

## ЭВОЛЮЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИТЕЛ

© А. Г. Васильев,<sup>1</sup> Л. П. Чурилов,<sup>2</sup> А. П. Трашков,<sup>3</sup> В. И. Утехин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> С.-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,  
Санкт-Петербург, 194353,

<sup>2</sup> С.-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199106, и

<sup>3</sup> Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова,  
Гатчина, Ленинградская обл., 188300;  
электронный адрес: avas7@mail.ru

Иммунитет обычно рассматривается как система защиты против патогенов. В настоящем обзоре, напротив, рассмотрены нетрадиционные и редко обсуждающиеся аспекты работы иммунной системы. Иммуноглобулины — продукты суперсемейства, входящего в состав генов молекул клеточной адгезии, ассоциированного с молекулярными механизмами обеспечения многоклеточности, и помимо регуляции иммунного ответа антитела могут осуществлять интегративно-регуляторные влияния вне иммунной системы, используя при этом те же принципы (комплементарность, положительная и отрицательная обратная связь и пр.), что и нервная и эндокринная системы. В обзоре приводятся общие принципы регуляторных эффектов антител в норме и патологии, описываются механизмы проникновения антител в клетки и далее в ядро и принципы их действия за счет репрессии (дерепрессии) ключевых внутриклеточных структур.

Ключевые слова: регуляторные эффекты антител, иммуноглобулиновая регуляция, антиядерные антитела, репрессия, дерепрессия.

Принятые сокращения: АГ — антиген, АТ — антитело, IgG — иммуноглобулин G.

Вопросы эволюции иммунной системы неоднократно служили объектом детального рассмотрения в классической и новейшей отечественной и зарубежной литературе, причем практически всегда как системы защитной, в увязке с эволюцией патогенов (Cooper, 1979; Manning, 1979; Jack, 2015). Задача данного заведомо неполного обзора — привлечь внимание к нетрадиционному и редко обсуждавшемуся в подобной литературе аспекту проблемы. Иммуноглобулины как продукты эволюционно древнего генного суперсемейства, входящего в число генов молекул клеточной адгезии, безусловно ассоциируются с регуляцией функций клеток иммунной защиты. Вместе с тем, поскольку все это суперсемейство генов связано с молекулярными механизмами обеспечения многоклеточности, то помимо специфических эффектов, связанных с регуляцией иммунного ответа, антитела могут осуществлять интегративно-регуляторные воздействия и вне собственно иммунной системы, используя при этом те же принципы (комплементарность, положительная и отрицательная обратная связь и пр.), что и давно рассматриваемые в качестве интегрирующих нервная и эндокринная системы.

Иммунитет — это прежде всего система интегративная, ведущая стереохимическую сенсорную (Blalock, 1984), а также «аналитическую» деятельность по поддержанию метаболической индивидуальности организма и его многоклеточности, по обогащению его реактивности приобретенным опытом. Эта деятельность основывается

на создании, архивировании и мобилизации адресных регуляторных, в том числе защитных и самоочищающих, программ. Адресность и накопление опыта в этой системе обеспечиваются селективно видоизменяемым клональным разнообразием ее клеток и генерируемых ими распознающих молекул, а отчасти — селективной адресной миграцией таких клеток (Зайчик и др., 2013а; Чурилов, Васильев, 2014). Одна часть распознающих молекул, генерируемых иммунной системой, сама служит эффекторами, другая часть имеет молекулярные адаптеры для включения клеточных и гуморальных эффекторов (ферментативного и сигнально-рецепторного действия), влияющих на рост и функции своих мишеней. Интерпретировать иммунитет как систему, предназначенную для устранения пресловутого «чужого», — значит сужать рассмотрение вопроса, как если бы мы считали нервную систему нужной исключительно для организации движений (Зайчик и др., 2013б) или трактовали инсулин лишь как гормон для поддержания нормогликемии.

### Предпосылки эволюции иммунитета

Исходную точку эволюции иммунитета можно усматривать уже в возникновении двуспиральности нуклеиновых кислот, поскольку комплементарность противоположных антипараллельных спиралей может составлять основу для кодирования взаимно узнающих белков,

например рецепторов и лигандов, участвующих в молекулярном конструировании организма. Способность генерировать антисигналы и антирецепторы заложена уже в самом начале развития жизни; более того, имеются экспериментальные данные, косвенно подтверждающие, что белковые продукты симметричных спиралей «узнают» друг друга (Bost, Blalock, 1987). Уже у бактерий и архей имеются первые механизмы протоиммунитета (система CRISPR-Cas), обеспечивающие им приобретенную резистентность к фагам и плазмидам и основанные на копировании генов агрессора и создании направляющих РНК, комплементарных этим генам, проникающим в клетки. Эти РНК-гиды обеспечивают сайт-селективное редактирование или избирательное разрушение тех или иных генов, поскольку клетка-хозяин связывает их с нуклеазными Cas-ферментами, а кассета таких ферментов приобретает благодаря этому адрес доставки. Эти древнейшие механизмы становятся сейчас ведущим инструментом прицельной геномной инженерии (Rath et al., 2015). Но филогенетическое конструирование видов при их естественной эволюции тоже, по-видимому, происходило при участии таких протоиммунных и иммунных механизмов, которые могли, в частности, обеспечивать половой подбор и репродуктивную изоляцию (Марков, Куликов, 2006). Ограниченный ступенчатый протеолиз, как прообраз функционирования ряда эффекторов иммунной системы появился на очень ранних стадиях клеточной эволюции.

Еще одна предпосылка эволюционного формирования иммунитета — индуцированный белковый синтез, присутствующий у доклеточных и прокариот. Филогенетически иммунная система усложняется по ходу эволюции. Распознавание «чужого» прослеживается у губок, а отторжение — начиная с представителей кишечнополостных. У коралловых полипов описаны иммунологическая память и цитотоксичность. Начиная с низших позвоночных появляется взаимодействие антигенпредставляющих и эффекторных клеток иммунитета. Некоторые черви имеют лейкоциты, способные к индуцированной антигеном пролиферации (Cooper, 1979; Manning, 1979). Около полумиллиарда лет назад общий предок бесчелюстных и челюстных позвоночных приобрел генетическую программу для создания соматически высокоизменчивых и клонально дивергирующих протолимфоидных клеток, возможно вследствие инфекции ретровирусами с последующей вертикальной передачей транспозоноподобных генетических элементов, а затем наследованием адаптивно выгодных признаков. В дальнейшем у бесчелюстных это свойство развилось в матрично-опосредованную комбинаторную соматическую изменчивость богатых остатками лейцина повторов в генах лимфоидных рецепторов на основе функционирования ферментов AID/APO-ВЕС-цитидин-дезаминаз, а у челюстных — в направляемую рекомбиназами соматическую комбинаторику иммуноглобулиновых доменов Т- и В-лимфоцитов (Hirano, 2015). Антителоподобные молекулы типа IgM появляются у круглоротых. Амфибии обладают IgG, а птицы — и IgA. Рыбы имеют тимус и селезенку, а у бесхвостых амфибий оформляются уже лимфоузлы и костный мозг, у птиц — сумка Фабриция. Наконец, лишь высшие плацентарные млекопитающие отличаются продукцией IgE (Cooper, 1979; Manning, 1979; Jack, 2015).

Многоклеточные организмы сосуществуют с множеством микроорганизмов. При этом любые многоклеточные организмы, включая высших позвоночных, обладают специализированными клеточными и молекулярными ин-

струментами врожденной иммунорезистентности (ВРИР; the innate immunity), обеспечивающими в том числе эффективную защиту от патогенов. Знаменательна абсолютная гомология между Toll-рецепторами и их лигандами, участвующими в формировании тела у беспозвоночных, а также Toll-подобными рецепторами и их биорегуляторами, определяющими динамику ВРИР и воспаления у позвоночных (Medzhitov et al., 1997). Это само по себе говорит о морфогенетических потенциях иммунной системы. Формирование главных составляющих неоиммунитета или адаптивной иммунной системы — Т- и В-лимфоцитов — происходит лишь на более поздних стадиях эволюции, с появлением хрящевых рыб (Dembic, 2004; Iwasaki, Medzhitov, 2010), т. е. когда общее количество и разнообразие клеток специализированных органов и тканей позвоночных достигают определенного порога сложности, что влечет за собой необходимость в дополнительных инструментах согласования их активности и жизненного цикла. Необходим «указующий перст», который позволил бы различным клеткам, имеющим свои меняющиеся наборы активных программ, жить в едином биологическом времени, т. е. соотносить и в меру необходимости синхронизировать свои генетически детерминированные функции и морфогенетические процессы в целом (Zaichik, 2008; Vinogradov, 2015). Предполагается (Poletaev, Osipenko, 2003; Poletaev, 2013), что ключевым предназначением эволюционно «молодой» адаптивной иммунной системы является ее участие в следующих процессах.

1. Самоидентификация организма (обеспечивается постоянным скринингом его молекулярной палитры и сравнением ее текущего состояния с оптимальным); при этом деятельность иммунной системы в онтогенезе служит средством самоконструирования многоклеточного организма, контролирует алгоритмы его самосборки (например, в ходе осуществления морфогенетической роли иммунозависимого аутофагоцитоза) (Зайчик, Чурилов, 2002; Kay, Goodman., 2003).

2. Гомеостатическое самосохранение организма на протяжении жизни индивида, в том числе за счет участия в процессах аутоклиренса и ауторепарации (Poletaev, Osipenko, 2003; Zaichik, 2008).

3. Системная «сонастройка» разнообразных клеточных и надклеточных структур и морфофункциональных процессов, обеспечивающих слаженную активность организма, причем в сеть комплементарных идиотип-антиидиотипических взаимодействий с участием клеток и продуктов иммунной системы включены не только поверхностные, но и ядерные рецепторы, и не только на иммунокомпетентных клетках, но и на всех соматических. Для подобных процессов антитела и клонально-специфические лимфоциты, распознающие такие рецепторы, могут быть как репрессорами, так и дерепрессорами (Зайчик, Чурилов, 2002; Zaichik, 2008).

Скорее, в качестве частного случая можно отметить участие неоиммунитета в элиминации потенциально вредных микроорганизмов; эта активность не является для адаптивной иммунной системы основной и обуславливается не столько «чужеродностью» микробов, сколько уровнем создаваемой ими угрозы, оцениваемой по наличию (отсутствию) сигналов повреждения, поступающих от затронутых тканей. Ряд микроорганизмов, снижая интенсивность палеоиммунитета, предупреждают массивную продукцию сигналов опасности и персистируют в клетках. Присутствующие в организме-хозяине гомеоста-

тически нейтральные микроорганизмы-комменсалы иммунной системой игнорируются, а потенциально полезные симбионты даже опекаются (стимулируются) (Dembic, 2004). Более того, такими приобретенными при коэволюции паразита и хозяина свойствами, как молекулярная мимикрия или способность ряда внутриклеточно паразитирующих микробов снижать эффективность витамин-D-зависимых дезинфицирующих механизмов палеоиммунитета, определяется провокативная роль микробиома человека при переходе физиологического аутоиммунитета в патологическую аутоаллергию. Микробиом в определенной степени регулирует взаимоотношения палео- и неоиммунитета и определяет меру аутоиммунитета, причем полное отсутствие у организма аутореактивных лимфоцитов резко нарушило бы его способность отвечать на мимикрирующих микробов (Hewison, 2010; Proal et al., 2011).

### Аутоантитела — основной инструмент иммунного самораспознавания

Со времен Н. Винера (1958) известно: чтобы регулировать блок сложной системы мог корректно осуществлять свои функции, ему необходимо обладать «образом» (моделью) регулируемой системы, иметь возможность оперировать множественными обратными связями. Это позволяет оценивать ключевые параметры состояния системы в любой момент времени, сравнивать их с желаемым, производить необходимую коррекцию. Если рассматривать адаптивную иммунную систему в качестве одного из главных компонентов системы контроля и регуляции функций организма, в рамках триединства иммунонейроэндокринного коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата (Полетаев и др., 2002), то она должна располагать и «образом» объекта регуляции (организма), и системой обратных связей (Cohen, Young, 1991). Другими словами, для реализации своих основных задач — самонастройки, самосохранения и саморегуляции — адаптивная иммунная система нуждается в специализированных инструментах, с помощью которых она могла бы самоидентифицировать то, из чего составлен организм.

Основным инструментом иммунного самораспознавания служит сложная сеть естественных аутоантител (ауто-АТ), комплементарных всей совокупности антигенов (АГ) собственных клеток организма, или Иммунокулус, аналогичный Нейрогомунокулусу — образу тела, формируемому, согласно концепции У. Пенфилда, в соматосенсорной коре головного мозга (Penfield, Rasmussen, 1968; Poletaev, Osipenko, 2003). Концепция Иммунокулуса как образа, отражающего в спектре ауто-АТ молекулярно-функциональное состояние организма в каждый данный момент времени, служит логическим продолжением и развитием гипотезы об «иммунологическом Гомунокулусе», предложенной ранее (Cohen, Young, 1991). Прообразом этих представлений можно считать и опубликованную в 1988 г. А. Ш. Зайчиком и соавторами гипотезу о том, что универсальное антигенное представительство в тимусе, способствующее селекции Т-клонов, обеспечивается транспортируемыми туда иммуноглобулиновыми антиидиотипическими образами собственных антигенов (Зайчик, 1988). Первыми в мире Г. Н. Крыжановский и соавторы (1960) продемонстрировали возможность копирования информационных свойств АГ антите-

лами к АТ против него, а позже Дж. Линденманн (Lindenmann, 1979) высказал идею о «гомотелах» — антиидиотипах, способных замещать во взаимодействиях АГ, иммунологическими образами которых они служат. С появлением многочисленных экспериментальных и клинических данных о реальности и функциональной активности иммунологических образов АГ, создаваемых антиидиотипами (Farid-Nadir, Linticum, 1988), развитие концепции иммунного отражения и привело к идее Иммунокулуса. Упорядоченное множество ауто-АТ разной антигенной специфичности представляет собой мозаичный образ состава и состояния организма, сформированный из дискретных «кусочков»: ауто-АТ. Стойкие количественные изменения экспрессии и (или) секреции определенных АГ, как и изменения микробиома организма (например, сопровождающие развитие болезней), закономерно влекут перемены в продукции ауто-АТ определенной специфичности и искажение целостного мозаичного Иммунокулуса. Предполагается, что АДИС использует этот образ для постоянного скрининга антигенной ситуации и сравнения ее с оптимальной.

Вероятно, это распространяется и на взаимоотношения матери с плодом, причем здесь контроль может осуществляться по транспортируемому через плаценту набору антиидиотипов. Существенные длящиеся отклонения от оптимального состояния воспринимаются как сигналы для запуска репаративных и компенсаторных процессов, направленных на восстановление молекулярно-функционального гомеостаза. Сами эти процессы могут запускаться не только нейроэндокринными или аутоакоидными, но и иммунологическими сигналами, в частности митогенными или антимиогенными, агонистическими или антагонистическими (по отношению к рецепторам), репрессорными или дерепрессорными (по отношению к генам) влияниями ауто-АТ. Возможность таких влияний многократно демонстрировалась нами и другими авторами (Зайчик, 1988; Зайчик, Чурилов, 2002; Zaichik, 2008; Churilov et al., 2013). С этими соображениями хорошо согласуется гипотеза А. В. Маркова о том, что иммунная система и ее продукты служили в эволюции важным механизмом подбора комплементарного брачного партнера и неканоническим способом поддержания репродуктивной изоляции (Марков, Куликов, 2006). Авторы увязывают коэволюцию рецепторов иммунной системы и обонятельного анализатора, что соотносится с медицинскими данными о связи нарушений обоняния и ранних стадий аутоаллергических заболеваний (Perricone et al., 2013). Соответственно Иммунокулус должен рассматриваться не столько в качестве пассивного «зеркала», отражающего состояние организма, сколько в качестве своеобразного «гироскопического» устройства, активно участвующего в поддержании гомеостаза и формировании нового многоклеточного организма (Poletaev, 2013).

Инструменты самораспознавания не должны быть инструментами самодеструкции, хотя второе невозможно без первого, ибо по классической тезе П. Эрлиха: «Согрога non facit nisi fixata» («Тела не действуют, если не связывают») (Metchnikoff, Rue, 1914). Физиологический (не деструктивный) уровень аутоиммунитета обеспечивается и поддерживается с помощью механизмов своеобразной «системы внутренней безопасности». Она производит селекцию исходных клонов Т- и В-лимфоцитов, причем выбраковываются не только лимфоциты, экспрессирующие рецепторы с повышенной аффинностью к собственным АГ (негативная селекция), но и лимфоциты, вовсе не про-

являющие аутореактивности или имеющие слишком слабую аффинность к аутоантигенам (ауто-АГ) (позитивная селекция). В результате любые исходные клоны лимфоцитов, прошедшие онтогенетический отбор, по определению являются умеренно аутореактивными, хотя уровень их аутореактивности не достигает порога аутодеструктивности или аутоаллергии. Принципиально важно, что, по классической концепции Н. К. Эрне (Jerne, Cocteau, 1984), подтвержденной более чем тридцатилетним последующим развитием иммунологии, аутоиммунитет ограничивается в основном самим аутоиммунитетом: ведь и устранение аутореактивных клонов, и антиидиотипические формы супрессии требуют самораспознавания. Подобное положение вещей, сформированное в эволюции, неслучайно и биологически оправданно. И. И. Мечников еще в 1892 г. не только поставил вопрос о необходимости принять идею о продолжении дарвиновской борьбы за существование внутри организма многоклеточных животных, между их элементами, но и постулировал, что «физиологическое воспаление» (в современной терминологии — физиологический аутоиммунитет) обеспечивает формирование и онтогенез целостного организма без его разрушения путем гармонизации обязательных противоречий внутри несовершенного тела (Metchnikoff, 1968, 2000).

При определенных синергичных влияниях многих генетических и эпигенетических, в том числе средовых, факторов уровень активности аутореактивных Т- и (или) В-лимфоцитов может переходить за физиологические рамки, т. е. оказаться патологически повышенным по интенсивности или длительности. Такие ситуации, иллюстрирующие плохо отрегулированный и неверно нацеленный аутоиммунитет, именуют аутоаллергией. Как и несовершенство любых биологических систем, проявления несовершенства аутоиммунной регуляции могут являться причиной развития аутоаллергических заболеваний (Poletaev et al., 2012).

### Физиологическая роль аутоантител

Старое восприятие аутоиммунитета лишь как атрибута патологии уходит корнями в «микробиологическое» детство иммунологии и связывается с классическим ранним постулатом П. Эрлиха (Ehrlich, Morgenroth, 1900) о «*hormog autotoxicus*», который, впрочем, не помешал самому исследователю выйти за рамки феноменологии иммунитета и охарактеризовать антитела (АТ) как «оторвавшиеся от клетки рецепторы», что предрекло по существу гомеостазирующую функцию иммунитета.

Свидетельства о возможности продукции ауто-АТ не только в эксперименте, но и в здоровом организме были в изобилии представлены школой И. И. Мечникова почти сразу же вслед за провозглашением догмы «самоотравления» (Besredka, 1901). Не рассматривая здесь всю историю этих поисков, опубликованную ранее (Kau, Goodman, 2003; Чурилов, 2008), отметим, что после первого экспериментального доказательства возможности вызвать раннюю антенатальную толерантность к АГ (Traub, 1938) и знаковых наблюдений за толерантностью к трансплантационным АГ при естественном химеризме у телят (Owen, 1945) последовали эксперименты П. Медавара с соавторами (Billingham et al., 1953) и теоретическое обобщение Д. Толмейджа и Ф. М. Бернета (Burnet, 1958) в виде клонально-селекционной теории иммунитета и концепции «запрещенных клонов». Для своего времени это

было огромным достижением, многое объяснившим в той terra incognita, какой казалась иммунология еще полвека назад. В основе этой теории лежала идея Д. Толмейджа, согласно которой АТ и производящие их клетки подвергаются в онтогенезе и в ходе иммунных ответов отбору на аффинность. Но с позиций теории клональной селекции иммунная система могла именоваться «системой» лишь весьма условно. По сути же она рассматривалась в качестве суммы информационно почти независимых клонов лимфоцитов, каждый из которых, отвечая на один эпитоп, был запрограммирован в основном на два эффекторных шага: 1) распознать комплементарную структуру; 2) запустить механизм уничтожения того, что удалось распознать.

При этом специфичность клона определялась раз и на все время его существования стохастически, до контакта с АГ и, по определению, распознавалось лишь «чужое». Аутореактивные клоны считали устраняемыми до их созревания, от контакта с избытком ауто-АГ. В результате принцип функционирования иммунной системы сводился к простым рефлекторным ответам, выполнявшимся автономными клетками, реагировавшими на «чужое», но не на свое. Появление аутореактивных лимфоцитов с этих позиций рассматривалось как случайная девиация или, по образному выражению Ф. М. Бернета, «бунт войск госбезопасности», и вопрос о физиологическом или естественном аутоиммунитете в рамках этой концепции попросту не возникал — любые формы аутоиммунитета рассматривали как эквивалент аутоагрессии, патологической по определению.

Почти сразу это встретило некоторые трудности. Джошуа Ледерберг (Lederberg, 1959), рассматривавший проблему с позиций молекулярной биологии, указал на то, что в силу соматических мутаций запрещенные клоны и нетолеризованные АГ будут воспроизводиться вновь и вновь; и это вылилось в вывод о том, что не стадия онтогенеза, а этап дифференцировки конкретного клона важен для индукции ауто толерантности. Этим Ледерберг обосновал необходимость постнатального механизма, сдерживающего активность зрелых аутореактивных лимфоцитов.

Множащиеся данные о постоянном присутствии ауто-АТ у здоровых лиц не находили объяснения, но долгое время игнорировались. Лишь много позже Г. В. Дж. Носселу и Б. Пайку (Nossal, Pike, 1980) удалось продемонстрировать, что существует постнатальный периферический механизм, вызывающий анергию заурядно присутствующих в циркуляции аутореактивных В-клонов. Для объяснения подобных феноменов П. Брэтчером и М. Коном (Bretscher, Cohn, 1970) была предложена концепция двойного ассоциированного распознавания, что позволило предсказать существование Т-хелперов и было распространено затем и на Т-лимфоциты (Lafferty, Cunningham, 1975). Постулату об ужасе самоотравления требовалось все больше дополнительных допущений и подпорок, чтобы устоять: и в эволюцию концепции органично вписались гипотеза Р. К. Герсона (Gershon, 1974) о Т-супрессорах с основанной на ней интерпретацией аутоиммунитета как супрессорного иммунодефицита (Fudenberg, 1971). Правда, как особую субпопуляцию лимфоцитов с четкой маркерной специфичностью супрессоры долго не могли идентифицировать, что привело к расщеплению супрессорных влияний между разными лимфоидными клетками и даже к идее А. Ройта (Roitt, 1984) о «контрасупрессорах». В итоге возникла концепция М. Кона и Р. Лэнгмэна (Cohn, Langman, 1990), дополняю-

щая клонально-селекционную теорию определенными элементами новизны, но идеологически (и содержательной) достаточно близкая к ней.

А тем временем в длинном списке объектов аутоиммунитета у здоровых индивидов появились сотни вне- и внутриклеточных АГ, включая внутриядерные и рецепторные ауто-АГ соматических клеток, в ряде случаев — те же, что служили доказанной мишенью при аутоаллергических болезнях. Перечень естественных аутоантител у человека, включающий в себя продукты физиологического аутораспознавания внутриклеточных и других длительное время считавшихся забарьерными и недоступными иммунной системе аутоантигенов, приведен и детально обсужден нами в недавних публикациях (Зайчик и др., 2013б). В эксперименте были получены аналогичные АГ и показана их способность изменять (в том числе — стимулировать) пролиферацию и генетически детерминированные клеточные функции (Чурилов, 2008; Zaichik et al., 2008; Зайчик и др., 2013а; Churilov et al., 2013; Чурилов, Васильев, 2014).

Гром грянул на рубеже столетий, когда сначала были, наконец, обнаружены лимфоциты, специализирующиеся на супрессии, и они оказались потомками неэлиминированных в тимусе при двойной селекции аутореактивных клонов, т. е. Т-регуляторами, зависящими от ключевого белка-продукта гена FOXP3 (Sakaguchi et al., 1995; Hori et al., 2003), а затем выяснилось, что и само основное положение клонально-селекционной теории о моноспецифичности каждого клона не может соблюдаться из-за нарушения аллельного исключения для  $\alpha$ -цепи Т-клеточного рецептора и наличия у примерно 30 % Т-клонов различающихся по этой цепи рецепторов на поверхности одной и той же клетки (Coico, 2003). Чем дальше дрейфовала классическая иммунология в сторону от изначального категорического неприятия самораспознавания и аутоиммунитета, тем лучше объяснялись факты. «Величием и падением» концепции запрещенных клонов называют это некоторые современные авторы (Jennette, Falk, 2010), и мы с ними вполне солидарны.

Как новый шаг к пониманию природы аналитической деятельности иммунной системы в конце XX—начале XXI в. была расценена «гипотеза опасности» Полли Матцингер (Matzinger, 2002), основанная на принципиально иной философии и значительно лучше соотношенная с экспериментальными данными и представлениями о регуляторно-гомеостатической функции АДИС. Согласно этой концепции, естественным состоянием АДИС является функциональный покой — она активируется лишь «по запросу» от клеток любого органа и ткани, если у них возникает нужда в дополнительной помощи с ее стороны. Управляющие (активирующие) сигналы — «danger signals» — поступают от поврежденных клеток любой ткани, в виде медиаторов воспаления и продуктов деятельности палеоиммунитета, как «призыв к помощи», адресованный АДИС, например, в виде интенсификации процессов утилизации гибнущих клеток, в форме активации тканевой репарации и регенерации и т. п.

Таким образом, значимыми для иммунной системы сигналами являются не сообщения о чужеродности определенного лиганда, а информация о возникшей угрозе для гомеостаза, сопровождаемой тканевыми повреждениями, воспалением и усиленным поступлением в межклеточную среду соответствующих сигналов опасности. Они способствуют экспрессии ряда коstimуляторных молекул на иммунокомпетентных клетках и продлевают

существование иммуносинапса между АГ-представляющими элементами и лимфоцитами, увеличивая сроки и интенсивность стимуляции, степень экспансии соответствующих лимфоидных клонов и титры АТ. Если же АДИС начинает первично проявлять собственную автономную активность вне молекулярных сигналов-запросов, поступающих от определенного тканевого источника (например, под влиянием лимфотропных вирусов или иных поликлональных иммуностимуляторов либо супер-АГ), это может стать причиной развития аутоаллергических или иных иммунопатологических болезней. Принципиально, что Матцингер (Matzinger, 2002) рассматривает в качестве облигатных те аутоиммунные реакции, которые индуцируются первичными тканевыми повреждениями, однако не пытается придать этому феномену какой-либо общепатологический эволюционный смысл. Более того, концепция, предполагающая для АДИС изначальный функциональный покой, противоречит данным об иммуноглобулиновой и цитокиновой регуляции роста и функций клеток в норме, встречается с труднопреодолимыми затруднениями при объяснении участия иммунных механизмов в пренатальном развитии или механизмов «нестерильного иммунного выздоровления», когда при хронической инфекции, например туберкулезе, инфицирование заканчивается латентным носительством без очагов воспаления, но с развитием адаптивного иммунитета, а такие исходы наблюдаются у 9 из 10 инфицированных (Dheda et al., 2010). Нелегко и обосновать формирование неработающей в здоровом состоянии системы с точки зрения эволюционизма.

Разве что по аналогии, например, с основанными на ступенчатом протеолизе медиаторными системами можно полагать, что такая система эволюционировала в рамках выполнения иных гомеостатических функций, а защитная дополнительная роль была приобретена ею позже. Не случайно в последующем решающую роль в аналитической деятельности, позволяющей по-разному реагировать на запрограммированную и насильственную клеточную гибель, а также на сопровождаемую и не сопровождаемую нарушениями гомеостаза перестройку тканей, стали отводить как раз основанной на ступенчатом протеолизе системе комплемента. В настоящее время считается, что именно различия в активации комплемента при апоптозе и некроптозе, при связанной и не связанной с опасностью перестройке тканей служат определяющими в дифференцировании иммунной системы сигнала опасности и «гомеостазирующего сигнала». В частности, решающую роль отводят анафилотоксину  $C_{5a}$  и опосредованному им контролю поведения дендритных клеток и Т-хелперов (Kohl, 2006). Но такая точка зрения как раз и означает «неудобное» для микробиологической иммунологии признание ауторегуляторной и морфогенетической роли иммунной системы как приоритетной.

Еще больший радикализм в этом вопросе ведет к интерпретации самой адаптивной иммунной системы здорового индивида как «не вполне своей». Первые намеки на такую трактовку есть уже в поздних трудах самого основоположника клонально-селекционной теории (Burnet, 1974), который подчеркивал, что быть лимфоцитом — это максимальная степень неблагонадежности, какую организм может позволить своей клетке, имея в виду гипермутабельность, способность к клональной экспансии и потенциальную агрессивность лимфоидных клонов. Он увязывал с этими особенностями лимфоцитов высокий или возрастающий с возрастом риск лимфом и

других опухолей, а также подкреплял этими соображениями иммунологические теории старения. Логичным продолжением интерпретации иммунной системы как совокупности «плохих своих парней», которым дозволено быть такими ради борьбы с «еще более плохими чужими парнями», может быть совершенно парадоксальная, достойная пера Дж. Оруэлла трактовка «здорового» состояния иммунитета как латентной вертикально передаваемой инфекции, а иммунного ответа — как активации этой инфекции. Недаром после появления гипотезы опасности ряд иммунологов ввели вышеупомянутые гипотезы о появлении самой адаптивной иммунной системы у хрящевых рыб на основе вертикальной передачи RAG-генов при ретровирусной инфекции (Bailey et al., 2013).

### Разнообразие и борьба концепций регуляторных механизмов иммунитета

Тот факт, что и беспозвоночных можно активно иммунизировать, свидетельствует о том, что и у них, несмотря на отсутствие лимфоцитов и АТ, есть свои сложные гомологи самораспознающей адаптивной иммунной системы, и косвенным образом говорит об эволюционном примате самораспознавания над защитной функцией. По-видимому, все же следует говорить не о вечном покое, а о перманентном балансе иммунной системы. Вот почему, отдавая должное яркой оригинальности концепции П. Матцингер и полезности послужившей для нее основой теории Ч. Джейнеуэя (Janeway, 1989), переносившего контрольные функции в иммунной системе вовне организма и видевшего в роли дискриминаторов вместо «сигналов опасности» облигатные патогенные комплексы, распознаваемые АГ-представляющими клетками, т. е. «stranger signals», надо отметить, что среди «пост-бернетовских» иммунологических теорий, возможно, самой необычной для своего времени и продуктивной для будущего была сетевая теория Нильса Эрне (Jerne, 1984), появившаяся намного раньше. Как «модель чужака», так и наследующая ей «модель опасности» по большому счету возникли в стороне от мечниковской последовательно дарвинистской линии в учении об аутоиммунитете и, вероятно, поэтому переносят контроль за поведением адаптивной иммунной системы вовне, в модели Матцингер — в сферу палеоиммунитета, в модели Джейнеуэя — даже отводят его микробам. Но развитие и движение адаптивной иммунной системы — это саморазвитие и самодвижение. И именно Эрне объяснил это, выйдя за рамки иммунологии и микробиологии, обратившись к кибернетике и термодинамике. Согласно его теории, в здоровом организме изначально присутствует сбалансированная аутореактивная, ауторефлективная (самораспознающая) идиотип-антиидиотипическая сеть, представленная молекулярными (АТ) и клеточными (Т- и В-лимфоциты) компонентами иммунной системы. Аутоаллергия предупреждается самим физиологическим аутоиммунитетом. Все лимфоидные клоны трактуются как аутораспознающие. Между идиотипическими и антиидиотипическими клонами существует равновесие. Система «озабочена» не чужим и своим, а лишь поддержанием равновесия. Если появляется любая новая специфичность, это ведет к сдвигу равновесия по аналогии с принципом Ле Шателье — в термодинамически выгодную сторону, т. е. против нее. Иными словами, под влиянием избыточной стимуляции любым иммуногеном изначаль-

но сбалансированная сеть разбалансируется. При этом неважно, поступают антигенные стимулы от клеток собственного организма или являются ксеногенными, важно лишь, чтобы они были комплементарными определенным компонентам сети (иммуногенными). Взаимодействие антигенных стимулов с компонентами сети ведет к системной разбалансировке, что функционально эквивалентно ее активации. Это состояние является термодинамически неустойчивым и со временем сменяется возвращением к прежнему либо переходом сети на новый устойчивый уровень (иммунизированный индивид). Важно, что в отличие от других иммунологических концепций адаптивная иммунная система в теории Эрне по самой сути не нуждается в категориях «свой—чужой» или «опасный—безопасный». Она принципиально не занимается дискриминацией между сигналами (стимулами). Вся ее деятельность основывается на состояниях «возмущение»—«равновесие» (Tauber, 1999). Данная концепция отличалась высокой кибернетической культурой, представляла собой более фундаментальный взгляд на иммунологические феномены, чем остальные теории того времени и последующего периода, — извне, с высоты науки об управлении и термодинамике. Сам Эрне подчеркивал, что чем фундаментальнее теория, тем больше у нее продуктивных следствий. Принципиально важно, что комплементарно-сетевая организация позволяет конечной по своим масштабам иммунной системе индивида информационно «объять необъятное» число антигенных существ и адекватно отреагировать на них (Manivel et al., 2002). Вообще говоря, биокрибернетические системно-сетевые подходы применительно к любым сложным биологическим процессам приобретают все больше сторонников, ставя, в частности, перед патологами вопрос о разработке основ патоинформатики (Чурилов, 2009). Так, аналогичным теории Эрне примером из области биохимии служит недавно предложенная концепция эволюционно сложившейся общеметаболической сети, контролирующей как разнообразные внутриклеточные и внутриядерные молекулярные события, так и собственно гомеорез (Grüning et al., 2010).

В русле изучения роли иммунитета как регуляторной системы, интегрирующей многоклеточный организм, сложились и накопили значительный объем экспериментальных и клинико-иммунологических доказательств две теории — иммунохимического гомеостаза и иммунологической регуляции генетически детерминированных клеточных функций. Первая восходит к идее выдающегося русско-французского иммунохимика П. Н. Грабаря (1968) о роли физиологических аутоантител в устранении естественных продуктов клеточной гибели и метаболизма. Когда изобретатель иммуноэлектрофореза высказал эту идею, в литературе, главным образом отечественной и французской, мечниковский подход к проблемам физиологического аутоиммунитета породил множество предположений о роли естественных ауто-АТ, включая их возможное участие в регуляции проницаемости биомембран, внутриклеточного содержания макромолекул, противопухоловой защите и даже радиопротекции (Ardry, 1962; Адамов, Николаев, 1968; Клемпарская, Шальнова, 1978; Зарецкая и др., 1983). Все эти подходы были связаны с бытовавшим в то время безальтернативно зафиксированным на страницах самых авторитетных руководств убеждением иммунологов в том, что такие крупные молекулы, как иммуноглобулины, могут осуществлять свои функции в биологических средах только опосредованно,

через контакты между клетками, а также на клеточной поверхности (Бойд, 1969). Идея П. Н. Грабаря не допускала противоречий этой догме. Она получила дальнейшее развитие в концепции иммунохимического гомеостаза И. Е. Ковалева (Ковалев, Полевая, 1985), в соответствии с основным положением которой уровни продукции естественных ауто-АТ регулируются по принципу обратных связей количеством/доступностью молекул соответствующих АГ. В силу того, что уровни экспрессии, секреции и (или) поступления во внеклеточное пространство любых цитоплазматических, мембранных, ядерных и других АГ специализированных клеток мало различаются у здоровых лиц, в норме незначительно будут различаться и сывороточные уровни ауто-АТ соответствующей антигенной направленности. Однако при развитии любой формы патологии картина меняется в меру искажения естественной динамики клеточных популяций. Множество разнообразных хронических заболеваний прямо связано с активацией гибели специализированных клеток по механизмам апоптоза или некроптоза либо с аномалиями в экспрессии, секреции и(или) утилизации определенных АГ, в том числе и внеклеточных. Стойкое повышение внеклеточного содержания любого эндогенного АГ будет неизбежно сопровождаться количественными сдвигами в содержании ауто-АТ соответствующей специфичности. Таким образом, уровень продукции определенных ауто-АТ является отражением количества доступного АГ, а основное предназначение естественных ауто-АТ состоит в избавлении организма от избытка соответствующих ауто-АГ, формирующихся в ходе нормальной жизнедеятельности и при ее нарушениях.

### Иммунологическая регуляция клеточных функций

Проблема иммунологической регуляции клеточных функций, восходящая к концепции так называемых цитотоксических (регулирующих) сывороток, — один из интригующих вопросов современной иммунологии (Shevtsov, Multhoff, 2016). Это еще более радикальная по сравнению с теорией иммунохимического гомеостаза концепция, видящая в иммуноглобулинах гормоноподобные биорегуляторы, способные комплементарно воздействовать как на поверхностные, так и на внутриклеточные, в том числе внутриядерные, рецепторы-мишени. В связи с этим для нее ключевым является вопрос о проникновении антител в живые клетки, в том числе в их ядра. Появление данной концепции связано с открытием А. А. Богомольца, ученика И. И. Мечникова, обнаружившего, что малые дозы антикортикосупрареналовых АТ вызывают в органе-мишени появление признаков секреторной активации (Богомолец, 1909). В дальнейшем эта концепция нашла развитие в трудах Л. Р. Перельмана (1966), а затем — в работах А. М. Зайчика и его сотрудников А. Г. Васильева, Л. П. Чурилова и др. На модели эндокриноцитов (кора надпочечников, аденогипофиз, щитовидная железа) было показано, что IgG против тканеспецифических АГ хроматина клеток-мишеней, представленных комплексами ДНК и негистоновых белков, способны иммуноспецифически стимулировать гормонообразование в клетках-мишенях, оказывать митогенные эффекты, при длительном действии — вплоть до гиперплазии целевых органов. При этом действие цитостимулирующих антикортикосупрареналовых IgG вос-

производится и в организме животных с удаленным гипофизом, тормозит атрофию коры надпочечников у таких животных, отличается по механизмам от действия АКТГ, не обращается к цАМФ как посреднику и сопряжено со стимуляцией синтеза РНК и ДНК в клетках-мишенях (Васильев и др., 1996; Zaichik et al., 2008; Зайчик и др., 2013a, 2013b; Churilov et al., 2013; Чурилов, Васильев, 2014).

Следует специально отметить, что даже в высоких дозах антиядерные антитела не оказывали на орган-мишень повреждающего действия, присущего антителам из сывороток, полученных при иммунизации нефракционированными гомогенатами клеток или вытяжками из тканей, содержащими антитела против цитоплазматических антигенов (Васильев и др., 1996).

Концепция иммунологической регуляции клеточных функций видит в иммунитете универсальный генератор комплементарных структур, часть триединого иммунонейроэндокринного коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата организма. Развитию этих представлений в отличие от концепции Грабаря—Ковалева мешала укоренившаяся в иммунологии догма о невозможности пенетрации иммуноглобулинов в ядра живых клеток. Однако в 1981—1985 гг. было доказано, что *in vivo* экспериментально полученные специфические АТ к ряду ядерных АГ в сроки, предшествующие их наиболее выраженному гормоностимулирующему действию, эффективно проникают в ядра живых целевых клеток, а механизм этой пенетрации требует интактности молекул IgG и близок к рецепторному эндоцитозу (Зайчик и др., 1985). Параллельно и независимо мексиканские авторы Д. Аларкон-Сеговия с коллегами (Alarcon-Segovia et al., 1978) показали, что *in vitro* полученные от больных системной красной волчанкой ауто-АТ к рибонуклеопротеидам больших СКВ также способны проникать в клеточные ядра. В настоящее время эти данные подтверждены, догма о недоступности внутриклеточных мишеней генома для иммуноглобулиновой регуляции «пала». Считается, что решающим условием проникновения иммуноглобулинов целиком или в виде фрагментов в ядро служит наличие в их структуре комплементарных компонентам хроматина участков, взаимодействующих с дискриминаторной системой ядерной мембраны; также имеет значение и комиграция АТ с ауто-АГ, представленным как вне, так и внутри ядра (Ruiz-Argüelles et al., 2003; Zaichik et al., 2008). Нашли подтверждение и данные о дерепрессии специфическими АТ процессов, связанных с реализацией генетической информации (Gross, Redman, 1987). Продемонстрированы эффекты естественных или искусственно созданных ауто-АТ — агонистов рецепторов гормонов, цитокинов и нейротрансмиттеров, имитирующих эффекты этих биорегуляторов (Churilov et al., 2013; Чурилов, Васильев, 2014).

Таким образом, сейчас, четверть века спустя после первых публикаций об исследовании регуляторных эффектов поликлональных антител против ядерных антигенов, когда исчерпывающе обоснованы возможности проникновения антител внутрь клетки и внутрь ядра и многообразные варианты управления внутриклеточными процессами в ходе репрессии (дерепрессии) работы ключевых структур посредством их связывания антителами, когда, с другой стороны, многократно улучшились возможности получения моноклональных антител к любому антигену, назрела, наконец, необходимость проведения новой генерации экспериментальных работ по исследованию направленных регуляторных влияний на внутриклеточ-

точные ростовые и метаболические процессы специально полученных моноклональных антител против соответствующих ключевых внутриклеточных структур. Такие работы уже начаты, и в ближайшее время следует ожидать появления первых результатов.

Работа выполнена при финансовой поддержке правительства РФ (договор 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, регистрационный шифр проекта НИР: 15.34.3.2017).

### Список литературы

- Адамов А. К., Николаев А. И. 1968. О роли «нормальных» и аутоиммунных антител в регуляции макромолекулярного состава животных клеток. Журн. микробиол. 4 : 75—80. (Adatov A. K., Nikolaev A. I. 1968. On the role of «normal» and auto-immune antibodies in the regulation of macromolecular composition of animal cells. J. Microbiol. 4 : 75—80.)
- Богомолец А. А. 1909. К физиологии надпочечных желез. Супраренотоксины. Русский врач. 29 : 972—978. (Bogomolec A. A. 1909. On physiology of the adrenal glands. Suprarenotoxines. Russkij vrach. 29 : 972—978.)
- Бойд У. 1969. Основы иммунологии. М.: Мир. 647 с. (Bojd U. 1969. Basic immunology. Moscow: Mir. 647 p.)
- Васильев А. Г., Зайчик А. Ш., Хайцев Н. В. 1996. Регуляторные и метаболические эффекты тканеспецифических антиядерных иммуноглобулинов в норме и при патологии. Клини. мед. и патофизиол. 3 : 80—88. (Vasilev A. G., Zajchik A. Sh., Haitsev N. V. 1996. Regulatory and metabolic effects of tissue-specific antinuclear immunoglobulins at normal and pathological conditions. Clin. Med. and Pathophysiol. 3 : 80—88.)
- Винер Н. 1958. Кибернетика или управление и связь в животном и машине. М.: Советское радио. 216 с. (Viner N. 1958. Cybernetics of control and communication in animals and the machine. Moscow: Sovetskoe radio. 216 p.)
- Грабарь П. Н. 1968. Об аутоантителах. В кн.: Проблемы реактивности в патологии. (Под ред. А. Д. Адо). М.: Медицина. 35—52. (Grabar' P. N. 1968. On autoantibodies. In: Problems of reactivity in pathology. (Ed. Ado A. D.). Moscow: Medicina, 35—52.)
- Зайчик А. Ш. (Ред.). 1988. Иммунологическая регуляция клеточных функций. Л.: Изд-во ЛПМИ. 128 с. (Zajchik A. Sh. (Ed.). 1988. Immunological regulation of cellular functions. Leningrad: Izd-vo LPMI. 128 p.)
- Зайчик А. Ш., Кравцова А. А., Трухманов М. С., Чурилов Л. П. 1985. Физиологическое значение специфических иммуноглобулинов в регуляции стероидогенеза в клетках коркового вещества надпочечников. Физиол. журн. АН СССР им. И. М. Сеченова. 1 : 412—415. (Zajchik A. Sh., Kravtsova A. A., Trukhmanov M. S., Churilov L. P. 1985. Physiological role of specific immunoglobulins in the regulation of steroidogenesis in adrenocorticocytes. Physiol. J. AS USSR named after I. M. Sechenov. 1 : 412—415.)
- Зайчик А. М., Поletaев А. Б., Чурилов Л. П. 2013а. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы. Сообщение 1. Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. 1 : 7—16. (Zajchik A. M., Poletaev A. B., Churilov L. P. 2013a. Identification of «self», interaction with «self» as a basic form of adaptive immune system activity. Communication 1. Vestn. St. Petersburg Univ. Ser. 11. Medicina. 1 : 7—16.)
- Зайчик А. М., Поletaев А. Б., Чурилов Л. П. 2013б. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2 : 3—16. (Zajchik A. M., Poletaev A. B., Churilov L. P. 2013b. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. Vestn. St. Petersburg. Univ. Ser. 11. Medicina. 2 : 3—16.)
- Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. 2002. Аутоиммунитет как система физиологической регуляции морфофункциональных процессов. Клини. патофизиол. 2 : 8—17. (Zajchik A. Sh., Churilov L. P. 2002. Autoimmunity as morphofunctional processes' physiological regulatory system. Clinical pathophysiology. 2 : 8—17.)
- Зарецкая И. С., Сараева З. М., Терещенко Н. П. 1983. Механизмы противоопухолевого эффекта гомологичного глобулина, содержащего естественные противоопухолевые антитела. Эксперим. онкол. 5 (2) : 58—60. (Zareckaja I. S., Saraeva Z. M., Tereschchenko N. P. 1983. Mechanisms of antitumor effect of homolog globuline including natural antitumor antibodies. Exp. Oncol. 5 (2) : 58—60.)
- Клемпарская Н. Н., Шальнова Г. А. 1978. Нормальные аутоантитела как радиопротекторные факторы. М.: Атомиздат. 135 с. (Klemparskaja N. N., Shal'nova G. A. 1978. Normal autoantibodies as radioprotector factors. Moscow: Atomizdat. 135 p.)
- Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. 1985. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука. 304 с. (Kovalev I. E., Polevaja O. Ju. 1985. Biochemical basis of immunity towards low-molecular chemical compounds. Moscow: Nauka. 304 p.)
- Крыжановский Г. Н., Фонталин Л. Н., Певницкий Л. А. 1960. К вопросу об образовании антиантител. Вестн. АМН СССР. 10 : 18—29. (Kryzhanovskij G. N., Fontalin L. N., Pevnitsky L. A. 1960. On the formation of autoantibodies. Vestn. AMS USSR. 10 : 18—29.)
- Марков А. В., Куликов А. М. 2006. Гипотеза иммунологического тестирования партнеров — согласованность развития адаптаций и смены половых предпочтений. Изв. РАН. Сер. биол. 3 : 261—274. (Markov A. V., Kulikov A. M. 2006. Immunologic testing of partners hypothesis — co-ordination of development of adaptation and replacement of sexual predilections. Izv. RAS. Ser. Biol. 3 : 261—274.)
- Перельман Л. Р. 1966. Цитотоксины. В кн.: Руководство по патологической физиологии. Т. I. М.: Медицина. 430—449. (Perelman L. R. 1966. Cytotoxines. In: Manual of pathological physiology. Moscow: Medicina. 430—449.)
- Поletaев А. Б., Морозов С. Г., Ковалев И. Е. 2002. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). М.: Медицина. 168 с. (Poletaev A. B., Morozov S. G., Kovalev I. E. 2002. Regulatory metasystem (immune-neuroendocrine regulation of homeostasis) Moscow: Medicina. 168 p.)
- Чурилов Л. П. 2008. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном и аутоиммуномика: смена парадигмы. Медицина. XXI век. 13 (4) : 10—20. (Churilov L. P. 2008. Auto-immune regulation antigenome and autoimmunomics: a change of paradigm. Medicina. XXI vek. 13 (4) : 10—20.)
- Чурилов Л. П. 2009. О системном подходе в общей патологии: необходимость и принципы патоинформатики. Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. 3 : 3—23. (Churilov L. P. 2009. On systemic approach in general pathology: need and principles of pathoinformatics. Vestn. St. Petersburg Univ. Ser. 11. 3 : 3—23.)
- Чурилов Л. П., Васильев А. Г. 2014. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Изд-во ООО Фолиант. 32 с. (Churilov L. P., Vasilev A. G. 2014. Pathophysiology of the immune system. St. Petersburg: Foliant. 32 p.)
- Аларкон-Сеговия Д., Рутз-Аргуеллес А., Фишбеин Е. 1978. Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc-receptors. Nature. 271 : 67—68.
- Ардрей Р. 1962. Physical heterogeneity of anti-tissue antibodies. Ann. Pharmacol. 20 : 42—52.
- Bailey M., Christoforidou Z., Lewis M. 2013. Evolution of immune systems: specificity and autoreactivity. Autoimmun Rev. 12 : 643—647.
- Besredka A. M. 1901. Les antihemolysines naturelles. Ann. Inst. Pasteur. 15 : 758—763.
- Billingham R. E., Brent L., Medawar P. B. 1953. Actively acquired tolerance of foreign cells. Nature. 172 : 603—606.
- Blalock J. E. 1984. The immune system as a sensory organ. J. Immunol. 132 : 1067—1070.
- Bost K. L., Blalock J. E. 1987. Complementary peptides as interactive sites for protein binding. Viral Immunol. 2 : 229—238.



- Bretscher P., Cohn M. 1970. A theory of self-nonsel self discrimination. *Science*. 169 : 1042—1049.
- Burnet F. M. 1958. The clonal selection theory of acquired immunity. In: *The Abraham Flexner Lectures*. Cambridge. Cambridge Univ. Press. 49—80.
- Burnet F. M. 1974. Intrinsic mutagenesis: a genetic basis of ageing. *Pathology*. 6 : 1—11.
- Churilov L. P., Stroev Yu. I., Zaichik A. Sh. 2013. Autoimmunity versus autoallergy in autoimmune regulation and dysregulation. In: *Physiologic autoimmunity and preventive medicine*. Bentham Sci. Publ. 72—166.
- Cohen I. R., Young D. B. 1991. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol. Today*. 12 : 105—110.
- Cohn M., Langman R. 1990. The protecton: the unit of humoral immunity selected by evolution. *Immunol. Rev.* 115 : 11—17.
- Coico R., Sunshine G., Benjamini E. 2003. Immunology: a short course. 392 p.
- Cooper E. L. 1979. L'évolution de l'immunité. *La Recherche (Paris)*. 103 : 824—833.
- Dembic Z. 2004. Response to Cohn: the immune system rejects the harmful, protects the useful and neglects the rest of microorganisms. *Scand. J. Immunol.* 60 : 3—5.
- Dheda K., Schwander S. K., Zhu B. D., Zhang Y. 2010. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 15 : 433—450.
- Ehrlich P., Morgenroth J. 1900. Ueber Haemolysine: dritte Mittheilung. *Berliner klinische Wochenschrift*. 37 : 453—458.
- Farid-Nadir R., Linticum D. S. 1988. Anti-idiotypes, receptors and molecular mimicry. New York: Springer Verlag. 317 p.
- Fudenberg H. H. 1971. Genetically determined immune deficiency as the predisposing cause of «autoimmunity» and lymphoid neoplasia. *Amer. J. Med.* 51 : 295—298.
- Gershon R. K. 1974. T cell control of antibody production. *Contemp. Top. Immunobiol.* 3 : 1—40.
- Gross M., Redman R. 1987. Effect of antibody to the hemin-controlled translational repressor in rabbit reticulocyte lysate. *Biochim. biophys. acta*. 908 : 123—130.
- Grüning N. M., Lehrach H., Ralser M. 2010. Regulatory cross-talk of the metabolic network. *Trends Biochem. Sci.* 35 : 220—227.
- Hewison M. 2010. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol. Cell Endocrinol.* 321 : 103—111.
- Hirano M. 2015. Evolution of vertebrate adaptive immunity: immune cells and tissues, and AID/APOBEC cytidine deaminases. *Bioassays*. 37 : 877—887.
- Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. 2003. Control of regulatory T-cell development by the transcription factor FOXP3. *Science*. 299 : 1057—1061.
- Iwasaki A., Medzhitov R. 2010. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 327 : 291—295.
- Jack R. S. 2015. Evolution of immunity and pathogens. *Results Probl. Cell Differ.* 57 : 1—20.
- Janeway Ch. 1989. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 54 : 1—13.
- Jennette J. Ch., Falk R. J. 2010. Commentary: the rise and fall of horror autotoxicus and forbidden clones. *Kidney Internat.* 78 : 533—535.
- Jerne N. K., Cocteau J. 1984. Idiotypic networks and other preconceived ideas. *Immunol. Rev.* 79 : 5—24.
- Kay M. M., Goodman J. 2003. Immunoregulation of cellular lifespan: physiologic autoantibodies and their peptide antigens. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-Grand)*. 49 : 217—243.
- Köhl J. 2006. Self, non-self, and danger: a complementary view. *Adv. Exp. Med. Biol.* 586 : 71—94.
- Lafferty K. J., Cunningham A. J. 1975. A new analysis of allogeneic interactions. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 53 : 27—42.
- Lederberg J. 1959. Genes and antibodies. *Science*. 129 : 1649—1653.
- Lindenmann J. 1979. Homobodies: do they exist? *Ann. Immunol.* 130 : 311—318.
- Manivel V., Bayiroglu F., Siddiqui Z., Rao K. V. 2002. The primary antibody repertoire represents a linked network of degenerate antigen specificities. *J. Immunol.* 169 : 888—897.
- Manning M. J. 1979. Evolution of the vertebrate immune system. *J. Roy. Soc. Med.* 72 : 683—688.
- Matzinger P. 2002. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 296 : 301—305.
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C. A. Jr. 1997. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 388 : 394—397.
- Metchnikoff E. 1968. Immunity in infective diseases. Reprinted by: New York: Johnston Repr. Co. [Originally published in 1901].
- Metchnikoff E. 2000. The evolutionary biology papers of Elie Metchnikoff. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ. 207—216. [Originally published in 1892].
- Metchnikoff E., Rue E. 1914. L'oeuvre de Paul Ehrlich. *Berlin Klin. Wochenschr.* 1 : 523—531.
- Nossal G. J., Pike B. L. 1980. Clonal anergy: persistence in tolerant mice of antigen-binding B lymphocytes incapable of responding to antigen or mitogen. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 77 : 1602—1606.
- Owen R. D. 1945. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine tweens. *Science*. 102 : 400—401.
- Penfield W., Rasmussen T. 1968. The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. New York: The Macmillan Co. 268 p.
- Perricone C., Shoenfeld N., Agmon-Levin N., de Carolis C., Perricone R., Shoenfeld Y. 2013. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 45 : 87—96.
- Poletaev A. B. 2013. Physiologic autoimmunity and preventive medicine. Bentham Science Publ. 72—166.
- Poletaev A. B., Churilov L. P., Stroev Y. I., Agapov M. M. 2012. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 19 : 221—231.
- Poletaev A., Osipenko L. 2003. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus). *Autoimmunity Rev.* 2 : 264—271.
- Proal A. D., Albert P. J., Blaney G. P., Marshall T. G. 2011. Immunostimulation in the era of the metagenome. *Cell Mol. Immunol.* 8 : 213—225.
- Rath D., Amlinger L., Rath A., Lundgren M. 2015. The CRISPR-Cas immune system: biology, mechanisms and applications. *Biochimie*. 117 : 119—128.
- Roitt I. M. 1985. Prevailing theories in autoimmune disorders. In: Schindler R. (Ed.). *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Berlin: Springer. 67—76.
- Ruiz-Argüelles A., Rivadeneyra-Espinoza L., Alarcon-Segovia D. 2003. Antibody penetration into living cells: pathogenic, preventive and immuno-therapeutic implications. *Curr. Pharm. Des.* 9 : 1881—1887.
- Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. 1995. Immunologic self-tolerance maintained by activated T-cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol.* 155 : 1151—1154.
- Shevtsov M., Multhoff G. 2016. Immunological and translational aspects of NK cell-based antitumor immunotherapies. *Front. Immunol.* 7 : 492.
- Tauber A. I. 1999. The elusive immune self: a case of category errors. *Perspect. Biol. Med.* 42 : 459—474.
- Traub E. 1938. Factors influencing the persistence of choriomeningitis virus in the blood of mice after clinical recovery. *J. Exp. Med.* 68 : 229—250.
- Vinogradov A. E. 2015. Consolidation of slow or fast but not moderately evolving genes at the level of pathways and processes. *Gene*. 561 : 30—34.
- Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Utekhin V. J. 2008. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology*. 15 : 191—207.

## EVOLUTION OF THE IMMUNE SYSTEM AND REGULATORY EFFECTS OF ANTIBODIES

*A. G. Vasiliev,<sup>1</sup> L. P. Churilov,<sup>2</sup> A. P. Trashkov,<sup>3</sup> V. I. Utekhin<sup>1, 2</sup>*

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, 194353,

<sup>2</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199106, and

<sup>3</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute», Gatchina, 188300;  
e-mail: avas7@mail.ru

The immune system is usually regarded as a tool for defense against pathogens. The review however focuses at non-traditional aspects of immune system activity that are seldom discussed. Immunoglobulins are products of genes super-family which is a part of cell adhesion molecules genes associated with multicellularity and thus in addition to regulation of immune response antibodies may accomplish integrative regulatory effects outside immune system using the very same principles (complementarity, positive and negative feedback, etc.), that are characteristic of the nervous and endocrine systems. The review sums up general principles of the antibodies' regulatory effects in physiologic and pathologic processes as well as mechanisms that help them penetrate intact cell membrane and travel further into the nucleus and the principles of their intracellular activity by means of repression (derepression) of key cellular structures.

**Key words:** regulatory effects of antibodies, immunoglobuline regulation, antinuclear antibodies, repression, derepression.

---