимущественно факторы врождённого иммунитета. Компоненты системы комплемента образуются макрофагами, находящимися во многих тканях, включая печень (в которую поступает большое количество антигенов, всасывающихся из кишечника). Наибольшее количество тучных клеток слизистых оболочек содержится в лёгких и в кишечнике [3], постоянно контактирующих с микрофлорой. Тучные клетки располагаются во всех тканях вблизи кровеносных сосудов, будучи готовы воздействовать на них своими медиаторами после активации. Сходные по функциям с тучными клетками базофилы циркулируют в крови. При развитии воспалительного процесса количество тучных клеток в тканях увеличивается. При поступлении высокоиммуногенного антигена через антигенпредставляющие клетки происходит активация Т-хелперов, которые активируют В-клетки, образующие Ig E, связывающийся с соответствующим рецептором (F_{CE}) тучных клеток. Гранулы тучных клеток кроме гистамина, серотонина и других биологически активных веществ содержат триптазу и химазу, расщепляющие вазоактивный интестинальный пептид – медиатор

расслабления гладкой мускулатуры бронхов (приводя к их спазму). Также триптаза способна сама вызывать спазм бронхов. В дополнение к образующимся при воспалении клеточным ростовым факторам, активирующим фибробласты, триптаза также способствует развитию фиброза при активации тучных клеток. Химаза стимулирует образование бронхиальной слизи [3].

Иммунологические реакции гиперчувствительности, развивающиеся в ответ на вызвавшие их антигены, определяют патогенез ряда заболеваний. Гиперчувствительность I типа определяет развитие бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни лёгких и других заболеваний. Гиперчувствительность IV типа определяет развитие болезни Крона, саркоидоза, рассеянного склероза и других заболеваний [2, 3]. Развитие хронического воспалительного процесса в ответ на аутоиммунные реакции, сопровождающееся гибелью клеток и увеличением образования клеточных ростовых факторов, повышает риск злокачественного перерождения поражаемых тканей [6, 7, 8]. Интенсивное образование цитокинов, сопровождающее аутоиммунные реакции, повышает риск развития злокачественных заболеваний крови. Десенсибилизация может стать эффективным методом лечения заболеваний, сопровождающихся иммунологической гиперчувствительностью. Десенсибилизация выгодно отличается от иммуносупрессивной терапии, подавляющей костный мозг и обновление тканей, поскольку при этом повышается риск развития онкологических заболеваний [6, 7, 8, 20], а также от применения глюкокортикоидных препаратов, повышающих риск развития ожирения, диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [19, 21]. По сравнению с генно-инженерной терапией, направленной на блокаду отдельных факторов развития патологического иммунного ответа (посредством применения антител к фактору некроза опухолей), десенсибилизация способна перестроить сам патологический иммунный ответ.

Десенсибилизации должна предшествовать элиминация или прекращение поступления антигенов в организм (в том числе возбудителей заболеваний, передающихся половым путём – *Chlamydia trachomatis* и других, а также гельминтов), вызвавших патологический иммунный ответ. Соответственно, по показаниям пациентам необходимо назначать противовирусную, антибактериальную, противогрибковую, потивопаразитарную терапию, плазмаферез, ультрафиолетовое облучение крови, разрушающее антитела, а также необходимо нормализовать микрофлору кишечника и исключить вызвавшие сенсibilизацию антигены из пищевого рациона (Таблица 1) [12]. Поскольку у различных представителей видов растений, простейших, паразитов и животных подобно человеку присутствуют обе составляющие парных аналогов антигенов групп крови [1], то медицинское значение имеет распределение у различных видов данных антигенов. Употребление продуктов растительного и животного происхождения от видов, имеющих наименьшую частоту выявления антигенов, комплементарных агглютинином пациентам, позволяет уменьшить антигенную нагрузку на организм пациентов. Полностью исключить из пищевого рациона продукты, антигены которых комплементарны агглютинином пациентам, можно только посредством проведения-экспресс реакций преципитации с антигенами заготовленных продуктов и агглютинином секретов (слюны и других) или сыворотки крови пациентов [11, 13, 14, 21]. Составление пищевого рациона с учётом групп крови пациентов (ABO, Rh, Kell) позволяет предотвратить риск инициации ответа врождённого иммунитета (активизации компонентов альтернативного пути системы комплемента, агглютининов групп крови, макрофагов и других), а также вторичного присоединения реакций приобретённого иммунитета. Для связывания экзогенных пищевых антигенов агглютинином (Ig M), содержащимися в высоком титре в слюне, следует тщательно пережёвывать пищу.

При болезни Крона, вызванной гиперчувствительностью IV типа, наблюдается преимущественное поражение стенки подвздошной и толстой кишок с развитием гранулём, фиброза, увеличением численности тучных клеток. Повышение уровня Ig E не характерно для болезни Крона. Поскольку тучные клетки кроме Ig E активируются компонентом C3a, C5a альтернативного пути, то участие врождённого иммунитета можно рассматривать в качестве ведущего патогенетического механизма развития болезни Крона. Активаторами компонента C3a альтернативного пути являются перекрёстные микробные или пищевые антигены, имеющие сходство с антигенами групп крови. Сходство перекрёстных антигенов с антигенами других групп крови, отличных от групп крови пациентов (ABO, фенотипов Rh, Kell), их высокая иммуногенность приводят к активации компонентов альтернативного пути системы комплемента, а также к их взаимодействию с агглютинидами групп крови и макрофагами пациентов. С агглютинидами групп крови пациентов, представленными Ig M, чужеродные антигены при участии компонента образуют иммунные комплексы. Образовавшиеся иммунные комплексы вызывают агрегацию эритроцитов и последующий микротромбоз мелких сосудов с микроинфарктами. Развивающаяся ишемия тканей приводит к болевому синдрому, изъязвлению и трещинам слизистой кишечника, к её фиброзированию. На месте микроинфарктов вследствие активизации фибробластов развивается фиброз. Фиброз стенок кишечника, развивающийся при болезни Крона, вызывает сужение просвета кишечника. Ответ врождённого иммунитета дополняется ответом приобретённого иммунитета. Перекрёстные антигены захватываются антигенпредставляющими дендритными клетками, осуществляющими процессинг антигена и мигрирующими в региональные лимфатические узлы. В дальнейшем антиген-представляющие клетки взаимодействуют с Т-хелперами (Th), которые, дифференцируясь в Т-хелперы 1 (Th 1), активизируют цитотоксические Т-клетки и макрофаги, поражающие стенку подвздошной и толстой кишок и образующие гранулёмы. Похожие

патогенетические процессы происходят при рассеянном склерозе. При патологических аутоиммунных реакциях врождённого иммунитета (связанных с активацией комплемента, макрофагов и действием агглютининов), в частности при болезни Крона и рассеянном склерозе, необходимо прекратить контакт перекрёстных антигенов со слизистой кишечника через восстановление нормального симбиоза кишечника и исключение из рациона питания продуктов, содержащих антигены, сходные с антигенами других групп крови на основании таблицы В.И. Печерского (Таблица 1) [12]. Учитывая значительное содержание антигенов групп крови на эритроцитах, из пищевого рациона необходимо исключить продукты, содержащие кровь животных. Также необходимо исключить у пациентов заболевание гельминтозом и заболевания, передающиеся половым путём, вызванных *Chlamydia trachomatis* и другими возбудителями. При присоединении патологических аутоиммунных реакций приобретённого иммунитета при болезни Крона можно рекомендовать назначение внутрь препаратов тканеспецифичных ксеноантигенов стенок тонкой и толстой кишки, сосудов, а при рассеянном склерозе – ксеногенных препаратов головного мозга и сосудов, заготовленных от животных, антигены которых совместимы с агглютинами пациентов (Таблица 1) [12]. Для предотвращения переваривания в желудке и для ускорения поступления в кишечник данные препараты рекомендуется принимать натощак за 30 минут до еды и запивать прохладной водой.

При бронхиальной астме и обструктивной болезни лёгких для десенсибилизации препараты тканеспецифичных ксеноантигенов лёгких и сосудов (представленных антигенами стромальных клеток) можно рекомендовать вводить ингаляционно в виде аэрозоля или принимать внутрь. Применение тканеспецифичных ксеноантигенов, вводимых ингаляционно в виде аэрозоля, можно дополнить применением аналогичным способом хемоаттрактантов (например, вытяжки прополиса). Кроме десенсибилизирующего действия хемоаттрактанты, привлекая макрофаги,

обладающие протеолитическими ферментами, будут способствовать рассасыванию развившегося фиброза. Также необходимо исключить из рациона питания продукты, содержащие антигены, сходные с антигенами других групп крови (Таблица 1) [12]. При первичном обследовании у больных необходимо исключить гельминтоз и заболевания, передающиеся половым путём.

При саркоидозе необходимо исключить контакт сенсibilизирующих антигенов с кожей и слизистыми пациентов. Необходимо исключить гельминтоз и заболевания, передающиеся половым путём, а также из рациона питания необходимо исключить продукты, содержащие антигены, сходные с антигенами других групп крови (Таблица 1) [12]. Для десенсибилизации ксеногенные препараты кожи можно рекомендовать наносить на кожу, препараты тканеспецифичных ксеноантигенов лёгких – вводить ингаляционно в виде аэрозоля, а препараты тканеспецифичных ксеноантигенов сосудов (несущих антигены стромальных клеток) и препараты тканеспецифичных ксеноантигенов нервной ткани – принимать внутрь. Применение тканеспецифичных ксеноантигенов, наносимых на кожу и вводимых ингаляционно, можно дополнить применением аналогичным способом хемоаттрактантов (например, вытяжки прополиса).

При хроническом тиреоидите Хасимото аутоиммунный патологический процесс развивается на фоне гипотиреоза. Вследствие стимуляции антителами к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ) тиреотропных рецепторов (подобно тиреотропному гормону) гипотиреоз переходит в умеренный тиреотоксикоз, который по мере истощения гормонов щитовидной железы сменяется гипотиреозом. При развитии гипотиреоза больным назначается заместительная терапия тиреоидными гормонами [19]. Проведение гормон-заместительной терапии имеет большое значение. Иммунная система и эндокринная система взаимосвязаны. Через образование обладающих гормоноподобным действием антител к

тиреотропным рецепторам иммунная система компенсирует недостаточность эндокринной системы – гипотиреоз (в дополнение к компенсаторному повышению тиреотропного гормона). В этом случае проведение десенсибилизации (с назначением внутрь препаратов с ксеногенными пептидами щитовидной железы и сосудов) следует дополнить тироксин-заместительной терапией, поскольку гормональная недостаточность щитовидной железы (гипотиреоз) является причиной вовлечения иммунной системы в компенсаторное образование антител к тиреотропным рецепторам.

Обоснованность представленных рекомендаций подтверждается клиническими примерами. Больной 55 лет с ревматоидным артритом, интерстициальным нефритом и паренхиматозной формой нефрогенной гипертензии до лечения отмечал боли и отёки крупных суставов, повышение верхнего и нижнего артериального давления. При обследовании количество белка в моче, удельный вес мочи, количество эритроцитов и лейкоцитов в моче было нормальным, уровень креатинина в крови был повышен (111,07 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации была по нижней границе нормы (64,46 мл/мин), уровень ренина в крови был повышен (153,2 мкМЕ/мл), по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием данных за стеноз почечных артерий и их ветвей получено не было. Яйца гельминтов в кале выявлены не были. Заболевания, передающиеся половым путём, также выявлены не были. Пациенту в соответствии с группой крови был составлен индивидуальный рацион питания на основании таблицы В.И. Печерского [12], для восстановления микрофлоры кишечника был назначен симбиотик (с пробиотическими микроорганизмами и пребиотиком), были назначены препараты, содержащие антигены ксеногенных тканей почек и сосудов. На кожу над поражёнными суставами местно наносился хемоаттрактант (спиртовая вытяжка прополиса). В течение полугода после проведения трёх курсов лечения длительностью 1 месяц каждый боли в суставах прекратились, артериальное давление нормализовалось, уровень ренина в крови снизился в

девять раз до нормального уровня (16,9 мкМЕ/мл), уровень креатинина в крови снизился до нормального уровня (102,09 мкмоль/л), клубочковая фильтрация повысилась (71,38 мл/мин).

Больная 60 лет с интерстициальным циститом. До лечения отмечала постоянные интенсивные боли над лоном в проекции мочевого пузыря, выраженное учащение мочеиспускания. По данным ультразвукового исследования максимальный объём мочевого пузыря был 78 мл, стенка мочевого пузыря была фиброзирована и утолщена. Анализ мочи был нормальным, посев мочи роста микрофлоры не выявил. Заболевания, передающиеся половым путём, выявлены не были. Яйца гельминтов в кале выявлены не были. Пациентка была обследована гинекологом, воспалительных заболеваний (способных инициировать развитие цистита и поражение его стенки аутоиммунными факторами) выявлено не было. Также внимание пациентки было обращено на необходимость соблюдения гигиены половой жизни – на недопустимость попадания микрофлоры полости рта во влагалище, способной вызвать воспалительный процесс в смежной с мочевым пузырём области [23]. Аноргазмии, сопровождающейся недостаточностью выделения секрета бартолиновых желёз во влагалище во время полового акта и микротравмами слизистой влагалища, приводящими к воспалительному процессу [23], у пациентки не было. Пациентке в соответствии с группой крови был составлен индивидуальный рацион питания на основании таблицы В.И. Печерского [12], для восстановления микрофлоры кишечника был назначен симбиотик, назначены были препараты, содержащие антигены ксеногенных тканей мочевого пузыря и сосудов. Вагинально были назначены свечи с прополисом. В течение восьми месяцев были проведены четыре курса лечения по одному месяцу каждый. После лечения болевой синдром существенно уменьшился и стал непостоянным, частота мочеиспусканий сократилась, максимальный объём мочевого пузыря увеличился в два раза до 144 мл, толщина стенки мочевого

пузыря уменьшилась до нормального значения (3 мм), выраженность фиброзного компонента в стенке мочевого пузыря уменьшилась.

Интерстициальный цистит имеет аутоиммунную природу, представляя собой гиперчувствительность IV типа [23], подобно болезни Крона. Клиническая картина (болевого синдром, фиброзирование стенки мочевого пузыря, изъязвление слизистой мочевого пузыря) и гистологические изменения стенки мочевого пузыря (макрофагальнолимфоцитарная инфильтрация с увеличением численности тучных клеток) при интерстициальном цистите аналогичны клинической картине и морфологическим изменениям стенки кишки при болезни Крона. Болевой синдром при интерстициальном цистите обусловлен ишемией тканей и повышением мышечного тонуса.

Пациент 54 лет с синдромом хронической тазовой боли и миофасциальным болевым синдромом. До лечения отмечал ноющие боли в промежности, которые не сопровождалось учащением мочеиспускания, а также ноющие боли в мышцах нижних конечностей. Уровень общего ПСА и данные микроскопии секрета предстательной железы были нормальными, посев секрета предстательной железы роста микрофлоры не выявил, заболевания, передающиеся половым путём, выявлены не были. Яйца гельминтов в кале выявлены не были. При ультразвуковом исследовании определялись фиброзные изменения предстательной железы и гиперплазия предстательной железы. Пациенту в соответствии с группой крови был составлен индивидуальный рацион питания на основании таблицы В.И. Печерского [12], для восстановления микрофлоры кишечника был назначен симбиотик, были назначены препараты, содержащие антигены ксеногенных тканей предстательной железы, сосудов и мышц. Ректально были назначены свечи с прополисом. На кожу нижних конечностей было рекомендовано наносить вытяжку прополиса два раза в день. В течение четырёх месяцев

было проведено два курса лечения по одному месяцу каждый. После лечения боли в промежности и в мышцах нижних конечностей прекратились.

Синдром хронической тазовой боли, как и миофасциальный болевой синдром, обусловлены реакциями врождённого и приобретённого иммунитета, направленными против собственных тканей. Данные реакции развиваются в ответ на перекрёстные антигены микрофлоры, вызвавшей воспалительные заболевания органов малого таза и других локализаций. Реакции врождённого и приобретённого иммунитета приводят к агрегации эритроцитов с последующим микротромбозом мелких сосудов и фиброзированием тканей. Болевой синдром при хронической тазовой боли и миофасциальном болевом синдроме обусловлены ишемией тканей и повышением мышечного тонуса. Реакции приобретённого иммунитета у пациентов с хронической тазовой болью, как частного проявления миофасциального болевого синдрома, направленные против собственных тканей, сохраняются после элиминации возбудителя из-за формирования клеток иммунологической памяти. Проведение десенсибилизации для данных пациентов является патогенетической терапией.

Иммунологическая Толерантность и Методология её Формирования

Ввиду изменчивости видов, приобретающих в процессе филогенеза новые признаки, включая новые антигены, эволюционно были выработаны механизмы адаптации врождённого и приобретённого иммунитета, позволяющие макроорганизму воспринимать новые аутоантигены как «своё». Основой изменчивости, включающей появление новых антигенов, является изменение генома, в котором закрепляется восприятие «своим» новых антигенов. Изменение генома происходит вследствие мутаций, а также через межклеточную передачу генетической информации. Значение CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) системы шире описанного ранее сбора клетками генетической информации о вирусах для последующего противодействия им. В CRISPR системах белки Cas1 и Cas2

захватывают чужеродную генетическую информацию и встраивают ее в CRISPR-кассету. Затем CRISPR системы встраивают чужую генетическую информацию в собственные ДНК или РНК, меняя тем самым геном или влияя на считывание с него информации. Данный механизм обеспечивает постоянный обмен генетической информацией между клетками, который наравне с мутациями является основой изменчивости, позволяющей видам выживать в жёстких условиях естественного отбора. В отдельных случаях клетки теряют контроль над поступившей генетической информацией и встроенный в ДНК или РНК чужеродный участок начинает функционировать самостоятельно, бесконтрольно воспроизводя себя. Так необходимая для эволюции система обмена генетической информацией между клетками породила вирусы, ставшие смертельной угрозой для клеток и состоящих из них макроорганизмов. В норме новая генетическая информация, проходя множественные этапы апробации, длительное время остаётся в рецессивном статусе. Только после многократного подтверждения полезности приобретённых признаков они получают доминантный статус. При вирусных инфекциях утрачивается контроль над новой генетической информацией, встроенной в CRISPR-кассеты. В будущем одним из перспективных направлений лечения вирусных заболеваний может стать управление использованием генетической информацией CRISPR-кассет для предотвращения встраивания опасной её части в ДНК клеток и предотвращения последующей её репликации (репликации вирусов). Аналогично появлению вирусов в результате сбоя физиологического процесса обновления генома клеток, при котором часть генетической информации начинает функционировать независимо от остального генома, развиваются злокачественные опухоли, которые утратив контроль со стороны макроорганизма, начинают развиваться самостоятельно. К злокачественному перерождению клеток приводят компенсаторные реакции макроорганизма, направленные на стимуляцию митогенной активности при возрастном нарушении обновления тканей и развивающемся гормональном

дисбалансе. Стимуляция митогенной активности приводит к утрате контроля за делением и дифференцировкой отдельных клеток, которые становятся злокачественными [6, 7, 8]. Данные компенсаторные реакции закреплены генетически, их устранение с использованием технологии CRISPR/Cas9 редактирования генома бессмысленно, поскольку не способно устранить нарушения обновления тканей и недостаточности гормонов эндокринных органов у стареющих людей, что приведёт только к усилению альтернативных путей стимулирования митогенной активности. При этом понимание механизмов обновления генома позволяет использовать их для формирования химеризма и связанной с ним толерантности к чужеродным антигенам.

Заселение тимуса стволовыми клетками необходимо не только для последующего образования Т-клеток, но и для обновления погибших старых клеток коркового и мозгового вещества тимуса в онтогенезе, включая эпителиально-ретикулярные клетки. Эпителиально-ретикулярные клетки тимуса являются обучающими клетками, которые передают Т-хелперам (Th) информацию об антигенах собственных тканей, а также формируют у них тип ответных реакций на презентуемые антигены [2, 3]. Постоянное обновление клеток тимуса мигрирующими стволовыми клетками с последующей передачей информации от образованных из них эпителиально-ретикулярных клеток тимуса Т-хелперам (Th), последующая положительная и отрицательная селекция последних позволяют постоянно обновлять данные о появившихся в процессе изменчивости новых аутоантигенах у Т-хелперов (Th) [6, 7, 8]. В отличие от образования антител к чужеродным антигенам, появление новых собственных антигенов с восприятием их Т-хелперами (Th) как «своё» невозможно без передачи генетической информации Т-хелперам (Th) эпителиально-ретикулярными клетками тимуса (образовавшимися в процессе дифференцировки из мигрировавших генетически обновлённых стволовых клеток). Это связано с тем, что распознавание «своих» и «чужих» антигенов клетками врождённого и приобретённого иммунитета основано на

сравнении анализируемых антигенов с аутоантигенами. Изменения в распознавании аутоантигенов невозможны без изменения генома, на основе которого аутоантигены образуются. Передача генетической информации осуществляется посредством CRISPR систем. Благодаря данному механизму на протяжении онтогенеза обеспечивается соответствие иммунной системы происходящим генетическим и антигенным изменениям. После трансфузии в составе моноклеарной фракции периферической крови плюрипотентные стволовые клетки образуют свой пул в костном мозге, который вместе с собственными стволовыми клетками реципиента принимает участие в обновлении всех тканей организма, включая обновление погибших старых эпителиально-ретикулярных клеток тимуса. Соответственно, Т-хелперы (Th) реципиента начинают проходить обучение у эпителиально-ретикулярных клеток тимуса двух генотипов (образованных из стволовых клеток реципиента и донора). В процессе обучения у эпителиально-ретикулярных клеток тимуса, образованных из мигрировавших аллогенных донорских стволовых клеток, Т-хелперы (Th) реципиента получают через CRISPR системы генетическую информацию об антигенах донора, а при обучении у эпителиально-ретикулярных клеток тимуса, образованных из собственных стволовых клеток, Т-хелперы (Th) реципиента получают через CRISPR системы генетическую информацию о новых собственных антигенах, появившихся вследствие мутаций. После этого Т-хелперы (Th) реципиента в дополнение к изменённым собственным антигенам начинают воспринимать как «своё» антигены донора. Трансфузия аллогенных плюрипотентных стволовых клеток приводит к формированию химерной особи. Данная особь обладает двумя типами плюрипотентных стволовых клеток с двумя различными генотипами, участвующими в обновлении всех тканей организма. Аналогичным образом химерными организмами становятся рожавшие женщины, в кровотоке которых при родах попадает небольшое количество крови ребёнка вместе с находящимися в ней стволовыми клетками. Многорожавшие женщины живут дольше нерожавших женщин,

поскольку они получают естественную клеточную терапию от собственных детей. Закономерно у многорожавших женщин возникают трудности с определением групп крови [6, 7, 8]. Поскольку в течение жизни у каждого человека возникают мутации, то каждый человек на протяжении онтогенеза также становится химерным организмом.

Формирование химеризма приводит к изменению не только приобретённого иммунитета (через обучение Т-хелперов эпителиально-ретикулярными клетками тимуса двух генотипов), но и врождённого иммунитета. Антигенпредставляющие клетки (дендритные клетки, макрофаги, В-клетки) представляют антигены Т-хелперам и служат посредниками для Т-хелперов при образовании тканеспецифических рецепторов у цитотоксических Т-клеток, активированных макрофагов, плюрипотентных стволовых клеток, при образовании высокоспецифичных антител В-клетками, превращёнными в плазматические клетки. При контактах с Т-хелперами антигенпредставляющие клетки (в том числе макрофаги) получают через CRISPR системы новую генетическую информацию о новых антигенах, ставших «своими» при формировании химеризма вследствие мутаций или трансфузии плюрипотентных стволовых клеток. Соответственно, образующиеся из моноцитов макрофаги (α - и β -цепи их интегринов и селектинов), а также продуцируемые макрофагами компоненты альтернативного пути системы комплемента начинают воспринимать антигены перелитых донорских стволовых клеток, как «своё». Для направленной миграции для регенерации определённых тканей плюрипотентные стволовые клетки (включая донорские стволовые клетки) нуждаются при посредничестве антигенпредставляющих клеток в контактах с Т-хелперами для формирования тканеспецифических рецепторов. Одновременно с этим через CRISPR системы донорские плюрипотентные стволовые клетки получают от Т-хелперов генетическую информацию об антигенах реципиента. Благодаря этому донорские стволовые клетки после дифференцировки в клетки различных тканей организма начинают

экспрессировать ферменты, защищающие их подобно собственным клеткам реципиента от поражения компонентами системы комплемента реципиента (разрушая их). Аналогичный процесс обучения у антигенпредставляющих клеток проходят НК-клетки, на поверхности которых начинают экспрессироваться киллер-ингибирующие рецепторы (KIR), воспринимающие тканеспецифичные антигены и антигены групп крови донора на клетках, образованных при дифференцировке донорских стволовых клеток, как «свои» [2].

Постоянная рециркуляция Т-хелперов (Th), прошедших обучение у эпителиально-стромальных клеток тимуса, служит обмену не только антигенной, но и генетической информацией. Постоянно идущий на протяжении всего онтогенеза обмен генетического материала между клетками через CRISPR системы, а также постоянно идущий процессинг аутоантигенов с образованием их пептидных копий, α - и β -цепей димеров МНС I класса позволяют всем эукариотическим клеткам организма, экспрессировать постоянно обновляемые пептидные копии аутоантигенов. Вследствие этого клетки иммунной системы, экспрессирующие молекулы МНС I и II класса, Т- и В-клеточные рецепторы (TCR, BCR), α - и β -цепи своих интегринов и селектинов в качестве сравнительной основы для их образования используют постоянно обновляемые аутоантигены. Это позволяет эукариотическим клеткам врождённого и приобретённого иммунитета воспринимать в качестве «своего» собственные ткани, постоянно обновляющие свой антигенный код в процессе мутаций и при формировании химеризма при поступлении аллогенных плюрипотентных стволовых клеток (у рожавших женщин и реципиентов). Генетико-антигенное обновление тканей сопровождается обновлением врождённого и приобретённого иммунитета, начинающего воспринимать новые тканевые антигены, их пептидные копии, связанные с димерами МНС I класса, и антигены групп крови как «своё».

У плюрипотентных стволовых клеток подавлена экспрессия всех тканеспецифичных антигенов, представленных молекулами МНС I класса, за исключением HLA-G. Пептидные копии антигенов HLA-G, как ингибиторы взаимодействия с антигенпредставляющими клетками, (в том числе с макрофагами), NK-клетками и цитотоксическими Т-клетками, защищают от них стволовые клетки (в том числе имеющие мутации, необходимые для эволюционного развития, а также аллогенные донорские стволовые клетки). Аналогичным образом на фоне подавления экспрессии тканеспецифичных антигенов, презентуемых молекулами МНС I класса, экспрессируются пептидные копии антигенов HLA-G у клеток трофобласта (наружного слоя бластоцисты млекопитающих), несущих генотип плода и контактирующих после образования плаценты с кровью матери, для защиты плода от антигенпредставляющих клеток (в том числе от макрофагов), NK-клеток и цитотоксических Т-клеток матери [3].

Подавление экспрессии тканеспецифичных антигенов, презентуемых молекулами МНС I класса, у плюрипотентных стволовых клеток позволяет переливать их без риска отторжения. Находящиеся в составе мононуклеарной фракции периферической крови или костного мозга доноров немногочисленные Т-хелперы (Th) (их численность существенно меньше по сравнению с селезёнкой и лимфатическими узлами) не сенсibilизированы к тканеспецифичным антигенам реципиента. Для активации они должны мигрировать в лимфатические узлы или в селезёнку для взаимодействия с антигенпредставляющими клетками. В лимфатических узлах и в селезёнке донорские Т-хелперы (Th) фагоцитируются макрофагами реципиента, поскольку несут чужеродные антигены. Там же фагоцитозу подвергаются донорские цитотоксические Т-клетки и В-клетки, кроме донорских плюрипотентных стволовых клеток, у которых экспрессия тканеспецифичных антигенов молекул МНС I класса подавлена, а сами они защищены экспрессией HLA-G. Активность донорских Т-хелперов (Th) дополнительно подавляется Т-супрессорами реципиента. По этой причине

донорские Т-хелперы (Th), содержащиеся в аллогенной мононуклеарной фракции периферической крови или в аллогенном костном мозге, не могут взаимодействовать с антигенами реципиента и не могут инициировать реакцию трансплантата против хозяина. Образовавшиеся из перелитых донорских плюрипотентных стволовых клеток дифференцированные клетки также не отторгаются по причине формирования химеризма у реципиентов с восприятием их иммунной системой пептидных копий донорских антигенов, связанных с димерами МНС I класса, как «своё». Формирование химеризма с развитием иммунологической толерантности реципиента к тканеспецифичным антигенам своих дифференцированных клеток, образовавшихся из перелитых донорских стволовых клеток, позволяет отказаться от подбора доноров плюрипотентных стволовых клеток по HLA. Трансплантация костного мозга на основании подбора доноров по HLA из-за игнорирования групп крови и пола доноров сопровождается высоким риском развития осложнений. Осложнения трансплантации костного мозга, расцениваемые, как «реакция трансплантата против хозяина» (как «не приживание трансплантированного костного мозга»), обусловлены несовместимостью агглютининов реципиентов с агглютиногенами эритроцитов, образовавшихся из перелитых донорских стволовых клеток. Данная несовместимость обусловлена более быстрым образованием из трансплантированных стволовых клеток эритроцитов по сравнению с перестройкой врождённого иммунитета, обусловленной химеризмом. Подбор доноров следует осуществлять в соответствии с группами крови, полом и возрастом реципиентов. Критериями подбора доноров при трансплантации костного мозга следует принять: возраст (доноры не должны быть старше пациентов, а при коррекции возрастных изменений они должны быть существенно моложе пациентов, их возраст должен быть от 18 до 23 лет), пол (доноры и реципиенты должны быть одного пола) и группы крови (антигены групп крови, имеющих наибольшую иммуногенность: АВ0, фенотипы Rh, Kell, должны быть одинаковыми у доноров и реципиентов). Соответственно

протокол трансплантации костного мозга следует пересмотреть. Формирование химеризма через трансфузию аллогенных плюрипотентных стволовых клеток в составе моноклеарной фракции периферической крови от молодых доноров 18-23 лет, имеющих одинаковые с реципиентами группы крови и пол с последующим развитием иммунологической толерантности (патент РФ № 2350340) позволяет пересаживать реципиенту любые клетки, ткани или органы от первичного донора без риска их отторжения [6, 7, 8]. Подтверждением этому является развитие толерантности матери к тканеспецифичным антигенам ребёнка [1]. Формирование химеризма может быть использовано при трансплантации органов и тканей, а также для успешного лечения лучевой болезни, наследственных и ряда инфекционных заболеваний (СПИДа и других) [6, 7, 8].

Восприятие иммунной системой тканеспецифичных донорских антигенов как «своё» позволяет использовать трансфузию аллогенных донорских плюрипотентных стволовых клеток в составе моноклеарной фракции периферической крови для восстановления нормальной численности пула плюрипотентных стволовых клеток у лиц старше 45-50 лет, а также для формирования иммунологической толерантности к тканям и органам донора перелитых плюрипотентных стволовых клеток [6, 7, 8].

Трансфузия моноклеарной фракции периферической крови может применяться при аутоиммунных заболеваниях, обусловленных образованием антител не к перекрёстным микробным антигенам, а исходно к аутоантигенам (например, при системной красной волчанке). Это может происходить в результате мутаций, при которых аутоантигены вместо образцов для формирования запретительных реакций врождённого и приобретённого иммунитета сами становятся мишенью для реакций врождённого и приобретённого иммунитета, направленными на их элиминацию. В данных случаях предложенный метод десенсибилизации при

патологическом иммунном ответе, инициированном перекрёстными антигенами, будет не эффективен. Лечение таких аутоиммунных заболеваний необходимо проводить аналогично лечению больных лейкозами с назначением высокодозной химиотерапии (для уничтожения клеток иммунологической памяти и Т-хелперов) и с последующей трансфузией моноклеарной фракции периферической крови. Учитывая токсичность высокодозной химиотерапии, в данных случаях, возможно, будет достаточно проведения менее токсичного курса иммуносупрессивной терапии с последующей трансфузией моноклеарной фракции периферической крови в расчете на то, что клетки врождённого и приобретённого иммунитета, образовавшиеся из нормальных плюрипотентных донорских стволовых клеток, будут подавлять функцию уменьшенного числа патологических клеток.

При различных наследственных заболеваниях трансфузия моноклеарной фракции периферической крови приведёт к частичной замене изменённых клеток нормальными клетками донора. Аналогичным образом при СПИДе и ряде других заболеваний пациентам можно перелить стволовые клетки, заготовленные у доноров, имеющих мутации рецепторов, через которые возбудитель поражает клетки (от доноров не восприимчивых к данным заболеваниям). Это не приведёт к элиминации возбудителей, но позволит избежать развития клинической стадии заболевания без использования этиотропных препаратов, имеющих выраженные побочные эффекты. Для подавления собственных стволовых клеток пациентов предварительно можно провести курс иммуносупрессивной терапии [6, 7, 8].

Каждую секунду происходит некроз (или апоптоз) нескольких миллионов старых клеток, приводящий к множеству локальных участков воспаления [4]. Для поддержания нормального состояния в организме одновременно каждую секунду должно образовываться такое же количество новых клеток. У лиц старше 35-40 лет некротизированные старые клетки не возмещаются адекватным количеством низкокодифференцированных клеток-

предшественников, пополняемых недостаточным количеством стволовых клеток, что делает невозможным завершение процесса регенерации [6, 7, 8]. Одной из причин этого является нарастание у людей с возрастом числа поперечных связей, сшивающих ДНК. Такие связи затрудняют митотическое деление клеток [3], включая плюрипотентные стволовые клетки. Вследствие этого после 35 лет у людей на 1% в год происходит сокращение численности пула стволовых клеток (который поддерживается их митотическим делением). Данный процесс определяется программой развития, которая запускается после начала мейоза и действует на протяжении всего онтогенеза [4, 6, 7, 8]. В отличие от митоза при мейозе в процессе кроссинговера происходит разрушение появившихся с возрастом поперечных связей ДНК, благодаря чему программа развития новой особи перезапускается заново. Соответственно вне зависимости от возраста своих родителей ребёнок получает возможность начать новую жизнь.

После 35 лет прогрессирует уменьшение пула плюрипотентных стволовых клеток, приводящее к недостаточности замещения погибших старых клеток клетками-предшественниками. В ответ во всех тканях пропорционально возрасту возрастает образование клеточных ростовых факторов, стимулирующих деление оставшихся клеток-предшественников. Нарастание образования клеточных ростовых факторов становится причиной развития онкологических заболеваний, частота которых у людей нарастает по экспоненте после 40 лет. Увеличение образования клеточных ростовых факторов с возрастом также вызывает интенсивную пролиферацию фибробластов, которые начинают преобладать над клетками-предшественниками. Соответственно у людей старше 40 лет во всех тканях наблюдается нарастающее развитие фиброза и атрофии. Восстановление пула плюрипотентных стволовых клеток у лиц старше 40-50 лет позволяет восстановить пополнение ими клеток-предшественников с последующим адекватным замещением некротизированных старых клеток клетками-предшественниками. Таким образом, восстановление пула стволовых клеток

позволяет остановить нарастание патологических процессов, развивающихся с возрастом, в том числе способствовать профилактике онкологических заболеваний и нормализации репаративных процессов при перенесённых травматических повреждениях [6, 7, 8, 24].

Обновление нервной ткани имеет ряд особенностей. Во время эмбрионального развития клетки-предшественники нейронов, не образовавшие аксона и дендритов, мигрируют по радиальным глиальным клеткам. В соответствии с последовательностью миграции нейроны коры головного мозга располагаются слоями. Обновление центральной нервной системы на протяжении всего онтогенеза также обусловлено миграцией клеток (стволовых клеток). Фрагменты погибших нейронов (несущие тканеспецифичные пептидные копии аутоантигенов димеров МНС I типа) становятся хемоаттрактантами, позволяющими мигрировавшим и начавшим дифференцировку стволовым клеткам восстановить не только погибшие старые нейроны, но и их прежние связи с другими клетками. В отличие от нейронов, которые делиться не могут, большая часть глиальных клеток сохраняют эту способность [4]. Вступив на путь дифференцировки, глиальные клетки, как и любые другие клетки, имеют ограниченное число делений и, соответственно, нуждаются в пополнении своего состава на протяжении всего онтогенеза мигрирующими стволовыми клетками [6, 8]. Возрастное снижение плюрипотентных стволовых клеток приводит к нарушению обновления клеток нервной системы с активизацией макрофагов (микроглии) и фибробластов [6, 8]. Старческое слабоумие связано с прогрессирующей атрофией мозга, которая сопровождается активизацией фибробластов, продуцирующих амилоид. Амилоидоз выявляется в 100% случаев старческого слабоумия [25]. Миграция на место погибших старых клеток меньшего количества коммитированных стволовых клеток и ответное увеличение продукции клеточных ростовых факторов становятся важнейшими патогенетическими факторами развития болезни Альцгеймера (из-за нарушения обновления нейронов) и болезни Паркинсона (из-за

нарушения обновления глиальных клеток). Восстановление пула стволовых клеток позволяет нормализовать обновление нервной ткани.

Восстановление пула стволовых клеток у мужчин позволяет восстановить количество клеток Лейдига яичек и образование ими тестостерона в физиологическом импульсном режиме, а у женщин в предменопаузальный период – нормализовать формирование гранулёзных клеток фолликулов яичников с образованием ими необходимого для смены фолликулиновой на лютеиновую фазу менструального цикла количества эстрадиола [26, 27, 28]. Последующая нормализация повышенных уровней ФСГ и ЛГ, являющихся патогенетическими факторами развития рака яичников, будет способствовать профилактике данного заболевания. Нормализация образования эстрадиола, определяющего деление и дифференцировку эстроген-зависимых клеток матки и молочных желёз, будет профилактикой опухолевых заболеваний последних. Этому же будет способствовать нормализация образования прогестерона и тестостерона [6, 7, 8, 20, 21].

Предотвратить отторжение пересаженных аллогенных тканей или органов можно без предварительного формирования химеризма у реципиента [6, 8, 29]. Соединительная ткань донорского органа задаёт направление дифференцировки мигрирующих стволовых клеток посредством клеточных ростовых факторов, находящихся на гликопротеинах межклеточного матрикса и на базальных мембранах. Своей последовательностью и составом клеточные ростовые факторы образуют уникальный код дифференцировки стволовых клеток в клетки определённых тканей. Уникальный код из последовательности и состава клеточных ростовых факторов гликопротеинов межклеточного матрикса и базальных мембран формируется при реализации программы развития, инициируемой после начала мейоза. После удаления протеолитическими ферментами паренхиматозных клеток донорского органа или ткани, несущих пептидные копии тканеспецифичных антигенов, связанных с димерами МНС I класса, при пересадке оставшейся стромальной

основы реципиенту будет происходить восстановление структуры ткани за счёт миграции стволовых клеток реципиента с последующей их дифференцировкой в клетки данного органа или ткани [6, 8]. Стромальная основа аллогенных и ксеногенных органов или тканей, состоящая из сосудов, фибробластов и межклеточного матрикса, обладает низкой иммуногенностью [4], которой недостаточно для дифференцировки Т-хелперов (Th) в Т-хелперы 1a (Th 1a), образующих тканеспецифичные рецепторы цитотоксических Т-клеток, но которая способна инициировать дифференцировку Т-хелперов (Th) в Т-хелперы 1b (Th 1b), образующих тканеспецифичные рецепторы у стволовых клеток [6, 8]. На обнажённом коллагене базальных мембран, межклеточного матрикса и сосудов происходит агрегация тромбоцитов, продуцирующих вазоактивные амины и хемоаттрактанты [3]. Через привлечение антигенпредставляющих клеток и Т-хелперов 1b (Th 1b) с последующей миграцией стволовых клеток со сформированными тканеспецифическими рецепторами стимулируется регенерация с восстановлением стромальной основы в полноценную ткань или орган собственными стволовыми клетками реципиента. При пересадке стромальной основы паренхиматозных органов необходимо подключение их сосудов к кровотоку для обеспечения поступления достаточного количества стволовых клеток [6, 8]. При использовании ксеногенного материала для приготовления стромальных основ для трансплантации, ткани и органы следует забирать у животных, имеющих минимальные антигенные различия с фактором Н людей 0 (I) группы крови, как универсальных доноров, и не взаимодействующих с агглютинами α и β (Таблица 1) [12], для минимизации риска развития реакций врождённого иммунитета и вторичного присоединения реакций приобретённого иммунитета.

Гематотканевые барьеры (гематотестикулярный, гематоовариальный, гематоплацентарный, гематоэнцефалический, а также образуемый брюшиной) предотвращают отторжение иммунной системой органов и тканей, содержащих чужеродные антигены или аутоантигены, отличные от

аутоантигенов макроорганизма (например, кишечника, яичек, яичников и других). Гематотканевые барьеры представлены базальной мембраной сосудов с находящимися на ней эндотелиоцитами и часто второй базальной мембраной с находящимися на ней мезотелиоцитами (для брюшины), пневматоцитами (для альвеол) и т.д., а также макрофагами межклеточного матрикса, находящимися между этими базальными мембранами. Макрофаги фагоцитируют антигены, отличные от аутоантигенов макроорганизма (для макрофагов брюшины) и эффекторныe клетки иммунной системы, способные поразить защищаемые ткани (для макрофагов яичек, яичников, плаценты и других органов) [3, 4, 30]. Сосудистые и эпителиальные базальные мембраны вместе с находящимися на них клетками предотвращают прохождение через них чужеродных антигенов и аутоантигенов, отличных от аутоантигенов остальных тканей организма, а также предотвращают миграцию эффекторных клеток иммунной системы. Этим осуществляется защита органов и тканей, имеющих иные антигены (кишечник, яички, яичник и другие) от реакций иммунной системы макроорганизма, а также самого макроорганизма от антигенов данных органов и тканей. При этом сосудистые и эпителиальные базальные мембраны и находящиеся на них клетки пропускают мигрирующие стволовые клетки, у которых подавлены тканеспецифичные антигены МНС I класса [4, 5, 6, 8]. Учитывая описанные свойства брюшины, её дубликатуру можно использовать для предотвращения отторжения пересаженных клеток и тканей. В дубликатуру брюшины необходимо пересаживать функциональные клетки вместе с их микроокружением, представленным клетками-предшественниками, фибробластами, базальной мембраной и другими компонентами межклеточного матрикса, гликопротеины которых несут уникальный код состава и очередности расположения клеточных факторов роста, обеспечивающих направленность дифференцировки мигрирующих стволовых клеток. Пересадка отдельных клеток (например, инсулярных клеток островков Лангерганса поджелудочной железы больным с диабетом

первого типа для восстановления физиологической инкреции инсулина или клеток Лейдига больным с аплазией яичек для восстановления физиологической инкреции тестостерона) не может обеспечить их последующего обновления. Период функционирования таких пересаженных клеток будет ограничиваться продолжительностью их жизни.

Conclusion

Проведение десенсибилизации и формирование иммунологической толерантности являются альтернативой применения иммуносупрессивной терапии в ревматологии и трансплантологии, не устраняющей патологических аутоиммунных реакций, нарушающей обновление тканей и повышающей риск канцерогенеза.

Посвящение

Статья посвящена памяти Великого учёного – врача-иммунолога Виктора Ивановича Печерского, внёсшего большой вклад в теоретическое обоснование регенерации, канцерогенеза, десенсибилизации и иммунологической толерантности, ставшего основателем концепции питания по группам крови.



Врач-иммунолог Виктор Иванович Печерский (1932-2017)

Таблица 1. Таблица Виктора И. Печерского для оптимального подбора продуктов питания в соответствии с группами крови АВ0 [12]

(таблица составлена на основании выявленного сходства антигенов Н, А, В с пищевыми антигенами на основании реакции преципитации агглютининов α и β с различными пищевыми антигенами в агаре по О. Оухтерлони (O. Ouchterlony) в модификации В.И. Печерского)

Группы крови АВ0	Степень антигенного сходства АВ0 с антигенами продуктов питания	
	высокая	низкая
0 (I) $\alpha\beta$	<p>с антигенами семейства паслёновых и с другими антигенами:</p> <ul style="list-style-type: none"> - кукурузы, овса, пшеницы, ячменя; - красной свёклы, картофеля, перца, помидор, петрушки, укропа, арбузов, кабачков, огурцов, тыквы, лука, чеснока, грибов, черники, голубики, малины, ежевики, крыжовника, винограда, вишни, груши, яблоч, сливы; - масла кукурузного, подсолнечного, хлопкового; - молока коровьего, кобыльего (кумыса) и продуктов из них; - говядины, курицы, мяса пресноводных рыб; - чая, ячменного кофе; - пшеничной водки, пива. 	<p>антигены продуктов, предпочтительных для людей с А (II) β, В (III) α группами крови</p>
А (II) β	<p>с антигенами продуктов для людей 0 (I) $\alpha\beta$ группой крови, а также семейства крестоцветных и с другими антигенами:</p> <ul style="list-style-type: none"> - гороха, гречки, ржи; - брюквы, капусты, редиса, репы, брусники, чёрной смородины, мака; - масла горчичного, льняного, макового; - свинины; - чая, русского кваса, ячменного кофе. 	<p>Антигены продуктов, предпочтительных для людей с В (III) α группой крови</p>
В (III) α	<p>с антигенами продуктов для людей 0 (I) $\alpha\beta$ группой крови, а также с антигенами:</p> <ul style="list-style-type: none"> - пшени, риса, сои; - моркови, бананов, топинамбура (земляной груши), дыни, инжира, клубники, фиников, 	<p>Антигены продуктов, предпочтительных для людей с А (II) β группой крови</p>

	цитрусовых; - масла арахисового, конопляного, соевого; - молока козьего, овечьего и продуктов из них; - баранины, крольчатины, мяса утки, гуся, морепродуктов; - кофе.	
AB (IV) 00	с антигенами продуктов для людей 0 (I) αβ, A (II) β и B (III) α группами крови.	-

Таблица 2. Таблица Виктора И. Печерского для определения типа иммунологического реагирования людей на грам-положительную микрофлору (стрептококки, стафилококки и др.) и грам-отрицательную микрофлору (кишечную палочку и др.) в зависимости от групп крови системы АВ0 [10, 11, 13, 14]

(таблица составлена на основании выявленного сходства антигенов H, A, B с антигенами грам-положительной и грам-отрицательной микрофлоры на основании реакции преципитации агглютининов α и β с микробными антигенами в агаре по О. Оухтерлони (O. Ouchterlony) в модификации В.И. Печерского)

Группы крови АВ0	Процентное соотношение носителей групп крови на европейской части СССР	Типы иммунологического реагирования людей на микрофлору			
		Гиперреактивность		Гипореактивность	
		Грам + микрофлора	Грам - микрофлора	Грам + микрофлора	Грам - микрофлора
0 (I) αβ	34	есть	есть	нет	нет
A (II) β	36	нет	есть	есть	нет
B (III) α	22	есть	нет	нет	есть
AB (IV) 00	8	нет	нет	есть	есть

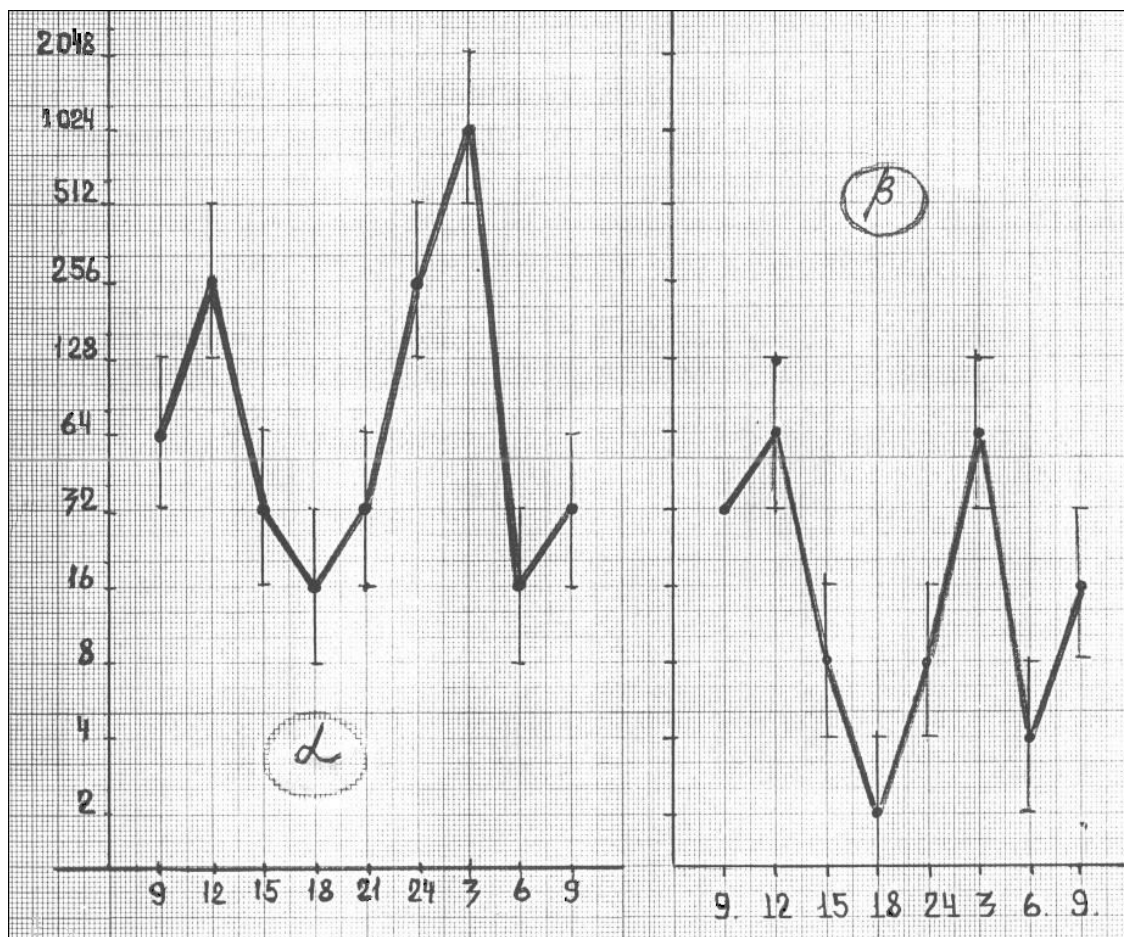


Рисунок 1. Суточные колебания титра агглютининов α и β у здоровых мужчин (20 человек в возрасте от 20 до 40 лет, забор крови производился каждые 3 часа в течение суток). График построен врачом-иммунологом В.И. Печерским на основании данных собственного исследования, проведённого в июне 1980 года (представлен оригинальный рисунок автора) [15].

Список литературы

- [1] Kosyakov PN. Human Isoantigens and isoantibodies in norm and pathology. *Medicine (Moscow)*. 1974: 3-360.
- [2] Yarilin AA. Fundamentals of Immunology. *Meditcina (Moscow)*. 1999: 8-600.
- [3] Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. *Mir (Moscow)*. 2000: 1-564.
- [4] Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell. *Mir (Moscow)*. 1994; 2: 176-529, 3: 7-381.
- [5] Pechersky AV. Revisiting Terminology and Characteristics of Stem Cells. *Journal of Stem Cells* 2016; 11 (2): 63–67.

- [6] Pechersky AV, Pechersky VI, Aseev MV, Droblenkov AV, Semiglazov VF. Several aspects of the regeneration process carried out by means of pluripotent stem cells. *Tsitologiya* 2008; 50(6): 511-520 (submitted July 06, 2007).
- [7] Pechersky AV, Pechersky VI, Smolyaninov AB, Vilyaninov VN, Adylov ShF, Shmelev AYu, Pecherskaya OV, Semiglazov VF. Regeneration and carcinogenesis. *Journal of Stem Cells* 2015; 10(4): 255-270.
- [8] Pechersky AV, Pechersky VI, Aseev MV, Droblenkov AV, Semiglazov VF. Immune system and regeneration. *Journal of Stem Cells* 2016; 11 (2): 69–87.
- [9] Gylmiyarova FN, Radomski WM, Gerkel NO, Gussyakova OA, Sidorova IF. Blood group: biological variability of cellular composition and metabolism in normal and pathological conditions, edited by GP Kotelnikov. *Medsina (Moscow)*. 2007: 7-387.
- [10] Pechersky VI, Chepcheruk GS, Shalaev SA. Particularities of the course of the wound process in the immunodeficiency state in surgical patients. Paper presented at the annual meeting “Gunshot wound”. *SM Kirov Military Medical Academy (Leningrad)*. May 28-29, 1991: 37-38.
- [11] Pechersky VI. Medical and social certification of the population. Methodology "Individual nutritional needs". Paper presented at the annual meeting “Problems of assessment and forecasting of the health of military personnel under the conditions of modern military reform”. *SM Kirov Military Medical Academy (Leningrad)*. February 16-17, 1985: 139-142.
- [12] Pechersky VI. Menu by blood type. *Gastronom* 1998; 4 (8): 2.
- [13] Pechersky VI. Blood type on the sleeve. *Sankt-Peterburgskiy Vedomosti*, October 12, 1991: 3.
- [14] Pechersky VI. Medical and social certification of the population. *Life and Safety* 1998; 4: 13-15.
- [15] Kolesnikov IS, Lytkin MI, Korosteleva TA, Shalaev SA, Belokhvostova AT, Pechersky VI, Katchenko NA, Kuznetsov SI. Immunological reaction of 3-

oxandrolone acid in the diagnosis of lung cancer. *Herald of Surgery in the name of II Grekov* 1981; 4 (126): 3-7.

[16] Lytkin MI, Ovrutsky GD, Gurtovoy BL, Zolotarev II, Ivanovskaya TE, Kaem RI, Sarkisov DS, Misharev OS, Palchun VT, Pokrovsky VI, Tabolin VA, Tsivilko VA. Sepsis. In Great Medical Encyclopedia. *Soviet Encyclopedia (Moscow)*. 1984; 23: 114-132.

[17] Klemparskaya NN, Shalnova GA. Autoflora as an indicator of radiation damage to the body. *Meditcina (Moscow)* 1966: 3-208.

[18] Pechersky VI. Culture dish (pocket laboratory of Dr. Pechersky). *Military-Medical Journal* 1983; 4: 81.

[19] Lavin N. Endocrinology. 2nd ed. *Practica (Moscow)*. 1999: 27-996.

[20] Pechersky AV. The influence of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) on the development of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *American Research Journal of Urology* 2019; 3(1): 1-16.

[21] Pechersky AV. Role of partial androgen deficiency of aging men in development of the metabolic syndrome. *American Research Journal of Urology* 2016; 1: 1-13.

[22] Petlenko VP, Pechersky VI. On the dialectic of nutrition. *Military Doctor* 1981; 30 (839): 3.

[23] Pechersky AV. Stimulation of regeneration in the treatment of interstitial cystitis. *Urologicheskie Vedomosti* 2018; 8: 88-89.

[24] Pechersky VI. Pelvic immobilizer "saddle" for immobilization of pelvic bones. *Military Medical Journal* 1960; 2: 86-87.

[25] Strukov AI, Serov VV. Pathological Anatomy. *Meditcina (Moscow)*. 1993: 47-262, 453-458.

[26] Pechersky AV. Influence of violation of regeneration in people over 35-40 years old on decrease in production of sexual hormones. *Journal of Stem Cells* 2016; 11 (2): 99–109.

[27] Pechersky AV, Semiglazov VF, Loran OB, Karpishenko AI, Pechersky VI, Mazurov VI. The influence of partial androgen deficiency (PADAM) on the impulse regime of incretion of several hormones and mitotic activity. *Tsitologiya* 2006; 48 (10): 862 – 866.

[28] Pechersky VI. The effect of luteosterone – progesterone on the prevention of the rejection of skin grafts in an experiment. Paper presented at the annual meeting “Final conference”. *SM Kirov Military Medical Academy (Leningrad)* 1965 (2): 44-45.

[29] Petlenko VP, Pechersky VI. Darwinism and the theory of phagocytosis. *Military Doctor* 1983; 25 (912): 3.

[30]