

УДК:616.9-036:577.27:575.8:612.017-053.1

А.Е. Абатуров¹, Е.А. Агафонова¹, Н.И. Абатурова², В.Л. Бабич¹

Эволюция и возрастные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница», Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.3(75):74-84; doi10.15574/SP.2016.75.74

В статье отражены основные принципы функционирования иммунной системы. Даны представления об органах и клетках иммунной системы, врожденном и адаптивном иммунитете. Показаны возрастные особенности эволюционирования иммунного ответа.

Ключевые слова: иммунитет, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

Введение

Термин «иммунитет» происходит от латинского слова «*immunis*» (свободный) или «*immunitas*» (освобождение). В медицинском смысле этот термин употребляли еще до нашей эры в значениях: неприкосновенный, чистый, не затронутый болезнью, невредимый, находящийся под хорошей защитой, устойчивый к заразной болезни. В реализации врожденного и адаптивного иммунного ответа принимают участие более 1600 генов, которые определяют поддержание жизни среди инфекционных патогенных микроорганизмов. Механизмы противoinфекционного иммунитета обеспечивают элиминацию патогенных инфектов посредством действия активированных кислород- и азотсодержащих метаболитов, антимикробных пептидов, комплемента, фагоцитов, натуральных киллеров, специфических цитотоксических клеток и специфических антител. Определение патогенных инфектов обусловлено рекогницией их патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) такими образ-распознающими рецепторами макроорганизма, как Toll-подобные (TLR), NOD-подобные (NLR), RIG-подобные рецепторы (RLR). Активация данных рецепторов приводит к возбуждению механизмов врожденной иммунной системы, которое сопровождается развитием воспаления и способствует индукции адаптивного иммунного ответа. Адаптивная иммунная система реагирует на антигены инфекционных агентов продукцией специфических антител и клонированием специфических цитотоксических клеток, обеспечивая специфическую элиминацию инфекта и формируя иммунную память о данном инфекционном агенте. Особенностью иммунной системы является ее становление в постнатальном периоде жизни макроорганизма в результате взаимодействия с патогенными микроорганизмами [23,24].

1. Эволюция врожденного иммунитета

Эволюция иммунной системы тесно связана с развитием системы пищеварения, поскольку для расщепления веществ с целью получения нутриентов и уничтожения антигенов используются одни и те же ферменты [5]. Так, например, механизм фагоцитоза возник у одноклеточных животных как способ питания и впоследствии был использован многоклеточными организмами для элиминации чужеродных агентов, что было отмечено еще Ильей Мечниковым [40]. Важную роль в эволюции антибактериальных ферментов фагоцитов сыграл горизонтальный перенос генов, выработанных в конкурентной борьбе, от бактерий к эукариотам. Примером могут служить гены бактериального лизоцима, которые, при разных обстоятельствах, были независимо интегрированы во все три домена жизни (археи, бактерии и эукариоты) [3].

Фагоцитоз и генерация активированных кислородсодержащих метаболитов

Важной составляющей антибактериальной защиты фагоцитов является генерация активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ); в этом процессе основная роль отведена NADPH-оксидазам. Один из компонентов этого комплекса (цитохром b) был выявлен A. Castellani в мембранах фагосом амебы, где он принимал участие в генерации супероксид-анион радикала во время поглощения твердых частиц [12], что подчеркивает филогенетическую общность механизмов фагоцитоза и респираторного взрыва. Исчерпывающий анализ эволюции субъединиц Nox/Duox системы приведен в обзоре Tsukasa Kawahara и соавт. [32], где авторы выделили семь семейств Nox/Duox протеинов; члены четырех из них представлены у человека.

Таблица 1

Система комплемента с точки зрения эволюции [26]

	Морской ёж	Асцидии	Миноги	Акула	Карп	Лягушка	Змея	Курица	Человек
Классический путь				—					
С3 и фактор В (Альтернативный путь)	—								
Лектиновый путь	MBL		—		—				
	Фиколины		—						—
	MASPs		—						—
	MASP1		—			—			—
	MASP2								—
MASP3				—				—	

Комплемент

Очередность, с которой были описаны пути активации комплемента, не соответствует последовательности их возникновения в филогенезе. Так, наиболее древним считается альтернативный путь, так как его компоненты описаны у представителя *Echinodermata* — морского ежа [56]. В свою очередь, молекулы-участники лектинового пути (глюкозо-присоединяющий лектин, GBL- и MBL-ассоциированные сериновые протеазы — MASP) описаны у представителей хордовых — асцидий [2]. Активация же классического пути связана с иммуноглобулинами, которые возникли на уровне хрящевых рыб, следовательно, этот путь является наиболее молодым с точки зрения эволюции (табл. 1).

Патоген-распознающие рецепторы

Toll-подобные рецепторы

Первые представители TLR (toll-like receptor) возникли около 600 миллионов лет назад у многоклеточного предшественника до разделения Билатеральных и Кишечнополостных. Предшественники TLR, лишенные лейцин-обогащенных повторов (leucine-rich repeat — LRR), появились несколько ранее (700 млн лет назад), что предполагает образование TLR путем объединения генов, кодирующих внутриклеточные домены молекулы рецептора toll и интерлейкина 1 (toll-interleukin 1 receptor — TIR) с генами, кодирующими внеклеточные LRR фрагменты [36]. Распознавание чужеродных молекул не является единственной функцией этих рецепторов: у насекомых и нематод они отвечают за установление дорзо-вентральной оси тела, дифференцировку мышц, формирование нейронных цепочек, развитие сердца, межклеточной адгезии. Различные функции TLR реализуются при помощи разных сигнальных путей. Какие из этих функций преобладают у ранних TLR, до настоящего времени не удалось выяснить. Предположительно, у предшественников Билатеральных функционировал TLR, характерный для первичноротых (с множественными цистеиновыми кластерами), который позже, еще до разделения Билатеральных, был отобран для иммунной функции. Таким образом, приспособление TLR к распознаванию чужеродных молекулярных паттернов происходило у разных таксонов (первично- и вторичноротых) независимо образом и носило характер конвергенции.

Филогенетический анализ подтверждает высокую степень консервативности кодирующей последовательности и функции всех семейств TLR, что свидетельствует о неспособности микроорганизмов к изменению основной структуры патоген-ассоциированных молекулярных паттернов с приспособительной целью [59]. С эволюционной точки зрения TLR разделены на шесть семейств, представители каждого из которых имеют практические у всех позвоночных. Все семейства и все гены в пределах каждого семейства равноудалены от общего предшественника, что свидетельствует о приблизительно равной частоте возникновения всех TLR и является несколько необычным для мультигенных семейств [9].

RIG-I-подобные рецепторы

В отличие от TLR, которые экспонируют эктодомены во внеклеточную среду или внутрь везикул-эндосом, RIG-I-подобные рецепторы (RIG-I-like receptor — RLR), к которым относятся RIG-I, MDA5, LGP2, выполняют свою функцию в цитоплазме клетки, где распознают, преимущественно, чужеродные нуклеиновые кислоты. В результате компьютерного анализа геномов позвоноч-

ных и беспозвоночных животных было выдвинуто предположение о происхождении всех RLR из трех отдельных генов, кодирующих основные домены (HELICc, CARD, DExD/H), путем их слияния и дубликации. Наиболее древние гомологи RLR были обнаружены у представителей беспозвоночных животных (кишечнополостных и вторичноротых); они демонстрируют более тесную филогенетическую связь с RIG-I хеликазами позвоночных, чем MDA5/LGP2 молекулы. MDA5 гены в большей степени связаны с LGP2, нежели с RIG-I, что также свидетельствует о более раннем возникновении RIG-I в ходе эволюции, предположительно на уровне беспозвоночных [45].

NOD-подобные рецепторы

NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptor — NLR), по аналогии с RLR, являются внутриклеточными сенсорами и распознают компоненты бактериальных пептидогликанов, прокариотическую ДНК и др. По наличию в N-терминальном регионе молекул доменов CARD или PYD различают субсемейства NOD и NLRP семейства NLR, соответственно, которые функционируют в составе мультимолекулярных активирующих комплексов. Протеины субсемейства NOD участвуют в формировании NODосомы, которая активизирует RIPK2/IKK/NF- κ B провоспалительный сигнальный путь; протеины субсемейства NLRP при помощи адаптерных протеинов образуют инфламмосомы, на платформе которых происходит активация каспазы 1, которая индуцирует высвобождение провоспалительных цитокинов из клетки. Ранее считалось, что NLR эволюционно впервые возникли у костных рыб [61], но данные последних геномных анализов выявили наличие многочисленных представителей семейства NLR у Стрекающих и Губок [13]. Основным отличием NLR беспозвоночных при сравнении их с ортологами позвоночных животных является наличие в N-терминальном регионе DEATH домена вместо CARD или PYD доменов, хотя все эти домены принадлежат к общему суперсемейству доменов «смерти», что говорит об общности их происхождения. В отличие от остальных, PYD домен является специфическим для позвоночных и входит в состав PYHIN генного семейства, к которому также принадлежит протеин AIM2 (absent in melanoma 2), принимающий участие в распознавании двухцепочечной ДНК инфектов. Несмотря на важную функцию протеина AIM2 в иммунной защите человека (особенно в отношении *Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*), у многих видов животных ген AIM2 представлен псевдогеном или был вовсе утрачен при неизвестных обстоятельствах. Движущей силой отбора генов PYHIN семейства, предположительно, являлась также защита от эндогенных ретротранспозонов, которые, хотя и подпитывают эволюцию, но в избыточном количестве могут привести к повреждению генома [60].

Рецепторы натуральных киллеров

Гены рецепторов натуральных киллеров (NK) человека представлены двумя группами: кластером натуральных киллеров (NKC), кодирующим лектин-подобные молекулы C-типа, и лейкоцитарным рецепторным кластером (LRC), кодирующим киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR). В отличие от B- и T-лимфоцитов, рецепторы NK-клеток не подвержены диверсификации на протяжении жизни индивидуума, что компенсируется выраженной межвидовой вариабельностью. Яркой демонстрацией этого явления служит отсутствие кластера LRC и наличие полиморфного комплекса Ly49 у мышей,

последний из которых у человека представлен лишь одним псевдогеном. Эволюция генов KIR кластера началась около 30–45 миллионов лет назад; диверсификация генов рецепторов произошла после их дупликации и включала механизмы инсерции/делеции ретроэлементов и трункации генов [60].

У человека KIR-рецепторы взаимодействуют с продуктами МНС I, но, по сравнению с рецепторами TCR CD8 Т-лимфоцитов, они распознают лишь небольшой регион на поверхности целевых молекул. В пределах МНС I наибольшее количество лигандов для KIR обнаружено среди HLA-C, что свидетельствует об их функциональной кооперации и совместной эволюции.

Основными двигателями эволюции рецепторов натуральных киллеров считают следующие факторы [7]:

1. Эволюцию вирусных ловушек — молекул, мимикрирующих лиганды ингибирующих NK-клетки рецепторов, которые защищают клетку-хозяина от уничтожения. Это стимулирует отбор высокоселективных NK-рецепторов, способных отличать «оригинал от подделки».

2. Чувствительность к пептидам — несмотря на то, что NK не обладают селективностью в отношении пептидов, экспонированных на поверхности МНС молекул, последние модулируют активность некоторых, как ингибирующих, так и активирующих NK-рецепторов. Таким образом, некоторые NK реагируют не только на присутствие или отсутствие соответствующего лиганда на поверхности клетки-мишени, но и меняют программу поведения в ответ на презентацию ими пептида, не свойственного организму хозяина.

3. Селективная деактивация МНС — некоторые вирусы обладают возможностью снижать экспрессию МНС лигандов для CD8-Т киллеров и повышать экспрессию МНС лигандов для натуральных киллеров. Подобное явление стимулировало отбор ингибирующих NK-рецепторов, специализированных на конкретном локусе МНС, что привело к их диверсификации [6].

Анализ повторяющихся последовательностей в локусе выявил, что древний KIR ген существовал 50–100 млн лет назад, но геновая дупликация, которая образовала KIR ген приматов, возникла 30–45 млн лет назад (рис. 1) [19].

Приведенный выше краткий анализ эволюции компонентов врожденного иммунитета свидетельствует о том, что механизм фагоцитоза и связанная с ним генерация АКМ, наблюдаемые еще у простейших животных, являются наиболее древней формой защиты. Затем на уровне кишечнополостных возникают первые RLR и NLR, а на уровне вторичноротых иглокожих — альтернативный путь активации комплемента. Несмотря на более раннее появление TLR, их первое функциональное предназначение,

в основном, не связано с иммунитетом. Возникновение на уровне хрящевых рыб приобретенного иммунитета и связанных с ним системы МНС и иммуноглобулинового семейства также совпадает с появлением классического пути активации комплемента и способствует активному развитию репертуара рецепторов натуральных киллеров.

2. Эволюция приобретенного иммунитета

Адаптивный иммунитет неразрывно связан с явлением диверсификации переменных участков трех родственных семейств молекул: иммуноглобулинов, Т-клеточных рецепторов и главного комплекса гистосовместимости. Интересно, что все три семейства в филогенетическом ряду появляются у челюстных рыб (*Gnathostomata*), в то время как у более примитивных животных (в т.ч. бесчелюстных, *Agnatha*) они отсутствуют [23]. Несмотря на это, у морской миноги, как представителя бесчелюстных позвоночных, наблюдаются реакции отторжения трансплантата. Функцию иммуноглобулинов у них выполняет переменная лимфоцитарные рецепторы (variable lymphocyte receptor — VLR), содержащие LRR-домены, наподобие Toll-подобных рецепторов [34]. Но, в отличие от TLR, молекулы VLR содержат переменную область, в которой, по примеру иммуноглобулинов, наблюдаются перестройки генных фрагментов, и могут существовать как в мембранно-ассоциированной, так и в растворимой форме. Таким образом, за счет дополнительной изменчивости LRR-доменов у представителей *Agnatha* на протяжении жизни происходит формирование приобретенного иммунитета (VLR семейства) на базе врожденной иммунной системы (TLR семейства).

Несмотря на закладку основ адаптивного иммунитета у более примитивных животных, на уровне *Gnathostomata* происходит смена приоритетной группы рецепторов с VLR на иммуноглобулины и Т-клеточные рецепторы [57]. Столь резкий эволюционный скачок был реализован за счет появления генов *RAG* (recombination activating gene), обеспечивающих перекомбинацию генных фрагментов в переменных участках молекул. Установлено, что гены *RAG1*, *RAG2* происходят из суперсемейства транспозонов, а фланкирующие их сигнальные последовательности RSS (recombination signal sequences) — из повторяющихся последовательностей транспозаз, необходимых для рекомбинации в местах инсерции [25]. Гены *RAG* или их фрагменты были клонированы более чем у 100 различных видов и демонстрируют высокую степень консерватизма кодирующей последовательности, в частности в области кода. Эволюционно наиболее отдаленные гены *RAG1* — гены акулы и гены человека — проявляют 65% идентичности и 77% подобия [51]. Варибельность молекул иммуноглобулинов осуществляется при помощи реаранжировки V(D)J-генных фрагментов с участием *RAG1* и *RAG2*. Данный механизм, принципиально отличающийся от диверсификации VLR молекул, реализуется за счет геной конверсии между переменным участком и его псевдогеном с участием представителей AID-АРОВЕС семейства [17]. Механизм геной конверсии все же используется некоторыми позвоночными, например птицами, компенсирующими таким образом ограниченное комбинаторное разнообразие своих иммуноглобулинов [38].

Среди прочих эволюционных приобретений *Gnathostomata* следует также отметить появление центрального лимфоидного органа — тимуса, с которым связана дивергенция дальнейших путей развития лимфоцитов на Т- и В-клеточные линии. На основании анализа экспрессии факторов транскрипции FOXN4 и FOXN1 ученые при-

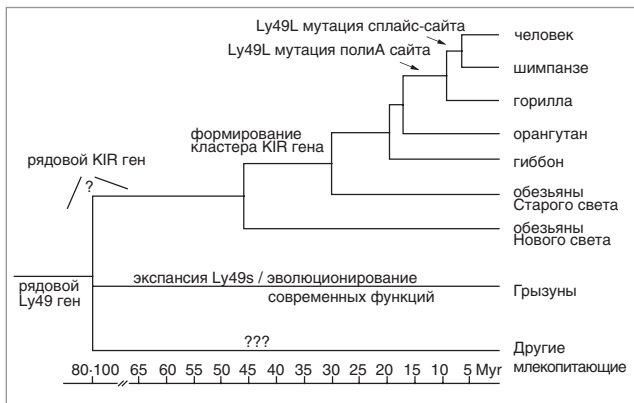


Рис.1. Предположительная схема развития различных рецепторных систем NK [19]

шли к заключению, что тимус, изначально возникший как бипотентный лимфопоэтический орган, поддерживающий развитие В- и Т-клеток [11], в ходе эволюции позвоночных стал специализироваться на развитии исключительно Т-лимфоцитов. У беспозвоночных животных (например, *B. floridae*) в клетках эндодермы фарингеальных дуг (эмбриональный источник тимуса у более развитых видов) экспрессируется ген *FOXN4*, в процессе филогенеза функция этого гена переходит к его паралогу — *FOXN1*, который управляет дифференцировкой эпителиоретикулоцитов тимуса, в том числе и у человека [18]. У примитивных позвоночных (миноги) были обнаружены дискретные лимфоэпителиальные тимусоподобные структуры, называемые тимоидами, в которых отмечается одновременная экспрессия генов *FOXN1*, *CDA1* (гомолога *AID*), *VLRA* [1]. Развитие тимуса в онто- и филогенезе связано с его миграцией из области шеи в загрудинное пространство. Анализ топографии тимуса у разных видов животных привел к заключению об отсутствии связи между его расположением и функцией [63]; скорее всего, необходимость в его миграции появилась в связи с переходом организмов к наземному образу жизни [27]. Несмотря на то, что у человека основным источником тимуса считается третья пара жаберных карманов, при исследовании человеческих эмбрионов зачатки тимуса были выявлены также и в остальных карманах, кроме первого [55]. Поскольку нижняя пара паразитовидных желез человека развивается из того же источника, в некоторых случаях наблюдаются т.н. «тимические» паразитовидные железы, которые могут быть как эктопическими, так и добавочными [30].

В отличие от Т-лимфоцитов, В-клетки не имеют фиксированного места дифференцировки в фило- и онтогенезе, но, как правило, связаны с гемопоэтическими структурами, которые, в свою очередь, ассоциированы с кишечной трубкой. В качестве примера можно привести тифлозоль миног, лейдигов орган пищевода и спиральный клапан кишечника акул, сумку фабрициуса птиц [4]; эти данные подтверждают, что GULT (кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань) является наиболее древней из всех лимфоидных тканей и органов позвоночных. Также у рыб кроветворение происходит в ассоциированном с гонадами эпигональном органе и в почках. Представляет интерес тот факт, что и у человека были описаны случаи экстрамедуллярного кроветворения в почках [20]. Одним из критических факторов ниш дифференцировки В-клеток является лиганд *Cxcl12*, который прослеживается у всех позвоночных, включая миног [18].

Вместе с В-клеточной линией у хрящевых рыб также появляется разнообразие форм иммуноглобулинов: IgM, IgD и уникальный для элосомбранхий IgNAR [16]. IgG и IgE появляются позже и происходят от изоטיפа IgY, который был впервые обнаружен у амфибий и по функциям схож с IgG (по крайней мере у лягушек и птиц) [65]. IgA впервые обнаруживается у рептилий, в то время как у более примитивных животных его функцию (мукозального иммунитета) выполняет IgX [41].

Особенностью рецепторов В-клеток (BCR), в отличие от рецепторов Т-клеток (TCR), является дополнительная диверсификация молекул за счет соматического гипермутагенеза — точечных мутаций с последующей репарацией с помощью фермента Pol η , «склонного к ошибке». Этот процесс происходит в герминативных центрах и приводит к «созреванию аффинитета» антител и сопровождается переключением классов IgM на IgG; именно поэтому средство к антигену у IgG выше, чем у других

классов иммуноглобулинов. Соматический гипермутагенез описан даже у примитивного вида акул *Heterodontus*, у которых генные фрагменты варибельных участков иммуноглобулинов представлены в небольшом количестве и сгруппированы в кассеты, что уменьшает число вероятных комбинаций [58]. Это наблюдение позволило авторам предположить, что соматическая варибельность за счет точечных мутаций представляет собой более древний механизм разнообразия репертуара антител, нежели реаранжировка генных фрагментов.

Эволюция рецепторов BCR и TCR неразрывно связана с семейством МНС молекул, которое также возникло на уровне *Gnathostomata*. В отличие от рецепторов BCR и TCR, которые подвергаются диверсификации на протяжении жизни индивидуума, разнообразие комплекса МНС обеспечивается за счет полиморфизма и полигенности. Сравнительный геномный анализ продемонстрировал сложную структуру комплекса МНС у млекопитающих и относительно более простую у «немлекопитающих» животных, с предположительной протогишной структурой у акул [10]. В реализации своей функции МНС нуждаются в ассистенции молекул протеасомы (LMP2 и LMP7) и транспортера, ассоциированного с процессингом антигена (TAP1 и TAP2), которые расщепляют антиген на пептиды и доставляют их к МНС для презентации, соответственно. Гены этих молекул сцеплены между собой и входят в состав класса II региона МНС, в то время как в расширенный класс II входит еще один ключевой ген — TAPBP (TAP-присоединяющий протеин) [22]. Парадокс заключается в том, что гены, функционально связанные с МНС I, входят в состав региона класса II; это несоответствие объясняется сменой положения генов на уровне предка млекопитающих, так как у амфибии *Xenopus* единственный ген класса I находится между регионами класса II и класса III и тесно сцеплен, таким образом, с генами «процессинга и транспорта» [37]. Протеасомы беспозвоночных генерируют набор пептидов, по длине и структуре соответствующих основным лигандам МНС, что свидетельствует о появлении иммунокомпетентных пептидов намного раньше главного комплекса гистосовместимости в процессе филогенеза [49]. Помимо остальных генов, регион МНС I сцеплен с генами рецепторов натуральных киллеров, что служит примером коэволюции системы лигандов и рецепторов [64].

В ходе эволюции приобретенного иммунитета позвоночных произошел резкий прорыв, который ознаменовался появлением системы BCR-TCR-МНС молекул на уровне *Gnathostomata*. Как и прочие приобретения, эта система повлекла за собой определенные «побочные эффекты», к которым можно отнести аутоиммунные заболевания. Внезапное появление и относительно консервативное сохранение основных элементов у различных классов животных, вплоть до млекопитающих, свидетельствует о потенциальном наличии промежуточных форм, которые, возможно, не получили эволюционных преимуществ за счет преобладания негативных качеств системы (аутоагрессивность) над позитивными (таргетное уничтожение антигенов).

Таким образом, каждый механизм врожденного иммунитета животных нацелен на выявление широкого спектра инфекционных агентов, преимущественно прокариот и вирусов, их обезвреживание и элиминацию за счет развития воспалительной реакции. Основы приобретенного иммунитета были сформированы значительно позже и характеризуются конкретизацией цели, что дало возможность организмам приспосабливаться

Таблица 2

Особенности функционального состояния клеток врожденной иммунной системы в первый день жизни [33]

Иммуноциты	Стимулятор	Отклонение продукции протеина или экспрессии гена относительно клеток взрослых людей
Нейтрофилы	Пептидогликан	↑ CD11b, TNF-α, IL-8
Моноциты	CpG-ODN	Низкая экспрессия CD80 и HLA-DR, которая достигает уровня взрослых к трехмесячному возрасту
	Зимозан	Продукция IL-8, IL-6, IL1β, TNF-α, примерно, как у моноцитов взрослых людей ↓ IL-10
	LPS и R-848	Продукция IL-6 и TNF-α, примерно, как у моноцитов взрослых людей
	3M-003, R-848, 3M-002, ssRNA40	TLR-8 агонисты индуцируют устойчивую продукцию TNF-α и IL-12
Мононуклеарные клетки	LPS	↑ TNF-α, IL-6, IL-10
	Pam3CSK4, Poly I:C, LPS	↑ IL-6,
Макрофаги	LPS	↓ IL-6, MIP1α, MCP1
Дендритные клетки	Зимозан	↑ IL-6, ↓ IL-10
ДК моноцитарного происхождения	Зимозан	↑ IL-8, IL-10
	LPS/Poly I:C	↓ IL-12, IL12p35
мДК	R-848, 3M-003	↑ CD40
пДК	LPS/CpG	↑ CD80, HLA-DR
	LPS	↑ IL12p70, IFN-γ
	CpG, R-848	↓ IFNα/β
NK клетки	Poly I:C	Отсутствует продукция IFN-γ

к высоковирулентным патогенам. Большое значение в этом процессе имели размеры тела животных, которые позволили увеличить количество циркулирующих лимфоцитов, а вместе с ними и репертуар рецепторов, специфических в отношении многочисленных вариантов потенциально возможных антигенов.

3. Возрастные особенности врожденного иммунитета

Ребенок рождается с незрелой иммунной системой (табл. 2).

Созревание врожденной иммунной системы преимущественно происходит до школьного возраста, однако полная функциональная зрелость механизмов неспецифической защиты наступает после подросткового периода жизни.

Фагоцитарные и дендритные клетки

Нейтрофилы являются первой линией защиты от патогенных микроорганизмов. При рождении у ребенка отмечается преобладание количества нейтрофилов над лимфоцитами в периферической крови. Однако с возрастом соотношение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови ребенка меняется, и содержание данных лейкоцитарных популяций достигает значений, характерных для взрослых, лишь к препубертатному периоду. Известны два физиологических перекреста лейкоцитарной формулы, когда относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов примерно равно друг другу. Первый перекрест наблюдается на 4–6 день жизни, второй — на пятом году жизни. Подобные изменения могут быть обусловлены необходимостью увеличить абсолютное количество циркулирующих лимфоцитов при относительно небольших размерах тела, как это происходило в ходе эволюции.

Сравнительный анализ показал, что фагоцитирующие клетки новорожденных, в отличие от данных клеток взрослых, характеризуются суженным спектром функциональных возможностей. Нейтрофилы новорожденного, по сравнению с нейтрофилами взрослых людей, демонстрируют слабые бактерицидные способности, в том числе и сниженную продукцию АКМ, низкую реакцию на воспалительные стимулы, низкие адгезивные и хемотаксические свойства по отношению к эндотелиальным клеткам.

В то же время фагоцитарная способность нейтрофилов у новорожденных детей достигает активности, сопоставимой с нейтрофилами взрослых, уже на третий день после рождения [42]. Недостаточная потенция нейтрофилов наиболее демонстративна у недоношенных детей, у которых также наблюдается более низкое содержание IgG и комплемента в сыворотке крови. Сниженная активность опсонизации негативно сказывается на способности к поглощению патогенов путем фагоцитоза. У нейтрофилов новорожденных отмечается сниженный уровень экспрессии таких рецепторов миграции, как селектины и интегрины, что уменьшает их миграционный потенциал. Установлено, что адгезионная способность нейтрофилов новорожденных коррелирует с гестационным возрастом ребенка. Нейтрофилы новорожденных продуцируют относительно малые количества антимикробных белков. Отличительной чертой данных клеток в периоде новорожденности является сниженная экспрессия TLR4 и замедленное проведение внутриклеточных сигналов, ассоциируемых с активацией механизмов врожденного иммунитета, в результате чего цитокиновый ответ является менее манифестным, чем у детей старшего возраста. Нейтрофилы новорожденных после стимуляции рецепторов TLR1/2 продуцируют значительно больше IL-8, чем полиморфноядерные лейкоциты взрослых людей [33].

Показано, что для новорожденных детей характерен относительно повышенный уровень содержания IL-6, IL-10 в сочетании с относительно сниженным уровнем концентрации большинства провоспалительных цитокинов, компонентов комплемента, антимикробных пептидов [46].

При рождении у ребенка содержание моноцитов достоверно выше, чем у взрослых, за счет увеличения представительства субпопуляций CD14^{bright}CD16^{ve} и CD14⁺CD16⁺. Снижение содержания моноцитов отмечается на третьей неделе жизни. Моноциты пуповинной крови и периферической крови новорожденного характеризуются низким уровнем экспрессии HLA-DR, CD80, который постепенно повышается и к шести-, девятимесячному возрасту достигает значений взрослых людей [33]. Мононуклеары недоношенного ребенка демонстрируют устойчивую продукцию IL-10 в сочетании с относительно низким уровнем синтеза некоторых провоспалительных

Таблица 3

Сравнение содержания цитокинов, комплемента, антимикробных пептидов, иммуноглобулинов у доношенных и недоношенных новорожденных [46]

Молекула	Отличия новорожденных детей от взрослых людей	Отличия недоношенных от доношенных новорожденных детей
Цитокины		
IL-6	↑	↓
IL-10	↑	~
IL-12p70	↓	↓
IFN γ	↓	↓
TNF α	↓	↓
Компоненты комплемента		
C1q	↓	↓
C1r	↓	↓
C1s	↓	↓
C2	↓	↓
C3	↓	↓
C4	↓	↓
Фактор В	↓	↓
Фактор D	↓	↓
Пропердин	↓	↓
MBL	~	↓
MASP	~	↓
C5	↓	~
C6	↓	↓
C7	~	↓
C8	↓	↓
C9	↓	~
Антимикробные пептиды		
Лактоферрин	↓	↓
BPI	↓	↓
Кателицидин	↓	Не известно
α -дефензины	~	~
β -дефензин-2	↓	↓
Иммуноглобулины		
IgM	↓	↓
IgA	↓	↓
IgG	~	↓

тельных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β и IL12p70), что, вероятно, способствует повышенной восприимчивости к внутриклеточным инфекционным агентам (табл. 3). Пониженная продукция IL-1 β обусловлена недостаточной активностью NLRP3-инфламмосомы. Снижение возможностей продукции других провоспалительных цитокинов отчасти обусловлено относительной недостаточностью внутриклеточных медиаторов передачи сигналов TLR-ассоциированного возбуждения, в частности миелоидного фактора дифференцировки 88 (MyD88), интерферон-регуляторного фактора 5 (IRF5) и p38, активность синтеза которых высоко коррелирует с гестационным возрастом новорожденного. Ограниченная продукция цитокинов в ответ на инфекционный стимул сохраняется в течение нескольких лет. Так, относительно низкая продукция TNF и IL-6 моноцитами наблюдается в течение первых трех лет жизни, а IFN- γ и IL12 – практически до подросткового возраста. В то же время моноциты доношенных детей активно продуцируют высокие уровни IL6 и IL23, которые участвуют в дифференцировке Th17-клеток [43].

Показано, что стимулированные через возбуждение TLR4 фагоцитарные клетки третьего типа – миелоидные дендритные клетки (мДК) новорожденного – секретируют такие же количества провоспалительных цитокинов, индуцирующих Th17-ассоциированный иммунный ответ, как и дендритные клетки взрослых людей [43].

По сравнению с периферической кровью взрослых, в пуповинной крови содержится значительно меньше мДК, а на поверхности их цитоплазматической мембраны наблюдается значительно меньшая плотность представителя рецепторов HLA класса II, ко-стимулирующих молекул CD80 и CD86, чем на мембране мДК периферической крови взрослых людей. Представительство субпопуляций обоих типов ДК увеличивается с возрастом ребенка и удваивается примерно к пятилетнему возрасту. У детей с задержкой созревания ДК наблюдается более высокая частота острых инфекций нижних дыхательных путей [50].

Плазмоцитарные дендритные клетки (пДК) новорожденного секретируют, подобно взрослым, высокие концентрации интерферонов I типа (ИФН I) в ответ на стимуляцию TLR7 и TLR9. Тем не менее, секреция интерферонов α / β пДК новорожденных детей на инфицирование различными вирусами строго рестриктирована [33].

У детей раннего возраста реакция врожденной иммунной системы на инфицирование респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом является менее эффективной, чем у детей старшего возраста.

Натуральные киллеры

Натуральные киллеры обладают способностью обнаруживать и лизировать вирус-инфицированные клетки. Представительство NK-клеток в периферической крови у новорожденного ребенка в первые дни жизни находится на максимальном уровне, с течением жизни их субпопуляция уменьшается и достигает уровня взрослых примерно в пятилетнем возрасте. Несмотря на выраженное представительство NK-клеток у детей младшего возраста, функциональные возможности данных клеток значительно снижены. Цитолитическая функция NK-клеток плода увеличивается с гестационным возрастом, но к моменту рождения достигает лишь половины уровня активности данных клеток взрослых людей [35]. Ответная реакция NK-клеток регулируется рецепторами-ингибиторами, которые распознают молекулы HLA-A, B, C

и E, и, следовательно, способствуют аутоотолерантности. NK-клетки в раннем внутриутробном периоде жизни плода характеризуются реактогенностью по отношению к клеткам-мишеням, лишенным молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (таким как трофобласты), и подвержены иммуносупрессии трансформирующим фактором роста- β (TGF- β). NK-клетки новорожденных мало чувствительны к активации интерлейкинами IL-2 и IL-15 и секретируют ограниченное количество IFN- γ . Однако NK-клетки новорожденных, по сравнению со взрослыми людьми, имеют низкий порог активации, что обеспечивает их участие в противовирусной защите [14].

Система комплемента

Три независимых пути, активирующих систему комплемента, имеют решающее значение для организации иммунной защиты и развития воспаления. У новорожденных концентрации почти всех циркулирующих в сыворотке крови компонентов комплемента на 10–80% ниже, чем у взрослых, что сопровождается снижением биологической активности. После рождения наблюдается увеличение уровней некоторых сывороточных факторов комплемента, достигающих концентрации взрослых в течение месяца (например, фактора В), но повышение уровней других компонентов комплемента происходит более медленно [39]. В связи с тем, что дети имеют низкие концентрации иммуноглобулинов, эффекторная функция

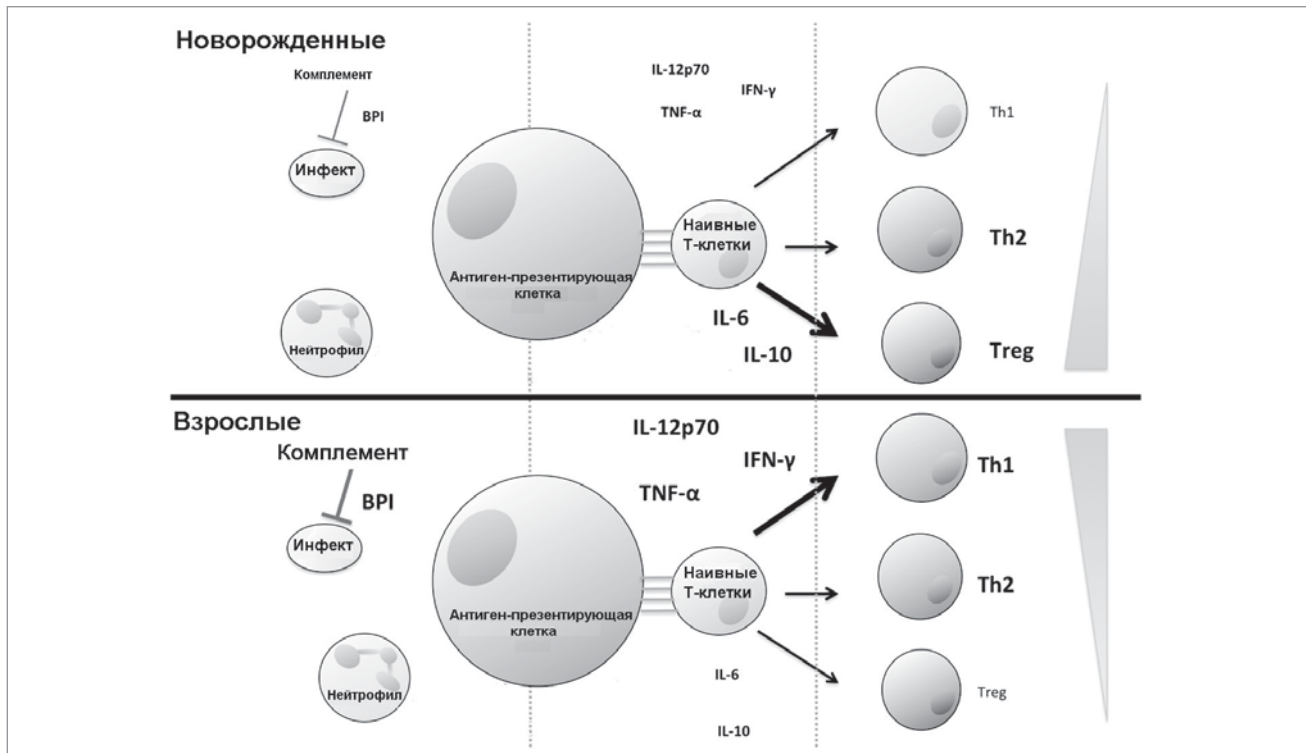


Рис. 2. Сравнение состояния иммунной системы новорожденных детей и взрослых [46]

комплемента зависит от альтернативного и лектин-связывающего путей активации, определяемых полисахаридами и эндотоксинами, что соответствует последовательности возникновения компонентов комплемента в филогенезе.

Таким образом, врожденный иммунитет новорожденного снижен, что является платой за толерантность к материнским антителам и способность игнорировать значительное количество различных влияний в течение внутриутробного развития. Относительно низкий уровень врожденного иммунного ответа делает новорожденного, в частности недоношенного, ребенка более восприимчивым к бактериальным и вирусным инфекциям.

Особенности адаптивного иммунитета

Зрелые единичные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки обнаруживаются в тимусе плода на 15-й неделе эмбрионального развития и в большом количестве в периферической крови задолго до рождения [21]. Тем не менее, неонатальные Т-клетки значительно отличаются от взрослых клеток, т.к. воздействие чужеродных антигенов на плод во внутриутробной жизни ограничивается, в основном, воздействием материнских аллоантигенов. Функции Т-клеток новорожденного отличаются от функций Т-клеток взрослого. Поскольку у плода наивные CD4⁺ Т-клетки активно реагируют на аллоантигены, часть из них, экспрессируя фактор транскрипции FOXP3⁺ TGF-β-зависимым образом, превращаются в регуляторные Т-клетки (Treg) [21] и, следовательно, активно способствуя развитию ауто толерантности. Периферические регуляторные клетки составляют около 3% от общего объема CD4⁺Т-клеток при рождении, и это относительное содержание сохраняется неизменным в течение длительного периода времени, придавая иммунному ответу раннего периода жизни противовоспалительный профиль (рис. 2) [29].

Активация Т-клеток чужеродными антигенами в конце внутриутробного периода или в периоде новорожденности сопровождается развитием Th2-ассоциирован-

ной реакции. У новорожденных и детей раннего возраста Th1- и CD8⁺ Т-клеточно-ассоциированные реакции, по сравнению с взрослыми людьми, характеризуются низким уровнем манифестации [8], что, вероятно, обуславливает повышенную заболеваемость инфекциями, вызванными вирусами, микобактериями туберкулеза и сальмонеллами. Таким образом, функционирование Т-клеточной системы иммунитета в периоде новорожденности характеризуется повышенной толерогенностью: снижением функций распознавания алло-антигенов и снижением уровня активности ответа на чужеродные антигены.

Активация В-клеток зависит от CD40:CD40L взаимодействия Т- и В-клеток. Сниженный уровень экспрессии CD40L и продукции лимфокинов может быть причиной транзиторного иммунодефицита, наблюдаемого у новорожденных детей [15]. Большинство разновидностей В-лимфоцитов демонстрируют зависимость своего развития от возраста: пул В-лимфоцитов периферической крови у новорожденных характеризуется преимущественно переходными и наивными В-клетками, а фракции переключенных и непереключенных В-клеток памяти прогрессивно увеличиваются с возрастом [53]. У новорожденных и детей возрастом до двух месяцев наблюдается сниженная частота соматических гипермутаций вариабельных участков В-клеточных рецепторов, что ограничивает способность к созреванию аффинитета антител [53]. Наконец, стромальные клетки костного мозга не способны продуцировать молекулярные сигналы для поддержания В-лимфоцитов в жизнеспособном состоянии и их дифференцировки в зрелые плазмочиты, так что уровень антител IgG снижается в течение нескольких месяцев после иммунизации, в отличие от детей старшего возраста и взрослых [52]. Следовательно, эффективность адаптивной иммунной системы в ответ на Т-зависимые антигены заметно ослаблена у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми.

В дополнение к обычным Т- и В-клеткам, которые распознают пептидные антигены в контексте классических молекул МНС, существуют популяции «врожденных лимфоцитов», к которым относятся $\gamma\delta$ -Т-клетки и В1-лимфоциты. Одной из особенностей $\gamma\delta$ -Т-клеток является то, что они распознают непептидные антигены небелковой природы (например, липиды), независимо от молекул МНС [28]. Данная субпопуляция клеток преимущественно локализуется интраэпителиально и может усиливать иммунный ответ, секретировав большие количества IFN- γ , тем самым компенсируя незрелость классического иммунного ответа Th1-типа и сниженную продукцию IgA у детей раннего возраста [31]. В1-клетки вместе с $\gamma\delta$ -Т-клетками впервые появляются в раннем эмбриональном периоде, а их функционирование не требует презентации антигена. В1-клетки спонтанно секретируют низкоаффинные IgM с широким диапазоном антигенной специфичности (в том числе к общим бактериальным полисахаридам), характеризуются низким числом реаранжировки генных фрагментов и служат в качестве первой линии обороны перитонеальной и плевральной полостей [28]. В1-клетки секретируют IL-10 и TGF- β , и тем самым обуславливают развитие Th2-ассоциированного ответа. У новорожденных В1-клетки составляют 40% всей популяции В-клеток периферической крови. Уровень содержания В1-клеток остается высоким в течение первых месяцев жизни [44].

Заключение

1. Постнатальное развитие иммунной системы представляет собой многоуровневый процесс асинхронно устанавливающихся механизмов, отражающих этапность эволюционного развития и определяющих резистентность организма к инфекционным агентам, эффективность элиминации патогенных микроорганизмов, манифестацию воспалительного процесса и возникновение специфического ответа на антигенную агрессию.

2. Отсутствие «опыта» у иммунной системы новорожденного ребенка обуславливает высокий риск развития инфекционного процесса, который характеризуется генерализованными реакциями. Однако некоторые субпопуляции иммуноцитов новорожденных обладают достаточной функциональной активностью, которая позволяет обеспечивать защиту организма от патогенов.

3. Развитие иммунной системы, стартуя от толерогенного состояния и склонности к Th2-ассоциированным реакциям, в постнатальном периоде жизни ребенка движется к функциональной иерархической организации, потенциальные возможности которой позволяют сохранять баланс между Th1- и Th2-ассоциированными реакциями.

4. При организации медико-профилактических мероприятий, особенно вакцинации, у детей различных периодов жизни необходимо учитывать возрастные особенности иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. A thymus candidate in lampreys / B. Bajoghli et al. // *Nature*. — 2011. — Vol. 470, №. 7332. — P. 90—94 (doi: 10.1038/nature09655).
2. An ancient lectin-dependent complement system in an ascidian: novel lectin isolated from the plasma of the solitary ascidian, *Halocynthia roretzi* / H. Sekine [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 2001. — Vol. 167, №. 8. — P. 4504—4510.
3. Antibacterial gene transfer across the tree of life / J. A. Metcalf et al. // *ELife*. — 2014. — Vol. 3. — P. e04266. (doi: 10.7554/eLife.04266).
4. Boehm T. Evolution of lymphoid tissues / T. Boehm, I. Hess, J. B. Swann // *Trends in immunology*. — 2012. — Vol. 33, №. 6. — P. 315—321 (doi: 10.1016/j.it.2012.02.005).
5. Broderick N. A. A common origin for immunity and digestion / N. A. Broderick // *Frontiers in immunology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 72 (doi: 10.3389/fimmu.2015.00072).
6. Carrillo-Bustamante P. Can selective MHC downregulation explain the specificity and genetic diversity of NK cell receptors? / P. Carrillo-Bustamante, C. Kesmir, R. J. de Boer // *Frontiers in immunology*. — 2015. — Vol. 6.
7. Carrillo-Bustamante P. The evolution of natural killer cell receptors / P. Carrillo-Bustamante, C. Kesmir, R. J. de Boer // *Immunogenetics*. — 2016. — Vol. 68, №. 1. — P. 3—18 (doi: 10.1007/s00251-015-0869-7).
8. CD4+ T cells from human neonates and infants are poised spontaneously to run a nonclassical IL-4 program / K. Hebel [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 2014. — № 192. — P. 5160—5170 (doi:10.4049/jimmunol.1302539).
9. Chuang T. H. Cloning and characterization of a sub-family of human toll-like receptors: hTLR7, hTLR8 and hTLR9 / T. H. Chuang, R. J. Ulevitch // *European cytokine network*. — 2000. — Vol. 11, №. 3. — P. 372—378.
10. Comparative genomic analysis of the MHC: the evolution of class I duplication blocks, diversity and complexity from shark to man / J. K. Kulski [et al.] // *Immunological reviews*. — 2002. — Vol. 190, №. 1. — P. 95—122.
11. Conversion of the thymus into a bipotent lymphoid organ by replacement of FOXP1 with its paralog, FOXP4 / J. B. Swann [et al.] // *Cell reports*. — 2014. — Vol. 8, №. 4. — P. 1184—1197 (doi: 10.1016/j.celrep.2014.07.017).
12. Davies B. Superoxide generation during phagocytosis by *Acanthamoeba castellanii*: similarities to the respiratory burst of immune phagocytes / B. Davies, L. S. Chatterings, S. W. Edwards // *Microbiology*. — 1991. — Vol. 137, №. 3. — P. 705—710.
13. Defining the origins of the NOD-like receptor system at the base of animal evolution / C. Lange [et al.] // *Molecular biology and evolution*. — 2011. — Vol. 28, №. 5. — P. 1687—1702 (doi: 10.1093/molbev/msq349).
14. Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells / M. A. Ivarsson [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. — 2013. — № 123. — P. 3889—3901 (doi:10.1172/JCI68989).
15. Diminished expression of CD40 ligand by activated neonatal T cells / S. Nonoyama [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. — 1995. — Vol. 95, №. 1. — P. 66.
16. Dooley H. Antibody repertoire development in cartilaginous fish / H. Dooley, M. F. Flajnik // *Developmental & Comparative Immunology*. — 2006. — Vol. 30, №. 1. — P. 43—56 (PMID: 16146649).
17. Evolution and diversification of lamprey antigen receptors: evidence for involvement of an AID-APOBEC family cytosine deaminase / I. B. Rogozin [et al.] // *Nature immunology*. — 2007. — Vol. 8, №. 6. — P. 647—656 (PMID: 17468760).
18. Evolution of genetic networks underlying the emergence of thymopoiesis in vertebrates / B. Bajoghli [et al.] // *Cell*. — 2009. — Vol. 138, №. 1. — P. 186—197 (doi: 10.1016/j.cell.2009.04.017).
19. Evolution of natural killer cell receptors: coexistence of functional Ly49 and KIR genes in baboons / D. L. Mager [et al.] //




- Current Biology. — 2001. — Vol. 11, №. 8. — P. 626—630 (PMID: 11369209).
20. Extramedullary haematopoiesis in the kidney / D. Ricci [et al.] // *Clinical kidney journal*. — 2012. — Vol. 5, №. 2. — P. 143—145.
 21. Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans / J. E. Mold [et al.] // *Science*. — 2010. — № 330. — P. 1695—1699 (doi:10.1126/science.1196509).
 22. Flajnik M. F. Comparative genomics of the MHC: glimpses into the evolution of the adaptive immune system / M. F. Flajnik, M. Kasahara // *Immunity*. — 2001. — Vol. 15, №. 3. — P. 351—362.
 23. Flajnik M. F. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures / M. F. Flajnik, M. Kasahara // *Nature Reviews Genetics*. — 2010. — Vol. 11, №. 1. — P. 47—59 (doi: 10.1038/nrg2703).
 24. Frank S. A. Immunology and Evolution of Infectious Disease / S. A. Frank. — Princeton University Press, 2002. — 349 p.
 25. Fugmann S. D. The origins of the Rag genes—from transposition to V(D)J recombination / S. D. Fugmann // *Seminars in immunology*. — Academic Press, 2010. — Vol. 22, №. 1. — P. 10—16 (doi: 10.1016/j.smim.2009.11.004).
 26. Fujita T. Evolution of the lectin-complement pathway and its role in innate immunity / T. Fujita // *Nature Reviews Immunology*. — 2002. — Vol. 2, №. 5. — P. 346—353 (PMID: 12033740).
 27. Ge Q. Evolution of thymus organogenesis / Q. Ge, Y. Zhao // *Developmental & Comparative Immunology*. — 2013. — Vol. 39, №. 1. — P. 85—90 (doi: 10.1016/j.dci.2012.01.002).
 28. Griffin D. O. A small CD11b+ human B1 cell subpopulation stimulates T cells and is expanded in lupus / D. O. Griffin, T. L. Rothstein // *The Journal of experimental medicine*. — 2011. — № 208. — P. 2591—2598 (doi:10.1084/jem.20110978).
 29. Human cord blood CD4+CD25hi regulatory T cells suppress prenatally acquired T cell responses to Plasmodium falciparum antigens / M. S. Mackroth [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 2011. — № 186. — P. 2780—2791 (doi:10.4049/jimmunol.1001188).
 30. Incidence of parathyroid glands located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism / N. Uno [et al.] // *World journal of surgery*. — 2008. — Vol. 32, №. 11. — P. 2516—2519 (doi: 10.1007/s00268-008-9739-x).
 31. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants / D. Gibbons [et al.] // *Nat. Med.* — 2014. — № 20. — P. 1206—1210 (doi:10.1038/nm.3670).
 32. Kawahara T. Molecular evolution of the reactive oxygen-generating NADPH oxidase (Nox/Duox) family of enzymes / T. Kawahara, M. T. Quinn, J. D. Lambeth // *BMC evolutionary biology*. — 2007. — Vol. 7, №. 1. — P. 109.
 33. Kumar K. M. Distinct mechanisms of the newborn innate immunity / K. M. Kumar, B. V. Bhat // *Immunol. Lett.* — 2016. — Mar 16. pii: S0165—2478(16)30034-7 (doi: 10.1016 /j.imlet.2016.03.009/).
 34. Lamprey lymphocyte-like cells express homologs of genes involved in immunologically relevant activities of mammalian lymphocytes / T. Uinuk-Ool [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2002. — Vol. 99, №. 22. — P. 14356—14361.
 35. Lee Y. C. Neonatal natural killer cell function: relevance to antiviral immune defense / Y. C. Lee, S. J. Lin // *Clin. Dev. Immunol.* — 2013. — 427696 (doi:10.1155/2013/427696).
 36. Leulier F. Toll-like receptors-taking an evolutionary approach / F. Leulier, B. Lemaitre // *Nature Reviews Genetics*. — 2008. — Vol. 9, №. 3. — P. 165—178 (doi: 10.1038/nrg2303).
 37. Major histocompatibility complex gene mapping in the amphibian *Xenopus* implies a primordial organization / Nonaka M. [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1997. — Vol. 94, №. 11. — P. 5789—5791.
 38. McCormack W. T. Avian B-cell development: generation of an immunoglobulin repertoire by gene conversion / W. T. McCormack, L. W. Tjoelker, C. B. Thompson // *Annual review of immunology*. — 1991. — Vol. 9, №. 1. — P. 219—241.
 39. McGreal E. P. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth / E. P. McGreal, K. Hearne, O. B. Spiller // *Immunobiology*. — 2012. — № 217. — P. 176—186 (doi:10.1016/j.imbio.2011.07.027).
 40. Metchnikoff E. Lectures on the comparative pathology of inflammation: delivered at the Pasteur Institute in 1891 / E. Metchnikoff. — Kegan Paul, Trench, Trubner, 1893.
 41. Mubmann R. Is *Xenopus* IgX an analog of IgA? / R. Mubmann, L. Du Pasquier, E. Hsu // *European journal of immunology*. — 1996. — Vol. 26, №. 12. — P. 2823—2830.
 42. Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny / C. Nussbaum [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — № 93. — P. 175—184.
 43. Ontogeny of myeloid cells / I. De Kleer, F. Willems, B. Lambrecht, S. Goriely // *Front. Immunol.* — 2014. — № 5. — P. 423 (doi:10.3389/fimmu.2014.00423).
 44. Ordering human CD34+CD10+CD19+ pre/pro-B-cell and CD19- common lymphoid progenitor stages in two pro-B-cell development pathways / E. Sanz [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2010. — № 107. — P. 5925—5930 (doi: 10.1073/pnas.0907942107).
 45. Origin and evolution of the RIG-I like RNA helicase gene family / J. Zou [et al.] // *BMC evolutionary biology*. — 2009. — Vol. 9, №. 1. — P. 1 (doi: 10.1186/1471—2148—9—85).
 46. Pettengill M. A. Soluble mediators regulating immunity in early life / M. A. Pettengill, S. D. van Haren, O. Levy // *Front Immunol.* — 2014. — Sep. 24. — №5. — P. 457 (doi: 10.3389/fimmu.2014.00457).
 47. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates / A. Filias [et al.] // *BMC Pediatr.* — 2011. — № 11. — P. 29 (doi: 10.1186/1471—2431—11—29).
 48. Phagocytosis of neonatal pathogens by peripheral blood neutrophils and monocytes from newborn preterm and term infants / A. Prosser [et al.] // *Pediatric research*. — 2013. — T. 74. — №. 5. — P. 503—510 (doi: 10.1038/pr.2013.145).
 49. Potential immunocompetence of proteolytic fragments produced by proteasomes before evolution of the vertebrate immune system / Niedermann G. [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. — 1997. — Vol. 186, №. 2. — P. 209—220.
 50. Preterm neonates display altered plasmacytoid dendritic cell function and morphology / S. S. Schuller [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — № 93. — P. 781—788 (doi: 10.1189/jlb.1011525).
 51. Primordial emergence of the recombination activating gene 1 (RAG1): sequence of the complete shark gene indicates homology to microbial integrases / R. M. Bernstein [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1996. — Vol. 93, №. 18. — P. 9454—9459.
 52. Reduced ability of neonatal and early-life bone marrow stromal cells to support plasmablast survival / M. Pihlgren [et al.] // *The Journal of Immunology*. — 2006. — № 176. — P. 165—172 (doi:10.4049/jimmunol.176.1.165).
 53. Reference values for B cell subpopulations from infancy to adulthood / H. Morbach [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. — 2010. — Vol. 162, №. 2. — P. 271—279 (doi: 10.1111/j.1365—2249.2010.04206.x).
 54. Simon A. K. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age / A. K. Simon, G. A. Hollander, A. McMichael // *Proc. R. Soc. B. — The Royal Society*, 2015. — Vol. 282, №. 1821. — P. 20143085 (doi: 10.1098/rspb.2014.3085).
 55. Slipka J. Evolution, development and involution of the thymus / J. Slipka, V. Pospisilova // *Folia microbiologica*. — 1998. — Vol. 43, №. 5. — P. 527—530.
 56. Smith L. C. Coelomocytes express SpBf, a homologue of factor B, the second component in the sea urchin complement system / L. C. Smith,

Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних компонентів



-  перешкоджає поширенню інфекції¹
-  зміцнює імунітет²
-  захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.
2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгону Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).

3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.С. №UA/6909/01/01 від 26.07.12. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 26.07.12.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

- C. S. Shih, S. G. Dachenhausen // The Journal of Immunology. — 1998. — Vol. 161, №. 12. — P. 6784—6793.
57. Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey / Z. Pancer [et al.] // Nature. — 2004. — Vol. 430, №. 6996. — P. 174—180.
58. Somatic variation precedes extensive diversification of germline sequences and combinatorial joining in the evolution of immunoglobulin heavy chain diversity / K. R. Hinds-Frey [et al.] // The Journal of experimental medicine. — 1993. — Vol. 178, №. 3. — P. 815—824.
59. The evolution of vertebrate Toll-like receptors / J. C. Roach [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2005. — Vol. 102, №. 27. — P. 9577—9582.
60. The genomic organization and evolution of the natural killer immunoglobulin-like receptor (KIR) gene cluster / A. M. Martin [et al.] // Immunogenetics. — 2000. — Vol. 51, №. 4—5. — P. 268—280.
61. The mammalian PYHIN gene family: phylogeny, evolution and expression / J. A. Cridland [et al.] // BMC evolutionary biology. — 2012. — Vol. 12, №. 1. — P. 140.
62. Ting J. P. Y. CATERPILLER: a novel gene family important in immunity, cell death, and diseases / J. P. Y. Ting, B. K. Davis // Annu. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 23. — P. 387—414.
63. Transcriptomic analysis supports similar functional roles for the two thymuses of the tammar wallaby / E. S. W. Wong [et al.] // BMC genomics. — 2011. — Vol. 12, №. 1. — P. 420 (doi: 10.1186/1471-2164-12-420).
64. Trowsdale J. Genetic and functional relationships between MHC and NK receptor genes / J. Trowsdale // Immunity. — 2001. — Vol. 15, №. 3. — P. 363—374.
65. Warr G. W. IgY: clues to the origins of modern antibodies / G. W. Warr, K. E. Magor, D. A. Higgins // Immunology today. — 1995. — Vol. 16, №. 8. — P. 392—398.

Еволюція і вікові особливості вродженої і адаптивної імунної системи

О.Є. Абатуров¹, О.О. Агафонова¹, Н.І. Абатурова², В.Л. Бабич¹

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

²КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня», Україна

У статті відображені основні принципи функціонування імунної системи. Дано уявлення про органи та клітини імунної системи, особливості вродженого та адаптивного імунітету. Показано вікові особливості еволюціонування імунної відповіді.

Ключові слова: імунітет, вроджений імунітет, адаптивний імунітет.

Evolution and age characteristics of the innate and adaptive immune system

A.E. Abaturov¹, E.A. Agafonova¹, N.I. Abaturova², V.L. Babich¹

¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine»

²PI «Dnipropetrovsk Oblast Children's Clinical Hospital», Ukraine

The article describes the basic principles of the immune systems' function. Its given notions of organs and cells of the immune system, especially native and adaptive immunity. The article presents the evolution of age-related features of the immune response.

Key words: immunity, native immunity, adaptive immunity.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел. (+38056) 725-06-09.

Агафонова Елена Александровна — к.мед.н., доц. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел./факс: (+38056) 725-06-09.

Абатурова Н.И. — КУ «Днепропетровская областная детская клиническая больница». Адрес: г. Днепропетровск, ул. Космическая, 13; тел. (+38056) 713-63-06

Бабич Вероника Леонидовна — ассистент каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Адрес: г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел./факс: (+38056) 725-06-09.

Статья поступила в редакцию 05.04.2016 г.