

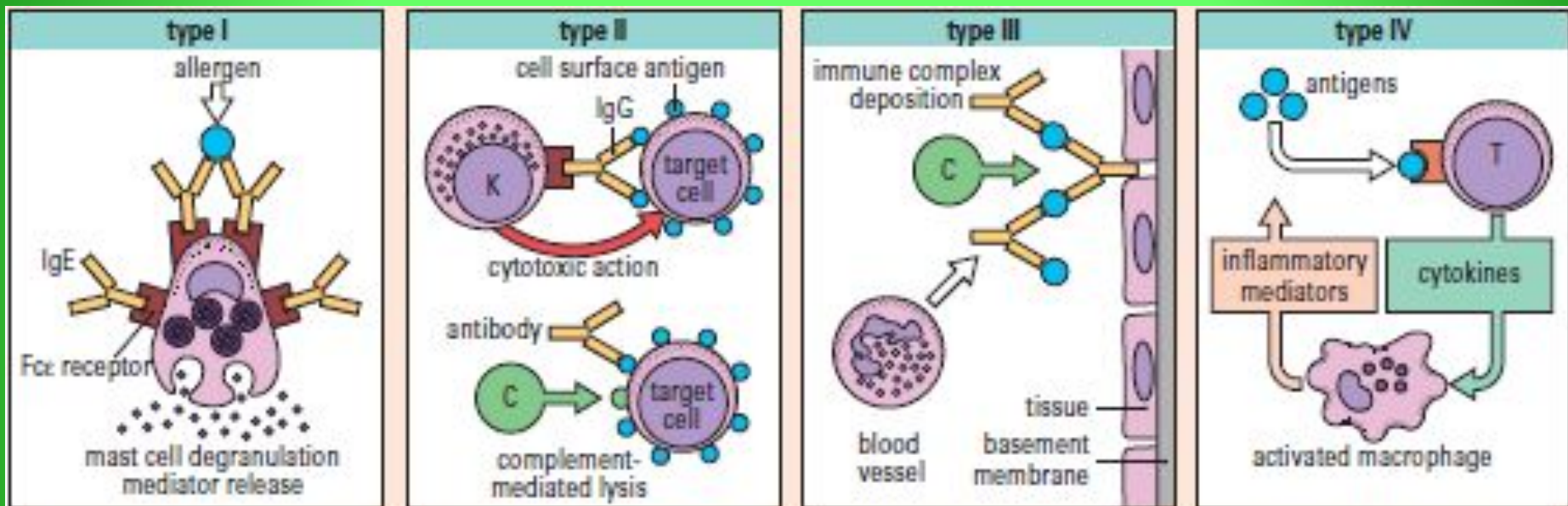
# Аллергическое воспаление

Н.Б.Серебряная

# Сравнение аллергии с типами других ответов

Ответ	Механизм	Источник антигена	Результат
Аллергия	Иммунологический	Чужеродный	Болезнь
Иммунитет	Иммунологический	Чужеродный	Профилактика
Аутоиммунитет	Иммунологический	Аутологичный	Болезнь
Интоксикация	Токсический	Чужеродный	Болезнь

В **1963** г. Кумбсом и Джеллом (**Coombs, Gell**) были выделены четыре типа реакций гиперчувствительности



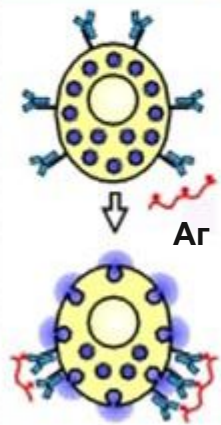
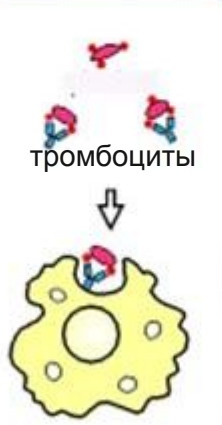
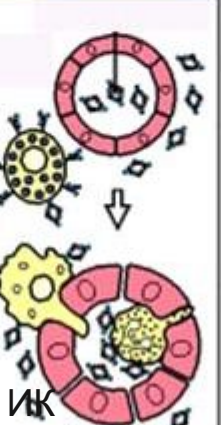
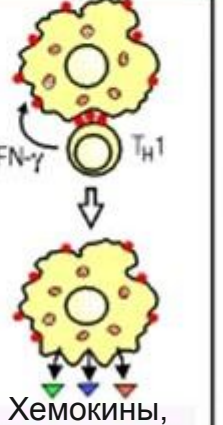
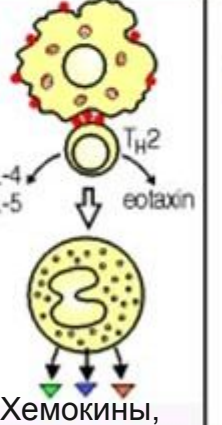

*Все иммунные феномены, включая атопию, опосредованы антителами IgE*

*Все иммунные феномены, связанные с цитотоксическими антителами и комплементом*

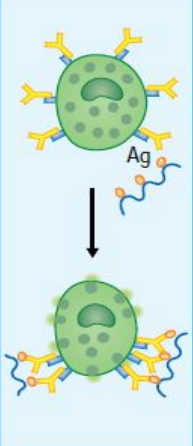
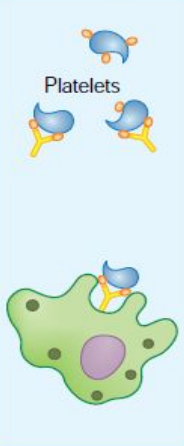
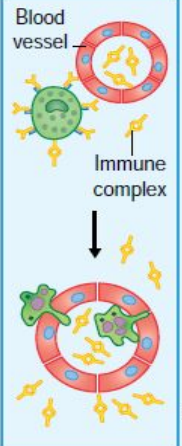
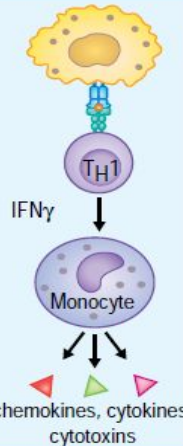
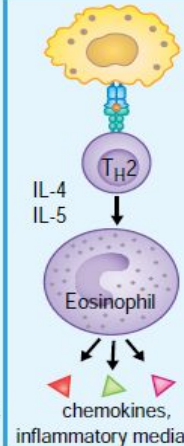
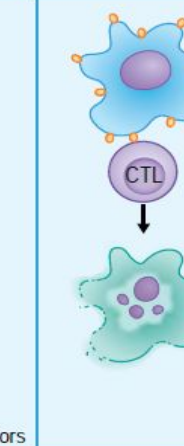
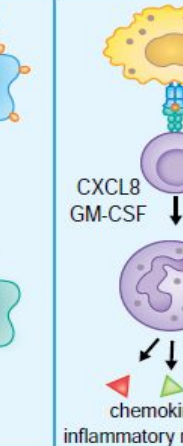
*Все реакции, опосредованные свободно циркулирующими антигенами в комплексе с антителами и комплементом*

*Все иммунные проявления, связанные с клеточными реакциями, ведущие к повреждению тканей.*

# Развитие представлений о механизмах реакций гиперчувствительности

	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4		
Реактанты	IgE	IgG	IgG	Тн1	Th2	ЦТЛ
Антиген	Растворимый антиген	АГ, ассоц. с клетками или матриксом	Растворимый антиген	Растворимый антиген	Растворимый антиген	АГ, ассоц. с клетками
Эффективный механизм	Активация ТК	FcR <sup>+</sup> клетки (Фагоциты, НК)	FcR <sup>+</sup> клетки Комплемент	Активация макрофагов	Активация эозинофилов	Цитотоксичность
						
Примеры	Аллергич. Ринит, астма, анафилаксия	Аллергия на лекарств(пенициллин)	Сывороточн. болезнь, Феномен Артюса	Контактный, дерматит, туберкулин. реакция	Хроническая астма, хр. аллергич. ринит	Контактный, дерматит

# Пересмотренная классификация Джелла и Кумбса

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T <sub>H</sub> 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T <sub>H</sub> 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast-cell activation	FcR <sup>+</sup> cells (phagocytes, NK cells)	FcR <sup>+</sup> cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Anaphylaxis, allergic rhinitis, asthma (with IVb)	Haemolytic anaemia, thrombocytopenia	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction contact dermatitis (with IVc)	Maculopapular exanthema with eosinophilia, Chronic asthma, allergic rhinitis	Contact dermatitis, maculopapular and bullous exanthem, hepatitis	AGEP Behçet disease, psoriasis

# Современные определения терминов

- **Гиперчувствительность** - реакция организма, вызванная объективно повторяющимися симптомами и признаками, которые проявляются после воздействия определенных стимулирующих факторов в дозах, к которым здоровые люди толерантны
- **Аллергия** - гиперчувствительная реакция организма, вызванная иммунными механизмами
- **Атопия** - является персональной или семейной предрасположенностью к выработке IgE к малым дозам аллергенов, обычно это протеины, которые приводят к таким симптомам как астма, риноконъюнктивит, экзема (дерматит).

# Примеры аллергенов

## **1. Аллергены условнопатогенных микроорганизмов и грибов (плесеней)**

- *m1...n* – грибы и плесени

благодаря огромному разнообразию и уникальной способностью к выживанию, широко распространены, обитают в жилых помещениях. Часто служат причиной круглогодичных аллергических заболеваний. Чаще всего вызывают аллергию грибы класса *Ascomycetes*. Вызывают бронхолёгочный аспергиллёз, круглогодичный аллергический ринит, бронхиальную астму.

## **2. Эпидермальные аллергены**

- *e1...n* – индивидуальные аллергены животных

эпидермис собак и кошек, перо, шерсть, слюна и моча животных. Эпидермальные антигены обладают очень большой активностью, и даже кратковременный контакт с ними может спровоцировать бурный аллергический ответ.

## **3. Ингаляционные аллергены**

- *h1...n* – домашняя пыль с различным содержанием эпидермальных аллергенов, микрочлещей и др.;
- *d1...n* – микрочлещи;
- *i1...n* – инсектные аллергены (аллергены насекомых)

Пыль является основным многокомпонентным ингаляционным аллергеном. Аллерген из домашней пыли по антигенному составу отличает многокомпонентность и сложность. Он состоит из грибов, пыльцевых частиц, продуктов жизнедеятельности насекомых, частиц эпидермиса животных и человека.

# Свойства аллергенов

Источник	частицы	Размер частиц (мм)	Аллерген		
			название	ММ (кД)	функция/гомологии
<b>клещи пыли -</b> <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	кал	10-40	Der p 1 Der p 2	25 13	Цистеиновая протеаза (эпидидимальный белок)
<b>Кошки</b>	перхоть	2-15	Fel d 1	36	утероглобин
<b>Немецкий таракан -</b> <i>Blattella germanica</i>	слюна	>5	Bla g 2	36 21 23	Аспартат-протеаза калицин глутатион-S-трансфераза
<b>крыса -</b> <i>Rattus norvegicus</i>	моча	2-20	Bla g 4	19	
<b>злаки</b>	пыльца	30	Bla g 5	29	Не известна
<b>грибы -</b> <i>Alternaria alternata,</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	споры	$14 \times 10^{-2}$	Rat n 1	28 18	Не известна митогиллин



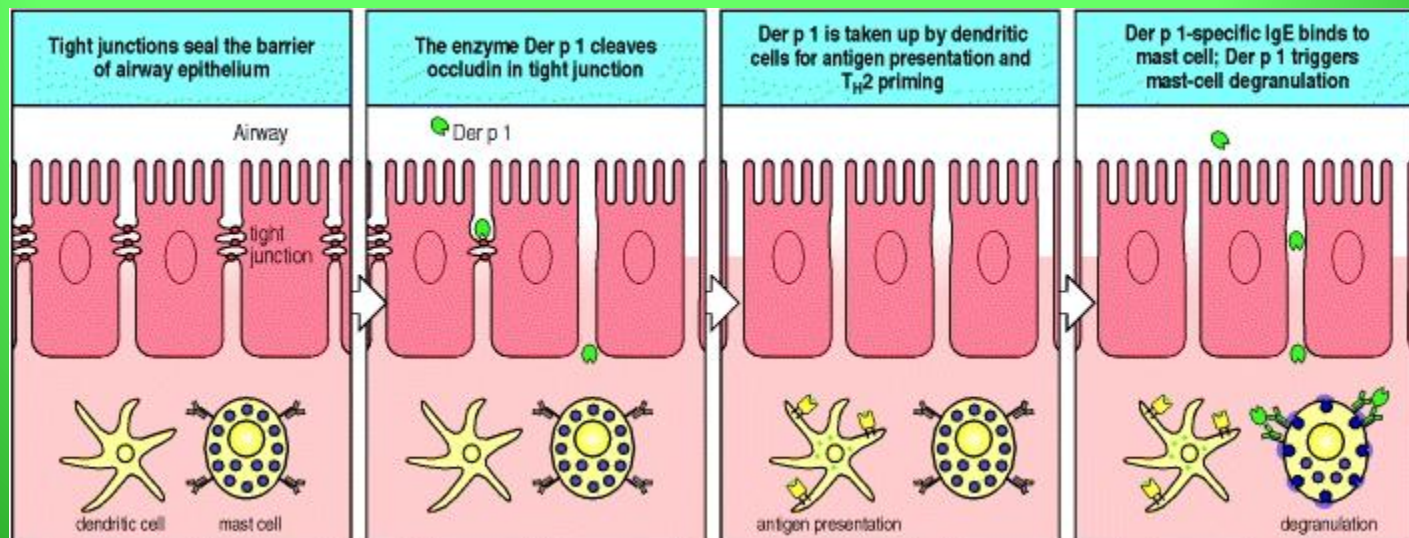
# Черты ингаляционных антигенов, связанные с праймированием $T_H2$

- Белки
- Ферментативная активность
- Содержат пептиды, связывающиеся с МНС II класса



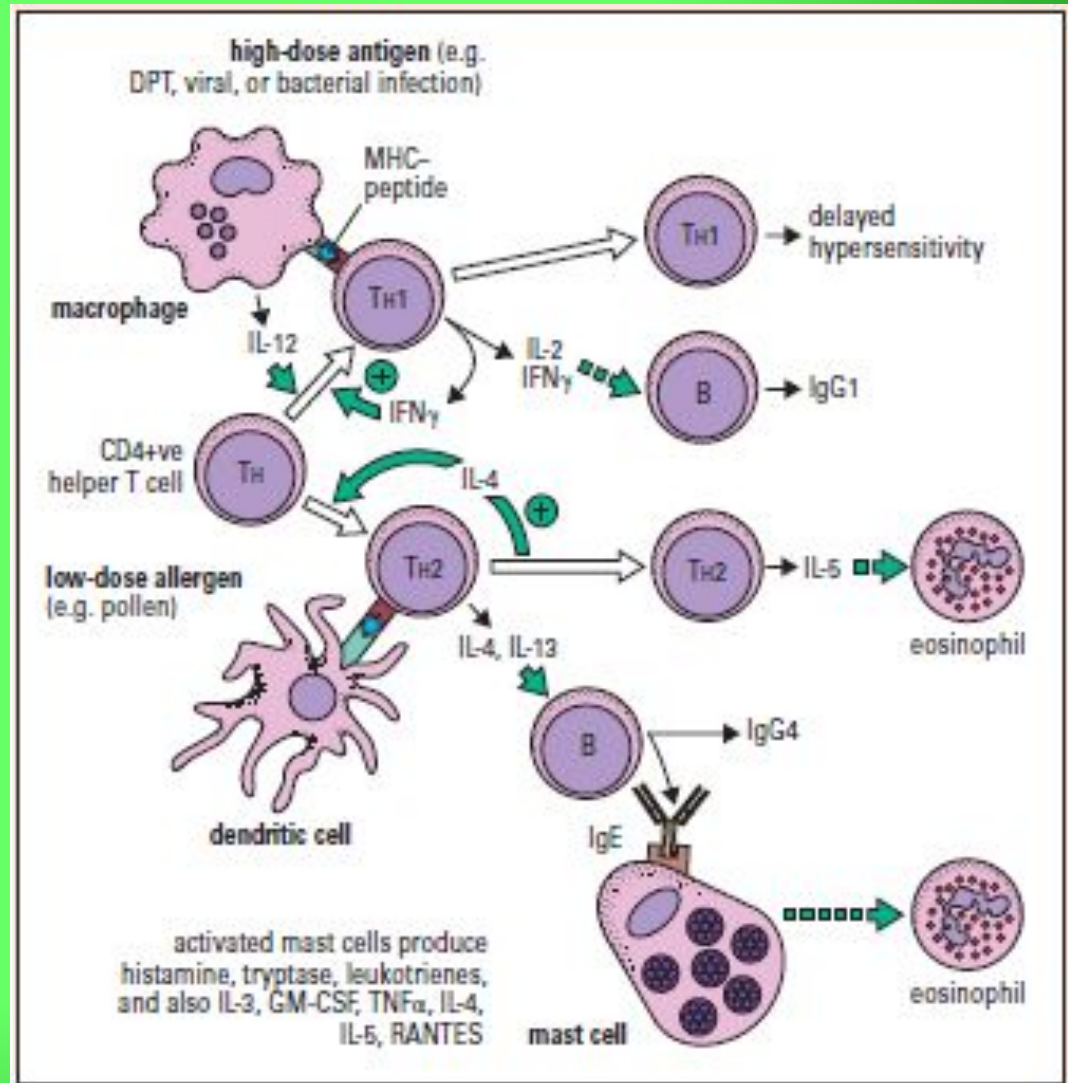
*D. pteronyssinus* и его фекалии

Ферментативная активность аллергенов позволяет проникать через эпителиальные барьеры

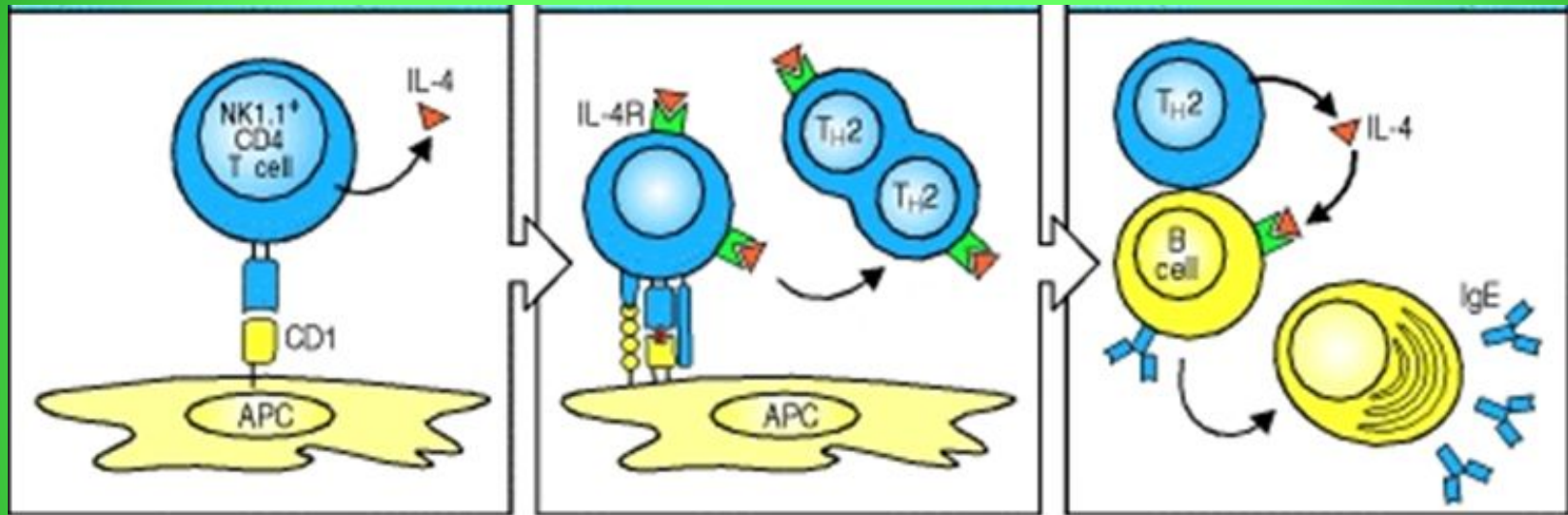


# Черты ингаляционных антигенов, связанные с праймированием $T_H2$

Низкая доза Аг  
Низкая М.м.  
Высокая растворимость  
Стабильность

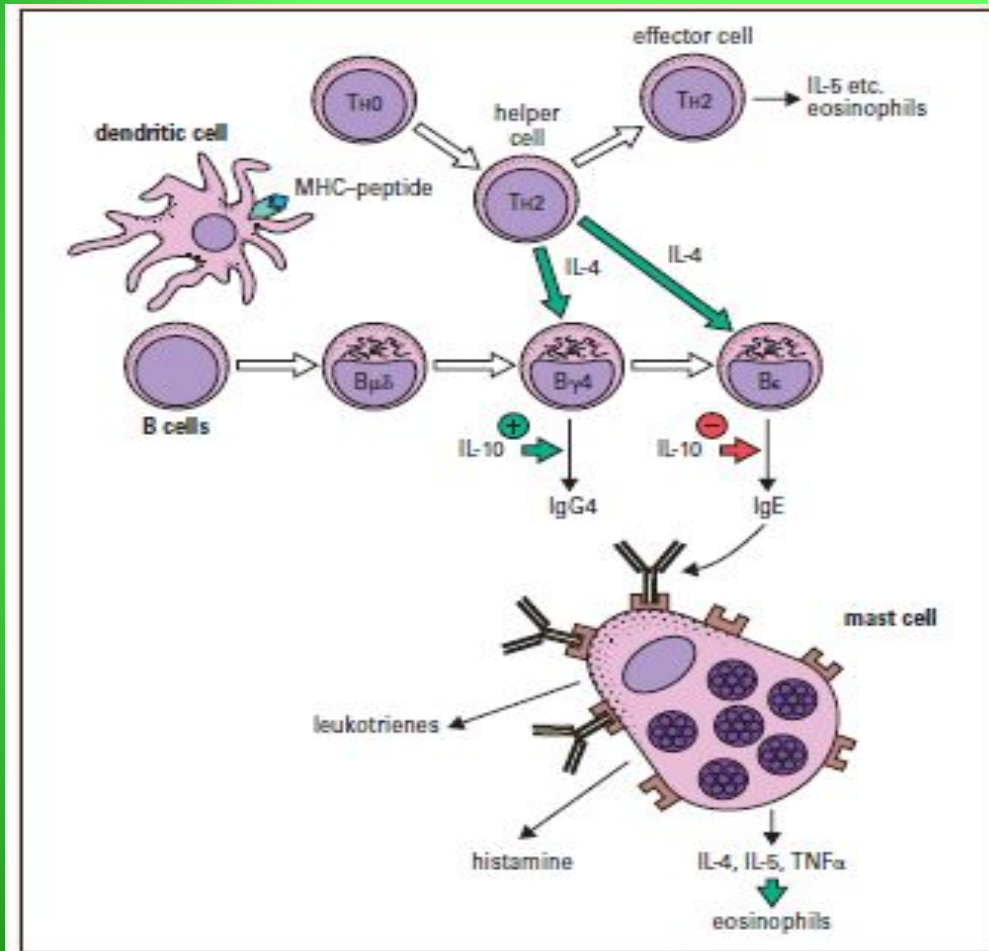


# Переключение изотипа на **IgE** в **B** лимфоцитах

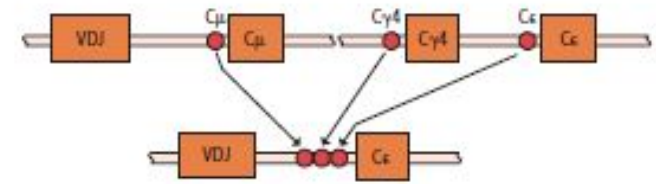


- У мышей при некоторых иммунных ответах IL-4 первоначально секретируется малой субпопуляцией Т-клеток CD4 (NK1.1<sup>±</sup> Т-клетки CD4), которые взаимодействуют с антигенпредставляющими клетками, имеющими неклассическую молекулу MHC I класса - молекулу CD1. Наивные Т-клетки, активируемые при первой встрече с антигеном, имеют рецепторы для IL-4 (IL-4R) и направляются к дифференцировке в Т<sub>H</sub>2 клетки в присутствии этого раннего IL-4. Когда эффекторные Т<sub>H</sub>2 клетки взаимодействуют с В-лимфоцитами, специфичными для того же самого антигена, они вызывают переключение изотипа на IgE.

# Переключение изотипа на **IgE** и **IgG4** зависит от **IL-4**



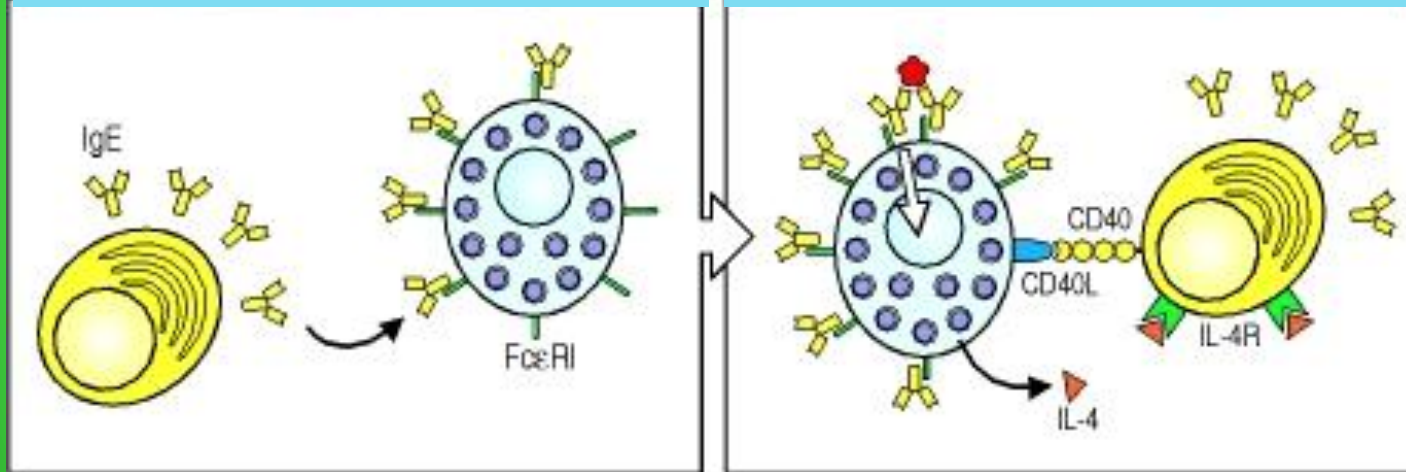
Chromosome 14



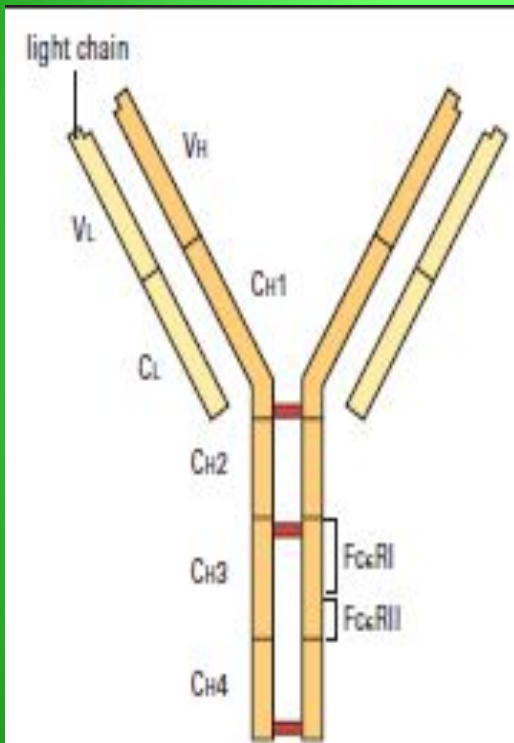
# Связывание антигена с **IgE** на тучных клетках приводит к усилению продукции **IgE**

IgE, секретируемые плазматическими клетками, связываются с FcεRI на ТК

Активированные ТК при контакте и цитокиновыми сигналами стимулируют продукцию IgE

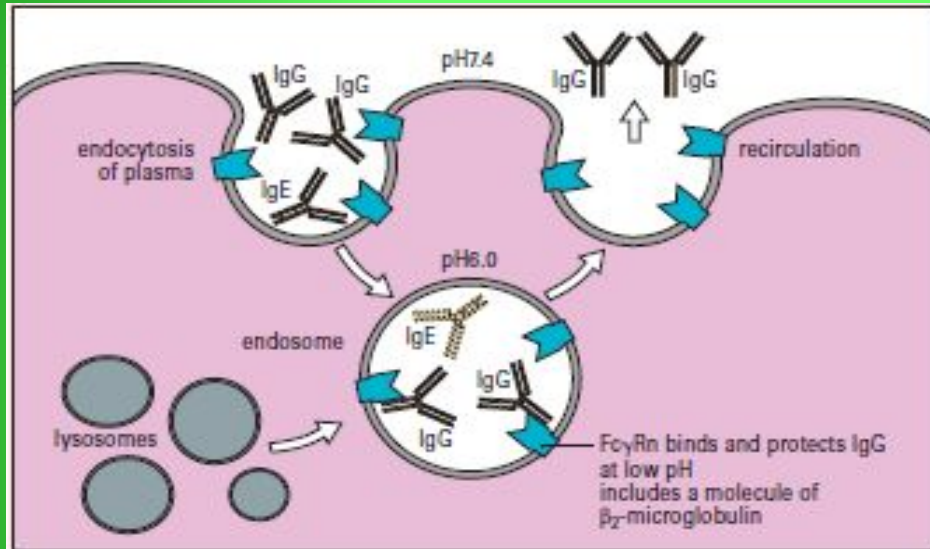


# Особенности IgE



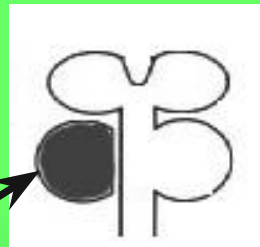
- IgE отличается от других изотипов иммуноглобулинов, он имеет:
- дополнительный домен в константной области;
- особую структуру в область ствола;
- связывающие участки и для высоко – и низко-аффинных IgE рецепторов, соответственно FcεRI и FcεRII.
- Клетки, которые имеют FcεRI- это тучные клетки и базофилы, это единственные типы клеток, которые содержат существенное количество гистамина.
- у сывороточного IgE намного более короткий период полураспада по сравнению с другими изотипами (~ 2 дня по сравнению с 21-23 днями для IgG);
- IgE производится в небольших количествах и только в ответ на особую группу антигенов (аллергены и паразиты);
- антитела IgE размещаются (изолируются) на высокоаффинно рецепторе тучных клеток и базофилов.

# Эндоцитоз иммуноглобулинов



- Эндоцитоз сывороточных белков способствует короткому периоду полураспада IgE.
- При падении pH в момент слияния лизосом с эндосомами IgG, включая молекулы IgG4, связываются с FcγRn.
- Поскольку эндосомы рециркулируют, pH фактор повышается до 7.4, и неповрежденные молекулы IgG высвобождаются в циркуляцию. В отличие от IgG, молекулы IgE не связываются с FcγRn, так не защищаются и перевариваются катепсином.

Структура FcγRn  
МНС-подобный  
белок, содержит  
β<sub>2</sub>-микроглобулин



# Типы клеток, экспрессирующих Fcε- рецепторы I и II

## Высокоаффинный

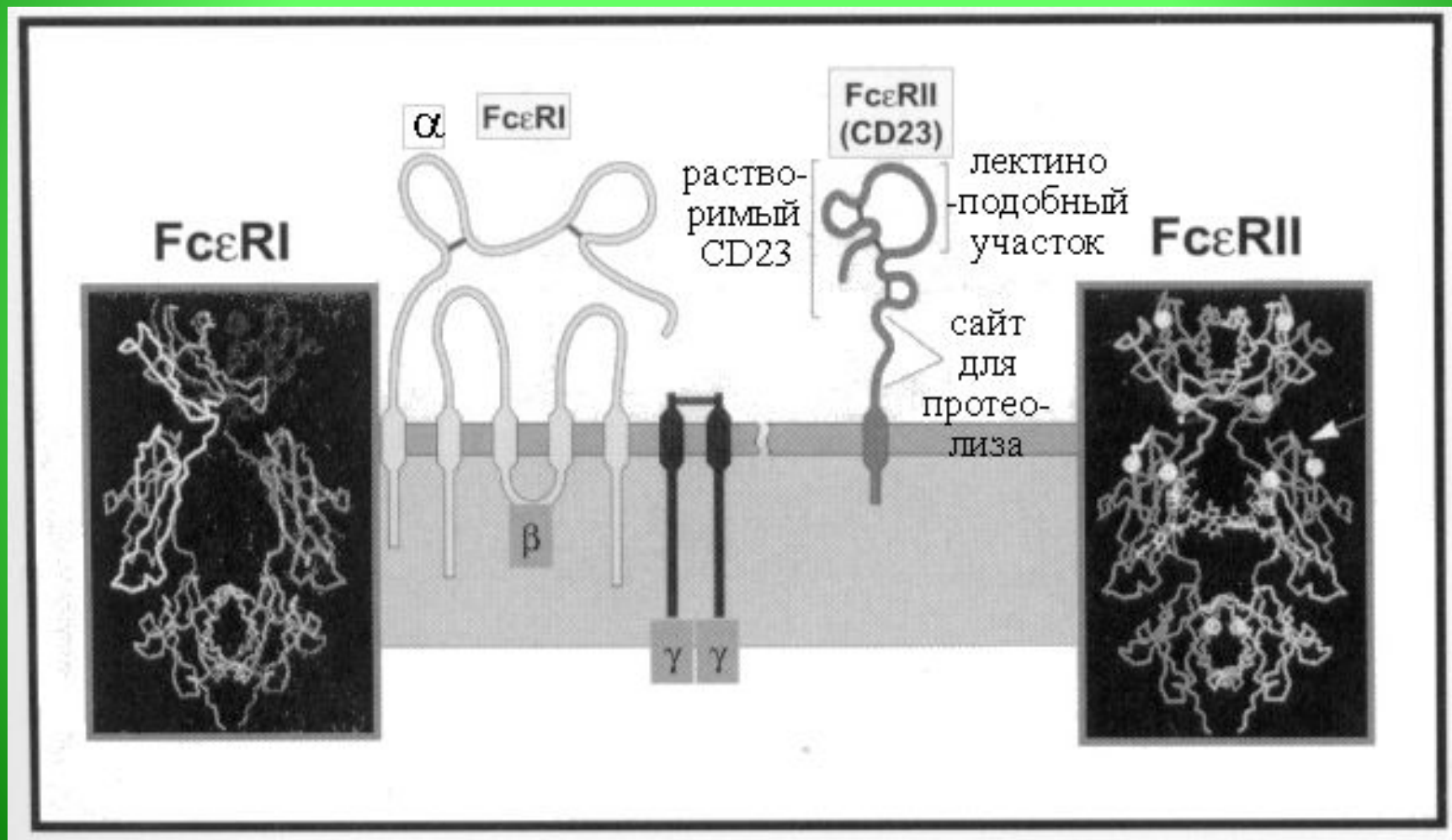
- Тучные клетки
- Эозинофилы
- Базофилы

## Низкоаффинный

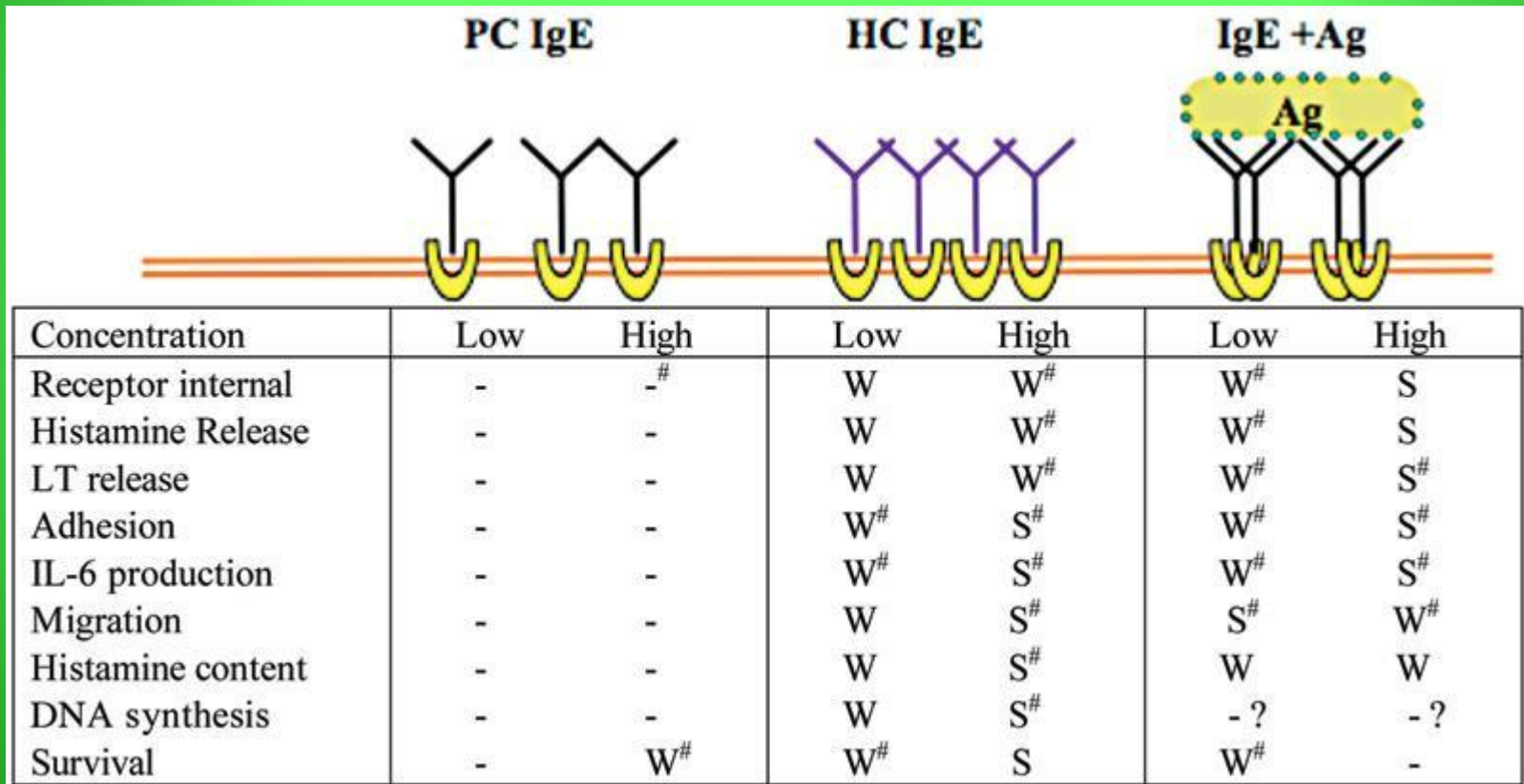
- Макрофаги
- Нейтрофилы
- Эозинофилы



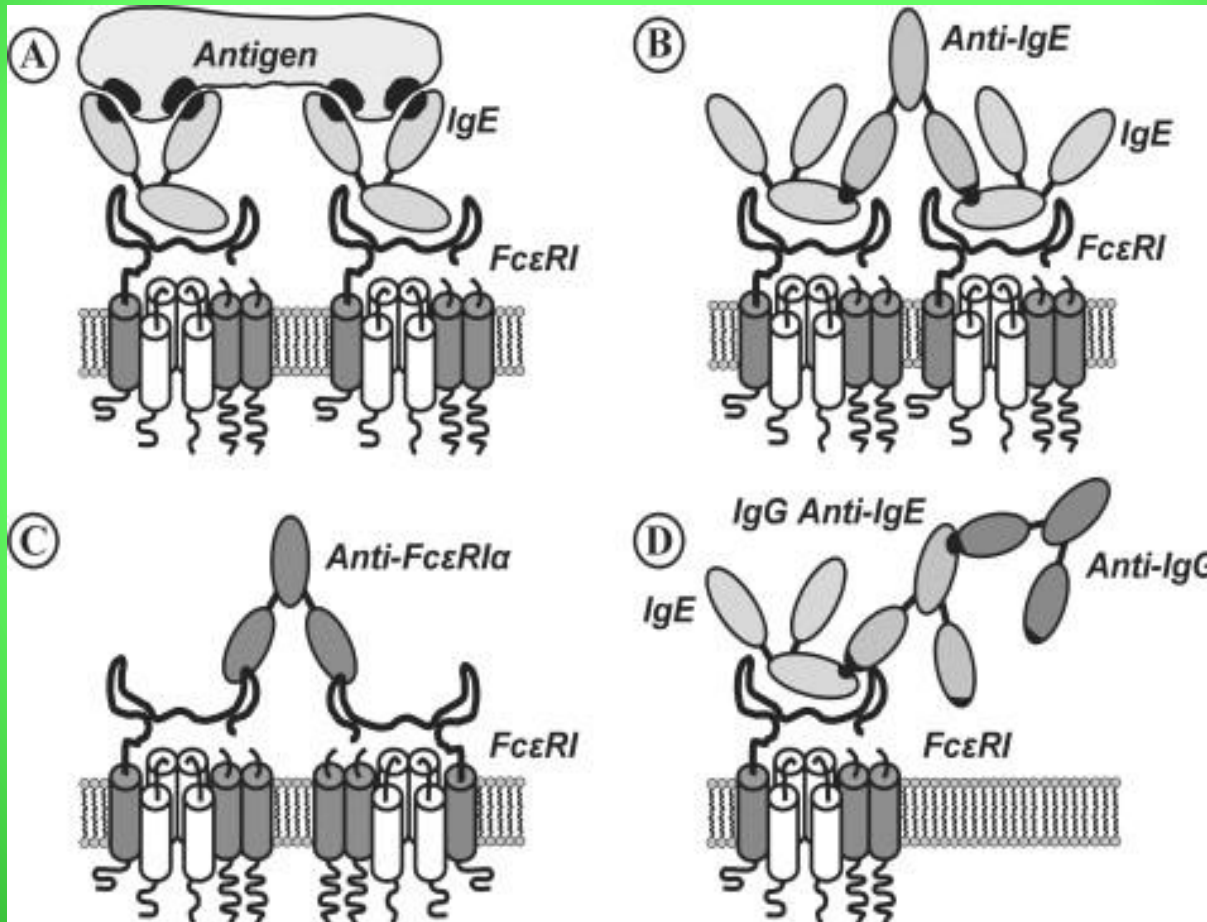
# Высоко- и низкоаффинный IgE-рецепторы



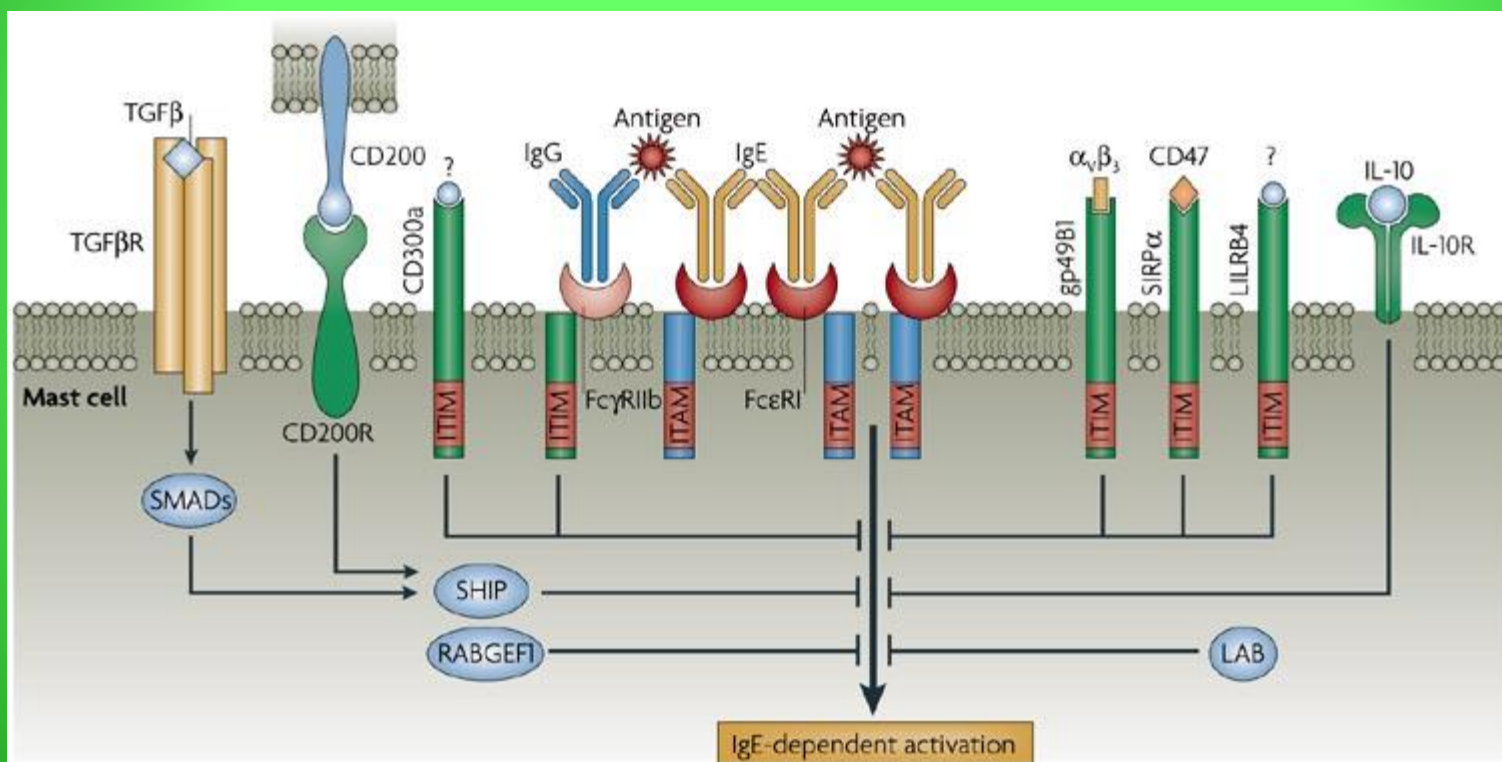
# Мономерный IgE и тучные клетки (развитие, выживание, функция)

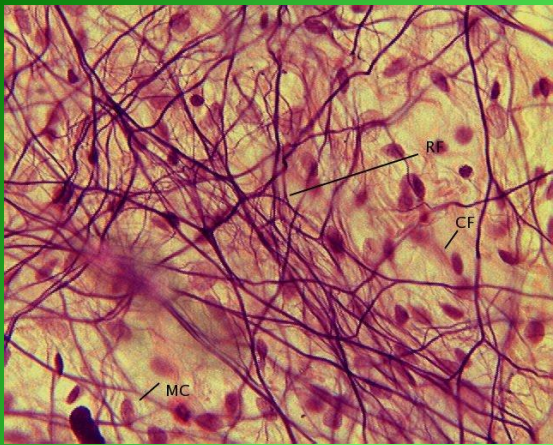


# Механизмы перекрестного связывания IgE-FcεRI



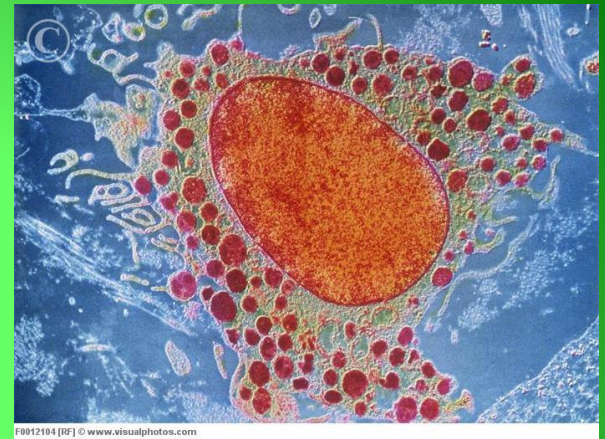
# Подавление сигналов высвобождения медиаторов тучных клеток, вызываемые агрегацией **Fc $\gamma$ RI**





Соединительная ткань

# Тучные клетки

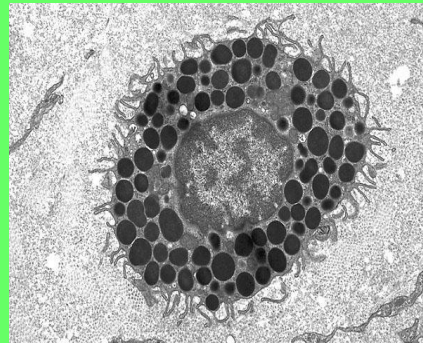


Продуцируемые  
цитокины:

IL-4, -5, -6 и -13, TNF $\alpha$

Гранулы  
содержат:  
гистамин,  
гепарин,  
TNF $\alpha$ ,  
хондроитин  
сульфат,  
нейтральную  
протеиназу,  
триптазу (ТКТ - в  
легких и ЖКТ),  
химазу (ТКТх - в  
коже и ЖКТ)

Fc $\epsilon$ RI



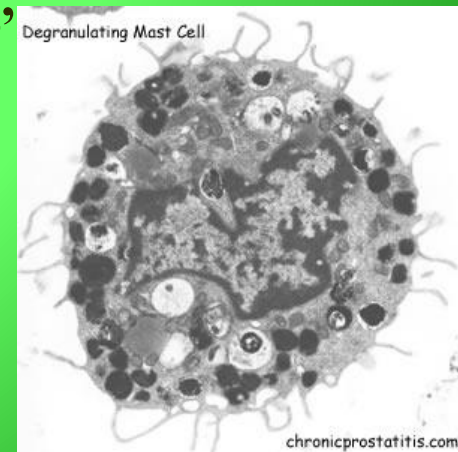
Медиаторы, синтезируемые  
и секретиремые после  
дегрануляции:

TNF $\alpha$ , LTB $_4$ ,  
LTC $_4$ , LTD $_4$ ,  
PGE $_2$

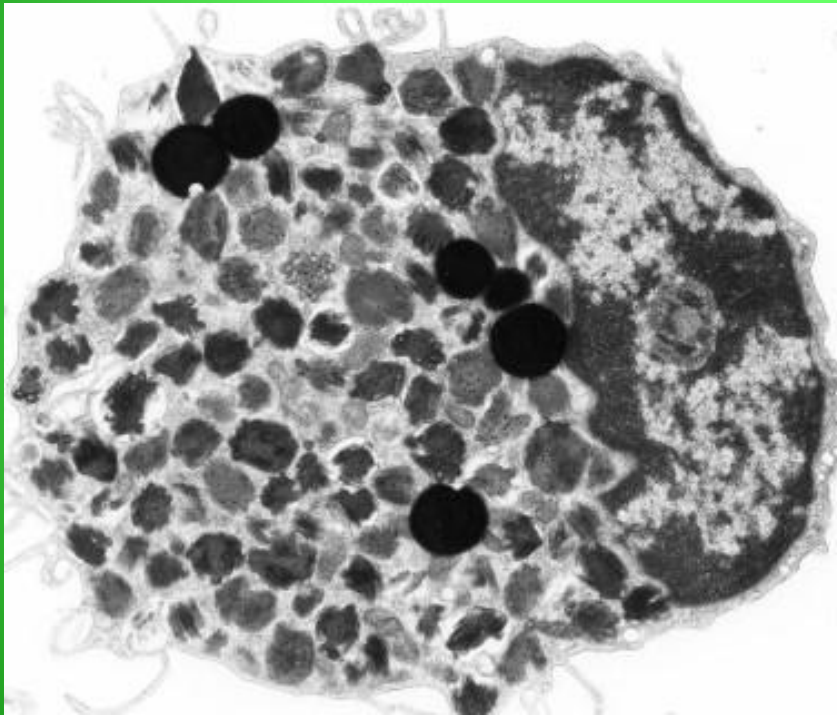
10-15  
МКМ

20-70%  
веса гранул

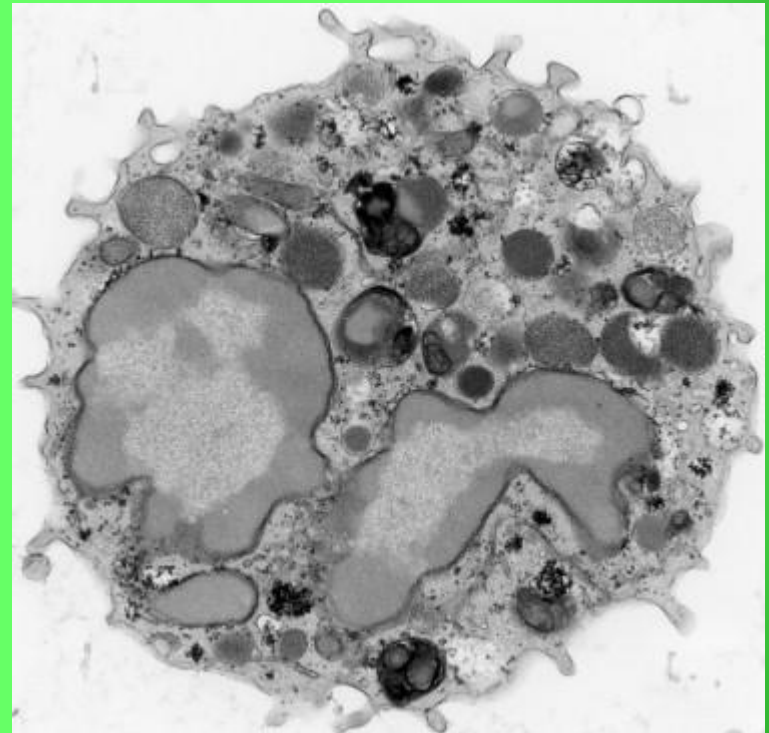
После дегрануляции



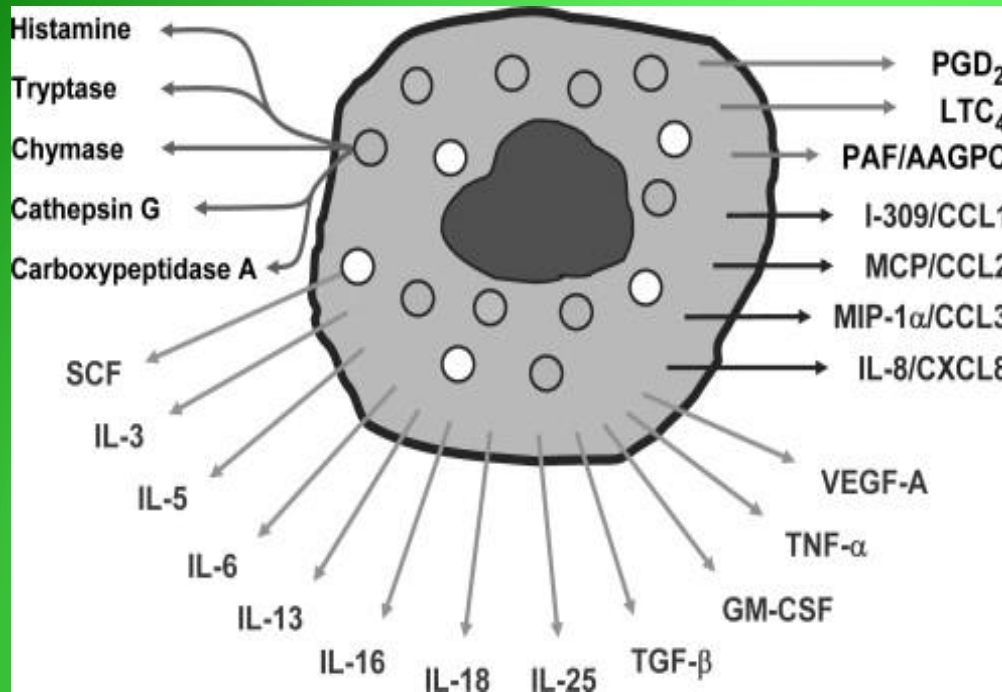
# ТК и Базофил



Тучная клетка легких

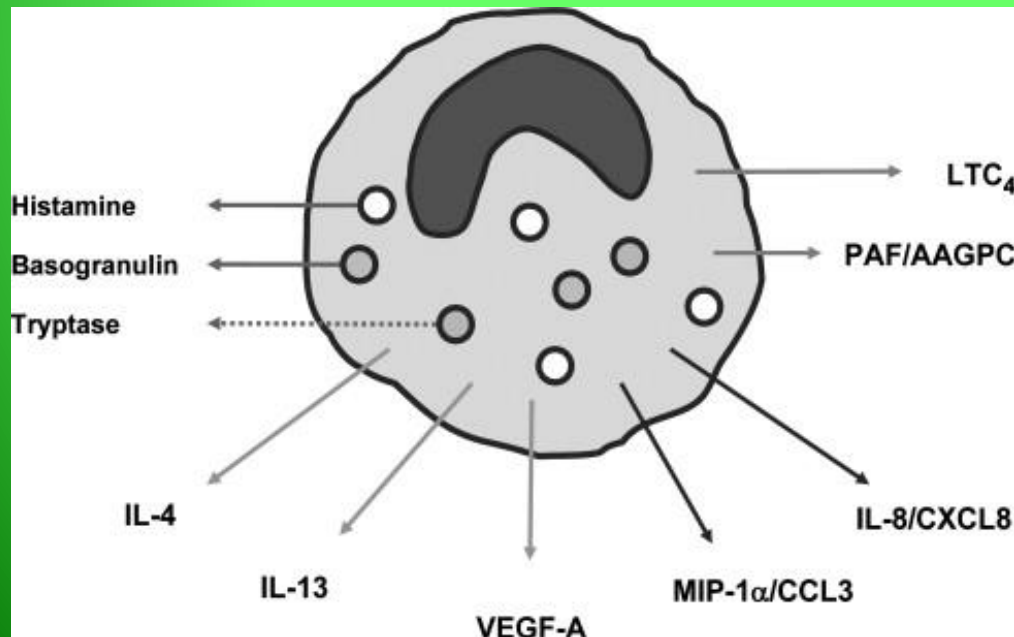


Базофил периферической крови



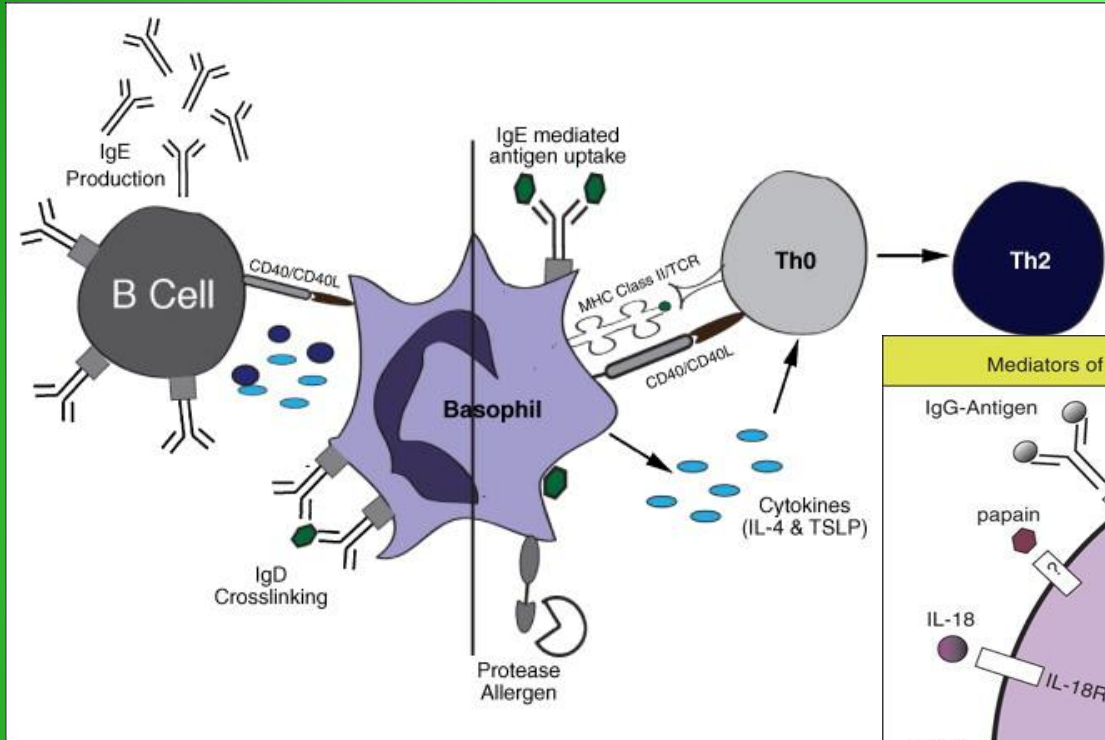
### + ТК секретируют:

протеогликаны (гепарин и хондроитинсульфат E).  
 Фактор стволовой клетки (SCF),  
 важнейший ростовой,  
 дифференцировочный и  
 хемоаттрактантный фактор ТК,  
 продуцируемый самими ТК.



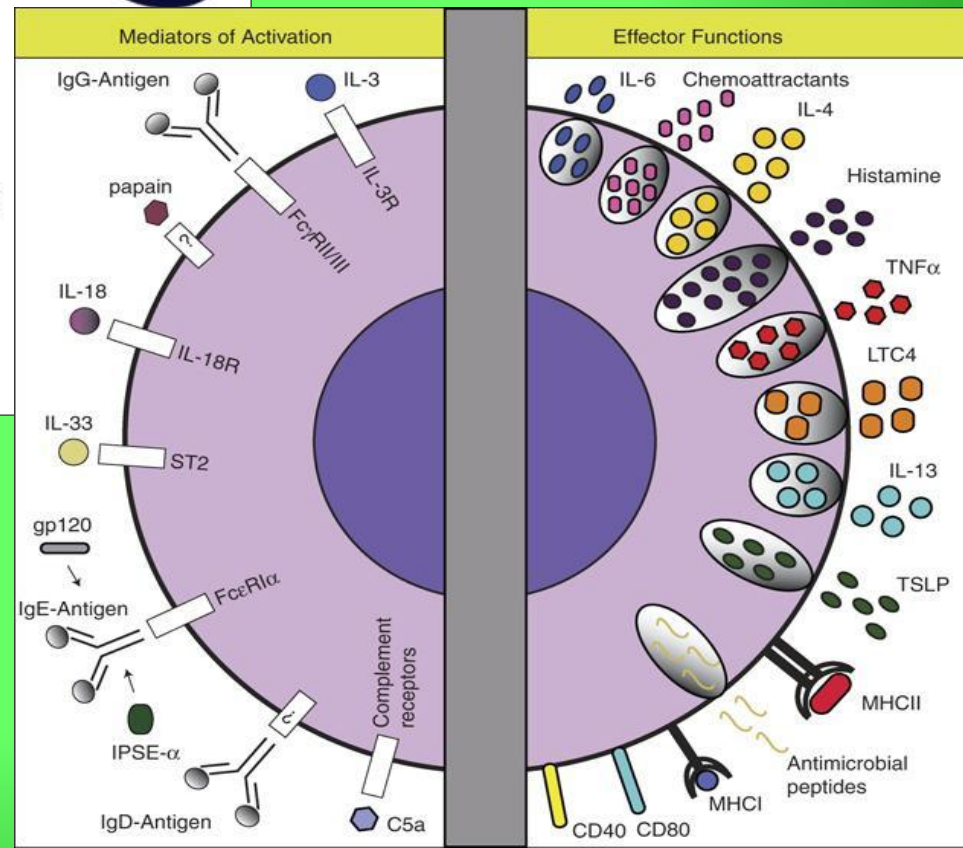
Базофилы в ПК синтезируют гистамин, который сохраняется в их секреторных гранулах как преформированный медиатор, базогранулин, специфичный для гранул белок, и ферментативно активную триптазу на уровне ~ 1% от её уровня в ТК.

# Базофилы непосредственно обеспечивают дифференцировку Т-клеток и продукцию антител В-клетками



Базофилы через кальций-мобилизующий рецептор перекрестно связывают циркулирующий IgD.

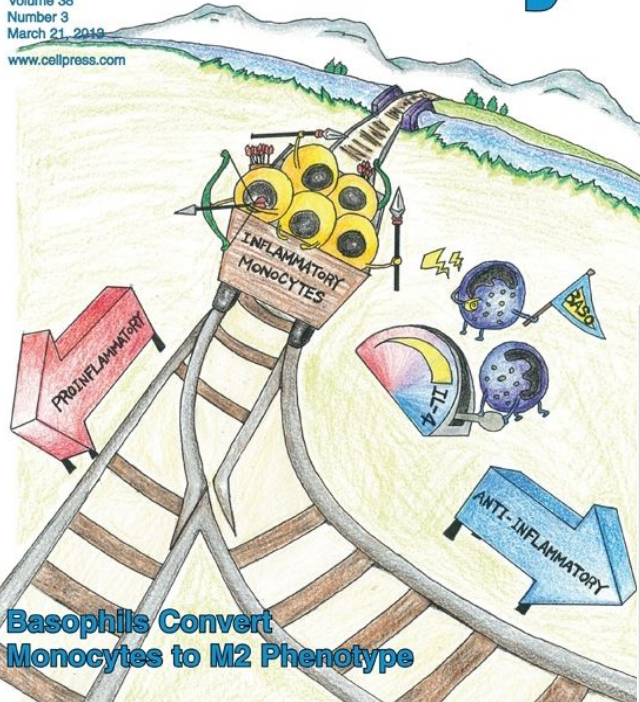
IgD –активация усиливает экспрессию CD40L и продукцию IL-4 иBAFF. Это приводит к Т-независимой продукции IgE В - лимфоцитами





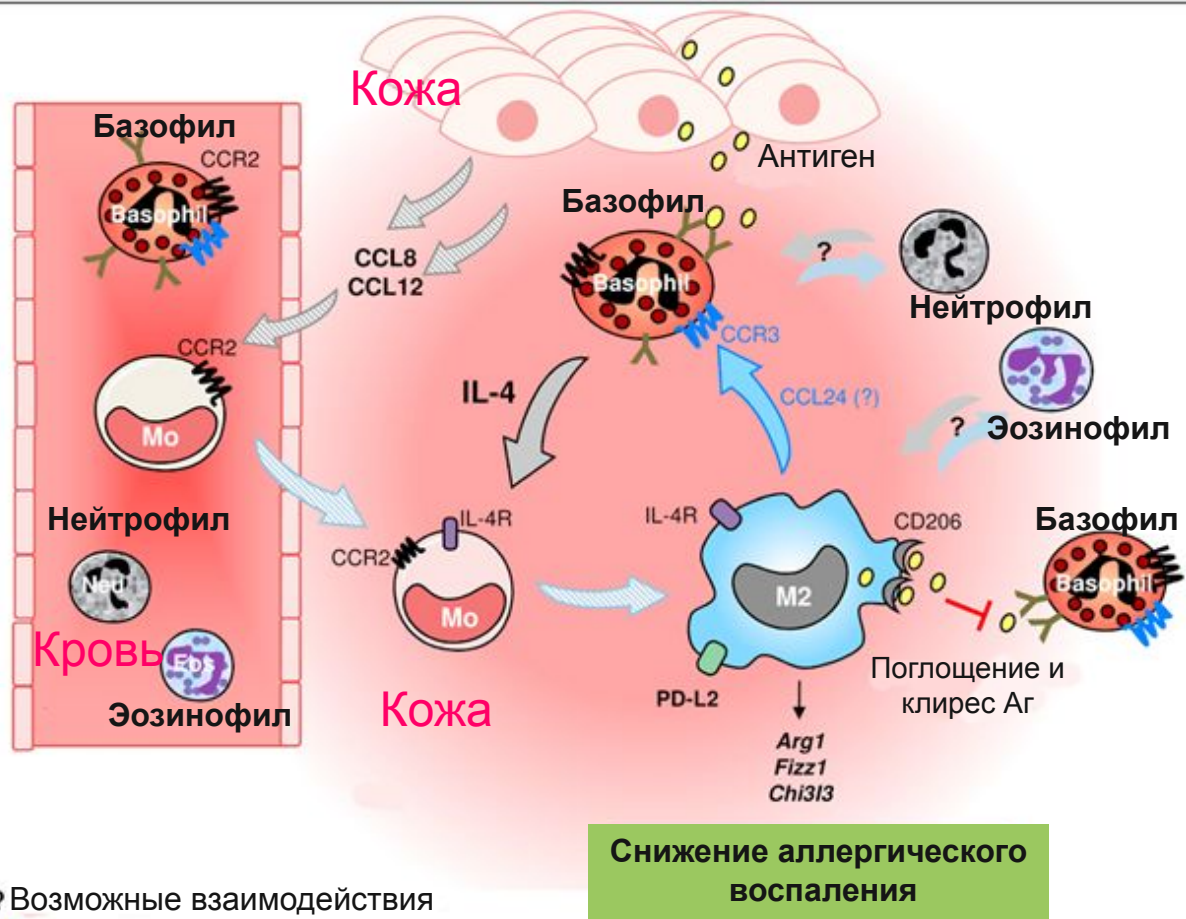
# Immunity

Volume 38  
Number 3  
March 21, 2019  
www.cellpress.com



Basophils Convert Monocytes to M2 Phenotype

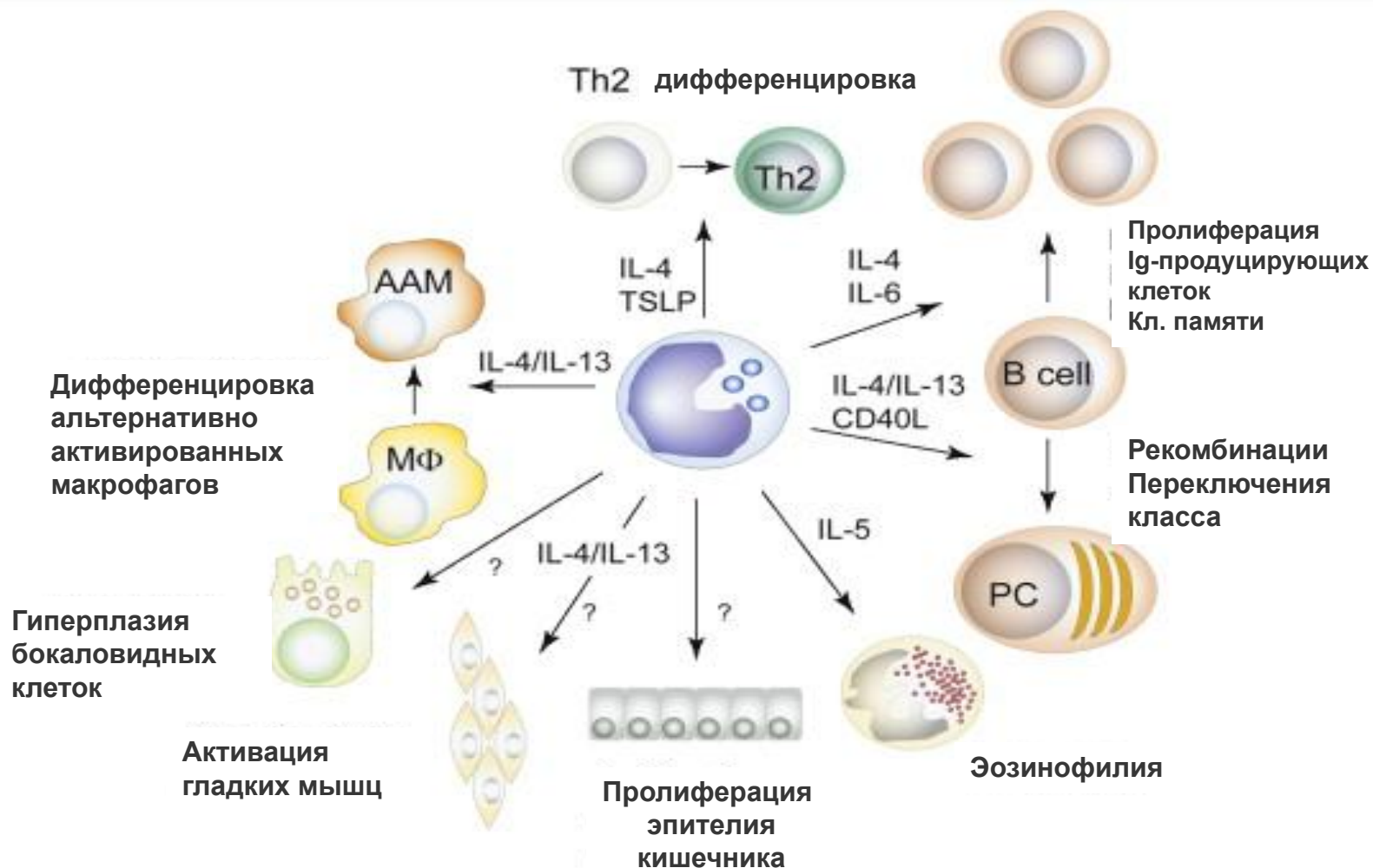
## Дифференцировка моноцитов/макрофагов при взаимодействии с базофилами при аллергических реакциях в коже



? Возможные взаимодействия

— Ингибция

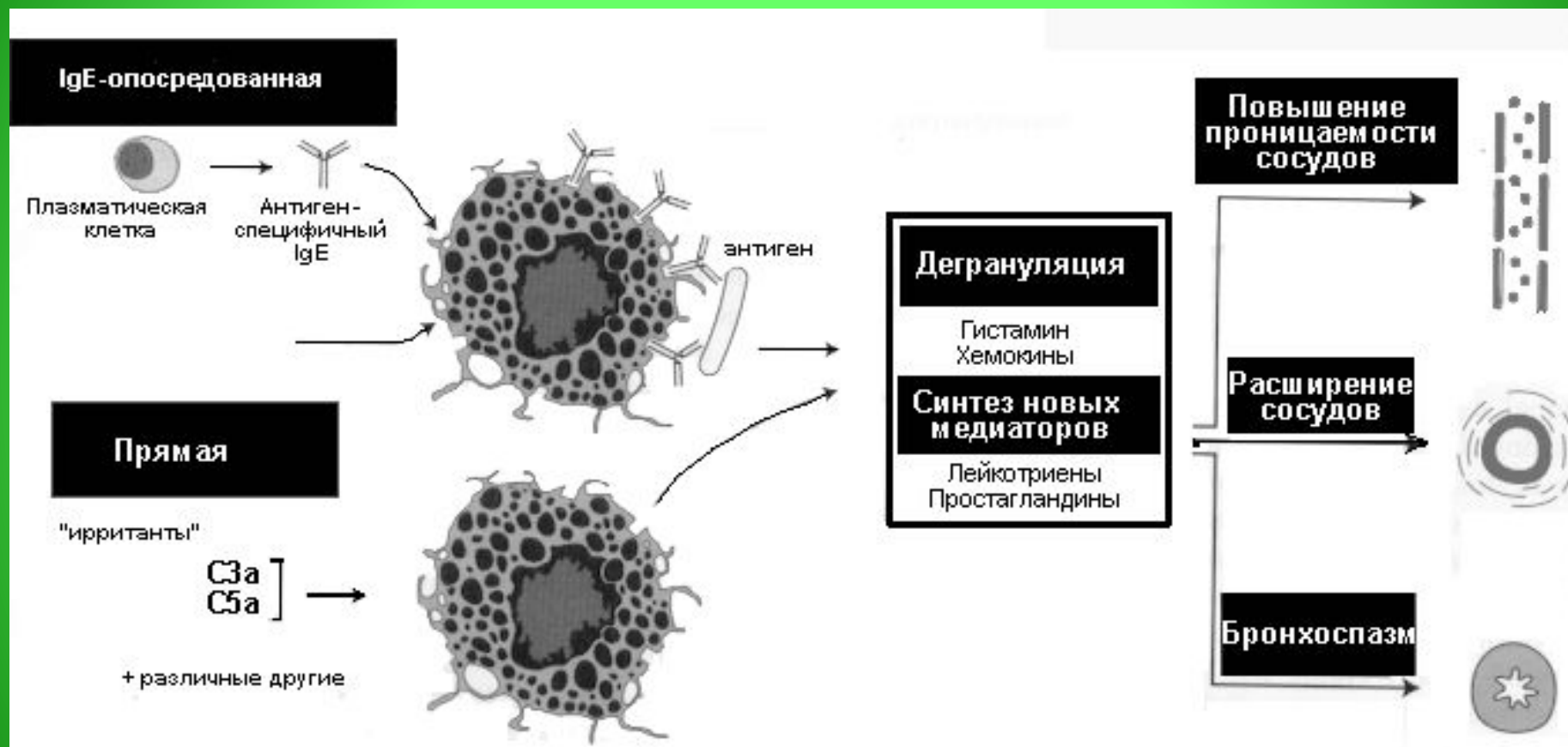
# Регуляторные возможности базофилов



# Недавно выявленные функции базофилов:

- Представление антигена CD8+ Т-лимфоцитам и индукция их к продукции IL-10 (с неизвестными регуляторными последствиями);
- Вклад в гуморальные реакции В-лимфоцитов памяти за счет обеспечения IL-4 и IL-6,
- Участие в изменении дифференцирования макрофагов к фенотипу M2,;
- Взаимодействие с iNKT клетками, которые производят IL-3 и ГМ-КСФ, в то время как базофилы отвечают на эти цитокины, синтезируя гистамин, который требуется для оптимального производства ими IL-4 ;
- Роль в ангиогенезе посредством производства нескольких форм VEGF и их рецепторов;
- установление оси базофил/плазмоцитоидная дендритная клетки (pDc), влекущей за собой взаимную функциональную модуляцию (торможение функции базофилов IFN- $\alpha$ , производимым pDC, против супрессии продукции IFN- $\alpha$  pDCs базофилами, наиболее вероятно посредством производства ими гистамина).

# Активация тучных клеток



# Популяции ТК человека

	ТК <sub>Т</sub>	ТК <sub>ТХ</sub>
Биогенные амины	Гистамин	Гистамин
Протеазы гранул	Триптаза	Триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин-G
	Гепарин, хондроитин сульфат	Heparin, chondroitin sulfate
Тканевое распределение	Поверхность стилизистых, альвеолы, бронхи, конъюнктура у аллергиков	Кожа, подслизистая, нормальная конъюнктура, синовиальная оболочка, сердце, сосудистая стенка.
Зависимость от Т-клеток	Есть	Нет
Развитие	Независимое от Т-клеток	Зависимое от Т-клеток
Метаболизм АК	PGD <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub>	PGD <sub>2</sub> (кожные MC)
Ответы на стимулы	антиген, анти, кальциевый ионофор	АГ, анти, кальцевый ионофор, в-во 40/80, fMLP, в-во P, VIP, соматостатин, C5a
Фармакологическая ингибция	Высвобождение игибируется кромономи	Кромоны не эффективны

# Предсуществующие медиаторы тучных клеток- 1

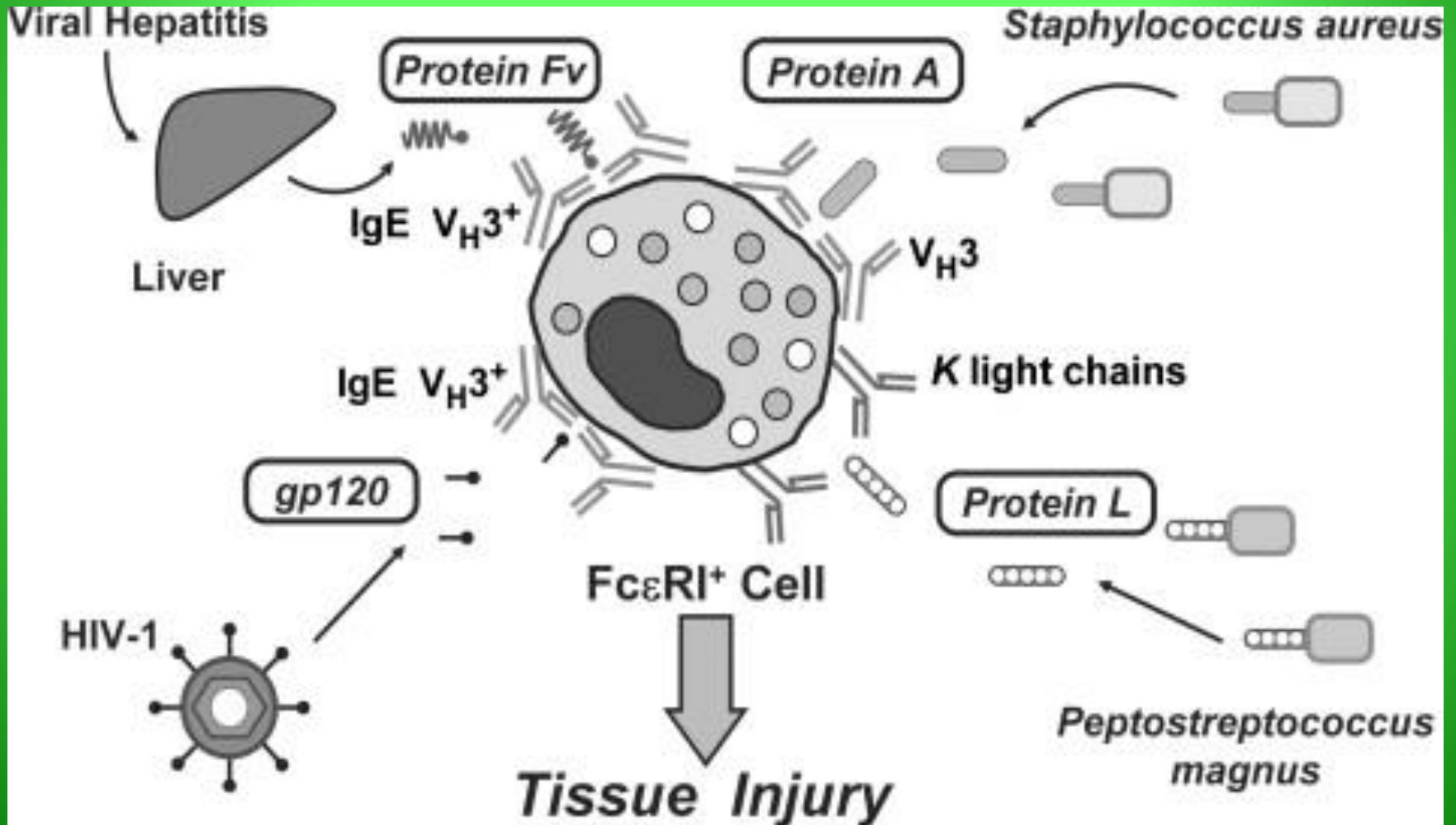
Тип	Медиатор	Функция
Биогенные амины	Гистамин	Проницаемость; расширение просвета сосудов; сокращение гладких мышц; секреция соляной кислоты в желудке; зуд из-за воздействия на эндотелий, гладкомышечные клетки и нервные окончания.
Нейтральные протеазы	Триптаза	Разрушение фибриногена; расщепление компонентов комплемента C3 and C3a; разрушение VIP и CGRP; калликреин—подобная активность.
	Химаза	Превращение ангиотензина в ангиотензин II; разрушение экстрацеллюлярного матрикса; повреждение эндотелия и метаболизма липопротеинов, активация матриксных металлопротеиназ, стимуляция ангиогенеза; деградация C3a, VIP, вещества P, SCF, проколлагена и цитокинов (IL-6 и TNF- $\alpha$ ); стимуляции секреции слизи в бронхах; хемоаттрактант для моноцитов и нейтрофилов.
	Карбокси-пептидаза	Действует в месте с другими пептидазами, может разрушать яды змей.

VIP, vasoactive intestinal peptide; CGRP, calcitonin gene-related peptide; SCF, stem cell factor.

## Предсуществующие медиаторы тучных клеток- 2

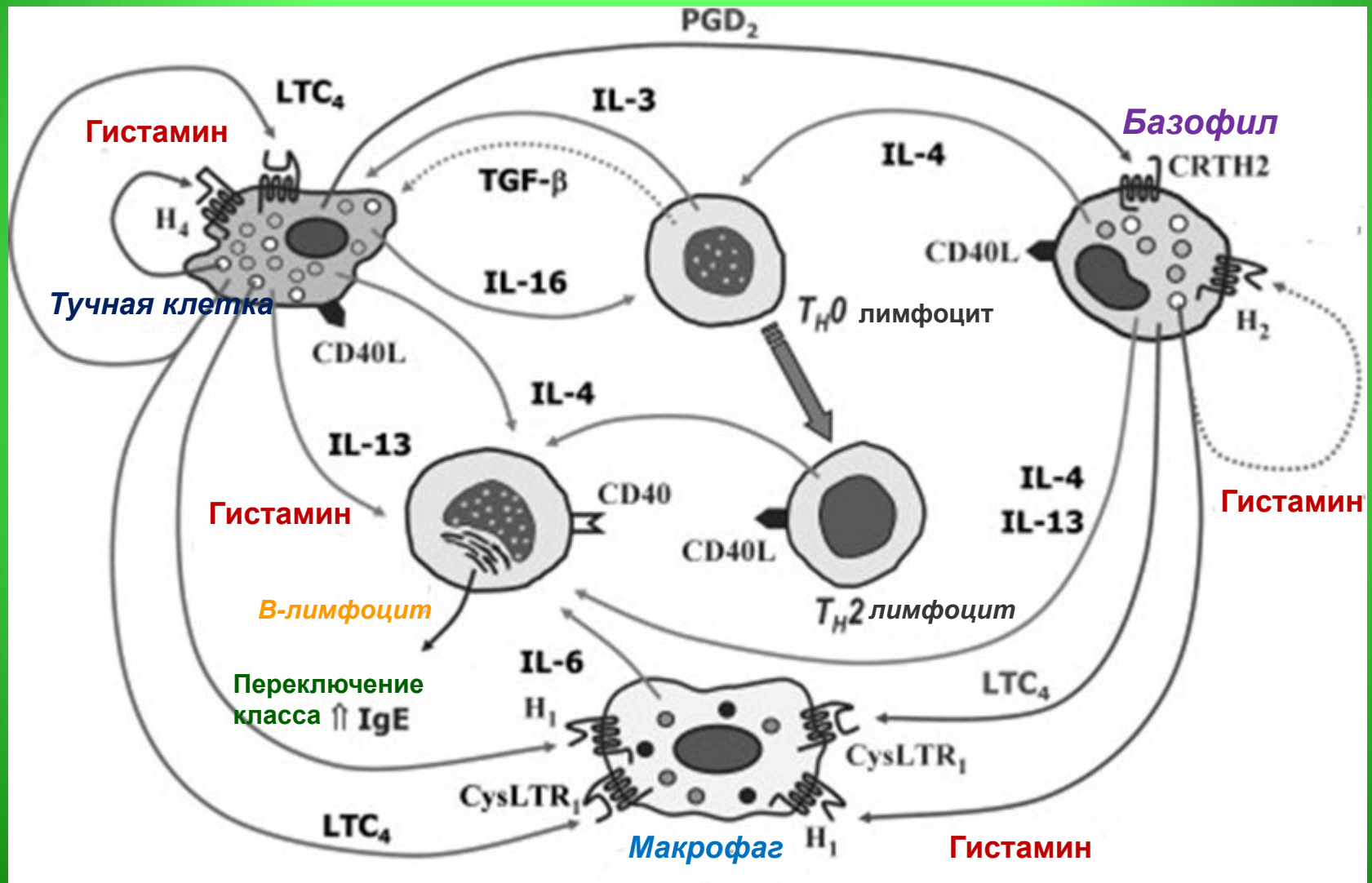
Кислые гидролазы	$\beta$ -гексозаминидаза	Расщепление $\beta$ -связанных гексозаминов из сложных углеводов и гликопротеинов, используется как маркер активации тучных клеток
	$\beta$ -глюкуронидаза, $\beta$ -D-галактозидаза	Удаляет $\beta$ -связанную глюкуроновую кислоту или галактозу из сложных углеводных цепей
	Арилсульфатаза	Гидролизует сульфатированные эфиры ароматических соединений
Протеогликаны	Гепарин	Антикоагулянт, необходим для гранул хранения и субстрат специфичных гранулы протеаз и гистамина
	Хондроитин-сульфат	Не известно – вероятно функция протеазы хранения
Цитокины	TNF- $\alpha$	Привлечение лейкоцитов, действие на дендритные клетки и функции лимфоцитов.

# Патогенетическая связь между эндогенными, вирусными и бактериальными супераллергенами при повреждении тканей

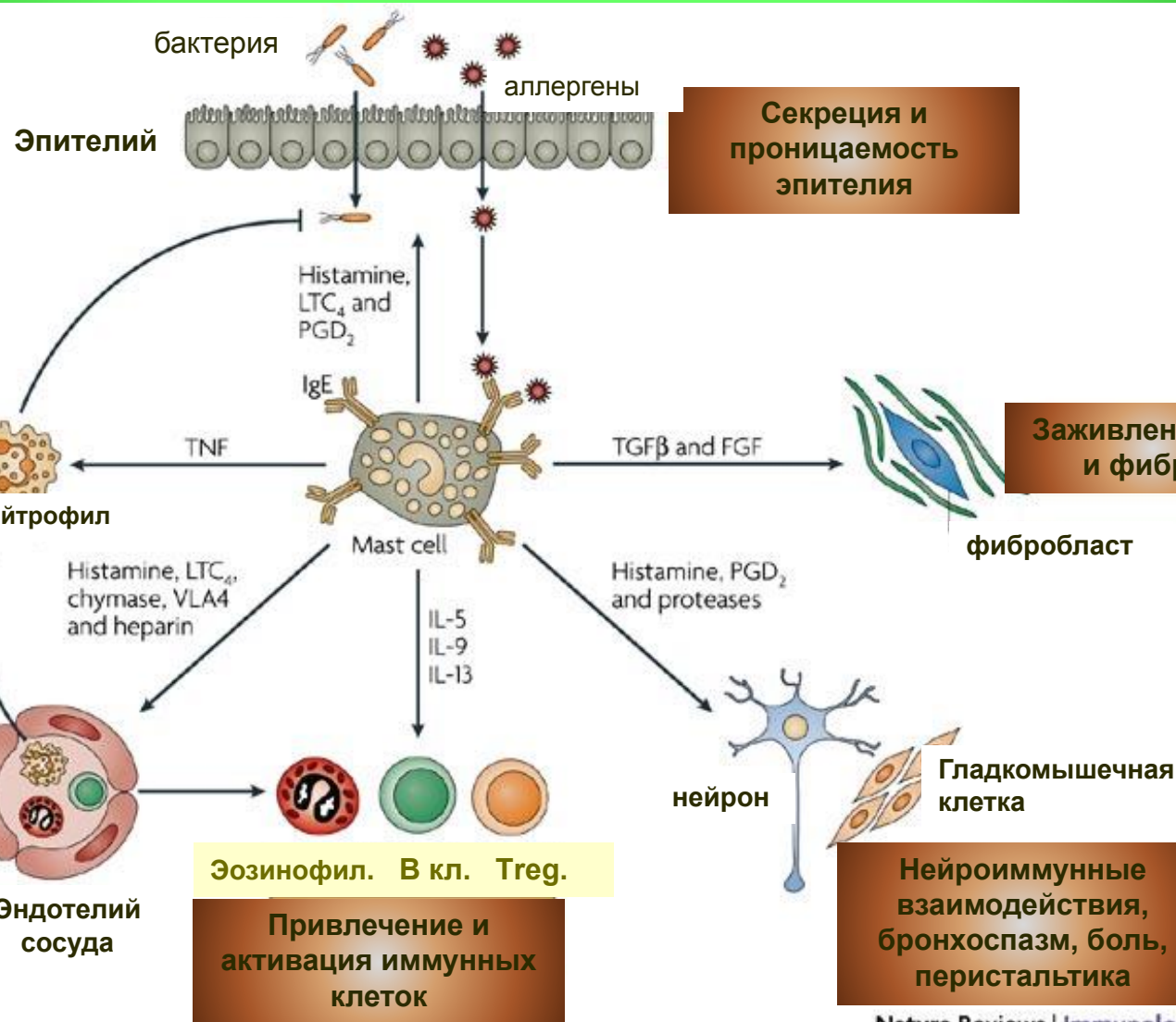




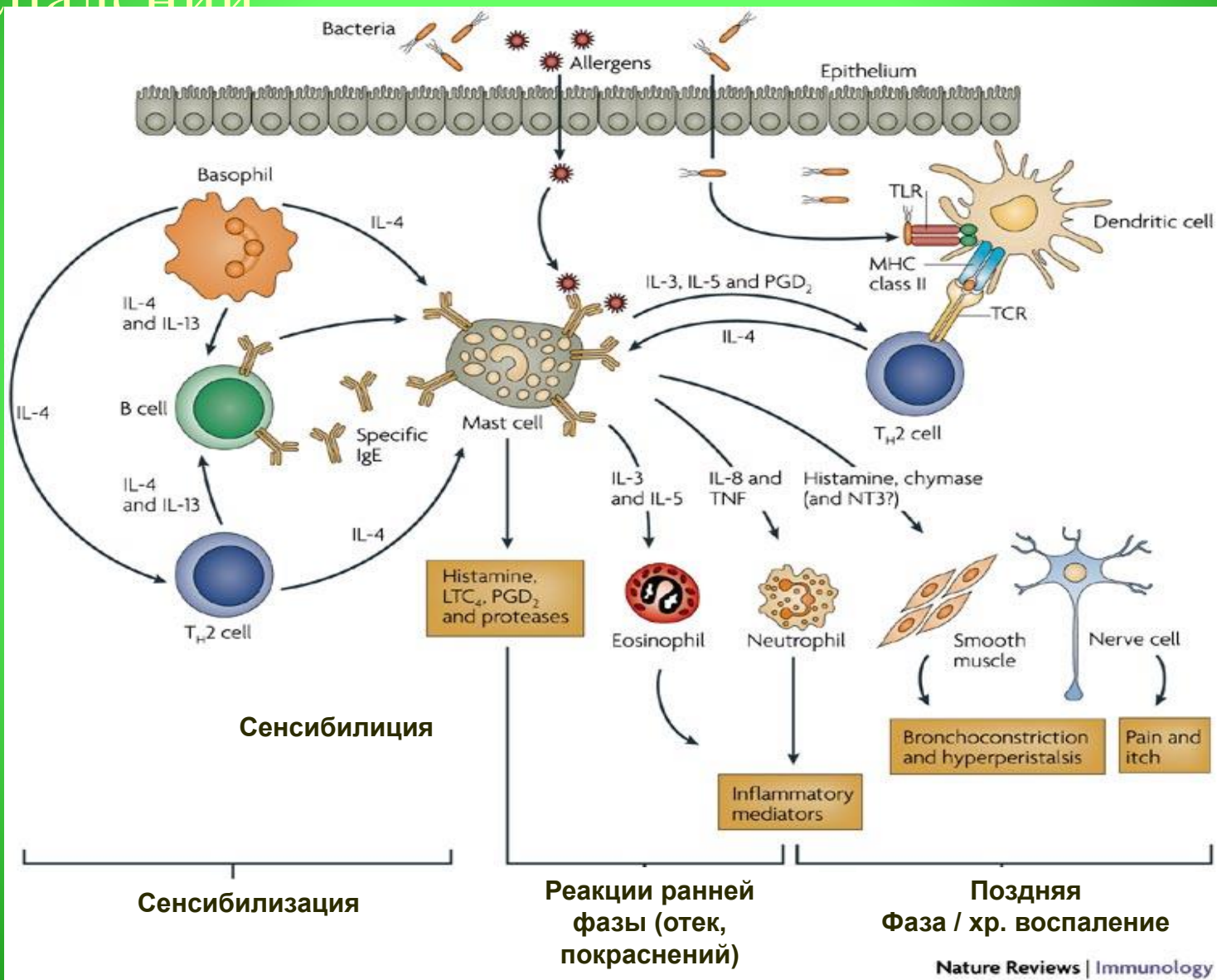
# Взаимодействие ТК, базофилов и Мф в легких при бронхиальной астме



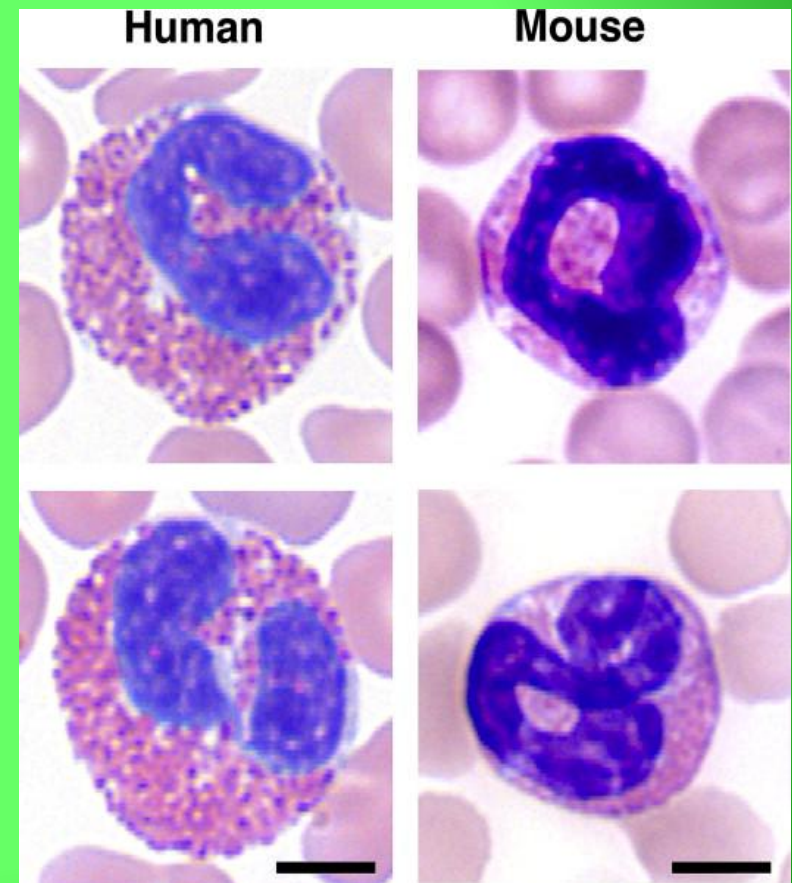
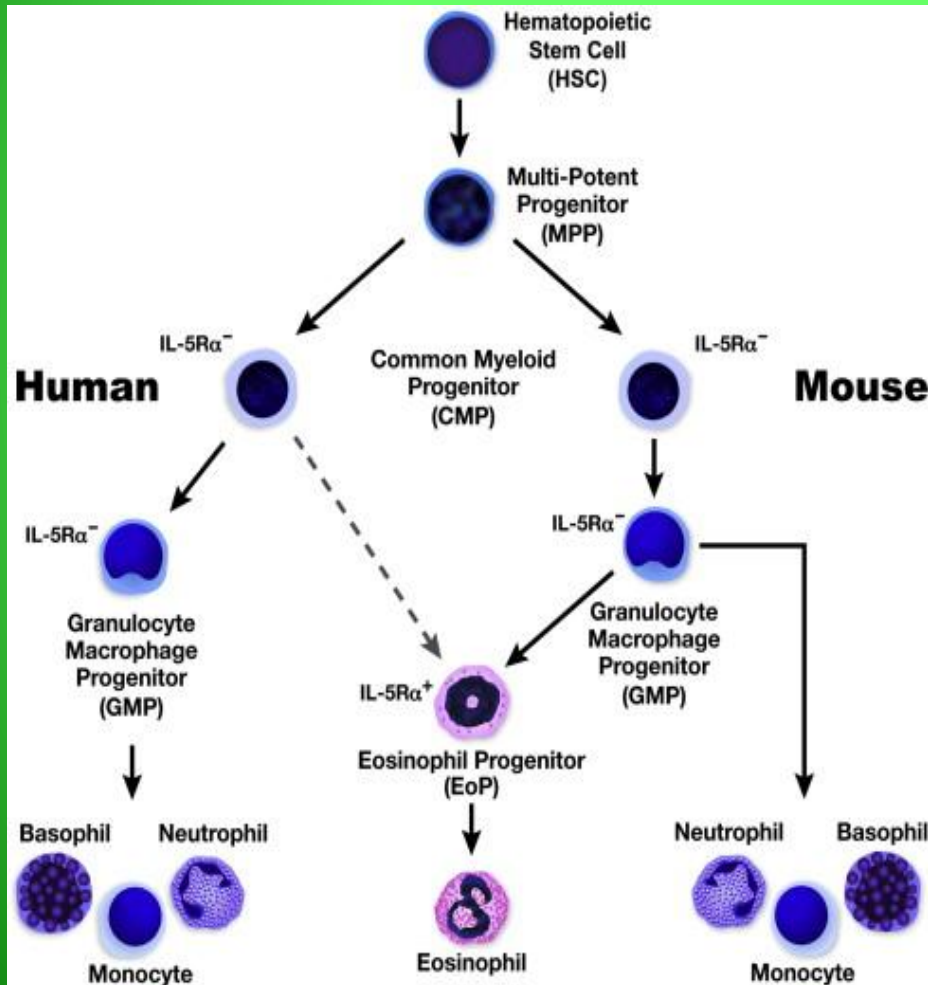
# Вероятная функция тучных клеток в физиологических условиях



# Роль тучных клеток при аллергическом воспалении



# Развитие эозинофилов у человека и мыши



# Свойства эозинофилов

Триггеры  
Аллергены  
Аллотрансплантат  
Гельминты  
Тканевое повреждение  
Вирусная инфекция



**EPO - eosinophil peroxidase,**  
**MBP - major basic protein,**  
**ECP - eosinophil cationic protein,**  
**EDN - eosinophil-derived neurotoxin.**

- Receptors for lipid mediators**
- Platelet-activating factor receptor
  - DP2 prostaglandin receptor (CRTH2)
  - DP1 prostaglandin receptor
  - EP4 prostaglandin receptor
  - EP2 prostaglandin receptor
  - Leukotriene B4 receptor

- Chemoattractant receptors**
- CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR8, CCR9
  - CXCR2, CXCR3, CXCR4
  - FPR1
  - C5aR, C3aR

- Lipid body contents**
- Leukotriene C4, leukotriene D4, leukotriene E4
  - Thromboxane B2
  - Prostaglandin E1, prostaglandin E2
  - 15-hydroxyeicosatetraenoic acid
  - Platelet-activating factor

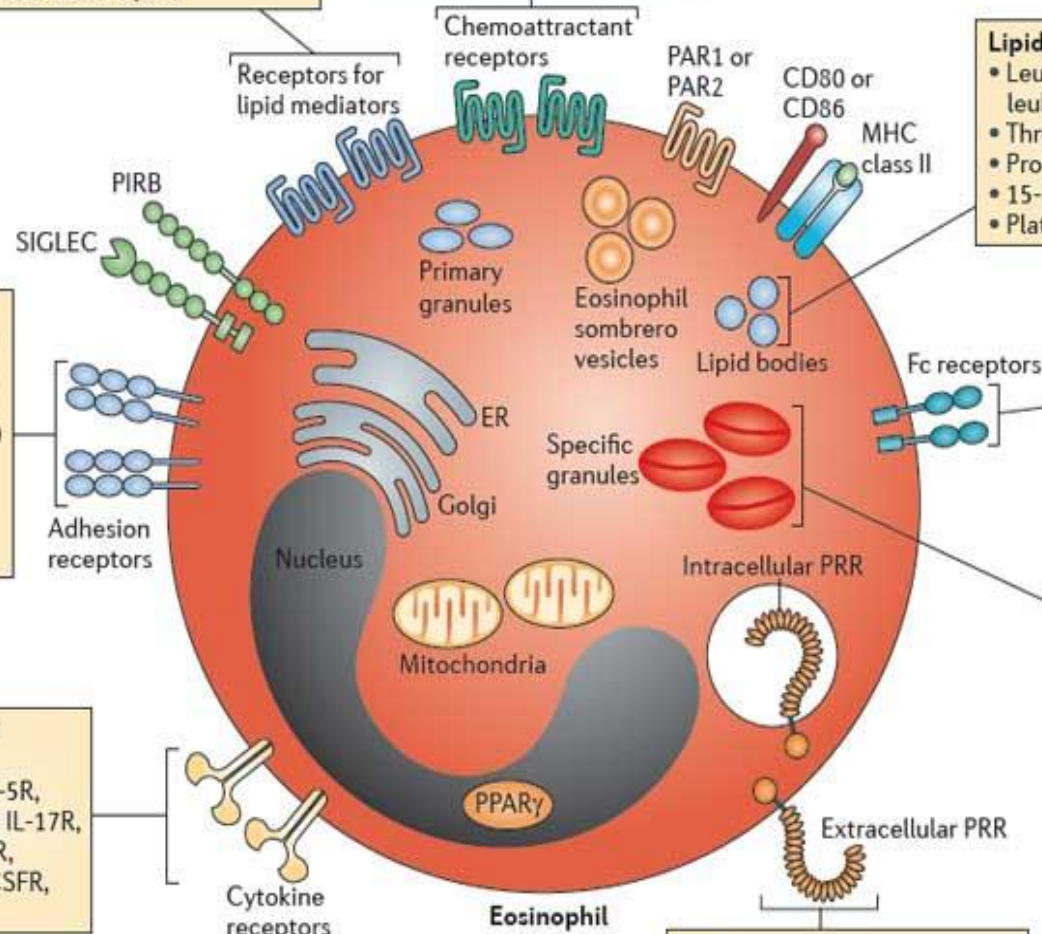
- Adhesion receptors**
- LFA1 (CD11a-CD18)
  - CR3 (CD11b-CD18)
  - CR4 (CD11c-CD18)
  - VLA4 (CD49d-CD29)
  - CD44
  - CD62L
  - PSGL1
  - CD34

- Fc receptors**
- FcαR
  - FcγRII
  - FcεRII
  - FcεRI

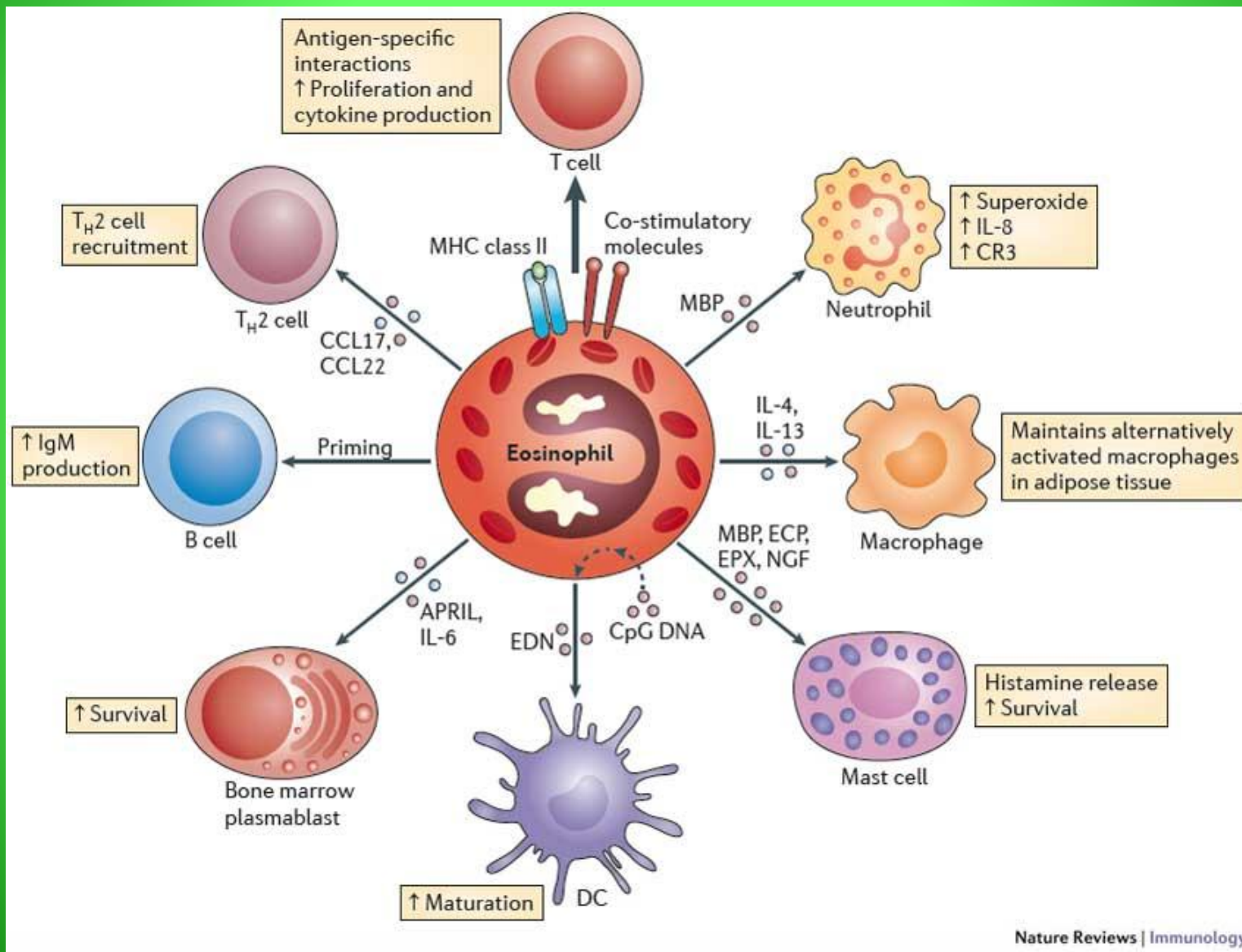
- Specific granule contents**
- Cationic proteins: MBP, EPX, ECP, EDN
  - Cytokines: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IFNγ, GM-CSF, TGFα, TGFβ, TNF
  - Growth factors: NGF, PDGF, SCF, VEGF, EGF, APRIL
  - Chemokines: CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CXCL1, CXCL10, CXCL12
  - Enzymes: acid phosphatase, collagenase, arylsulphatase B, histaminase, phospholipase D, catalase, nonspecific esterases

- Cytokine and growth factor receptors**
- IL-2R, IL-3R, IL-4R, IL-5R, IL-9R, IL-10R, IL-13R, IL-17R, IL-23R, IL-27R, IL-31R, IL-33R, TSLPR, GM-CSFR, KIT, IFNγR, TGFβR

- PRRs**
- TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR9, TLR10
  - NOD1, NOD2
  - RIG-I
  - RAGE



# Модуляция функций других лейкоцитов эозинофилами



## Leukocyte Survival, Activation, Migration, and Effector Functions



Dendritic cell

- IL-1
- IL-4
- IL-5
- IL-6
- IL-12
- IL-13
- IFN- $\gamma$
- TGF- $\beta$
- ESGPs



Mast cell

- IL-1
- IL-3
- IL-4
- IL-5
- IL-9
- IL-13
- TNF- $\alpha$
- SCF- $\alpha$
- GM-CSF
- Neurotrophic Growth Factors
- Leukotrienes
- Prostaglandins
- ESGPs
- Histamine and serotonin



Basophil

## Regulation of the Tissue Immune Microenvironment by Eosinophils

### Eosinophil-Mediated Autocrine Activities



Eosinophils

## Immunoregulation of Lymphocyte Functions

- IL-2
- IL-4
- IL-5
- IL-13
- Leukotrienes
- Expression of Co-Stimulatory Cell Surface Markers (CD80, CD86, CD28, CD69)

Eosinophil-Mediated Class II-Dependent Antigen Presentation



Th2  
Th2 inflammation

- IL-2
- IL-12
- IL-18
- IFN- $\gamma$
- MIG
- IP-10

Eosinophil-Mediated Antigen Presentation?



Th1  
Th1 inflammation



Macrophage

- IDO
- TNF- $\alpha$
- TGF- $\beta$
- Leukotrienes
- ESGPs



Neutrophil

- IL-8
- TNF- $\alpha$
- Leukotrienes
- ESGPs

## Immunoregulation of Resident Tissue Cells

- IL-1
- IL-6
- TGF- $\beta$
- Leukotrienes
- Eotaxins
- ESGPs



Endothelial cells

- Leukocyte trafficking
- Vascular remodeling and permeability

- IL-1
- IL-4
- IL-5
- IL-6
- IL-13
- TGF- $\beta$
- GM-CSF
- Leukotrienes
- Eotaxins
- ESGPs



Epithelial cells

- Epithelial permeability
- Hyperplasia and activation

- IL-1
- IL-5
- IL-13
- TGF- $\beta$
- Leukotrienes
- Eotaxins
- ESGPs



Smooth muscle cells

- Smooth muscle hypertrophy and dysfunction
- Extracellular matrix deposition

- IL-1
- IL-4
- IL-13
- TGF- $\beta$
- Eotaxins
- ESGPs



Fibroblast

- Fibroblast proliferation
- Extracellular matrix deposition

- Eotaxins
- Neurotrophic Growth Factors
- Substance P
- ESGPs



Neuron

- Muscarinic receptor dysfunction
- Neuronal plasticity and survival

- IL-2
- IL-10
- IDO
- TGF- $\beta$

Eosinophil-Mediated Antigen Presentation?



T Reg  
Th2 inflammation

- IL-4
- IL-5
- IL-13

Eosinophil-Mediated Antigen Presentation?



NK T cell  
T cell suppression and development

- IL-4

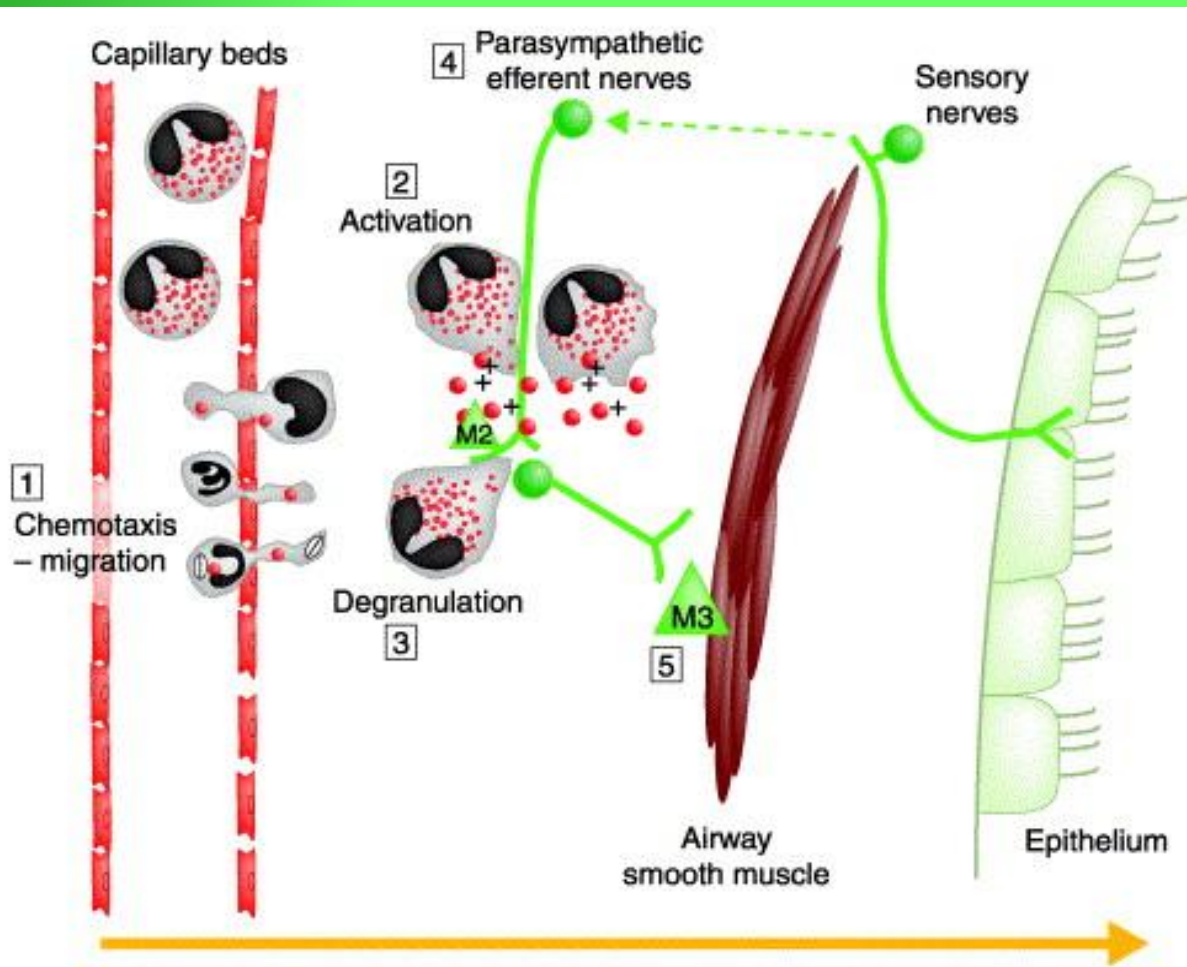
Eosinophil-Mediated B Cell Activation?



B cell  
Class switching



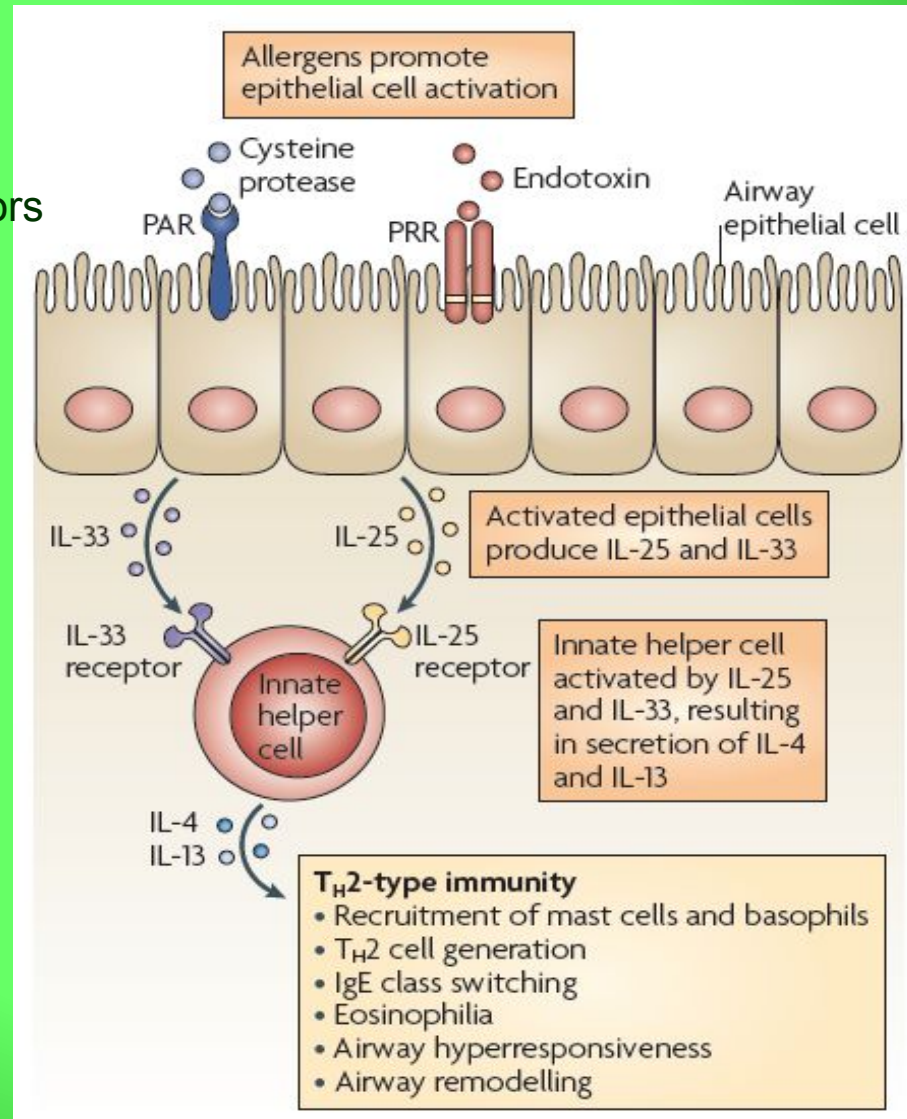
# Возможное участие эозинофилов в развитии гиперреспонсивности бронхов при астме



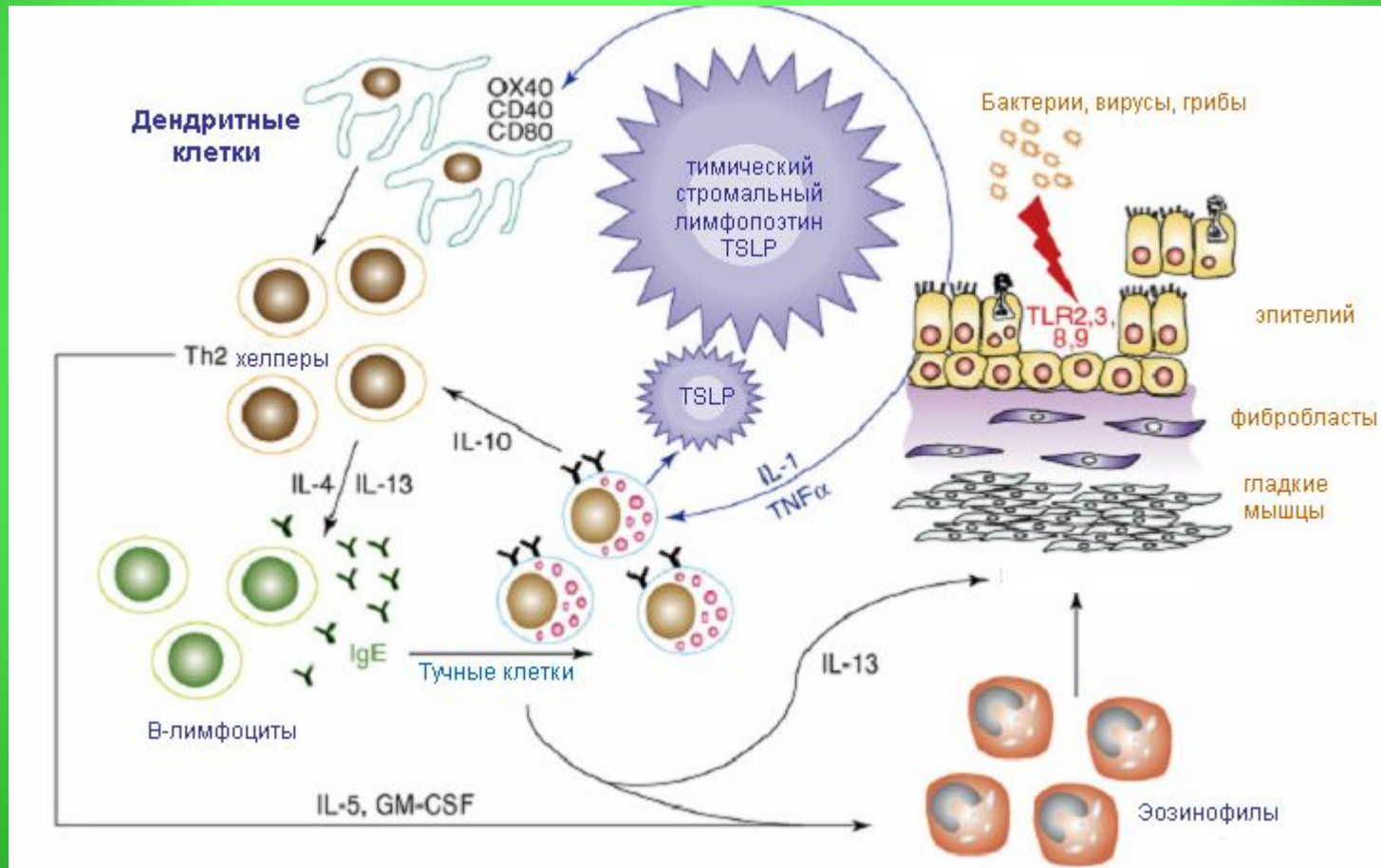
(1) выход эозинофила из периферической крови в определенные зоны воспаления в ткани дыхательных путей. (2) активация различными механизмами с последующим экзоцитозом (3), воздействие на эфферентные парасимпатические нервы (4), что влияет на сокращение гладкомышечных клеток (5) через мускариновые M<sub>2</sub> рецепторы в ткани дыхательных путей.

# T-клетки с чертами врожденного иммунитета при астме

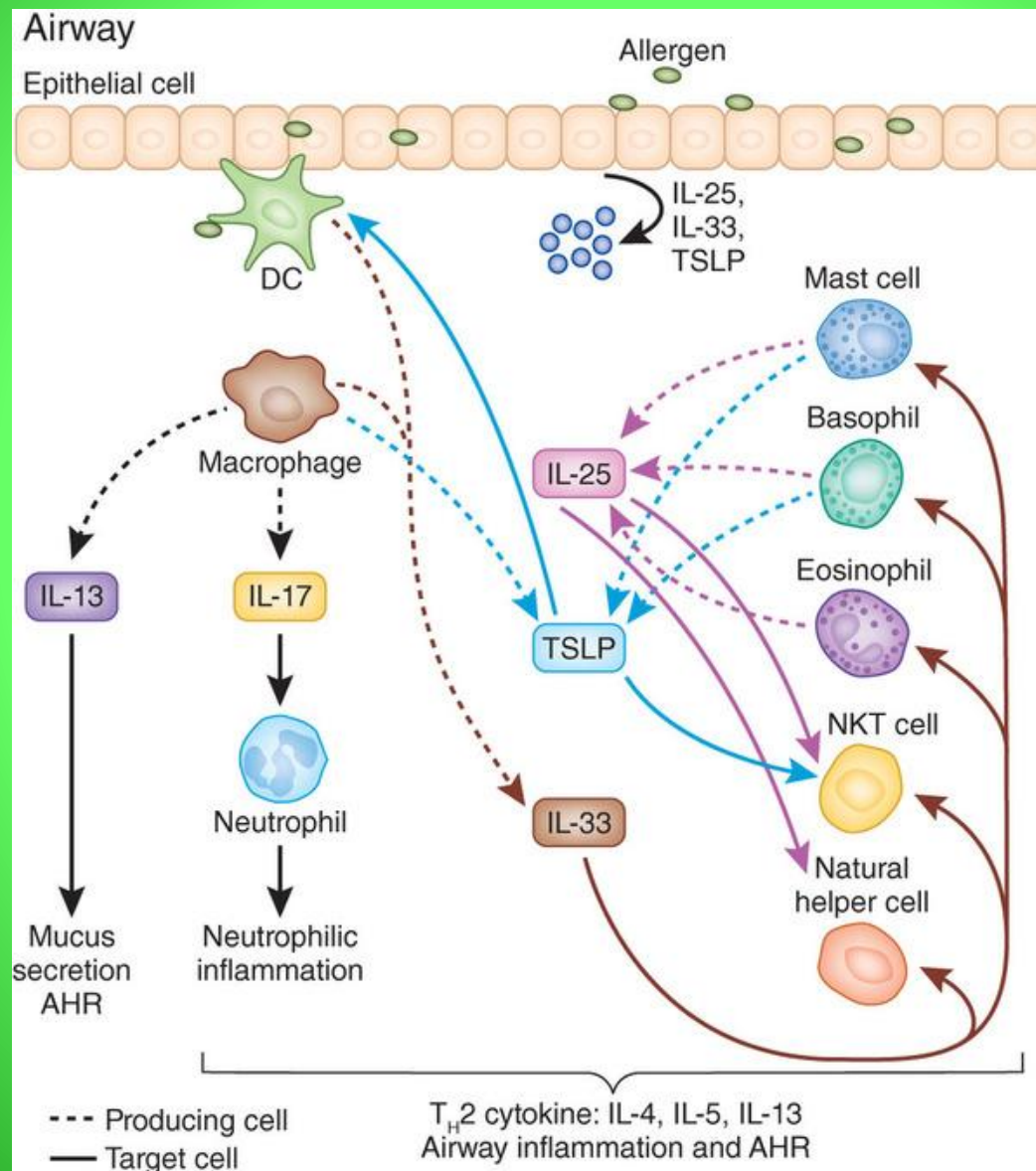
PAR - protease-activated receptors



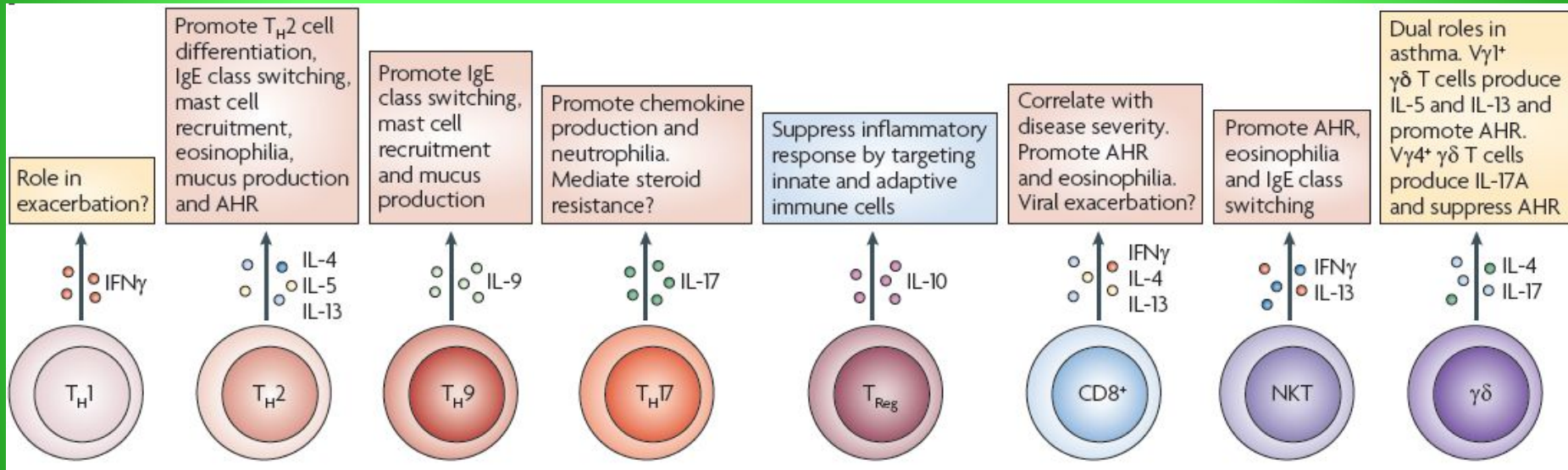
# Роль тимического стромального лимфопоэтина в формировании аллергического воспаления при повреждении эпителия



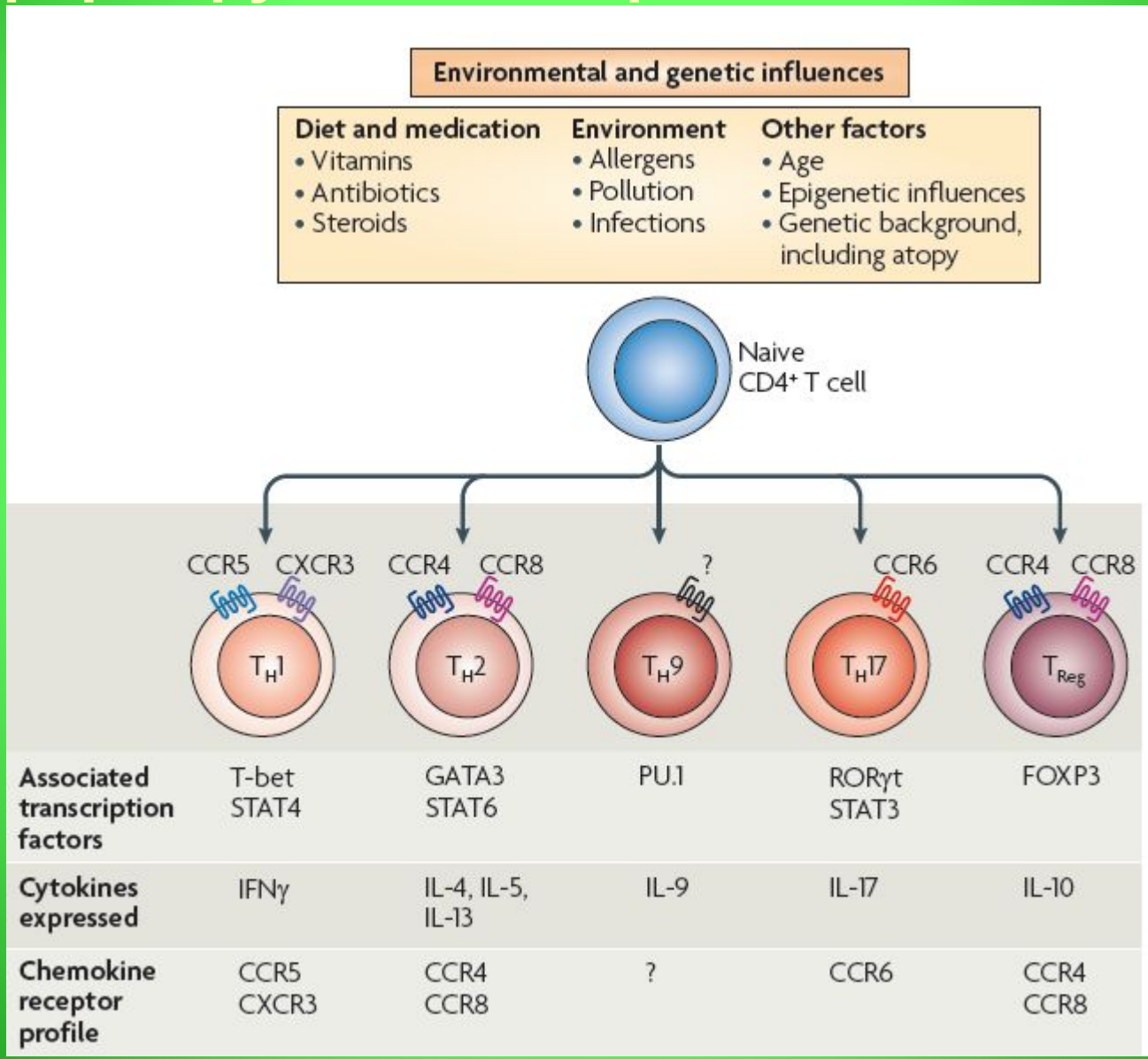
# Множественность путей к астме: фенотип формируется и врожденным, и адаптивным иммунитетом



# T-клетки, вовлеченные в индукцию аллергического фенотипа



# Субпопуляции Т-лимфоцитов, формирующиеся при астме

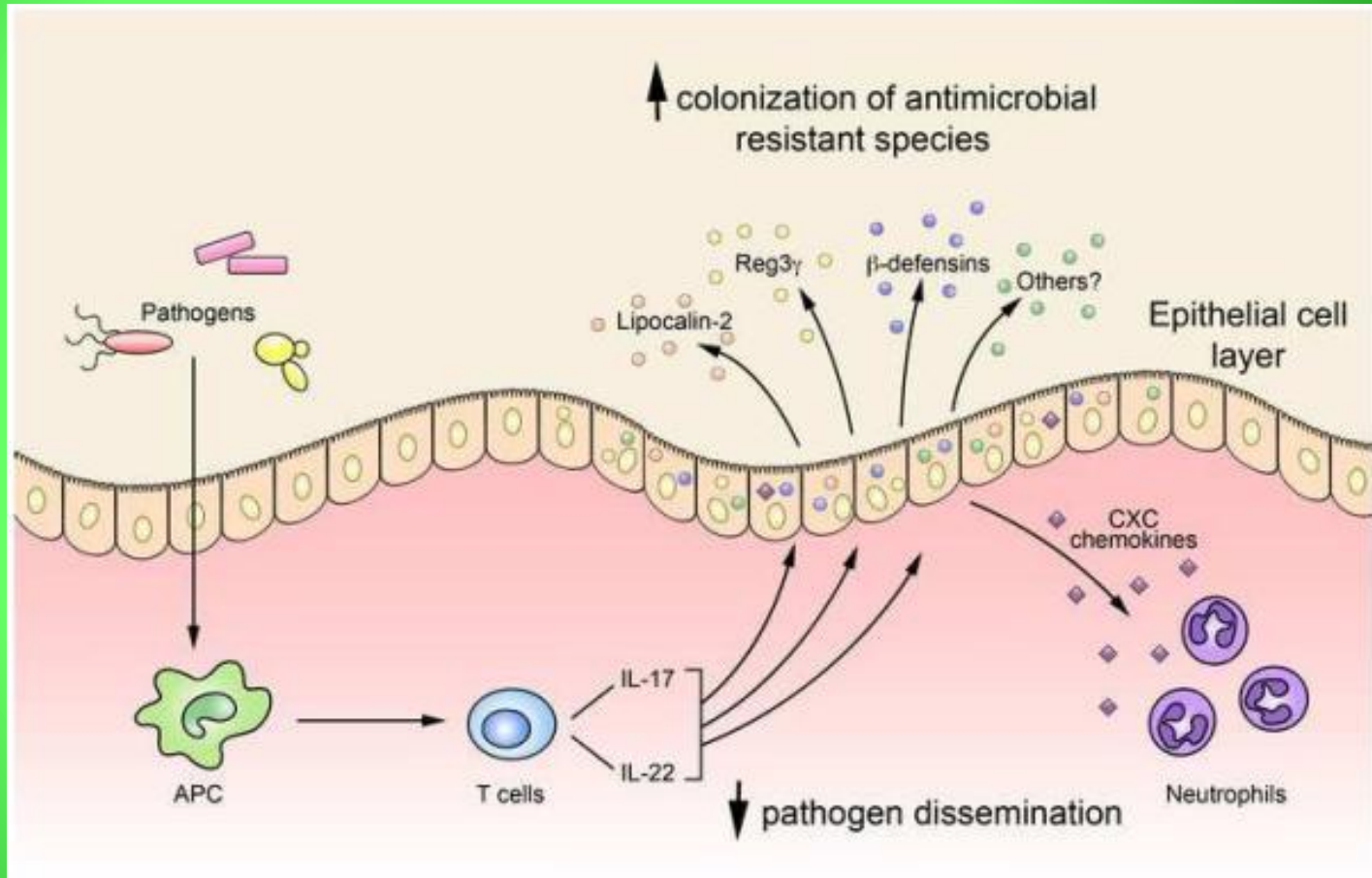


# Нейтрофилы и тяжелая астма

- Нейтрофилы синтезируют и высвобождают различные провоспалительные медиаторы, протеазы и цитотоксические вещества, цитокины, ( IL-9, ФНО -  $\alpha$ , и TGF- $\alpha$ ), которые могут быть вовлечены в бронхоспазм, повреждение тканей и хроническое воспаление дыхательных путей.
- Нейтрофилы также экспрессируют рецепторы для многих медиаторов (IL-8, IL-9, и, по крайней мере у астматиков, высокоаффинный рецептор к IgE).
- Так как нейтрофилы относительно устойчивым стероидам, нейтрофильное воспаление может объяснить плохую реакцию на стероиды у некоторых больных.

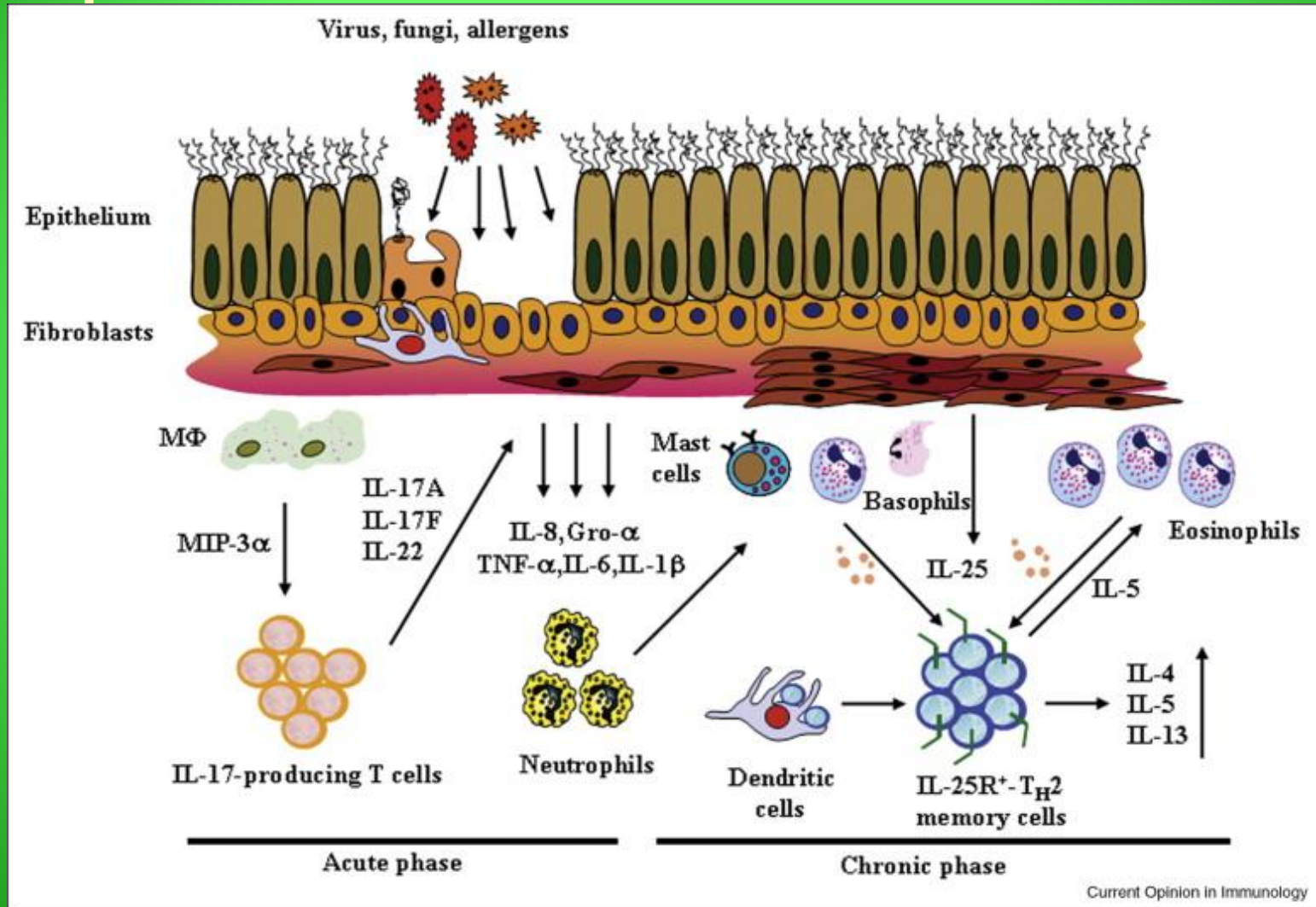
# IL-17 и IL-22 в усилении мукозального барьера для патогенов

- **Липокалин-2** – защитный белок, блокирующий активность сидерофоров бактерий;
- **Reg3  $\gamma$**  – секреторный лектин С-типа, индуцируемый IL-22;
- **$\beta$ -дефензины** – основные антимикробные пептиды млекопитающих





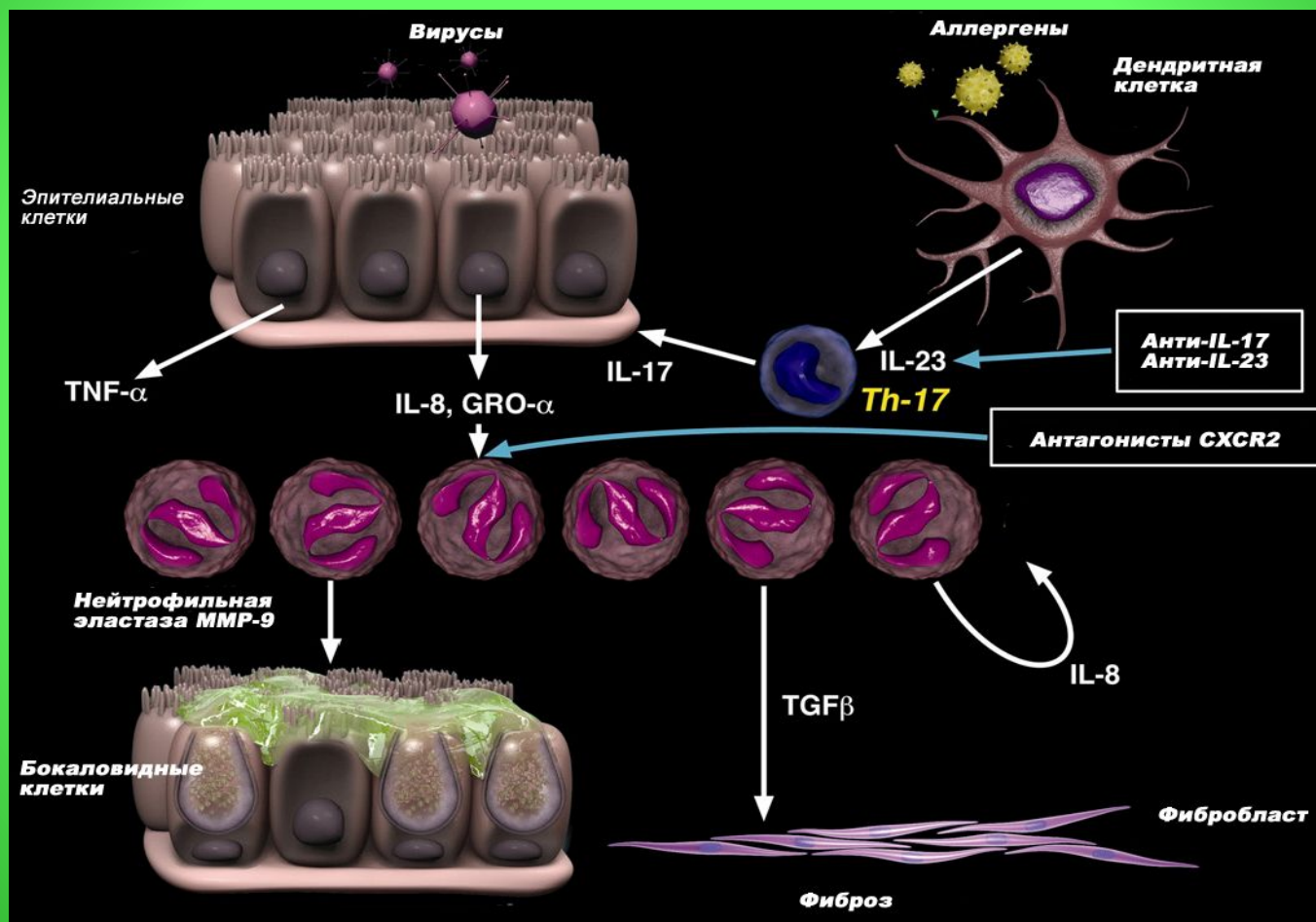
# Цитокины семейства **IL-17** и их роль в аллергическом воспалении



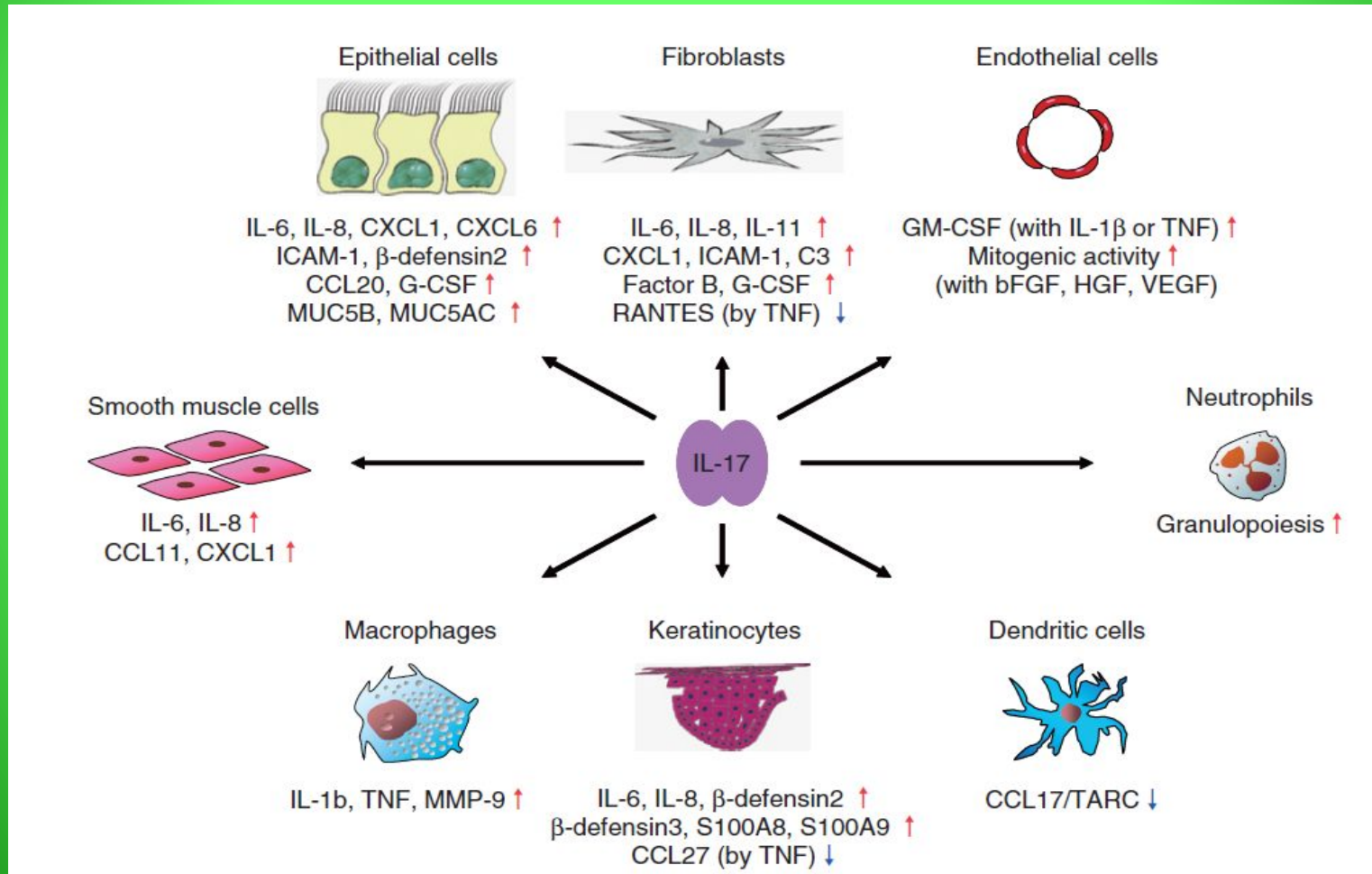
# Цитокины семейства IL-17 и их роль в аллергическом воспалении

Цитокин	Рецептор	Функции
IL-17A	IL-17RA	Индукция IL-6, IL-8, IL-11, Gro- $\alpha$ , G-CSF и GM-CSF ↑
IL-17F	IL-17RA/C	Индукция MUC5AC и MUC5B ↑
		Гиперреактивность бронхов ↑
		Нейтрофиллез ↑
		Тяжесть астмы ↑
IL-17E (IL-25)	IL-17RB	IL-4, IL-5, IL-13, IgE и эотаксин ↑
		Секреция слизи ↑
		Гиперреактивность бронхов ↑
		Эозинофилия
		Тяжесть астмы ↑

# Th17 в индукции воспаления в легких



# Действие IL-17 на различные типы клеток



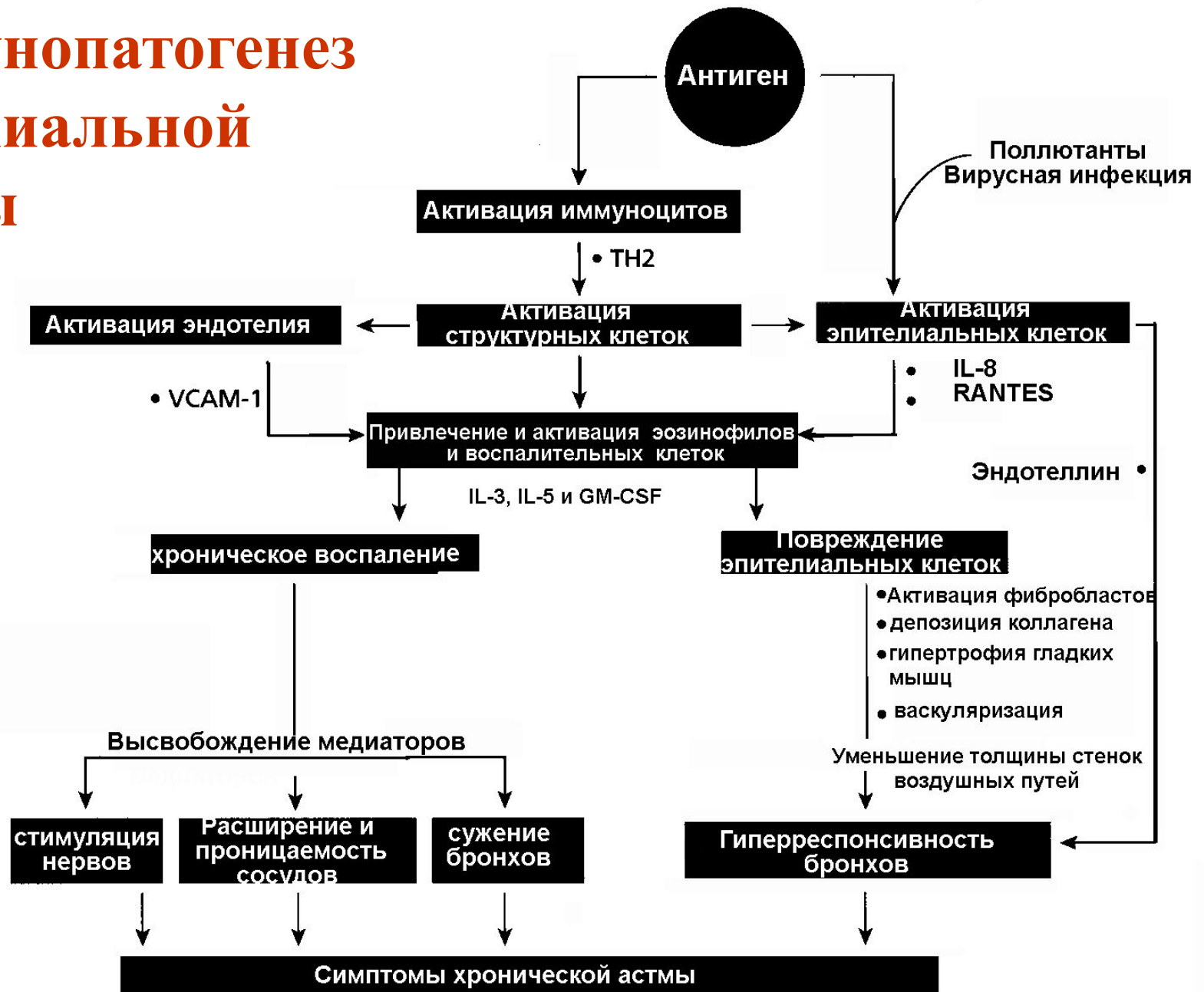
# Реакции Th17 и инфекции у больных с недостаточной функцией STAT3

Дефицит STAT3 у людей определен как причина гипер-IgE-синдрома, что помогло определить роль Th17 в регулировании антимикробной защиты организма. Недостаточность STAT3 определяет инфекции кожи, вызванные *S. aureus*, легочные инфекции и кожнослизистый кандидоз.

*Причина этих осложнений была связана с дефектной реакцией Th17 против C. albicans и грамм+ бактерии, таких как S. aureus и S. pyogenes.*

*Дефектные реакции Th17 были также замечены при возбуждении митогенами CD4 Т-хелперов этих больных, что предлагает тяжелый дефект в установке оптимальной реакции Th17 ко многим стимулам. Эти наблюдения убедительно свидетельствуют, что реакции Th17 способны контролировать грибковую колонизацию слизистой оболочки и играют важную роль в защите организма от внеклеточных бактерий, особенно S.aureus, в легких и на коже.*

# Иммунопатогенез бронхиальной астмы



# Неоднородность астмы:

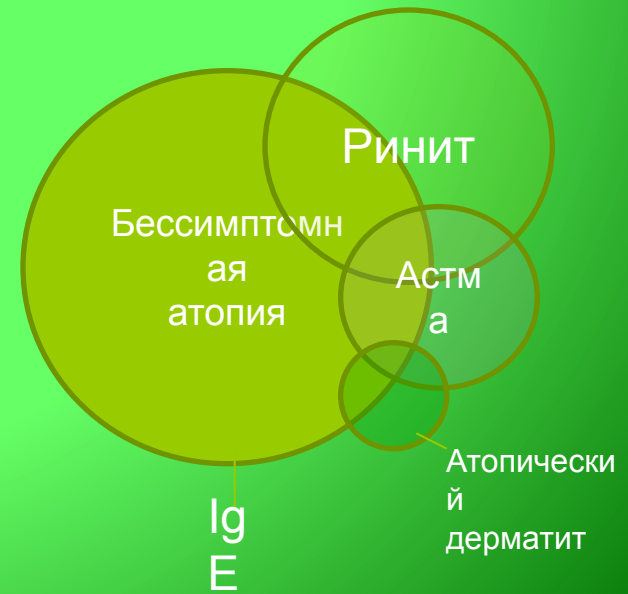
«атопическая – неатопическая»

«эозинофильная-неэозинофильная»

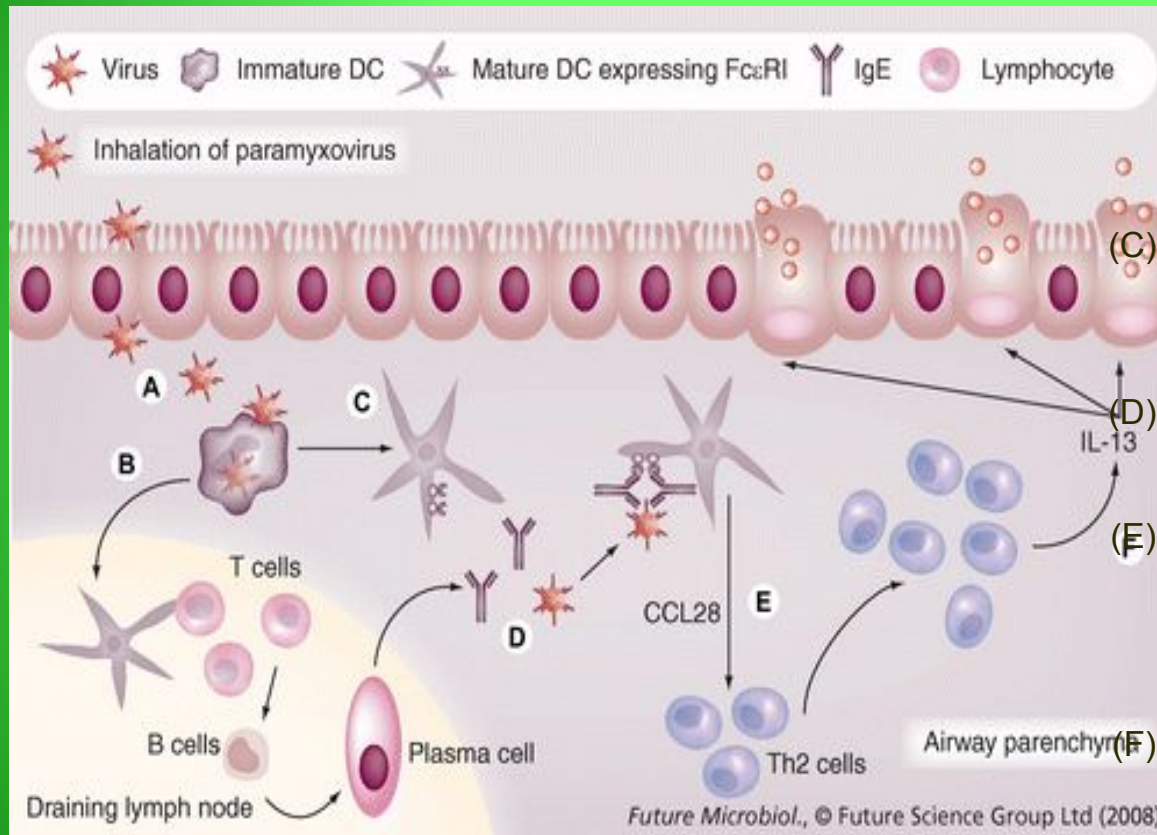
АСТМА	Атопическая	Не атопическая
Общий или специфичный IgE	Повышен	Не повышен
Лейкоциты	Эозинофилы	Нейтрофилы
Лимфоциты	IL-4 <sup>+</sup> и IL-5 <sup>+</sup> Т-клетки (Th2)	IL-8 <sup>+</sup> Т-клетки (Th17)
Тучные клетки	Повышены	Повышены



	Стероид-чувствительная Средней тяжести С эозинофилией	Стероид-резистентная Тяжелая Без эозинофилии
Лейкоциты	эозинофилы	нейтрофилы
Эффекторые Th	Th2	Th17 (?)/ <i>Th1</i>



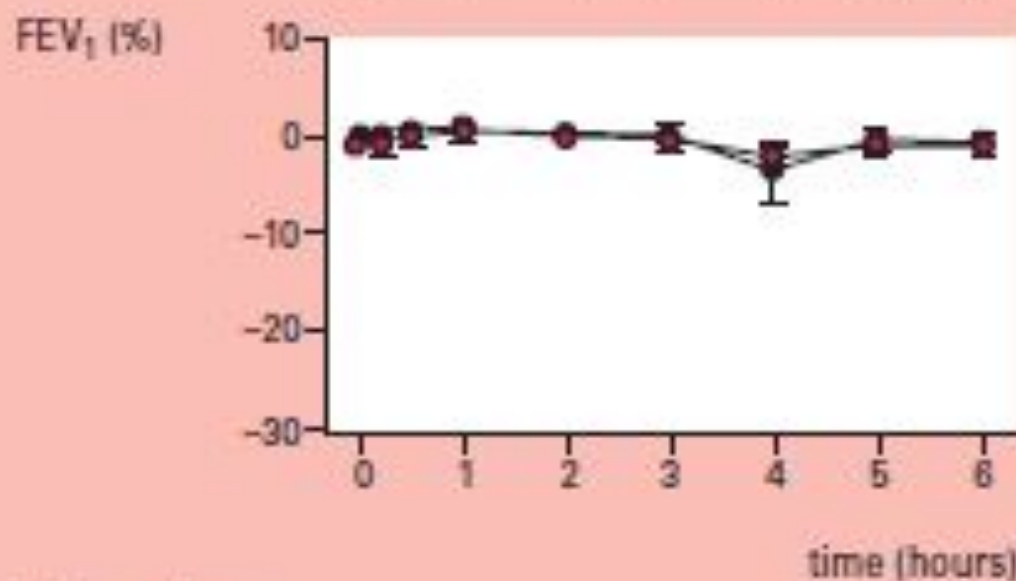
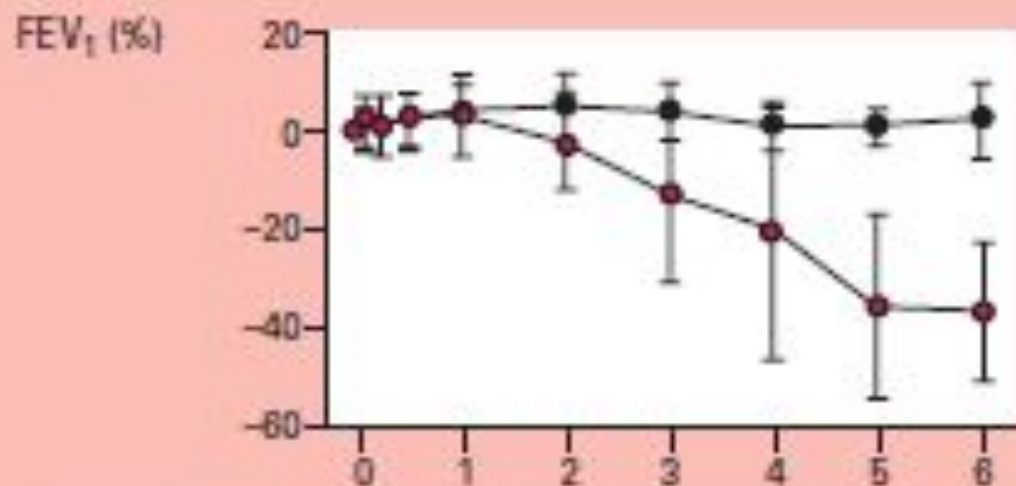
# Возможность индукции поствирусной аллергической болезни



- (A) При инфекции эпителии дыхательных путей незрелые ДК поглощают вирусные частицы.
- (B) Эти ДК мигрируют к дренирующим лимфатическим узлам, приводя к экспансии вирус-специфичных Т-лимфоцитов. Эти Т-лимфоциты могут инструктировать В-лимфоциты к продукции вирус-специфичных антител. Некоторые из этих В-лимфоцитов становятся плазматическими клетками и производят противовирусные IgE.
- (C) Те ДК, которые оставались в легком и не мигрировали в ЛУ, становятся зрелыми и экспрессируют высокоаффинный рецептор для IgE (FcεRI).
- (D) Противовирусные IgE связывают FcεRI на ДК в комплексе с вирусными частицами, связывающимися с этими IgE.
- (E) в результате такого перекрестного связывания с FcεRI на ДК индуцируется продукция CCL28, хемоаттрактанта, который привлекает Th2-клетки в легкие в антиген-независимой манере.
- (F) Эти Th2-клетки способны к производству IL-13, который приводит к **трансдифференцированию эпителиальных клеток дыхательных путей в клетки, производящие слизь, таким образом полностью переводя вирусную инфекцию в Th2-опосредованную аллергическую болезнь.**



## Late asthmatic response to peptides from cat allergen



- challenge days
- control days

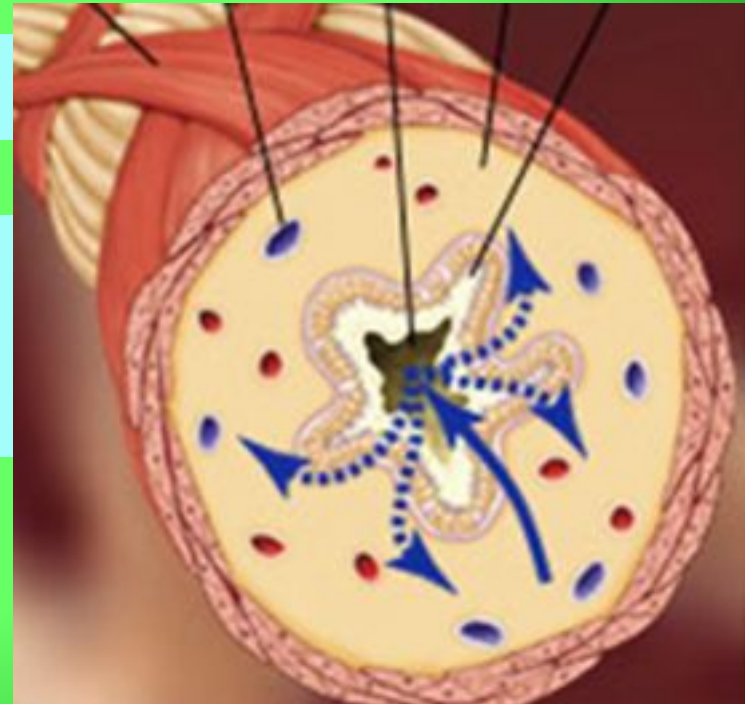
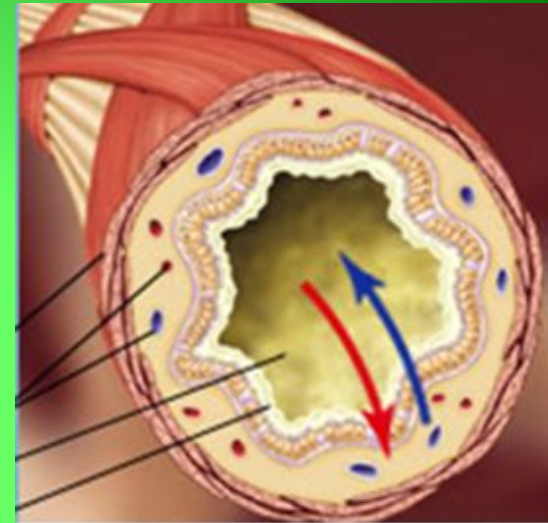
## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ БРОНХОВ

- Атрофия эпителия (апоптоз эпителиальных клеток)
- Гиперплазия бокаловидных клеток
- Субэпителиальный фиброз
- Гипертрофия гладких мышц

Утолщение стенки бронхов



Нарушение тока воздуха  
Повышение реактивности бронхов



# Возможные гены, связанные с астмой

Ген	Полиморфизм	Механизм ассоциации
IL-4	Вариант промотера	Вариант экспрессии
$\beta$ -цепь Fc $\epsilon$ RI	Структурный вариант	Отличия при связывании IgE
$\alpha$ -цепь IL-4R	Структурный вариант	Усиление ответа на IL-4
$\alpha$ -локус TCR	Микросателлитные маркеры	Усиление распознавания аллергена
$\beta$ 2 адренергический рецептор	Структурный вариант	Гиперактивность бронхов
Гены MHC II	Структурный вариант	Усиленная презентация
5-Липоксигеназа	Вариант промотера	Варианты образования лейкотриенов

## Анафилаксия - реакция на внешние антигены

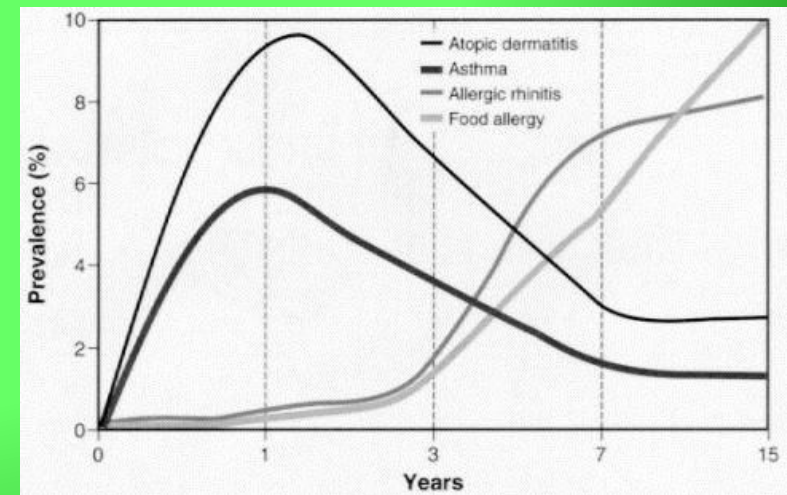
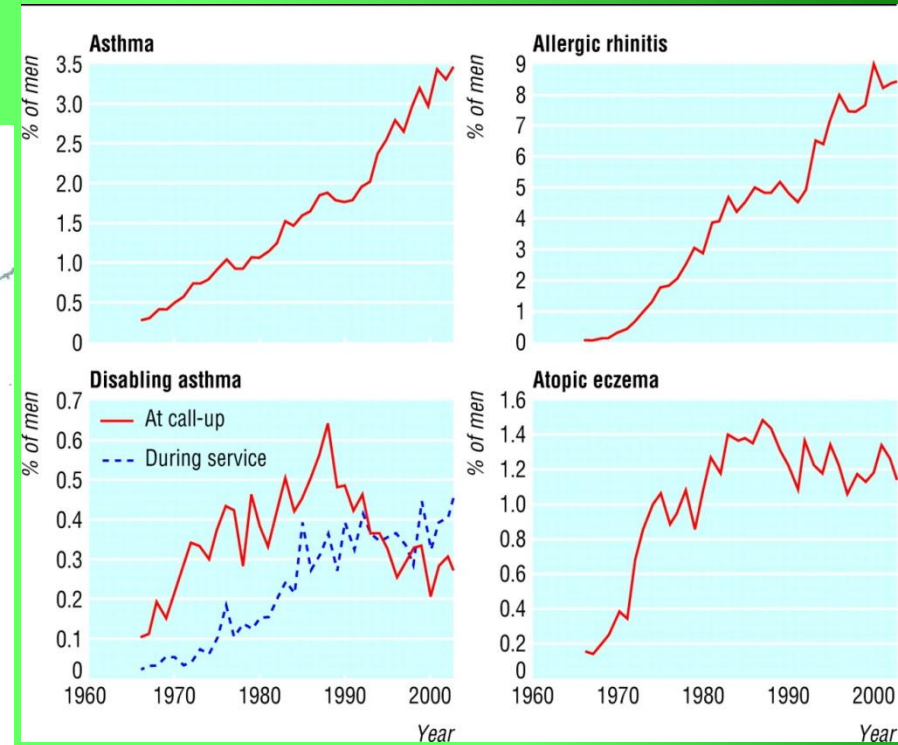
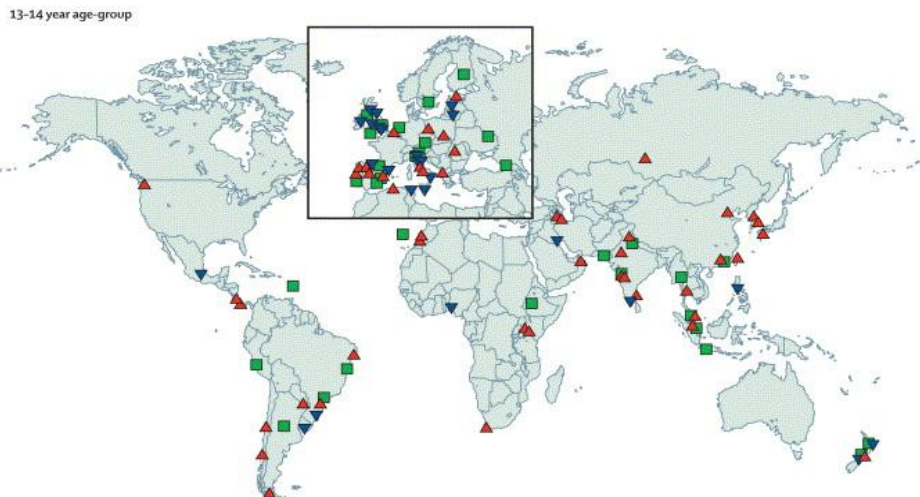
Синдром	Аллергены	Путь	Ответ
Системная анафилаксия	Лекарства Ig ( сыворотка) Яды Арахис	В/В Или адсорбция в кровь	Отек, ↑ прониц. сосудов, Бронхоспазм Коллапс, Смерть

IgE-опосредованная реакция происходит одновременно во многих органах (сердечно-сосудистая система - анафилактический шок; респираторная - бронхоспазм, отек, гиперсекреция; ЖКТ - спазм гладкой мускулатуры ( в том числе матки), рвота диаррея; кожа - эритема, уртикарная сыпь, ангионевротический отек; ДВС-синдром).

**Нозологические формы, преобладающие в структуре аллергических заболеваний (Л.В.Лусс и др., 1995;С.178-185)**

<b>Заболевание</b>	<b>Распространённость в структуре аллергических заболеваний</b>
Бронхиальная астма	23 - 60 %
Поллиноз: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит	10 - 70 %
Аллергодерматозы (атопический дерматит, острая крапивница и др.)	7 - 73 %
Лекарственная и пищевая аллергия	10 - 30 %
Инсектная аллергия	0,5 - 3,5 %
Анафилактический шок	0,1 - 1,5 %
Прочие аллергические заболевания	3,5 – 5,2%

# Эпидемиология аллергических заболеваний



# Проявления анафилаксии



## **IgE** - опосредованные реакций на внешние антигены

<b>Синдром</b>	<b>Аллергены</b>	<b>Путь</b>	<b>Ответ</b>
<b>Крапивница</b>	Укусы насекомых, аллергопробы	Подкожное введение аллергена	Усиление кровотока и проницаемости сосудов
<b>Аллергический ринит</b>	Пыльца Кал клещей	Ингаляционный	Выделение слизи, отек слизистой носа
<b>Астма</b>	Пыльца Перхоть Кал клещей	Ингаляционный	Выделение слизи, бронхоспазм, воспаление
<b>Пищевая аллергия</b>	Орехи Арахис Моллюски Молоко Яйца, Рыба	Пероральный	Рвота Диаррея, Зуд Крапивница Анафилаксия



# Крапивница и ангионевротический отек

- Крапивница - физический признак, не болезнь. Крапивница представляет собой транзиторные эпизоды появления отграниченной, отечной, эритематозной, зудящей сыпи, приподнятой над кожей. Клинический диагноз ставится обычно легко; трудная задача - найти причину, так как лабораторные тесты часто бывают неинформативными.
- Крапивница - следствие внезапного ограниченного накопления жидкости в дерме (плюс болевое раздражение нервных окончаний медиаторами тучных клеток).
- Ангионевротический отек - подобный процесс, встречающийся в глубокой дерме, подкожных тканях или слизистых (протекает без болевых ощущений). Крапивница и ангионевротический отек часто сосуществуют.



# Механизм развития уртикарной сыпи

30% пациентов имеют аутоантитела к FcεRI на тучных клетках



Общее - повышенная проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и развитие локального отека. (медиаторы : гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины, ацетилхолин, цитокины).

- **КРАПИВНИЦА**

- **По типу течения:**

- **Острая крапивница:** продолжается от нескольких часов до 6 недель
- **Хроническая крапивница:** продолжается более 6 недель
- **Эпидемиология:** Крапивница — это очень распространенное заболевание. Примерно каждый третий человек перенес крапивницу в течение жизни хотя бы один раз. Наиболее часто заболевание встречается у женщин в возрасте 20-60 лет, что может быть связано с особенностями их нейроэндокринной системы.
- **Этиология:** ведущим механизмом развития крапивницы является реактивный механизм повреждения. В качестве аллергена чаще выступают лекарственные препараты (антибиотики, рентгеноконтрастные вещества и др.), сыворотки, гамма-глобулины, бактериальные полисахариды, пищевые продукты, инсектные аллергены.
- **Псевдоаллергическая крапивница** является следствием воздействия либераторов гистамина, активаторов системы комплемента или калликреин-кининовой системы (лекарственные препараты, физические факторы, пищевые продукты, содержащие ксенобиотики).

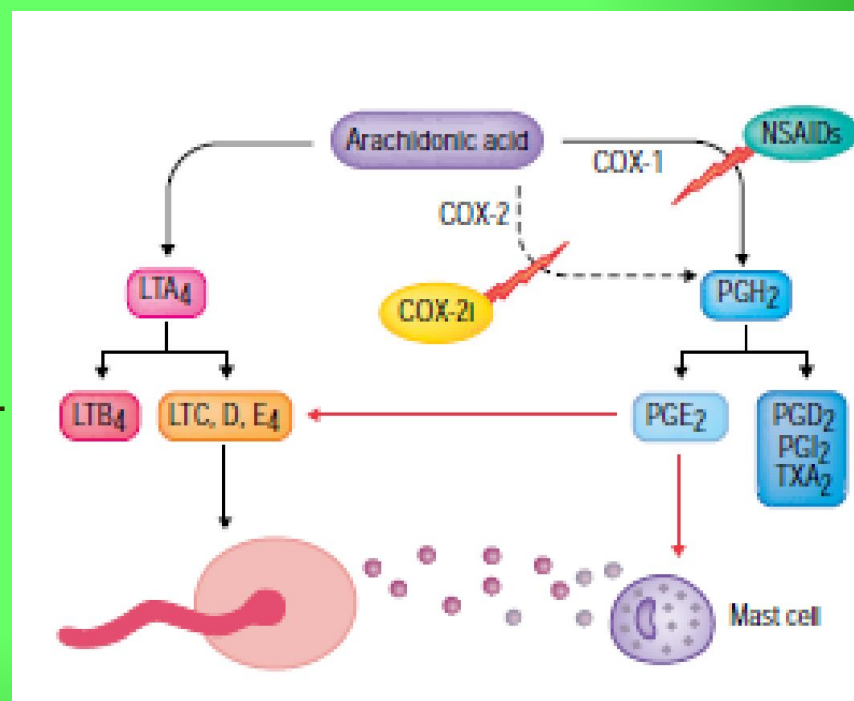
# Псевдоаллергия

- Псевдоаллергия или неаллергическая гиперчувствительность клинически схожая с аллергическим реакциям немедленного типа , но реализуется без участия иммунологических (IgE) механизмов.
- Наиболее распространенные триггеры псевдоаллергических реакций - аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а так же некоторые пищевые ингредиенты и добавки, такие как эфиры салициловой кислоты, бензоаты, и тартразин. Эти реакции не связаны с сенсибилизацией и могут встречаться при первой встрече с агентом. Псевдоаллергические реакции дозозависимы и обычно встречаются с химически несвязанными веществами.
- Крапивница может развиваться от нескольких минут до 24 часов после приема аспирина, но обычно начинается в течение 1-2 часов.
- Иногда развивается отек Квинке (губы и язык), нарушение глотания и отек гортани.

# Нарушение синтеза простагландинов при псевдоаллергии

**Нестероидные Противовоспалительные Препараты (НПВП)** (аспирин и другие) ингибируют конститутивную циклооксигеназу (COX-1), и индуцибельную циклооксигеназу (COX-2), препятствуя метаболизации арахидоновой кислоты 5 липооксигеназами в некоторых типах клеток, особенно эозинофилах. Эта модуляция арахидонового метаболизма приводит к гиперпродукции цистенил-лейкотриенов LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, что проявляется вазодилатацией и отеками.

Уменьшение образования простагландина E<sub>2</sub> уменьшает ингибицию производства цистенил-лейкотриенов и уменьшает подавляющий эффект на иммунологически опосредованную потерю зернистости тучными клетками.



# Наследственный ангионевротический отёк (НАО)

- Заболевание, связанное с недостаточностью или недостаточной активностью C1 ингибитора системы комплемента человека, что приводит к неконтролируемым внутренним реакциям в крови и проявляется в виде отеков на теле. Чаще всего отеки возникают на руках, ногах, лице, в брюшной полости, а также в гортани.
- C1-ингибитор (C1-Inhibitor) – высокогликозилированный белок сыворотки, синтезируемый в печени и угнетающий протеолитическую активность субкомпонентов C1r и C1s, предупреждая таким образом активацию C4 и C2 компонентов комплемента. Недостаточность C1-ингибитора приводит к неконтролируемой активации ранних компонентов комплемента. Причем в 15% случаев концентрация C1-ингибитора остается в норме, а снижена только его функциональная активность. Определение причины дефицита имеет принципиальное значение для выбора метода лечения этого аутоиммунного заболевания.
- Патогенез НАО сходен с патогенезом крапивницы и связан с дилатацией и повышением проницаемости сосудов (преимущественно венул) глубоких (в отличие от крапивницы) слоев дермы и подслизистого слоя, вызванной компонентами комплемента и кининами калликреин-брадикининовой цепи. Кроме того, эти вазоактивные пептиды вызывают спазм гладкой мускулатуры пищеварительного тракта и полых органов.

# Типы НАО

**НАО 1-го типа** (85 % случаев). Дефицит С1-ингибитора обусловлен нефункционирующим геном. Мутация (разнообразные включения или делеции одного или нескольких нуклеотидов) наследуется как аутосомно-доминантный признак, хотя приблизительно 25 % случаев НАО обусловлены спонтанной мутацией.

**НАО 2-го типа** (15 % случаев). У пациента вырабатывается нормальное или повышенное количество неправильно функционирующего С1-ингибитора. Обычная причина - точечная мутация в позиции Аргинин 444 локуса, который кодирует "реактивный центр" - связывающий/разделяющий участок молекулы. Не функционирующий С1-ингибитор не расходуется, что приводит к более высокой, чем в норме, концентрации в сыворотке крови.

**НАО 3-го типа** (распространенность неизвестна) - недавно описанное заболевание. Концентрация С1-ингибитора в плазме крови нормальная, механизм заболевания неизвестен и, вероятно, не связан с ингибитором С1.

**Приобретенный ангионевротический отек** вследствие дефицита ингибитора С1 встречается у пожилых людей, часто ассоциирован с лимфопролиферативными заболеваниями, наличием антител к С1-ингибитору или с хронической инфекцией.

# Лечение наследственного ангионевротического отёка

- Концентрат С1-ингибитора (С1-INHIBITOR).
  - нативный С1-ингибитор (выделенный из плазмы): Berinert, Cinryze (у подростков и взрослых), Ceter;
  - рекомбинантный С1-ингибитор (получаемый из молока генномодифицированных кроликов): Rhucin.
- Антагонисты рецептора брадикинина: Firazyr (Icatibant) (только для взрослых, в педиатрии исследования продолжаются).
- Ингибитор калликреина: Kalbitor (Ecallantide)
- Свежезамороженная плазма, если нет возможности использовать препараты С1-ингибитора и другие современные лекарства.
- Для долгосрочной профилактики эксперты Международного Консенсуса по лечению НАО (2010) рекомендуют:
- Т.н. "облегчённые" андрогены: Станозолол, Даназол, Оксандролон.  
Ингибиторы фибринолиза (антифибринолитики):  $\epsilon$ -аминокапроновая и Транексамовая кислоты.



# Пищевая аллергия - форма иммунологической реакцией на пищевой продукт

**Другие механизмы непереносимости пищевых продуктов включают:**

- дефект фермента (лактазная недостаточность),
- фармакологические эффекты (гистамин),
- токсические свойства (гемагглютины)
- раздражители (т.н. ирританты) (специи).

# Частые симптомы пищевой аллергии у детей

- Острый ангионевротический отек / крапивница у детей до 1 года
- Периоральная эритема
- Гастроинтестинальные симптомы у атопиков
- Признаки колита
- Атопический дерматит у детей до 1 года
-

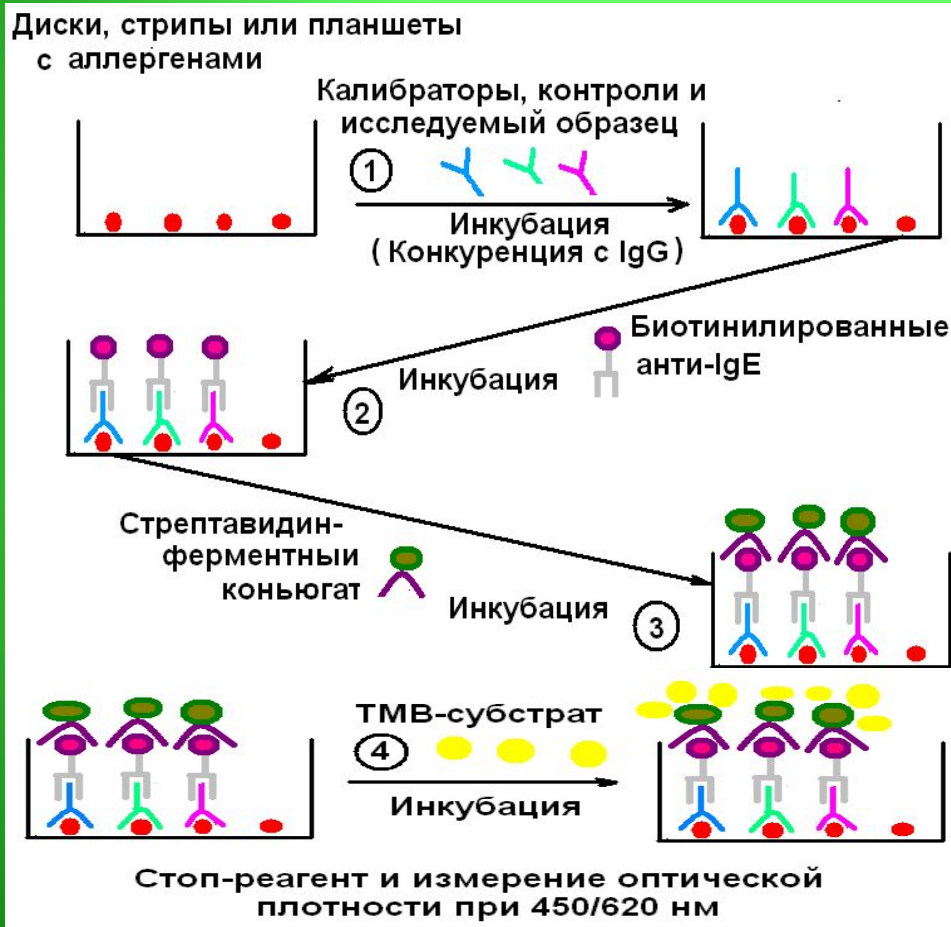
# АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЯ

- Аллергическая (эозинофильная) гастроэнтеропатия - необычное атопическое проявление, при котором продукты, к которым имеется IgE-сенсibilизация, вызывают местную реакцию в слизистой желудочно-кишечного тракта.
- Поглощенный пищевой аллерген, реагирующий с местными IgE-антителами в слизистой толстой кишки, высвобождает медиаторы тучных клеток, вызывая желудочно-кишечные симптомы вскоре после приема пищи. Длительная экспозиция продукта приводит к хроническому воспалению, являющемуся причиной потери белка через желудочно-кишечный тракт и гипопропротеинемического отека. Потеря крови через воспаленную кишечную слизистую может быть настолько существенна, что приводит к железодефицитной анемии. У некоторых пациентов тем же самым пищевым аллергеном могут быть вызваны и внекишечные проявления атопии.
- Заболевание достаточно редкое, были описаны случаи у младенцев (в основном), детей и взрослых.

## Возможные варианты непереносимости родственных растительных аллергенов, пищевых продуктов и фитопрепаратов при аллергии к пыльце растений

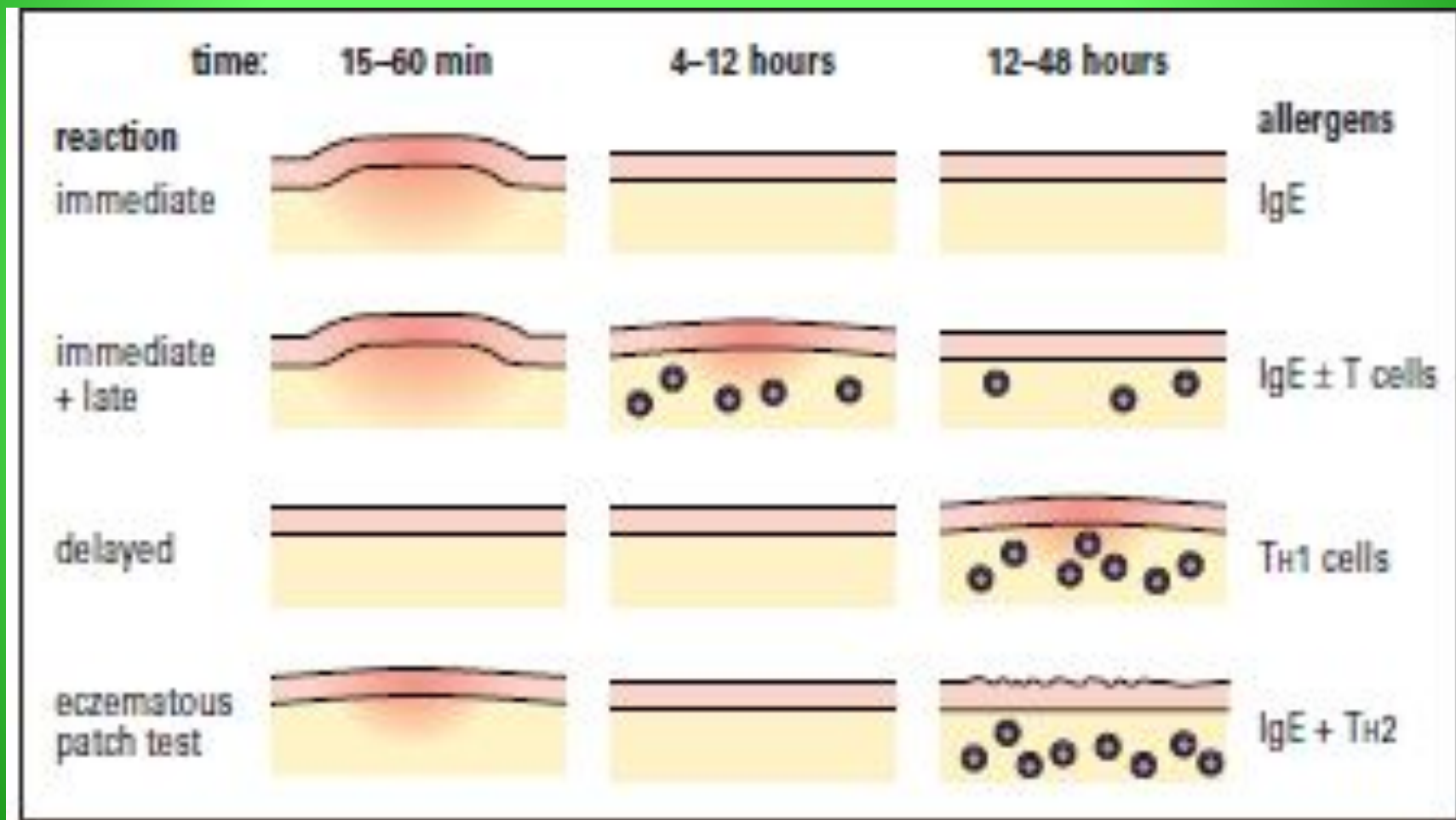
Пыльца	Возможные перекрёстные реакции		
	Пыльца, листья и стебли растений	Растительные пищевые продукты	Лекарственные растения (фитопрепараты)
<b>Берёза</b>	Лещина, ольха, яблоня	Яблоки, черешня, персики, сливы, орехи (фундук), морковь, сельдерей, картофель, помидоры, огурцы, лук, киви	Берёзовый лист (почки), ольховые шишки
<b>Злаки</b>		Пищевые злаки (овес, пшеница, ячмень, и др.), щавель	
<b>Полынь</b>	Георгин, ромашка, одуванчик, подсолнечник	Цитрусовые, подсолнечное семя (масло, халва), цикорий, мед	Полынь, ромашка, календула, мать-и-мачеха, девясил, череда
<b>Лебеда</b>		Свекла, шпинат	
<b>Амброзия (полынь)</b>	Подсолнечник, одуванчик	Дыня, бананы, подсолнечное семя	

# Методы определения аллерген-специфичных IgE

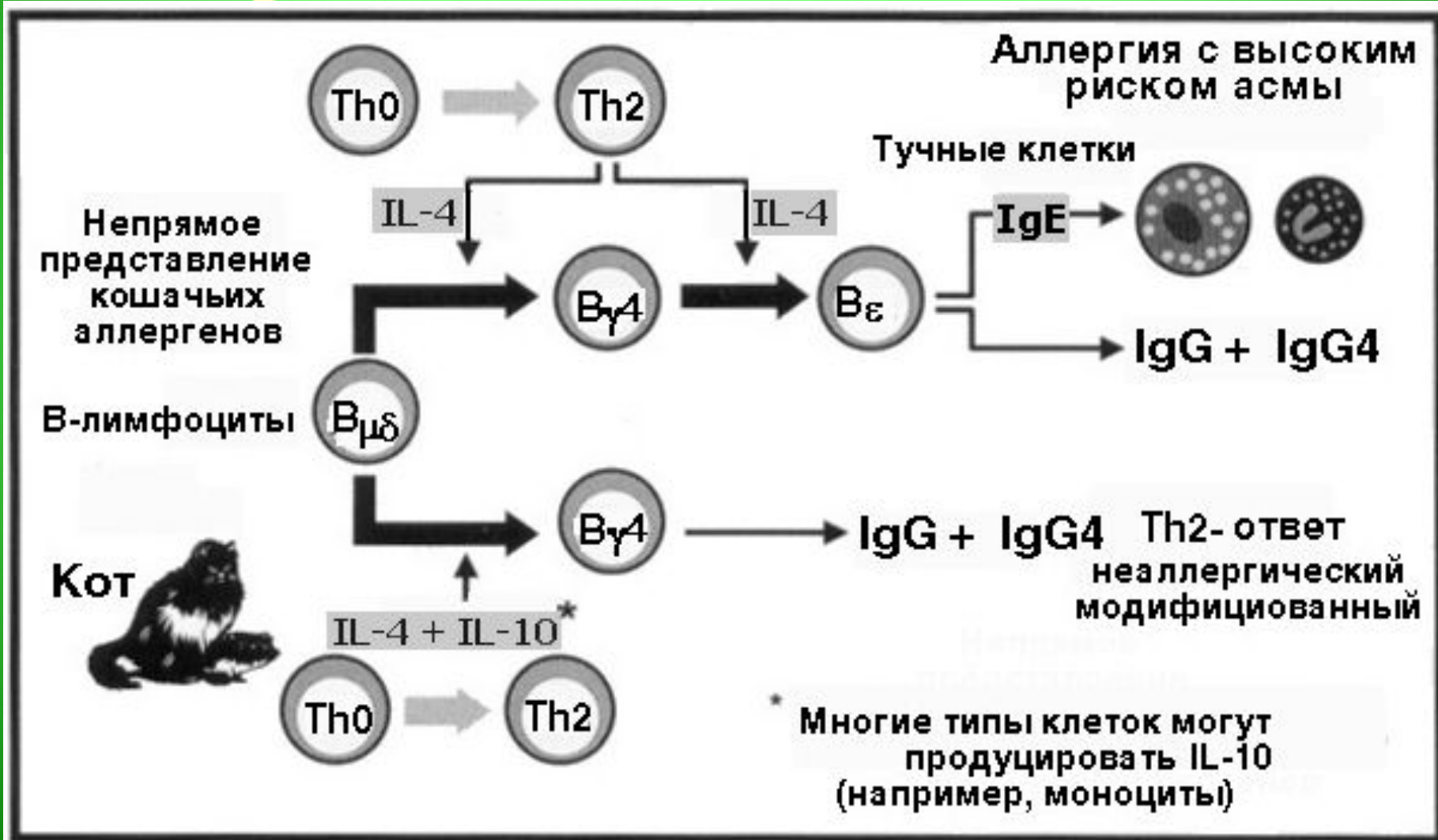


Skin Allergy Test

# Кожные тесты

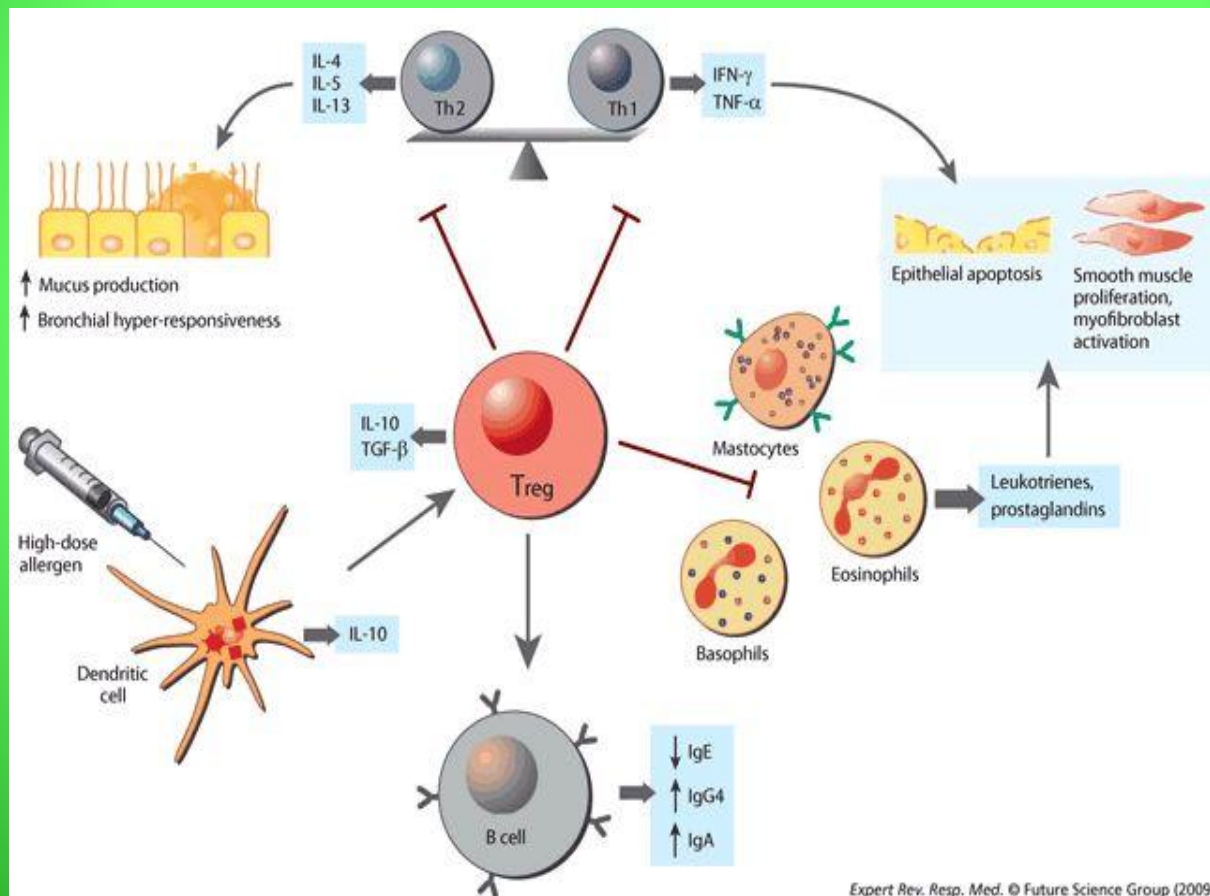


# Аллергический и толерантный Th2-ответ



# Стратегия СИТ

Особенность аллергенов как антигенов: не обладают консервативными структурами, ассоциированными с патогенностью (PAMP); не связываются с Toll-подобными и Nod-подобными рецепторами) - не являются самостоятельными индукторами воспаления



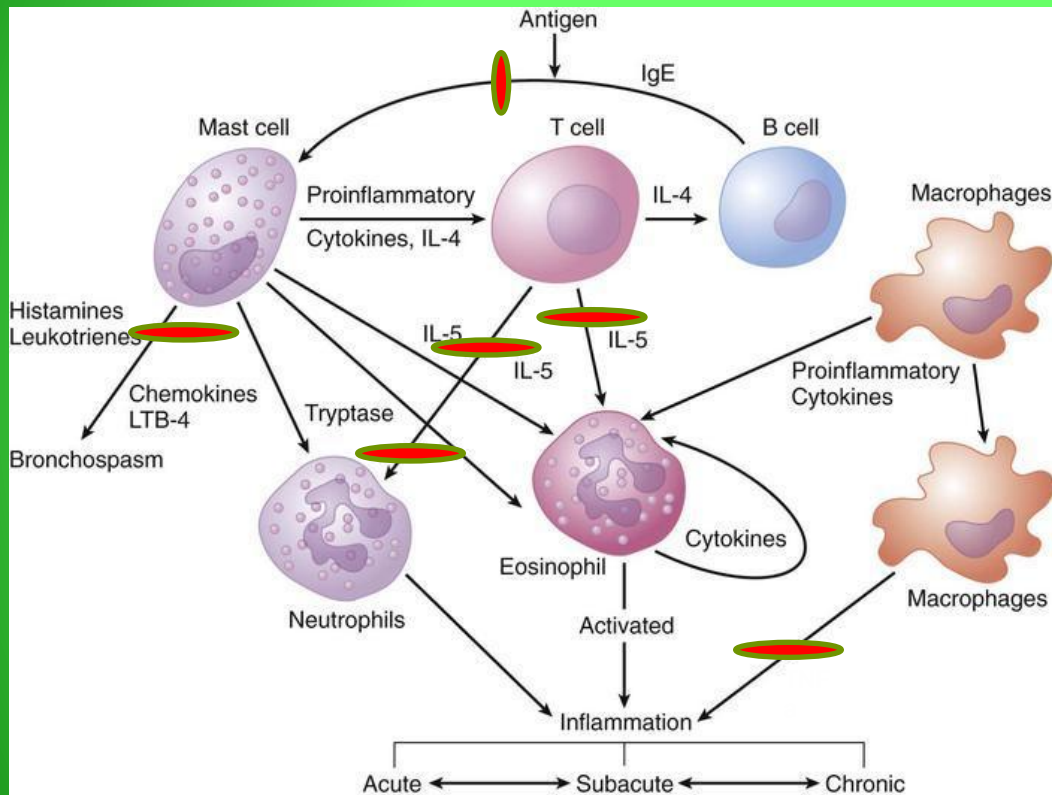
Expert Rev. Resp. Med. © Future Science Group (2009)



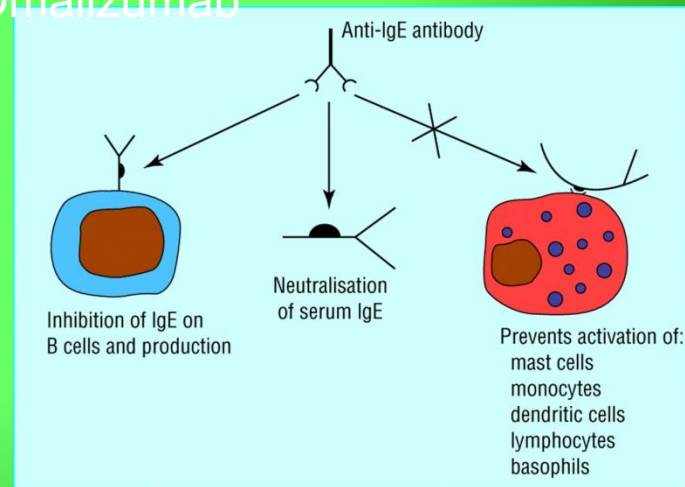
# Локально активные кортикостероиды широко используются при сезонном рините, хроническом рините, астме и аллергическом дерматите. Кроме того, курсы системных кортикостероидов используются для лечения обострений астмы

- действуют прежде всего на поздние или хронические проявления при контакте с аллергеном и проявляются как противовоспалительные агенты;
- при алергизации блокируют отсроченную или позднюю реакцию в легких и ингибируют приток эозинофилов, базофилов и лимфоцитов в местные сайты ;
- после системного введения быстро уменьшается количество циркулирующих эозинофилов (из-за краевого стояния лейкоцитов);
- предотвращают формирование эозинофилов в костном мозге;
- связываются с рецептором, который приводит к ингибции транскрипции генов многих цитокинов, включая IL-5, ФНО, а также некоторые хемокины;
- Считают, что ограничивают производство лейкотриенов и не ингибируют высвобождение гистамина;
- Снижают активность Т-клеток, как показано в случае их применения при контактной гиперчувствительности и при блокаде кожных проб на повышенную чувствительность.

# Th2-фенотип в иммунопатогенезе астмы и новые фармакологические подходы к лечению астмы

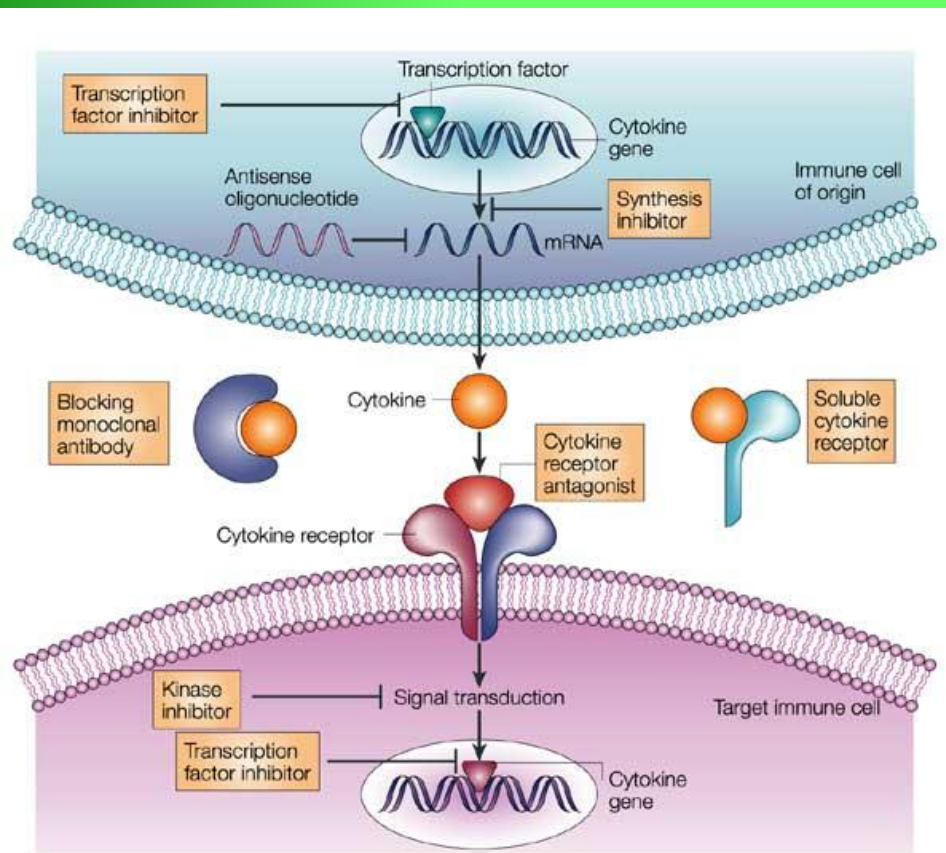


Блокаторы:  
 IL-5 - МАТ к IL-5 - Меролизумаб,  
 IL-4 - растворимый рецептор IL-4 Алтракинсепт,  
 IL-13 - МАТ к IL-13  
 TNFα - растворимый рецептор TNFα – Етанерсепт  
 Моноклональные антитела, блокирующие IgE - Омализумаб



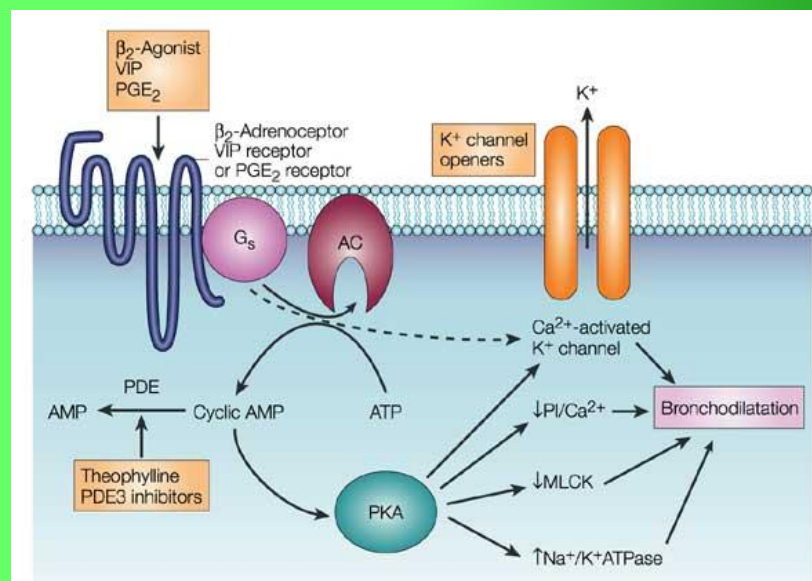
Блокаторы:  
 Триптазы

## There are several strategies for inhibiting pro-inflammatory cytokines in asthma



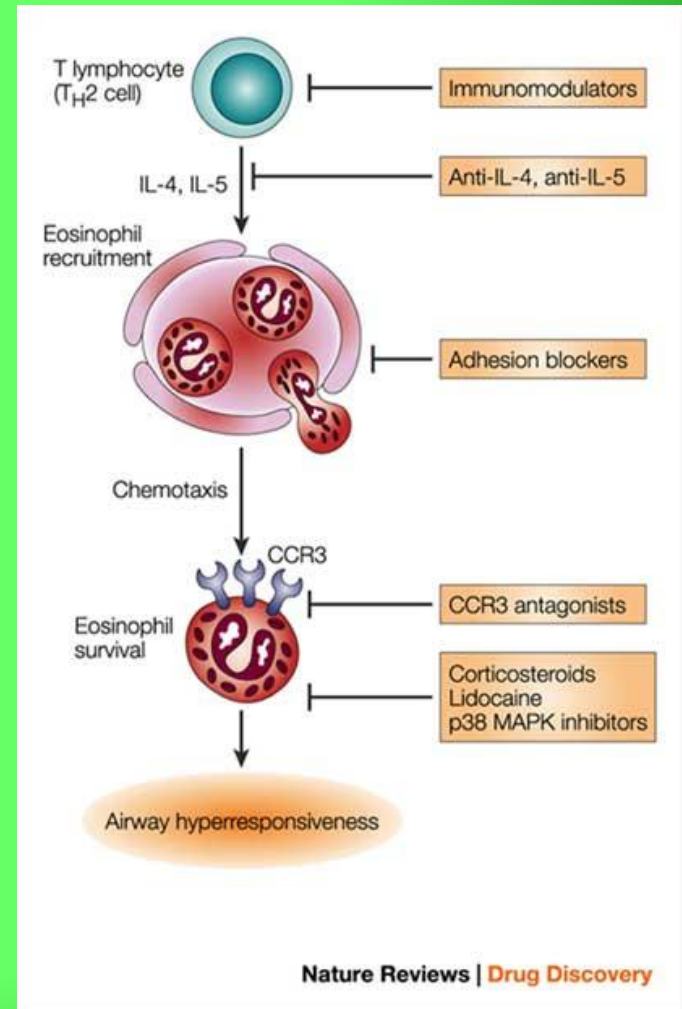
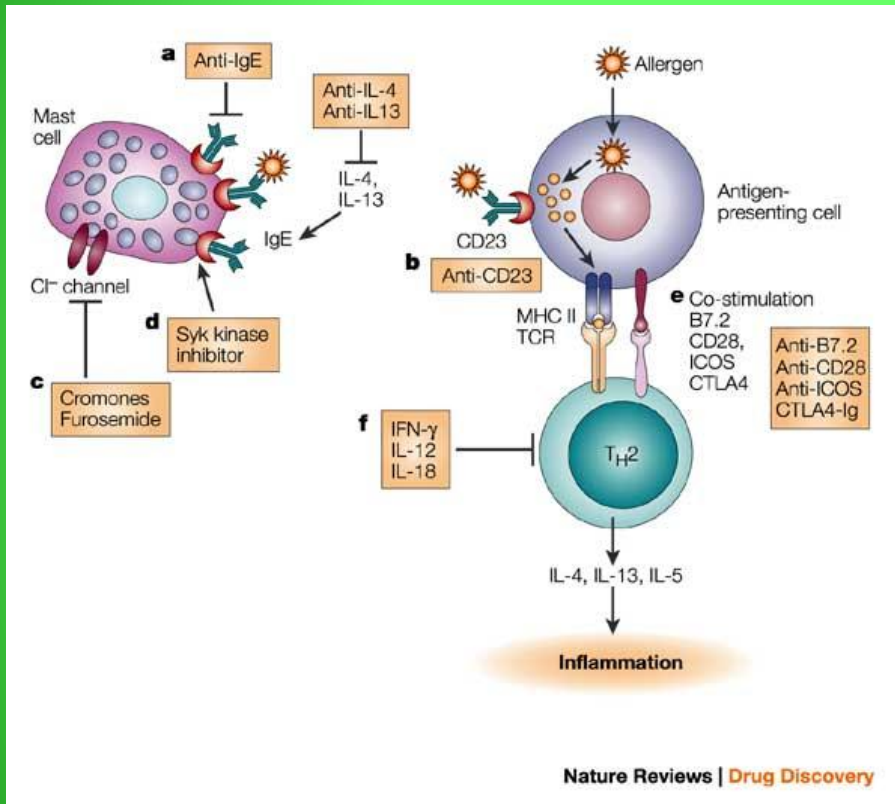
Nature Reviews | Drug Discovery

## Molecular mechanisms of action of bronchodilators

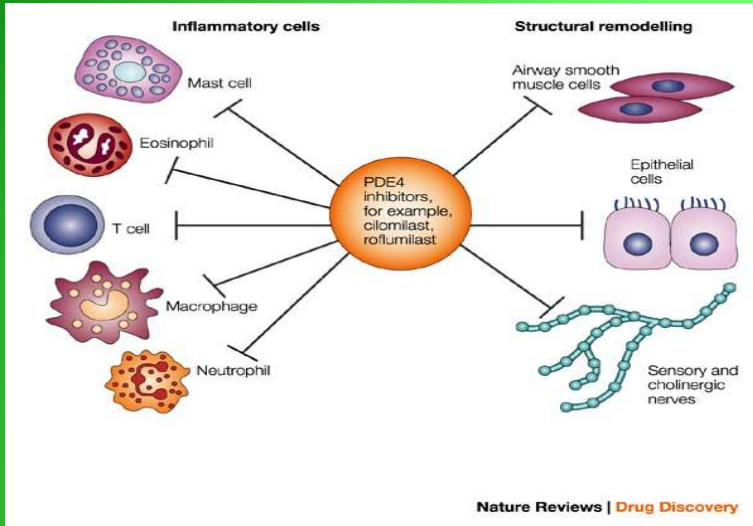


Nature Reviews | Drug Discovery

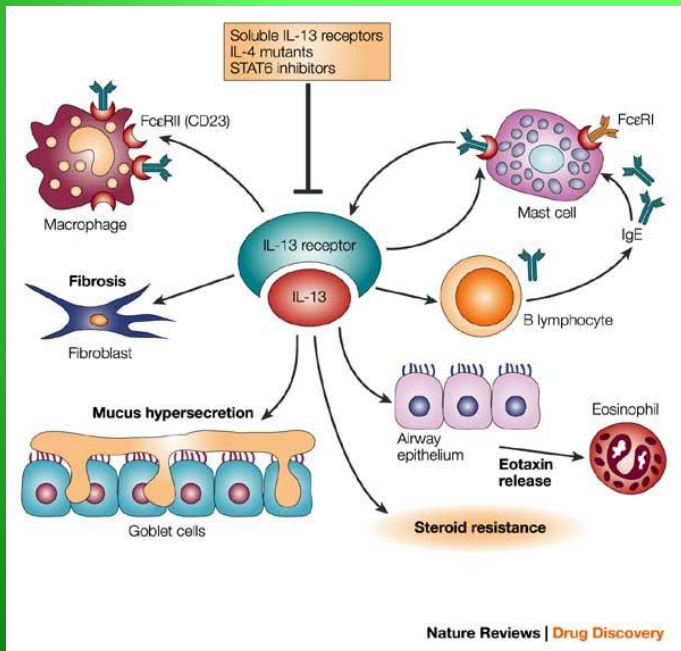
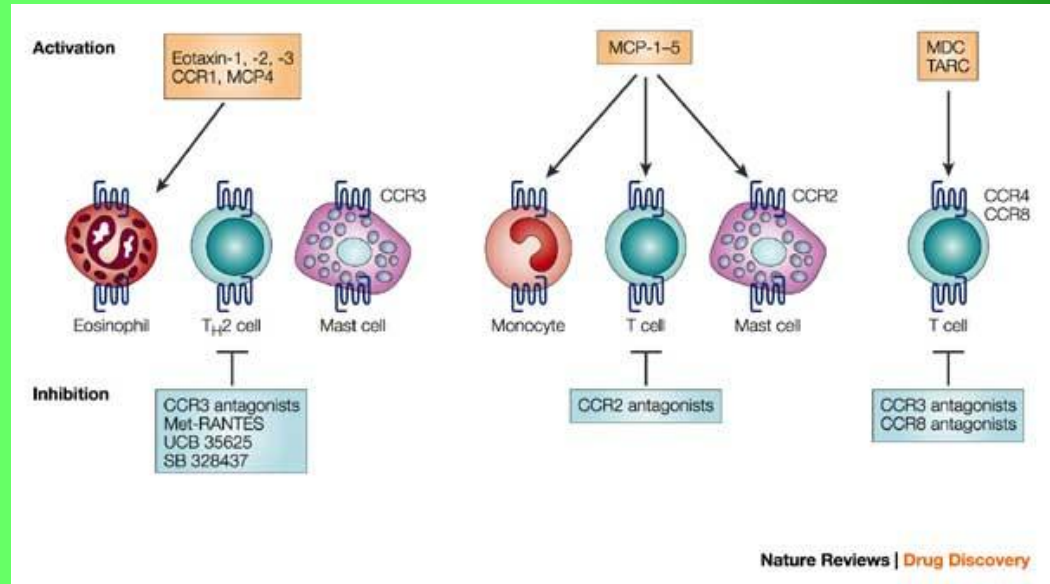
# Inhibition of eosinophilic inflammation



# Phosphodiesterase-4 inhibitors have a broad spectrum of anti-inflammatory effects in asthma



# Chemokine receptor antagonists in asthma



# Вопросы для самопроверки-1

- 1. Как определяют термины *гиперчувствительность*, *атопия*, и *аллерген*.
- 2. Какие ключевые иммунологические реактанты, вовлечены в повышенную чувствительность немедленного типа?
- 3. Что изменяется в тучных клетках и базофилах после связывания с ними IgE и после встречи со специфическим антигеном?
- 4. Как высвобождаемые тучными клетками и базофилами медиаторы определяют клинические проявления гиперчувствительности немедленного типа?
- 5. Как проявляется анафилаксия?
- 13. Чем гиперчувствительность IV типа отличается от трех других типов аллергических реакций?.
- 14. Объясните характер иммунологической реакции при контактном дерматите и пневмоните повышенной чувствительности?

# Вопросы для самопроверки-2

- **6.** Каковы преимущества и недостатки кожной пробы в определении причинного аллергена при гиперчувствительности немедленного типа?
- **7.** Какова диагностическая значимость общего IgE и аллерген-специфичных для IgE в диагностике различных состояний?
- **8.** Какие клеточные повреждение встречаются при гиперчувствительности II типа?
- **9.** Дайте примеры аллергических реакции II типа.
- **10.** Объясните значение положительного прямого антиглобулинового теста.
- **11.** Чем различаются аллергические реакции II и III типа (характер вовлеченного антигена и механизмы клеточных повреждений)?
- **12.** Опишите Феномена Артюса и сывороточную болезнь как примеры аллергических реакции III типа.

# РЕЗЮМЕ

- Аллергические реакции классифицируют по Желлу и Кумбсу.
- Тяжесть симптомов гиперчувствительности немедленного типа. зависит от антител IgE, количества аллергена и также множества факторов, которые могут увеличить реакцию, включая вирусные инфекции и экологические загрязнители.
- Большинство аллергенов - белки.
- IgE - отличается от других димерных иммуноглобулинов.
- Продукция IgE у генетически предрасположенных лиц (т.н. атопиков), начинается в ответ на относительно низкую дозу ингаляционного аллергена (клещевые, кошачья перхоть, или пыльца злаков).
- Аллергены - антигены, которые определяют немедленную повышенную чувствительность и способствуют астме.

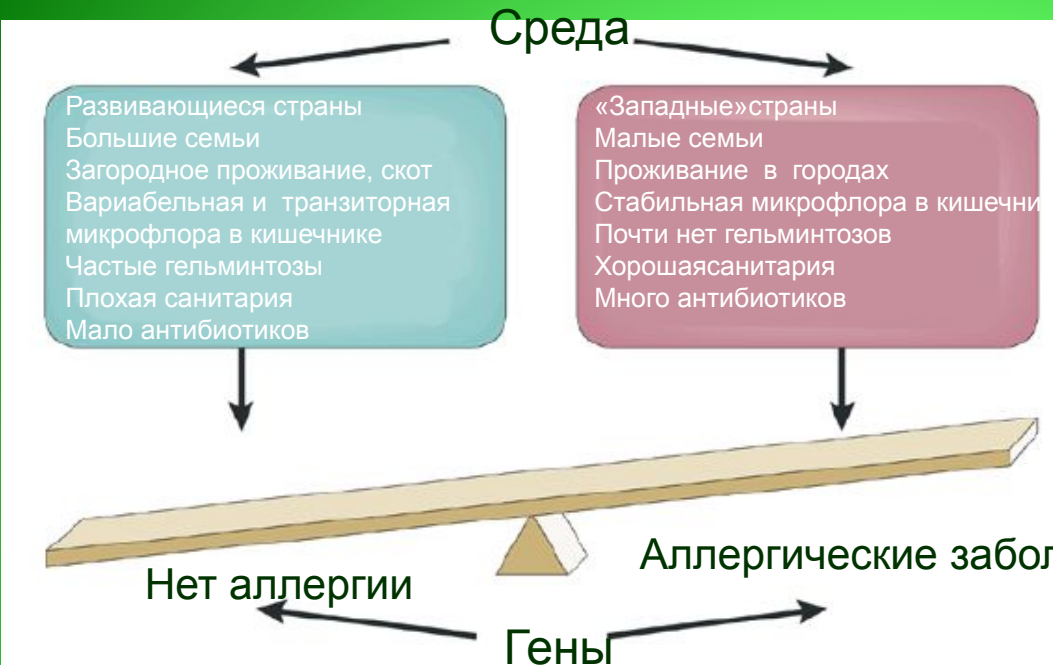


# Резюме

- Тучные клетки и базофилы содержат гистамин. Антитела IgE связываются со специфичным рецептором FcεRI на тучных клетках и базофилах. Когда связанный IgE перекрестно связывается специфичным аллергеном, высвобождаются медиаторы, в числе которых гистамин, лейкотриены, и цитокины.
- В различных популяциях с астмой ассоциированы разные гены.
- Многочисленные генетические локусы определяют продукцию IgE, воспалительную реакцию на аллерген и реакцию на лечение.
- Идентифицированы полиморфизмы в генах, в промоторных областях и в рецепторах для IgE, цитокинов, лейкотриенов и β2-адренорецепторах.
- К развитию симптомов хронической аллергии приводят различные пути.
- Аллергены способствуют астме.
- Иммуноterapia может использоваться при аллергическом рините и анафилактической чувствительности.
- IgE антитела играют критическую роль в защите от гельминтов. Биологическая роль гиперчувствительности немедленного типа связана с контролем над гельминтозами.

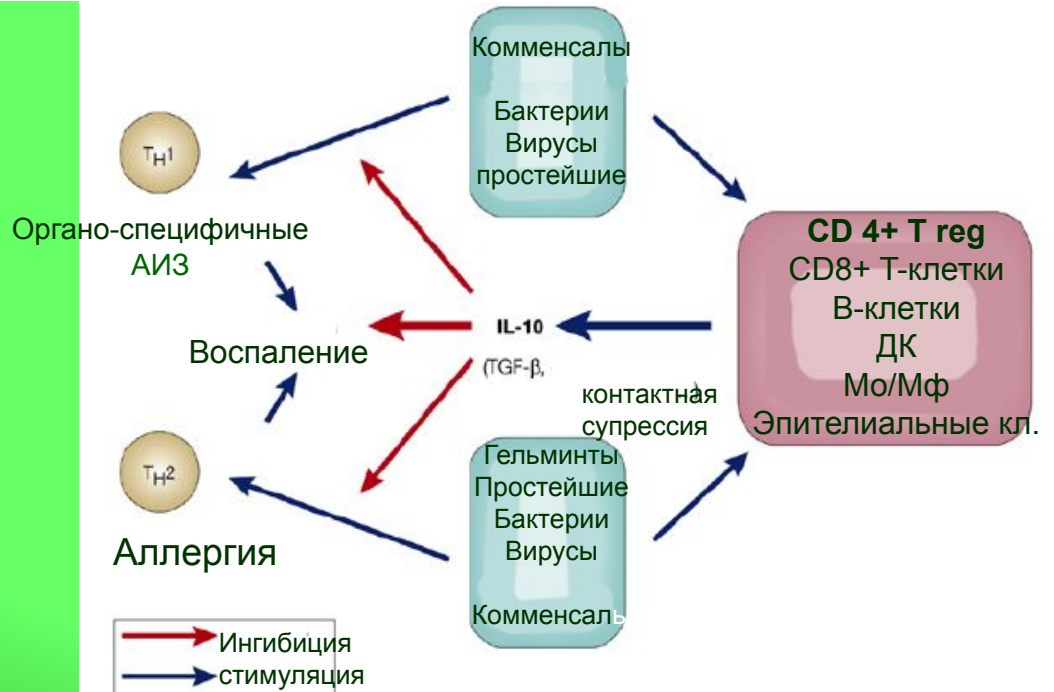
# IgE без атопии: заболевания, связанные с повышением общего сывороточного IgE

Заболевание	Возможное объяснение повышенного уровня IgE
Аллергический ринит	Множественные атопические аллергии
Аллергическая астма	Множественные атопические аллергии
Атопический дерматит	Множественные аллергии и связь с не-MHC генами
Аллергический бронхо-легочный аспергиллез	Неизвестно; изменяется с активностью заболевания
Паразитарные заболевания	IgE-антитела связаны с протективным иммунитетом
Гипер-IgE синдром	Неизвестно
Атаксия-телеангиоэктазия	Дефект Т-супрессорных клеток?
Синдром Вискотта-Олдрича	Неизвестно
Тимическая лимфоплазия	Неизвестно
IgE-миелома	Новообразование IgE-продуцирующих плазматических клеток; моноклональный IgE
Реакция "трансплантат против хозяина"	Транзиторный дефект клеток Т-супрессоров?



**Гигиеническая гипотеза**  
 Сниженная экспозиция микроорганизмов приводит к расширению иммунных ответов к аутоантигенам.

Новая теория о роли микроорганизмов в увеличении аутоиммунных и аллергических нарушений вовлекает воздействие неинфекционных микробных агентов на иммунорегуляцию.



Иммунологическая активация

