

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
IMMUNE REACTION CLASSIFICATION

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
РЕАКЦИЯХ И КЛАССИФИКАЦИЯ EAACI2023**

Топтыгина А. П. ^{1,2}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора

² ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
IMMUNE REACTION CLASSIFICATION

**MODERN UNDERSTANDING OF IMMUNOLOGICAL REACTION AND
CLASSIFICATION EAACI2023**

Тоptygina A. P. ^{a, b}

^a G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology,
Moscow, Russia

^b Lomonosov Moscow State University

Резюме

В 1968 г. Coombs P.R. и Gell P.G. предложили классификацию аллергических заболеваний на основе имевшихся на тот момент знаний иммунологии. Было выделено 4 типа реакций: тип I - немедленный (IgE-опосредованный), тип II - цитотоксический (опосредованный антителами и Fc-рецепторами клеток), тип III - опосредованный иммунными комплексами и тип IV - замедленного типа (Т-клеточно-опосредованный). Оказалось, что классификация включает патогенез не только аллергических, но также и аутоиммунных, инфекционных и паразитарных заболеваний. Бурное развитие иммунологии в конце XX и начале нынешнего века выявило много новых закономерностей, потребовавших обновления классификации. В 2023 г Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (EAACI) предложила свою классификацию. В нее были включены 3 первых типа из классификации Coombs P.R. и Gell P.G., IV тип клеточноопосредованных реакций был разбит на 3 подтипа: IVa тип – T1 (по типу Th1), IVb – T2 (по типу Th2), IVc – T3 (по типу Th17). Кроме того, были добавлены еще 3 типа: V тип – с нарушением эпителиальных барьеров, VI тип метаболически-индуцированная иммунная дисрегуляция и VII – прямой воспалительный ответ на химические вещества. К сожалению, классификация EAACI2023 не дает целостной картины. Она не имеет единого принципа классификации: то опирается на патогенетические, то на этиологические, то на структурные моменты. Но самый главный недостаток данной классификации связан с тем, что авторы продолжают рассматривать аллергические заболевания, как обособленную область, тогда как ничего особенного в них нет. На самом деле нет ни одного механизма аллергических заболеваний, которые хоть чем-то отличались от иммунологических механизмов. Более того, все эти механизмы сформировались в процессе эволюции как защитные механизмы, а вовсе не как патологические. В настоящей статье проанализированы современные представления о работе иммунной системы, на основании которых выделено 6 типов иммунных реакций и 5 уровней их реализации. Кроме того, рассмотрены 5 типов эффекторных механизмов иммунных реакций, образующих сложную многоуровневую сеть иммунной защиты. Обсуждается необходимость знания иммунологии врачами любой специальности для адекватного использования иммунодиагностики и иммунотерапии биоинженерными препаратами.

Ключевые слова: классификация, гиперчувствительность, аллергия, иммунные реакции, толерантность.

Abstract

In 1968, Coombs P.R. and Gell P.G. proposed a classification of allergic diseases based on the then available knowledge of immunology. Four types of reactions were identified: type I - immediate (IgE-mediated), type II - cytotoxic (mediated by antibodies and Fc-receptors of cells), type III - mediated by immune complexes and type IV - delayed type (T-cell-mediated). It turned out that the classification includes the pathogenesis of not only allergic, but also autoimmune, infectious and parasitic diseases. The rapid development of immunology at the end of the twentieth and beginning of this century revealed many new patterns that required updating the classification. In 2023, the European Association of Allergists and Clinical Immunologists (EAACI) proposed its own classification. It included the first 3 types from the Coombs P.R. and Gell P.G. classification, type IV cell-mediated reactions were divided into 3 subtypes: type IVa - T1 (type Th1), IVb - T2 (type Th2), IVc - T3 (type Th17). In addition, 3 more types were added: type V - with a violation of epithelial barriers, type VI metabolically induced immune dysregulation and VII - a direct inflammatory response to chemicals. Unfortunately, the EAACI2023 classification does not give a complete picture. It does not have a single classification principle: it relies on pathogenetic, etiological, or structural aspects. But the main drawback of this classification is that the authors continue to consider allergic diseases as a separate area, while there is nothing special about them. In fact, there is not a single mechanism of allergic diseases that are at least somehow different from immunological mechanisms. Moreover, all these mechanisms were formed in the process of evolution as protective mechanisms, and not at all as pathological ones. This article analyzes modern concepts of the immune system, based on which 6 types of immune reactions and 5 levels of their implementation are identified. In addition, 5 types of effector mechanisms of immune reactions are considered, forming a complex multi-level network of immune protection. The need for knowledge of immunology by doctors of any specialty for adequate use of immunodiagnostics and immunotherapy with bioengineered drugs is discussed.

Keywords: Classification, hypersensitivity, allergy, immune reaction, tolerance .

1 Введение

За прошедшие 100 лет аллергия превратилась из редко встречающегося в повсеместно распространенное заболевание. Классификация аллергических заболеваний складывалась эмпирически на основе описания симптомов заболевания. Знания об иммунитете в первой половине XX века были еще недостаточны, чтобы стать основой такой классификации. Аллергологи того времени полагали, что аллергия опосредуется особыми веществами – реагинами, и достаточно собрать подробный анамнез, ну, в крайнем случае, поставить кожные пробы, и диагноз ясен. В 1968 Coombs P.R. и Gell P.G. совершили настоящий переворот, представив свою классификацию заболеваний на основе накопившихся к тому времени знаний об иммунитете. [6]. Было выделено 4 типа реакций: тип I - немедленный (IgE-опосредованный), тип II - цитотоксический (опосредованный антителами и Fc-рецепторами клеток), тип III - опосредованный иммунными комплексами и тип IV - замедленного типа (Т-клеточно-опосредованный). Вскоре стало понятно, что предложенная классификация включает патогенез не только аллергических, но также и аутоиммунных, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Бурное развитие иммунологии во второй половине XX и первой четверти XXI века определило необходимость пересмотра классификации Coombs P.R. и Gell P.G. Так в самом начале XXI века группа S.G. Johansson модифицировала классификацию. Гиперчувствительность была разделена на аллергическую гиперчувствительность и неаллергическую (иммунологические механизмы исключены в этой группе). Аллергическая гиперчувствительность была разделена на IgE-опосредованную и не IgE-опосредованную. IgE-опосредованная гиперчувствительность включала атопию и неатопические реакции (на яд жалящих насекомых, гельмитозы, реакции на лекарства и др.). Не IgE-опосредованные заболевания включали Т-зависимые (контактный дерматит, целиакию), эозинофильные патологии (гастроэнтеропатии), IgG-зависимую патологию (аллергический альвеолит) и др. [7]. Примерно в это же время W.J. Pichler с коллегами предложил разделить реакции IV типа на основе включенных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, цитокинов и хемокинов. Они выделили IVa тип – преимущественная активация моноцитов и макрофагов (туберкулиновая и гранулемная реакция), IVb тип – активация эозинофилов и Th2 лимфоцитов, IVc тип – цитотоксические функции CD8+ лимфоцитов и IVd тип – преимущественная активация нейтрофилов [9].

Однако дальнейшие исследования в области иммунологии привели к появлению следующей модификации классификации (EAACI2023). В результате было предложено выделять 3 типа антителозависимых реакций: Тип I – IgE-зависимые, Тип II – цитотоксические (IgM- IgG- зависимые), Тип III – иммунокомплексные, что соответствует 3 первым типам реакций Coombs P.R. и Gell P.G. В качестве добавления были перечислены клетки, участвующие в реализации этих типов реакций. IV тип

45 клеточноопосредованных реакций был разбит на 3 подтипа: IVa тип – T1 (по
46 типу Th1), IVb – T2 (по типу Th2), IVc – T3 (по типу Th17). Кроме того, были
47 добавлены еще 3 типа: V тип – с нарушением эпителиальных барьеров, VI тип
48 метаболически-индуцированная иммунная дисрегуляция и VII – прямой
49 воспалительный ответ на химические вещества [8].

50 Помимо неуклюжей громоздкости данной классификации, вызванной
51 желанием скрестить старую классификацию с новыми знаниями об
52 иммунитете, возникает сомнение в понимании сути иммунологических
53 процессов, на которых базируется классификации. Например, реакции I типа
54 (IgE-зависимые) ничем не отличаются от типа IVb (Th2-зависимые) абсолютно
55 те же клетки, те же цитокины и хемокины. Th2 вовлечены в переключение В-
56 клеточного ответа на синтез IgE-антител, при этом антительный ответ
57 управляется в первую очередь Т-фолликулярными хелперами (Tfh), о которых
58 вообще ничего не говорится. Нарушение эпителиальных барьеров (V тип) не
59 существует отдельно, оно является стартом для многих заболеваний, клетки,
60 цитокины и хемокины все те же самые, нет ничего особенного, присущего
61 данному типу. Тот факт, что эпителиальные клетки вовлечены в различные
62 иммунные реакции, лишь свидетельствует о том, что эти клетки следует
63 рассматривать как иммунокомпетентные, а не выделять в какой-то отдельный
64 тип реакций. Нарушение метаболизма (VI тип), несомненно, влияет на
65 активности иммунных реакций, но нет ни одного цитокина, хемокина или
66 клетки, которые бы были типичны для метаболических нарушений. Что же
67 касается VII типа реакций, то это вообще не аллергия и не иммунитет, это
68 нежелательные явления, возникающие при приеме определенной группы
69 препаратов, не имеющие иммунологических механизмов (ранее это
70 называлось псевдоаллергия).

71 Но самый главный недостаток данной классификации связан с тем, что
72 авторы продолжают рассматривать аллергические заболевания, как
73 обособленную область, тогда как ничего особенного в них нет. На самом деле
74 нет ни одного механизма аллергических заболеваний, которые хоть чем-то
75 отличались от иммунологических механизмов. Более того, все эти механизмы
76 сформировались в процессе эволюции как защитные механизмы, а вовсе не
77 как патологические.

78 Ключевым свойством иммунной системы в гомеостатических условиях
79 является толерантность. Так толерантность к антигенам нормальной
80 микробиоты позволяет макроорганизму поддерживать ее состав и выживать в
81 агрессивном мире микроорганизмов. Толерантность к антигенам пищи и
82 окружающей среды позволяет не умереть от голода и мирно существовать в
83 этой окружающей среде. Толерантность к собственным антигенам позволяет
84 избегать повреждения органов и тканей и контролировать формирование
85 новообразований. Срыв толерантности в сторону ее усиления приводит к
86 хронизации инфекций или формированию опухолей, а в сторону ее
87 ослабления - к аллергии или аутоиммунным заболеваниям. Ключевыми

88 клетками, обеспечивающими толерантность, являются Т- и В-регуляторные
89 клетки (Treg, Breg), хотя и не только они.

90 Иммунная система постоянно находится в работе, иммунокомпетентные
91 клетки постоянно распознают какие-то антигены, оценивают их чужеродность
92 и опасность для организма и реагируют в соответствии с этой оценкой. Это не
93 обязательно состояние здоровья, ведь если человек столкнулся, например, с
94 вирусом гриппа, заболел, а потом выздоровел – это нормальная работа
95 иммунной системы. Иными словами, не только поддержание гомеостаза, но и
96 заболевание с последующим выздоровлением – это нормальная повседневная
97 работа иммунитета (см. рисунок 1). На самом деле, вся иммунопатология
98 связана либо с излишней активацией иммунной системы (например,
99 септический шок или цитокиновый шторм), или, наоборот, с излишним
100 подавлением иммунитета (хронические инфекции, онкологические
101 заболевания). Вторая причина – «сбой прицела» иммунитета:
102 иммунокомпетентные клетки начинают воспринимать как чужеродные
103 собственные антигены (аутоиммунитет) или безвредные антигены пищи и
104 окружающей среды, тогда как никакой опасности для организма в пыльце
105 растений или в шерсти котенка, а тем более продуктах питания, нет (аллергия).
106 Аллергические реакции и происходящие из них аллергические заболевания
107 не являются чем-то обособленным, это лишь одно из проявлений нарушения
108 слаженной работы иммунной системы. В связи с этим, хочу подчеркнуть, что,
109 на мой взгляд, термин гиперчувствительность, обычно отождествляемый с
110 аллергией, не вполне соответствует изначальному смыслу, который
111 сформулировали Coombs P.R. и Gell P.G., а именно: нежелательная,
112 неприятная или повреждающая реакция, возникающая в результате
113 чрезмерной реакции адаптивного иммунного ответа. Следовательно, понятие
114 гиперчувствительность включает не только аллергию, но и все аутоиммунные
115 заболевания, септический шок, цитокиновый шторм и т.д. Поэтому идея
116 отдельной классификации типов аллергических реакций порочна в своей сути,
117 т.к. все они – часть иммунологических реакций и невозможно их разделить.
118 Так, казалось бы, характерный для аллергии Th2 тип иммунного ответа с
119 вовлечением эозинофилов, базофилов, тучных клеток и IgE – это нормальный
120 противопаразитарный ответ, но направленный против безвредных антигенов
121 окружающей среды или пищи («сбой прицела»), а не какая-то особенная, чисто
122 аллергическая реакция).

123 Следует отметить, что появление классификации EAACI2023 вызвало
124 ощущение дискомфорта и желание поправить ее недостатки, как-то
125 переосмыслить, переформатировать у различных групп ученых [1,12].
126 Признавая сам факт необходимости изменения классификации Coombs P.R.
127 и Gell P.G., авторы пытаются что-то иначе интерпретировать, внести
128 дополнения. Например, указывают, что реакции иммунной системы имеют
129 определенную последовательность, выделяя 3 стадии: начальную стадию
130 распознавания и оценки антигена, протекающую преимущественно в
131 барьерных тканях, центральную стадию индукции иммунного ответа во

132 вторичных лимфоидных органах и эффекторную стадию, протекающую в
133 периферических органах и, зачастую, в тех же барьерных тканях. При этом на
134 всех трех стадиях развиваются все те же реакции иммунного ответа, который
135 так старательно разведены авторами классификации EAACI2023 по разным
136 типам [12]. Понятно, что багаж знаний о работе иммунной системы достаточно
137 велик, что затрудняет воплощение идеи создать единую систематизацию,
138 включающую абсолютно всю информацию об иммунитете. С другой стороны,
139 человеческий разум так устроен, что классификация просто необходима для
140 анализа и встраивания новых данных в существующие концепции.
141 Попытаемся разобраться с этим.

142 Исходя из современных представлений о работе иммунной системы,
143 знаний о субпопуляциях иммунокомпетентных клеток и продуцируемых ими
144 гуморальных факторах, следует выделить 6 типов иммунных реакций
145 (Таблица 1). Это реакции по типу Th1, основным цитокином-маркером
146 которого является интерферон-гамма (IFN- γ), в классификации EAACI2023
147 этот тип назван T1, не будем возражать, хотя, как увидим чуть позже, далеко
148 не только T-клетки участвуют в этом типе реакций. Следующий тип реакций
149 – Th2 (T2) с цитокином-маркером интерлейкином (IL-4), затем тип Th17 (T3)
150 с цитокином-маркером IL-17. Отдельно следует выделить гуморальный тип
151 реакций, хотя понятно, что все гуморальные факторы синтезируются
152 клетками. Особняком стоит цитотоксический тип иммунных реакций и,
153 наконец, дисрегуляторный тип, если смотреть с точки зрения патологии.

154 Кроме того, я выделила 5 уровней клеток и гуморальных факторов,
155 участвующих в непосредственной защите макроорганизма. Первый уровень –
156 это клетки и факторы, которые либо не принято относить к
157 иммунокомпетентным, либо относят к «неспецифическим» защитным
158 факторам. В последние годы иммунологи поняли, что сильно недооценивали
159 роль эпителиальных клеток в индукции иммунных ответов. Эти клетки сами
160 продуцируют некоторые факторы защиты врожденного иммунитета,
161 например, хорошо известные антимикробные пептиды и т.п., кроме того,
162 эпителиальные клетки имеют Toll-рецепторы и распознают патогены и
163 продуцируют сигнальные цитокины, хемокины и алармины, посылающие
164 самые первые сигналы о вторжении патогена [10]. Поэтому эпителиальные
165 клетки следует рассматривать как иммунные и не следует выделять для них
166 отдельный тип реакций (Тип V в классификации EAACI2023). Но оказалось,
167 что помимо эпителиальных клеток, многие другие клетки организма, казалось
168 бы, не иммунные, играют важную роль в защите организма, продуцируя
169 различные гуморальные защитные факторы и сигнальные молекулы, в эту
170 группу следует отнести гепатоциты, адипоциты, фибробласты, клетки
171 эндотелия, клетки нервной и эндокринной системы и т.п. Эти клетки способны
172 считывать сигналы цитокинов и сами способны синтезировать некоторые
173 цитокины и хемокины, организующие работу клеток иммунной системы.
174 Сюда же следует отнести «неспецифические» гуморальные факторы, такие
175 как пентраксины, C-реактивный белок, орозомукоид, антимикробные пептиды

176 и т.п., которые также вовлечены в защитные реакции организма. Эти клетки и
177 факторы трудно разделить по различным типам иммунного ответа, это наиболее
178 древние способы защиты, возникшие, когда иммунная система еще не
179 сформировалась.

180 Первыми иммунокомпетентными клетками, возникшими в процессе
181 эволюции, были фагоцитирующие, преимущественно миелоидные клетки. К
182 T1 типу следует отнести макрофаги (Мф) 1 типа, поскольку их индуцирует
183 IFN- γ , к T2 – эозинофилы, базофилы и тучные клетки (IL-4), к T3 –
184 нейтрофилы, так как их регулирует IL-17. К гуморальному типу я отнесла
185 систему комплемента. Тут есть некоторая натяжка, поскольку компоненты
186 комплемента синтезируются в печени, но реакции комплемента сопряжены с
187 функциями иммунокомпетентных клеток, поэтому я повысила его уровень. К
188 цитотоксическим реакциям миелоидных клеток следует отнести способность
189 нейтрофилов и эозинофилов формировать внеклеточные ловушки: смесь
190 нуклеиновых кислот и эффекторных молекул, которые клетки выбрасывают в
191 сторону патогенов, уничтожая таким броском скопление бактерий или
192 паразитов. К дисрегуляторному типу я отнесла Мф 2 типа и миелоидные
193 супрессорные клетки (MDSC). В целом – это регуляторные субпопуляции,
194 однако при чрезмерной активации показана их патогенетическая роль при
195 некоторых иммунопатологиях.

196 Следующий эволюционный уровень лимфоидные клетки врожденного
197 иммунитета. Это уже лимфоциты, но они не имеют еще T- (TCR) и B-
198 клеточных рецепторов (BCR), как у классических лимфоцитов. Распознавание
199 патогенов происходит за счет Toll-рецепторов и цитокиновых рецепторов. Эти
200 лимфоциты еще не T и не B, поэтому мне не нравится обозначение типов
201 реакций как T1, T2 и T3. Тем не менее, в тип T1 следует отнести ILC1-клетки
202 (синтезируют IFN- γ), в T2 – ILC2, которые синтезируют много IL-5, IL-13 и
203 немного IL-4, а в T3 – ILC3, синтезируют IL-17 и IL-22 [4]. К гуморальному
204 типу я отнесла реакции B1a-клеток. Тут тоже есть небольшая натяжка, так как
205 у этих клеток уже есть примитивный BCR, они синтезируют натуральные
206 антитела, которые не подвергаются созреванию аффинитета, не нуждаются в
207 зародышевых центрах и вовлечены в гомеостаз организма, но могут, за счет
208 полиреактивности, проявлять протективную функцию. К цитотоксическому
209 типу следует отнести натуральные киллеры (NK), их функции хорошо
210 описаны и изучены. К дисрегуляторному типу следует отнести ILC10. Это
211 регуляторная субпопуляция лимфоцитов врожденного иммунитета,
212 синтезирующая IL-10, нарушение активности которой может участвовать в
213 развитии иммунопатологии.

214 Более высокий уровень занимают лимфоциты врожденно-подобного
215 иммунитета. Это субпопуляции лимфоцитов, имеющие инвариантные или
216 маловариантные TCR и BCR. Они представлены наиболее древними
217 вариантами этих молекул. К T1 типу следует отнести $\gamma\delta$ -T клетки, несущие
218 древний вариант TCR, состоящий не из $\alpha\beta$ -цепей, а из их более ранних
219 предшественников $\gamma\delta$ -цепей. Также сюда следует отнести субпопуляцию

220 лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы NK и инвариантные TCR (iNKT-1).
221 Эти TCR представлены древнейшими композициями $\alpha\beta$ -цепей, способными
222 распознавать липидные и гликолипидные антигены, представленные не в
223 молекуле главного комплекса тканевой совместимости (MHC), а в
224 родственной, более древней молекуле CD1. Также в этот тип следует отнести
225 мукозо-ассоциированные инвариантные T-клетки (MAIT), имеющие другой
226 древний вариант $\alpha\beta$ -TCR, способный распознавать метаболиты витаминов
227 группы B, которые синтезируют многие микроорганизмы. Все эти
228 субпопуляции объединяет свойство продуцировать IFN- γ . К T2 типу нужно
229 отнести iNKT-2, синтезирующие IL-4. К T3 типу – субпопуляции $\gamma\delta$ -T клеток,
230 iNKT-3 (17) и MAIT, синтезирующие IL-17. К гуморальному типу относятся
231 В-клетки маргинальной зоны и B1b, имеющие маловариантные BCR,
232 способные, в частности, синтезировать антитела к липидам и гликолипидам.
233 При этом в качестве хелперов выступает особая субпопуляция iNKT. К
234 цитотоксическому типу нужно отнести цитотоксические субпопуляции iNKT,
235 MAIT и $\gamma\delta$ -T клеток. Дисрегуляторный тип на данном уровне представляют
236 NKT II типа и некоторые субпопуляции Breg [5].

237 Высший уровень иммунных реакций представляют клетки адаптивного
238 иммунитета. Про них достаточно хорошо известно, что к T1 типу относятся
239 CD4⁺ Th1, CD8⁺ Tc1 и В-эффекторы (Be1), способные синтезировать IFN- γ . К
240 T2 типу следует отнести CD4⁺ Th2, CD8⁺ Tc2 и Be2, синтезирующие IL-4 [3].
241 Хочу еще раз обратить внимание, на то, что не только T-клетки относятся к
242 этим типам, поэтому не верно обозначать их буквой T. К T3 типу относятся
243 CD4⁺ Th17 и CD8⁺ Tc3. К гуморальному типу T-фолликулярные хелперы (Tfh)
244 и B2-клетки, способные к соматическим гипермутациям в зародышевых
245 центрах, производящие высокоаффинные антитела [2]. К цитотоксическому
246 типу относятся CD8⁺ цитотоксические T-клетки, к дисрегуляторному – Treg и
247 Breg [3].

248 Анализируя таблицу 1, становится понятным, что любая реакция
249 иммунной системы является многоуровневой и многокомпонентной. Только
250 сбалансированные реакции клеток и факторов иммунной системы позволяют
251 эффективно и безопасно для организма решать различные проблемы
252 взаимоотношений с внешним миром. Сбой такого баланса чреват развитием
253 различной иммунопатологии.

254 Несмотря на такую разветвленную структуру компонентов иммунной
255 системы, существует всего 5 типов эффекторных механизмов иммунных
256 реакций (таблица 2): 2 гуморальных и 3 клеточных. Однако между ними
257 существуют тесные взаимодействия, превращающие их в глубоко
258 эшелонированную систему защиты.

259 Первый тип гуморальных эффекторных механизмов – цитолитический,
260 представителями которого являются антимикробные пептиды и комплемент,
261 у последнего имеются 3 способа активации лектиновый, альтернативный и
262 классический). Независимо от состава молекул, в конечном итоге
263 формируются поры в мембране или клеточной стенке патогена, в которые из-

264 за разницы в ионном составе внутри и снаружи клеток устремляется вода, в
265 результате такая клетка просто лопаются. Второй гуморальный тип
266 эффекторных реакций – действие антител. Антитела способны блокировать
267 поверхностные молекулы вирусов и бактерий, препятствуя их прикреплению
268 к клеткам макроорганизма, а также нейтрализовать токсины, выделяемые
269 патогенами. Кроме того, фиксация антитела на поверхности клеток
270 индуцирует активацию комплемента по классическому типу. С растворимыми
271 антигенами антитела формируют иммунные комплексы также активирующие
272 систему комплемента и фагоцитоз. Кроме того, антитела могут
273 опсонизировать патогены, что важно для связи с клеточными реакциями.
274 Фагоцитоз – наиболее древний из клеточных механизмов иммунитета. Этим
275 типом защиты обладают моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные
276 клетки (DC). При этом у последних фагоцитоз выражен слабее, чем у первых
277 двух, зато DC являются главными антигенпрезентирующими клетками,
278 запускающими активацию клеток адаптивного иммунитета. Макрофаги и
279 нейтрофилы имеют специализированные Fc-рецепторы, позволяющие им
280 захватывать опсонизированные антителами патогены и успешно их
281 фагоцитировать (антитело-зависимый фагоцитоз). Кроме того, макрофаги и
282 нейтрофилы поглощают иммунные комплексы и остатки мертвых клеток
283 после работы комплемента и антимикробных пептидов. Здесь мы видим
284 формирование поперечных связей между гуморальными и клеточными
285 эффекторными реакциями иммунитета. Следующий тип клеточных реакций –
286 цитотоксический. Он может быть запущен за счет контакта молекул,
287 например, Fas-FasL, или за счет формирования цитотоксического синапса при
288 участии молекул перфорины, гранзимов и т.п. Этим типом защиты владеют
289 NK, CD8⁺ цитотоксические лимфоциты, iNKT, MAIT и $\gamma\delta$ -T клетки. Эти
290 клетки также имеют Fc-рецепторы и могут фиксировать опсонизированные
291 антителами клетки и осуществлять антитело-зависимую цитотоксичность.
292 Распознавая иммунные комплексы, фиксированные на тканях организма,
293 например, на базальной мембране клубочков почек, эти клетки могут, к
294 сожалению, атаковать собственные ткани организма. Последний тип
295 эффекторных реакций – экзоцитоз. Этот тип реакции необходим для борьбы с
296 многоклеточными паразитами. Из-за больших по отношению к отдельным
297 клеткам иммунной системы размеров, их невозможно фагоцитировать.
298 Паразиты часто хорошо защищены снаружи, их не возьмешь ни
299 комплементом, ни цитотоксической реакцией. Экзоцитоз, то есть выброс
300 биологически активных веществ на паразита, позволяет нарушить его
301 движения, метаболизм и напрямую атаковать. Этим механизмом вооружены
302 эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Практически все, что мы знаем о
303 механизмах аллергии – это механизмы противопаразитарной защиты. Эти
304 клетки имеют Fc-рецепторы для IgE, которые организуют защиту от
305 паразитов, а при «сбое прицела» с паразита на безвредные антигены
306 окружающей среды – аллергические реакции. Кроме того, в экстренных
307 случаях, когда патогенов слишком много, нейтрофилы и эозинофилы могут

308 выбрасывать внеклеточные ловушки, что также является вариантом реакции
309 экзоцитоза, а гиперактивированные макрофаги способны выбрасывать
310 содержимое своих гранул, которые обычно используют для завершения
311 фагоцитоза, во вне, уничтожая большое количество патогенов, но и повреждая
312 собственные окружающие ткани. Это уже крайний случай войны не на жизнь,
313 а на смерть.

314 Таким образом, из всего вышесказанного становится очевидным, что
315 иммунная система имеет сложную, многоуровневую организацию и
316 разветвленную сеть реакций. С одной стороны, классификация Coombs P.R.
317 и Gell P.G. устарела, накопленные знания о структуре и функциях иммунной
318 системы требуют нового подхода. К сожалению, классификация EAACI2023
319 не дает целостной картины. Она не имеет единого принципа классификации:
320 то опирается на патогенетические, то на этиологические, то на структурные
321 моменты. Это не позволяет оценить ту или иную патологию в единстве
322 функций организма. С другой стороны, накопилось много клинических
323 знаний, свидетельствующих о том, что далеко не всякая аллергия IgE-
324 зависима, и даже Th2-зависима. Существуют различные эндотипы той же
325 бронхиальной астмы. В то же время, существуют патологии, клинически очень
326 похожие на аллергию, но имеющие совсем другую этиологию и патогенез,
327 значит, требующие иной терапии. Активное развитие биотехнологий, широкое
328 внедрение в ряд фармпрепаратов моноклональных антител, узконаправленных
329 против конкретных молекул иммунной системы, позволило активно
330 вмешиваться в регуляцию иммунных ответов. В то же время применение таких
331 препаратов требует четкого выделения ведущего патогенетического звена не
332 просто в какой-то патологии, а в конкретном ее воплощении у конкретного
333 пациента. Не просто так все время поднимаются вопросы о
334 персонализированной медицине. Клиницисты знают, что наличие IgE-антител
335 к какому-то аллергену еще не означает, что у человека аллергия. Существуют
336 множество разноуровневых факторов, способствующих или тормозящих
337 развитие патологии, предпринимаются усилия по поиску биомаркеров,
338 позволяющих прогнозировать тот или иной вариант развития иммунного
339 ответа [11]. На современном этапе развития медицины критически важными и
340 совершенно необходимыми для врачей любой специальности являются
341 глубокие, систематические знания иммунологии. Также крайне необходимой
342 является доступность широкого спектра иммунологических анализов,
343 позволяющих выявить ключевое звено в патогенезе заболевания у
344 конкретного больного. Только в этом случае применение современных
345 биоинженерных лекарственных препаратов, узконаправленных на именно это
346 патогенетическое звено будет эффективно и безвредно помогать пациенту. Без
347 этого любой супер современный и технологичный препарат будет иметь
348 сомнительный успех, и не потому, что препарат плох, а потому, что применять
349 такие препараты нужно четко понимая: кому, сколько и зачем.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Типы иммунных реакций

Table 1. Types of immune responses

	T1 тип / type (IFN- γ)	T2 тип / type (IL-4)	T3 тип / type (IL-17)	Гуморальный тип / Humoral type	Цитотоксический тип / Cytotoxic type	Дисрегуляторный тип / Dysregulatory type
Неиммунные клетки и факторы / Non-immune cells and factors	Эпителий, гепатоциты, адипоциты, фибробласты, эндотелий, пентраксины, С-РБ, орозомукоид, IDO и т.д./ Epithelium, hepatocytes, adipocytes, fibroblasts, endothelium, pentraxins, CRP, orosomucoid, IDO, etc.					
Нелимфоидные клетки врожденного иммунитета и их продукты / Non-lymphoid cells of innate immunity and their products	Мφ1	Эозинофилы, Базофилы, Тучные клетки / Eosinophils, Basophils, Mast Cells	Нейтрофилы / Neutrophils	Комплемент / Complement	NET ЕЕТ	MDSC Мφ2
Лимфоциты врожденного	ILC1	ILC2	ILC3	B1a	NK	ILC10

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
IMMUNE REACTION CLASSIFICATION

иммунитета / Lymphocytes of innate immunity				Антитела / Antibodies		
Врожденно- подобный иммунитет / Innate-like immunity	$\gamma\delta$ -T iNKT- 1 MAIT	iNKT-2	$\gamma\delta$ -T iNKT-3 (17) MAIT	Bmz B1b NKTfh Антитела / Antibodies	NKTcyt MAIT $\gamma\delta$ -T	NKT-II Breg
Адаптивный иммунитет / Adaptive immunity	Th1 Tc1 Be1	Th2 Tc2 Be2	Th17 Tc3	Tfh B2 Антитела / Antibodies	Tc CD8+	Treg Breg

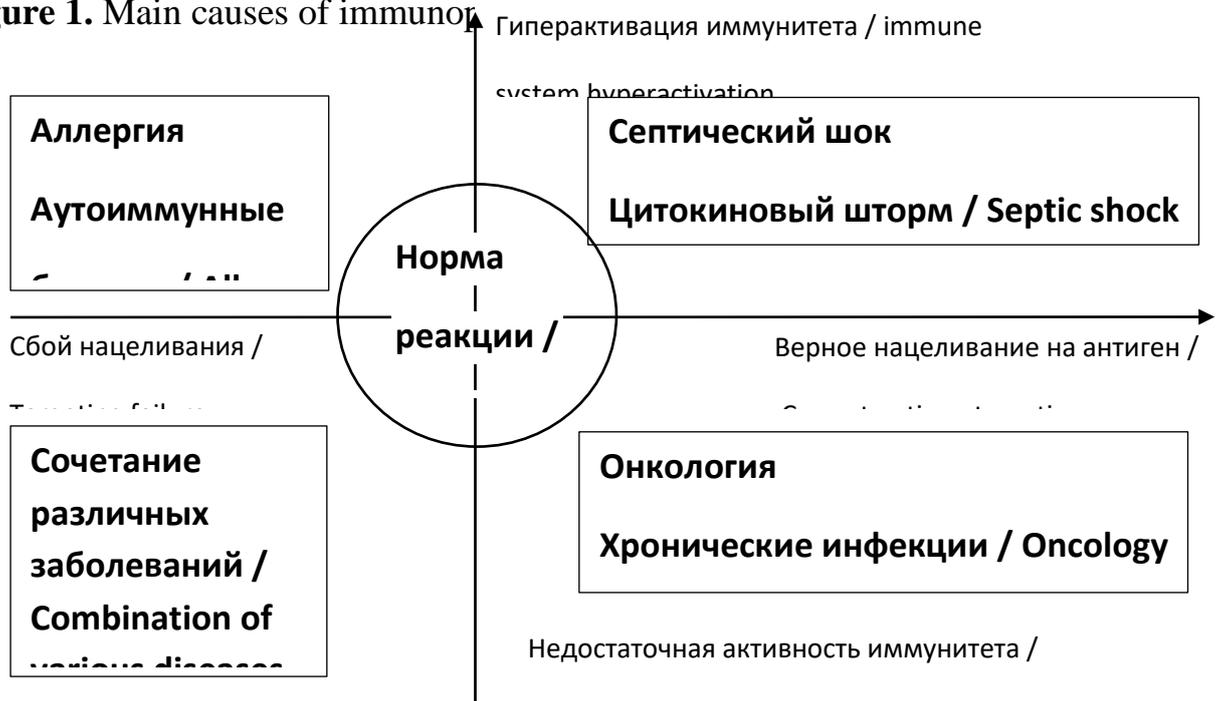
Таблица 2. Эффекторные механизмы иммунных реакций
Table 2. Effector mechanisms of immune responses

Цитолитический / Cytolytic	Антитела / Antibodies	Фагоцитоз / Phagocytosis	Цитотоксический / Cytotoxic	Экзоцитоз / Exocytosis
Антимикробные пептиды / Antimicrobial peptides Комплемент / Complement: Альтернативный / Alternative Лектиновый / Lectin Классический / Classic	Нейтрализация вирусов и бактерий / Neutralization of viruses and bacteria Нейтрализация токсинов / Toxins neutralization Активация комплемента / Complement activation Опсонизация / Opsonization Связывание антигена / Antigen binding Иммунные комплексы / Immune complexes	Моноциты / Мо и макрофаги / Мф Нейтрофилы / Neutrophils DC	NK CD8+ CTL iNKT MAIT $\gamma\delta$ T	Эозинофилы / Eosinophils, Базофилы / Basophils, Тучные клетки / Mast Cells, Нейтрофилы / Neutrophils, Макрофаги / Мф

РИСУНКИ

Рисунок 1. Основные причины иммунопатологии

Figure 1. Main causes of immunopathology



Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Топтыгина Анна Павловна, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов; профессор кафедры иммунологии; адрес: 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова 10, МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского;

телефоны: +7(495) 452-18-01 / +7(916)389-66-04;

факс: +7(495) 452-18-30;

e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Toptygina Anna P., DSc (Medicine), docent, Head Research, Head of the Laboratory of Cytokines; Professor, Department of Immunology;

address: G.N.Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, Russia, Moscow, Admiral Makarov str., 10;

telephones: +7(495) 452-18-01 / +7(916)389-66-04;

факс: +7(495) 452-18-30;

e-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Блок 2. Метаданные статьи

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
РЕАКЦИЯХ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЕААСI2023

MODERN UNDERSTANDING OF IMMUNOLOGICAL REACTION AND
CLASSIFICATION EAACI2023

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ
IMMUNE REACTION CLASSIFICATION

Ключевые слова: классификация, гиперчувствительность, аллергия, иммунные реакции, толерантность.

Keywords: Classification, hypersensitivity, allergy, immune reaction, tolerance.

Обзоры.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 1.

03.09.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

№ ссылки	Авторы, название публикации и источник, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском языке	Интернет-адрес цитируемой статьи
1	Бычкова Н.В. Новая номенклатура аллергических заболеваний и реакций гиперчувствительности.// Цитокины и воспаление. – 2024. – Т.21, №1. – С. 5-21	Bychkova N.V. New nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions. // <i>Cytokines and Inflammation (Russian) = Cytokiny I Vospalenie, Vol. 21, no 1, pp 5-21</i>	doi: 10.17816/CI635046
2	Топтыгина А.П. Лимфоидный фолликул – территория иммунного ответа. // Иммунология. – 2012. – Т. 33, № 3. – С. 162-169.	Toptygina A.P. Lymphoid follicle is the territory of immune response. // <i>Immunology (Russian) = Immunologiya, 2012, Vol.33, no. 3, pp.162-169.</i>	ISSN: 0206-4952 (doi нет)
3	Топтыгина А.П. Неканонические функции В-клеток. // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7 (16), № 1. – С. 17-26.	Toptygina A.P. Noncanonical function B-cells. // <i>Russian Journal of Immunology = Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal, 2013, Vol.7(16), no 1, pp. 17-26 (In Russ.)</i>	ISSN: 1028-7221 (doi нет)
4	Топтыгина А.П. Лимфоциты врожденного иммунитета. Неизвестная галактика. // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17), № 2. – С.121-133.	Toptygina A.P. Innate Lymphoid cells. Unknown galaxy. // <i>Russian Journal of Immunology = Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal, 2014, Vol.8(17), no 2, pp. 121-133 (In Russ.)</i>	ISSN: 1028-7221 (doi нет)
5	Топтыгина А.П. «Роль неканонических Т-клеток в гомеостазе и патологии» // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 301-316.	Toptygina A.P. Role of non-canonical T cells in homeostasis and pathology // <i>Medical Immunology (Russia)= Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 3, pp. 301-316. (In Russ.)</i>	doi: 10.15789/1563-0625-RON-2918
6		Coombs P.R., Gell P.G. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and	(doi нет)

		disease. In: RR Gell, ed. <i>Clinical Aspects of Immunology</i> . Oxford University Press, 1968, pp. 575-596.	
7		Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> , 2004, Vol. 113(5), pp. 832-836.	doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591
8		Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S, Gajdanowicz P, Gracia IE, Klimek L, Lauerma A, Ollert M, O'Mahony L, Schwarze J, Shamji MH, Skypala I, Palomares O, Pfaar O, Torres MJ, Bernstein JA, Cruz AA, Durham SR, Galli SJ, Gómez RM, Guttman-Yassky E, Haahtela T, Holgate ST, Izuhara K, Kabashima K, Larenas-Linnemann DE, von Mutius E, Nadeau KC, Pawankar R, Platts-Mills TAE, Sicherer SH, Park HS, Vieths S, Wong G, Zhang L, Bilò MB, Akdis CA. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. <i>Allergy</i> , 2023, Vol.78(11), pp. 2851-2874.	doi: 10.1111/all.15889
9		Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. <i>Ann Intern Med.</i> , 2003, Vol.139(8), pp. 683-693.	doi:10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012
10		Niec R., Rudensky A., Fuchs E. Inflammatory adaptation in barrier tissues. <i>Cell</i> , 2021, Vol.184(13), pp. 3361-3375.	doi: 10.1016/j.cell.2021.05.036

11		Shamji M. H., Ollert M., Adcock I. M., Bennett O., Favaro A., Sarama R., Riggioni C., Annesi-Maesano I., Custovic A., Fontanella S., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K., Cecchi L., Zemelka-Wiacek M., Akdis C. A., Jutel M., Agache I. EAACI guidelines on environmental science in allergic diseases and asthma – Leveraging artificial intelligence and machine learning to develop a causality model in exposomics. <i>Allergy</i> , 2023, Vol.78, pp.1742–1757.	doi: 10.1111/all.15667
12		Szegedi A., Komlósi Z. I., Kapitány A., Bata-Csörgő Z., Koncz G., Bácsi A. The Complex Nomenclature of Allergic Diseases and Hypersensitivity Reactions: An Addendum to the EAACI Position Paper. <i>Allergy</i> , 2025, Vol.80(4), pp.1162-1165.	doi: 10.1111/all.16486