

Сефербеков Г.А. ¹

УДК 619:616.981.45

DOI 10.25694/URMJ.2020.03.23

Антигены – носители иммунной информации и индукторы иммунного ответа

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г.Махачкала

Seferbekov G.A.

Antigens - carriers of immune information and inducers of the immune response

Резюме

Проблему иммунитета пытались и пытаются решить, рассматривая синтезируемые в самом организме молекулы и аналогичные инородные молекулы как свои и чужие антигены, а клетки иммунной системы как клоны лимфоцитов, преадаптированных к антигенам. И не учитывали, не учитывают, что: 1) смысл иммунитета заключается в поддержании структурной и функциональной целостности организма, задаваемой единством источника происхождения его клеток, генетической их однородностью, и в обезвреживании, элиминации инородных молекул, нарушающих ее как не-свои, чужие; 2) в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы, и инородные молекулы не могут быть не-своими, чужими сами по себе, а определяются как таковые в каждом индивидуе относительно синтезируемых в нем аналогичных молекул теми же образованиями, какими последние распознаются как свои, - определяются в макрофагах ферментами, связывающимися с детерминантсодержащими (ДС) их участками, фрагментами как со структурными аналогами ДС-участков, фрагментов молекул его собственных клеток, расщепляемых ими как свои субстраты; 3) в комплексе фермент-структурный аналог субстрата, с одной стороны, фермент инактивируется структурным аналогом субстрата как конкурентным ингибитором, с другой, - структурный аналог субстрата нейтрализуется (обезвреживается) связанным с ним ферментом как не-своей, чужой; 4) антигенами могут быть только молекулы (ДС-участки молекул), определяемые и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие, связываясь с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты, а антиген реактивными могут быть только лимфоциты (рецепторы лимфоцитов), распознающие как антигены молекулы (ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие; 5) лимфоциты с антиген-распознающими рецепторами и антитела появляются в организме как иммунный ответ на антигены, а не до контакта с антигенами, в отсутствие антигенов. Приходится признать: 1) антигены как молекулы, нарушающие структурную и функциональную целостность организма, и обезвреживаемые как не-свои, чужие ферментами макрофагов, обеспечивающими утилизацию аналогичных молекул отживших, погибших его клеток, расщепляя их как свои субстраты, могут быть носителями иммунной информации и индукторами иммунного ответа; 2) индуцируя иммунный ответ, антигены связывают функционально макрофаги с лимфоцитами, врожденный иммунитет с адаптивным

Ключевые слова: антигены, иммунный ответ, антиген-реактивные рецепторы, антитела

Summary

They tried and are trying to solve the problem of immunity, considering the molecules synthesized in the body and similar foreign molecules as their own and foreign antigens, and the cells of the immune system as clones of lymphocytes pre-adapted to antigens. And they did not take into account, do not take into account that: 1) the meaning of immunity is to maintain the structural and functional integrity of the body, given by the unity of the source of origin of its cells, their genetic homogeneity, and in the neutralization, elimination of foreign molecules that violate it as not own, strangers; 2) in nature there are no organisms synthesizing not own, alien molecules, and foreign molecules cannot be non-friends, aliens in themselves, but are defined as such in each individual with respect to similar molecules synthesized in him by the same formations as the latter are recognized as their own, are determined in macrophages by enzymes that bind to their determinant-containing (DC) sites, fragments as structural analogues of DC sites, fragments of the molecules of its own cells, cleaved by them as their substrates; 3) in the complex, the enzyme-structural analogue of the substrate, on the one hand, the enzyme is inactivated by the structural analogue of the substrate as a competitive inhibitor, on the other hand, the structural analogue of the substrate is neutralized (neutralized) by the associated

enzyme as not- own, alien; 4) only molecules (DC-sections of molecules) can be antigens, which are defined and neutralized by macrophage enzymes as not their own, aliens, binding to them as structural analogues of molecules (DC-sections of molecules) of the body's own cells, cleaved by them as their substrates, and only lymphocytes (lymphocyte receptors) that recognize molecules as antigens (DC-sections of molecules) that are defined, neutralized and neutralized by macrophage enzymes as non-personal, alien can be reactive; 5) lymphocytes with antigen-recognizing receptors and antibodies appear in the body as an immune response to antigens, and not before contact with antigens, in the absence of antigens. We have to admit: 1) antigens as molecules that violate the structural and functional integrity of the body, and render harmless as non-aliens, alien to macrophage enzymes that ensure the utilization of similar molecules of outlived, dead cells, cleaving them as their substrates, can be carriers of immune information and inducers immune response; 2) by inducing an immune response, antigens functionally bind macrophages with lymphocytes, innate immunity with adaptive

Key words: antigens, immune response, antigen-reactive receptors, antibodies

Остается загадкой, на каком основании исследователи, занимавшиеся и занимающиеся проблемой иммунитета, посчитали и считают, что быть своим означает то же самое что быть не-своим, чужим и объединяли, объединяют синтезируемые в самом организме молекулы и аналогичные инородные молекулы, рассматривая их как свои и чужие антигены. И не замечали, не замечают, что: 1) смысл иммунитета заключается в поддержании структурной и функциональной целостности организма задаваемой единством источника происхождения его клеток, генетической их однородностью; 2) синтезируемые в самом организме молекулы являются для него своими и не нарушают его структурную и функциональную целостность; 3) инородные молекулы, нарушающие структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие, не являются и не могут быть не-своими, чужими сами по себе в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы). Спрашивается, чем же и каким образом молекулы, синтезируемые в каждом индивиде как свои, в другом индивиде как не-свои, чужие разграничиваются от синтезируемых в нем аналогичных молекул как своих. Эти молекулы рассматриваются всеми как свои и чужие, не замечая, что одни и те же молекулы рассматриваются ими как свои и как чужие, ибо ни в том, ни в другом индивиде не синтезируются чужие молекулы и в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы. На этот вопрос невозможно ответить, не учитывая (не осознав), что: 1) инородные молекулы не являются и не могут быть не-своими, чужими сами по себе, а определяются как таковые в каждом индивиде относительно синтезируемых в нем аналогичных молекул теми же образованиями, какими последние распознаются как свои; [13] 2) синтезируемые в самом организме молекулы и отличающиеся от них по структуре (по детерминантам, ДС-участкам) аналогичные инородные молекулы как свои и не-свои, чужие могут быть разграничены в нем только образованиями, улавливающими сходство и различия в структуре их детерминант, ДС-участков и по-разному реагирующими с ними. Приходится выяснять, что собою представляют в функциональном отношении образования, разграничивающие эти молекулы как свои и не-свои, чужие, улавливая сходство и различия в их структуре и по-разному реагируя с ними.

Выяснить это при современном уровне развития биологических наук и медицины не так уж трудно, если учесть, что: 1) особенности структуры синтезируемых в каждом индивиде макромолекул задаются и улавливаются ферментами, катализирующими реакции их биосинтеза и расщепления (информация о числе, субстратной специфичности и каталитической активности которых ограничивается закодированной в геноме зиготы, т.е. унаследованной от родителей)[13 , 15]; 2) индивиды различаются по структуре синтезируемых в них аналогичных молекул постольку, поскольку различаются по ферментам, катализирующим реакции биосинтеза и расщепления детерминант, ДС-участков таких молекул[1 3, 14]; 3) ферменты связываются не только со своими субстратами, но и со структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы; 4) молекулы собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы(в частности аллогенные молекулы других особей данного вида) разграничиваются как свои и не-свои, чужие и у позвоночных с иммунной системой, и у беспозвоночных, не располагающих иммунной системой; 5) у беспозвоночных эти молекулы как свои и не-свои, чужие разграничиваются макрофагами (фагоцитами-целомицитами, гемоцитами), а у позвоночных с иммунной системой в разграничении этих молекул наряду с макрофагами(фагоцитами) участвуют клетки иммунной системы-лимфоциты и продуцируемые ими лимфоциты и продуцируемые ими антитела; 6) кроме ферментов в макрофагах и на макрофагах(в фагоцитах и на фагоцитах) нет других образований, которые могли бы разграничить молекулы собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы как свои и не-свои, чужие, улавливая сходство и различия в их структуре и по-разному реагируя(связываясь) с ними[13 14].

Учитывая сказанное, не приходится сомневаться в том, что: 1) синтезируемые в самом организме молекулы и отличающиеся от них по структуре(по детерминантам, ДС-участкам) аналогичные инородные молекулы как свои и не-свои, чужие разграничиваются в его макрофагах ферментами, связывающимися с ДС-участками, фрагментами этих молекул как с расщепляемыми ими субстратами и структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы[13, 14]; 2) в комплексе фермент-структурный аналог суб-

страта не только фермент инактивируется структурным аналогом субстрата как конкурентным ингибитором, но и структурный аналог субстрата нейтрализуется (обезвреживается) связанным с ним ферментом как не-свой, чужой [13 14]; 3) инородные молекулы как не-свои, чужие обезвреживаются в макрофагах постольку, поскольку ферменты связываются с нерасщепленными ДС их участками, фрагментами как со структурными аналогами ДС-участков, фрагментов молекул собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты[13, 14]; 4) обезвреживание в макрофагах инородных молекул(ДС-участков молекул) как не-своих, чужих сопряжено с инактивацией ими как конкурентными ингибиторами ферментов, обеспечивающих утилизацию аналогичных молекул(ДС-участков молекул) отживших, погибших клеток организма, расщепляя их как свои субстраты, а это основная функция макрофагов в жизнедеятельности организмов с полостным пищеварением и с обновляющимися клетками[13, 14].

Не замечая всего этого, невозможно понять: 1) чем было продиктовано появление в ходе эволюции иммунной системы и почему в обезвреживании, элиминации инородных молекул, нарушающих структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие, наряду с макрофагами(фагоцитами) и во взаимодействии с ними участвуют клетки иммунной системы- лимфоциты и продуцируемые ими антитела; И невозможно понять, почему 1) антигенами могут быть только молекулы (ДС-участки молекул), определяемые и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие, , связываясь с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты, а антиген-реактивными только лимфоциты(рецепторы лимфоцитов), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие[13, 14]; 2) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме(в результате специализации функционально незрелых, полипотентных предшественников) как иммунный ответ на антигены; 3) иммунный ответ на те или иные молекулы как антигены генетически детерминирован и ограничивается геномом зиготы[15];4) подключившиеся к иммунному ответу (ставшие антиген-реактивными) лимфоциты и продуцируемые ими антитела разгружают и функционально дополняют макрофаги, ускоряя обезвреживание, элиминацию молекул, определенных и определяемых в них при ферментативной обработке как не-свои, чужие-антигены[13, 14].

Исследователи, занимавшиеся проблемой иммунитета в конце 19-го и в начале 20-го столетий(при невысоком уровне развития биологических наук и медицины), не знали, не могли знать, что: 1) индивиды различаются по структуре синтезируемых в них аналогичных молекул постольку, поскольку различаются по ферментам, катализирующим реакции биосинтеза и расщепления детерминант, ДС- участков таких молекул; 2) ферменты связываются не только со своими субстратами, но и со структурными аналогами субстратов, инактивирую-

щими их как конкурентные ингибиторы; 3) в комплексе фермент-структурный аналог субстрата не только фермент инактивируется структурным аналогом субстрата как конкурентным ингибитором, но и структурный аналог субстрата нейтрализуется (обезвреживается) связанным с ним ферментом как не-свой, чужой. Не мог это знать и И. И. Мечников. И не мог понять: 1) каким образом синтезируемые в самом организме молекулы и отличающиеся от них по структуре аналогичные инородные молекулы разграничиваются в нем, в его макрофагах как свои и не-свои, чужие и чем обезвреживание инородных молекул как не-своих, чужих отличается от утилизации аналогичных молекул отживших, погибших клеток организма как своих; 2) что означат быть антигеном и почему на антигены возникает иммунный ответ. Фагоцитарная теория И. И. Мечникова осталась не завершенной и не имела выхода на гуморальный иммунитет. Этого не замечают исследователи, считавшие (и не без оснований) И. И. Мечникова основателем клеточной иммунологии.

Проблема иммунитета не могла быть решена в теории боковых цепей П. Эрлиха. Не могла быть решена хотя бы потому, что в ней не учитывалась роль ферментов макрофагов как образований, имеющих отношение к иммунитету - к обезвреживанию инородных молекул как не-своих, чужих. Она не объясняла, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность рецепторов(антител) клеток. Чтобы объяснить, почему в организме не образуются антитела, реагирующие на синтезируемые в нем молекулы как на антигены, придумал ««horigoautotoxicus»(«страх самоотравления»»), показав тем самым, что не понимает что означает быть антигеном и чем определяется антиген-реактивность рецепторов клеток. Да к тому же в ней допускалась возможность появления на клетках организма антиген-распознающих рецепторов(антител) до контакта с антигенами, в отсутствие антигенов.

Ни И. И. Мечников, ни П. Эрлих не могли учесть, что иммунная реакция, как и реакция фермента со структурным аналогом субстрата, не является строго специфичной (фермент, катализирующий реакцию расщепления своего субстрата, может связаться с рядом сходных с ним по структуре молекул как со структурными его аналогами, а антитела, индуцируемые теми или иными молекулами как антигенами, связываются как с антигенами и с другими, сходными с ними по структуре инородными молекулами) и не могли объяснить, каким образом ограниченные по численности ферменты и рецепторы клеток могут связаться с антигенами, намного превосходящими их по численности. Фагоцитарная теория и теория боковых цепей сменились инструктивными теориями. В инструктивных теориях многообразие образующихся в организме антител объясняли многообразием существующих в природе антигенов. Антиген рассматривался в них как носитель иммунной информации, как шаблон, на котором происходит свертывание преобразованной полипептидной цепи с возникновением соответствующей третичной конфигурации, заключающей в себе сте-

реохимическую специфичность. Авторы этих теорий не объясняли, что означает быть антигеном и какую информацию они несут. Они не знали и не могли знать (в 30–40 гг. прошлого столетия), что третичная конфигурация молекул белков определяется порядком расположения аминокислотных остатков в полипептидных цепях и антиген не может его изменить. Инструктивные теории привлекают к себе внимание тем, что в них иммунный ответ (появление в организме антител) ставится в зависимость от антигена как носителя иммунной информации, хотя и не объясняют, что означает быть антигеном какой может быть носимая им иммунная информация. Быть может, исследователи, занимающиеся проблемой иммунитета, со временем (в связи с расшифровкой генетического кода) и смогли бы понять, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность антител. Этому, на наш взгляд, помешали ставшие весьма популярными теории, допускавшие возможность появления в организме антиген-реактивных клеток и антител в отсутствие антигенов. Классическими в этом отношении стали клонально-селективная теория Ф.М. Бернета и теория идиотипических сетей Н. Эрне [1, 2].

Несостоятельность инструктивных теорий Ф. Бернет увидел не в том, что они не объясняют, какую информацию несут антигены, вызывающие на себя иммунный ответ, а в том, что: 1) в них не учитывается, что антитела образуются, сохраняются в организме и после его освобождения от антигенов; 2) они не объясняют, почему на чужие антигены возникает иммунный ответ, а на антигены собственных клеток организма не возникает. Иначе говоря, нашел недостатки этих теорий в том, в чем сам не разобрался, ибо объединил синтезируемые в самом организме молекулы и отличающиеся от них по структуре аналогичные инородные молекулы лишенным конкретного содержания термином «антигены». И не учел, что иммунный ответ угасает (антитела исчезают) после освобождения организма от антигена. Длительный и пожизненный иммунитет свидетельствует о персистирующей инфекции, в частности вирусной.

Как ни странно, Ф. Бернет первым указавший на участие клеток иммунной системы в поддержании структурной и функциональной целостности организма, упустил из виду, что структурная и функциональная целостность организма задается единством источника происхождения его клеток, генетической неоднородностью. И не учел, что клоновые лимфоциты, появляющиеся в результате мутаций в генах, ответственных за иммунитет: 1) перестают быть для организма своими и нарушают его структурную и функциональную целостность как не-свои, чужие; 2) исключают возможность развития, усовершенствования иммунной системы в ходе эволюции (соматические мутации не наследуются, прерывается преемственность между поколениями по способности реагировать на те или иные молекулы как на антигены); 3) при наличии в каждом индивиде клонов лимфоцитов, преадаптированных ко всевозможным антигенам, нивелируются различия между индивидами по реакции на

те или иные молекулы как на антигены, а в действительности и особи одного вида различаются в этом отношении; 4) иммунная реакция, как и реакция фермента со структурным аналогом субстрата, не является строго специфичной и отпадает надобность в мутациях в генах, ответственных за иммунитет, чтобы объяснить многообразие антигенов, связывающихся с антителами. И не учел, что иммунная система возникла в ходе эволюции на основе мононуклеарно-фагоцитарной системы и участвует наряду и во взаимодействии с ней в обезвреживании, элиминации инородных молекул, нарушающих структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие. Не учел, надо полагать, потому, что не смог решить проблему своего и не-своего, не осознал, что: 1) инородные молекулы не являются и не могут быть не-своими, чужими сами по себе сами по себе (в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы), а определяются как таковые в каждом индивиде относительно синтезируемых в нем аналогичных молекул как своих- определяются в его макрофагах ферментами, связывающимися с нерасщепленными ДС их участками, фрагментами как со структурными аналогами ДС-участков, фрагментов молекул его собственных клеток, расщепляемых ими как свои субстраты 2) в комплексе фермент-структурный аналог субстрата не только фермент инактивируется структурным аналогом субстрата как конкурентным ингибитором, но и структурный аналог субстрата нейтрализуется (обезвреживается) связанным с ним ферментом как не-своей, чужой. И не могучесть, что: 1) субстрат фермента не может быть структурным аналогом субстрата и молекулы (ДС-участки молекул), расщепляемые ферментами макрофагов как свои субстраты, лишаются специфичности и не могут быть антигенами; 2) антигенами могут быть только молекулы (ДС-участки молекул), определяемые и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие, связываясь с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты, а антиген-реактивными только лимфоциты (рецепторы лимфоцитов), распознающие как антигены молекулы (ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие; 3) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме (в результате специализации функционально незрелых, полипотентных предшественников) как иммунный ответ на антигены.

Не выяснив, что означает быть антигеном, Ф. Бернет попытался объяснить, почему на инородные антигены возникает иммунный ответ, а на собственные антигены организма не возникает, не замечая, что: 1) молекулы (ДС-участки молекул), расщепляемые ферментами макрофагов как свои субстраты, лишаются специфичности и не могут быть антигенами; 2) лимфоциты с антиген-распознающими рецепторами и антитела появляются в организме как иммунный ответ на антигены, а не до контакта с антигенами, в отсутствие антигенов. Иначе

говоря, взялся за решение проблемы, порожденной недомыслием, нежеланием понять,, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ. И решил, наделив лимфоциты взаимоисключающими свойствами: погибают(элиминируются) при контакте с антигенами в период погибают (элиминируются) при контакте с антигенами в период эмбрионального развития организма и пролиферируют в постнатальном периоде и у взрослых. В период эмбрионального развития организма лимфоциты сталкиваются с его собственными антигенами и элиминируются клоны лимфоцитов, реагирующих на эти антигены. Они и становятся для иммунной системы своими. В организме остаются клоны лимфоцитов, реагирующих на чужие антигены. И чужие антигены, считал Ф. Бернет,- становятся для иммунной системы своими, если они попадают в организм в период его эмбрионального развития и длительно сохраняются в нем. Таким образом, в иммунологии появился т. наз. феномен иммунологической толерантности, воспринятый и воспринимаемый подавляющим большинством исследователей как выдающееся достижение фундаментальной иммунологии. Они[12, 16, 26] не замечают, что при этом не учитывается что: 1) молекулы собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы разграничиваются как свои и не-свои, чужие и у беспозвоночных, не располагающих иммунной системой; 2) иммунологическая толерантность не индуцируется к антигенам вирусов, попавших в организм хозяина в период его эмбрионального развития и сохраняющихся в нем в течении всей жизни; 3) иммунный ответ на те или иные молекулы как на антигены генетически детерминирован и ограничивается геномом зиготы (одни и те же молекулы у животных одной линии вызывают на себя иммунный ответ как антигены, а у животных другой линии того же вида не вызывают, причем способность и неспособность к иммунному ответу на эти молекулы как на антигены наследуются, передаются потомству), а иммунологическая толерантность, согласно Ф. Бернету, не наследуется. Да к тому же приходится доказать, что в организме в период го эмбрионального развития присутствуют лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и молекулы его собственных клеток являются антигенами. И не замечают, что: 1) иммунная система, представленная генетически неоднородными клонами лимфоцитов, не может быть системой организма- она выпадает из него как структурно и функционально целостного и становится для него чужой; 2) клонально- селективная теория была противоестественной не-биологичной, антиэволюционной и исключает возможность решения проблемы иммунитета.

Удивляет Н. Эрне, высказавший замечательную по сути идею о синтезируемых в самом организме молекулах как внутренних образов антигенов и разработавший теорию идиотипических сетей, в которой синтезируемые в самом организме молекулы(в частности молекулы иммуноглобулинов) и сходные с ними по структуре (по детерминантам, ДС-участкам) аналогичные инородные молекулы рассматриваются как свои и чужие антигены.

Н. Эрне не замечает, что синтезируемые в самом организме молекулы(не имеет значения, идет ли речь о молекулах иммуноглобулинов или о других макромолекулах) и аналогичные инородные молекулы не только сходны, но и различаются по структуре(по детерминантам, ДС-участкам). Не замечает и того, что: 1) синтезируемые в самом организме молекулы и аналогичные инородные молекулы. Как свои и не-свои, чужие они могут быть разграничены в организме только образованиями, улавливающими сходство и различия в структуре их детерминант, ДС-участков и по-разному реагирующими с ними, и в роли таких образований в его макрофагах выступают ферменты, связывающиеся с ДС- участками, фрагментами этих молекул как с расщепляемыми ими субстратами и структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы;2) в комплексе фермент-структурный аналог субстрата не только фермент инактивируется(блокируется) структурным аналогом субстрата как конкурентным ингибитором, но и структурный аналог субстрата нейтрализуется(обезвреживается) связанным с ним ферментом как не-свой, чужой; 3) антигенами могут быть только молекулы(ДС-участки молекул), определяемые и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие, связываясь с ними как со структурными аналогами синтезируемых в самом организме молекул(ДС-участков молекул) , расщепляемых ими как свои субстраты; 4) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме как иммунный ответ на антигены, а не до контакта с антигенами, в отсутствие антигенов. Теория идиотипических сетей оказалась функционально оторванной от мононуклеарно-фагоцитарной системы. В ней ферменты макрофагов не рассматриваются как образования, имеющие отношение к иммунитету- к обезвреживанию инородных молекул, нарушающих структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие. Тем не менее эта теория была воспринята исследователями, интересующимися регуляцией иммунного ответа, как крупное достижение фундаментальной иммунологи, не замечая, что в ней свое не разграничивается от не-своего и объединяется лишенным конкретного содержания термином «антигены».

Казалось бы, Р. Цинкернагель и П. Дохерти[18, 28] при разработке концепции о двойном распознавании антигенов должны были учесть, что: 1) молекулы собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы(в частности аллогенные молекулы клеток других особей данного вида) разграничиваются как свои и не-свои, чужие и у беспозвоночных, не располагающих иммунной системой, - разграничиваются при активном участии макрофагов (фагоцитов-целомоцитов, гемоцитов); 2) иммунная система возникла в ходе эволюции на основе мононуклеарно-фагоцитарной системы и участвует наряду и во взаимодействии с ней в обезвреживании, элиминации инородных молекул, нарушающих структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие; 3) структурная и функциональная

целостность организма задается единством источника происхождения его клеток, генетической их однородностью; 4) речь идет об организмах с полостным пищеварением и с обновляющимися клетками, нуждающихся в утилизации макромолекул отживших, погибших клеток. И должны были попытаться выяснить: 1) каким образом синтезируемые в самом организме молекулы и отличающиеся от них по структуре аналогичные инородные молекулы разграничиваются в его макрофагах (фагоцитах) как свои и не-свои, чужие и чем обезвреживание инородных молекул (ДС-участков молекул) как не-своих, чужих отличается от утилизации аналогичных молекул (ДС-участков молекул) отживших, погибших клеток организма как своих; 2) чем было продиктовано появление в ходе эволюции иммунной системы и почему в обезвреживании, элиминации инородных молекул, нарушающих структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие, наряду с макрофагами (фагоцитами) и во взаимодействии с ними участвуют клетки иммунной системы-лимфоциты и продуцируемые и антитела; 3) что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность рецепторов лимфоцитов и антител; 4) почему индивиды различаются по способности реагировать на те или иные молекулы как на антигены. Они и не ставили перед собой такие вопросы. И рассматривали синтезируемые в самом организме молекулы и аналогичные инородные молекулы как свои и чужие антигены, а клетки иммунной системы как клоны лимфоцитов с рецепторами, распознающими антигены (пептиды), представляемые макрофагами в комплексе со своими молекулами МНС1 и МНС11, не замечая, что: 1) в макрофаги попадают не антигены, а молекулы белков, гликолипидов, липопротеинов, нуклеиновых кислот отживших, погибших клеток организма и аналогичные инородные молекулы, подвергающиеся в них ферментативной обработке; 2) макромолекулы отживших, погибших клеток организма расщепляются ферментами макрофагов до простых молекул, лишенных специфичности, и утилизируются; 3) кроме ферментов в макрофагах и на макрофагах (в фагоцитах и на фагоцитах) нет других образований, которые могли бы разграничить эти молекулы как свои и не-свои, чужие, улавливая сходство и различия в структуре их детерминант, ДС-участков и по-разному реагируя (связываясь) с ними; 4) продукты т. наз. генов иммунного ответа-Ia-белки (молекулы МНС11) не могут разграничить ДС-участки, фрагменты (пептиды) молекул собственных клеток организма и аналогичных инородных молекул как свои и не-свои, чужие, не улавливая различия в их структуре и связываясь с теми и с другими как с антигенами; 5) при наличии в макрофагах ферментов, разграничивающих ДС-участки, фрагменты молекул собственных клеток организма и аналогичных инородных молекул как свои и не-свои, чужие, связываясь с ними как с расщепляемыми ими субстратами и структурными аналогами субстратов, отпадает потребность в образованиях, связывающихся с теми и с другими как с антигенами, не улавливая раз-

личия в их структуре. Приходится признать, что: 1) продукты так называемых генов иммунного ответа-Ia-белки (молекулы МНС11) и есть ферменты, связывающиеся с ДС-участками, фрагментами (пептидами) молекул собственных клеток организма и аналогичных инородных молекул как с расщепляемыми ими субстратами и структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы; 2) в комплексе фермент-структурный аналог субстрата не только фермент инактивируется структурным аналогом субстрата как конкурентным ингибитором, но и структурный аналог субстрата нейтрализуется (обезвреживается) связанным с ним ферментом как не-свой, чужой; 3) антигенами могут быть только молекулы (ДС-участки молекул), определяемые и обезвреживаемые ферментами (Ia-белками) макрофагов как не-свои, чужие, связываясь с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты, а антиген-реактивными только лимфоциты (рецепторы лимфоцитов), распознающие как антигены молекулы (ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами (Ia-белками) макрофагов как не-свои, чужие.

В концепции о двойном распознавании антигенов не лимфоциты оказались функционально зависимыми от макрофагов, а макрофаги от лимфоцитов. Макрофагам отводится в ней роль вспомогательных клеток, подготавливающих антигены для распознавания рецепторами лимфоцитов. А рецепторами лимфоцитов распознаются только антигены (ДС-участки, фрагменты молекул, рассматриваемые в ней как пептиды), представляемые макрофагами в комплексе со своими молекулами МНС11 (Ia-белками) и МНС1. Потому в ней и допускается сохранение в макрофагах нерасщепленных ДС-участков, фрагментов (пептидов) не только инородных молекул, но и аналогичных молекул отживших, погибших клеток организма.

Ни Р. Цинкернагель и П. Дохерти, ни сторонники концепции о двойном распознавании антигенов [6, 8, 9] не замечают, что на лимфоцитах не могут быть рецепторы, распознающие свои и чужие антигены, представляемые макрофагами и дендритными клетками в комплексе со своими молекулами МНС. Дело не только в том, что антигены не могут быть своими и чужими. Приходится еще учесть, что: 1. лимфоциты с рецепторами, распознающими только антигены, представляемые макрофагами и дендритными клетками в комплексе со своими молекулами МНС, не могут реагировать как на антигены на инородные молекулы (в частности на молекулы вирусов), появляющиеся на других клетках крови и на клетках других органов и тканей, ибо все эти клетки не могут быть антиген представляющими, а цитотоксические Т-лимфоциты реагируют на эти молекулы как на антигены. Это означает, что при формировании иммунного ответа во взаимодействие (в контакт) с макрофагами вступают не лимфоциты с антиген-распознающими рецепторами, а функционально незрелые, полипотентные предшественники. Лимфоциты с антиген-реактивными

рецепторами и антитела появляются в организме (в результате специализации функционально незрелых, полипотентных предшественников) как иммунный ответ на антигены. Они и реагируют как на антигены на инородные молекулы (ДС-участки молекул), появляющиеся на других клетках крови и на клетках других органов и тканей. 2. Аллотрансплантаты отторгаются в основном из-за различий в структуре молекул МНС1 собственных клеток организма и аллогенных молекул МНС1 клеток других особей данного вида, молекулы МНС1 не могут связаться собственными фрагментами (пептидами) и фрагментами (пептидами) аллогенных молекул МНС1 других особей данного вида, разграничивая их как свои и не-свои, чужие. Да к тому же молекулы МНС1, в отличие от молекул МНС11 (Ia-белков), обнаруживаются на всех ядродержащих клетках и на тромбоцитах и принято считать, что они появляются на них в комплексе со своими пептидами. Выходит, что во всех ядродержащих клетках и в тромбоцитах одни молекулы МНС1 расщепляются ферментами на пептиды, а другие остаются нерасщепленными, связываются с этими пептидами как со своими антигенами и в комплексе с ними появляются на поверхности клеток. И невозможно понять, каким образом фрагменты (пептиды) аллогенных молекул МНС1 трансплантата разграничиваются как не-свои, чужие от фрагментов (пептидов) молекул МНС1 собственных клеток организма как своих.

Не замечают они и того, что: 1) молекулы МНС1 присутствуют на всех ядродержащих клетках и на тромбоцитах каждой особи как маркеры своего, маркеры ее уникальности; 2) аллогенные молекулы МНС1 других особей как не-свои, чужие определяются в каждой особи относительно молекул МНС1 ее собственных клеток как своих - определяются в ее макрофагах ферментами (Ia-белками) макрофагов, связывающимися с нерасщепленными их фрагментами (пептидами) как со структурными аналогами фрагментов (пептидов) ее собственных молекул МНС1, расщепляемых ими как свои субстраты; 3) рецепторы лимфоцитов и антитела могут разграничить эти молекулы как свои и не-свои, чужие, связываясь с их участками, фрагментами (пептидами) как с субстратами ферментов и структурными аналогами субстратов (структурные аналоги субстратов и есть антигены). Главное, сторонники концепции о двойном распознавании антигенов не замечают, что иммунная система, представленная генетически неоднородными клонами лимфоцитов, выпадает из организма как структурно и функционально целостного и становится для него чужой.

Ничего по сути не изменилось в решении проблемы иммунитета в связи с появлением в иммунологии учения Ч. Джанеуея [22], постулирующего присутствие на макрофагах (фагоцитах) и на других клетках организма особых рецепторов, предназначенных для распознавания чужеродных, патогенных молекул (патоген ассоциированных молекулярных паттернов-ПАМП). Ни Ч. Джанеуей, ни его последователи не учитывали, что: 1) жизненно необходимые для существования бактерий молекулы пептидогликанов, липополисахаридов, липо-

протеинов и липотейхоевых кислот клеточной их стенки синтезируются в них не как чужие, патогенные; 2) синтезируемые в грамположительных бактериях молекулы, как и молекулы, синтезируемые в грамтрицательных бактериях, сходны по структуре (по детерминантам, ДС-участкам), но не идентичны; 3) молекулы, патогенные для особей одного вида, могут быть не патогенными для особей другого вида и особи одного вида различаются по чувствительности к ним как к патогенам. То же самое можно сказать о синтезируемых грибами, простейшими, паразитами молекулах как о чужеродных, патогенных. Приходится признать: 1) патогенность молекул зависит не только от особенностей их структуры, но и от особенностей структуры молекул организмов реагирующих и не реагирующих на них как на патогенные; 2) молекулы не могут быть чужими, патогенными сами по себе, а определяются как таковые в каждом индивиде относительно синтезируемых в нем аналогичных молекул теми же образованиями, какими последние распознаются как свои.

Существование патогенных сами по себе молекул предполагает существование в организмах, реагирующих на них как на патогенные, и особых путей, механизмов их обезвреживания. Однако ни Ч. Джанеуей, ни его последователи, ни сторонники его учения [5, 11, 17, 20] не объясняют, чем обезвреживание в макрофагах (фагоцитах) синтезируемых микроорганизмами, грибами, простейшими и паразитами молекул как патогенных отличается от обезвреживания других инородных молекул (к примеру, аллогенных молекул других особей данного вида) как не-своих, чужих, ибо те и другие вызывают на себя иммунный ответ как антигены, т.е. как не-свои, чужие. И не объясняют, чем обезвреживание указанных молекул как чужих, патогенных отличается от утилизации аналогичных молекул отживших, погибших клеток организма как своих (учитывая, что речь идет об организмах с полостным пищеварением и с обновляющимися клетками, нуждающихся в ферментативной обработке и утилизации макромолекул отживших, погибших клеток, расщепляя их до простых молекул, лишенных специфичности, и не вызывающих на себя иммунный ответ как антигены).

На наш взгляд, нет и оснований рассматривать Толл-рецепторы дрозифилы и Толл-подобные рецепторы млекопитающих как особые рецепторы, предназначенные для распознавания ПАМП. Эти рецепторы, как и цитокиновые рецепторы [7], участвуют в регуляции эмбриогенеза, закладки органов (в том числе и органов, ответственных за иммунитет) формирующегося из генетически однородных клеток структурно и функционально целостного многоклеточного организма. Инородные молекулы (ПАМП), нарушающие структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие, не могут быть лигандами рецепторов, участвующих в регуляции эмбриогенеза, закладки органов формирующегося из генетически однородных клеток многоклеточного организма. Лигандами таких рецепторов могут быть только молекулы, синтезируемые клетками самого организма.

Инородные молекулы могут быть только структурными аналогами их лигандов. А при наличии цитокиновых рецепторов, регулирующих функциональную активность клеток организма во взаимосвязи и взаимодействии, отпадает потребность в других рецепторах, выполняющих ту же функцию. Толл-и Толл-подобные рецепторы, вероятнее всего, и есть цитокиновые рецепторы.

И приходится еще доказать, что при формировании иммунного ответа лимфоциты вступают во взаимодействие (в контакт) не с макрофагами, презентующими ДС-участки, фрагменты молекул в комплексе с Ia-белками (молекулами МНС11), определившими их как антигены, а с макрофагами, на которых присутствуют рецепторы, связанные с ПАМП. Не могут же быть на макрофагах и комплексы ДС-участков, фрагментов молекул с Ia-белками (молекулами МНС11), определившими их как антигены, и рецепторы, связанные с ПАМП. Учение Ч. Джанеуея не позволяет увязать функцию лимфоцитов с функцией макрофагов, ибо не может объяснить, что означает быть антигеном и чем определяется антиген-реактивность рецепторов лимфоцитов и антител.

Вопреки укоренившимся в иммунологии представлениям о клетках иммунной системы как клонов лимфоцитов с рецепторами, распознающими антигены (пептиды), представляемые макрофагами и дендритными клетками в комплексе со своими молекулами МНС, приходится признать: 1) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме (в результате специализации функционально незрелых, полипотентных предшественников) как иммунный ответ на антигены, а не контакта с антигенами, в отсутствие антигенов; 2) из костного мозга в тимус попадают не лимфоциты с антиген-распознающими рецепторами, а стволовые клетки, превращающиеся в нем в частично детерминированные, полипотентные клетки лимфоэоза; 3) лимфоциты появляются в тимусе как клетки иммунной системы, приспособленные (в связи с реанжировкой генов в хромосомах) к иммунному ответу на антигены; 4) образование лимфоцитов как клеток иммунной системы, приспособленных к иммунному ответу на антигены, сопровождается гибелью 45-50% клеток.

Сторонники клонально-селективных теорий рассматривают гибель этих клеток как негативную селекцию клонов лимфоцитов, реагирующих на антигены собственных клеток организма, не замечая, что приходится доказать, что в организме в период его эмбрионального развития присутствуют лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и молекулы его клеток являются антигенами. И приходится учесть, что: 1) лимфоциты, вступающие при формировании иммунного ответа во взаимодействие (в контакт) с макрофагами, подвергаются blast-трансформации, пролиферируют и превращаются в функционально зрелые, специализированные иммуноциты (Т-лимфоциты-в цитотоксические, В-лимфоциты-в антитела синтезирующие плазматические клетки); 2) пролиферируют не специализированные, а специализирующиеся клетки; 3) гибель лимфоцитов, реагирующих на молекулы собственных клеток организма как

на свои, означает и гибель лимфоцитов, реагирующих на аналогичные инородные молекулы как на не-свои, чужие, ибо реагируют на те и на другие одни и те же лимфоциты (рецепторы лимфоцитов), разграничивающие их как свои и не-свои, чужие, связываясь с ними как с субстратами ферментов и структурными аналогами субстратов.

Учитывая сказанное, приходится выяснять, каким образом лимфоцитам передается информация об антигенах как о молекулах (ДС-участках молекул), нарушающих структурную и функциональную целостность организма и обезвреживаемых ферментами макрофагов как не-свои, чужие. Поиски ответа на этот вопрос затрудняется тем, что: 1) в отличие от других клеток крови, специализирующихся в одном запрограммированном направлении, лимфоциты специализируются в разных направлениях и направление их специализации задается инородными молекулами, определяемыми и обезвреживаемыми ферментами макрофагов как не-свои, чужие-антигены; 2) на лимфоцитах не могут быть рецепторы, распознающие антигены, представляемые макрофагами и дендритными клетками в комплексе со своими молекулами МНС. Приходится учесть, что антигены-структурные аналоги молекул (ДС-участков молекул) белков, гликолипидов, липопротеинов, присутствующих на клетках организма (в том числе и на лимфоцитах) как маркеры своего, маркеры его уникальности, а они постоянно обновляются, связываясь с рецепторами специфического эндоцитоза [4]. Рецепторы эти связываются с молекулами вирусов и с другими инородными молекулами, фрагментами молекул. Связываются они, надо полагать, и с молекулами (ДС-участками молекул), определенными ферментами (Ia-белками) макрофагов как не-свои, чужие-антигены. Антигены в комплексе с этими рецепторами попадают в цитоплазму, отделяются от рецепторов и стимулируют лимфоциты к иммунному ответу - к синтезу антиген-реактивных рецепторов и/или антител. Разумеется, речь идет о вероятном предположении, а не о достоверно установленном факте. Как это доказать, если исследователи, занимающиеся проблемой иммунитета [19, 24, 25, 27], не желают или не могут понять, что иммунная система, представленная генетически неоднородными клонами лимфоцитов, не может быть системой организма - она выпадает из него как структурно и функционально целостного и становится для него чужой. И принимают полипотентность функционально незрелых лимфоцитов, специализирующихся к антигенам, представляемым макрофагами и дендритными клетками в комплексе со своими и Ia-белками (молекулами МНС 11), за вырождение, деградацию, полиспецифичность рецепторов лимфоцитов, не замечая, что: иммунный ответ на те или иные молекулы как на антигены генетически детерминирован и антиген-реактивными на лимфоцитах могут быть только рецепторы, распознающие как антигены молекулы (ДС-участки молекул), определенные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие; 2) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме как

иммунный ответ на антигены, а не до контакта с антигенами, в отсутствие антигенов. Сложилась ситуация, исключающая возможность решения проблемы иммунитета.

Приходится вернуться к фагоцитарной теории И. И. Мечникова и инструктивным теориям (учитывая современный уровень развития биологических наук и медицины) и признать: 1) антигенами могут быть только молекулы (ДС-участки молекул), определяемые и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие, связываясь с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты; 2) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме (в результате специализации функционально незрелых, полипотентных предшественников) как иммунный ответ на антигены; 3) Антигены как молекулы, нарушающие структурную и функциональную целостность организма и обезвреживаемые как не-свои чужие ферментами макрофагов, обеспечивающими утилизацию аналогичных молекул отживших, погибших его клеток, расщепляя их как свои

субстраты, могут быть носителями иммунной информации и индукторами иммунного ответа; 4) индуцируя иммунный ответ, антигены связывают функционально макрофаги с лимфоцитами, врожденный иммунитет с адаптивным. Авторы инструктивных теорий не могли это доказать из-за невысокого уровня развития биологических наук и медицины в 30-40 годах прошлого столетия. Они не могли понять, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность антител. И не могли учесть, что антитела, связывающиеся с антигенами, образуя относительно устойчивые комплексы (наподобие комплексов фермент-структурный аналог субстрата), проявляют каталитическую активность к аналогичным молекулам (ДС-участкам молекул) собственных клеток организма и расщепляют их как ферменты свои субстраты[3]. ■

Сефербеков Гаджи Аликулиевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии, «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Тел.: 8 9634166019

Литература:

1. Бернет Ф. М. Клеточная иммунология. Пер. с англ. М.; Мир; 1971: 542.
2. Бона К.А., Пернис Б. Идиотипические сети. Иммунология. Пер. с англ., М.: Мир; 1988; 2: 425-444.
3. Вострикова И.А., Кимова И. В., Понамаренко Н.А и др. Специфичность антителоопосредованного протеолиза основного белка миелина при рассеянном склерозе: сайт-специфичность антител-протеаз. Аллергология и иммунология. 2006; 7: 413.
4. Глебов Р.Н. Эндоцитоз и экзоцитоз. М.: Высшая школа; 1987: 91.
5. Заморина С.А., Раев М.Б. Toll-подобные рецепторы – подъем по тревоге. Бюллетень Оренбургского научного центра Уральского отделения Российской академии наук (Оренбург). 2016; 2: 1-16.
6. Казанский С.А. Природа аллогенного ответа. Медицинская иммунология. 2005; 7 (5-6): 477-487.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант; 2008: 552.
8. Коэн А. Р. Свое, чужое и аутоиммунитет. Пер. с англ. В мире науки. 1988; 6: 14-23.
9. Лященко В.А. Распознавание своего необходима функция иммунной системы. Медицинская иммунология. 2004; 6 (3-5): 171-175.
10. Мечников И.И. Учение о фагоцитах и его экспериментальные основы. В кн.: Акад. Собрание сочинений. М.: Медгиз; 1952; 7: 564.
11. Пинегин Б.В., Корсанова М.И. Алармины-эндогенные активаторы воспаления и врожденного иммунитета. Иммунология. 2010; 5: 224-255.
12. Сенников С. В., Хантакова Ю. И. Роль субпопуляций Т-клеток в индукции иммунологической толерантности. Иммунология. 2017; 38 (4): 239-244.
13. Сефербеков Г.А. Проблема иммунитета как проблема своего и не-своего. Вестник ДГМА. 2013; 4(9): 24-34.
14. Сефербеков Г.А. Иммунитет: фагоцитарный и лимфоцитарный. Вестник ДГМА. 2014; 3(12): 24-34.
15. Сефербеков Г.А. К вопросу о генезе так называемых аутоиммунных заболеваний. Вестник ДГМА. 2014; 4(13): 33-42.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Диагностика заболеваний иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 352.
17. Хаитов Р.М., Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. Иммунология. 2009; 1: 66-74.
18. Цинкернагель Р. Основы иммунологии. Пер. с нем. М.: Мир; 2008: 135.
19. Cohen I.R., Hershberg U., Solomon S. Antigen-receptor degeneracy and immunological paradigms. Molimmunol. 2004; 40: 993-996.
20. Dunne A., Ejdeback M., Phumzile L., Luke A.J. et al. Structural complementarity of Toll/interleukin-1 receptor domains in Toll-like receptors and the adaptors MyD88 and MyD88. J. Biol. Chem. 2003; 278: 41443-53.
21. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. Nature immunol. 2004; 5: 987-995.
22. Janeway Ch. Approaching the asymptote? Evolution

- and revolution in immunology. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989; 54: 1-13.*
23. Medzhitov R., Janeway Ch. *Decoding the patterns of self and non self by the innate immune system. Science. 2002; 296: 298-300.*
 24. Mellor A.L., Munn D.H. *Immune privilege arecurrent therne in immunoregulation? Immunol. Rev. 2006; 213: 5-11.*
 25. Parnes O. *From interception to incorporation degeneracy and promiscuous recognition as precursors of a paradigm shift in immunology. Mol. immune. 2004; 40: 985-999.*
 26. Pradeu T., Edgardo D.C. *The self model and conception of Biological identity in Immunology. Biol. and Phil., 2006; 21: 2: 235-252.*
 27. Sercarz E.E., Maverakis. E. *Recognition and function a degenerate immune system. Mol. Immunol. 2004; 40: 1003-1008.*
 28. Zinkernagel R.M., Doherty P. *Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within asyngeneic or semiallogeneic system. Nature. 1974; 248: 701-702.*