

Сефербеков Г.А.

Антиген-реактивные рецепторы лимфоцитов, антитела и феномены: иммунологическая толерантность к антигенам, вырождение антигенспецифичности рецепторов лимфоцитов и антител

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Махачкала

Seferbekov G.A.

Antigen-reactive receptors of lymphocytes, antibodies and phenomena: immunological tolerance to antigens, degeneration of antigen-specificity of lymphocyte and antibody receptors

Резюме

Проблема иммунитета - проблема своего и не-своего . и ее невозможно решить, не учитывая, 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, нарушающие структурную и функциональную целостность организма, 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, - определяются и обезвреживаются в его макрофагах ферментами, связывающимися с нерасщепленными детерминантсодержащими-ДС их участками как со структурными аналогами ДС-участков молекул его собственных клеток, расщепляемых ими как свои субстраты; ; 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 молекул, а (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты; 4) иммунная система возникла в ходе эволюции на основе моноуклерно-фагоцитарной системы, лимфоциты каждого индивида генетически однородны с его макрофагами и рецепторы их могут реагировать как на антигены только на молекулы(ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие; 5) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме как иммунный ответ на антигены, а не до контакта с антигенами в отсутствие антигенов.

Проанализировав теории иммунитета, приходится признать, что феномены иммунологическая толерантность к антигенам и вырождение антигенспецифичности рецепторов лимфоцитов и антител появились в иммунологии в ситуации, не позволяющей понять: 1) что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность рецепторов лимфоцитов и антител; 2) гибель(элиминация) лимфоцитов, реагирующих на синтезируемые в самом организме молекулы 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 с рецепторами, связывающимися с ДС их участками как как с субстратами ферментов и структурными аналогами субстратов, и в результате организм останется без клеток иммунной системы

Ключевые слова: антигены, антиген-реактивные рецепторы, иммунологическая толерантность, вырождение антигенспецифичности

Для цитирования: Сефербеков Г.А., Антиген-реактивные рецепторы лимфоцитов, антитела и феномены: иммунологическая толерантность к антигенам, вырождение антигенспецифичности рецепторов лимфоцитов и антител, Уральский медицинский журнал, №10 (193) 2020, с. 24 - 34, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.39

Summary

The problem of immunity is a problem of one's own and one's not, and it cannot be solved without taking into account that: 1) the meaning of immunity is to maintain the structural and functional integrity of the organism, given by the unity of the source of origin of its cells, their genetic homogeneity, and in the detoxification, elimination of foreign molecules that violate it as not ours, strangers; 2) there are no organisms in nature that synthesize not their own, alien molecules, and foreign molecules that violate the structural and functional integrity of the organism cannot be non-self, alien in themselves, but are defined as such in each individual relative to the analogous molecules synthesized in him by those the same formations, which the latter are recognized as their own, are determined and rendered harmless in its macrophages by enzymes that bind to their uncleaved determinant-DS-containing regions as with structural analogs of the DS-regions of the molecules of its own cells, which they break down as their substrates; ; 3) antigens can only be molecules (DS-regions of molecules), which are determined and rendered harmless by the enzymes of macrophages as non-self, alien, binding with them as with structural analogs of molecules, and (DS-regions of molecules) of the body's own cells, cleaved by them as their own substrates; 4) the immune system arose during evolution on the basis of the mononuclear-phagocytic system, the lymphocytes of each individual are genetically homogeneous with its macrophages and their receptors can react as antigens only to molecules (DS-regions of molecules), certain, rendered harmless and rendered harmless by macrophage enzymes as not -your own, strangers; 5) lymphocytes with antigen-reactive receptors and antibodies appear in the body as an immune response to antigens, and not before contact with antigens in the absence of antigens.

After analyzing the theory of immunity, we have to admit that the phenomena of immunological tolerance to antigens and the degeneration of antigen specificity of lymphocyte and antibody receptors appeared in immunology in a situation that does not allow us to understand: 1) what does it mean to be an antigen, why an immune response occurs to antigens, and what determines the antigen-reactivity of receptors lymphocytes and antibodies; 2) the death (elimination) of lymphocytes that react to the molecules synthesized in the body itself as their own means the death of lymphocytes that react to similar foreign molecules as not their own, alien, because they react to both the same lymphocytes with receptors that bind to DS by their sites as both enzyme substrates and structural analogs of substrates, and as a result, the body will be left without cells of the immune system

Key words: antigens, antigen-reactive receptors, immunological tolerance, degeneration of antigen specificity

For citation: Seferbekov G.A., Antigen-reactive receptors of lymphocytes, antibodies and phenomena: immunological tolerance to antigens, degeneration of antigen-specificity of lymphocyte and antibody receptors, Ural Medical Journal, No. 10 (193) 2020, p. 24 - 34, DOI 10.25694/URMJ.2020.10.39

Вряд ли кто среди исследователей, занимающихся проблемой иммунитета, согласится с утверждением, что развитие иммунологии как науки прервалось с появлением в ней клонально-селективной теории Ф. М. Бернета, допускающей возможность появления в организме клонов иммунокомпетентных клеток- лимфоцитов с антиген-реактивными рецепторами в результате мутаций в генах, ответственных за иммунитет [1]. Вряд ли кто согласится и с утверждением, что клонально-селективная теория появилась в иммунологии как следствие недоразумения, нежелания выяснить, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность рецепторов лимфоцитов и антител.

Как ни странно, Ф. М. Бернет, насколько нам известно, первым указавший на участие клеток иммунной системы в поддержании структурной и функциональной целостности организма, не учел. Что: 1) структурная и функциональная целостность организма задается единством источника происхождения его клеток, генетической их однородностью; 2) в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы, и инородные молекулы, нарушающие структурную и функциональную целостность организма, не могут быть не-своими, чужими сами по себе; 3) приходится выяснять, чем и

каким образом молекулы белков, полисахаридов, гликолипидов, липопротеинов и т.д. синтезируются в каждом индивиде как свои, в другом индивиде как не-свои, чужие разграничиваются от синтезируемых в нем аналогичных молекул как своих[14].

Ф. Бернет, как и другие исследователи, рассматривал эти молекулы как свои и чужие, не замечая, что , синтезируемые в каждом индивиде молекулы рассматриваются им как свои и как чужие, не задаваясь вопросом, откуда берутся чужие молекулы, если в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы. И упустил из виду, что: 1) особенности структуры макромолекул клеток каждого индивида 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)[12,13]; 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 [12]л; 3) ферменты связываются не только с молекулами (ДС-участками молекул) собственных клеток организма как со своими субстратами, но и с аналогичными ино-

родными молекулами (ДС-участками молекул) как со структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы[11]; 4) молекулы собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы разграничиваются как свои и не-свои, чужие и у беспозвоночных, не располагающих иммунной системой - разграничиваются макрофагами (фагоцитами - целоцитами, гемоцитами); 5) кроме ферментов в макрофагах и на макрофагах (в фагоцитах и на фагоцитах) нет других образований, которые могли бы разграничить молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы (ДС-участки молекул) как свои и не-свои, чужие, улавливая сходство и различия в их структуре и по-разному реагируя (связываясь) с ними; 6) 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.

Упуская все это из виду, он и не мог учесть, что: 1) синтезируемые в самом организме молекулы и отличающиеся от них по структуре (по детерминантам, ДС-участкам) аналогичные инородные молекулы разграничиваются в его макрофагах как свои и не-свои, чужие ферментами, связывающимися 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-своей, чужой[11, 12]; 3) инородные молекулы как не-свои, чужие обезвреживаются в макрофагах постольку, поскольку ферменты связываются с нерасщепленными ДС их участков, фрагментами как со структурными аналогами ДС-участков, фрагментов молекул собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты[11 12]; 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[11 12]; 5) появление в ходе эволюции иммунной системы и было продиктовано инактивацией инородными молекулами как конкурентными ингибиторами ферментов, обеспечивающих утилизацию аналогичных молекул отживших. Погибших клеток организма, расщепляя их как свои субстраты.

И не мог понять, почему : 1) синтезируемые в самом организме молекулы не являются антигенами; 2) антигенами могут быть только молекулы (ДС-участки молекул), нарушающие структурную и функциональную целост-

ность организма как не-свои, чужие и обезвреживаемые ферментами макрофагов, связывающимися с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты; 3) к иммунному ответу подключаются лимфоциты, генетически однородные с макрофагами и антиген-реактивными могут быть на них только рецепторы, распознающие как антигены молекулы(ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие; 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.[12, 14]

Клонально-селективная теория уникальна, тем, что молекулы, синтезируемые в организме как свои, клетками иммунной системы распознаются как не-свои, чужие антигены. Ф. Бернет не объяснял, почему и синтезируемые в самом организме молекулы распознаются клетками иммунной системы как не-свои, чужие-антигены. Но понимал, что организм не может существовать в присутствии клонов лимфоцитов, реагирующих как на не-свои, чужие и на молекулы его собственных клеток. И решил избавить организм от клонов лимфоцитов, реагирующих на молекулы его собственных клеток как на не-свои, чужие- антигены, наделив лимфоциты особыми свойствами: они погибают 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 антигенами его собственных клеток и элиминируются клоны лимфоцитов, реагирующих на эти антигены. Они и становятся своими и для иммунной системы. Своими, - считал Ф. Бернет,- становятся и чужие антигены, попавшие в организм в период его эмбрионального развития и длительно сохраняющиеся в нем.

Таким образом в иммунологии появился так называемый феномен иммунологической толерантности. Звездочка в том, что : 1) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами появляются в организме (как иммунный ответ на антигены, а не до контакта с антигенами, в отсутствие антигенов; 2) пролиферируют функционально незрелые лимфоциты, специализирующиеся к антигенам, определяющим направление их специализации, а не лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами; ; 3) молекулы собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы разграничиваются как свои и не-свои, чужие и у беспозвоночных, не располагающих иммунной системой; 4) иммунологическая толерантность не индуцируется к молекулам (антигенам) вирусам, попавших в организм хозяина в период его эмбрионального развития и сохраняющихся в нем в течении всей жизни; 5) приходится доказать, что в организме в период его эмбрионального развития присутствуют лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и молекулы

его собственных клеток являются антигенами. И приходится учесть, что 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 (ферментами макрофагов, рецепторами лимфоцитов, антителами), какими последние распознаются как свои. Это исключает возможность появления (существования) в организме отдельных лимфоцитов, реагирующих на молекулы собственных клеток организма, и лимфоцитов, реагирующих на инородные молекулы. Не учитывая это, Ф. Бернет и не мог понять, что гибель лимфоцитов, реагирующих на молекулы собственных клеток организма, означает и гибель лимфоцитов, реагирующих и на аналогичные инородные молекулы, ибо реагируют на те и на другие одни и те же лимфоциты с рецепторами, разграничивающими их как свои и не-свои чужие, связываясь с ними (с ДС-участками) как с субстратами ферментов и структурными аналогами субстратов. И не мог понять, что в результате организм останется без клеток иммунной системы [14].

Огорчает то, что Ф. Бернет своим авторитетом (открытие феномена иммунологической толерантности к антигенам считалось и считается выдающимся достижением фундаментальной иммунологии) отбил у исследователей, занимающихся проблемой иммунитета [5, 7, 16], желание выяснить: 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 молекул отживших, погибших клеток как своих; 2) чем было продиктовано появление в ходе эволюции иммунной системы, почему в отсутствие макрофагов лимфоциты не реагируют ни на молекулы собственных клеток организма как на свои, ни инородные молекулы как на не-свои, чужие и к иммунному ответу подключаются лимфоциты, генетически однородные с макрофагами; 3) что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и какое они имеют отношение к антиген-реактивности рецепторов лимфоцитов и антител; 4) почему индивиды различаются по способности реагировать на те или иные молекулы как на антигены. И они не учитывали, не учитывают, что генетически неоднородные клоновые лимфоциты клоновые лимфоциты: 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 антигены); 3) при наличии в каждом индивиде клонов лимфоцитов, преадаптированных ко всевозможным антигенам, нивелируются различия между индивидами по способности реагировать на те или иные молекулы как на антигены, а

в действительности и особи одного вида различаются в этом отношении. Иначе не упустили бы из виду, что клонально-селективная теория была противостественной, не биологической, антиэволюционной и не могла решить проблему иммунитета. Она не могла быть верной не потому что Ф. Бернет попытался решить проблему иммунитета как проблему своего и не-своего [28], а потому, что он не смог решить проблему своего и не-своего.

Не имеет отношения к иммунитету и к иммунному ответу теория идиотипических сетей Н. Эрне, рассматривающая сходные по структуре детерминанты, ДС-участки синтезируемых в самом организме молекул (молекул иммуноглобулинов) и аналогичных инородных молекул как свои и чужие антигены. Замечательная по сути идея о синтезируемых в самом организме молекулах (не имеет значения, идет ли речь о молекулах иммуноглобулинов или о других макромолекулах) как внутренних образцов антигенов оказалась в этой теории бессмысленной из-за нежелания выяснить, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность рецепторов лимфоцитов и антител. В ней не учитывалось, что: 1) быть сходными по структуре не означает быть идентичными; 2) синтезируемые в самом организме молекулы и 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, 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; 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; 4) молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма, расщепляемые ферментами макрофагов как свои субстраты, лишаются специфичности и не могут быть антигенами; 5) антигенами могут быть только молекулы (ДС-участки молекул), нарушающие структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие и обезвреживаемые ферментами макрофагов, связывающимися с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты; 6) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами и антитела появляются в организме как иммунный ответ на антигены, а не до контакта с антигенами.

Н. Эрне пытался исследовать регуляцию иммунного ответа, полагая, что сходство структуры детерминант, ДС-участков синтезируемых в самом организме молекул и аналогичных инородных молекул позволяет их рассматривать как свои и чужие антигены. Не замечая,

что это исключает возможность понять, что означает быть антигеном и какое отношение имеют антигены к иммунитету (к обезвреживанию молекул, нарушающих структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие) и к иммунному ответу (к появлению в организме лимфоцитов с антиген-реактивными рецепторами и антител) [4]. Замечательная по сути идея о синтезируемых в самом организме молекулах как внутренних образцов антигенов оказалась в теории идиотипических сетей обымысленной из-за нежелания выяснить, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность рецепторов лимфоцитов и антител.

В последние 2-3 десятилетия в литературе обсуждались в основном предложенная Р.Цинкернагелем и П.Дохерти [18, 32] концепция о двойном распознавании антигенов, учение Ч.Джанеуея [22], постулирующее присутствие на макрофагах (фагоцитах) и на других клетках организма особых рецепторах, предназначенных для распознавания чужеродных, патогенных молекул (патогенассоциированных молекулярных паттернов - ПАМП).

Р. Цинкернагель и П. Дохерти, убедившиеся в том, что в отсутствие макрофагов лимфоциты не реагируют ни на молекулы собственных клеток организма как на свои, ни на инородные молекулы как на не-свои, чужие и подключаются к иммунному ответу при контакте с макрофагами, однородными с ними по генам, кодирующим молекулы МНС1 и МНС111, не могли, в отличие от Ф. Бернета и Н. Эрне, игнорировать роль макрофагов в иммунном ответе на антигены. Однако, отводили макрофагам роль вспомогательных клеток, подготавливающих антигены для распознавания рецепторами этих лимфоцитов, не замечая, что: 1) в макрофаги попадают не антигены, а молекулы белков, гликолипидов, липопротеинов, нуклеиновых кислот отживших, погибших клеток организма и аналогичные инородные (синтезируемые микроорганизмами, простейшими, паразитами) молекулы, а при трансплантации органов, тканей и аллогенные молекулы клеток трансплантата; 2) кроме ферментов в макрофагах и на макрофагах нет других образований, которые могли бы разграничить молекулы собственных клеток организма и отличающиеся от них по структуре (по детерминантам, ДС-участкам) аналогичные инородные молекулы как свои и не-свои, чужие, улавливая сходство и различия в их структуре и поразному реагируя (связываясь) с ними, ибо ферменты, как известно, связываются не только с молекулами (ДС-участками молекул) собственных клеток организма как со своими субстратами, но и с аналогичными инородными молекулами (ДС-участками молекул) как со структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы

Не замечая этого, они и не могли учесть, что: 1) продукты т.н. генов иммунного ответа-Ia-белки (молекулы МНС11) и есть ферменты, связывающиеся в макрофагах с ДС-участками, фрагментами молекул собственных клеток организма и аналогичных инородных

молекул (рассматриваемые ими как пептиды) 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) инородные молекулы обезвреживаются в макрофагах как не-свои, чужие постольку, поскольку ферменты (Ia-белки) связываются с нерасщепленными ДС их участками как со структурными аналогами ДС-участков молекул собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты; 4) обезвреживание в макрофагах инородных молекул (ДС-участков молекул) как не-своих, чужих сопряжено с инактивацией ими как конкурентными ингибиторами ферментов (Ia-белков), 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.

И не могли учесть, что: 1) молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма, расщепляемые ферментами (Iq-белками) макрофагов как свои субстраты, лишаются специфичности и не могут быть антигенами; 2) 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; 3) к иммунному ответу подключаются лимфоциты, однородные с макрофагами по генам, кодирующим Ia-белки (молекулы МНС11), и антиген-реактивными могут быть на них только рецепторы, распознающие как антигены молекулы (ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами (Ia-белками) макрофагов как не-свои, чужие; 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; 5) подключившиеся к иммунному ответу (ставшие антиген-реактивными) лимфоциты и продуцируемые ими антитела реагируют и функционально дополняют макрофаги, ускоряя обезвреживание, элиминацию молекул, определенных и определяемых в них при ферментативной обработке как не-свои, чужие- антигены.

Не выяснив, что собою представляют в функциональном отношении продукты т.н. генов иммунного ответа-Ia-белки (молекулы МНС11) и для чего они понадобятся лимфоцитам, вступающим при формировании иммунного ответа в контакт с макрофагами, Р. Цинкернагель и П.Дохерти допускали возможность сохранения в макрофагах нерасщепленных ДС-участков, фрагментов молекул собственных клеток организма и аналогич-

ных инородных молекул. И не учли, что приходится доказать что: 1) утилизация макромолекул отживших, погибших клеток организма как своих не отличается от обезвреживания аналогичных инородных молекул как не-своих, чужих; 2) Ia-белки(молекулы МНС111) могут разграничить ДС-участки, фрагменты молекул собственных клеток организма и аналогичных инородных молекул как свои и не-свои, чужие, связываясь с теми и с другими как с антигенами.

Как это доказать, если: 1) ДС-участки молекул собственных клеток организма и аналогичных инородных молекул могут быть разграничены в нем как свои и не-свои, чужие только образованиями, улавливающими сходство и различия в их структуре и по-разному реагирующими с ними; 2) кроме ферментов в макрофагах нет других образований, которые могли бы разграничить ДС-участки, фрагменты этих молекул как свои и не-свои, чужие, улавливая сходство и различия в их структуре и по-разному реагируя (связываясь) с ними; 3) молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма, в отличие от аналогичных инородных молекул (ДС-участков молекул), не вызывают на себя иммунный ответ как антигены.

И как доказать, что на лимфоцитах, присутствуют рецепторы, распознающие только антигены (ДС-участки, фрагменты молекул, рассматриваемые ими как пептиды), представляемые макрофагами и дендритными клетками в комплексе со своими молекулами МНС, если лимфоциты с такими рецепторами не могут реагировать как на антигены на инородные молекулы, (в частности на молекулы вирусов, появляющиеся на других клетках крови и на клетках других органов, тканей, ибо все эти клетки не могут быть антиген-представляющими, а цитотоксические Т-лимфоциты реагируют на молекулы вирусов как на антигены независимо от того, на каких клетках они появляются. Приходится признать: 1) при формировании иммунного ответа в контакт с макрофагами, дендритными клетками вступают не лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами, а функционально незрелые, полипотентные предшественники, специализирующиеся к молекулам (ДС-участкам молекул), определенным, обезвреженным и обезвреживаемым ферментами (Ia-белками) макрофагов как не-свои, чужие-антигены; 2) антигены и являются носителями иммунной информации и индукторами иммунного ответа; 3) индуцируя иммунный ответ, антигены связывают функционально макрофаги с лимфоцитами, врожденный иммунитет с адаптивным.. Это и исключает возможность появления в организме лимфоцитов с антиген-реактивными рецепторами и антител до контакта с макрофагами, в отсутствие антигенов.

Сторонники концепции о двойном распознавании антигенов[5, 7]не замечают, что пытаются решить проблему, порожденные самой концепцией, и не желают понять, почему на лимфоцитах не могут быть рецепторы, распознающие антигены (пептиды) в комплексе со своими молекулами МНС1. И пытаются объяснить[5],

каким образом рецепторы Т-лимфоцитов могут распознать как антигены пептиды аллогенных молекул клеток трансплантата, не замечая, что: 1) аллотрансплантаты отторгаются в основном из-за различий в структурах молекул МНС1 клеток реципиента и аллогенных молекул МНС1 клеток трансплантата; 2) молекулы МНС1 не могут связаться с собственными 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, обнаруживаются на всех ядродержащих клетках, тромбоцитах и принято считать, что появляются в комплексе со своими пептидами. Выходит: во всех ядродержащих клетках и в тромбоцитах одни молекулы МНС1 расщепляются ферментами на пептиды, другие остаются нерасщепленными, связываются с этими пептидами как со своими антигенами и в комплексе с ними появляются на поверхности клеток. Неизвестно, когда и кто это доказал. И не учитывают, что молекулы МНС1 присутствуют на клетках каждого индивида как маркеры своего, маркеры его уникальности, относительно которых аналогичные инородные молекулы и определяются ферментами (Ia - белками) макрофагов как не-свои, чужие- антигены.

Главное, сторонники концепции о двойном распознавании антигенов не замечают, что проблема иммунитета- проблема своего и не-своего и ее невозможно решить, не учитывая, 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, нарушающие структурную и функциональную целостность организма, не могут быть не-своими, чужими сами по себе; 3) приходится выяснять, чем 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 ими как свои и чужие, не задаваясь вопросом, откуда берутся чужие молекулы, если в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы.

Распознавание «своего»,-пишет В. А. Лощенко,-необходимая функция иммунной системы. И рассматривает распознавание «своего» как гибель(элиминацию) клонов лимфоцитов, реагирующих на антигены собственных клеток организма, полагая, что с этим и связано распознавание иммунной системой чужеродных антигенов[7]. И не учитывает, что: 1) в тимусе из костного мозга попадают не лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами, а стволовые клетки, превращающиеся в нем в частично детерминированные, полипотентные клетки лимфопоэза; 2) лимфоциты появляются в тимусе как клетки иммунной системы, приспособленные(в связи с реаранжировкой генов в

хромосомах) к иммунному ответу на антигены; 3) образование лимфоцитов как клеток иммунной системы, приспособленных к иммунному ответу на антигены, сопровождается гибелью 45-50%.

Не учитывает В.А. Лощенко и того, что: 1) инородные молекулы (рассматриваемые им как чужеродные) не являются и не могут быть не-своими, чужими сами по себе, а определяются как таковые в каждом индивиду относительно синтезируемых в нем аналогичных молекул теми же образованиями, какими последние распознаются как свои; 2) синтезируемые в самом организме молекулы и отличающиеся от них по структуре (по детерминантам, ДС-участкам) аналогичные инородные молекулы разграничиваются в нем как свои и не-свои, чужие ферментами макрофагов, рецепторами Т-лимфоцитов и антителами, связываясь с ДС-участками, фрагментами этих молекул как с расщепляемыми ими субстратами и структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы; 3) в комплексе фермент-структурный аналог субстрата и нейтрализуются (обезвреживаются) инородные молекулы (ДС-участки молекул) как не-свои, чужие; 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; 5) к иммунному ответу подключаются лимфоциты, генетически однородные с макрофагами, и антиген-реактивными могут быть на них только рецепторы, распознающие как антигены молекулы (ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие.

Как сторонник клонально-селективных теорий В.А. Лощенко и не мог учесть, что на молекулы собственных клеток организма и на аналогичные инородные молекулы реагируют одни и те же лимфоциты с рецепторами, разграничивающими их как свои и не-свои, чужие, связываясь с ними как с субстратами ферментов структурными аналогами субстратов. И не мог понять, почему гибель лимфоцитов, реагирующих на молекулы собственных клеток организма означает и гибель лимфоцитов, реагирующих на инородные молекулы как на не-свои, чужие.

Ничего по сути не изменилось в решении проблемы иммунитета с появлением в иммунологии учения Ч. Джанеуея, постулирующего присутствие на макрофагах* (фагоцитах) и на других клетках организма особых рецепторов, предназначенных для распознавания чужеродных, патогенных молекул (патогенассоциированных молекулярных паттернов-ПАМП). И в нем допускается возможность существования в природе организмов (бактерий), синтезирующих патогенные сами по себе молекулы, не замечая, что: 1) жизненно необходимые для существования бактерий молекулы пептидогликанов, липополидов, липотейхоевых кислот клеточной их стенки синтезируются в них как патоген-

ные; 2) и бактерии одной группы (грамположительные или грамотрицательные) различаются по структуре молекул пептидогликанов, липополисахаридов, липотейхоевых кислот, клеточной стенки (ибо различаются по антигенспецифичности антитела, появляющиеся в организме хозяина как иммунный ответ на эти молекулы); 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 патогенности синтезируемых грибами, простейшими, паразитами и т.д. молекулах.

В учении Ч. Джанеуея, как и в других теориях, не учитывается, что инородные молекулы независимо от их происхождения не могут быть чужими, патогенными сами по себе, а определяются как не-свои, чужие в макрофагах (фагоцитах) каждого индивиду относительно синтезируемых в нем аналогичных молекул как своих_определяются ферментами, связывающимися с нерасщепленными ДС их участками как со структурными аналогами ДС-участков молекул его собственных клеток, расщепляемых ими как свои субстраты. И не учитывается, что присутствие на макрофагах (фагоцитах) особых рецепторов, предназначенных для распознавания патогенных молекул (ПАМП), предполагает существование и особых путей, механизмов их обезвреживания. Однако ни Ч. Джанеуея ни его последователи и сторонники не объясняют, чем обезвреживание синтезируемых бактериями, грибами, простейшими паразитами молекул как патогенных отличается от обезвреживания алогенных молекул других особей данного вида, возникает иммунный ответ как на не-свои, чужие-антигены, а молекулы собственных клеток организма, как правило, не возникает.

Не учитывали это и исследователи, рассматривающие высвобождающиеся из поврежденных, погибших клеток организма молекулы как молекулы тревоги, опасности (алармины)[23, 26], как эндогенные активаторы воспаления и врожденного иммунитета[9]. И допускающие возможность присутствия на макрофагах (фагоцитах) и на других клетках рецепторов, клетках организма рецепторов, подобных рецепторам, , распознающим ПАМП, не замечая, что молекулы собственных клеток организма, в отличие от инородных молекул, не обезвреживаются в нем, в его макрофагах (фагоцитах) как не-свои, чужие и не вызывают на себя иммунный ответ как антигены.

И невозможно понять, почему Толл-рецептор дрозифилы и Толл-подобные рецепторы млекопитающих, участвующие в регуляции эмбриогенеза, в закладке органов формирующегося многоклеточного рассматриваются как ПАМП- распознающие рецепторы[4, 17, 20]. Не могут же инородные молекулы, нарушающие структур-

ную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие быть лигандами рецепторов, участвующих в регуляции эмбриогенеза, в закладке органов формирующегося многоклеточного организма. Лигандами этих рецепторов, как и цитокинов рецепторов, могут быть только молекулы, синтезируемые клетками самого организма. Инородные молекулы могут быть только структурными аналогами лиганд(цитокинов).

Как ни странно, ни Ч. Джанеуей и его последователи [21, 22, 24], ни сторонники его учения [4, 17, 20] не заметили и не замечают, что постулат о присутствии на макрофагах (фагоцитах) и на других клетках организма особых рецепторов, предназначенных для распознавания ПАМП, не позволяет увязать функцию макрофагов с функцией лимфоцитов, врожденный иммунитет с адаптивным- приходится доказать, что при формировании иммунного ответа лимфоциты вступают в контакт не с макрофагами, презентующими антигены в комплексе со своими Ia-белками (молекулами МНСII), а с макрофагами, на которых присутствуют рецепторы, связанные с ПАМП.

Ни сторонники концепции о двойном распознавании антигенов, ни сторонники учения Ч. Джанеуея не интересовались ферментами макрофагов как образованиями, разграничивающими синтезируемые в самом организме молекулы (ДС-участки молекул) и аналогичные инородные молекулы (ДС-участки молекул) как свои и не-свои, чужие, связываясь с ними как со своими субстратами и структурными аналогами субстратов. Потому и не могли понять, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и чем определяется антиген-реактивность рецепторов Т-лимфоцитов и антител. И не попытались выяснить, почему антитела проявляют каталитическую активность. К молекулам (ДС-участкам молекул) собственных клеток организма и какое это имеет отношение к их антиген-реактивности.

Этого не заметили исследователи, получившие каталитические антитела искусственным путем, [6, 30, 31] и не замечают и исследователи, обнаружившие каталитическую активность и у природных антител, появляющихся в организме при различных заболеваниях [2, 3, 8, 15].

Возможность получения каталитических антител искусственным путем исследователи допускали, исходя из предпосылки, что любое чужеродное соединение вызывает на себя иммунный ответ и в организме образуется не менее миллиона различных антител и каждое из них связывается с соответствующим чужеродным соединением как с антигеном. И авторитет Л. Полинга, высказавшего предположение о возможности получения каталитических антител, используя в качестве антигенов стабильные аналоги переходного состояния молекул, расщепляемых ферментами как свои субстраты. И не учитывали, что: 1) молекулы не являются и не могут быть чужеродными по той причине, что в природе нет организмов, синтезирующих не-свои, чужие молекулы; 2) одни и те же молекулы у животных одной ли-

нии вызывают на себя иммунный ответ как антигены, а у животных другой линии того же вида не вызывают, причем способность и не способность к иммунному ответу на эти молекулы как на антигены наследуются, передаются потомству; 3) иммунная реакция не является строго специфичной (антитела, индуцируемые теми или иными молекулами как антигенами, связываются как с антигенами и с другими, сходными с ними по структуре инородными молекулами) и численность образующихся в организме антител, необязательна должна соответствовать численности молекул, вызывающих на себя иммунный ответ как антигены.

Л. Полинг (автор одного из вариантов инструктивных теорий иммунитета) рассматривал антиген как носитель иммунной информации, как шаблон, на котором происходит свертывание предобразованной полипептидной цепи с возникновением третичной конфигурации, заключающей в себе стереохимическую специфичность антител. В 30-40 г. г. прошлого столетия (до расшифровки генетического кода) он не мог знать, что третичная конфигурация молекул белков определяется порядком расположения аминокислотных остатков в полипептидной цепи и антиген не может его изменить. И не учел, что переходное состояние не существует в отрыве от молекул, принимающих такое состояние в присутствие ферментов, расщепляющих их как свои субстраты, и невозможно синтезировать стабильные его аналоги. Синтезировать можно структурные аналоги молекул, расщепляемых ферментами как свои субстраты, а структурные аналоги субстратов и есть антигены. Антигены (структурные аналоги субстратов) не могут быть в высокоэнергетическом переходном состоянии, ибо не расщепляются ферментами как свои субстраты. Л. Полинг не мог это понять, не учитывая, что иммунный ответ возникает только на молекулы (ДС-участки молекул), нарушающие структурную и функциональную целостность организма как не-свои, чужие и обезвреживаемые ферментами макрофагов, связывающимися с ними как со структурными аналогами молекул (ДС-участков молекул) собственных клеток организма, расщепляемых ими как свои субстраты. И не мог учесть, что антитела расщепляют только молекулы (ДС-участки молекул), расщепляемые ферментами самого организма, его макрофагов.

Исследователи, получившие каталитические антитела, исходя из предпосылки, что любое чужеродное соединение вызывает на себя иммунный ответ и предположения Л. Полинга, допускавшего возможность получения таких антител, используя в качестве антигенов стабильные аналоги переходного состояния, также не могли это учесть, ибо принимали антигены (структурные аналоги субстратов) за стабильные аналоги переходного состояния.

Исследователи, обнаружившие каталитическую активность у природных антител, появляющихся в организме при различных заболеваниях, не учитывают, что в природе нет организмов, синтезирующих стабильные аналоги переходного состояния, а иммунный ответ возникает и на аллогенные молекулы других

особей данного вида. Они, как и авторы теории иммунитета и другие исследователи, занимающиеся проблемой иммунитета, рассматривают и молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма как антигены и допускают возможность расщепления антителами и антигенами, не замечая, что: 1) антитела связываются с антигенами, как ферменты макрофагов связываются со структурными частями субстратов, образуя относительно устойчивые комплексы; 2) структурные аналоги субстратов нейтрализуются, обезвреживаются как не-свои, чужие ферментами макрофагов, расщепляющими молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма как свои субстраты, а антигены нейтрализуются (обезвреживаются) антителами; 3) ни рецепторы Т-лимфоцитов, ни антитела не могут разграничить молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы (ДС-участки молекул) как свои и не-свои, чужие, связываясь с теми и с другими как с антигенами; 4) рецепторы Т-лимфоцитов и антитела могут разграничить эти молекулы (ДС их участки) как свои и не-свои, чужие, только связываясь с ними как с субстратами ферментов и структурными аналогами субстратов, а это предполагает каталитичность антиген-реактивных их участков. Иначе невозможно объяснить, почему: 1) к иммунному ответу подключаются лимфоциты, генетически однородные с макрофагами; 2) 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 [2]

И нашли исследователи, пытающиеся доказать, что один и тот же антиген распознается рецепторами лимфоцитов разных клонов и рецепторы лимфоцитов каждого клона распознают антигены, распознаваемые рецепторами лимфоцитов других клонов. [19, 25, 27, 29] Не замечая, 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) лимфоциты с антиген-реактивными рецепторами появляются в организме как иммунный ответ на антигены, определяющие направление их специализации, а не до контакта с антигенами, в отсутствие антигенов; 3). Рецепторы лимфоцитов, являющихся в организме как иммунный ответ на разные антигены, различаются по антигенспецифичности. Они, надо полагать, приняли полипотентность функционально незрелых лимфоцитов, специализирующихся к антигенам, представляемым макрофагами и дендритными клетками в комплексе со своими Ia-белками (молекулами МНС II), за вырождение антигенспецифичности рецепторов лимфоцитов, антител.

Иммунная реакция, как и реакция фермента со структурным аналогом субстрата, не является строго специфичной. Реакция фермента со структурным ана-

логом субстрата не может быть строго специфичной по той причине, что структурный аналог субстрата не вполне комплементарен каталитическим группам фермента и в образующемся при этом комплексе не создаются условия, способствующие переносу заряда и разрыву в нем соответствующей химической связи, не появляются продукты реакции, покидающие фермент, и комплекс фермент-структурный аналог субстрата обретает относительно устойчивый характер. 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-свой, чужой. Структурные аналоги субстратов, обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие, и есть антигены. В организме нет других путей определения и обезвреживания инородных молекул (ДС-участков молекул), нарушающих его структурную и функциональную целостность как не-свои, чужие. И рецепторы Т-лимфоцитов, и антитела распознают как антигены только молекулы (ДС-участки молекул), определенные, обезвреженные и обезвреживаемые ферментами макрофагов как не-свои, чужие. Убедиться в этом могут исследователи, учитывающие, что: 1) к иммунному ответу подключаются лимфоциты, генетически однородные с макрофагами; 2) антигены как молекулы (ДС-участки молекул), нарушающие структурную и функциональную целостность организма, и обезвреживаемые как не-свои, чужие ферментами макрофагов, обеспечивающими утилизацию аналогичных молекул (ДС-участков молекул) отживших, погибших его клеток, расщепляя их как свои субстраты, и могут быть носителями иммунной информации и индукторами иммунного ответа; 3) индуцируя иммунный ответ, антигены связывают функционально макрофаги с лимфоцитами, врожденный иммунитет с адаптивным.

Исследователи, рассуждающие о вырождении антигенспецифичности рецепторов Т-лимфоцитов и антител, пытаются решить проблему иммунитета, оторвав функцию лимфоцитов от функции макрофагов, иммунный ответ (появление в организме лимфоцитов с антиген-реактивными рецепторами и антител) от антигенов. Судя по опубликованным статьям, они не интересовались ферментами как образованиями, разграничивающимися в макрофагах молекулы (ДС-участки молекул) собственных клеток организма и аналогичные инородные молекулы (ДС-участки молекул) как свои и не-свои, чужие, связываясь с ними как со своими субстратами и структурными аналогами субстратов, инактивирующими их как конкурентные ингибиторы. И не объясняют, что означает быть антигеном, почему на антигены возникает иммунный ответ и какое отношение имеет антиген-реактивность рецепторов Т-лимфоцитов и антител к ферментам, определяющим и обезвреживающим в макрофагах инородные молекулы (ДС-участки молекул) как не-свои, чужие-антигены.

Приходится признать: феномен вырождения антигенспецифичности рецепторов Т-лимфоцитов и антител, как и феномен иммунологической толерантности к антигенам, появились в иммунологии как следствие недомыслия, нежелания выяснить, что означает быть антигеном, почему к иммунному ответу подключаются лимфоциты, генетически однородные с макрофагами и чем определяется антиген-реактивность рецепторов

лимфоцитов и антител. Они отвлекают исследователей от проблемы своего и не-своего и исключают возможность ее решения, ибо и молекулы собственных клеток организма рассматриваются в них как антигены.■

Сефербеков Гаджи Аликулиевич – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ДГМУ, Россия, 367000, Махачкала. Тел.: 8 963 416 60 19.

Литература:

1. Бернет Ф.М. Клеточная иммунология. Пер. с англ. Мир. 1971; 542.
2. Вострикова И.А., Кимова И. В., Понаморенко Н.А. и др. Специфичность антителоопосредованного протеолиза основного белка миелина. При рассеянном склерозе: сайт-специфичность антител-протеаз. Аллергология и иммунология. 2006; 7: 413.
3. Генералов И.И., Кундер Е.В., Моисеева А.М. Абзимы (каталитические антитела), применение в медицине. Иммунология. 2009; 2: 123-128.
4. 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.
5. Казанский Д.Б. Природа аллогенного ответа. Медицинская иммунология 2005; 7 (5-6): 477-487.
6. Лернер Р.А., Трамонтано А. Антитела-катализаторы. В мире науки. 1988; 5: 6-35.
7. Лоценко В.А. Распознавание «своего» необходимая функция иммунной системы. Медицинская иммунология. 2004; 63 (5): 171-175.
8. Невинский Г.А., Камышкова Т.Г., Бунева В.Н. Природные каталитически активные антитела (абзимы) в норме и при патологии. Биохимия. 2000; 65 (1): 245-255.
9. Пинегин Б.В., Корсакова М.И. Алармины-эндогенные активаторы воспаления и врожденного иммунитета. Иммунология. 2010; 5: 224-235
10. Сенников С.В., Хонтакова Ю.И. Роль субпопуляций Т-клеток в индукции иммунологической толерантности. Иммунология. 2017; 18(4): 239-244.
11. Сефербеков Г.А. Проблема иммунитета как проблема своего и не-своего. Вестник ДГМА. 2013; 4(9): 24-34.
12. Сефербеков Г.А. Ферменты, антигены и антитела. Вестник ДГМА. 2014; 29 (11): 27-36.
13. Сефербеков Г.А. К вопросу о генезе так называемых аутоиммунных заболеваний. Вестник ДГМА. 2014; 4(13): 33-42.
14. Сефербеков Г.А. Антигены-носители иммунной информации и индукторы иммунного ответа. Уральский медицинский журнал. 2020; 3: 99-108.
15. Сучков С. В., Габибов А.Г.. Введение в медицинскую абзимологию: проблемы и перспективы. Вестник РАМН. 2005, 10, С. 44-53.
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; 136.
19. Cohen I.R., Hersberg 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 adapters M1and My D 88. J. Biol. chem. 2003; 278: 4143-53.
21. Iwasaki A., Medzhitov. R. Toll- like receptor control the adaptive immune response. Nature immunol. 2004; 5: 987-995
22. Janeway Ch. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Gold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989; 54: 1-13.
23. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. Ann. Rev. Immunol. 1994; 12: 991-1045.
24. Medzhitov R., Janeway Ch. Decoding the patterns of self and non self by the innate immune system. Science. 2002; 296: 298-300.
25. Mellor A.L., Munn D.H. Immune privilege are current theme in immunoregulation. Immunol. Rev. 2006; 213: 5-11.
26. Oppengein J.J., Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. Curr. Opin. Immunol. 2005; 17: 359-366.
27. Parnes O. From interception to incorporation degeneracy and promiscuous recognition as precursors of a paradigm shift in immunology. Mol. immune. 2004; 40: 985-991.
28. Pradeu T., Edgardo D.C. The self model and conception of Biological identity in Immunology Biol. and Phil., 2006; 21: (2): 235-252.
29. Secarz E.E., Maveracis E. Recognition and function a degenerative immune system. Mol. Immunol. 2004; 40: 1003-1008.
30. Schulz P., Lerner R., Benkovic S. Catalytic antibodies. Chem. Eng. News. 1990; 68: 26-40.

31. *Stephens D.B., Iverson B.L. Catalytic polyclonal antibodies. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993; 92: 1439-1444*
32. *Zinkernagel R.M., Doherty P. Restriction of in vitro*

T cell- mediated cytotoxicity in lymphocytic chorion meningitis within a syngeneic or semi-allogeneic system. Nature. 1974; 248: 701-702.