

Souza NH, Marcondes PT, Albertini R, Mesquita-Ferrari RA, Fernandes KP, Aimbire F.

Low-level laser therapy suppresses the oxidative stress-induced glucocorticoids resistance in U937 cells: relevance to cytokine secretion and histone deacetylase in alveolar macrophages
[Низкоинтенсивная лазерная терапия ослабляет глюкокортикоидную резистентность клеток U937, вызванную оксидантным стрессом: значимость секреции цитокинов и деацетилазы гистонов в альвеолярных макрофагах]

J Photochem Photobiol B. 2014 Jan 5;130:327-36. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.12.010. Epub 2013 Dec 26.

Оксидантный стресс имеет место при тяжелой бронхиальной астме и способствует низкому ответу к кортикостероидам посредством снижения количества деацетилазы гистонов (histone deacetylase (HDAC) и увеличения цитокинов. Было доказано противовоспалительное действие низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ). Авторы исследовали влияние лазера на липополисахарид-индуцированную секрецию цитокинов и активность деацетилазы гистонов в U937 клетках под воздействием оксидантного стресса. Клетки U937, активированные оксидантным стрессом, подвергали воздействию дексаметазона или лазера.

Цитокины и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) были измерены с помощью энзим связанного иммуносорбентного метода исследования (ELISA), в то время как деацетилазы гистонов определялись с помощью колориметрического пробирного анализа.

Секреция цитокинов липополисахарид-активированных U937 клеток увеличилась под действием H_2O_2 и трихостатина. Активность деаце-

тилазы гистонов в активированных U937 клетках была снижена.

НИЛТ и дексаметазон ингибировали цитокины липополисахарид-активированных U937 клеток, но эффект дексаметазона исчез под действием H_2O_2 . Под действием трихостатина НИЛТ была менее эффективна в отношении цитокинов липополисахарид-активированных перекисью водорода U937 клеток. Дексаметазон оказался неэффективным в отношении деацетилазы гистонов липополисахарид-активированных перекисью водорода U937 клеток, в то время как НИЛТ восстанавливала деацетилазы гистонов и действие дексаметазона. НИЛТ плюс простагландин E2 способствовали увеличению цАМФ и потенцированию действия лазера на цитокины, активированные оксидантным стрессом.

В случаях резистентности к кортикостероидам действие НИЛТ снижает количество цитокинов и деацетилазы гистонов посредством активации протеинкиназы A, вызванной угнетением фосфоинозитид-3-киназы.

O.P.

РАЗДЕЛ XV

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Часть 2

Е.Н. Супрун

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА

Основным принципом оценки результатов комплексного исследования иммунного статуса пациента является количественное и функциональное определение звеньев врожденного и при-

обретенного иммунитета и их сравнение с нормальными величинами. Используя методы клинической иммунологии, необходимо подтвердить или опровергнуть наличие у больного нарушений, определить уровень поражения, а затем осуществлять контроль за восстановлением иммун-

ного статуса организма в процессе лечения [1].

Нормальным состоянием иммунной системы организма, призванной распознавать и уничтожать все чужеродные или свои дефектные и модифицированные клетки и вещества, является состояние постоянной ее работы с разной степенью активности. Полностью спокойного «нерабочего» состояния иммунной системы быть не может, поскольку в организме все время появляются дефектные и отмирающие собственные клетки; кожные покровы постоянно контактируют с нормальной микрофлорой, часть которой проникает внутрь из-за дефектов кожи и слизистых оболочек; через кишечную стенку проходит часть белков и липополисахаридов (антигенов), не расщепленных пищеварительными ферментами. Все эти дефектные или чужеродные клетки и чужеродные антигены подвергаются атаке иммунокомпетентными клетками (ИКК) и разрушаются. Подобная «нормальная», спокойная, физиологическая работа иммунной системы крайне важна для поддержания ее в тренированном состоянии, способном к быстрой активации. Безмикробные животные и люди, длительное время находившиеся в замкнутом пространстве, при попадании в нормальное переменное антигенное окружение Земли в первый период времени не могут эффективно справиться с множественной антигенной нагрузкой («болезнь первого порта» у людей после выхода из длительного пребывания в замкнутом пространстве).

Иммунная система начинает интенсивно работать при внедрении в организм чужеродных антигенов, клеток (вирусов, микробов, простейших, паразитов) и при образовании и размножении в организме неопластических клеток с чужеродной генетической программой. Активно работает она при травме, в том числе хирургической, в процессе регенерации, когда имеется большое количество поврежденных и разрушенных клеток собственных тканей, подлежащих уничтожению и элиминации.

Соответственно, функционально нормальная иммунная система может находиться в двух принципиально различных рабочих состояниях – спокойного функционирования (поддерживающей готовности к активизации) и активной работы.

Возникновение и течение заболевания зависит, с одной стороны, от количества, патогенности, инва-

зивности чужеродных клеток, с другой – от подготовленности нормальной иммунной системы к встрече организма с данным антигеном, определяемой наличием и содержанием в организме клеток иммунологической памяти. «Возникновение заболевания – это двухсторонний скоростной процесс, определяющийся количеством и патогенностью микробов, влияющих на скорость их внедрения и размножения в организме, с одной стороны, и скоростью активизации защитных сил организма – с другой» [Дюбо]. Значительно реже заболевание определяется врожденными и приобретенными дефектами работы самой иммунной системы.

Понятие «нормы» и «патологии» любой функционирующей системы, в том числе иммунной, всегда в определенной степени условно. Адекватное и дефектное состояния системы лучше проявляются не в спокойном, а в активном ее функционировании. Действительно, иммунная система здоровых людей характеризуется сбалансированным, «спокойным» функционированием всех ее компонентов как единого целого. К этому балансу система приходит в онтогенезе. Дефекты иммунной системы проявляются наиболее четко в период ее активной работы. Обобщенно можно выделить три основных типа активного функционирования иммунной системы. Первый тип – это нормальное функционирование, которое встречается при подавляющем большинстве заболеваний (острых, хронических, рецидивирующих). В пределах этого нормального функционирования может развиваться недостаточность работы иммунной системы, однако она является проходящей, временной и при устранении соответствующих причин система быстро возвращается в состояние нормальной работы. Второй тип – патологическое функционирование, связанное с поломками какого-либо специфического звена иммунной системы в реакции на определенный антиген. Специфическое звено неадекватно направляет огромный механизм реакции всей массы неспецифических компонентов, когда сами по себе эти реакции могут идти нормально. Это может проявляться как в бесконтрольном усилении иммунной реакции (аллергия) или срыве толерантности к своему антигену (аутоиммунные заболевания), так и в ослаблении ответственности на чужое (онкологические заболевания). Третий тип – патологическое функционирование, связанное с дефектом

какого-либо звена или компонента иммунной системы, когда механизмы компенсации не сработали, система осталась несбалансированной и не может адекватно реагировать на чужеродное. Дефект компонентов может быть врожденным (врожденные иммунодефициты) или приобретенным [2].

Объект исследования – иммунокомпетентные клетки – имеет определенные особенности: находясь в крови, ИКК не выполняют свойственных им иммунологических эффекторных функций, они пребывают там короткое время, необходимое для транспортировки в органы, ткани и очаг воспаления. В каждый период времени в крови находится лишь менее 0,5% всех имеющихся в организме лимфоцитов. Поэтому анализ ИКК крови может дать представление лишь об общем физиологическом состоянии иммунной системы в данный момент времени, а не о прямом их функционировании. Для иммунологического анализа используют клетки, выделенные из организма, т.е. помещенные принципиально в иные условия существования. Поэтому, анализируя клетку любым методом, мы определяем физиологическое состояние выделенной клетки, которое, возможно, имеет весьма мало общего с ее реальной физиологической активностью в организме. Однако для практических целей знать истинную активность клетки в организме не столь важно, если она так или иначе отражается в состоянии выделенных клеток: для решения многих задач вполне достаточно иметь подобные косвенные данные.

Для иммунологических реакций необходимо избирать условия, наиболее близкие к реальным, имеющимся в организме. В частности, при невозможности использования цельной крови лучше применять суспензию суммарных лейкоцитов, выделенных из цельной крови. Не случайно в настоящее время все более широкое распространение получают именно эти методы (для постановки РБТЛ, НСТ-теста, метода иммунофлюоресценции с моноклональными антителами используют цельную кровь, для постановки РТМЛ используют суспензию не фракционированных лейкоцитов цельной крови и т.д.).

Значения иммунологических показателей у здоровых людей неодинаковы. Они характеризуются индивидуальностью значений, возраст-

ными изменениями и колебаниями под влиянием биологических ритмов и нагрузочных факторов. Одни показатели подвержены более сильным изменениям, другие – менее сильным. Подобной изменчивостью характеризуются и иммунологические параметры больных. Изменчивость биологических показателей – это объективный факт, который нельзя отбросить, но он не будет мешать оценке результатов, если придерживаться трех основных принципов: 1) при взятии анализа устранять возможность тех колебаний, которых можно избежать; 2) при оценке результатов помнить о возможных причинах и величине всех остальных колебаний; 3) учитывая, что мы имеем дело со сложной биологической системой, при оценке данных следует простым, детализированным показателям предпочитать системные показатели, включающие результат взаимодействия нескольких компонентов. Зная, что иммунологические показатели довольно сильно изменяются под действием циркадных ритмов, приемов пищи и физической нагрузки, можно для практики рекомендовать забирать у пациента кровь на анализ в определенных стандартных условиях: в одно и то же время суток – лучше утром, натощак, до существенной физической нагрузки.

Для правильной оценки иммунограммы пациента необходимо знать, какой является иммунограмма у данного человека в норме. Вследствие больших колебаний параметров иммунограммы, знание только среднegrupповых значений показателей у здоровых людей соответствующего возраста для этой цели недостаточно. Поэтому фактически без анализа клинической картины не представляется возможным дать заключение о норме или патологии по иммунограмме конкретного человека. Если учесть индивидуальность иммунограммы, становится ясным, что единственной возможностью получения максимального эффекта от иммунограммы является наличие у пациента паспорта его индивидуальной иммунологической нормы. Такая «норма», определяемая у каждого человека в процессе повторного обследования при диспансеризации, и составит довольно широкий спектр значений, которые могут принимать показатели иммунограммы у данного человека, но он будет существенно более узким, нежели в общей группе здоровых доноров. Пока клиницисты не распола-

гают данными о паспорте здоровья каждого человека, существенным подспорьем в их работе могут служить результаты массовых обследований здоровых жителей конкретных регионов, городов или крупных предприятий. Например, обследование работников крупных промышленных предприятий городов Москвы и Караганды показало, что среднегрупповое содержание лейкоцитов в крови у здоровых лиц составило там в среднем $5,8 \pm 1,3 \times 10^9 / \text{л}$ и $3,9 \pm 1,6 \times 10^9 / \text{л}$ соответственно. Учитывая эти данные, врач, работающий в Караганде, у пациента, имеющего в крови $7,8 \times 10^9 / \text{л}$ лейкоцитов, может с большей уверенностью предположить лейкоцитоз, нежели клиницист, работающий в Москве [Козаченко Н.В.].

Основные принципы анализа иммунограммы описаны в работах: Шиллинг, 1931; Коган, Бобров, 1949; Фрейнфельд, 1947; Яновский, 1957. Опыт применения иммунологических методов в клинической практике на современном этапе позволяет сформулировать некоторые правила оценки иммунограмм клиницистом [2].

ПРАВИЛО 1. Комплексный анализ иммунограммы более информативен, чем оценка каждого показателя в отдельности.

В симптоматическом отношении все составные части иммунограммы могут рассматриваться отдельно, но не следует забывать, что один и тот же результат иммунной реакции в однотипных условиях может достигаться разными количественными сочетаниями всех компонентов иммунной системы. Поэтому только общий обзор сдвигов всех показателей иммунограммы может выявить общий характер изменений в иммунной системе; отдельные характерные сдвиги в иммунограмме у ряда однотипных больных могут проявляться слабо или вовсе не проявляться. Поэтому анализ всей совокупности показателей иммунограммы может помочь клиницисту существенно в большем количестве случаев и с большей надежностью, нежели фрагментарный анализ отдельных ее параметров.

ПРАВИЛО 2. Полноценный анализ иммунограммы можно проводить лишь в комплексе с оценкой клинической картины у данного пациента.

Одной из важнейших задач анализа иммунограмм является наблюдение за ходом патологи-

ческого процесса с целью оптимизации прогнозирования его течения и обоснования фармакологической коррекции. В большей части случаев анализ иммунограммы, оторванный от клинической картины, теряет всякий смысл, кроме случаев грубых нарушений в иммунной системе, когда клиницист уже по клинике течения заболевания достаточно уверенно ставит тот или иной диагноз, а иммунограмма лишь подтверждает его (например, резкий лейкоцитоз, определяемый увеличением количества лимфоцитов за счет В-клеток дает основание предположить у пациента хронический В-лейкоз; наличие лейкопении, обусловленной лимфопенией за счет уменьшения количества Т-хелперов, может с большой достоверностью указывать на синдром приобретенного иммунодефицита).

ПРАВИЛО 3. Реальную информацию в иммунограмме несут только сильные сдвиги показателей; слабые сдвиги лишь позволяют повысить уверенность в правильности сделанного заключения.

Сначала необходимо определить, какие изменения показателя можно считать сильными. Чем значение показателя ниже, тем сильнее должна быть интенсивность его изменения. Так, у здорового человека выявляется в среднем 2% эозинофилов. На повышение этого показателя будут указывать значения, большие 5%, а на снижение – меньшие 1%, т.е. отклоняющиеся от средних значений более чем в 2 раза. С другой стороны, если содержание Т-лимфоцитов в норме в среднем составляет 70%, то обнаружение у пациента 50% этих клеток уже заставляет предполагать у него снижение уровня Т-лимфоцитов.

Исходя из указанных причин, можно заключить, что наиболее эффективный подход к увеличению информативности не столь сильных сдвигов показателей иммунограммы должен состоять в получении средних значений показателей для каждого конкретного человека на основании ряда повторных диспансерных обследований и составлении на основании этого «паспорта здоровья». Эта работа имеет принципиально важное значение для повышения информативности иммунограммы в случае заболевания данного индивида.

ПРАВИЛО 4. *Анализ иммунограммы в динамике всегда более информативен как в диагностическом, так и в прогностическом отношении, нежели однократно полученная иммунограмма.*

Существенные различия показателей иммунограммы у индивидов не позволяют зачастую увидеть даже резкие изменения показателей у пациентов при отсутствии у них индивидуальной нормы. Здесь приходит на помощь оценка иммунограммы в динамике.

ПРАВИЛО 5. *В подавляющем большинстве случаев анализ иммунограммы дает возможность делать ориентировочные, а не безусловные выводы диагностического и прогностического характера.*

В большинстве случаев там, где необходима диагностика, клиницист сталкивается с начальной фазой процесса, при которой сдвиги не резко выражены, и лишь дальнейшие клинический и лабораторный анализы могут подтвердить или опровергнуть данное предположение. Например, в иммунограмме отмечается снижение содержания Т-хелперов при увеличении количества Т-супрессоров на фоне невысокого содержания лейкоцитов за счет пониженного уровня лимфоцитов. У здоровых людей подобные сдвиги лимфоцитов и лейкоцитов встречаются довольно часто. Однако соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров не исключает процесса, связанного с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или туберкулезной инфекцией, что требует дополнительного серологического обследования пациента на инфекции с учетом клиники.

ПРАВИЛО 6. *В заключении, составляемом на основании анализа иммунограммы, ведущим является наличие ярко выраженных клинических симптомов.*

Отсутствие сдвигов иммунограммы при наличии клинической картины воспалительного процесса должно трактоваться как атипичность реакции иммунной системы и является отягощающим признаком течения процесса. Например, у больных людей, чаще пожилого возраста, при развитии тяжелой пневмонии может наблюдаться отсутствие лейкоцитоза и сдвига ядерной формулы нейтрофилов влево. Это необходимо рассматривать как тяжелый, отрицательный симптом, указывающий на сниженную сопротивляемость организма и плохой прогноз.

ПРАВИЛО 7. *Для диагностической и прогностической оценки иммунограммы важнейшее значение имеют индивидуальные показатели нормы данного пациента.*

Важно помнить, что нередко у здоровых людей гомеостаз иммунной системы формируется на фоне имеющихся дефектов отдельных ее компонентов за счет компенсации недостающего гиперфункционированием других компонентов. В таких случаях «норма» в условиях клинического здоровья человека может быть весьма далека от значений показателей, встречающихся у большинства здоровых людей.

С другой стороны, в условиях адаптации организма к экстремальным условиям (например, Крайнего Севера) в системе иммунитета происходит перестройка, сказывающаяся на характере иммунограммы, причем эта перестройка имеет существенные индивидуальные особенности и является «нормальным» фоном иммунограммы у индивидов, не требующим лечения.

ПРАВИЛО 8. *Первостепенную практическую значимость в иммунограмме имеют соотношения разных популяций и субпопуляций иммуннокомпетентных клеток (ИКК), а не их абсолютные значения.*

Для прогностических и диагностических целей в большинстве случаев наиболее информативными являются именно относительные содержания клеток разных популяций и субпопуляций в крови, а также их соотношения. Это правило впервые было выдвинуто В. Шиллингом. В дальнейшем иммунологи доказали первостепенную важность абсолютных значений содержаний ИКК разных субпопуляций в крови по сравнению с соотношениями (в частности, процентными) этих клеток. Обоснованием этого служило предположение о том, что для организма важен не процент лимфоцитов среди других клеток крови, а истинное их количество в реальном объеме крови. Однако кровь – это транзит, по которому клетки движутся от места своего образования к месту функционирования. При небольшом ускорении ухода клеток из кровотока (например, к очагу воспаления) их количество в кровотоке может уменьшаться, а при торможении этого процесса – увеличиваться; то же может наблюдаться при изменении скорости выхода клеток из депо. Таким образом, абсолютное содержание количества клеток в

крови лишь весьма приблизительно, косвенно свидетельствует о количестве клеток в депо, в очаге воспаления или во всем организме. Сегодня четко доказано существование мощных механизмов межклеточной кооперации в регуляции образования и функционирования ИКК, которая отражается во взаимосвязях между различными клеточными показателями. Взаимосвязи между клетками и изменение их при реакции организма на чужеродное хорошо проявляются в соотношениях клеток. По-видимому, этим и объясняется установленный практиками факт большей стабильности и информативности в иммунограмме соотношений клеток в сравнении с их абсолютными значениями.

Конечно, из этого правила есть многочисленные исключения.

ПРАВИЛО 9. Несоответствие сдвигов показателей иммунограммы клинической картине течения заболевания свидетельствует о тяжелом, неблагоприятном развитии процесса.

В случае соответствия величины сдвигов иммунограммы силе воспалительного процесса мы имеем дело с адекватной реакцией иммунной системы на чужеродное. Однако при развитии патологического процесса сдвиги в иммунограмме могут быть как менее сильными, чем это соответствовало бы клинической картине заболевания, так и более сильными. Это свидетельствует, соответственно, о более слабой или сильной реакции иммунной системы на чужеродное в сравнении с той, которая необходима для его нейтрализации. Неадекватное идущему воспалительному процессу угнетение иммунной реакции может иметь место как в результате мимикрии чужеродного, так и вследствие истощения, токсического угнетения или сбоя в сторону блокады регулирующих механизмов иммунной системы. Неадекватное усиление иммунных реакций (аллергия) определяется срывом регуляции специфического иммунного клона клеток и его неконтролируемым усилением. Поэтому несоответствие изменений в иммунограмме клиническим признакам процесса – симптом неблагоприятный, указывающий на неадекватность работы иммунной системы, которая приводит к углублению патологического процесса.

Для облегчения комплексной оценки иммунного статуса приводим алгоритмы оценки каждого звена иммунитета (схемы 1–5) [2].

Ковальчук Л.В., Череев А.Н. предложили новый подход к оценке иммунной системы человека, базирующийся на патогенетическом принципе. Сущность этого подхода заключается в использовании методических приемов, позволяющих оценить основные стадии иммунного ответа – распознавания, активации, пролиферации и дифференцировки. Помимо традиционных тестов (первого уровня), в основу патогенетического принципа положены рекомендации оценивать наиболее важные свойства жизнеобеспечения иммунокомпетентных клеток, ориентируясь на основные этапы их дифференцировки. Для упорядочения основных процессов предложено оценивать способность клеток иммунной системы к активации, пролиферации, дифференциации и регуляции. Дальнейшие разработки в этой области подтвердили правильность указанных подходов к лабораторной диагностике состояния иммунной системы человека.

1. Оценка стадии распознавания антигена: изучение уровня Т-клеточного антиген-распознающего рецептора на лимфоцитах, процесса представления антигена, числа адгезивных молекул (интегрины, адгезины и др.) на клетках, смешанной культуры лимфоцитов, генного анализа аллотипов HLA, Т-клеточного рецептора.
2. Оценка стадии активации лимфоцитов: фенотипирование маркеров активации лимфоцитов (CD25, CD23, CD 69, HLA-DR) при стимуляции ФГА, выявление вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ, цАТФ), изучение ответа клеток иммунной системы на цитокины.
3. Оценка стадии пролиферации лимфоцитов: изучение ответа лимфоцитов на митогены, специфические антигены, факторы роста.
4. Оценка стадии дифференциации лимфоцитов (эффektorной функции): изучение продукции иммуноглобулинов, цитотоксической функции Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, продукции цитокинов.
5. Оценка регуляции иммунного ответа: оценка хелперных и супрессорных функций лимфоидных клеток, анализ функциональных свойств Т-хелперов 1-го и 2-го типов и продуцируемых ими цитокинов.

Главное достоинство патогенетического принципа обследования иммунной системы заключается в упорядочении тестов, оценивающих состояние важных и взаимосвязанных функций иммуноком-

Больные с затяжными, хроническими воспалительными процессами бактериальной, вирусной, аутоиммунной природы. Пациенты после операций, ожогов.

Схема 1. Алгоритм оценки клеточного звена иммунитета при иммунодефицитах

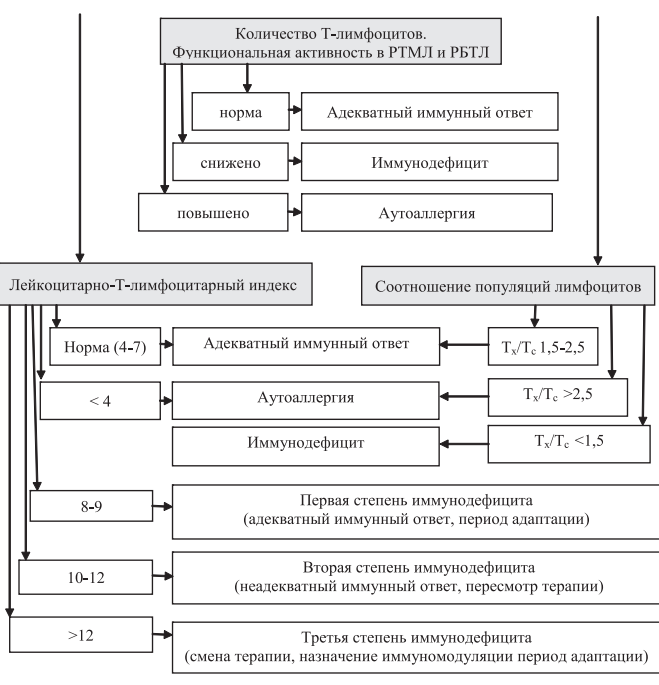


Схема 2. Алгоритм оценки гуморального звена иммунитета при иммунодефицитах

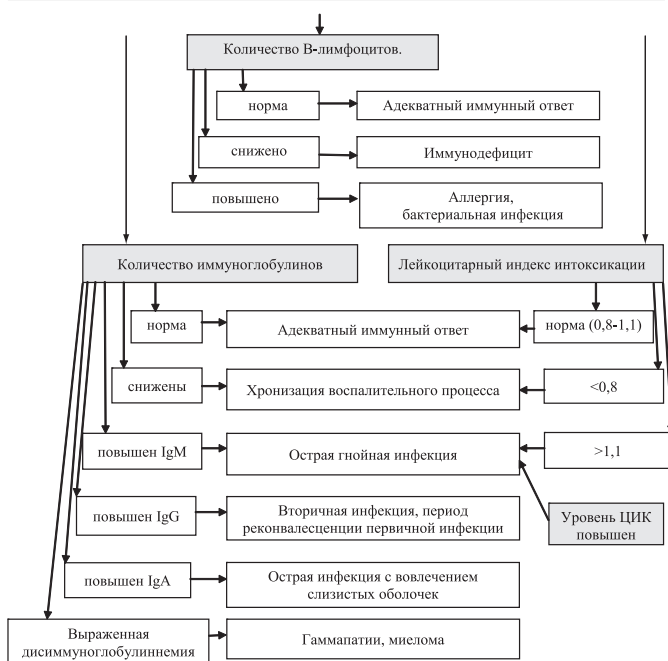


Схема 3. Алгоритм оценки системы фагоцитоза при иммунодефицитах

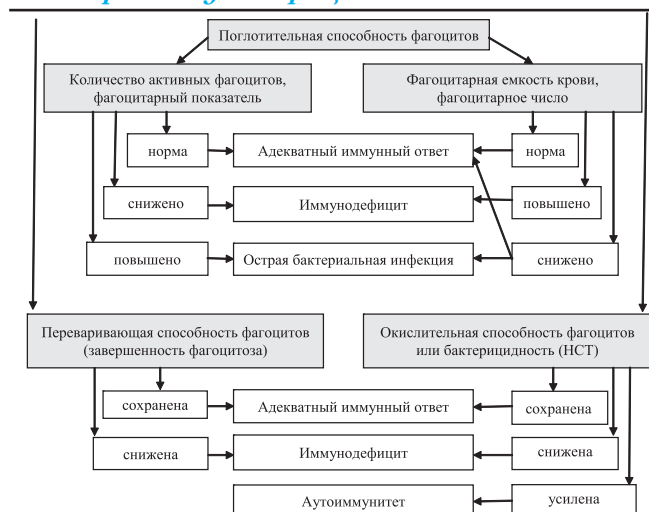


Схема 4. Алгоритм оценки системы комплемента при иммунодефицитах

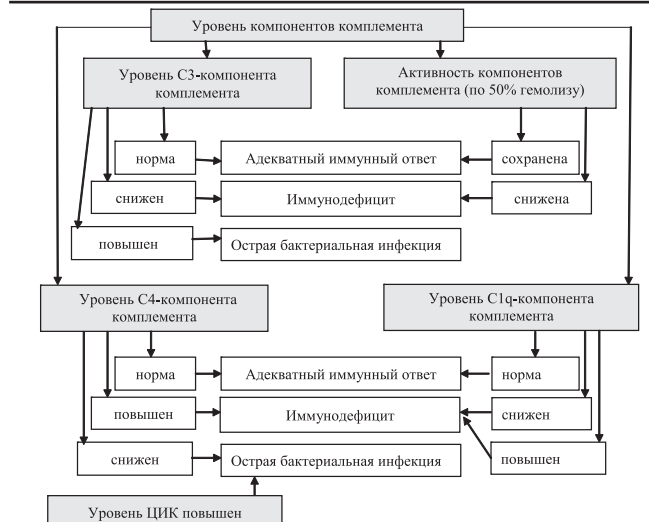
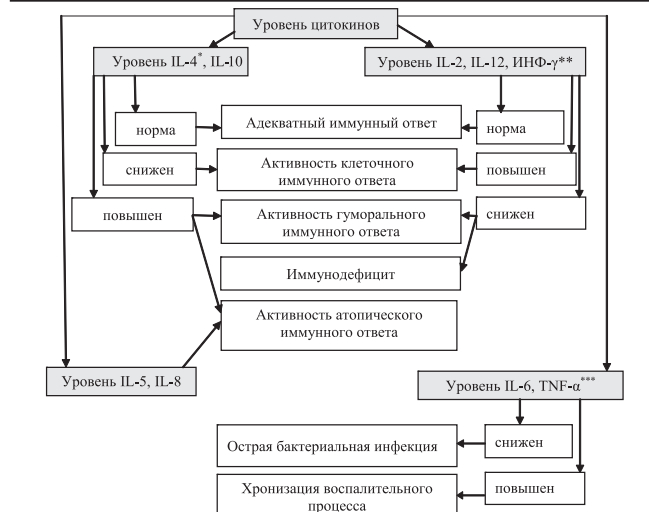


Схема 5. Алгоритм оценки цитокинового статуса при иммунодефицитах



*IL-4 интерлейкин-4, **ИНФ-γ – интерферон-γ, ***TNF-α фактор некроза опухолей-α,

петентных клеток. Выделение подобных этапов функционирования иммунных клеток открывает перед врачом новые подходы для понимания роли отдельных клеточных элементов иммунной системы человека при многих иммунных нарушениях.

В настоящее время в литературе накоплен огромный фактический материал по механизмам активации, пролиферации и дифференцировке лимфоцитов [Череев А.Н.]. При оценке состояния активации лимфоцитов правомерным является определение типа активации, с которым имеет дело исследователь: позитивным или негативным.

Позитивная активация лимфоцитов – сложный и многогранный процесс, реализуемый через биохимические события в мембране и в цитозоле клетки. Фазы активации, пролиферации и дифференцировки имеют свои особенности и могут быть оценены по следующим параметрам: повышение экспрессии CD25 антигенов и антигенов HLA-DR в ранней стадии активации, стимуляция роста активированных В-клеток в стадии пролиферации, индукция синтеза иммуноглобулинов (в частности, IgE) в стадии дифференцировки. В противовес классическим путям позитивной активации зрелые Т-клетки, стимулированные через Т-клеточные рецепторы, могут подвергнуться и клеточной гибели (негативная активация), при которой решающую роль играет взаимодействие пары рецептор-лиганд Fas/FasL. Активированные Т-лимфоциты экспрессируют оба рецептора и становятся чувствительными к клеточной гибели через процесс связывания Fas-рецептора. Такие клетки могут поставлять сигналы бедствия от одной клетки другой. Поэтому наряду с методами, характеризующими процессы позитивной активации, появилась необходимость определения маркеров, по которым можно количественно охарактеризовать число «клеток-самоубийц», подвергающихся апоптозу. Одними из таких маркеров являются антиген Fas (CD95, АПО-1) и лиганд FasL. Fas относится к рецепторам фактора некроза опухолей. Он проводит апоптотический сигнал внутрь клетки. События апоптоза реализуются после соединения Fas-антигена с FasL-лигандом (антителом). У клеток, подвергающихся апоптозу, происходят изменения в характере гликозилирования белков поверхностных мембран. Одним из маркеров таких изменений считается появление LewisY-антигена, который обнаруживается иммуногистохимическими методами. Как в нормальных, так и в опухоле-

вых клетках показана хорошая корреляция между степенью апоптоза и величиной экспрессии антигена Lewis Y. Идентификация этих маркеров играет важную роль для заключения о направленности развития клеток иммунной системы, механизмах и течении иммунопатологии человека. Например, многие приобретенные иммунодефициты могут быть связаны с эффектом негативной активации. Повышенный апоптоз Т-лимфоцитов рассматривается как один из ключевых механизмов иммунодефицита при ВИЧ-инфекции. Экспериментальное обоснование получает и предположение о том, что в основе многих лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний лежит процесс нарушения клеточного апоптоза по типу блока негативных процессов активации, в результате чего возникает неукротимая клеточная пролиферация, в том числе и «запрещенных» клонов лимфоцитов [3].

Таким образом, патогенетический подход к оценке иммунного статуса позволяет по-новому осмыслить природу возникновения иммунопатологии. Распространенное утверждение о том, что иммунодефициты – это заболевания, связанные с недостаточностью функционирования иммунной системы, а аутоиммунные заболевания – патология с гиперфункцией иммунной системы, на сегодняшний день может оказаться лишь поверхностным. На самом деле и иммунодефицитные, и аутоиммунные заболевания являются по своей сути процессами чрезмерной активации иммунокомпетентных клеток, однако при иммунодефицитах их активация заканчивается гибелью, а при аутоиммунных дефицитах активация приводит к накоплению аутореактивных клонов. Поэтому оценка иммунного статуса должна включать максимальный перечень тестов и показателей, характеризующих основные этапы активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, системы комплемента и фагоцитоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Никулин Б.А. *Оценка и коррекция иммунного статуса*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 375 с.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. *Иммунная недостаточность: Выявление и лечение*. – Медицинская книга, Нижегородская государственная медицинская академия, 2003. – 444 с.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Игнатьева Г.А. *Иммунология. Практикум*. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. – 176 с.