

ДЖЕЙМС ДИНИКОЛАНТОНИО  
доктор фармакологических наук

СИИМ ЛЭНД  
биохакер

# КОД ИММУНИТЕТА

КАК ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ,  
ПИТАНИЕ И ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС  
ВЛИЯЮТ НА ИММУННОЕ СТАРЕНИЕ



ИНТЕРВАЛЬНОЕ  
ГОЛОДАНИЕ  
И АУТОФАГИЯ

СИЛА  
НУТРИЕНТОВ  
И НУТРИЦЕВТИКОВ

ПОЛЬЗА  
ВЫСОКИХ И НИЗКИХ  
ТЕМПЕРАТУР

**Сиим Лэнд**  
**Джеймс ДиНиколантонио**  
**Код иммунитета. Как**  
**циркадные ритмы, питание и**  
**хронический стресс влияют**  
**на иммунное старение**  
Серия «Здоровье в кармане.  
Популярные книги в удобном формате»

*Текст предоставлен правообладателем*

*[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=70325716](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=70325716)*

*Код иммунитета. Как циркадные ритмы, питание и хронический стресс влияют на иммунное старение: Эксмо; Москва; 2024*

*ISBN 978-5-04-199334-4*

### **Аннотация**

Эта книга дает исчерпывающую информацию о работе иммунной системы, рассказывает о воздействии вирусов и инфекций на состояние нашего здоровья и знакомит с практиками, которые повышают выносливость иммунной системы. Здесь собраны самые современные научные рекомендации, которые помогут уберечь здоровье в сезон простуд

и респираторных инфекций и каждый день чувствовать себя прекрасно.

# Содержание

Введение: Почему стоит беспокоиться об иммунной системе? Пандемия 2020: учебная тревога и суровое напоминание	6
Об авторах	12
Глава первая:	17
Как удалось победить испанский грипп	26
Пандемии XXI века и извлеченные из них уроки	32
Глава вторая:	38
Классификация иммунной системы	40
Нарушения иммунной системы	52
Иммунная защита организма	58
Интерфероны и противовирусная защита	74
Иммунитет и стресс	84
Глава третья:	94
Что происходит с организмом при онкологическом заболевании	97
Вероятные причины развития рака	105
Отто Варбург и что такое эффект Варбурга	111
Конец ознакомительного фрагмента.	113

**Сиим Лэнд, Джеймс  
Диниколантонио  
Код иммунитета.  
Как циркадные ритмы,  
питание и хронический  
стресс влияют  
на иммунное старение**

The Immunity Fix

Dr James DiNicolantonio and Siim Land

Copyright © James DiNicolantonio and Siim Land 2020

© Усачёва А., перевод на русский язык, 2023

© ООО «Издательство «Эксмо», 2024

\* \* \*

# **Введение: Почему стоит беспокоиться об иммунной системе? Пандемия 2020: учебная тревога и суровое напоминание**

Для крепкого здоровья нет ничего важнее, чем иммунная система. Это защитный барьер, который оберегает от внешних угроз и всевозможных болезнетворных микроорганизмов, с которыми мы постоянно рискуем вступить во взаимодействие. Когда иммунная система ослаблена, снижается уровень энергии, ухудшается качество жизни и пополняется бесконечный список заболеваний, а разве такое может вдохновлять? Большинство современных людей не уделяют внимание здоровью системы иммунитета. Только спустя несколько последних пандемий мы, наконец, осознали, насколько важна для нас правильно функционирующая иммунная система. Несмотря на то, что мы живем в практически стерильном, промышленно развитом мире, где не так велик шанс встретиться с бактериями и вирусами, все же мы подвергаемся воздействию различных токсинов, загрязняющих агентов и тяжелых металлов. Рацион жителей стран Запада характеризуется повышенным содержанием быстрых углеводов, сахара, растительных масел, искусственных под-

сластителей и других высокоочищенных, рафинированных продуктов, которые играют первостепенную роль в развитии хронических заболеваний не только в развитых странах, но и по всему миру. В результате высокая токсическая нагрузка в сочетании с нарушением обмена веществ сильно повышают актуальность целенаправленного укрепления иммунитета.

Необходимость в выносливой иммунной системе стала особенно острой в свете последних событий, когда мир накрыла волна глобальной пандемии. Она изобличила несовершенства и слабые стороны системы здравоохранения, экономики и состояния здоровья населения. Это был своего рода тревожный звонок, который обладает потенциалом сподвигнуть людей изменить свой взгляд на питание, физические упражнения и заботу о здоровье в целом. Мы ничего не можем поделать с непредвиденными обстоятельствами, которые сотрясают мировое сообщество, но в наших силах оказать помощь своему организму. И первое, что необходимо для него сделать – это укрепить иммунитет, оптимизировать состояние здоровья и режим физической активности.

Эта книга дает исчерпывающую информацию о работе иммунной системы, рассказывает о воздействии вирусов и инфекций на состояние здоровья и знакомит с практиками, которые повышают выносливость иммунной системы. Мы собрали самые современные научные рекомендации, которые помогут вам уберечь здоровье в сезон простуд и респи-

ракторных инфекций и каждый день чувствовать себя прекрасно.

Кроме того, мы подобрали для вас практические рекомендации и методы, направленные на повышение стрессоустойчивости, развитие способности быстро восстанавливаться после болезней, оздоровление обмена веществ, поддержку сердечно-сосудистой системы и улучшение качества жизни.

В отличие от других книг, посвященных той же теме, здесь объективно оцениваются преимущества и недостатки всех существующих оздоровительных практик и анализируются научно обоснованные программы лечения. Также мы предлагаем рекомендации и техники биохакинга, которые нельзя найти больше ни в одной книге. Доктор ДиНиколантонио научит вас поддерживать работу иммунной системы, предпринимать правильные действия для лечения заболеваний, укреплять здоровье и повышать жизненную энергию.

**Информация в книге организована следующим образом:**

● **Введение**, которое обзорно знакомит с иммунной системой и ее значением для здоровья.

● **Первая глава** рассказывает о самых масштабных пандемиях, которые оставили неизгладимый след в истории человечества. Мы разберем эпидемию «испанки», которая охватила весь земной шар в конце Первой мировой войны, и сделаем прогнозы на будущее.

● **Вторая глава** подробно останавливается на основополагающих элементах иммунной системы. Мы узнаем, как работает иммунная система, на какие категории она подразделяется и почему она выходит из строя.

● **Третья глава** исследует взаимосвязь между иммунитетом и онкологическими заболеваниями. Мы выясним, как иммунодефицитное состояние способствует развитию злокачественных образований, и обсудим способы укрепления иммунитета.

● **Четвертая глава** рассматривает связь между воспалением, нарушением работы иммунной системы и аутоиммунными заболеваниями.

● **Пятая глава** заостряет внимание на метаболическом синдроме, инсулинорезистентности и иммунной системе. Как процесс обмена веществ и композиция тела влияют на состояние иммунитета, и как с этим можно работать?

● **Шестая глава** указывает на главного виновника воспаления и хронических заболеваний, скрывающегося в рационе современного человека. Вы научитесь поддерживать оптимальный баланс между омега-6 и омега-3 жирными кислотами, чтобы минимизировать воспалительные процессы и устранять чрезмерную активность иммунной системы.

● **Седьмая глава** познакомит вас с концепцией гормезиса, или воздействия малых доз стресса на организм, оказывающих положительный эффект на состояние здоровья. В этой главе мы поговорим о закаливании и воздействии высоких

температур как о средствах укрепления иммунитета.

● **Восьмая глава** рекомендует продукты питания, полезные для здоровья иммунной системы. Мы выясним, какие питательные вещества необходимы для иммунитета, какие продукты укрепляют иммунную систему, а какие ее ослабляют.

● **Девятая глава** анализирует нутриенты, нутрицевтики и полезные пищевые добавки. Хотя мы всегда рекомендуем получать питательные вещества непосредственно из цельных пищевых продуктов, все же некоторые БАДы приносят пользу организму и помогают восполнить недостающие запасы микроэлементов, дефицит которых чаще всего наблюдается у современного человека.

● **Десятая глава** описывает такой горметический стресс-фактор, как интервальное голодание. Мы расскажем, почему некоторые аспекты ограниченного по времени окна питания улучшают иммунитет.

● **Одиннадцатая глава** освещает вопрос физической активности и иммунитета. Вы узнаете, какой объем физических нагрузок полезен, а какой наносит организму вред. Кроме того, мы расскажем, как замедлить процесс старения иммунной системы и предупредить развитие метаболического синдрома с помощью тренировок с отягощением.

● **Двенадцатая глава** посвящена теме сна и восстановления. Мы поговорим о том, как сон и циркадные ритмы влияют на иммунитет, и предложим рекомендации по улуч-

шению качества сна.

Насколько нам известно, книга, что вы держите в руках, это первая книга об иммунной системе, основанная на холистическом подходе к здоровью человека. Она поможет вам осознать существующую взаимосвязь и взаимозависимость всех систем тела, в том числе иммунной системы, метаболизма и циклов сна и бодрствования. Мы считаем, что разумно концентрироваться на оптимизации всего здоровья в целом, а не надеяться на чудодейственную помощь какой-то добавки или лекарства.

Мы не утверждаем, что нашли решение или методы лечения каких-либо неоднозначных, серьезных проблем со здоровьем, о которых пишем в своей книге, таких как онкологические и аутоиммунные заболевания, коронавирусная инфекция COVID-19 и другие. Мы предлагаем научно обоснованный анализ этих заболеваний, подкрепленный многочисленными доказательствами, рассказываем о механизмах, которые их запускают, и о потенциальных способах укрепления иммунной системы. Наше исследование непредвзято и основано исключительно на результатах последних исследований. Книга посвящена образу жизни, который улучшает состояние иммунной системы и поддерживает стабильно высокие показатели метаболического здоровья.

# Об авторах

## Джеймс ДиНиколантонио, доктор фармакологических наук

Доктор Джеймс Дж. ДиНиколантонио, исследователь сердечно-сосудистых заболеваний и доктор фармакологических наук, посвятил несколько лет изучению вопросов питания. Его научно-исследовательская деятельность пользуется мировой известностью и глубоким уважением у ученых из разных стран. Как эксперт в области здоровья и питания, он внес огромный вклад в политику развития здравоохранения и профессиональной медицинской литературы. Доктор ДиНиколантонио – автор трех мировых книг-бестселлеров о здоровье *The Salt Fix* (Лечение солью), *Superfuel* (Супертопливо) и *The Longevity Solution* (Достижение долголетия). Вы можете посетить его сайт [www.drjamesdinic.com](http://www.drjamesdinic.com), подписаться на соцсети по запросу *Dr. James DiNicolantonio*.

Доктор ДиНиколантонио стал автором и соавтором более 250 научных статей по медицине, в том числе нескольких публикаций о правильном питании, привлечших широкое внимание. Среди них – авторская статья о зависимости от сахара в *New York Times* за декабрь 2014 года,

которая стала самой пересылаемой статьей в первые сутки после публикации за всю историю газеты. Доктор ДиНиколантонио выступал перед сенатом Канады с речью о вреде добавленного сахара. Он состоит в должности помощника редактора Open Heart в Британском медицинском журнале (BMJ), который печатается при поддержке Британского кардиологического общества. Он входит в редакционно-издательский совет в нескольких медицинских журналах, в том числе Progress in Cardiovascular Diseases и International Journal of Clinical Pharmacology & Toxicology.



## **Сиим Лэнд, специалист по биохакингу**



Сиим Лэнд – популярный автор, спикер, блогер и биохакер из Эстонии. Несмотря на юный возраст, он уже успел стать звездой биохакинга и ведущим представителем сообщ-

щества оптимизации здоровья. За его деятельностью следят несколько тысяч подписчиков со всего мира. Сиим Лэнд написал книги по оздоровлению организма *Metabolic Autophagy* (Метаболическая аутофагия) и *Stronger by Stress* (Стать сильнее от стресса). Вы можете посетить его сайт [www.siimland.com](http://www.siimland.com), подписаться на него в соцсети X @siimland (продукт компании Meta, которая признана экстремистской организацией в России) и на его канал Siim Land на YouTube.

После окончания школы Сиим на год ушел служить в армию, где начал исследовательскую деятельность и увлекся экспериментами над собой в отношении питания, физических упражнений и других оздоровительных практик, чтобы повысить свою результативность и улучшить состояние здоровья. Он получил степень бакалавра антропологии в Таллинском университете и Даремском университете в Англии. Сегодня он известен как автор нескольких книг по правильному питанию, создает уникальный контент в интернете и постоянно следит за самыми последними научными открытиями.

# Глава первая: Уроки прошлых пандемий и прогнозы на будущее

Жизнь нашего вида вписана в пространство живой природы уже сотни тысяч лет, и за это время человек постоянно подвергался воздействию различных патогенов, бактерий, вирусов и других инфекционных агентов. Все, что годилось древнему человеку в пищу, он брал от земли или добывал на охоте. Кроме того, он, по всей видимости, не был знаком ни с какими гигиеническими процедурами за исключением, может быть, умывания и купания в водоемах. Жизнь в таких условиях требовала наличия невероятно крепкой, развитой иммунной системы. Действительно, под действием этих обстоятельств продолжительность жизни первобытных людей была намного короче, но это нисколько не отрицает того факта, что наш вид смог выжить вопреки вездесущим инфекционным заболеваниям.

Вспышки заразных инфекционных болезней участились после аграрной революции, которая произошла примерно 10 000 лет назад. С этого момента люди стали жить в непосредственной близости от одомашненных животных и тем самым усилили межвидовое взаимодействие. На смену мелким племенам охотников и собирателей пришли деревни

и города, где бок о бок проживали тысячи людей. Примерно в это время впервые возникли такие заболевания, как грипп, туберкулез, малярия, оспа и другие. Эпидемии охватывали целые города, а развитие государств и торговых путей вскоре проложило дорогу пандемиям.

Давайте посмотрим на список самых смертоносных пандемий и вспышек инфекционных заболеваний в истории человечества:

● **Афинская чума в 430 г. до н. э.** Первая зарегистрированная пандемия произошла во время Пелопонесской войны между Афинами и Спартой. Болезнь, однако, зародилась не в самой Греции, а пришла туда через Африку, Египет и Ливию. [1] Она достигла афинского порта в Пирее и выкосила две трети населения города. Согласно историческим заметкам Фукидида, болезнь начиналась с головы и затем охватывала все тело, вызывая лихорадку, воспаление, кашель, рвоту и боль в горле, сопровождающуюся кровотечением. [2] Сначала современные исследователи приняли эпидемию за вспышку бубонной чумы, но теперь они, скорее, склоняются к тифу, оспе, кори или вирусной геморрагической лихорадке, а может быть, даже вирусу Эбола. [3] Чума вызвала смятение в обществе и экономике, что повлекло за собой ужесточение законов и сомнения в истинности религиозных убеждений населения. Что интересно, за этой вспышкой последовали еще две в 429 году и зимой 426–

427 гг. до н. э.

● **Антонианова чума в 165–180 г. н. э.** На пике римской экспансии солдаты вернулись с ближневосточной военной кампании и принесли с собой заболевание, очень похожее на оспу или корь. [4] Эту чуму называли в честь императора-стойка Марка Аврелия Антонина. Всего эпидемия унесла около 5 млн жизней, а смертность от заболевания составила 25 %. [5] За 15 лет вспышки болезни многократно повторялись.

● **Юстинианова чума в 540 г. н. э.** В Византийской империи, особенно в ее столице Константинополе, разразилась смертоносная эпидемия чумы в 541–542 гг. нашей эры, которая неоднократно возвращалась вплоть до 750 года. За эти два столетия болезнь убила от 25 до 100 млн человек, однако доказано, что эти цифры оказались преувеличенными. [6] Некоторые регионы потеряли до 50 % населения, в других же погибли не более 0,1 %. [7] Возбудителем Юстиниановой чумы была та же бактерия, которая начала траурное шествие Черной смерти – чумная палочка (*Yersinia pestis*). [8] Близкородственные штаммы этой палочки обнаружались на границах Киргизстана, Казахстана и Китая, откуда это заболевание, предположительно, и распространилось. [9]

● **Черная смерть в 1347–1350 г.** Печально знаменитая и самая беспощадная пандемия в истории Европы произошла согласно документам в середине XIV века. Она унесла жизни от 75 до 200 млн человек, что составило

от 30 до 60 % всего населения континента. [10] Бактерия-возбудитель, чумная палочка (*Yersinia pestis*), вызывала бубонную чуму, легочную и первично-септическую чуму. [11] У больных чернели пальцы на руках, отекали и увеличивались лимфатические узлы (бубоны), появлялись лихорадка, кровавый гной и рвота с кровью. В таком состоянии большинство людей умирали через восемь дней после заражения. [12] Без лечения антибиотиками уровень смертности от бубонной чумы доходил до 50 %, а от первично-септической формы чумы составлял почти 100 %. [13] Вероятнее всего, болезнь зародилась в Центральной или Восточной Азии, откуда она проложила себе дорогу в Крым по Шелковому пути. [14] Пробравшись в Крыму на торговые суда, блохи и крысы разнесли чумную палочку по всем средиземноморским портовым городам. Еще одна бубонная чума, известная как Великая лондонская чума, прокатилась по городу в 1665 и 1666 годах, забрав с собой от 15 до 20 % населения, что составило, согласно оценкам, более 100 000 человек. [15] Любопытно, что эпидемия сошла на нет как раз в то время, когда в сентябре разразился Великий лондонский пожар.

● **Колумбов обмен в 1492 г.** Когда Христофор Колумб с испанскими войсками достиг стран Карибского бассейна, он привез в эту местность такие европейские заболевания, как оспа, грипп, корь, свинку, тиф, коклюш и другие. [16] Коренные жители прежде никогда не подвергались воз-

действию этих болезней, а потому большая часть населения Карибских островов была попросту стерта с лица земли. По оценкам исследователей, к 1600 году погибли 56 млн человек. [17] Коренное население Америки в Карибском бассейне сократилось на 99 % к 1600 году, а на всей территории обеих Америк к 1650 году оборвалась жизнь от 50 до 95 % представителей коренных народов. [18]

● **Первая пандемия холеры в 1817–1824 г.** Холера – это инфекционное заболевание, которое сопровождается диареей и быстрой потерей жизненно важных электролитов. Это состояние требует немедленного лечения путем оральной регидратации для восстановления концентрации солей и жидкости. Без восстановления водного баланса около 50 % больных холерой погибают. [19] Болезнь вызывает холерный вибрион (*Vibrio cholerae*), который попадает в организм человека с питьевой водой или зараженной пищей. Первая пандемия холеры началась в Индии и распространилась по всей Юго-Восточной Азии и Ближнему Востоку. Британские солдаты также привезли это заболевание с собой в Европу.

● **Третья пандемия чумы в 1855 г.** Бубонная чума пошла на третий заход в 1855 году. Она начала свой смертельный марш в Китае, распространилась на всех континентах и продолжалась большую часть XX века, лишив жизни 12 млн человек. [20] До сих пор ежегодно возникают вспышки этого заболевания, но Всемирная организация здоровья

сочла пандемию неактивной в 1981 году, когда количество смертей за год сократилось до 200. [21]

● **Испанский грипп в 1918–1920 г.** В 1918 году мир столкнулся с одной из самых беспощадных пандемий в истории – Испанским, иначе говоря, птичьим<sup>1</sup> гриппом. Он бушевал в течение 36 месяцев до 1920 года и заразил 500 млн человек, что составляло на тот момент одну треть населения Земли. От гриппа погибли от 20 до 50 млн человек, но по некоторым данным их могло быть 100 млн. [22, 23] И хотя мы никогда не узнаем точное количество жертв, но все же можно предположить, что у испанского гриппа показатель летальности (заболевшими при этом считаются пациенты с клинически проявленными признаками вирусного заболевания) варьируется в пределах от 4 до 10 % (но не более 20 %). При этом фактический уровень смертности составил примерно 2,5 %. [24] Испанский грипп погубил больше людей за 24 месяца, чем ВИЧ за 24 года.

Смертельные случаи заболевания испанским гриппом учащались из-за плохих жилищных условий, которыми в то время довольствовались большинство людей. Более того, многие страны участвовали в Первой мировой войне, из-за чего население страдало от нехватки продовольствия и невозможности получить медицинскую помощь в переполненных учреждениях. В моргах тела приходилось склады-

---

<sup>1</sup> Обычно испанский грипп сравнивают со свиным гриппом. – *Прим. науч. ред.*

вать прямо в коридорах, как дрова, потому что не хватало ни гробов, ни людей, которые могли бы заняться погребением. Солдаты тесно жили в грязных окопах, не имея доступа к нормальной гигиене и медицинскому обслуживанию, что способствовало повышению уровня смертности среди контингента их возрастной группы.

На самом деле вирус гриппа начал первоначально распространяться не в Испании, как может показаться из названия. Дело в том, что только правительство этой страны сообщило о развитии заболевания в мировых новостях, так как испанцы сохраняли нейтралитет во время Первой мировой войны. [25] Другие страны, которые участвовали в сражениях, искусственно занижали количество жертв, чтобы не выдавать секретную информацию своим оппонентам.

За два года испанский грипп прокатился по миру тремя мощными волнами, из которых вторая оказалась самой смертоносной. Первая волна, которая началась в январе 1918 года, напоминала уже известные эпидемии гриппа, но вторая оказалась намного страшнее из-за условий окопной войны. Она началась во Франции в конце августа 1918 года, когда инфекция мутировала до особенно опасного штамма.

Пациенты, которые перенесли первую волну «испанки», выработали более сильный иммунитет ко второй волне, хотя для тех, кто не заразился в первый раз, новый виток заболевания оказался смертельным. Как и в первом случае, чаще

погибали с виду здоровые молодые люди из-за гиперактивной работы иммунной системы.

Третья волна началась в январе 1919 года и окончилась в июне того же года. После окончания Первой мировой войны в ноябре 1918 года радостные люди выходили праздновать победу на улицы, махнув рукой на все меры предосторожности вроде социального дистанцирования, которые прежде соблюдали. Из-за этого инфекция распространилась намного быстрее. Она была не такой тяжелой, как вторая волна, но все же унесла больше жизней, чем первая.

Масштабная пандемия сошла на нет к концу 1919 года, хотя некоторые пациенты еще продолжали умирать в начале 1920 года. Современные ученые до сих пор не знают истинного происхождения вируса и каким образом он мог преобразовываться в более смертоносные штаммы.

Согласно существующей тенденции, со временем вирусы гриппа мутируют в более слабые штаммы, когда наиболее опасные разновидности вымирают. Кроме того, на первых порах вирусы убивают наиболее предрасположенных к заболеванию членов общества, после чего распространение инфекции замедляется. Когда большая часть населения вырабатывает иммунитет к вирусу, то остается меньше потенциальных жертв, и в конечном итоге вирус исчезает. Но в противном случае вирус может превратиться в более смертоносный штамм, и тогда население не сможет выработать к нему иммунитет.

В 1920 году люди не так много путешествовали. Авиаперевозки находились в зачаточном состоянии, и путешественники перемещались на кораблях, велосипедах или автомобилях. Таким образом, уровень глобальной миграции был довольно низким, и исключение составляли только солдаты, которые изначально и разнесли грипп по всему миру.

# Как удалось победить испанский грипп

Причиной испанского гриппа был вирус гриппа А H1N1 с высоким уровнем смертности, особенно среди молодежи. Почти половина всех смертельных случаев приходилась на людей в возрасте от 20 до 40 лет. Считалось, что в основном к смерти приводил цитокиновый шторм – воспалительная реакция организма в ответ на атаку инфекции, из-за чего больной оказывался более уязвимым к развитию респираторной недостаточности и пневмонии. [26] Маленькие дети и люди среднего возраста умирали реже, потому что их иммунная система не так активно реагировала на вирус, и, следовательно, их легкие не так сильно повреждались в результате цитокинового шторма.

Уже через несколько часов у заболевших проявлялись неблагоприятные симптомы. У них начиналась сильная слабость, поднималась высокая температура, пропадал аппетит, появлялись головные боли, а некоторые пациенты синели. Кашель часто сопровождался выходом кровавой пены изо рта и носа. Многие умирали спустя 24 часа после появления первых симптомов. [27]

Основная стратегия контроля за эпидемиями заключается в сдерживании и смягчении последствий. На первых этапах заболевания осуществляются попытки сдерживания ви-

руса через отслеживание контактов, изоляцию инфицированных и другие методы контроля за здоровьем общественности. [28] К фазе смягчения последствий приступают, когда сдерживать рост числа заболевших становится невозможно. С этого момента все внимание переносят на снижение темпов распространения и смягчение отрицательного воздействия на общество. Основная цель заключается в снижении пиковой активности или, как говорят, «сглаживании кривой» инфицирования, что спасает системы здравоохранения от перегрузок. [29] Наряду с ними вводят немедикаментозные меры предосторожности, например, ношение защитных масок, мытье рук и соблюдение социальной дистанции. Во время пандемий отменяются все массовые собрания и крупные мероприятия, закрываются общественные места и школы. Цель этих ограничений – предотвратить взаимодействие с людьми, инфицированными тем вирусом или бактериями, которые стали причиной эпидемии.

Луи Пастер, которого называют одним из основателей бактериологии и «отцом микробиологии», [30] в 1860-х годах открыл, что некоторая разновидность портящих напитки бактерий вызывает заболевания у людей и животных. Он изобрел пастеризацию – процесс нагревания жидкости, например, молока, до температуры в промежутке от 60 до 100 °С для уничтожения всех микроорганизмов. Его открытие подтолкнуло Джозефа Листера к использованию антисептических и дезинфицирующих растворов при вы-

полнении хирургических операций. [31, 32] В те времена многие пациенты умирали во время операций из-за инфекционных осложнений. Но самое жуткое, что сначала многие коллеги Листера не верили в его теорию, однако врачу удалось отстоять свою правоту. Он доказал, что использование обработанных антисептиком хирургических инструментов снижает риск попадания инфекции во время операции и ускоряет процесс восстановления. [33] В 2012 году, когда со дня смерти Листера прошло ровно 100 лет, ему присвоили звание «отца современной хирургии». [34]

В 1918 году появилась микробная теория инфекций, которая утверждала, что микроорганизмы, иначе говоря микробы, вызывают заболевания. Это был самый современный взгляд на причины множества заболеваний. Для устранения патогенов применялись различные методы лечения, такие как антитоксические сыворотки, кровопускание и новые вакцины (первую вакцину от оспы разработали в 1798 году), но работали они неважно, за исключением нескольких вакцин против сравнительно мало мутирующих вирусов. [35] Самым эффективным терапевтическим средством того времени было переливание плазмы крови. Введение крови или плазмы от переболевших пациентов больным, находящимся в тяжелом состоянии, снизило уровень смертности на 50 %. [36] Выжившие после перенесенных инфекционных заболеваний вырабатывали антитела к вирусу и иммунитет, который надежно защищал их от определенного штам-

ма, по крайней мере на некоторое время. В этом заключалась идея вакцинирования.

Во время вспышки испанского гриппа заболевших было настолько много, что медицинские учреждения были вынуждены оказывать минимальную помощь пациентам и надеяться, что они сами справятся с инфекцией. В Бостоне и Массачусетсе многие медработники и пациенты не погибли только из-за пребывания в госпиталях под открытым небом, которые организовывали в школах, общественных приемных, на кораблях и в частных усадьбах. [37] Полевые госпитали устраивали в местах «с максимальным доступом солнечного света и свежего воздуха днем и ночью». [38] В Восточном Бостоне из 5100 моряков, находившихся на борту кораблей, испанским гриппом заразились 1200 человек. [39] В самых плохо проветриваемых отсеках кораблей у больных развивалась тяжелая форма пневмонии. Из 154 медицинских работников заразились только шестеро медсестер и двое санитаров, причем в пяти случаях они подхватили вирус не на рабочем месте.

Свежий воздух, солнце и тщательная личная гигиена помогли значительно сократить количество смертельных исходов. Эта практика, получившая название аэротерапия (лечение свежим воздухом), была впервые предложена английским врачом Джоном Коукли Леттсомом (1744–1815), который лечил больных туберкулезом детей при помощи морского воздуха и солнечного света. [40] Действительно, ви-

тамин D, ультрафиолетовое излучение и кислород обладают противовирусными и антибактериальными свойствами, за счет чего, безусловно, поддерживают иммунную систему. [41] Рахит – детское заболевание, развивающееся на фоне дефицита витамина D, связывают с развитием респираторных инфекций, а низкий уровень витамина D повышает риск заражения гриппом. [42] Лабораторные исследования показали, что ультрафиолетовое излучение дезактивирует вирус гриппа и другие патогены, [43] а также уничтожает бактерии. Кроме того, под действием солнечного света лучше заживали гнойные боевые ранения, и больные быстрее выздоравливали. [44] Также было доказано, что у больных, перенесших сердечный приступ, было больше шансов выжить, если они лежали в солнечных палатах. [45] Если быть кратким, то солнечный свет полезен для сердца и иммунной системы.

После Первой мировой войны исследованиями противовирусных свойств свежего воздуха продолжил заниматься физиолог сэр Леонард Хилл. В 1919 году в медицинском журнале *British Medical Journal* он писал, что дыхание холодным воздухом и сон под открытым небом – это лучшие средства борьбы с вирусом гриппа, а солнечный свет помогает добиться положительных результатов при лечении туберкулеза. [46] Свежий воздух оказывает стерилизующее воздействие даже на самые мельчайшие патогенные частицы. [47] Неизвестно, сколько именно свежего воздуха нужно запускать в помещение, чтобы предотвратить развитие инфекци-

онных заболеваний, но определенно проветривать следует чаще, чем это принято в современных больницах, школах и офисах. [48]

# **Пандемии XXI века и извлеченные из них уроки**

Пандемии постоянно вспыхивали на протяжении всей истории человечества, и они будут возвращаться снова. В 2020 году мир столкнулся с новым коронавирусом SARS-CoV2, который стал причиной эпидемии COVID-19. Прежде люди никогда не сталкивались с этой разновидностью коронавируса, а потому мы не располагали проверенной информацией о его вирулентности, способности вызывать летальный исход и потенциальных долгосрочных последствиях заболевания. Однако нам известно, что SARS-CoV2 в первую очередь убивает пожилых и людей с нарушенным обменом веществ. Если посмотреть на статистику по населению в целом, то количество заболеваний SARS-CoV2 со смертельным исходом составляет почти 3 % (в Соединенных Штатах Америки этот показатель составляет 2,86 %). [50] Вероятно эти цифры завышены и не отражают реальной частоты смертельных исходов (многие люди с SARS-CoV2 не обращались за помощью к врачам и выжили после инфекции). Тем не менее, по данным Всемирной организации здравоохранения, на 29 сентября 2020 года с инфекцией SARS-CoV2 было диагностировано более 33 млн человек по всему миру, один миллион из которых не смогли пережить заболевание.

Первая опасная вспышка коронавируса, известная как тя-

желый острый респираторный синдром (SARS), произошла в 2003 году. Тогда заразились 8000 человек, из которых погибли 774 (что составило около 10 % случаев со смертельным исходом). Предположительно, вирус начал распространяться в Китае от летучих мышей и через пальмовых циветт – вид кошкообразных зверьков – перешел к человеку. Еще одна коронавирусная эпидемия, получившая название Ближневосточный респираторный синдром (MERS), началась по вине верблюдов в 2012 году в Саудовской Аравии. Всего к 2020 году вирусом заразились 2500 человек, из которых погибли 866 пациентов (что составило около 35 % случаев со смертельным исходом). Затем пришла лихорадка Эбола, которая с 1976 года испытывала на прочность население Африки к югу от Сахары. Сообщалось, что за 2013 год Эболой заразились 2387 человек, среди которых 1590 не смогли справиться с заболеванием (что составило около 66,6 % случаев со смертельным исходом). Конечно, эти цифры не так поражают, как смертоносные эпидемии чумы и пандемии прошлых веков. Однако текущая ситуация с SARS-CoV2 напоминает нам, что очередное серьезное заболевание, вероятно, притаилось буквально за углом. И в сложившихся обстоятельствах мы, как отдельные личности и члены общества, не можем просто почивать на лаврах. Невозможно отрицать тот факт, что сегодня разные регионы планеты теснее связаны друг с другом, чем в прошлом, и люди могут перемещаться по миру гораздо быстрее. А значит,

беда может разразиться в течение одного дня.

В отличие от «испанки», коронавирусная инфекция COVID-19 заражала в основном старых и больных, и оказалась не настолько заразна. Бесспорно, любая потерянная жизнь – это повод для скорби, но количество погибших несоизмеримо с эпидемией испанского гриппа 1918 года. Тогда люди умирали через несколько дней или даже часов после инфицирования. Конечно, в то время рекомендации по гигиене намного уступали современным, но подумайте, сколько людей из ваших знакомых подхватили коронавирусную инфекцию и погибли за считанные дни? Большинство смертельных случаев от COVID-19 зафиксировано спустя две или три недели, а не через два или три дня.

Согласно последним исследованиям, жертвами вируса SARS-CoV2 чаще всего становятся пожилые, люди с ослабленным иммунитетом и такими сопутствующими патологиями, как диабет, гипертония, онкология, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени и ожирение. [51] В основном к факторам риска относятся признаки нездорового образа жизни, которые поддаются коррекции. Любая смерть – это трагедия, но еще и важное напоминание, что наша первоочередная защита от вирусов – это метаболическое здоровье и крепкая иммунная система. Мы не можем предугадать появление нового вируса в другой части планеты, как и не можем взять под контроль его распространение по всему миру. Единственное, что нам действительно

под силу контролировать, это состояние здоровья и иммунитет. Жизнь в современном обществе создает иллюзию защищенности, и мы привыкли ждать неизбежно счастливой развязки. К сожалению, природой управляют другие законы, и если мы хотим выжить во время пандемий, то мы должны как можно лучше заботиться о здоровье всего организма.

Пандемии прошлого преподали нам множество важных уроков. Вирусы склонны меняться и мутировать, поэтому медицинский подход к ним должен быть адаптивным. Однако вспышки заболеваний практически всегда проходят по одному и тому же сценарию, особенно в отношении человеческой природы и общественной реакции.

● **Пандемии характеризуются несколькими волнами.** Все эпидемии чумы и вспышки инфекционных заболеваний случались более одного раза. Очевидно, таковы правила жизни бок о бок с постоянно развивающимися вирусами. Каждые несколько столетий человечество сталкивалось с тремя наиболее беспощадными вспышками чумы. Страшно подумать, но до сих пор в мире каждый год насчитывается как минимум 12 случаев заболевания бубонной чумой. [52] Испанский грипп на протяжении двух лет то появлялся, то затухал, а Антонианова чума свирепствовала 15 лет, пока наконец не иссякла. И несмотря на это, люди продолжали жить и справляться с этой напастью. Мы не можем предугадать, сколько волн той или иной пандемии прокатится по на-

шему обществу и как долго это будет продолжаться. Поэтому крайне важно проявлять инициативу и принимать дополнительные защитные меры.

● **Вакцины может и не быть.** У нас нет вакцины от «испанки» и коронавирусных инфекций по типу тяжелого острого респираторного синдрома (SARS). Существующие вакцины от бубонной чумы и даже от гриппа не всегда срабатывают против новых, ежегодно появляющихся штаммов. Вакцины против РНК-содержащих вирусов тоже не могут похвастаться высокими показателями, потому что эти вирусы постоянно меняются. Конечно, мы не утверждаем, что вакцины не работают, хотя вопрос о степени их реальной эффективности пока остается открытым. И все же вакцина – это не панацея. И что самое важное, вакцины могут не оказать нужного эффекта на тех, кому они нужнее всего, то есть на пожилых и страдающих от ожирения людей. [53, 54, 55]

Можно сказать, человечеству пока что сопутствовала удача. В конце концов, мы смогли сохранить жизнь нашего вида и на протяжении тысячелетий успешно справлялись с нападками инфекций, чумы и вирусов. Впрочем, этим мы обязаны не столько везению, сколько нашей способности адаптироваться и выживать. Человеческое тело представляет собой самоадаптирующееся устройство, которое развивалось в неблагоприятных внешних условиях на протяжении нескольких тысяч лет. Оно позволило нам построить совре-

менную цивилизацию, но, к сожалению, созданная им защита может сделать нас уязвимыми перед неожиданными пандемиями будущего. Можно не сомневаться, что впереди нас ждет множество пандемий, и последние потрясения напомнили о важности активно следить за состоянием своего здоровья и иммунной системы. И для этого нужно обратиться к основам, а именно уделить внимание питанию, физическим упражнениям, сну, снятию стресса и прогулкам на открытом воздухе.

# **Глава вторая: Основополагающие элементы иммунной системы и старение иммунитета**

Иммунная система – это набор важнейших компонентов и процессов живых организмов, которые участвуют в выполнении различных функций. Она надежно защищает нас от угроз внешнего мира и инфекционных агентов. Крепкий иммунитет уверенно отталкивает инородные микроорганизмы и поддерживает тело в состоянии гомеостаза.

Абсолютно все живые организмы, в том числе простейшие и бактерии, наделены примитивной иммунной системой, которая называется системой рестрикции-модификации. [56] Базовые функции иммунитета растений и эукариот включают в себя производство противомикробных пептидов дефензинов, поглощение крупных частиц путем фагоцитоза и каскад комплемента, который усиливает эффективность антител. Люди и челюстноротые обладают более совершенными защитными механизмами, например, способностью со временем более эффективно распознавать определенные патогены и лучше к ним адаптироваться (адаптивный иммунитет). [57]

Иммунная система – это удивительно сложное явление. Она подразделяется на множество более мелких категорий и поддерживает связь со всеми системами тела, например, с сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной системой. [58] Коротко говоря, иммунитет отвечает за распознавание патогенов и противодействие им, но на самом деле сфера его ответственности намного шире.

В этой главе мы рассмотрим основополагающие элементы иммунной системы и выясним, как они работают. Также мы обсудим компоненты иммунной системы, их иммунный ответ и защитные механизмы. Кроме того, мы узнаем, как стресс и процесс старения – неотъемлемые составляющие регуляции иммунного ответа организма – влияют на иммунитет.

# Классификация иммунной системы

Слово «иммунитет» восходит к латинскому «*immunis*», что означает «невосприимчивый». То есть обладающий способностью противостоять инфекциям, патогенам, вредным микроорганизмам и вырабатывать иммунитет к болезням. Для оптимальной работы иммунной системе нужно уметь находить и устранять как можно больше патогенов, при этом отличать их от здоровых компонентов тела. В противном случае организм может атаковать сам себя, то есть спровоцировать аутоиммунную реакцию, что наносит такой же сильный вред организму, как и сама инфекция.

Иммунная система состоит из множества категорий и подсистем, которые включаются в работу на разных этапах развития инфекции или заболевания. Она работает по типу многослойной защиты, где такие физические барьеры, как кожа и слизистые оболочки, обеспечивают первый слой защиты. Они препятствуют попаданию в организм самых крупных и наименее сложно устроенных вредных микроорганизмов. Однако большинство бактерий и вирусов обладают настолько мелкими размерами, что протискиваются даже в самые крошечные лазейки. В этот момент иммунная система берет ситуацию под контроль и немедленно отвечает на вторжение.

Существуют две основные категории иммунной системы,

которые управляют нашими защитными механизмами:

● **Врожденный (естественный) иммунитет**, который включает в себя большинство защитных сил организма. [59] С ним человек рождается и по умолчанию получает способность распознавать инородные вещества и реагировать на них неспецифическим, обобщенным способом. Врожденный иммунитет проявляет активность, когда микробы или патогены вторгаются в организм, и образраспознающие рецепторы (ОРР) распознают эти микробные компоненты. [60] То же происходит в момент получения травмы, нарушения физической целостности и стресса. [61] Все живые организмы используют рецепторы ОРР.

• **К поверхностным защитным барьерам**, которые препятствуют попаданию патогенов в организм, относятся кожа и слизистые оболочки животных, экзоскелет насекомых и внешняя оболочка листьев. Также существуют химические барьеры, такие как антимикробные пептиды, которые выделяет кожа, [62] антибактериальные ферменты слюны, слез, [63] грудного молока и желудочного сока. [64] Когда частицы попадают внутрь через функциональные отверстия тела, например, ноздри или рот, такие механические реакции, как чихание, кашель и мочеиспускание, помогают быстро избавиться от нависшей угрозы. [65]

• **Образраспознающие рецепторы** в основном представлены клетками врожденного иммунитета, например,

дендритными клетками, макрофагами, моноцитами, нейтрофилами и эпителиальными клетками. [66] Они распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП) и дефект-ассоциированные молекулярные паттерны (ДАМП). Внеклеточные ПАМП частично подтверждаются толл-подобными рецепторами. [67] Толл-подобные рецепторы запускают секрецию цитокинов, которые включают последующие защитные механизмы тела.

– **Процесс уничтожения патогенов** антителами реализуется за счет каскада или системы комплемента, в которой принимают участие более 30 различных белков. Эта система представляет наибольшее гуморальное звено врожденного иммунитета. [68] Система комплемента активирует фагоцитоз, воспаление и атаку клеточных мембран вредных бактерий.

– **Антитела или иммуноглобулины (Ig)** – это крупные белки Y-образной формы, которые производятся плазматическими клетками для обезвреживания патогенов. Они распознают специфические молекулярные характеристики у определенных патогенов-антигенов и помечают их как подлежащие уничтожению. У млекопитающих существует пять видов антител (IgA, IgD, IgE, IgG и IgM). [69]

• **Врожденная иммунная система** опосредована белыми кровяными тельцами (лейкоцитами), к которым относятся фагоциты (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки), врожденные лимфоидные клетки, тучные клетки, эозинофи-

лы, базофилы и естественные киллеры. Они либо физически атакуют и уничтожают патогены, либо поглощают их. [70] Второй процесс называется фагоцитозом и представляет собой древнейшую форму иммунной защиты организма. [71] Фагоциты мигрируют по организму в поисках инородных частиц и откликаются на зов цитокинов. [72]

– **Дендритные клетки** – это фагоциты, которые живут на коже, в носу, легких и кишечнике. Они поддерживают связь между тканями тела и иммунной системой, предоставляя (презентуя) антигены Т-лимфоцитам. [73]

– **Естественные киллеры (НК-клетки)** – это лимфоциты, которые не атакуют инородные частицы напрямую. Вместо этого они устраняют дисфункциональные защитные клетки организма, например, опухолевые клетки, стареющие или инфицированные клетки путем секреции цитотоксических молекул. [74] Естественные киллеры распознают инфицированные клетки по признаку «потеря своего», которым обладают клетки с низким уровнем мембранного маркера МНС I (главный комплекс гистосовместимости I). Нормальные здоровые клетки поддерживают оптимальный уровень МНС-антигенов, и НК-клетки их не трогают. [75]

• **Воспаление** – это мгновенный ответ врожденного иммунитета на появление инфекции. [76] В результате этой реакции появляются отек, жар, потоотделение, боль, а также усиливается прилив крови к поврежденной области. Повышение температуры обуславливают простагландины, ко-

которые представляют собой группу липидов-эйкозаноидов, обладающих гормоноподобным воздействием. [77] Также воспалительный процесс могут запускать цитокины, например, интерлейкины, которые поддерживают общение между белыми кровяными тельцами и интерферонами, которые управляют клеточными функциями в период вирусной инфекции. [78] Цитокины призывают иммунные клетки, чтобы те уничтожили патогены и инициировали процесс заживления. [79]

● **Адаптивную иммунную систему** человек приобретает в результате взаимодействия с различными патогенами на протяжении жизни. Каждая перенесенная инфекция записывается в иммунологической памяти, которая хранит воспоминания обо всех инфекционных агентах и наделяет их личными антигенами. [80] Это более специфическая реакция, которая запускается при распознавании чужеродных антигенов во время так называемой презентации антигена. Адаптивный иммунитет можно приобрести естественным путем через знакомство с вредными микроорганизмами, либо искусственным через вакцинацию. Впервые адаптивная иммунная система начала функционировать у позвоночных, так как у беспозвоночных видов она отсутствует. [81] Отметим, что адаптивный иммунитет способен помогать бороться даже с теми инфекциями, с которыми вы не сталкивались ранее. Например, ранее перенесенная простуда, вызванная обычными штаммами коронавируса, дает некоторую защи-

ту от SARS-CoV2 в связи со сходством структур этих вирусов. [82, 83] Необходимо отметить, что иммунитет Т-клеток сохраняется десятилетиями, тогда как защита антител длится всего несколько месяцев. Для адаптивного иммунитета крайне важно наличие правильно функционирующих Т-лимфоцитов. К сожалению, по причине возраста, плохого питания и хронических заболеваний их функции деградируют.

- **Адаптивная иммунная система** состоит из лимфоцитов, таких как Т-клетки (Т-киллеры, Т-хелперы) и В-клетки (продуцирующие антитела), которые происходят от гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Т-клетки связаны с клеточно-опосредованным иммунным ответом, в то время как В-клетки вовлечены в гуморальный иммунный ответ. Как только вредная инородная частица попадает в клетку, а значит, умудряется беспрепятственно обойти барьер антител, организм подключает Т-клетки для уничтожения патогена.

- **Т-киллеры** уничтожают инфицированные, поврежденные и неработоспособные клетки, [84] которые они узнают по антигенам, прикрепленным к молекулам МСН I. Этому процессу способствуют корцепторы CD8, расположенные на Т-лимфоцитах. Когда между ними устанавливается контакт, Т-клетки выпускают цитотоксины, которые проникают через мембрану клетки-мишени и инициируют апоптоз (программируемую клеточную смерть), [85] чтобы остано-

вить репликацию вируса.

– **Т-хелперы** (или Т-лимфоциты, имеющие CD4) влияют на врожденный и адаптивный иммунитет, помогая принимать решение, какой из иммунных ответов наилучшим образом подойдет к определенному патогену. [86] Они не обладают цитотоксическими или прямыми патогенными свойствами. Однако после активации Т-хелперы выбрасывают цитокины, которые усиливают бактерицидное воздействие макрофагов и повышают активность Т-киллеров. [87] Т-хелперы и регуляторные Т-лимфоциты распознают антигены на молекулах МСН II через экспрессию рецепторов на Т-лимфоцитах.

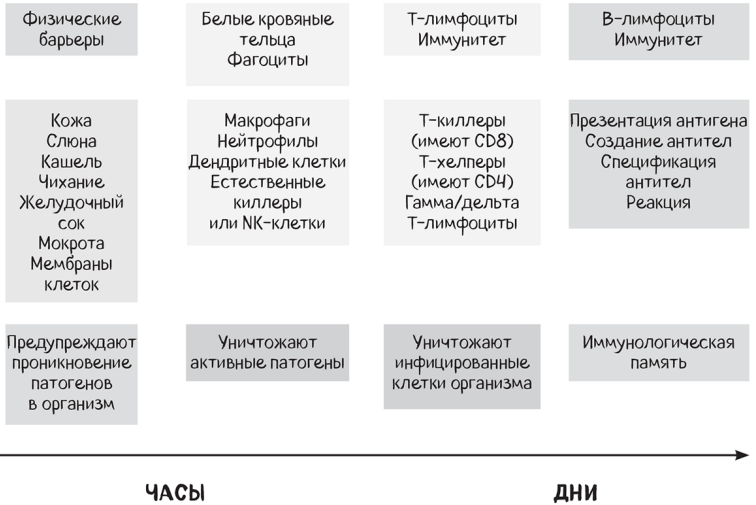
– **Гамма/дельта Т-лимфоциты** обладают теми же свойствами, что и Т-киллеры, Т-хелперы и НК-клетки. [88] На них расположены нетипичные рецепторы Т-лимфоцитов, состоящие из одной  $\gamma$  (гамма) цепи и одной  $\delta$  (дельта) цепи в отличие от обычной  $\alpha\beta$  (альфа/бета). Наибольшую концентрацию гамма/дельта Т-лимфоцитов можно заметить в слизистой оболочке кишечника, которые участвуют в адаптивной и врожденной иммунной реакции. [89] Гамма/дельта Т-лимфоциты распознают интактные антигены, связанные с МСН-рецепторами.

• На поверхности В-лимфоцитов расположены антиген-специфические рецепторы В-клеток, которые распознают патогены полностью, без потребности в обработке антигенов. Они связываются с чужеродными антигенами и пре-

вращают их в антигенные пептиды посредством протеолиза. [90] Эти пептиды появляются на молекулах МСН II, расположенных на поверхности В-лимфоцитов, и привлекают Т-хелперов. Т-хелперы продуцируют лимфокины, которые активируют В-клетки. [91] В результате В-клетки начинают делиться, и их потомки секретируют миллионы антител, которые попадают в кровеносную и лимфатическую систему, где они распознают патогены, экспрессирующие определенный антиген. Затем они связываются с этими патогенами и помечают их на уничтожение. Каждая родственная линия В-лимфоцитов экспрессирует определенное антитело, таким образом весь комплекс антигенных рецепторов представляет совокупность антител, которые способно произвести наше тело. [92]

## Врожденный иммунитет

## Адаптивный иммунитет



Патогены разработали множество механизмов, чтобы с их помощью успешно проникать в организм и инфицировать его, не попадаясь бдительным иммунным клеткам. [93] Бактерии прорывают внешние барьеры, выделяя пищеварительные ферменты через секреторную систему 2 типа. [94] При помощи секреторной системы 3 типа они пронизывают клетку-мишень шприцеподобным каналом, по которому направляют инфицированные белки и отключают защитные системы клетки. [95] Некоторые патогены, такие как сальмонеллы, которые вызывают пищевые отравления, и *Plasmodium falciparum*, которые несут ответствен-

ность за развитие малярии, прячутся в клетке-хозяине, чтобы ничем себя не выдать. Палочка Коха (*Mycobacterium tuberculosis*) закрывается в защитную капсулу. [96] Другие бактерии, например, синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и *Burkholderia cenocepacia* у больных муковисцидозом, создают биопленку, которая защищает их от иммунных клеток. [97] Некоторые патогены на поверхности производят белки и соединения, которые лишают антитела эффективности. [98]

В-лимфоциты и Т-лимфоциты обладают долгосрочной памятью, в которой хранятся «записи» о всех патогенах, с которыми они сталкивались. Поэтому они сумеют эффективно противостоять им при следующей встрече. Здесь мы подходим к функции иммунологической памяти адаптивного иммунитета, которая формируется на протяжении жизни человека. Она может иметь вид пассивной краткосрочной или активной длительной памяти.

Эпизодические недомогания оказывают положительное воздействие на организм в течение длительного периода времени. Повышенная температура и не слишком агрессивные инфекции, перенесенные в раннем детстве, защищают во взрослой жизни.

Согласно результатам исследования 2019 года, переболевшие гриппом маленькие дети в будущем вырабатывают сильный иммунитет к мутировавшим штаммам того же вируса. [99] Когда мы получаем опыт взаимодействия с инфекция-

ми, тело учится эффективно уничтожать похожие патогены. Однако бывают случаи, когда происходит совершенно противоположное. Например, корь может стирать приобретенную память иммунной системы, что делает человека беззащитным перед заболеванием. [100] Поэтому серьезные заболевания не приносят пользы, так как они истощают иммунные ресурсы организма, а недомогания, которые мы испытываем время от времени, наоборот, помогают человеку приспособливаться.

Перенесенная инфекция через Т-лимфоциты и В-лимфоциты создает долгосрочный активный иммунитет. Также его можно создать искусственным путем при помощи вакцинации. Вакцины работают за счет принципа, что при попадании в систему небольшого количества антигенов от патогена развивается иммунитет от этого конкретного патогена через инициирование иммунного ответа. Они действуют по модели естественного заражения инфекцией, с разницей только в способе введения. Вакцинация – один из самых успешных методов контроля распространения инфекционных заболеваний, который помог искоренить такие болезни, как оспа, полиомиелит и столбняк. [101] Однако существует множество вирусов, например вирусы гриппа и ВИЧ, которые регулярно мутируют и не дают выработать перманентный иммунитет или разработать один вид лечения. [102] Поэтому нам необходимо заранее уделять внимание оптимизации функций иммунной системы и не допускать ослабления иммун-

ной реакции.

# Нарушения иммунной системы

Правильно функционирующая иммунная система – это основа здоровья и жизненной активности. С другой стороны, ослабленный иммунитет оказывает прямо противоположное воздействие на организм, повышая восприимчивость к заболеваниям, инфекциям и злокачественным образованиям.

Нарушения иммунной системы можно разделить на три категории:

● **Иммунодефицитные** или иммунокомпрометированные состояния – это условия, при которых организм утрачивает способность бороться с инфекциями. Они наступают, когда бездействуют один и более компонентов иммунной системы. Например, гуморальный иммунодефицит наблюдается при отсутствии функций В- и Т-лимфоцитов, недостаточности системы комплемента, дефиците гранулоцитов или дисфункции селезенки.

• В большинстве случаев иммунодефициты приобретаются по причине внешних факторов, таких как неполноценное питание, старение, прием определенных медицинских препаратов, химиотерапия, отравление тяжелыми металлами, отравление ртутью, алкоголизм, курение или ВИЧ-инфекция, [103] которые называются вторичными иммунодефици-

тами. Некоторые люди рождаются с нарушениями иммунной системы, и в этом случае говорят о первичном иммунодефиците. Неизвестно, какие именно гены отвечают за развитие этого состояния. Иммунодефициты повышают восприимчивость к патогенам и снижают эффективность иммунологического надзора против опухолевых клеток. [104]

• С возрастом способность организма выдавать иммунный ответ снижается, и это явление называется старением иммунной системы. [105] В первую очередь оно поражает адаптивный иммунитет, а не врожденный, и мешает производству Т-лимфоцитов, которые распознают патогены. [106] Также наблюдается снижение цитотоксичности естественных киллеров, объемов производства В-лимфоцитов и общего количества фагоцитов. [107, 108] Утрачивается способность развивать долгосрочную иммунологическую память в том числе посредством вакцинации. [109] Возрастной иммунодефицит возникает у всех живых существ и выступает в качестве ключевого фактора смертности и развития патологий. Однако этот процесс, скорее, связан с биологическим, а не хронологическим старением. [110] Постоянное воздействие патогенов и вирусов ускоряет старение иммунитета. [111]

● **Аутоиммунная реакция** – это иммунная реакция организма на собственные здоровые клетки и ткани. Иммунная система утрачивает способность проводить различия между своими и чужими структурами и в результате атакует хозяина.

ина. Состояния, которые провоцируют такую реакцию, называются аутоиммунными заболеваниями. К ним относятся целиакия, сахарный диабет первого типа, тиреодит Хашимото, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит и рассеянный склероз (РС).

- Аутоиммунные заболевания возникают по вине множества механизмов. К ним относятся несогласованная активность Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, что приводит к возникновению аутореактивных В-лимфоцитов [112] и инфекций, способных уйти от Т-лимфоцитов. Так появляются суперантигены, которые активируют В- и Т-клетки. Чужеродный антиген может иметь сходство с антигенами хозяина, и в этом случае антитела атакуют некоторые антигены организма, усугубляя иммунную реакцию. Нарушение апоптоза в дендритных клетках неправильно активирует лимфоциты и приводит к снижению толерантности «к своему». [113] Генетические аномалии в Т-лимфоцитах, иммуноглобулинах и МСН-комплексах связывают с факторами риска развития аутоиммунных реакций.

- Женщины сильнее восприимчивы к некоторым аутоиммунным заболеваниям, потому что у них ярче выражен иммунный ответ по сравнению с мужчинами. Беременность повышает риск развития аутоиммунных заболеваний вследствие прямого обмена клетками между матерью и ребенком. [114]

- Существует обратная зависимость между инфекциями

и аутоиммунными реакциями. В некоторых исследованиях паразитарные инфекции ассоциировались со снижением активности таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет первого типа, [115] аутоиммунный энцефалит [116] и рассеянный склероз. [117] Гипотетически разные патогены способны повышать концентрацию регуляторных Т-лимфоцитов и противовоспалительных молекул, которые обеспечивают защиту организму. Необходимо отметить, что маниакальная одержимость гигиеной и устранением любых бактерий ослабляет иммунную систему.

- Иммунодефициты обладают характеристиками аутоиммунных заболеваний. Ослабленный иммунитет может спровоцировать аутоиммунную реакцию через хроническую активацию иммунной системы. [118] В качестве примера можно привести вариабельный неклассифицируемый иммунодефицит (ВНИ), когда проявляются сразу несколько аутоиммунных заболеваний, такие как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), аутоиммунная тромбоцитопения и аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

● **Гиперчувствительность** – еще один пример нарушения в иммунной системе, который оказывает разрушительное воздействие на организм. Принято говорить о четырех категориях гиперчувствительности, которые отличаются механизмами действия и продолжительностью.

- Первый тип гиперчувствительности вызывает мгновенные опосредованные IgE аллергические реакции, при кото-

рых отмечаются такие проявления, как высыпания, отек гортани, рвота или затрудненное дыхание (одышка). Они варьируются от легких симптомов до смертельных случаев. К заболеваниям такого типа относятся астма, atopические заболевания и отек.

- Второй тип гиперчувствительности, опосредованный IgM и IgG, происходит в том случае, когда антитела связываются с антигенами клетки-хозяина и помечают их, как подлежащие уничтожению. К заболеваниям такого типа относятся тромбоцитопения, болезнь Грейвса, аутоиммунная гемолитическая анемия и ревматическая болезнь сердца.

- Третий тип гиперчувствительности запускается под действием антител IgG, которые связываются с растворимыми антигенами и создают иммунный комплекс. Он может откладываться в различных тканях тела, например, суставах и почках, вызывая локальные воспалительные реакции. К заболеваниям такого типа относятся ревматоидный артрит, системная волчанка, мембранозная нефропатия и сывороточная болезнь.

- Четвертый тип гиперчувствительности представляет собой отложенную реакцию, которая запускается через несколько дней. Антигенпрезентирующая клетка активирует Т-лимфоцитов помощников, которые инициируют деятельность макрофагов и вызывают воспаление. К заболеваниям такого типа относятся контактные дерматиты (сыпь от ядовитого плюща), рассеянный склероз, глютеновая болезнь,

тиреоидит Хашимото и хроническое отторжение трансплантата.

В медицинской практике иммунитетом и аутоиммунными реакциями управляют с помощью иммуносупрессоров и противовоспалительных препаратов. Их применяют для контроля за воспалительными процессами, аутоиммунными атаками и с целью прекращения отторжения пересаженных органов. [119] К сожалению, некоторые из них, например, глюкокортикоиды, обладают неблагоприятными побочными эффектами, такими как гипергликемия, увеличение массы тела и остеопороз. [120] Цитотоксические медикаменты, например, метотрексат и азатиоприн, ингибируют иммунный ответ, уничтожая активированные Т-лимфоциты, и вместе с тем поражают другие клетки и органы, что приводит к токсическим побочным реакциям. Иммуносупрессоры, например, циклоспорин, блокируют Т-лимфоциты и не дают им реагировать соответствующим образом. [121] Это несколько компрометирует цель приема данных препаратов, так как возникающие на их фоне последствия могут инициировать тот же иммунодефицит, от которого пациента лечат в первую очередь.

# Иммунная защита организма

Учитывая, что иммунная система принимает участие во многих физиологических процессах организма, ее нужно рассмотреть в сочетании с другими системами. Эндокринная, нервная, циркадная и метаболическая система настолько же актуальны для процесса оптимизации иммунитета, как и сама иммунная система.

Гормоны и их побочные продукты функционируют как иммуномодуляторы, оказывая влияние на выносливость организма. Женские половые гормоны, например, эстрогены, обладают иммуностимулирующими свойствами, [122] а мужские половые гормоны, такие как тестостерон, выступают в качестве иммуносупрессоров. [123] Другие гормоны, типа гормонов щитовидной железы, гормона роста человека, IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста-1 – прим. пер.) и пролактин также оказывают влияние на иммунную систему. [124] Более того, для правильного функционирования продуцирующих гормоны ферментов необходимы витамины и минералы. В случае с тиреоидными гормонами эта миссия ложится на йод, что подтверждает крайне важное положение микроэлементов в вопросе укрепления иммунитета.

Ниже перечислены защитные системы организма, которые модулируют иммунную систему и повышают стойкость к развитию заболеваний. Эти факторы необходимо содер-

жать в полном порядке, чтобы добиться оптимального состояния иммунитета:

● **Костный мозг** – здесь рождаются наши иммунные клетки. Стволовые клетки возникают в костном мозге, а затем превращаются в иммунные клетки. Иммунная система отправляет Т-лимфоциты из костей в тимус, где они находятся до полного созревания.

● **Тимус или вилочковая железа** – это важнейший орган лимфатической системы, который оказывает самое сильное воздействие на иммунитет. Он располагается спереди, в верхней части грудной клетки, за грудиной и перед сердцем. Тимус помогает созреть Т-лимфоцитам, которые имеют огромное значение для адаптивного иммунитета. Патология тимуса приводит к развитию аутоиммунных заболеваний. [125] Чтобы их избежать, нужно стимулировать функции вилочковой железы через усиление оттока лимфы, употреблять полезные продукты и избегать хронического стресса.

● С возрастом размеры тимуса уменьшаются, чем можно объяснить старение иммунной системы. [126] Возрастное угнетение функций щитовидной железы также способствует снижению иммунитета. [127] Гипотиреоз снижает активность тимуса, сокращает объемы селезенки и лимфатических узлов [128] и подавляет гуморальный иммунный ответ. В результате введения гормона Т4 старым животным

исследователи отмечают рост тимуса, восстановление функции эндокринной системы и устранение иммунной дисрегуляции, связанной с возрастом. [129] Одновременное введение гормона роста и IGF-1 старым животным способствует восстановлению вилочковой железы. [130, 131]

● **Селезенка** – второй крупный орган лимфатической системы, который располагается слева, в верхней части живота. Во время внутриутробного развития селезенка управляет гемопоэзом, иначе говоря, кроветворением – формированием клеточных компонентов крови, например, красных кровяных клеток. [132] Основная функция селезенки – фильтрация крови и удаление старых или поврежденных красных кровяных клеток и тромбоцитов. Она может накапливать продукты распада, например железо, или возвращать железо в костный мозг для производства гемоглобина. [133] Помеченные антителами бактерии преобразуются и удаляются в селезенке. [134] Этот орган накапливает кровь, красные кровяные клетки и тромбоциты на случай чрезвычайной необходимости. Селезенка умеет распознавать патогены и помогает выделять белые кровяные тельца в ответ на появление инфекции. Посредством движения лимфы селезенка накапливает моноциты, которые ускоряют заживление тканей, трансформируя дендритные клетки и макрофаги. [135] Такие заболевания, как серповидноклеточная анемия, малярия, лейкемия, болезнь Ходжкина, кисты и опухоли, могут увеличивать селезенку, тем самым снижая ее способ-

ность эффективно фильтровать кровяные клетки. По всей видимости, селезенка находится под контролем мозга, который спускает ей команды «сверху» через автономную нервную систему, способствующую производству антител. [136, 137] Две ключевые, связанные с селезенкой области мозга – миндалина и гипоталамус управляют реакцией страха и стресса. [138] Глюкокортикоиды, которые высвобождаются во время стресса, обладают иммуноподавляющим действием, а при умеренном стрессе генерируют антитела. [139]

● **Щитовидная железа** управляет обменом энергии и гомеостазом клетки. К гормонам щитовидной железы относятся тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Их производят клетки щитовидной железы, которые получают йод из пищи и связывают его с аминокислотой тирозином. Попадая в системный кровоток, они начинают управлять температурой тела, скоростью обмена веществ, дыханием и сердцебиением. Работа щитовидной железы воздействует на иммунитет, так как она определяет количество жировой и нежировой массы тела, [140] поддерживает лимфоциты, [141] опосредует воспалительную реакцию, [142] контролирует иммунные клетки [143] и предупреждает развитие аутоиммунных заболеваний. Важно подчеркнуть, что для транспорта одной молекулы йода в щитовидную железу требуются две молекулы натрия. Следовательно, поддержание приемлемого уровня натрия необходимо для оптимального состояния щитовидной железы и иммунитета.

- Гипертиреоз снижает провоспалительные эффекты моноцитов и макрофагов, в то время как гипотиреоз повышает уровень активных форм кислорода и усиливает фагоцитоз. [144] Инволюция селезенки и лимфатических узлов вследствие гипотиреоза снижает клеточно-опосредованный иммунный ответ, [145, 146] что в свою очередь отягощает вирусные инфекции и сепсис. [147, 148] Гормоны щитовидной железы также влияют на активность естественных киллеров, при этом нарушение функций щитовидной железы подавляет работу естественных киллеров. [149] Повышение уровня Т3, активного гормона щитовидной железы, обращает этот процесс вспять. [150]

- Снижение активности щитовидной железы повышает риск развития иммунодефицитных заболеваний, таких как диабет, ожирение, аутоиммунные расстройства и воспаление. При низкой скорости обмена веществ легче набирается лишний вес и тяжелее выполняются важные защитные процессы. Достаточное количество производимой энергии обеспечивает работу всех иммунных функций, в то время как нехватка энергии снижает иммунитет. Однако гипертиреоз также может вызывать аутоиммунные заболевания, такие как болезнь Грейвса и повышение уровня провоспалительных цитокинов.

- Гормоны щитовидной железы превращают холестерин в стероидные гормоны, такие как тестостерон, витамин D, ДГЭА (дегидроэпиандростерон – прим. пер.) и прогестерон.

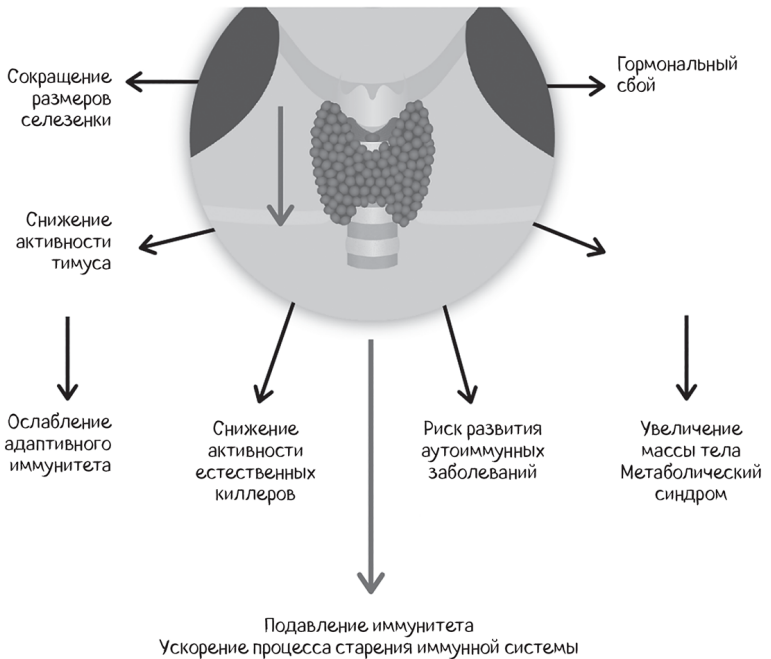
Эти гормоны обладают массой полезных свойств, в том числе способствуют росту мышечной ткани, уплотняют кости, повышают фертильность. Люди с низким уровнем гормонов щитовидной железы страдают от повышенного уровня холестерина, потому что им не хватает тиреоидных гормонов для превращения холестерина в другие гормоны. Высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) поднимает уровень холестерина, [151] а гипертиреоз снижает концентрацию холестерина и вызывает гормональные нарушения. [152]

- Стресс угнетает функции щитовидной железы через надпочечниковую недостаточность. [153] Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 бета (IL-1 $\beta$ ) и фактор некроза опухоли (ФНО или TNF) альфа сокращают преобразование Т4 в Т3. [154] IL-6 напрямую снижает Т3 в сыворотке крови. [155] Низкий уровень тиреоидных гормонов под влиянием неблагоприятных обстоятельств вызывает стресс во всем организме, что еще сильнее подавляет работу щитовидной железы. В то же время гипотиреоз может самостоятельно запустить каскад стрессовых изменений.

- **Печень** представляет собой средоточие всех метаболических реакций внутри организма. Она отфильтровывает токсины, поддерживает внутреннюю систему детоксикации организма, обеспечивает иммунный надзор, уничтожает патогены и поддерживает энергетический баланс. [156] Многие разновидности иммунных клеток, в том числе естествен-

ные киллеры, компоненты комплемента, цитокины и хемокины, находятся в печени. [157] При помощи трансформирующего фактора роста  $\beta$  печень при необходимости ингибирует иммуноглобулины, Т- и В-лимфоциты. [158] Трансформирующий фактор роста  $\beta$  выступает в нескольких ролях во время всех фаз иммунного ответа в преобразующихся иммунных клетках.

**Низкий уровень гормонов щитовидной железы ослабляет иммунитет**



• Печень – это основной детоксикационный внутренний орган, который удаляет из организма патогены, тяжелые металлы и токсины окружающей среды. Отравление тяжелыми металлами ослабляет иммунитет, [159] становится причиной развития аутоиммунной патологии, онкологических заболеваний, гиперчувствительности и других проблем со здоровьем. [160] Цирроз и печеночная недостаточность повышают восприимчивость к бактериальным инфекциям, сни-

жают эффективность иммунного надзора и усугубляют воспалительные процессы. [161] Ожирение печени вследствие злоупотребления алкоголем, а также неалкогольная жировая болезнь печени, связанная с чрезмерным употреблением рафинированных углеводов, сахара и растительного масла, ингибируют функцию печени. В данном случае главное – избежать дисбаланса между очищением и оздоровлением организма в результате деятельности иммунной системы и чрезмерным воспалением. [162]

• **Глутатион (GSH)** – это основной антиоксидант организма, который производит печень. Он защищает от свободных радикалов, тяжелых металлов, [163] помогает устранять продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и токсины через Nrf2-опосредованную M1-подобную поляризацию макрофагов. [164] Иммунные клетки работают наилучшим образом при оптимальном уровне глутатиона, который поддерживает баланс окислительно-восстановительного статуса. [165] GSH сильнее и практичнее, чем обычные добавки с антиоксидантами, потому что организм самостоятельно вырабатывает его при взаимодействии с иммунной системой. [166, 167] Глутатион стимулирует или наоборот ингибирует иммунный ответ, чтобы контролировать процесс воспаления. Таким образом, он защищает от развития аутоиммунной патологии, подготавливая T-лимфоциты к воспалению. [169] Эндогенный глутатион не только ограничивает воспалительные реакции, но и проводит тонкую настройку

врожденного иммунитета, а именно сигнальных противовирусных путей при возникновении инфекции, не зависящей от антиоксидантных свойств глутатиона. [170]

– **Вещества, которые способствуют повышению уровня глутатиона**, это: N-ацетилцистеин (НАС), глицин, альфа-липоевая кислота, сульфорафан (содержится в капусте брокколи), магний, селен и глутатион.

• **Nrf2 или фактор-2**, связанный с эритроидным ядерным фактором, это транскрипционный фактор, который связывается с ДНК для экспрессии различных генов. Он выступает в качестве основного регулятора антиоксидантных систем организма и активирует антиоксидант-ответственный элемент, что приводит к повышению уровня таких антиоксидантов, как глутатион, НАДФН, билирубин, тиоредоксин. Он защищает клетку, [171] производит масштабные противовоспалительные изменения [172] и снижает уровень окислительного стресса. [173] Nrf2 – это важнейшая составляющая врожденного и адаптивного иммунитета, [174] особенно в период воспаления. [175] У мышей путь элемента антиоксидантного ответа Nrf2 контролирует фиброз и аутоиммунные реакции при склеродермии. [176] Отсутствие фактора Nrf2 у мышей усугубляет аутоиммунный энцефаломиелит. [177]

– **К веществам и продуктам, которые активируют Nrf2/элемент антиоксидантного ответа** относятся капуста брокколи (содержит сульфорафан), куркумин, кофе

(хлорогеновая/кофейная/феруловая кислота и дитерпены, такие как кафестол), [178] красное вино (кверцетин и ресвератрол), [179] цельные злаки (феруловая кислота), оливковое масло, зеленый чай (галлат эпигаллокатехина EGCG), чеснок, лук, [180] корица, [181], хмелевая лоза (ксантогумол), спирулина (гемоксигеназа-1, фикоцианин, [182, 183, 184, 185] астаксантин, [186] берберин, ягоды (особенно голубика), орехи (птеростильбен), виноград, маракуйя, белый чай, рейнутрия японская (пицеатаннол), [187] гречка и спаржа (рутин). [188]

● **Энергетический обмен.** Активной иммунной системе требуются большие объемы энергии, поэтому организм постоянно пытается решить, стоит или не стоит затрачивать свои ресурсы на поддержание повышенной активности иммунитета в различных ситуациях. [189] В обстоятельствах, угрожающих жизни человека, например, во время голода или бегства от хищника, иммунитет не так важен, как выживание. Поэтому физическое переутомление приводит к кратковременному спаду в работе иммунной системы. [190] В ходе эксперимента, когда голодающим шмелям дополнительно устраивали испытания для иммунной системы, смерть насекомых наступала быстрее, потому что иммунная активация при таких условиях недостаточно адаптивна. [191] Польза активации иммунного ответа заключается в защите от патогенов, но заплатить за этот комфорт нужно потенциальным развитием аутоиммунных проблем или воспалением.

Например, повышение температуры выше гомеостаза менее чем на 2 градуса требует сжигания 250 дополнительных калорий ежедневно из-за производства тепла. [192] Производство иммунных клеток и антител тоже крайне энергозатратное предприятие. [193] Инфицированные животные и люди покрывают возрастающие энергетические расходы за счет снижения физической активности, они быстро утомляются и меньше взаимодействуют с другими членами общества. [194] Следовательно, для оптимальной работы иммунной системы требуется обилие энергии в форме АТФ (аденозинтрифосфат – прим. пер.) и других молекул. Наращивание и укрепление мышечной ткани стимулируют производство митохондрий (а значит, выработку большого количества АТФ), а магний помогает активировать АТФ. Таким образом, физические упражнения, особенно силовые тренировки, и дополнительное насыщение организма магнием – это превосходные «активаторы энергии», при этом чрезмерное потребление рафинированных углеводов и сахара разрушает АТФ. [195]

- **NAD+** или **никотинамидадениндинуклеотид** – это кофермент первостепенной важности, который участвует едва ли не во всех клеточных процессах и производстве энергии. Снижение уровня NAD+ связывают со старением, появлением заболеваний и ослаблением иммунной системы. [196] Это соединение необходимо для поддержания всех защитных реакций, а также процесса восстановления. NAD-

биосинтетические пути управляют иммунными клетками и врожденным иммунитетом. [197] В момент иммунного ответа макрофаги повышают никотинамид-фосфорибозил-трансферазу (NAMPT), также известную как фактор-1, увеличивающий колонию пре-B-лимфоцитов (PBEF1), которая управляет реутилизационным путем NAD для контроля над воспалением и выживаемостью клетки. Также NAD регулирует количество цитокинов, лимфоцитов и моноцитов. [198] После введения NAD у мышей укрепилась защита от развития аутоиммунных заболеваний и удлинилась продолжительность жизни после пересадки кожи. [199, 200]

• **NADPH или никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP+)** – это кофактор анаболических процессов, таких как рост клеток и синтез нуклеиновой кислоты. Дополнительная группа фосфатов возникает во время реутилизационного пути NAD+. NADPH – это восстановленная форма NADP+. Это соединение защищает от чрезмерной концентрации активных форм кислорода (АФК) и инициирует регенерацию глутатиона. [201]

• **Аутофагия или «самопоедание»** – это важнейший очистительный процесс организма. Она модулирует иммунную систему, уничтожает патогены, [202] устраняет поврежденные клеточные компоненты, поддерживает процесс репарации ДНК и снижает воспалительную активность. Аутофагия набирает обороты во время физиологического стресса, голодания, занятий спортом или борьбы с инфекцией,

но и в обычное время этот процесс понемногу осуществляется. Аутофагия играет свою роль в формировании иммунной системы, дает энергию для иммунного ответа и напрямую контролирует внутриклеточных микробов, как клеточно-независимая врожденная защита. [203]

● **Мочевая кислота** – это наиболее концентрированный антиоксидант крови человека, который смягчает окислительный стресс, особенно при гипоксии. [204] В небольших количествах она приносит организму пользу, но большие концентрации мочевой кислоты вызывают подагру и фибромиалгию. [205] Мы получаем мочевую кислоту из богатой пуринами пищи, например, когда едим мясо, фрукты, рыбу и злаки, и накапливаем в организме во время занятий спортом и при чрезмерном потреблении фруктозы.

● **Здоровые стенки кишечника.** Повышенная кишечная проницаемость или синдром «дырявого кишечника» связаны с развитием аутоиммунных и нескольких воспалительных заболеваний. [206, 207] Вялотекущее воспаление открывает организм для инфекций. [208] В костном бульоне, связках и сухожилиях содержатся коллаген и глицин, которые способствуют обновлению тканей. [209] Также для здоровья кишечных стенок необходима масляная кислота – это важный источник энергии для клеток толстого кишечника. [210] Это вещество содержится в ферментированных пищевых волокнах, например, фасоли, овощах и чечевице, а еще в масле гхи и сливочном масле. Микробные ме-

таболиты через путь Nrf2 способствуют повышению целостности кишечного барьера. [211]

• **Разнообразие кишечной микробиоты** связывают с крепким иммунитетом [212], так как микробы играют важную роль в модуляции защитных систем организма. Они помогают хозяину адаптироваться к микробной и патогенной внешней среде, которая его окружает.

• **Целостность кожного покрова** – еще один неотъемлемый компонент иммунитета, который улучшает его барьерные функции. Кожа постоянно подвергается воздействию различных внешних патогенов и внутренних активных форм кислорода. Nrf2 выполняет ключевую функцию при модуляции окислительного стресса. [213]

### **Факторы, которые снижают иммунитет**

- Низкий уровень гормонов щитовидной железы
- Стресс/Глюкокортикоиды
- Ослабленный отток лимфы
- Дисфункция тимуса/селезенки/печени
- Дефицит питательных микроэлементов
- Неоптимальный гормональный статус
- Накопление тяжелых металлов
- Рафинированный сахар, углеводы и растительные масла (из семян)
- Недостаточный уровень глутатиона
- Повышенная кишечная проницаемость (синдром «ды-

рявого кишечника»)

## **Факторы, которые укрепляют иммунитет**

- Гормоны щитовидной железы
- Отток лимфы
- Микронутриенты (витамины и минералы)
- Физические упражнения
- Гипертермия
- Глутатион/Активаторы глутатиона (подробнее читайте

выше)

- Активаторы Nrf2 (подробнее читайте выше)
- Аутофагия
- Коллаген/Глицин

# Интерфероны и противовирусная защита

Инфицированная вирусом клетка начинает выделять интерфероны, с помощью которых подает сигнал соседним клеткам, чтобы те удвоили бдительность и лучше защищались. Интерфероны (ИФН) – это набор сигнальных белков, которые клетки выбрасывают в ответ на вирусную инфекцию. [214] Название интерферонов восходит к английскому глаголу «interfere», что значит «вмешиваться, чинить препятствия» вирусам. Они связываются со специфическими рецепторами и активируют множество иммуномодулирующих и противовирусных путей. Чтобы наступил противовирусный эффект, необходимо присутствие дополнительных белков – «эффекторов» или регулирующих элементов. Таким образом, интерфероны, скорее, выступают в роли стимулирующих молекул, но фактически не проявляют противовирусную активность.

Интерфероны принадлежат классу белков-цитокинов и разделяются на три основные категории: альфа, бета и гамма. Разницу между ними определяют происхождение и противовирусная деятельность. Интерферон альфа и бета вместе входят в подкласс первого типа, а интерферон гамма относится к другому, второму типу. Интерфероны активируют иммунные клетки, такие как естественные киллеры и мак-

рофаги, они увеличивают концентрацию антигенов и других цитокинов, которые повышают температуру тела. [215] Ломота в мышцах и симптомы гриппа возникают из-за производства этих цитокинов.

**Давайте ознакомимся с тремя типами интерферонов и их основными функциями:**

● К первому типу интерферонов относятся **IFN- $\alpha$** , **IFN- $\beta$** , **IFN- $\epsilon$** , **IFN- $\kappa$**  и **IFN- $\omega$** . [216] Их производят фибробласты и моноциты, когда тело выявляет присутствие атакующего клетки вируса. После появления интерфероны связываются с рецепторами клеток-мишеней и экспрессируют белки, которые препятствуют репликации вируса. [217] IFN- $\alpha$  эффективен против гепатитов В и С, а IFN- $\beta$  хорошо работает против рассеянного склероза.

● Ко второму типу человеческого интерферона относится IFN- $\gamma$ , который также называют иммунным интерфероном. Его активирует интерлейкин-12 и высвобождают Т-лимфоциты. Однако второй тип интерферонов способен ингибировать пролиферацию второго типа Т-лимфоцитов. В результате снижается Th2 иммунный ответ и активируется дополнительный Th1 иммунный ответ, что приводит к развитию таких заболеваний, как рассеянный склероз. [218]

● К третьему типу интерферонов относятся четыре IFN- $\lambda$  (лямбда) молекулы IFN- $\lambda$ 1, IFN- $\lambda$ 2, IFN- $\lambda$ 3 и IFN- $\lambda$ 4. [219] Они обладают противовирусным действием и иммунной ре-

акцией на вирусные и грибковые инфекции. [220, 221]

Первый и второй тип интерферонов могут экспрессироваться практически во всех видах клеток после распознавания вируса. Второй тип возбуждается цитокинами и ограничивается иммунными клетками.

Все интерфероны оказывают противовирусное и иммуномодулирующее действие. Они сигнализируют клеткам, что пришла пора производить различные ферменты и белки в ответ на вирус. Протеинкиназа R и РНКаза L переходят в активную фазу под действием интерферонов. Они ингибируют в клетке белковый синтез вирусных и клеточных генов. Протеинкиназа R – это суицидальный фермент, который полностью останавливает белковый биосинтез в клетке, тем самым одним ударом убивая клетку и вирус. Интерферон подает сигнал соседним клеткам, что они находятся в непосредственной близости к инфицированной вирусом клетке, и им необходимо подключить протеинкиназу R, чтобы подготовиться к инфицированию. Как только протеинкиназа R выявляет присутствие вирусной двухцепочечной РНК, она убивает клетку вместе с вирусом. Технически мы несем потери в бою, так как наши клетки погибают, но зато они забирают с собой вирус. Выброс интерферонов тоже способствует повышению температуры тела, которая мешает репликации вируса. Однако такие вирусы, как вирус птичьего гриппа H5N1, могут давать отпор интерферонам. Они

могут остаться незамеченными за счет неструктурного белка, который связывается с двухцепочечной РНК вируса и надежно прячет его от бдительной суицидальной протеинкиназы R, тем самым препятствуя самоубийству клетки. Как заметил один врач: «Интерферон вытаскивает чеку, но клетка не может отпустить гранату». [223] Этот пример доказывает, что ума вирусам не занимать. Они обманывают систему распознавания нашего иммунитета, из-за чего их становится очень трудно убить, потому что мы не можем уничтожить то, чего не видим. Стимулируемые интерферонами гены ограничивают распространение инфекции за счет повышения уровня белка р53, который убивает инфицированные клетки посредством апоптоза. [224]

Интерфероны также повышают уровень молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС I и МНС II) и усиливают активность иммунопротеасом. Это в свою очередь придает новый импульс презентации МНС-зависимых антигенов. Повышенная концентрация МНС I продвигает белки, которые помогают распознавать и удалять злокачественные клетки. Экспрессия МНС II повышает уровень белков, которые помогают Т-лимфоцитам-хелперам координировать свои действия с другими иммунными клетками. [225] Интерфероны способны ингибировать опухолевые клетки посредством супрессии ангиогенеза, то есть роста новых кровеносных сосудов в злокачественном образовании. Это замедляет пролиферацию эндотелиоцитов, уменьшает васку-

ляризацию и рост. [226]

Противовирусный эффект интерферонов зависит от типа вируса, а также от пути, получившего стимуляцию. Они могут либо повысить чувствительность клетки к новым вирусным атакам, либо возбудить в ней состояние противовирусной борьбы, когда клетка не пускает в себя вирус или разрушается под действием белков. Если все эти действия не увенчались успехом, то подключается третий, более специфический механизм.

РНК и ДНК вирусы нуждаются в активации транскрипции и репликации вирусного гена, так как эти факторы помогают им заражать другие клетки. Но после попадания в организм инфекции интерфероны усиливают экспрессию генов клетки и подавляют экспрессию вирусного гена, что приводит к прекращению репликации вируса. Приведет ли эта тактика к успеху или нет, зависит от того, какую поддержку уже успел получить вирус и насколько хорошо организм производит интерфероны.

К сожалению, многие вирусы научились противостоять или прятаться от интерфероновой активности. [227] Они уходят от реакции организма, блокируя сигнальные события от интерферонов и не дают им случиться снова, вмешиваясь в работу активированных интерферонами белков. [228]

● К вирусам, которые чинят препятствия сигнальной деятельности интерферонов, относятся вирус японского эн-

цефалита, вирус денге 2 типа, вирусы герпеса по типу цитомегаловируса (ЦМВ) и вирус герпеса 8 типа (KSHV или HHV8), ассоциированный с саркомой Капоши. [229]

● К вирусным белкам, которые воздействуют на интерфероны, относятся ядерный антиген вируса Эпштейна-Барр 1 (EBNA1) и ядерный антиген вируса Эпштейна-Барр 2 (EBNA2), большой Т-антиген полиомавируса, белок E7 вируса папилломы человека (ВПЧ) и белок B18R вируса осповакцины. [230]

Некоторые вирусы спасаются от противовирусной активности с помощью генной и белковой мутации. Вирус гриппа H5N1 демонстрирует резистентность к интерферонам и другим цитокинам благодаря одному изменению в цепи аминокислот в неструктурном белке 1. [231] Этим объясняется его высокая вирулентность среди людей.

Главным образом интерфероны производятся в ответ на вирусы, бактерии, грибки или вследствие обнаружения их присутствия. Распознавания микробного материала, например, гликопротеинов на оболочке вируса, вирусной РНК, липополисахаридного эндотоксина, CpG-мотивов и бактериальных жгутиков, дает старт выбросу интерферонов. Цитокины IL-1, IL-2, IL-12, TNF-альфа и другие выполняют ту же функцию. [232]

Некоторые виды рака и других заболеваний, например, рассеянный склероз, лечат при помощи интерфероновой те-

рапии. [233] Вещество вводят внутримышечно. Также существуют пероральные медицинские препараты-индукторы интерферона, например, тилорон. [234]

## **Как повысить уровень интерферонов естественным путем:**

● **Астрагала корень** – это китайское лекарственное растение, которое стимулирует производство антител и аутофагию. Больным астмой астрагал помогает производить больше Т-лимфоцитов помощников и интерферона-гамма. [235] Корень астрагала и экстракт бузины усиливают производство интерферона-бета. [236]

● **Хлорелла и хлорофилл.** Сочные листья растений окрашены в темно-зеленый цвет из-за содержания в них хлорофилла. Он обладает антиоксидантными и дезодорирующими свойствами. Пищевые добавки с хлореллой снижают концентрацию печеночных ферментов у больных хроническим вирусным гепатитом С. [237] Хлорофилл снимает воспаление, которое вызывают липополисахариды. [238]

● **Солодки корень.** Активный компонент корня солодки глицирризин снижает клинические проявления и смертность у мышей, инфицированных летальными дозами вируса гриппа. [240] Данный эффект не наблюдался при одновременном введении с моноклональным антителом против интерферона- $\gamma$ .

● **Мелатонин** – гормон сна, который модулирует иммун-

ную систему, пока человек спит. Кроме того, это очень мощный антиоксидант, который управляет рецепторами Т-клеток, активирующих интерфероны. [241]

● **Лекарственные грибы**, такие как чага и рейши, славятся антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Доказано, что экстракт чаги повышает секрецию цитокинов Th1 и Th2, которые регулируют производство антигенов и интерферонов. [242]

● **Женьшень**. У мышей на фоне приема экстракта корейского красного женьшеня повысился уровень иммуноглобулина G2a и усилилось производство интерферона-гамма, а также снизилась концентрация IL-4. [243]

**Нутрицевтики, которые потенциально усиливают реакцию интерферонов первого типа на РНК-вирусы (список из нашей публикации за 2020 год) [244]**

● **Глюкозамин** – повышает O-Глик-На-цилирование митохондриального противовирусного сигнального белка (MAVS), активирует регуляторный фактор интерферона 3 и усиливает производство интерферонов первого типа. Мышей кормили глюкозамином, а после грызунов заразили несколькими вирусами (вирусом гриппа человека, вирусом везикулярного стоматита, вирусом Коксаки), в результате чего у них значительно снизился показатель смертности. Примерная дозировка для человека, которая предположительно может произвести подобный эффект, составляет 3

грамма глюкозамина три раза в день ежедневно, что примерно в три раза больше, чем назначают при остеоартрите.

● Спирулина – ингибирует НАДФ-оксидазу и окислительный стресс, улучшает активацию толл-подобных рецепторов 7 и производство интерферонов первого типа. Необходимо принимать около 15 грамм спирулины в день, чтобы помочь организму справиться с острой РНК-вирусной инфекцией.

● Феруловая кислота или липоевая кислота – повышает концентрацию ферментов 2 фазы и приводит в действие эндогенные антиоксидантные системы, способствует усилению выработки интерферонов первого типа. Феруловая кислота в дозировке 500–1000 мг в день или липоевая кислота (альфа или R-липоевая кислота) 600 мг 2–3 раза в день помогает организму бороться с РНК-вирусами.

● N-ацетилцистеин (НАС) – при приеме 600 мг по 2–3 раза в день повышает концентрацию глутатиона и оказывает муколитическое воздействие.

● Селен – от 50 до 200 мкг в день повышает уровень глутатионпероксидазы и способствует пролиферации иммунных клеток.

● Цинк – от 30 до 500 мг цинка в день в сочетании с 2–3 мг меди поддерживает функции иммунной системы. В БАДах обычно придерживаются соотношения 20/1 между цинком и медью.

● Дрожжевой бета-глюкан – 250–500 мг способствуют

укреплению иммунной системы.

● Экстракт бузины – 600–1500 мг в день (по стандартам до 10–15 % антоцианов).

# Иммунитет и стресс

Всем известно о взаимосвязи между иммунной системой и стрессом. [245] Стресс – это нарушение внутреннего равновесия организма, гомеостаза, которое влечет за собой физиологический и психологический дискомфорт и заставляет иммунную систему реагировать на раздражитель.

Хронический стресс – это основной фактор дисбаланса иммунной системы и предрасположенности организма к развитию заболеваний. [246, 247] У пациентов с вирусными инфекциями обычно повышен кортизол. [248] Симптомы синдрома раздраженного кишечника связаны с высоким уровнем кортизола. [249] Устойчивое стрессовое состояние повышает риск развития аутоиммунных заболеваний. [250] Хронический стресс также активизирует спящие вирусы, которые подрывают иммунитет и оставляют организм беззащитным перед другими инфекциями. Проблема в том, что мы приходим к такому результату как из-за воздействия физических стресс-факторов, так и из-за руминации, заикливания на одних и тех же мыслях.

Психонейроиммунология – это наука о том, как психологический стресс и центральная нервная система влияют на состояние иммунной системы человека. [251] Она объединяет в себе черты психологии, нейронауки, иммунологии, физиологии, генетики, фармакологии, молекулярной

биологии, психиатрии и других дисциплин.

**Результаты множества исследований показывают, как психология и нервная система влияют на иммунитет:**

● **Обзор исследований за 2016 год выявил, что детский стресс и психологические травмы повышают приток цитокинов.** [252] Исследования подчеркивают, что окончательную степень воздействия стресса на человека определяют такие индивидуальные характеристики, как возраст, особенности личности, степень невротизма, [253] детские переживания, перенесенные травмы. [254]

● **Психологический стресс, как утверждают исследования, усугубляет восприимчивость к различным инфекциям и заболеваниям, связанным с иммунодефицитом, например, онкологическим и ВИЧ.** [256] Также он повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. [257]

● Крысы под действием различных стресс-факторов вырабатывают разные виды провоспалительных цитокинов, которые отличаются в зависимости от физической травмы и социального стресса. [258]

● У людей с псориазом повышен уровень кортизола, основного гормона стресса, из-за чего у них еще сильнее усугубляются симптомы. [259] Психологический стресс также связан с ревматоидным артритом. [260] Системное воспали-

ние влияет на психологию и физиологию человека, вызывая недомогание, боль, стресс и острофазовые реакции. [261]

● **Высокий уровень цитокинов и воспаление связаны с большим депрессивным расстройством, стрессом и суицидальными мыслями.** [262] Кроме того, установлена связь между раком молочной железы, депрессией и социальной поддержкой. Обзор исследований 2013 года показал, что женщины с высокой генетической предрасположенностью к онкологическим заболеваниям демонстрируют нарушения со стороны иммунной системы в ответ на стресс. [263]

Когнитивное, социальное и психологическое перенапряжение любого характера – это стресс-фактор, который так же пагубно влияет на организм, как и физический стресс. Мозг не видит разницы между воображением и реальностью. Воображаемая угроза заставляет «светиться» те же участки мозга, что и реально проживаемая стрессовая ситуация. [264]

Стресс может менять поведение и психологическое состояние, насылая на человека тревожность, депрессию, бредовые иллюзии, печаль, гнев, социальную изоляцию, панические атаки и головные боли. [265] Также может атрофироваться гиппокамп, что снижает способность организма адекватно реагировать на стрессоры. [266] Некоторых людей стресс подталкивает к вредным привычкам, например, куре-

нию, употреблению алкоголя, перееданию, чрезмерной физической активности, негативным отношениям и наркотической зависимости.

Иммунная система и мозг связаны друг с другом через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ось ГГН) и симпатическую нервную систему. Во время стрессового эпизода или иммунного ответа обе системы подают телу сигнал о воспринимаемой угрозе. Ось ГГН – это обширная нейроэндокринная система, которая контролирует стрессовые реакции и управляет такими процессами в организме, как пищеварение, циркадные ритмы, иммунитет, настроение и сексуальная функция. [267] Она реагирует на стресс путем регуляции уровня кортизола в организме. Дисфункция оси ГГН принимает участие в развитии многих связанных со стрессом заболеваний. [268]

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) помогает восстанавливаться после хронического стресса, способствуя нейропластичности и адаптации головного мозга к изменениям. [269] BDNF иногда называют удобрением для мозга, потому что он способствует росту новых мозговых клеток и синапсов.

Активное управление стрессом помогает повысить устойчивость к будущим стрессовым эпизодам. Когда человек устойчив к стрессу, он может справиться с большинством его проявлений прежде, чем они приведут к негативным последствиям.

## **Несколько способов повысить уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF):**

● **Сон** играет ключевую роль в производстве BDNF и адаптации к стрессу. [270] Если вы не высыпаетесь, то ваш эмоциональный диапазон заметно сокращается.

● **Стресс** расщепляет магний, активируя симпатическую нервную систему. [271] У большинства людей и без стресса наблюдается дефицит магния, а восполнить его запасы с пищей крайне тяжело.

● **Воздействие солнечных лучей** поднимает уровень BDNF, налаживает циркадные ритмы, а это ключевой фактор регуляции настроения и всех метаболических процессов. [272]

● **Акупунктурная терапия** улучшает неврологическое восстановление после травматического повреждения головного мозга путем активации пути BDNF/TrkB. [273] Использование простого акупунктурного матраса может помочь вам расслабиться и улучшить сон.

● **Музыка** повышает концентрацию BDNF, [274] она поднимает настроение и выводит из состояния «бей или беги».

● **Физические упражнения** в значительной мере способствуют появлению BDNF. [275] Однако чрезмерная увлеченность спортом может вызвать хронический стресс, поэтому заниматься физкультурой нужно умеренно.

● **Куркумин** устраняет негативные последствия хронического стресса, воздействуя на ось ГГН и экспрессию BDNF. [276] Это растительное соединение снимает воспаление и способствует релаксации.

● Воздействие низких и высоких температур способствует развитию пластичности терморегуляции при участии BDNF. Во время таких процедур важно не реагировать слишком остро на эти раздражители, иначе у вас может сформироваться болезненное воспоминание.

Поддержка окружающих помогает успокоиться и справиться со стрессом. В ходе одного исследования женщине предоставили возможность держать мужа за руку, пока ей давали болезненные электроимпульсы в области лодыжки. Это обстоятельство смягчило реакцию на боль во многих участках мозга. [278] Если держать за руку незнакомца, то эффект будет менее выраженным, но это также помогает.

Ученые ассоциируют оптимизм с крепкой иммунной системой. [279] Однако, когда обстоятельства оказываются слишком сложными и не поддаются контролю, оптимизм ассоциируют с ослабленным иммунитетом. Вероятно, это происходит, потому что оптимистам нужно затрачивать большее количество энергии на преодоление сильного стресса, так как сам оптимизм уже является достаточно энергозатратным предприятием. [280] Во время краткосрочного, острого стрессового эпизода у оптимистов лучше работает им-

мунная функция, чем у пессимистов, но ситуация меняется на противоположную в условиях сильных стресс-факторов.

Иммунные клетки постоянно пытаются подстроиться под вызовы, которые бросает им окружающая среда. Поэтому на них находятся рецепторы гормонов стресса, таких как кортизол и адреналин, чтобы они могли вовремя инициировать иммунный ответ. [281] Во время стрессовых ситуаций иммунные клетки могут выработать резистентность к глюкокортикоидам и другим воспалительным стимулам. [282]

Острый стресс мобилизует иммунные клетки и наращивает уровень провоспалительных цитокинов. [283] Эпизодические стрессовые раздражители, например, сдача экзамена, подавляют клеточный иммунитет, но сохраняют гуморальный иммунитет. [284] Тем временем хронический стресс способствует повышению уровня воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок (СРБ, CRP) и IL-6. [285] Воспаление необходимо для уничтожения болезнетворных микроорганизмов, инициирования процессов заживления и адаптации. Но стоит отметить, что хроническое воспаление способствует развитию связанных со стрессом заболеваний, таких как атеросклероз и остеопороз. [286] Психологический стресс также вносит вклад в развитие ревматоидного артрита. [287]

Степень полезности

Однако стресс может оказывать иммуноукрепляющее

действие за счет положительной регуляции защитных функций организма, таких как система глутатиона и аутофагия. Концепция гормезиса показывает, как небольшие дозы стресса или токсинов делают организм сильнее и выносливее перед будущими сложностями. Они оказывают стимулирующее действие в малом количестве, но подрывают здоровье, если их в избытке. Впервые гормезис описал немецкий фармаколог Хьюго Шульц в 1888 году. Он открыл, что малые дозы смертельного яда не убивают дрожжи, с которыми он экспериментировал, а наоборот способствуют их росту. Термин «гормезис» ввели и впервые использовали Саутэм и Эрлих в 1943 году. [288] Он восходит к греческому слову «*hórmēsis*», что означает «быстрое движение, рвение, возбуждать» или «привести в действие».

## **Феномен гормезиса**



### **К примерам гормезиса относятся:**

- физические упражнения
- воздействие солнечных лучей
- воздействие высоких температур
- воздействие низких температур
- интервальное голодание
- интервальная гипоксия
- низкий уровень радиоактивного излучения

- пищевые фитонутриенты
- острый стресс

Феномен гормезиса учит организм выживать и процветать в неблагоприятной среде и непростых обстоятельствах. Без этого механизма самостоятельного повышения выносливости наш вид не смог бы сохраниться на протяжении сотен и тысяч лет. Трудные испытания и дискомфорт на самом деле очень полезны для здоровья, так как они улучшают защитные системы организма. Из-за чрезмерного эффекта гормезиса иммунная система несет кое-какие издержки в краткосрочной перспективе, но она легко адаптируется после надлежащего восстановления. [289] В следующих главах мы узнаем, каким образом можно добиться положительного эффекта гормезиса.

# **Глава третья:**

## **Иммунитет и рак.**

### **Как они связаны?**

Между онкологическими заболеваниями и иммунитетом существует взаимосвязь. Рак создает иммунодефицит, а ослабленное состояние иммунной системы повышает предрасположенность к злокачественным образованиям. Иммунные клетки осуществляют процесс, который называется иммунологическим надзором. С его помощью они выявляют и уничтожают предраковые и раковые клетки. Следовательно, подавленная иммунная система повышает риск появления различных онкологических заболеваний. По этой причине некоторые медицинские препараты, которые подавляют иммунную систему, помогают справиться с аутоиммунными заболеваниями, но вместе с тем способствуют появлению опухолей. [290, 291, 292, 293]

Скорее всего, вы об этом не догадывались, но иммунная система человека создана для того, чтобы уничтожать раковые клетки. Вдобавок рак ослабляет иммунитет больного и оставляет его организм беззащитным перед другими заболеваниями. Но что самое печальное, большинство видов лечения рака попутно убивают и здоровые клетки, лишая тело возможности самостоятельно бороться с опухолями.

Рак подрывает иммунитет, воздействуя на различные части организма, которые участвуют в производстве иммунных клеток. Например, лейкемия и лимфома при распространении в костный мозг сокращают производство белых кровяных телец, которые борются с инфекциями. Химиотерапия и другие целевые противоопухолевые препараты снижают уровень нейтрофилов, из-за чего повышается риск заражения вирусными и бактериальными инфекциями.

Сами вирусы могут вызвать или в значительной степени повышать риск появления раковых новообразований, например, существуют такие сочетания, как гепатит С и рак печени, вирус Эпштейна-Барр и лимфома, вирус папилломы человека (ВПЧ) и рак цервикального канала. Таким образом все, что повышает вирулентность вируса, особенно неэффективная работа иммунной системы, усугубляет риск развития рака.

Связь между иммунитетом и онкологическими заболеваниями давно установлена и подробно изучена. Больные раком страдают от ослабления иммунной системы, а неспособность сопротивляться заболеванию еще сильнее ослабляет их организм. Крепкая иммунная система служит надежной защитой от болезни, помогает телу истреблять раковые и предраковые клетки, повышает качество жизни и позволяет лучше переносить последствия химиотерапии. Эффективная работа иммунной системы выступает в качестве профилактической меры, которая снижает вероятность появле-

ния заболеваний и не дает шанса возбудителям инфекций.

В этой главе мы выясним, каким образом осуществляется взаимодействие иммунной системы и онкологических заболеваний. Мы не утверждаем, что готовы предложить какие-либо определенные средства и методы лечения. Все, что написано в этой главе, основывается на данных последних научных исследований. Мы не рекомендуем относиться к этой информации, как к профессиональной медицинской консультации, и призываем вас обратиться к врачу прежде, чем осуществлять какие-либо перемены в жизни.

# **Что происходит с организмом при онкологическом заболевании**

Рак – это заболевание, связанное с аномальным разрастанием клеток, которое характеризуется появлением опухолей, узелков, нарушением в работе иммунной системы и появлением инфекций. Понятие рака не включает в себя доброкачественные образования, потому как они не представляют угрозу для жизни.

**Существует шесть критериев рака, которые способствуют появлению злокачественной опухоли: [294]**

- Рост и деление клеток без соответствующих сигналов
- Продолжение роста и деления даже при наличии обратных сигналов
- Игнорирование программируемой клеточной смерти
- Неограниченные возможности деления клеток
- Стимуляция формирования кровеносных сосудов
- Проникновение в окружающие ткани и формирование метастазов

На сегодняшний день известно более 100 различных типов рака. К наиболее распространенным из них относятся рак легких, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, лейкемия

и рак желудка. [295] В 2015 году с раком боролись более 90 млн человек по всему миру, из которых 8,8 млн погибли (на смерть от онкологических заболеваний пришлось 15,7 %). [296] В 2018 году рак унес жизни 9,6 млн человек, что означает, что от онкологических заболеваний умер каждый шестой. [297] К 2019 году ежегодно стали выявлять 18 млн новых случаев этого заболевания. [298] Примерно половина всех пациентов, которые лечились от инвазивного рака, умерли либо от своего заболевания, либо от лечения. [299] По данным на 2010 год, стоимость лечения рака по всему миру составляла \$1,1 трлн ежегодно. [300]

Первые записи о раке были найдены в Древнем Египте, их датируют 1600 г. до н. э. [301] Гиппократ описывал похожие на раковые злокачественные новообразования словами «каркинос», «карцинос» (на греческом эти слова означают «краб») и «карцинома». Другие ученые тоже пользовались этими названиями из-за сходства кровеносных сосудов, которые оплетали злокачественные опухоли, с лапками краба. [302] Во II веке греческий врач Гален предложил термин «онкос» (с греческого переводится как «отек») для обозначения всех опухолей, от которого произошло название раздела медицины «онкология». [303] Врачеватели древности пришли к выводу, что выявление на ранних стадиях и удаление опухолей приводит к наилучшим результатам.

Основными факторами развития рака считаются курение, алкоголь, ожирение, неполноценное питание, недоста-

ток физической активности и возраст. [304] Употребление табака становится причиной гибели от раковых заболеваний в 25–30 % случаев. [305] Рак носовой полости развивается от нюхательного табака, что было описано еще в 1761 году. [306] Неправильное питание и избыточная масса тела сопутствуют смертельным исходам от онкологических заболеваний примерно в 30–35 % случаев. [307] Среди прочих причин появления опухолей можно выделить загрязнения окружающей среды, ионизирующее излучение, стресс и некоторые виды инфекций. [308] Физиологический стресс, согласно имеющимся данным, не повышает риск развития рака, но усугубляет его последствия, если человек уже болен. [309] В развивающихся странах до 25 % случаев развития онкологии возникают в результате инфекций, таких как *H. pylori*, гепатит В, гепатит С, вирус Эпштейна-Барр, вирус папилломы человека (ВПЧ) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). [310]

Канцерогены – это соединения, способствующие росту опухолей. Они отвечают за канцерогенез, иначе говоря, развитие рака. Генотоксические канцерогены, например, N-нитрозо-N-метилмочевина, ультрафиолетовое излучение, ионизирующее излучение и некоторые разновидности вирусов, вызывают необратимые разрушения или мутации, связываясь с ДНК. Негенотоксические канцерогены не повреждают ДНК напрямую. К известным канцерогенным веще-

ствам, опасным для человека, относятся радионуклиды, ультрафиолетовое излучение, рентгеновские лучи, гамма-излучение, химические соединения в мясопродуктах, подвергшихся технологической обработке, табачный дым, нитриты из пищевых консервантов, вещества, которые появляются при поджаривании мяса на огне, мышьяк, бензин, кадмий, никель, свинец, горючее, алкоголь и еще сотни промышленных химикатов и тяжелых металлов. Вероятно, к канцерогенам также относятся химические выбросы, андрогенные стероиды, пластик и посменная работа. [311]

Электрический ток, линии электропередачи, радиоволны, электромагнитные колебания и мобильные телефоны Всемирная организация здоровья считает возможными канцерогенными факторами, [312] но пока мы не располагаем достаточным количеством свидетельств в пользу этого предположения.

По всей видимости, рацион с высоким содержанием фруктов и овощей способствует снижению риска развития рака, однако метаанализ исследований не дал однозначного ответа на этот вопрос. [313] Наибольшую пользу приносят снижение веса и ограниченное употребление алкоголя. Метаанализ 2014 года не обнаружил никакой связи между потреблением фруктов и овощей и раком, однако растительная пища определенно снижала вероятность смерти от любых причин, особенно вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. [314] Избыточное потребление обрабо-

танных мясопродуктов связано с повышенным риском развития рака прямой кишки, но свидетельства на этот счет неоднозначны. [315] Приготовление мяса и белка на сильном огне способствует образованию канцерогенных соединений, таких как гетероциклические амины и многоядерные ароматические углеводороды. [316] Употребление жареного мяса с некоторыми видами специй, кофе и другими растительными соединениями сглаживает его пагубное воздействие на организм. Интересный факт: кофе ассоциируют со снижением риска развития нескольких видов рака, в том числе рака печени. [317]

В большинстве случаев развитие онкологических заболеваний (90–95 %) происходит по вине факторов внешней среды. Они становятся причиной генетических мутаций, однако их можно предупредить, внося необходимые изменения в образ жизни. [318] Около 5–10 % раковых заболеваний возникают вследствие врожденных генетических нарушений. [319] Люди с передающимися по наследству мутациями в генах BRCA1, BRCA2, репарацией неспаренных оснований и геномом CDH1 намного сильнее рискуют (риск составляет примерно 75 %) заболеть раком молочной железы и яичников, колоректальным и раком эндометрия или раком желудка. [320] И все же эти мутации встречаются крайне редко (<0,3 % всего населения), и ежегодно на них приходится только от 3 до 10 % новых случаев заболевания раком. [321] Те, чьи ближайшие родственники (родители, бра-

тья и сестры) болеют колоректальным раком, в два раза сильнее рискуют тоже стать пациентами онкологического отделения с той же болезнью. А если больных родственников двое или больше, то риск усиливается в четыре раза вне зависимости от возраста и диагноза. [322] В случае с раком легких у родственников, риск заболеть в 1,5 раза выше [323] и в 1,9 раза выше, если у кого-то в семье рак предстательной железы. [324] Если у близкой родственницы рак молочной железы развился после 50 лет, то риск составляет 1,8, а если до 50 лет – то 3,3. [325] У высоких людей выше риск развития наследственного онкологического заболевания, так как у них больше клеток, подлежащих злокачественному превращению. [326]

Эпигенетические изменения, связанные с развитием рака, едва ли имеют меньшее значение, чем генетические мутации. [327] К примерам таких изменений относятся метилирование ДНК, модификация гистонов, структурные нарушения хроматина и хромосомные мутации. [328] Они участвуют в регуляции экспрессии генов, не меняя последовательности ДНК. Снижение активности белков, участвующих в репарации ДНК, происходит на ранних стадиях развития рака и расшатывает генетическую стабильность. [329] В этой связи представляется особенно важным смягчение пагубного воздействия внешних факторов на ДНК, к которым относятся радиация, курение, вирусы и химические соединения,

а также внутренние угрозы, среди которых активные формы кислорода и свободные радикалы. Дефекты системы репарации ДНК повышают частоту мутаций и делают клетки более уязвимыми для злокачественных превращений. [330] Это значит, что чем больше окислительного стресса и воспаления, тем больше требуется защитных антиоксидантов, чтобы сохранить здоровье.

## Внутренние факторы

Окислительный стресс  
Хроническое воспаление  
Наследственность  
Эпигенетика

## Внешние факторы

Канцерогены  
Токсины  
Радиация  
Загрязняющие вещества

## Повреждение ДНК

Эпигенетические изменения / Мутации

Дефекты системы репарации ДНК

Аккумуляция повреждений ДНК / Учащение мутаций

Канцерогенез / Появление раковой опухоли

# Вероятные причины развития рака

На ранних стадиях онкологического заболевания симптомы либо проявляются слабо, либо их нет вообще. Здоровые клетки начинают формировать уплотнение, и посредством опухолевой прогрессии появляется раковая опухоль. К локальным симптомам относятся узелки или уплотнения, закупорка кишечника, кровь при откашливании (рак легких), кровотечение из прямой кишки (рак прямой кишки), кровь при мочеиспускании (рак мочевого пузыря). Системные симптомы выражаются в хронической усталости, быстрой потере веса, постоянно повышенной температуре тела и утрате мышечной массы и слабости, иначе говоря, кахексии. [331] Все же отметим, что эти признаки нельзя назвать строго специфическими, так как они могут появиться по целому ряду причин. У больных раком выше риск формирования тромбов, которые могут привести к гибели. [332]

Метастазы возникают в ходе патологического процесса, когда рак отделяется от того места, где он впервые образовался, и через кровь распространяется на лимфатические узлы и другие отдаленные участки тела. Большинство больных раком умирает в результате метастазов. [333] Распространение метастазов в разные части организма было впервые открыто в XVIII веке благодаря микроскопическому исследованию. Дефицит нуклеарного эритроцитарного факто-

ра транскрипции Nrf2 способствует формированию метастазов в легких, нарушая окислительно-восстановительный баланс в кроветворной и иммунной системе. [334] Опухоли характеризуются не только раковыми клетками, но и микро-средами, которые создают окружающие кровеносные сосуды, фибробласты, иммунные клетки и сигнальные молекулы, способствующие росту раковых клеток. [336]

К традиционным методам лечения рака относятся медикаментозная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, лазерная терапия, гормональная терапия, иммунотерапия, паллиативный уход и хирургическое лечение. Давайте остановимся на каждом из них немного подробнее:

● **Химиотерапия** убивает быстроделяющиеся клетки с помощью цитотоксических противоопухолевых и химиотерапевтических препаратов. Они разделяются на несколько категорий, например, алкилирующие агенты и антиметаболиты. [337] Комбинированная терапия повышает выживаемость у больных и останавливает прогрессию лучше, чем лечение каким-нибудь одним препаратом. [338] Однако данный вид лечения не приводит к улучшению общего состояния здоровья из-за высокой токсичности. [339] Таргетная химиотерапия, которая учитывает ключевые различия между раковыми и здоровыми клетками, заключается, например, в ингибировании рецепторов эстрогенов и ингибировании мутантного гена Vcr-Abl. Химиотерапия в сочетании

с хирургией доказала эффективность при лечении различных видов опухолей, в том числе рака молочной железы, колоректального рака, рака яичка, рака яичников и рака поджелудочной железы. Хотя эффект лечения ограничен высокой токсичностью.

- Исследования показывают, что голодание повышает эффективность химиотерапии у крыс и людей, так как защищает от токсического воздействия и способствует гибели большего числа раковых клеток. [340, 341] Голодание способствует удалению злокачественных и дефектных клеток через естественный процесс аутофагии.

- Химиотерапия или химиотерапевтические препараты лучше работают, если их принимать ночью, а также дают меньше побочных эффектов. [342] В течение дня стероидные гормоны организма могут блокировать функцию рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), хотя именно на эти белки нацелено действие противораковых препаратов.

● **Лучевая терапия.** Под действием ионизирующего излучения пораженные раком ткани повреждаются и погибают. К ней прибегают только в половине случаев после химиотерапии и хирургии. Наиболее распространенная лучевая терапия для лечения рака кожи – это жесткое рентгеновское облучение. [343] Луч направляют на опухоль под определенными углами, чтобы уберечь от гибели здоровые ткани. Тем не менее у соседствующих с опухолью клеток под действием облучения ДНК повреждается сильнее, чем у других

клеток. Лучевая терапия эффективна при метастазах в кости у 70 % пациентов. [344]

- Исследователи собрали достаточно много доклинических и клинических данных, которые показывают, что низкие дозы облучения способствуют выздоровлению больных, выступая как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании со стандартной терапией. [345, 346] На начальных стадиях рака низкодозированное облучение дает мощный толчок иммунной системе, запускает лучевой гормезис и повышает выносливость организма. [347] Низкодозированное облучение в перерывах между стандартной лучевой терапией способствует усилению контроля за первичной опухолью и сокращает метастазы у пациентов с неходжкинской лимфомой. [348]

- Впрочем, необходимо подчеркнуть, что ионизирующее излучение – признанный онкогенный фактор, который повышает риск развития рака в будущем, особенно лейкемии. Большие дозы ионизирующего излучения вызывают нестабильность генома, повреждения ДНК, эпигенетические изменения и нарушения, которые влекут за собой мутации и делают организм восприимчивым к заболеваниям, как мы уже говорили выше. Природный источник радиации – излучение газа радона – и технологии медицинской диагностической визуализации дают определенную дозу облучения среднестатистическому человеку. Радиационные аварии, такие как на Чернобыльской АЭС или в Фукусиме, случают-

ся редко, но они, несомненно, учащают случаи заболевания раком и гибели от лучевой болезни среди местного населения. [349] Воздействие низкодозированного облучения, которое человек получает, например, проживая рядом с атомной электростанцией, считается безопасным для здоровья. [350]

● **Лазерная терапия.** Во время лазерной терапии применяют высокоинтенсивный сфокусированный свет, под действием которого опухоль и предраковые клетки разрушаются. Чаще всего этот метод применяют для лечения пораженных клеток на поверхности кожи или на оболочках внутренних органов в сочетании с другими терапевтическими методами. Лазер действует более прицельно и точно по сравнению с облучением и хирургией, но и обходится дороже. Гипертермия под действием лазера способствует лечению рака за счет повреждения злокачественных клеток.

● **Хирургическое лечение** – это основной метод удаления изолированных, солидных образований. В ходе операции удаляют либо всю злокачественную массу целиком, либо пораженные лимфатические узлы. В некоторых случаях этого достаточно, чтобы вылечить рак.

● **Иммунотерапия** подразумевает искусственную стимуляцию иммунной системы с помощью различных терапевтических методов, которые улучшают ее способность бороться с онкологическими заболеваниями. Иммунотерапию подразделяют на активную, пассивную и гибридную. С по-

мощью иммунотерапевтических модифицированных антител опухолевые антигены помечаются, как подлежащие уничтожению. [351] В рамках активной терапии из опухоли удаляются иммунные клетки при помощи естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Пассивная гуморальная терапия нацелена на поверхностные рецепторы клеток с использованием антител CD20, CD274 и CD279.

● **Паллиативный уход** помогает пациенту справиться с физическими, психическими и эмоциональными испытаниями, которые возникают в процессе лечения. Основная цель этого метода – повысить качество жизни. Паллиативный уход рекомендован пациентам на всех стадиях рака.

У пациентов, которые успешно прошли лечение злокачественного образования, в два раза выше риск развития дополнительного очага первичной опухоли по сравнению с теми, кто никогда не болел раком. [352] К числу самых главных факторов, которые позволяют успешно перенести лечение, относятся возраст и общее состояние здоровья. Сопутствующая патология, хронические заболевания и иммунодефицит снижают шансы на выживание пациентов. Те пациенты, которые высоко оценивают качество своей жизни, обычно живут дольше. [353]

# Отто Варбург и что такое эффект Варбурга

В 1920-х годах группа немецких ученых под руководством физиолога Отто Генриха Варбурга сделали открытие, что без доступа глюкозы и кислорода раковые клетки погибают. В 1931 году Отто Варбург удостоился Нобелевской премии по физиологии и медицине за «открытие естественных свойств и механизма действия дыхательного фермента». [354]

Эффектом Варбурга называют биохимический феномен, связанный с тем, что раковые клетки предпочитают сжигать глюкозу посредством гликолиза в присутствии кислорода. Обычно организм сжигает жирные кислоты более эффективным способом, который называется окислительное фосфорилирование, и переходит на гликоген в анаэробных условиях, но злокачественные клетки ведут себя иначе. С точки зрения производства энергии, аэробный гликолиз менее эффективен, чем окислительное фосфорилирование. Однако этот процесс дает больше побочных продуктов, таких как молочная кислота, которые способствуют росту злокачественных клеток и брожению. [355]

В 1929 году английский биохимик Герберт Крэбтри пришел к выводу, что в клетках злокачественных опухолей происходит не только аэробный гликолиз, но и брожение

под действием внешних или генетических факторов. [356] Этот феномен получил название эффект Крэбтри, и без исследований Варбурга его бы не удалось открыть. Проще говоря, если мы сжигаем только сахар даже при наличии кислорода, то раковые клетки дают толчок лактат-ацидозу, который еще больше распространяет злокачественные клетки и лишает нормальные клетки кислорода. Лактат-ацидоз через эффект Варбурга связан с несколькими разновидностями онкологических и воспалительных заболеваний. [357]

# Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «Литрес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на Литрес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.