

# Иммунные реакции как факторы индукции и коррекции патологии

В.М. Земсков<sup>1✉</sup>, arturrego@yandex.ru, А.М. Земсков<sup>2</sup>, В. Нейманн<sup>3</sup>, А.А. Барсуков<sup>1</sup>, М.Н. Козлова<sup>1</sup>, В.А. Земскова<sup>2</sup>, Н.С. Шишкина<sup>1</sup>, В.С. Демидова<sup>1</sup>, А.А. Алексеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

<sup>2</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

<sup>3</sup> VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland

## Резюме

На клинических моделях инфекционных, соматических, злокачественных и иных заболеваний показана способность иммунных реакций индуцировать патологические процессы за счет конкурентности, патогенности, гиперчувствительности и недостаточности. Речь идет о конкурентности противобактериального и противовирусного иммунитета, когда развертывание клеточных и гуморальных иммунных реакций ослабляет оба механизма защиты, конкуренции аллергии и иммунной недостаточности, что усугубляет и модифицирует ее, а противовирусный иммунитет нередко индуцирует ряд патологических состояний организма. Это обусловлено тем, что противовирусные антитела не способны полностью инактивировать антирецепторные структуры вирионов, взаимодействовать с ними, не меняя их функции, стимулировать вирусную инфекцию и индуцировать аутоиммунные реакции. Небезупречна и защитная система интерферонов, нередко вызывающих побочные реакции. В организме развиваются иммунопатологические реакции, проявляющиеся немедленной или замедленной гиперчувствительностью, которые обладают альтернативными свойствами (защитные и повреждающие), и аутоиммунные реакции, в основном обладающие негативным эффектом. Механизмы этих процессов подробно рассмотрены в обзоре. Также разносторонне освещена «неполноценность» иммунных реакций: клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев, неполной состоятельности противоракового иммунитета, вирус-индуцированных иммунодефицитов. Подобная альтернативность рассмотренных иммунных реакций в то же время оказывается необходимым условием устранения возникающих расстройств реактивности организма. К ним относятся специфичность и неспецифичность, стимуляция и супрессия, вариабельность и интеграция иммунных реакций. Вместе с тем иммунорегулирующие реакции оказываются индивидуальными и взаимосвязанными, развиваются регионально и системно, обеспечивают деградацию экзогенных и эндогенных объектов, и иммунную активацию. Все эти аспекты подробно рассмотрены в обзоре.

**Ключевые слова:** инфекционные и соматические заболевания, онкология, аллергия, иммунная недостаточность, иммунопатология

**Для цитирования:** Земсков В.М., Земсков А.М., Нейманн В., Барсуков А.А., Козлова М.Н., Земскова В.А., Шишкина Н.С., Демидова В.С., Алексеев А.А. Иммунные реакции как факторы индукции и коррекции патологии. *Медицинский совет.* 2022;16(6):166–174. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-166-174>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Immune reactions as induction factors and correction of the pathology

Vladimir M. Zemskov<sup>1✉</sup>, arturrego@yandex.ru, Andrey M. Zemskov<sup>2</sup>, Victoria Neymann<sup>3</sup>, Alexander A. Barsukov<sup>1</sup>, Maria N. Kozlova<sup>1</sup>, Veronika A. Zemskova<sup>2</sup>, Nadezhda S. Shishkina<sup>1</sup>, Valentina S. Demidova<sup>1</sup>, Andrey A. Alekseev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia

<sup>3</sup> VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland

## Abstract

On clinical models of infectious, somatic, malignant, and other diseases, the ability of immune responses to induce pathological processes due to competition, “pathogenicity”, hypersensitivity, and insufficiency has been shown. We are talking about the competitiveness of antibacterial and antiviral immunity, when the deployment of cellular and humoral immune responses weaken both defense mechanisms, competition of allergy and immune deficiency, which aggravates and modifies it, and antiviral immunity often induces a number of pathological conditions of the body. This is due to the inability of antiviral antibodies to completely inactivate the antireceptor structures of virions, interact with them without changing their function, and even stimulate a viral infection, induce autoimmune reactions. The protective system of interferons, which often cause side reactions, is also faulty. In the body, immunopathological reactions develop, manifested by immediate and delayed hypersensitivity, which have alternative properties – protective and damaging and autoimmune reactions, mainly with a negative effect. The mechanisms

of the processes are discussed in detail in the review. The “inferiority” of immune reactions, respectively, cellular, humoral, phagocytic links, incomplete consistency of anticancer immunity, virus-induced immunodeficiencies are comprehensively covered. Such “alternativeness” of the considered immune reactions, at the same time, turns out to be a necessary condition for eliminating the emerging disorders of the organism’s reactivity. These include specificity and non-specificity, stimulation and suppression, variability and integration of immune responses. At the same time, immunoregulatory reactions are individual and interrelated, develop regionally and systemically and provide degradation of exogenous and endogenous objects and immune activation. All these aspects are discussed in detail in the review.

**Keywords:** infectious and somatic diseases, oncology, allergy, immune deficiency, immunopathology

**For citation:** Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V., Barsukov A.A., Kozlova M.N., Zemskova V.A., Shishkina N.S., Demidova V.S., Alekseev A.A. Immune reactions as induction factors and correction of the pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):166–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-166-174>.

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interests.

## ВВЕДЕНИЕ

Целью анализа имеющихся данных было выявить способности иммунных реакций индуцировать патологические процессы и в то же время за счет альтернативности реабилитационных механизмов корректировать их. Крайне важными и недостаточно освещенными в литературе являются вопросы конкуренции противомикробного и противовирусного иммунитета, разных типов немедленной и замедленной аллергии и иммунной недостаточности. Сюда же относятся нежелательные воздействия формирующегося противовирусного иммунитета на уровне клеточных и гуморальных реакций, и неполноценность противоракового иммунитета и иммунодефицитов, генерирующихся вирусами, различные иммунные феномены, которые подробно разбираются в статье. Иммунопатологические реакции также можно рассматривать с точки зрения их нежелательного эффекта на организм, хотя ряд из них вызывают и защитную реакцию в организме при инфекционных и патологических состояниях, что также подробно изложено в работе.

## КОНКУРЕНТНОСТЬ И «ПАТОГЕННОСТЬ» ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

*Конкуренция противобактериального и противовирусного иммунитета.* Поражения инфекционными агентами эпителиального пласта способствует запуску противовирусного иммунного ответа. При этом поврежденная поверхность эпителия колонизируется бактериями, проникающими во внутреннюю среду организма, что в свою очередь индуцирует гуморальный иммунный ответ. Одновременная необходимость развертывания клеточных (противовирусных) и гуморальных (противобактериальных) иммунных реакций вызывает конкуренцию за цитокины, пластический пул низкомолекулярных рибонуклеотидов, интерлейкин-2 (ИЛ-2) и др. компоненты, ослабляет оба механизма защиты [1].

*Конкуренция аллергии и иммунной недостаточности.* Одновременное формирование у больных различными заболеваниями гиперчувствительности, псевдоаллергии обуславливает усугубление и модификацию иммунной недостаточности [2], причем очень важно, что аллергиче-

ские реакции немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов взаимоконкурентны, и проведение вакцинации на этом фоне малоэффективно<sup>1</sup>.

Токсические иммунные комплексы могут образовываться при персистирующих вирусных инфекциях. Например, при остром вирусном гепатите А гибель гепатоцитов проявляется типичными клиническими симптомами, совпадающими с началом иммунного ответа. Появление антител (АТ) в избытке антигена (Аг) вызывает образование токсических циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Задержка выведения ЦИК из кровотока на 2–3 недели при вирусном гепатите В, роже, дифтерии в результате распада обуславливает высвобождение связанного возбудителя/токсина с утяжелением или рецидивом заболевания [3].

Избыточная активация гуморального иммунитета при инфекционных заболеваниях со сгущением крови (например, холера, дизентерия) в результате одномоментного избыточного лизирования причинных микроорганизмов провоцирует высвобождение эндотоксинов с риском формирования токсических шоков [3, 4].

*«Патогенность» противовирусного иммунитета.* Мимикрия вирусов под необходимые клеткам соединения и их взаимодействие с клеточными рецепторами делает противовирусный иммунный ответ потенциально опасным для организма [5]. Он может нарушать взаимодействие клеток с жизненно необходимыми лигандами и в ряде случаев быть губительным для них. Возможно, такой ответ лежит в основе ряда патологических состояний организма. Гуморальный иммунитет защищает организм, образуя нейтрализующие вирус-эффекторные молекулы, специфические к вирусу антитела. В качестве клеточных эффекторов иммунного ответа выступают специфические цитотоксические Т-лимфоциты, естественные киллеры и мононуклеарные фагоциты. Те же механизмы также реализуются и в интерфероновом механизме противовирусной защиты [6, 7].

По всей видимости, иммунная система не способна полностью эффективно защитить организм от вирусной инфекции по ряду причин:

<sup>1</sup> Климов Э.В. Иммунологическая реабилитация и оптимизация сульфидной бальнеотерапии больных atopическим дерматитом: дис. ... канд. мед. наук. Курск: Курский государственный медицинский институт; 1993. 172 с.

1. Образующиеся ею нейтрализующие противовирусные антитела не в состоянии инактивировать и взаимодействовать с антирецепторными структурами вирионов, узнающих клеточные рецепторы, которые расположены в хорошо защищенных местах вириона – в узких углублениях (в щелях, каньонах, рецепторных карманах). Антирецепторные структуры исследуемых вирионов не доступны не только для антител, но и для их активных центров. Поэтому противовирусные антитела способны лишь стерически нарушать взаимодействие антирецептора вириона с клеточным рецептором, что не всегда эффективно, к тому же вирионы некоторых вирусов, лейкоциты и др. типы клеток могут проявлять протеолитическую активность.

2. Антитела нередко взаимодействуют с гипервариабельными участками вириона, не влияя на функционирование вирионных антирецепторов. Антитела могут затруднять узнавание антирецепторами вириона рецепторных структур клеток, но они не представляют собой эффективную защиту от вирусов.

3. В организме млекопитающих образование антител при многих вирусных инфекциях подавлено. Как правило, это связано с повреждением функции В-лимфоцитов в результате вирусной инфекции.

4. Иммуные комплексы, образованные при взаимодействии антител с вирусными агентами, нередко оседают в почечных клубочках, в стенках кровеносных сосудов, вызывают артриты, гломерулонефриты и т. д. Более того, противовирусные антитела способны стимулировать вирусную инфекцию. В составе иммуных комплексов вирусы могут беспрепятственно проникать в кровь, в ткани организма и «находить» защиту от действия противовирусных иммуных факторов.

5. При развитии вирусной инфекции нередко появляются антитела к детерминантам собственных тканей организма. Это было отмечено при аденовирусных инфекциях и при развитии инфекций, вызванных вирусами цитомегалии, Эпштейна-Барра, герпесвирусами, вирусами гриппа, вирусом Сендай, вирусом лихорадки Синдбис и ВИЧ. Иногда иммунопатологический компонент, обусловленный антителами, становится ведущим фактором в патогенезе заболевания, например, при гепатите В. Таким образом, можно предположить, что механизмы гуморального иммунитета, скорее всего, не способны полностью эффективно защитить организм от вирусной инфекции.

6. Доказано, что естественные киллеры (НК-клетки) в условиях организма лизируют инфицированные вирусом клетки. Активные НК-клетки появляются в организме через 2–3 суток после его заражения вирусом. По-видимому, НК-клетки вместе со специфическими Т-лимфоцитами являются основным клеточным эффекторным механизмом защиты организма от вирусной инфекции. Активность этих клеток в условиях организма быстро нарастает при разных вирусных инфекциях (грипп, гепатит В, корь, инфекционный лимфоцитарный хориоменингит), достигая максимума ко 2–3 суткам. Отмечено, что гидрокортизон ингибирует активность НК-клеток селезен-

ки через активацию Т-цитотоксических клеток-супрессоров, а кортикостероиды подавляют активность НК-клеток непосредственным воздействием. Следовательно, при лихорадке, стрессовом состоянии активность НК-клеток подавлена, также она снижается при увеличении температуры. В качестве защитников организма от вирусной инфекции является неоднозначной и функция К-клеток, клеток-эффекторов, участвующих в антителозависимой клеточной цитотоксичности. Функции К-клеток нередко обуславливают аутоиммунные повреждения тканей, как например, К-клетки больных с хроническим гепатитом *in vitro* обладают способностью быстро лизировать гепатоциты. Убедительно доказана роль К-клеточного механизма при вирусных заболеваниях ЦНС, например, при детской инфекции, вызванной вирусом *Herpes zoster*. Определенную защитную роль против вирусных инфекций реализуют Т-киллерные клетки. Инфицированная вирусом клеточная мишень, как правило, помечена некими вирусными белками капсидного происхождения, образующимися при «раздевании» вируса. Эти белки распознаются рецепторным аппаратом Т-киллерных клеток и подлежат уничтожению вместе с инкорпорированным вирусным геном. Поэтому активация Т-клеточного звена иммунитета реализует некий противовирусный эффект, а подавление клеточнообусловленных реакций снижает противовирусную устойчивость организма. При заражении вирусами краснухи или кори в раннем детстве (до 2 лет) или внутриутробно возникает толерантность цитотоксических Т-лимфоцитов по отношению к вирусам, создается возможность их длительной персистенции в нервной ткани, что способствует развитию склерозирующего подострого панэнцефалита. Это тяжелое заболевание детского возраста с прогрессирующим поражением мозга и смертельным исходом. В здоровом организме человека и млекопитающих могут длительно сохраняться разные латентные вирусы (в частности, вирус простого герпеса), которые высвобождаются при культивировании ткани *in vitro* или в результате снижения супрессорной функции иммунной системы организма. Однако малопатогенные вирусы могут вызывать тяжелейшие заболевания, обусловленные особенностями иммунного ответа хозяина. Слишком широкий спектр вирусных агентов, инфицирующих и нарушающих функцию клеток иммунной системы, способность иммуноцитов при вирусных инфекциях выступать не защитниками организма, а в роли «троянского коня», позволяет предполагать, что система клеточного иммунитета также не способна эффективно защитить организм от вирусной инфекции.

7. Интерфероны (ИФН) – семейство белков, блокирующих репликацию вирусов в инфицированной клетке, которые участвуют во взаимодействии клеток иммунной системы и вырабатываются лимфоцитами в ответ на вирусную инфекцию. Различают вирусозависимый ИФН- $\alpha$  (лейкоцитарный), ИФН- $\beta$  (фибробластный), синтезируемый фибробластами, и ИФН- $\gamma$  (иммунный), образуемый позднее двух первых в ходе реинфекции. ИФН могут индуцировать побочные реакции: кишечный (тошнота, рвота, диарея) и сердечно-сосудистый (гипертонические кризы, отеки,

цианоз, аритмии) синдромы, протеинурию, альбуминурию, повышенный уровень мочевины, лейко- и тромбопению, снижение образования адреналина и др. [5].

## ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Гиперчувствительность (аллергия) – это вариант иммунного ответа, в основе которого лежит гиперчувствительность немедленного (ГНТ) и замедленного (ГЗТ) типов, которая при определенных условиях обуславливает защиту (нейтрализацию, удаление, локализацию бактериальных, химических антигенов/аллергенов) или структурные/функциональные повреждения клеток, тканей, органов организма, вызывающих аллергию, псевдоаллергию, аутоиммунные расстройства [8, 9]. Доказательством защитной направленности аллергии является формирование устойчивости против суперинфекции возбудителем туберкулеза после прививки БЦЖ и снижение иммунитета при угасании кожно-аллергической реакции. На этом принципе основана иммунизация живыми вакцинами против туляремии и бруцеллеза [2].

Вопрос о том, какая реакция (иммунная или аллергическая) разовьется у индивидуума, зависит от ряда условий и обстоятельств. Обычно низкоиммуногенные антигены в больших дозах или многократно попадающие в ослабленный организм чаще вызывают аллергические реакции. Тогда как иммунный ответ и аллергия на гаптены всегда имеют разной степени выраженности аутоиммунный компонент, причем чем меньше молекула гаптена, тем в большей мере он модифицирует аутобелок, например, т. н. аллергия на металлы – хром, никель, кобальт, марганец, бериллий и др. Аутоиммунный компонент также потенцируется денатурирующими свойствами гаптен (формальдегидом) или их сочетанным воздействием (например, с растворителями), которые способствуют дополнительному высвобождению аутоантигенов [7, 10].

Большинство глистных инвазий сопровождается аллергическими реакциями, чаще иммунокомплексными (III тип) или клеточными (IV тип). Такие атопические реакции встречаются при аскаридозе (I тип). Также аллергические реакции могут нести защитный и патогенный потенциалы [11].

**Защитная функция ГНТ.** Иммунные глобулины класса E участвуют в защитных реакциях опосредованно, инициируя реакции отторжения против паразитов. Рецепторы к этим белкам находятся практически на всех вспомогательных клетках иммунного ответа: базофилах, эозинофилах, тучных клетках, нейтрофилах, макрофагах, тромбоцитах, лимфоцитах. IgA имеют самостоятельное значение в защите слизистых оболочек от патогенов за счет нейтрализации или обезвреживания микроорганизмов, создания препятствий для их проникновения во внутреннюю среду. Под влиянием Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5, осуществляется активация В-лимфоцитов в направлении образования IgE, специфичных к данному антигену. Эозинофилы, мигрирующие в зону проникновения паразитов, осуществляют внеклеточный цитолиз с помощью перекиси водорода, кислой фосфатазы, глюко-

ронидазы, катепсина, РНКазы, миелопероксидазы и др. Фиксация на мембране эозинофильного лейкоцита специфического IgE запускает процесс дегрануляции, что обуславливает уничтожение патогена. Таким образом, ГНТ – это вариант специфического иммунного ответа, который реализуется при необходимости на завершающем этапе внеклеточного цитолиза. При наличии определенных условий, срывов иммунорегулирующих механизмов, нередко генетически обусловленных, данный вариант иммунного ответа ориентируется на повреждение собственных структур организма, что лежит в основе формирования аллергических и др. вариантов иммунопатологий [12].

Повреждающая функция ГНТ определяется следующими механизмами:

1. Внеклеточный цитолиз паразитов реализуется в тканях, которые в процессе феномена повреждаются, что провоцирует развитие аутоиммунных реакций.

2. Длительная и прочная фиксация IgE на тучных клетках, локализованных в серозных оболочках, селезенке, эпителии и подслизистом слое желудочно-кишечного, дыхательного, урогенитального трактов, коже, инициирует клинические проявления аллергии.

3. Широкая распространенность рецепторов для IgE на клетках различных кровяных ростков при длительном нахождении в организме индуцирующего аллергического фактора вызывает расширение аффинности этих белков и повреждение различных органов и тканей.

4. Биохимическая стадия ГНТ, сопровождающаяся выбросом большого количества биологически активных веществ при нарушении их деградации, способна самостоятельно без участия антигенов обусловить дегрануляцию базофилов, тучных и др. клеток и, таким образом, индуцировать самоподдерживающийся неуправляемый процесс разрушения тканей.

5. Высвобождение аутоантигенов индуцирует повреждение аутоклеток (цитолиз), аллергию (фиксацию IgE в шоковых тканях), высвобождение аутоантигенов, индуцирующих агрессивные реакции.

**Защитная функция ГЗТ.** Основными действующими факторами ГЗТ являются Т-хелперы 1-го типа (Th1), макрофаги, дендритные клетки, ИЛ-2, ИНФ- $\gamma$ , фактор некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), лимфотоксин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Гиперчувствительность замедленного типа – это вариант клеточного иммунного ответа с главным эффекторным звеном антиген-специфическими цитотоксическими лимфоцитами. Индукторами данного типа аллергии являются микробы, простейшие, грибы и их споры, лекарственные препараты, химические вещества, собственные измененные клетки. Попадание антигенов в организм вызывает сенсибилизацию Т-лимфоцитов, которые при повторном контакте с антигеном выделяют более 30 различных медиаторов, действующих на различные клетки крови и ткани через соответствующие рецепторы. Если указанные механизмы элиминируют патоген, реакция ГЗТ заканчивается, инфильтрат рассасывается, иммунное воспаление ликвидируется. В случаях массивного инфицирования организма образуется гранулема, представляющая собой морфологическую структуру, в центре которой располагается возбудитель

и подвергшиеся слиянию макрофаги. Клеточная периферия образует клеточный барьер в основном из Т-лимфоцитов, являющийся границей здоровой ткани.

Клиническими проявлениями повреждающей функции ГЗТ является ряд патологических процессов. Контактная аллергия, которая формируется в ответ на простые химические вещества (гаптены). Проникая в кожу, они соединяются с кератином и превращаются в полноценные антигены, против которых сенсibilизируются Т-эффекторы. При повторном контакте с аллергеном в результате действия Т-эффекторов наблюдается периваскулярная мононуклеарная инфильтрация кожи и фокальная инфильтрация эпидермиса. Образуются фолликулы (причем в фолликулах мало клеток, кожа сухая, которая краснеет и трескается) и везикулы (пузырьки на коже, сопровождающиеся зудом, которые со временем лопаются, в результате чего развивается экзема, которая может осложниться нагноением).

Инфекционные заболевания часто сопровождаются аутоиммунными реакциями. Классическим примером этого являются поражения суставов и эндокарда при острой ревматической лихорадке, вызываемой, как известно,  $\beta$ -гемолитическим стрептококком. В настоящее время рассматривается ряд механизмов индукции аутоиммунных реакций [13]:

1. Несмотря на систему самоконтроля, в организме присутствуют аутореактивные Т- и В-лимфоциты, которые при определенных условиях взаимодействуют с антигенами нормальных тканей, разрушают их, способствуя выделению скрытых аутоантигенов, стимуляторов, митогенов, активирующих клетки, в т. ч. В-лимфоциты.

2. При травмах, инфекциях, дегенерациях, воспалении и проч. выделяются секвестрированные (забарьерные) аутоантигены, на которые вырабатываются аутоантитела, разрушающие органы и ткани.

3. Перекрестно-реагирующие мимикрирующие Аг микроорганизмов, общие с аутоантигенами нормальных тканей, которые, находясь в организме длительное время, устраняют толерантность, активируют В-клетки для синтеза агрессивных аутоантител, например,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А и ревматическое поражение клапанов сердца и суставов.

4. Суперантигены – токсические белки, образуемые кокками и ретровирусами и вызывающие сильнейшую активацию лимфоцитов.

5. Наличие у пациентов генетически запрограммированной слабости иммунного ответа на конкретный антиген (иммунодефицит). Если его содержит микроорганизм, возникает хроническая инфекция, разрушающая ткани и высвобождающая различные аутоантигены, на которые развивается аутоиммунный ответ.

6. Врожденный дефицит Т-цитотоксических супрессоров, который отменяет контроль функции В-клеток и индуцирует их ответ на нормальные антигены со всеми возможными последствиями.

7. Аутоантитела в определенных условиях «ослепляют» лимфоциты, блокируя их рецепторы, распознающие «свое» и «чужое», результатом чего является отмена естественной толерантности и формирование аутоиммунного процесса.

8. Снижение апоптоза Т-хелперов, активирующих В-лимфоциты. В отсутствие пролиферативного стимула В-лимфоциты погибают от апоптоза, тогда как при аутоиммунных заболеваниях он подавляется, и такие клетки накапливаются в организме.

9. Образование у плода аутоантител класса IgM ко многим компонентам аутоклеток, которые не элиминируются из организма, с возрастом накапливаются и вызывают у взрослых людей аутоиммунные заболевания.

10. При внезапном высвобождении больших количеств Аг в результате гибели микроорганизмов и клеток-мишеней в сенсibilизированном организме образуются иммунные комплексы, вызывающие аутоиммунные гломерулонефриты. Это осложняет течение стрептококковых, пневмококковых и стафилококковых инфекций.

## «НЕПОЛНОЦЕННОСТЬ» ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

По Т-звену «неполноценность» иммунных реакций практически всегда сопровождает бактериальные, вирусные, грибковые и паразитарные заболевания. Эти состояния могут быть временными, могут вызывать серьезную патологию, могут проявляться немедленно или отсроченно, когда инфекция давно перенесена, могут сопровождаться пестрой клинической картиной (частые ОРЗ, грипп) или же протекать бессимптомно, выражаясь в хронизации инфекционных патологических процессов [7, 14].

При острых, особенно вирусных, инфекциях, возможно катастрофическое ослабление иммунной реактивности, при хронических заболеваниях (например, малярия) происходит более замедленное функциональное истощение иммунной системы.

При персистирующих вирусно-бактериальных инфекциях и системных иммунных расстройствах формируется единый механизм иммунопатологии, проявляющийся в дефиците Т-звена (особенно CD8+ клеток), активации гуморальной защиты, накоплении циркулирующих иммунных комплексов, разнонаправленных изменениях фагоцитарных реакций.

При острых инфекционных заболеваниях также формируется острая иммунная недостаточность. В ее основе лежит врожденный или приобретенный иммунодефицит, избыточная антигенная агрессия (иммунный паралич), дефект оперативного реагирования иммунной системы и блокирование иммунных реакций токсинами микроорганизмов [12].

При тяжелых инфекционных заболеваниях (например, сепсис, септикопиемия и др.) отмечается снижение хемотаксиса фагоцитов, подавление кислородного метаболизма нейтрофилов, лимфопения, нейтрофилез, гипериммуноглобулинемия, угнетение образования ИЛ-2, стимуляция ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  [12].

В период реконвалесценции инфекций развивается подострая иммунная недостаточность. При хронизации инфекционных процессов индуцируется хроническая иммунная недостаточность. Ряд других патологических состояний тесно связан с нарушениями в конкретных звеньях иммунитета, что имеет прогностическое значение [15].

Клеточное звено характеризуется высокой чувствительностью к вирусным инфекциям, кандидозу, др. грибам, и связано с альтерационными очагами в желудочно-кишечном и респираторном трактах и с поражениями кожи, вызванными условно-патогенной флорой. Гуморальное звено ассоциировано с бактериальными инфекциями, поражениями респираторного тракта некротического и абсцедирующего характера грамположительной флорой с сепсисом. Фагоцитарное звено сопряжено с тяжелым течением инфекций бактериальной и вирусной этиологии, низкой эффективностью антибактериальной терапии и др. Стафилококковая инфекция формируется на фоне дефицита фагоцитоза, антител, компонента С3 комплемента, нейссерияльная инфекция – на фоне дефицита компонентов С6–С9 комплемента, висцеральный кандидоз, цитомегаловирусные поражения, коревая краснуха, инфекционный мононуклеоз формируются на фоне недостаточности клеточного иммунитета.

*Феномены «неполноценности» противоракового иммунитета.* «Феномен проскальзывания» представляет собой срабатывание защитных механизмов при попадании в организм среднего количества злокачественных клеток, при этом их малые и большие количества распознаются с трудом. При «феномене блокирования» против раковых клеток вырабатываются цитотоксические антитела, которые в отсутствие комплемента не убивают клетку-мишень, но «экранируют» от действия других эффективных факторов. «Феномен паритета» состоит в существовании соотношения количества злокачественных клеток и Т-киллеров. При уменьшении массы опухоли соответственно падает и число киллерных клеток [7].

*Вирусиндуцированные иммунодефициты (СПИД).* Действие ВИЧ на иммунную систему характеризуется следующими последствиями:

- снижением общего количества Т-лимфоцитов за счет субпопуляции CD4-лимфоцитов;
- снижением функции Т-лимфоцитов за счет резкого нарушения функции CD4-лимфоцитов;
- повышением функциональной активности В-лимфоцитов, из-за чего увеличивается спонтанная продукция иммунных глобулинов и рост их концентрации в сыворотке крови;
- в результате вторичных иммунных нарушений снижается способность В-клеток отвечать образованием иммуноглобулинов на новый Аг при одновременном увеличении количества ЦИК;
- подавлением цитотоксической активности натуральных киллеров и клеточно-опосредованной цитотоксичности;
- нарушением функции клеток моноцитарного ряда, в частности, снижением хемотаксиса, цитотоксичности, образованием ИЛ-1. Одновременно увеличивается содержание  $\alpha$ -интерферона, появляются антилимфоцитарные АТ, супрессорные факторы, снижается уровень тимозина в сыворотке крови и увеличивается  $\beta$ 2-микроглобулин и тимозин  $\alpha$ 1. У части больных также снижается абсолютное число и функциональная активность естественных киллеров, пролиферативный ответ на митогены

и Аг, кожные реакции на туберкулин, кандидин, трихофитин, столбнячный, дифтерийный и другие Аг, выявляется гипергаммаглобулинемия [3].

## АЛЬТЕРНАТИВНОСТЬ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Чаще всего последовательная альтернативность иммунных реакций является необходимым условием устранения расстройств реактивности организма [7, 16, 17].

*Специфичность и неспецифичность иммунных реакций.* При нарушении антигенности гомеостаза организма немедленно включаются неспецифические механизмы врожденного иммунитета. При их несостоятельности через несколько дней или недель включаются инерционные специфические реакции [18]. Последние всегда конкретны, но подвержены неспецифической регуляции тимусными гормонами и миелопептидами, интерлейкинами, интерферонами, продуктами катаболического разрушения иммунных глобулинов (F(ab)2 и Fc-фрагментами), белками системы комплемента, эндогенными гормонами, протеолитическими и гликолитическими ферментами, продуктами свободнорадикального окисления липидов, белков, факторами антиоксидантной системы.

Стимуляция и супрессия иммунных реакций [19] сопровождается патологические процессы. При этом первый феномен, как правило, является ранним индуцирующим, второй – поздним завершающим. Иллюстрацией закономерности являются итоги комплексного лабораторного обследования более 200 пациентов со сложным патогенезом заболеваний: рассеянным склерозом в стадии обострения и в стадии ремиссии, восемью видами цереброваскулярных заболеваний, вирусным гепатитом В и носителями HBs Аг [3, 11].

Как следует из опубликованных данных, у больных с рассеянным склерозом в стадии обострения в 74% случаев иммунные показатели были достоверно стимулированы, а в 30% – снижены от уровня нормы. В стадии стабилизации эта динамика оказалась паритетной, составляя 50% на 50% случаев. При всех других нозоформах количество увеличенных тестов составило 25–62%, сниженных тестов – 19–62%. В целом преимущество активированных иммунных параметров было преобладающим. Лишь у носителей HBs Аг преимущество было за иммуносупрессией, составляя 69% против 39% случаев [20].

*Индивидуальность и ассоциативность иммунорегулирующих реакций.* Любой чужеродный агент обуславливает первичную индукцию индивидуальных элиминирующих механизмов, которые в случае выздоровления или негативного исхода вызывают вторичные общеорганизменные изменения регулирующих систем. Доказательством этого являются феномены анафилактического шока, синдрома Лайела, синдрома Стивенса-Джонсона и др., индуцируемые специфической реакцией иммунной системы на конкретные аллергены, обуславливающие выброс биогенных аминов, изменения эндокринного статуса и поведенческих реакций нервной системы [21]. При этом индукторы анафилактического шока являются различными, а сам феномен патологической иммунной реакции универсален.

**Вариабельность и интеграция иммунных реакций.** В остром периоде патологических процессов отмечается выраженная вариабельность различных компенсаторных реакций. На стадии ремиссии или выздоровления изменчивость параметров снижается и проявляется интеграция реагирования [22]. Так, у пациентов с глубокой пиодермией в остром периоде заболевания установлено изменение сгруппированных клинических, бактериологических, гематологических, метаболических параметров 2-го ранга (в пределах 33–66%). При обострении хронического аднексита формируются выраженные вариации клинических, метаболических и иммунных (>66%), средних бактериологических и гематологических параметров (33–66%). Через 2 нед. после проведения мощной иммунометаболической терапии у пациентов с указанными заболеваниями с достижением выздоровления выраженность вариаций показателей стала минимальной (0–33%). Также при достижении ремиссии у обследованных пациентов стимулировалось образование сильных корреляционных связей с коэффициентом >0,6 между внутрисистемными (иммунные), межсистемными (иммунные и гематологические) и внесистемными (иммунные, биохимические и клинические) показателями.

**Региональность и системность иммунных реакций.** Для сохранения гомеостаза организма развивается несколько уровней защиты – региональный, местный, субсистемный и системный (общеорганизменный) [7, 14, 23, 24]. Региональный иммунитет обеспечивает защиту покровов и органов организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой (кожа, органы мочеполовой системы, легкие, желудочно-кишечный тракт). Региональный иммунитет является частью общего иммунитета, обуславливается нормальной микрофлорой, механическими барьерами, циркулирующими неспецифическими гуморальными и клеточными факторами, а также секреторными иммунными глобулинами,  $\gamma$ -интерфероном и др.

С феноменом местного иммунитета смыкается иммунитет слизистых оболочек, субсистемная резистентность кожи, полости рта, носа, уха, респираторного, пищеварительного, генитального трактов.

Системный (общеорганизменный) иммунитет подразумевает функциональную связь иммунной системы с центральной нервной и эндокринной системами, метаболическим иммунитетом. Иммунные функции организма постоянно осуществляются на фоне метаболических процессов и их сдвигов, вызываемых действием различных

биологических агентов, патологических процессов и заболеваний, лекарственных препаратов, особенностей питания и др. [20, 25].

**Дегградация экзогенных и эндогенных объектов и активация иммунных реакций.** При патологическом и физиологическом разрушениях (деградации) различных чужеродных или собственных клеток и тканей высвобождаются эндогенные биологические активные вещества. К ним относятся R-белки, трансфер-фактор, эндотоксины, высоко- и низкомолекулярные нуклеиновые кислоты, микробосвязывающие белки острой фазы (С-реактивный протеин), маннан, связывающий лектин, липополисахарид, связывающий протеин и др. Они сначала способствуют индукции иммунопатологии, а затем – интеграции и стимуляции иммунных реакций. В ответ на высвобождение эндогенных регуляторов в организме формируется воспаление. Его недостаточность снижает протективные возможности, а гиперпродукция индуцирует аутоагрессивные процессы [15, 26, 27]. Например, С-реактивный белок (СРБ) обуславливает деструкцию клеток, накопление острофазовых белков, что рекрутирует в зону поражения фагоцитарные клетки (нейтрофилы, моноциты/макрофаги), поглощающие и переваривающие чужеродные бактерии, фрагменты мертвых клеток и др. Макрофаги после фагоцитирования чужеродного антигена направляются в лимфоузлы, где обуславливают презентацию антигена иммунокомпетентным Т-лимфоцитам (хелперам) для последующей кооперации с В-клетками, индуцирующими гуморальный иммунный ответ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На клинических моделях инфекционных, соматических, злокачественных и иных заболеваний показана способность иммунологических реакций за счет конкурентности, патогенности, гиперчувствительности, недостаточности индуцировать патологические процессы и в то же время в результате последовательной альтернативности (неспецифичности/специфичности, стимуляции/супрессии, индивидуальности/ассоциативности, вариабельности/интеграции, региональности/системности, дегградации/активации) реабилитационных механизмов восстанавливать нарушенный гомеостаз организма. 

Поступила / Received 26.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2022

Принята в печать / Accepted 22.01.2022

## Список литературы / References

1. Калинина Н.М., Кетлинский С.А., Оковитый С.В., Шулемин С.Н. *Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия*. М.: Эксмо; 2008. 494 с.  
Kalinina N.M., Kettlinskiy S.A., Okovityy S.V., Shulemin S.N. *Diseases of the immune systems. Diagnostics and pharmacotherapy*. Moscow: Eksmo; 2008. 494 p. (In Russ.)
2. Горячкина Л.А., Кашкин К.П. (ред.) *Клиническая аллергология и иммунология*. М.: Миклош; 2011. 430 с.  
Goryachkina L.A., Kashkin K.P. (eds.) *Clinical allergology and immunology*. Moscow: Miklosh; 2011. 430 p. (In Russ.)
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. *Клиническая иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 432 с. Режим доступа: <https://www.studmedlib.ru/book/isbn9785970407752.html>.
4. Земсков А.М., Земсков В.М., Есауленко И.Э., Чубирко М.И., Мамчик Н.П., Земскова В.А., Золоедов В.И. Триггерная роль иммунологических механизмов в индукции и лечении заболеваний. *Успехи современной биологии*. 2016;136(4):323–334. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26481292>.

Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V. *Clinical immunology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 432 p. (In Russ.) Available at: <https://www.studmedlib.ru/book/isbn9785970407752.html>.

Zemskov A.M., Zemskov V.M., Esaulenko I.E., Chubirko M.I., Mamchik N.P., Zemskova V.A., Zolodov V.I. The trigger role of immunological mechanisms in the induction and treatment of diseases *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2016;136(4):323–334. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26481292>.

5. Земсков В.М., Земсков А.М., Нейманн В.В., Пронько К.Н., Земскова В.А., Демидова В.С. Противоречия клинической иммунологии. Полезные и вредные свойства иммунотерапии. *Успехи современной биологии*. 2021;141(3):258–264. <https://doi.org/10.31857/S0042132421020101>. Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V.V., Pronko K.N., Zemskova V.A., Demidova V.S. Contradictions in clinical immunology. Useful and harmful properties of immunotherapy. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2021;141(3):258–264. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0042132421020101>.
6. Земсков А.М., Земсков В.М., Черешнев В.А. (ред.) *Энциклопедия иммунологии. Т. 1. Терминология, феноменология иммунологии, аллергологии, инфектологии*. М.: Триада–Х; 2013. 460 с. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Chereshev V.A. (eds.) *Encyclopedia of Immunology. Vol. 1. Terminology, phenomenology of immunology, allergology, infectology*. Moscow: Triada–X; 2013. 460 p. (In Russ.)
7. Земсков А.М., Есауленко И.Е., Черешнев В.А., Земсков В.М., Сучков С.В., Земскова В.А. *Курс лекций по клинической иммунофизиологии*. Воронеж: Ритм; 2017. 1048 с. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Chereshev V.A., Zemskov V.M., Suchkov S.V., Zemskova V.A. *A course of lectures on clinical immunophysiology*. Voronezh: Ritm; 2017. 1048 p. (In Russ.)
8. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунопатология*. М.: Медицинская литература; 2009. 464 с. Novikov D.K., Novikov P.D. *Clinical immunopathology*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2009. 464 p. (In Russ.)
9. Zemskov A.M., Zemskova V.A., Zemskov V.M. Unorthodox phenomena of clinical immunology. *Biology Bulletin Review*. 2020;10(6):534–542. <https://doi.org/10.1134/S2079086420060109>.
10. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Zolodov V.I., Dorohov E.V. Immunoglobulins – present and future. *Int J Current Advanced Res*. 2017;6(4):3400–3404. <https://doi.org/10.24327/ijcar.2017.3404.0282>.
11. Земсков А.М., Черешнев В.А., Ревизишли А.Ш., Земсков В.М., Попов В.И., Земскова В.А. *Проблемы клинической иммунологии XXI века*. М.: Научная книга; 2018. 286 с. Режим доступа: [https://iip.uran.ru/joomla/images/Documents/Monography/Zemskov\\_ea\\_problems\\_clin\\_immunology\\_XXI.pdf](https://iip.uran.ru/joomla/images/Documents/Monography/Zemskov_ea_problems_clin_immunology_XXI.pdf). Zemskov A.M., Chereshev V.A., Revishvili A.Sh., Zemskov V.M., Popov V.I., Zemskova V.A. *Problems of clinical immunology of the XXI century*. Moscow: Nauchnaya kniga; 2018. 319 p. (In Russ.) Available at: [https://iip.uran.ru/joomla/images/Documents/Monography/Zemskov\\_ea\\_problems\\_clin\\_immunology\\_XXI.pdf](https://iip.uran.ru/joomla/images/Documents/Monography/Zemskov_ea_problems_clin_immunology_XXI.pdf).
12. Покровский В.И. (ред.) *Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по ее положением*. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2012. 84 с. Режим доступа: <https://www.kb51.ru/pdf/nk.pdf>. Pokrovsky V.I. (ed.) *National concept for the prevention of infections associated with the knowledge of medical care and information material on its provisions*. Nizhny Novgorod: Remedium Volga Region; 2012. 84 p. (In Russ.) Available at: <https://www.kb51.ru/pdf/nk.pdf>.
13. Zemskov A.M., Esaulenko I.E., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Popova O.A., Kulintsova Ya.V., Demidova V.S. Immunology of infections at the present stage. Biological rhythms of immune reactivity. *Int J Current Advanced Res*. 2017;6(5):3758–3762. <https://doi.org/10.24327/ijcar.2017.3762.0363>.
14. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология. Норма и патология*. М.: Медицина; 2010. 762 с. Khaitov R.M., Ignatieva G.A., Sidorovich I.G. *Immunology. Norm and pathology*. Moscow: Medicine; 2010. 762 p. (In Russ.)
15. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. *Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 352 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409176.html>. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarin A.A. *Clinical Immunology Guide. Diagnosis of diseases of the immune system*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 345 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970409176.html>.
16. Zemskov A., Zemskov V., Zemskova V., Buch T., Chernova L., Bleykhman D. et al. A stepwise screening protocol to secure the module-based treatment for managing immunopathology. *Int J Inform Res Rev*. 2017;04(01):3507–3510. Available at: <https://www.ijrr.com/stepwise-screening-protocol-secure-module-based-treatment-managing-immunopathology>.
17. Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А. Механизмы формирования, регуляции и адресной коррекции иммунных расстройств. *Успехи современной биологии*. 2018;138(4):383–391. <https://doi.org/10.7868/S0042132418040051>. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A. Mechanisms of formation, regulation and targeted correction of immune disorders. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2018;138(4):383–391. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0042132418040051>.
18. Zemskov V.M., Pronko K.N., Zemskov A.M., Zemskova V.A. Contradictions of clinical immunology: nonspecific and specific mechanisms in immunogenesis. *Clinical Practice*. 2018;16(3):1161–1169. Available at: <https://www.openaccessjournals.com/articles/contradictions-of-clinical-immunology-nonspecific-and-specific-mechanisms-in-immunogenesis.pdf>.
19. Zemskov V.M., Zemskov A.M., Neymann V., Pronko K.N., Barsukov A.A., Zemskova V.A. et al. Contradiction to clinical immunology. suppression and stimulation of immune reactivity in pathological processes. *Inn J Med Health Sci*. 2021;11(05):1656–1664. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/351819212\\_CONTRADICTION\\_TO\\_CLINICAL\\_IMMUNOLOGY\\_SUPPRESSION\\_AND\\_STIMULATION\\_OF\\_IMMUNE\\_REACTIVITY\\_IN\\_PATHOLOGICAL\\_PROCESSES](https://www.researchgate.net/publication/351819212_CONTRADICTION_TO_CLINICAL_IMMUNOLOGY_SUPPRESSION_AND_STIMULATION_OF_IMMUNE_REACTIVITY_IN_PATHOLOGICAL_PROCESSES).
20. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Lutsky M.A., Suchkov S.V., Zemskova V.A., Zolodov V.I. Metabolic Immunity as a Factor in Assessing the Reactivity of the Body. *Biol Bull Rev*. 2018;8:319–327. <https://doi.org/10.1134/S2079086418040096>.
21. Zemskov V., Pronko K., Zemskov A., Zemskova V. Complexity problem in immunology. *AMI*. 2018;11(9):465–473. <https://doi.org/10.21767/AMI.2018.3490>.
22. Земсков А.М., Земсков В.М. Интегральная концепция регуляции иммунного гомеостаза. *Успехи современной биологии*. 2014;134(2):121–132. Режим доступа: <https://naukarus.com/integralnaya-kontseptsiya-regulyatsii-immunnogo-gomeostaza>. Zemskov A.M., Zemskov V.M. An integral concept of regulation of immune homeostasis. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2014;134(2):121–132. (In Russ.) Available at: <https://naukarus.com/integralnaya-kontseptsiya-regulyatsii-immunnogo-gomeostaza>.
23. Луцкий М.А., Земсков А.М. *Окислительный стресс в патогенезе инсульта и демиелинизирующих заболеваний нервной системы*. Воронеж: Ритм; 2018. 330 с. Lutsky M.A., Zemskov A.M. *Oxidative stress in the pathogenesis of stroke and demyelinating diseases of the nervous system*. Voronezh: Ritm; 2018. 330 p. (In Russ.)
24. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Zemskova V.A., Melikhova Y.P., Gubina O.I., Vorontsova Z.A., Zolodov V.I. Subsystems of the immunity. *Int J Med Sci Clin Inventions*. 2017;4(1):2615–2619. Available at: <file:///C:/Users/panarina/AppData/Local/Temp/174/valleyadmin,+journal+manager,+20+ijmsci.pdf>.
25. Прокопенко Л.Г., Бровкина И.Л. Иммунометаболические нарушения и их коррекция. В: Прокопенко Л.Г., Лазарев А.И., Конопля А.И. *Окислительный энергетический и иммунный гомеостаз*. Курск: Курский государственный медицинский университет; 2003. Prokopenko L.G., Brovkina I.L. Immunometabolic disorders and their correction. In: Prokopenko L.G., Lazarev A.I., Konoplya A.I. *Oxidative energy and immune homeostasis*. Kursk: Kursk State Medical University; 2003. (In Russ.)
26. Черешнев В.А., Шмагель К.В. *Иммунология*. М.: Центр стратегического партнерства; 2014. 520 с. Chereshev V.A., Shmagel K.V. *Immunology*. Moscow: Tsentr strategicheskogo partnerstva; 2014. 520 p. (In Russ.)
27. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Черешнев В.А. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы: 100 лет физиологии в России. *Вестник РФФИ*. 2017;(1):97–119. Режим доступа: [https://www.rfbr.ru/rffi/ru/bulletin/o\\_2051564](https://www.rfbr.ru/rffi/ru/bulletin/o_2051564). Petrov R.V., Khaitov R.M., Chereshev V.A. Immune System Physiology: Cellular and molecular biological mechanisms. 100 years of physiology in Russia. *RFBR Journal*. 2017;(1):97–119. (In Russ.) Available at: [https://www.rfbr.ru/rffi/ru/bulletin/o\\_2051564](https://www.rfbr.ru/rffi/ru/bulletin/o_2051564).

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Земсков В.М., Земсков А.М.

Концепция и дизайн исследования – Земсков А.М., Земсков В.М., Нейманн В., Демидова В.С.

Написание текста – Земсков В.М., Земсков А.М., Алексеев А.А., Демидова В.С., Нейманн В.

Сбор и обработка материала – Земсков А.М., Земсков В.М., Земскова В.А.

Обзор литературы – Козлова М.Н., Шишкина Н.С.

Перевод на английский язык – Земсков В.М.

Анализ материала – Земскова В.А., Барсуков А.А.

Статистическая обработка – Земсков А.М., Барсуков А.А.

**Contribution of the authors:**

Article concept – **Vladimir M. Zemskov, Andrey M. Zemskov**

Concept and design of the article – **Andrey M. Zemskov, Vladimir M. Zemskov, Victoria Neymann, Valentina S. Demidova**

Writing text – **Vladimir M. Zemskov, Andrey M. Zemskov, Andrey A. Alekseev, Valentina S. Demidova, Victoria Neymann**

Collection and processing of material – **Andrey M. Zemskov, Vladimir M. Zemskov, Veronika A. Zemskova**

Literature review – **Maria N. Kozlova, Nadezhda S. Shishkina**

Translation into English – **Vladimir M. Zemskov**

Material analysis – **Veronika A. Zemskova, Alexander A. Barsukov**

Statistical processing – **Andrey M. Zemskov, Alexander A. Barsukov**

**Информация об авторах:**

**Земсков Владимир Михайлович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; [arturrego@yandex.ru](mailto:arturrego@yandex.ru)

**Земсков Андрей Михайлович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д.10; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; [zemskov@vsmaburdenko.ru](mailto:zemskov@vsmaburdenko.ru)

**Нейманн Виктория**, д.м.н., генеральный директор, VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland; [victoria.neymann@vrfd.ch](mailto:victoria.neymann@vrfd.ch)

**Барсуков Александр Андреевич**, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-2559-7328>; [cosbio@yandex.ru](mailto:cosbio@yandex.ru)

**Козлова Мария Николаевна**, к.м.н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; [mnkozlova@rambler.ru](mailto:mnkozlova@rambler.ru)

**Земскова Вероника Андреевна**, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д.10; <https://orcid.org/0000-0002-0004-1406>; [veronika1982@gmail.com](mailto:veronika1982@gmail.com)

**Шишкина Надежда Семеновна**, младший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; [nadya-vesy@mail.ru](mailto:nadya-vesy@mail.ru)

**Демидова Валентина Семеновна**, д.б.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; [demidova@ixv.ru](mailto:demidova@ixv.ru)

**Алексеев Андрей Анатольевич**, д.м.н., профессор, руководитель ожогового центра, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4794>; [4994087096@mail.ru](mailto:4994087096@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Vladimir M. Zemskov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8867-5349>; [arturrego@yandex.ru](mailto:arturrego@yandex.ru)

**Andrey M. Zemskov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7056-5934>; [zemskov@vsmaburdenko.ru](mailto:zemskov@vsmaburdenko.ru)

**Victoria Neymann**, Dr. Sci. (Med.), CEO (General Director), VRFD SA; 12, Serafino Balestra, Lugano, 6900, Switzerland; [victoria.neymann@vrfd.ch](mailto:victoria.neymann@vrfd.ch)

**Alexander A. Barsukov**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2559-7328>; [cosbio@yandex.ru](mailto:cosbio@yandex.ru)

**Maria N. Kozlova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0554-7094>; [mnkozlova@rambler.ru](mailto:mnkozlova@rambler.ru)

**Veronika A. Zemskova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor at the Department of Pathological Physiology, Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0004-1406>; [veronika1982@gmail.com](mailto:veronika1982@gmail.com)

**Nadezhda S. Shishkina**, Junior Researcher of Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0600-6038>; [nadya-vesy@mail.ru](mailto:nadya-vesy@mail.ru)

**Valentina S. Demidova**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3187-4408>; [demidova@ixv.ru](mailto:demidova@ixv.ru)

**Andrey A. Alekseev**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Burn Center, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6675-4794>; [4994087096@mail.ru](mailto:4994087096@mail.ru)