

© А.П. Малышкин, Н.М. Лившиц, 2016

УДК 577.27

А.П. Малышкин, Н.М. Лившиц

ИММУННАЯ СИСТЕМА: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ЧУЖЕРОДНОСТИ

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

За прошедшие более чем полвека со времени публикации клонально-селекционной теории F.M. Burnet (1957) иммунология продвинулась далеко вперед, но при этом появилось гораздо больше вопросов, чем ответов. Основные вопросы касаются происхождения репертуара специфических иммунных рецепторов и механизмов распознавания чужеродности антигенов. Согласно излагаемой авторской концепции сцепленных функций распознавание чужеродности происходит не на уровне специфичности антигенных детерминант, а на уровне взаимодействия рецептор-несущих клеток разных субпопуляций лимфоцитов Т- и В-, то есть через комбинацию специфичностей антигенных детерминант. Именно комбинация специфичностей антигенных детерминант, а не сама специфичность позволяет иммунной системе распознать чужеродность.

Ключевые слова: иммунная система, антигены, распознавание чужеродности.

A.P. Malyshkin, N.M. Livshitz

IMMUNE SYSTEM: THE POSSIBLE MECHANISMS OF NON-SELF RECOGNITION

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Immunology has made substantial progress during the half-century since F.M. Burnet (1957) published the clonal selection theory, yet the new knowledge has raised more questions than it has given answers. The main questions concern the origin of the repertoire of specific immune receptors and the mechanisms of recognition of nonself antigens. According to the concept of linked functions presented here, the nonself recognition is mediated by interactions of T and B receptor-bearing cells from different lymphocyte populations; i.e., it is based on a combination of specificities of antigenic determinants rather than the specificity of an individual determinant.

Keywords: immune system, antigens, non-self recognition.

В октябре 2012 г. исполнилось 55 лет со времени публикации в журнале Australian J. Science статьи выдающегося ученого F.M. Burnet с изложением клонально-селекционной теории, которая предполагала ответы на актуальные вопросы иммунологии [25]. Однако к настоящему времени в области иммунологии накопилось гораздо больше вопросов, чем ответов.

Основной вопрос, на который хотелось бы получить ответ, касается происхождения репертуара иммунных рецепторов. Основой для формирования данного вопроса является убеждение, что специфичность иммунных ре-

цепторов направлена на чужеродные детерминанты, то есть антигенные структуры, несущие генетически чужеродную информацию. Однако проблема происхождения репертуара иммунных рецепторов представляется несколько надуманной, с учетом некоторых давно известных, но почему-то не учтенных фактов:

1. Можно получить специфические антитела к гаптанам (сахарам, в частности к глюкозе, липидам), заполняющим всю антигенсвязывающую область иммуноглобулина и не имеющим никакого отношения к генетической информации в отличие от белковых молекул;

2. Во многих природных антигенах иммунодоминантные области формируются сахарами, даже если антиген относится к гликопротеинам, то есть имеет белковую часть;

3. Многие природные антигены не имеют белковой составляющей, но при этом являются сильными антигенами, специфичность которых определяют дисахариды и трисахариды (полисахариды стрептококков, пневмококков, антигены эритроцитов системы АВ0 и др.);

4. Антигенные детерминанты в чисто белковых антигенах формируются всего несколькими аминокислотными остатками (в пределах десяти), которые не могут отразить всю сложность строения молекулы антигена в целом и, следовательно, не могут быть признаком генетической чужеродности.

5. То же самое можно сказать и о Т-эпитопах, которые в отличие от В-детерминант имеют линейную структуру, включены в пептиды, состоящие из небольшого числа остатков аминокислот (обычно не менее 7, но может быть 10-15-20, что, однако, не меняет сути вопроса), а их специфичность и иммуногенность определяются всего 1-2-3 аминокислотами [1-4]. Если учесть, что средняя молекула белка состоит из 200-300 аминокислотных остатков, то сложно представить, чтобы 2-3 линейно расположенных на близком расстоянии аминокислоты являлись ключевыми для такой большой молекулы в плане специфики ее строения (self-non-self). Скорее всего, антигенные детерминанты и эпитопы это маркеры другой функции не связанной с распознаванием.

Указанные данные позволяют сделать вывод, что специфичность иммунных рецепторов не имеет прямого отношения к распознаванию чужеродной генетической информации, хотя специфичность рецепторов непосредственно связана с элиминацией чужеродных антигенов. Поэтому вполне ра-

зумно предположить, что их первичное эволюционное происхождение связано с другой функцией, и что перекрестная реактивность должна иметь широкое распространение.

В 70-80 годах прошлого века в этом направлении проводились интенсивные исследования, в результате которых установлено, что при случайном выборе антигенов примерно на каждые 140 исследованных антигенов приходится один, взаимодействующий с антителом одной и той же специфичности с достаточно выраженной константой связывания. Более слабые взаимодействия встречаются с большей частотой, примерно 1/20 [5]. По словам авторов прекрасной монографии «Структура и функция антител» под редакцией L.E. Glynn & M.W. Steward [6] «чисто интуитивно можно предположить, что если бы перекрестные реакции с высокой энергией связывания были обычным явлением, то популяции антител, подобно клею, связывали бы все биологические структуры без всякой популяционной специфичности».

По поводу гаптенных детерминант можно с уверенностью сказать, что вещества, определяющие специфичность антигенных детерминант одинаково устроены у всех вне зависимости от генотипа. Более того, в глико- и липопротеинах, имеющих белковые составляющие, то есть фрагменты непосредственно связанные с генетической информацией, в качестве антигенных детерминант выступают именно липиды или сахара, как например дисахариды и трисахариды стрептококков или антигены эритроцитов системы АВ0. То есть, в качестве иммунодоминантных регионов антигенов «выбираются» участки, структура которых характеризуется не индивидуальностью строения, то есть генетической чужеродностью, а наоборот широким распространением в живой природе и большой вероятностью присутствия в собственном организме, как например, глюкоза.

Это снимает вопрос о происхождении репертуара иммунных рецепторов к любому чужеродному антигену, но возникает другой принципиальный вопрос: если рецепторы иммунной системы нацелены на детерминанты чужеродных антигенов, которые сходны с детерминантами собственных антигенов, то каким образом иммунная система отличает self (свой) от non-self (не свой/чужой)?

По этому поводу следует предположить, что распознавание чужеродности происходит не на уровне рецепторов, а на межклеточном уровне, что, однако, предполагает обязательное участие иммунных рецепторов.

НЕ ИММУННОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ

Иммунная система не могла появиться «на пустом месте из ничего». У нее обязательно должен быть эволюционный прототип в виде системы, функция которой наилучшим образом подходила бы для распознавания чужеродности на не иммунной основе. Это значит, что распознавание чужеродности есть вторичная функция иммунной системы.

Большой интерес в этом смысле представляют Toll-like рецепторы (TLRs), которые были обнаружены у дрозофилы, а затем и у многих других животных. У плодовой мушки в процессе эмбрионального развития они участвуют в формировании дорсо-вентрального паттерна (принимают участие в процессах, определяющих дорсовентральную ориентировку эмбриона), но у взрослых мух Toll-рецепторы принимают участие в противогрибковой защите [7-12]. В данном случае первичная (не иммунная) функция становится основой вторичной, связанной с реакцией на чужеродное начало. Но при этом первичная функция предполагает взаимодействие с собственными структурами, собственными антигенами. И если одни и те же рецепторы взаимодействуют и с собственными, и с чужеродными антигенами логично предположить, что на чужеродных антигенах "выбираются" для контактов именно те структуры, которые сходны с собственными.

Связь TLRs с иммунной системой позволяет предположить, что не только TLRs, но и другие структуры иммунной системы на эмбриональном этапе онтогенеза, по аналогии с TLRs, выполняют первичную функцию, предполагающую контакт с собственными антигенами, но не связанную с распознаванием, тем более, что строение эпитопов даже при желании сложно связать с признаками self-non-self.

Убедительным свидетельством возможности распознавания генетической чужеродности без иммунной системы является, так называемое, примитивное или квази-иммунное распознавание.

Ядерно-цитоплазматическая несовместимость наглядно демонстрируется при пересадке ядер у простейших. У амёбы легко удалить ядро и поместить его в другую амёбу, лишенную ядра. К примеру, когда ядра *A. discoides* переносят в энуклеированную цитоплазму *A. proteus*, цитоплазма участвует в делениях, но жизнеспособные клоны образуются редко. Так бывает при ксенотрансплантациях (в пределах разных линий). Пересадки в пределах одной линии (аллотрансплантации) в 90% случаев проходят успешно. Пересадка

ядер между представителями разных видов амёб и инфузорий приводит к гибели организмов; такие же пересадки в пределах одного вида проходят благополучно и не сказываются на жизнеспособности клеток [13]. Показано, что одноклеточные эукариоты способны отличать "свое" от "не-своего" даже на уровне разных особей одного вида. Если у раковинной амёбы *Arcella polytrypoda* удалить псевдоподию, то при восстановлении контакта с клеткой она быстро прирастает обратно. Если же приложить отрезанную псевдоподию к другой особи того же вида, срастание иногда происходит, а иногда нет. Несовместимость трансплантатов можно наблюдать у гидры. Радиорезистентное отторжение трансплантатов у высших животных происходит в условиях разрушенной облучением иммунной системы, а гибриды F1 в некоторых случаях отторгают трансплантаты родительских линий, хотя по законам трансплантации этого происходить не должно.

Квази-иммунное распознавание является наглядным примером того, что распознавание чужеродного не требует наличия таких высокоспециализированных структур как иммуноглобулины, Т-рецепторы и молекулы МНС. Распознавание чужеродности возможно и без них, что при условии неприспособленности рецепторов иммунной системы для распознавания генетической чужеродности только укрепляет предположение, что и рецепторы и иммунная система в целом появились для выполнения первичной не иммунной функции. Надо полагать, что к иммунной функции они были приспособлены в процессе эволюции уже позже.

Рассуждая логически, можно сказать, что в процессе эволюции сначала должны были появиться рецепторы для не иммунной функции, а уже затем – взаимоотношения между рецептор-несущими клетками в виде клеточной кооперации, в процессе которой происходит распознавание, что представляется «лишним звеном» в работе иммунной системы на фоне современных взглядов. В данном случае квази-иммунное (как и иммунное) распознавание представляется не «самоцелью», а побочным свойством какой-то другой не иммунной функции, которая могла бы явиться эволюционной основой становления иммунной системы. Другими словами, традиционная видимая функция иммунной системы представляется надводной частью айсберга.

О возможности наличия не иммунной функции иммунной системы свидетельствует экспрессия молекул МНС, являющихся неотъемлемыми структурами распознавания чужеродности. Во-первых, экспрессия генов МНС I на-

блюдается в эмбриогенезе мышцы в середине периода гестации (10-13 день), когда иммунная система еще не способна реагировать на чужеродные антигены [14]. Во-вторых, молекулы МНС обнаруживаются даже на клетках нервной ткани, к которым нет доступа иммунным клеткам [15]. Показано, что МНС I участвуют в образовании межнейронных синапсов [16]. Во всех данных случаях молекулы МНС выполняют явно не иммунную функцию.

Поскольку и неонатальная толерантность, и TLRs, и реаранжировка генов иммунных рецепторов, и предпочтительная смена эмбриональных рецепторов гама/дельта на альфа/бета [17], и ранняя постэмбриональная инволюция тимуса, и wasting-syndrome прямо или косвенно связаны с эмбриональным периодом онтогенеза, логично предположить, что первичная функция иммунной системы связана именно с эмбриональным развитием.

Недавно J.E. Mold с соавт. было показано, что иммунная система плода не является незрелой, как это подразумевалось в контексте неонатальной толерантности. Она находится в состоянии активности, которая по некоторым показателям превышает активность иммунной системы взрослого. Другое дело, что иммунные системы плода и взрослого происходят из разных линий клеток и функционально различны [18, 19]. Это можно рассматривать как веское и решающее дополнение к тому, что на эмбриональном этапе развития иммунная система выполняет другую функцию. Поскольку и на чужеродные, и на собственные антигены реагируют одни и те же рецепторы (клетки) иммунной системы, то она, будучи задействованной в эмбриональной функции, не в состоянии ответить на внедрение чужеродного антигена, чем, вероятно, и объясняется возможность формирования неонатальной толерантности.

Таким образом, отсутствие связи иммунодоминантных областей антигенов с генетической информацией и наличие квази-иммунного распознавания, а также недавно полученные данные о том, что на эмбриональном этапе развития иммунная система выполняет другую функцию. Это позволяет считать, что иммунная система появилась в процессе эволюции не для распознавания чужеродности, а для выполнения первичной не иммунной функции. Но поскольку ее первичная функция наилучшим образом подходила для распознавания чужеродности, то в процессе дальнейшей эволюции она была приспособлена к распознаванию чужеродных объектов. А, значит, те загадочные свойства иммунной системы, на которые выше было обращено внимание, должны объясняться механизмами первичной функции.

Первичная функция иммунной системы представляется необходимой основой для распознавания чужеродности в сравнении со «своим». Мысль о распознавании чужеродности в сравнении со «своим» не является новой и появилась тогда, когда стало известно, что иммунная реакция возникает не на сам антиген, а на комплекс «чужеродный антиген – собственная молекула МНС II», что достаточно странно при наличии в организме уже готовых рецепторов к данному антигену. При этом предполагалось, что чужеродный антиген специфически изменяет собственную молекулу МНС, делая ее «чужеродной», что и распознается иммунной системой. Но такое объяснение феномена рестрикции практически ничего не меняет, поскольку не объясняет механизмов сравнения со «своим».

В данном случае, мы опять возвращаемся к вопросу о происхождении бесчисленного множества иммунных рецепторов, чего ни с какой точки зрения быть не может. Вместе с тем нужно согласиться с тем, что существующих и потенциальных антигенов теоретически должно быть огромное множество. Но важно и то, что рецепторов к ним требуется гораздо меньше, поскольку рецепторы взаимодействуют не с цельной молекулой антигена, которая, безусловно, имеет признаки генетической индивидуальности, а с его небольшими участками, которые вполне могут присутствовать в собственном организме. Если исходить из результатов, полученных при исследовании частоты перекрестной реактивности между разными антигенами, о чем упоминалось выше [5], то ста пятидесяти клонов клеток и антител разной специфичности с запасом хватит для того, чтобы для любого чужеродного антигена в организме нашелся специфический рецептор.

Но как, же происходит распознавание?

КОНЦЕПЦИЯ СЦЕПЛЕННЫХ ФУНКЦИЙ

Приведенные выше факты позволяют предположить, что иммунная система имеет первичную (не иммунную, эмбриональную) функцию. Но понятно и то, что иммунный ответ взрослого организма связан именно с реакцией на чужеродность. Поэтому объективным критерием чужеродности представляется не специфичность антигенных детерминант, а комбинация этих специфичностей. Учитывая широкое распространение перекрестной реактивности, на разных антигенах могут встретиться одинаковые или сходные по своему строению В-детерминанты, Т-эпитопы или агретопы (участки связывания антигена с молекулами МНС II), но совпадение на генетически разных антигенах

одинаковых (подобных), расположенных в одних и тех же участках антигена В-детерминант, Т-эпитопов и агрептопов, представляется маловероятным.

Говоря иначе, в данном случае подразумевается комбинационное распознавание чужеродности в сравнении с self. Такая модель предполагает распознавание не на уровне рецепторов иммунной системы, а на уровне рецептор-несущих клеток. Взаимодействуя с собственными функциональными антигенами в русле первичной функции, участвующие в ней клетки образуют первичные группы сцепления соответственно комбинации детерминант на собственных антигенах. При этом клетки из первичной группы сцепления (Т-, В-лимфоциты, антиген-представляющие клетки) должны «узнавать» друг друга по специфическим лигандам и соответствующим рецепторам. Поскольку на чужеродных антигенах комбинации детерминант будут другими по сравнению с таковой на собственных антигенах, с ними будут взаимодействовать иммунные клетки из разных групп сцепления. Клетки из разных групп сцепления будут не способны «узнавать» друг друга в силу отсутствия у них комплементарных рецепторов, что должно приводить к иммунному ответу. В контексте комбинационного распознавания становится понятен иммунологический смысл процессинга антигена, кооперации клеток и рестрикции по МНС: поскольку для взаимодействия с чужеродными антигенами рецепторы иммунной системы используют детерминанты сходные с детерминантами собственных эмбриональных антигенов, требуются признаки чужеродности, которые выявляются процессингом и рестрикцией по МНС II. В исходе процессинга из строго определенного локуса любого антигена должен выделяться пептид, аминокислотная последовательность которого у генетически разных антигенов будет различной. Другие признаки чужеродности будут выявляться на уровне рестрикции по МНС II. В данном случае молекула МНС II, например Ia, выполняет функцию якорной (или рамочной) молекулы, определяющей своеобразную рамку сравнения комбинации специфических антигенных детерминант. Для взаимодействия с одной и той же собственной молекулой МНС II и на собственных, и на чужеродных антигенах будет использоваться один и тот же агрептоп, комплементарный собственной МНС II. При этом комбинации специфичностей Т- и В- на собственных и чужеродных антигенах будут отличаться. Комбинации специфичностей на собственных антигенах будут «известны» иммунной системе по первичной функции, в рамках которой участвующие в первичной функции клетки будут

образовывать специфические группы сцепления. Например, в рамках первичной функции с аутоантигеном А будут взаимодействовать Т-лимфоцит «а», В-лимфоцит «а», Ia-молекула «а», образующие специфическую группу сцепления «А». Клетки из первичной группы сцепления (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, антиген-представляющие клетки) должны узнавать друг друга по специфическим для каждой группы сцепления лигандам и соответствующим рецепторам. Возможно, к этому имеют отношение молекулы межклеточного взаимодействия ICAM и LFA. Но при взаимодействии чужеродного антигена с той же Ia-молекулой, Т- и В-лимфоцитам будут представлены уже другие эпитопы чужеродного антигена, с которыми будут взаимодействовать клетки и рецепторы из разных групп сцепления. Например, Т-лимфоцит «а», В-лимфоцит «в», антиген-представляющая клетка «с», которые не будут узнавать друг друга, что должно приводить к иммунному ответу на чужеродный антиген.

Описанная схема распознавания позволяет понять необходимость первичной эмбриональной функции иммунной системы, как основы комбинационного распознавания в сравнении со «своим».

Но в связи с описанной схемой распознавания возникает другой закономерный вопрос: если иммунная система для взаимодействия с чужеродными антигенами использует антигенные детерминанты сходные с детерминантами собственных антигенов, почему при атаке чужеродных антигенов не затрагиваются собственные антигены, то есть, почему при этом не возникает аутоиммунных болезней? Согласно теории F.M. Burnet этого не происходит потому, что клоны лимфоцитов специфичные к аутоантигенам элиминируются из организма в результате их гибели. В настоящее время уже понятно, что этого не происходит, поскольку у многих здоровых животных и человека обнаруживаются естественные аутоантитела. В контексте же первичной функции, которая подразумевает нормальное взаимодействие лимфоцитов с собственными антигенами, присутствие в здоровом организме аутоантител и аутолимфоцитов представляется естественным. Другое дело, что первичные аутоантитела должны отличаться от иммунных аутоантител. Скорее всего, эти отличия должны наблюдаться в их неспецифических фрагментах.

В отличие от теории F.M. Burnet излагаемая концепция предполагает, что гарантией от аутоиммунных болезней должна являться элиминация не аутолимфоцитов, а эмбриоспецифических антигенов, что освобождает опре-

деленные клоны лимфоцитов от первичной функции и предоставляет им возможность реакции на чужеродные антигены.

Эмбриоспецифические антигены, например, альфа-фетопроtein, известны давно. Антиген SSEA-1 обнаружен на клетках эмбриона мыши [20], а также на стволовых эмбриональных клетках [21]. Но в любом случае, это не те антигены, которые были бы интересны. В данном смысле более интересны эмбриоспецифические антигены подобные молекулам класса МНС, однако целенаправленных работ по указанной теме в доступной литературе обнаружить не удалось.

Косвенным, но важным свидетельством роли элиминации аутоантигенов в переключении функций с первичной на вторичную свидетельствует неонатальная толерантность: пусковым механизмом переключения первичной функции на иммунную должна являться элиминация эмбриоспецифических аутоантигенов. Поскольку для взаимодействия с чужеродными антигенами иммунной системой «выбираются» специфичности сходные с детерминантами аутоантигенов, то присутствие чужеродного антигена на эмбриональном этапе онтогенеза является имитацией не состоявшейся элиминации эмбриоспецифического антигена. Это не дает возможности переключения определенной группы лимфоцитов соответствующей специфичности на иммунную функцию, что является основой неонатальной толерантности.

В контексте первичной функции иммунной системы становятся понятными многие ключевые вопросы: специфичность взаимодействия с антигеном как следствие первичной функции, присутствие в организме готовых рецепторов к «чужеродным» антигенам, причины неонатальной толерантности, необходимость процессинга антигенов и рестрикции по МНС, клеточная кооперация лимфоцитов и другое, о чем было сказано выше. Но все это является лишним при условии, что рецепторы иммунной системы нацелены на истинно чужеродные специфичности, как это понимается в настоящее время. Приведенные факты свидетельствуют о том, что иммунная система нужна не только для иммунного ответа на чужеродные антигены, но и для нормального развития эмбриона, через участие в другой (первичной) функции.

Какой функции? По мнению А.Г. Бабаевой [22] иммунная система принимает активное участие в процессах регенерации. Возможно, иммунная система принимает участие и в каких-то других функциях. Но вряд ли ее главная функция состоит в этом, поскольку процессы регенерации необхо-

димы и растениям, и низшим животным, у которых в отличие от высших животных такой иммунной системы нет. Более того, процессы регенерации значительно более выражены именно у низших животных. Если дождевого червя разделить надвое, каждая половина регенерирует до полного тела. В отличие от этого, у человека или другого млекопитающего не сможет регенерировать даже палец. Вероятно, становление специфической иммунной системы в процессе эволюции связано с тем, что принципиально отличает ее обладателей от низших животных и растений. Но что это? К сожалению, пока на этот вопрос дать определенного ответа не представляется возможным.

ВОЗМОЖНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

«Разумное» распознавание предполагает присутствие в организме привилегированных чужеродных субстанций, которые не подвержены отторжению. В чем различие между привилегированными чужеродными субстанциями и, например, кожным аллотрансплантатом? Различие между ними заключается в том, что присутствие в организме привилегированных чужеродностей (развивающийся в утробе матери плод, нормальная и условно патогенная флора) детерминировано на уровне генома. В геноме находятся гены (назовем их генами привилегий) с информацией о привилегированной чужеродности, что предотвращает ее отторжение. Аллогенные трансплантаты, несмотря на их необходимость для реципиента отторгаются именно потому, что их присутствие в организме не детерминировано геномом реципиента.

Другими словами, естественные взаимоотношения между антигеном и иммунной системой (self-non-self) устанавливаются не на уровне антиген-рецептор-клетка, а на уровне генома. Поэтому первоочередной задачей трансплантологии и иммунологии представляется необходимость приобретения навыков и возможностей детерминации присутствия аллогенного трансплантата на уровне генома реципиента. Для этого необходимо будет в процессе предоперационной подготовки трансплантировать определенные гены донора (возможно, гены именно донорского трансплантата) в геном реципиента. Скорее всего, это должны быть гены главного комплекса гистосовместимости (МНС I) донора. Поскольку модифицировать половые клетки человека запрещено законом (что очень разумно!), то для модификации придется использовать стволовые клетки реципиента, которые будут дифференцироваться в лимфоциты, в геноме которых уже будут присутствовать гены привилегий донорского трансплантата.

Касательно хронических инфекционных болезней (ВИЧ, туберкулез, малярия и др.), которые, согласно гипотезе активной восприимчивости [23], также являются привилегированными носителями чужеродности, необходима будет обратная тактика. Согласно этой гипотезе, восприимчивость по отношению к любым патогенным организмам детерминирована на уровне генома хозяина генами активной восприимчивости, которые в данном случае будут являться генами привилегий. Поэтому для лечения хронических заразных инфекций необходимо будет научиться блокировать гены активной восприимчивости хозяина в его стволовых клетках. Хотя есть и другая возможность лечения хронических инфекций и профилактики инфекционных болезней растений, животных и человека [24-27].

Раковые клетки, скорее всего, тоже воспринимаются иммунной системой как нормальные или как чужеродно-привилегированные. В качестве нормальных они могут восприниматься потому, что пролиферативная активность это нормальное свойство клеток. Создается впечатление, что у атипических клеток утеряна связь между генами пролиферации и генами дифференцировки, которая должна являться регулятором пролиферативной активности. В данном случае пролиферация не приводит к дифференцировке, а потому чрезмерная пролиферативная активность представляется в качестве компенсаторной реакции, которая не приводит к нужному результату. К потере связи между генами пролиферации и дифференцировки теоретически могут приводить и химические канцерогены, и вирусы, и в принципе, самые разные факторы, способные нарушать работу генома. Было бы замечательно, если бы удалось найти средство для восстановления связи между генами пролиферации и дифференцировки. Но главное в этом плане то, что пролиферативная активность клеток – это нормальное явление, поэтому раковые клетки могут восприниматься иммунной системой как нормальные. Значит, наряду с традиционной терапией, как и в случае с хронической инфекцией, нужно будет блокировать гены привилегий раковых клеток в стволовых клетках больного. В дальнейшем из модифицированных стволовых клеток будут образовываться лимфоциты, воспринимающие раковые клетки как чужеродные, что должно привести к их уничтожению.

Следуя предложенной логике, аутоиммунные болезни являются следствием нарушения работы генов привилегий собственных клеток и тканей, которые начинают восприниматься иммунными клетками в качестве чужеродных.

Возможность манипулирования генами привилегий теоретически открывает широкие перспективы для клинической практики, но не хотелось бы забегать далеко вперед из-за отсутствия пока экспериментальных подтверждений данной теории.

Заключение

Предлагаемая концепция сцепленных функций позволяет понять ключевые явления иммунологии: эволюционное происхождение иммунной системы, неонатальную толерантность, рестрикцию по МНС, происхождение разнообразия уже готовых иммунных рецепторов к чужеродным антигенам, клеточную кооперацию, присутствие у здоровых животных и человека естественных аутоантител и другое. Понимание этого позволяет наметить иные подходы к преодолению отторжения аллогенных трансплантатов, лечению хронических инфекций и злокачественных опухолей.

При этом хочется подчеркнуть, что авторы далеки от того, чтобы считать изложенную концепцию истиной в последней инстанции. Но в качестве достаточно обоснованной рабочей гипотезы изложенная концепция вполне может представлять определенный интерес. Мы были бы признательны всем желающим, принять участие в экспериментальной проверке данной гипотезы и разработке предложенных способов лечения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают искреннюю признательность профессору В.М. Боеву, профессору А.И. Смолягину и В.Л. Ушакову за помощь в подготовке данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brondz B.D. Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. М.: Наука, 1987. 470 с.
2. Choppin J., Cohen W., Bianco A. et al. Characteristics of HIV-1 Nef Regions Containing Multiple CD8+ T Cell Epitopes: Wealth of HLA-Binding Motif and Sensitivity to Proteasome Degradation 1. J. Immunology. 2001. 166: 6164-6169.
3. Ho P.C., Mutch D.A., Winkel K.D. et al. Identification of two promiscuous T cell epitopes from tetanus toxin. Eur. J. Immun. 1990. 20 (3): 477-483.
4. Thomas D.W., K-H Hsieh, JLSchauster et al. Fine specificity of genetic regulation of guinea pig T lymphocyte responses to angiotensin II and related peptides. JEM. 1981. 153 (3): 583-594.
5. Varga J.M., Lande S., Richards F. Immunoglobulins with Multiple Binding Functions. J. Immunol. 1974. 112 (4): 1565-1570.
6. Glynn L.E., Steward M.W. Структура и функция антител. М.: Мир, 1983. 200 с.
7. Branger J., Leemans J.C., Florquin S. et al. Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice. Int. Immunol. 2004. 16 (3): 509-516.
8. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature. 1997. 388 (6640): 323-324.
9. Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A.J. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. Nature Immunology. 2012. 13: 535-542, doi: 10.1038/ni.2284.

10. Philpott D.J., Giardian S.E. The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection. *Mol. Immunol.* 2004. 41 (11): 1099-1108.
11. Quesnimaux V., Fremond C., Jacobs M. et al. Toll-like receptors pathways in the immune response to mycobacterial. *Microbes Infect.* 2004. 6 (10): 946-959;
12. Wang J.E., Warris E.A., Ellingsen P.F. et al. Involvement of CD 14 and Toll-like receptors in activation of human monocytes by *Aspergillus fumigatus* hyphae. *Infect. Immun.* 2001. 69: 2402-2406.
13. Cooper E.L. Сравнительная иммунология. М.: Мир, 1980. 422 с.
14. Hedley M.L., Drake B.L., Head J.R., Tucker P.W., Forman J. Differential expression of the class I MHC genes in the embryo and placenta during midgestational development in the mouse. *Journal of Immunology.* 1989. 142 (11): 4046-4053.
15. Neumann N., Schmidt H., Cavalié A. et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I Gene Expression in Single Neurons of the Central Nervous System: Differential Regulation by Interferon (IFN)- γ and Tumor Necrosis Factor (TNF)- α . *JEM.* 1997. 185 (2): 305-316
16. Glynn M.W., Elmer B.M., Garay P.A. et al. MHC I negatively regulates synapse density during the establishment of cortical connections. *Nature Neuroscience.* 2011. 14: 442-451.
17. Ярилин А.А. Иммунология. М.: «Гэотар-Медиа», 2010. 749 с.
18. Mold J.E., Michaëlsson J., Burt T.D. et al. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science.* 2008. 322 (5907): 1562-1565. DOI: 10.1126/science.1164511.
19. Mold J.E., Venkatasubrahmanyam Sh., Burt T.D. et al. Fetal and Adult Hematopoietic Stem Cells Give Rise to Distinct T Cell Lineages in Humans. *Science.* 2010. 330 (6011): 1695-1699. DOI: 10.1126/science.1196509.
20. Solter D., Knowles B.B. Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). *PNAS.* 1978. 75 (11): 5565-5569.
21. An H.J., Gip Ph., Kime J. et al. Extensive Determination of Glycan Heterogeneity Reveals an Unusual Abundance of High Mannose Glycans in Enriched Plasma Membranes of Human Embryonic Stem Cells. *Molecular & Cellular Proteomics.* 2012. 11 (4): 1-38;
22. Бабаева А.Г. Репаративные процессы и иммунитет. *Изв. АН СССР. Сер. Биол.* 6: 261-269.
23. Malyshkin A.P. Infection: A Hypothesis on Active Susceptibility and Species Immunity with Implications for AIDS Prevention. *J. Immunobiol.* 2010. 215: 894-897. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.12.002;
24. Malyshkin A.P. Method for Preventing Infectious Diseases of Plants, Animals and Humans. 2011. WO2011/084090;
25. Malyshkin A.P. Prospects of Prevention of Infectious Diseases in Plants, Animals, and Humans. In: *Aquatic Plants and Plant Diseases, Chapter 5.* 2012: 173-192.
26. Malyshkin A.P. Alternative Prevention of Infectious Diseases. 2nd World International Congress on Virology. Las Vegas, USA, 2012.
27. Malyshkin A.P. Species immunity and prospects of preventing infectious diseases of plants, animals, and humans. 4th International Conference on Drug Discovery and Therapy. Dubai, UAE, 2012.

Поступила 09.08.2016

(Контактная информация: Малышкин Александр Петрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Проблемной лаборатории ОрГМУ; адрес: 460014, г. Оренбург, ул. Советская, 6; E-mail: malishkin_54@mail.ru)

LITERATURA

1. Brondz B.D. T-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. М.: Наука,

1987. 470 s.
2. Choppin J., Cohen W., Bianco A. et al. Characteristics of HIV-1 Nef Regions Containing Multiple CD8+ T Cell Epitopes: Wealth of HLA-Binding Motif and Sensitivity to Proteasome Degradation 1. *J. Immunology*. 2001. 166: 6164-6169.
 3. Ho P.C., Mutch D.A., Winkel K.D. et al. Identification of two promiscuous T cell epitopes from tetanus toxin. *Eur. J. Immunol.* 1990. 20 (3): 477-483.
 4. Thomas D.W., K-H Hsieh, JLSchauster et al. Fine specificity of genetic regulation of guinea pig T lymphocyte responses to angiotensin II and related peptides. *JEM*. 1981. 153 (3): 583-594.
 5. Varga J.M., Lande S., Richards F. Immunoglobulins with Multiple Binding Functions. *J. Immunol.* 1974. 112 (4): 1565-1570.
 6. Glynn L.E., Steward M.W. Структура и функция антител. М.: Mir, 1983. 200s.
 7. Branger J., Leemans J.C., Florquin S. et al. Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice. *Int. Immunol.* 2004. 16 (3): 509-516.
 8. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997. 388 (6640): 323-324.
 9. Netea M.G., Wijmenga C., O'Neill L.A.J. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility. *Nature Immunology*. 2012. 13: 535-542, doi: 10.1038/ni.2284.
 10. Philpott D.J., Giardian S.E. The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection. *Mol. Immunol.* 2004. 41 (11): 1099-1108.
 11. Quesnimaux V., Fremont C., Jacobs M. et al. Toll-like receptors pathways in the immune response to mycobacteria. *Microbes Infect.* 2004. 6 (10): 946-959;
 12. Wang J.E., Warris E.A., Ellingsen P.F. et al. Involvement of CD 14 and Toll-like receptors in activation of human monocytes by *Aspergillus fumigatus* hyphae. *Infect. Immun.* 2001. 69: 2402-2406.
 13. Cooper E.L. Сравнительная иммунология. М.: Mir, 1980. 422s.
 14. Hedley M.L., Drake B.L., Head J.R., Tucker P.W. Forman J. Differential expression of the class I MHC genes in the embryo and placenta during midgestational development in the mouse. *Journal of Immunology*. 1989. 142 (11): 4046-4053.
 15. Neumann N., Schmidt H., Cavalié A. et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I Gene Expression in Single Neurons of the Central Nervous System: Differential Regulation by Interferon (IFN)- γ and Tumor Necrosis Factor (TNF)- α . *JEM*. 1997. 185 (2): 305-316.
 16. Glynn M.W., Elmer B.M., Garay P.A. et al. MHCI negatively regulates synapse density during the establishment of cortical connections. *Nature Neuroscience*. 2011. 14: 442-451.
 17. Jarilin A.A. Иммунология. М.: «Gojetar-Media», 2010. 749 s.
 18. Mold J.E., Michaëlsson J., Burt T.D. et al. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science*. 2008. 322 (5907): 1562-1565. DOI: 10.1126/science.1164511.
 19. Mold J.E., Venkatasubrahmanyam Sh., Burt T.D. et al. Fetal and Adult Hematopoietic Stem Cells Give Rise to Distinct T Cell Lineages in Humans. *Science*. 2010. 330 (6011): 1695-1699. DOI: 10.1126/science.1196509.
 20. Solter D., Knowles B.B. Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1). *PNAS*. 1978. 75 (11): 5565-5569.
 21. An H.J., Gip Ph., Kime J. et al. Extensive Determination of Glycan Heterogeneity Reveals an Unusual Abundance of High Mannose Glycans in Enriched Plasma Membranes of Human Embryonic Stem Cells. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2012. 11 (4): 1-38;
 22. Babaeva A.G. Reparativnye processy i immunitet. *Izv. AN CCCR*. 1999. Ser. Biol. 6: 261-269.
 23. Malyshkin A.P. Infection: A Hypothesis on Active Susceptibility and Species Immunity with Implications for AIDS Prevention. *J. Immunobiol.* 2010. 215: 894-897. DOI: 10.1016/j.imbio.2009.12.002;
 24. Malyshkin A.P. Method for Preventing Infectious Diseases of Plants, Animals and Humans.

2011. WO2011/084090;
25. Malyshkin A.P. Prospects of Prevention of Infectious Diseases in Plants, Animals, and Humans. In: Aquatic Plants and Plant Diseases, Chapter 5. 2012: 173-192.
 26. Malyshkin A.P. Alternative Prevention of Infectious Diseases. 2nd World International Congress on Virology. Las Vegas, USA, 2012.
 27. Malyshkin A.P. Species immunity and prospects of preventing infectious diseases of plants, animals, and humans. 4th International Conference on Drug Discovery and Therapy. Dubai, UAE, 2012.

Образец ссылки на статью:

Малышкин А.П., Лившиц Н.М. Иммунная система: возможные механизмы распознавания чужеродности. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 3. 16с. [Электронный ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-3/Articles/MAP-2016-3.pdf>).