

АКАДЕМИЯ НАУК СССР  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ  
СОВРЕМЕННОЙ  
ИММУНОЛОГИИ**

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Ответственный редактор  
доктор медицинских наук *В. А. Козлов*



НОВОСИБИРСК  
«НАУКА»  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
1991

## ИММУННАЯ СИСТЕМА КАК ОРГАН АДАПТОГЕНЕЗА

*Институт клинической иммунологии СО АМН СССР,  
г. Новосибирск*

Способность к запоминанию структурной информации («иммунная память») является тем обязательным признаком, наличие которого позволяет отнести то или иное клеточное взаимодействие к области феноменов, изучаемых иммунологией. Отсюда следует, что одним из центральных вопросов теоретической иммунологии должен быть вопрос о том, какую — важную для организма — информацию запоминает иммунная система, каков смысл существования этой системы.

Несомненно, что развитие любых механизмов памяти должно определяться их приспособительной ценностью для организма. Запоминание какой-либо ситуации имеет смысл, поскольку при повторной встрече с такой же (или аналогичной) ситуацией организм способен отреагировать на нее с большей эффективностью, чем при первой встрече. Память о прошлом событии дает организму возможность быть внутренне подготовленным к реакции на подобное событие еще до того, как оно произойдет. На видовом (популяционном) уровне «запоминается» эффективность встречи определенного генотипа со средой существования и результат записывается в генетической памяти популяции в виде частот определенных аллелей. Наряду с эволюционным процессом адаптации видов и популяций к среде их существования живые организмы способны и к адаптациям на уровне индивидов. Индивидуальные механизмы адаптации позволяют организмам приспособляться и к таким факторам среды, длительность действия которых не превышает длительности жизни отдельного индивида и которые могут многократно менять свою величину в течение индивидуальной жизни. Необходимо подчеркнуть, что хотя способность организма к индивидуальным адаптациям, целесообразность адаптационных механизмов отработаны на популяционно-видовом уровне и закреплены в генотипе (как часть генетической памяти), тем не менее непосредственные процессы адаптации происходят в этом случае на уровне отдельного организма и являются ответом на факторы среды, в которую попадает именно этот, конкретный индивид.

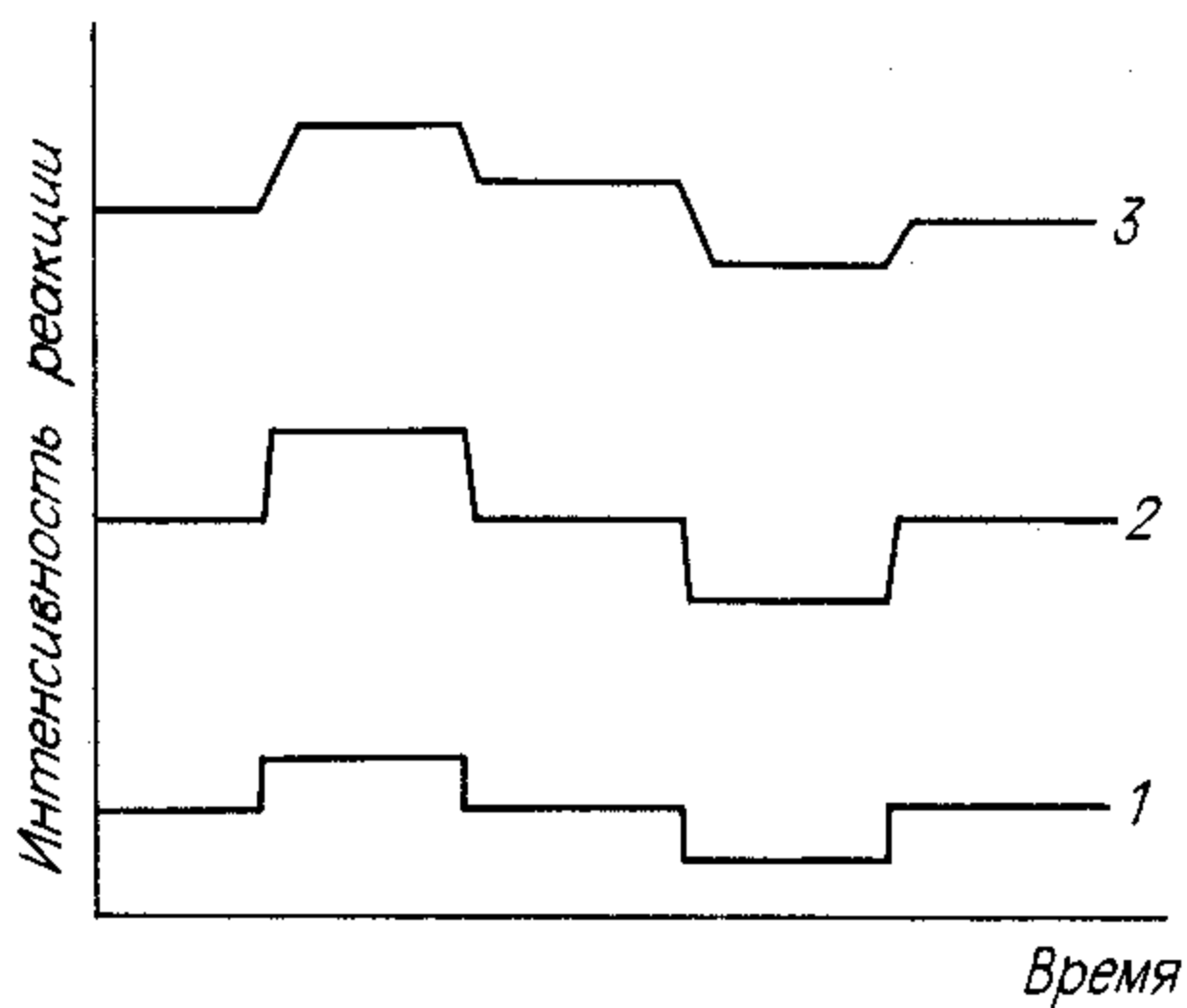
С точки зрения участия феномена памяти в процессах индивидуальной адаптации все адаптивные реакции можно разделить на два типа: физиологические адаптации и адаптивные модификации (по терминологии И. И. Шмальгаузена [5]). Примером реакции первого типа может служить изменение величины зрачка в ответ на изменение интенсивности освещения. Реакции по типу физиологических адаптаций характеризуются следующими характеристиками: 1) величина адаптивного признака изменяется непосредственно вслед за изменением фактора, к которому происходит

адаптация, так что переходный период относительно краток; 2) адаптация не связана, как правило, с образованием новых морфологических структур (или их исчезновением), а обеспечивается изменением уровня функционирования стабильно существующих структурных образований; 3) на любом временном отрезке величина адаптивного признака является функцией от действующего в данный момент фактора среды и не зависит от состояния среды в предыдущие отрезки времени, т. е. адаптивная реакция не обладает памятью.

Второй тип индивидуальных адаптивных реакций — **адаптивные модификации** — характеризуется противоположными свойствами: 1) относительно медленное изменение величины адаптивного признака в ответ на изменение среды; 2) адаптация обеспечивается преобразованием морфологических структур; 3) зависимость величины адаптивного признака от предшествующих состояний среды и, соответственно от реакций на нее адаптивной системы, т. е. способность к запоминанию происходящего адаптационного процесса и его результата. Хорошим примером адаптивной модификации может служить адаптация к длительной физической нагрузке. Возникающие в результате действия физической нагрузки приспособительные изменения не только создают состояние адаптированности в период действия нагрузки, но и могут сохраняться в течение длительного времени после того, как фактор, вызвавший адаптацию (физическая нагрузка), перестает действовать. Конечно, у спортсмена, прекратившего активные занятия спортом, снижается способность переносить высокую физическую нагрузку, но все же в течение многих лет после этого он существенно отличается по многим морфологическим и функциональным параметрам от человека, **никогда** не испытывавшего действия повышенных физических нагрузок.

**Именно этот момент** — длительное существование в организме структурных изменений после окончания действия вызвавшего их фактора — является важнейшим отличием адаптивных модификаций от других типов приспособительных реакций (рис. 1). Видно, что, когда приспособление идет по типу адаптивной модификации, возвращение к исходному уровню среды, вызвавшего адаптацию, хотя и сопровождается изменением величины адаптивного признака в том же направлении, но он не возвращается в исходное положение, а стабилизируется на некоем промежуточном уровне. Таким образом, система, реагирующая по типу адаптивной модификации, не только реагирует на актуальное состояние среды, но и учитывает («помнит») состояние среды в прошлом.

**Ясно, что физиологические адаптации** представляют собой более совершенный (по сравнению с адаптивными модификациями) тип индивидуальной адаптации — в каждый момент времени реакция адекватна действию среднего фактора и столь же адекватно изменяется параллельно изменениям фактора. Но в тех случаях, когда адаптация не может быть достигнута изменением функциональной активности предсуществующих структур, а требует струк-



*Рис. 1.* Два типа адаптивных реакций: физиологическая адаптация и адаптивная модификация.

Изменения: 1 — среднего фактора, вызывающего адаптацию; 2 — адаптивного признака по типу физиологической адаптации; 3 — адаптивного признака по типу адаптивной модификации.

турных преобразований системы, которые должны сопровождаться увеличением (или уменьшением) количества определенных типов клеток, изменением соотношений между различными типами клеток, гиперплазией тканей и органов и т. д., неизбежно возникает переходный период (от начала действия измененного фактора до окончания структурных преобразований, обеспечивающих адаптацию), в течение которого система остается неадаптированной. В таких условиях выгодно, чтобы адаптация к актуальному значению среднего фактора начиналась с такого состояния системы, которое было бы адаптировано к среднему (для данного индивида на данном отрезке времени) значению фактора, поскольку это укорачивало бы среднюю продолжительность переходного периода в процессе адаптации и, следовательно, увеличивало бы общую адаптированность организма. Но для этого необходимо, чтобы система обладала способностью для определения этого среднего состояния, и значит, адаптивная система должна обладать памятью. Таким образом, приспособление по типу адаптивной модификации (т. е. адаптация с памятью) может быть эволюционно выгодно в ситуациях, когда адаптация требует структурных перестроек системы.

При рассмотрении адаптивных систем с памятью (адаптивных модификаций) возникает важный вопрос о факторах, регулирующих величину адаптивного признака в этом случае. Такого вопроса не возникает в отношении физиологических адаптаций, здесь величина адаптивного признака изменяется в пределах нормы реакции, определяемой генотипом индивида, и в каждый отрезок времени определяется фактором среды, который и является основным регулятором. (Разумеется, на эту регуляцию могут накладываться регулирующие влияния со стороны других систем организма.) В случае адаптивной модификации величина адаптивного признака не может полностью определяться ни генотипом — поскольку генотип позволяет существовать любой величине признака в пределах соответствующей нормы реакции, ни фактором среды — поскольку одной и той же величине фактора соответствуют различные значения адаптивного признака (см. рис. 1). Можно было бы предположить, что фактором, удерживающим адаптивный признак

от возвращения на исходный уровень после того, как возвращается на исходный уровень фактор среды, вызвавший изменение адаптивного признака, является простая инерционность адаптивной системы, обусловленная тем, что образовавшиеся при адаптации структуры обладают достаточно длительным сроком жизни и продолжают существовать и после исчезновения силы, вызвавшей их образование. Однако такое предположение наталкивается на следующие возражения: 1) за счет повышения жесткости структурных элементов может быть увеличено время релаксации системы, но в конечном счете система должна вернуться к уровню, определяемому состоянием среды, и подобным образом нельзя объяснить фиксирование признака на другом, отличном от него уровне; 2) повышение жесткости увеличивает время релаксации системы и, следовательно, длительность переходного периода, но это противоречит самой цели адаптивной модификации, которая состоит в укорочении этого периода. Следовательно, на вопрос о том, каким образом адаптивная система запоминает и помнит уже прошедшее изменение среды и переводит адаптивный признак на другой фиксированный уровень, возможен лишь один ответ: существование адаптивных модификаций должно обеспечиваться специальной системой, которая непосредственно не участвует в процессе адаптации, но которая может запоминать структурный результат этого процесса.

Предлагаемая в настоящей работе гипотеза состоит в следующем:

*Для всех адаптивных модификаций существует одна система, которая запоминает структурные изменения, возникающие в процессе адаптации; у многоклеточных животных эту роль играет иммунная система, исходная и важнейшая функция которой — обеспечение возможности существования адаптивных модификаций.*

Эта гипотеза позволяет ответить (в общей, абстрактной форме) на два сформулированных выше вопроса: «Что является предметом иммунологической памяти?» и «Какая система обеспечивает память в приспособительных реакциях, протекающих по типу адаптивных модификаций?» В рамках данной гипотезы эти вопросы «комплементарны» друг другу: в первом вопросе содержится ответ на другой вопрос и наоборот. В то же время принятие этой гипотезы дает возможность с принципиально новой точки зрения рассмотреть основные иммунологические феномены и сформулировать нетривиальные выводы в области теоретической иммунологии.

Для более конкретного обсуждения проблемы воспользуемся простейшей моделью примитивной иммунной системы, сформированной так, чтобы она, несмотря на свою примитивность и упрощенность, обладала свойством запоминания структурных изменений и обеспечения адаптивных модификаций. Модель базируется на следующих предпосылках:

1. Все клетки гипотетического многоклеточного организма делятся на два типа: R-клетки, реагирующие на изменения внешней среды увеличением (или уменьшением) соответствующей клеточ-

ной популяции ( $R_1$ ,  $R_2$  и т. д.), благодаря чему осуществляется приспособление к среде, и М-клетки (запоминающие клетки, примитивные иммунокомпетентные клетки), находящиеся во внутренней среде организма и неспособные непосредственно реагировать изменением скорости пролиферации на специфические сигналы внешней среды.

2. R-клетки неподвижны и не могут контактировать друг с другом (кроме соседних клеток); М-клетки подвижны и случайным образом контактируют с R-клетками и друг с другом.

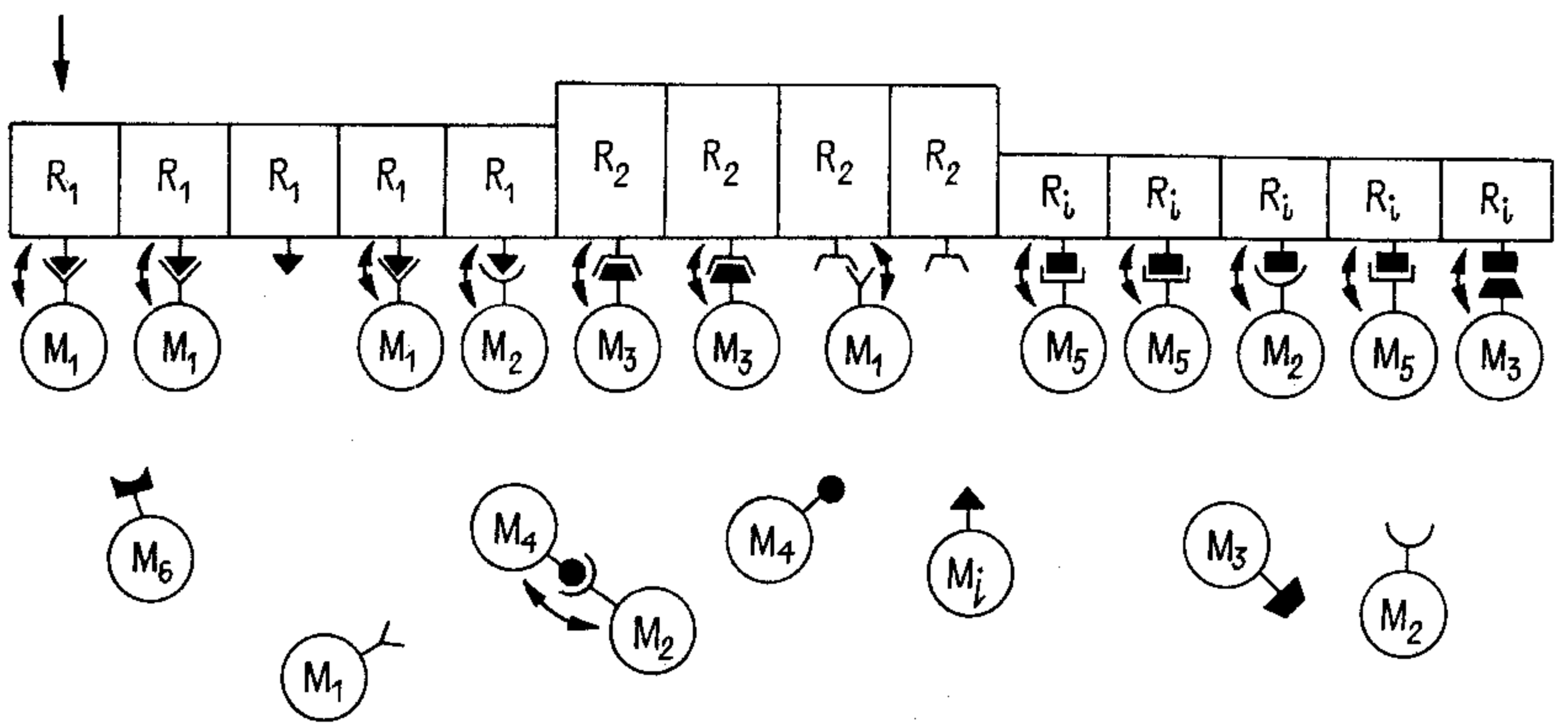
3. Как R-, так и М-клетки имеют на своей поверхности молекулярные структуры, называемые здесь «липкими молекулами». «Липкой молекулой» может быть любая структура, способная образовывать временные комплексы (ассоциации) с другими аналогичными структурами. Прочность ассоциации двух таких структур определяется комплементарностью их «липких» участков (эпитопов), соотношением их зарядов и т. п. Каждый клон R- и М-клеток обладает специфическими «липкими молекулами» и, вследствие этого, хотя любая R-клетка может образовывать комплекс с любой М-клеткой, но вероятность образования такого комплекса и прочность ассоциации (средняя продолжительность существования комплекса) могут иметь любую величину — от нулевой до максимальной — в зависимости от степени комплементарности контактирующих «липких молекул».

4. «Липкие молекулы» R- и М-клеток таким образом связаны с аппаратом, запускающим клеточную пролиферацию, что «слипание» клеток (образование комплекса) сопровождается пролиферативным сигналом для обеих «слипшихся» клеток, если они способны к делению.

Для М-клеток сигналы, поступающие через «липкие молекулы», являются единственным типом стимулов, которые побуждают способные размножаться клетки к делению. Поэтому скорость размножения М-клеток полностью определяется тем, как часто данная популяция М-клеток образует комплексы с другими клетками, т. е. тем, какова вероятность встречи с клетками, способными образовывать комплекс, и каковы константы диссоциации (прочность) образующихся комплексов. Для R-клеток скорость пролиферации определяется как сигналами, поступающими через «липкие молекулы» (контактами с М-клетками), так и сигналами, поступающими из внешней среды и вызывающими адаптивные изменения пролиферации.

Система, основанная на вышеизложенных предпосылках, показана схематически (рис. 2).

Проанализируем поведение данной системы при воздействии факторов среды, вызывающих адаптивные реакции, которые сопровождаются размножением определенного типа R-клеток. Предположим, что в момент времени  $t_0$  (рис. 3) система находится в состоянии равновесия, т. е. система адаптирована к данному состоянию среды и размеры клеточных популяций  $R_1$ ,  $R_2$  и т. д. достаточны для такой адаптации. В свою очередь R-клетки, взаимодействуя



↑, Y, T и т.д. — Типы „липких молекул”

⇌ Проллиферативные сигналы

Рис. 2. Схема контактных взаимодействий R- и M-клеток и их влияние на пролиферацию.

благодаря «липким» контактам с соответствующими популяциями M-клеток, поддерживают их размножение на определенном уровне. В состоянии динамического равновесия скорость пролиферации какой-либо популяции R-клеток (предположим  $R_1$ ) определяется суммарной стимуляцией со стороны фактора и со стороны M-клеток и уравновешивается отмиранием клеток. То же верно и для популяции M-клеток ( $M_1$ , если ограничиться только популяцией, наиболее тесно контактирующей с  $R_1$ ), отличие лишь в том, что единственным пролиферативным стимулом для M-клеток является стимуляция через «липкие молекулы». Если теперь (см. рис. 3, момент  $t_1$ ) увеличится интенсивность фактора, вызывающего адаптивную реакцию в виде размножения  $R_1$ -клеток, количество  $R_1$ -клеток возрастет, что будет иметь следствием увеличение стимуляции  $M_1$  со стороны  $R_1$ , приводящее к пролиферации  $M_1$ -популяции. К моменту  $t_2$  установится новое равновесие при повышенных уровнях как  $R_1$ -, так и  $M_1$ -клеток. При возвращении фактора к исходному уровню (см. рис. 3, момент  $t_3$ ) стимуляция  $R_1$ -клеток со стороны этого фактора равна стимуляции в момент  $t_0$ , но со стороны имеющихся в большем количестве  $M_1$ -клеток стимуляция больше, чем в момент  $t_0$ , поэтому, снижаясь, количество  $R_1$  не дойдет до уровня, наблюдаемого в момент  $t_0$ , а остановится на некотором промежуточном (между  $t_0$  и  $t_2$ ) уровне. Аналогично этому произойдет и снижение до промежуточного уровня количества  $M_1$ -клеток, после чего установится новое равновесное состояние.

Таким образом, мы видим, что подобного рода системы клеточного взаимодействия способны обеспечить адаптации типа адаптивных модификаций. При этом иммунная система (в нашей модели система подвижных M-клеток) оказывает регулирующее влияние на размножение других клеточных популяций (соматических клеток), что считается в настоящее время одной из функций иммунной системы и подтверждается рядом экспериментальных данных [1, 4]. Более того, в литературе [3] уже высказывалось предполо-

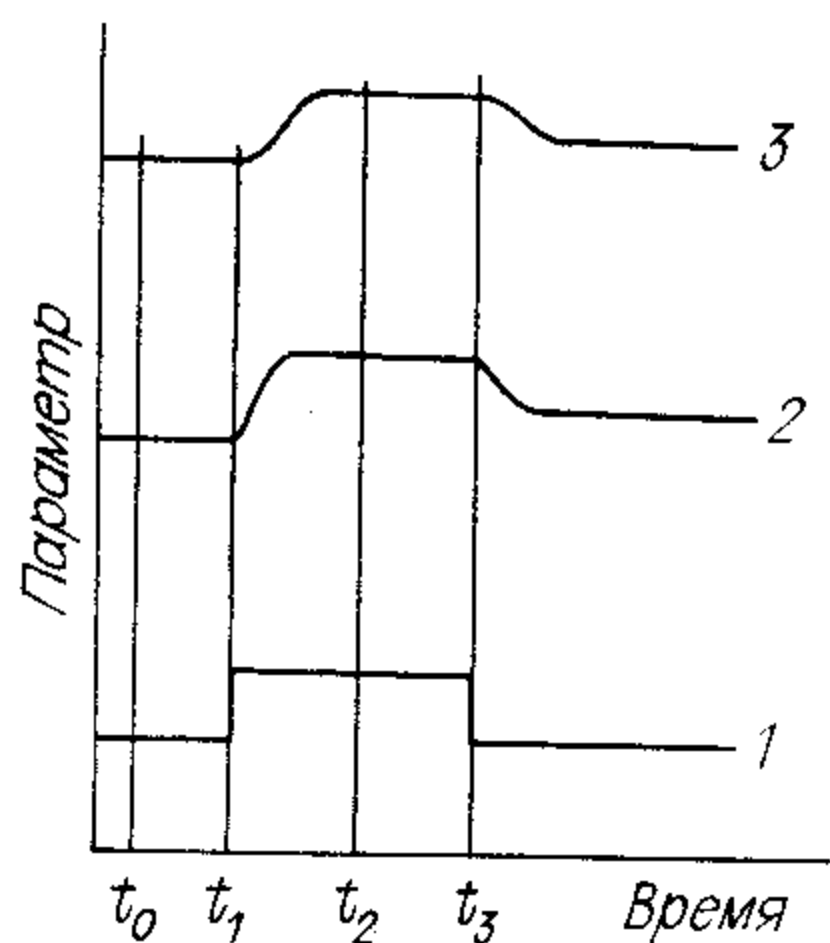


Рис. 3. Динамика популяций  $R_1$  и  $M_1$  в процессе возникновения адаптивной модификации (пояснения в тексте).

1 — интенсивность фактора среды; 2 — количество  $R_1$ -клеток; 3 — количество  $M_1$ -клеток.

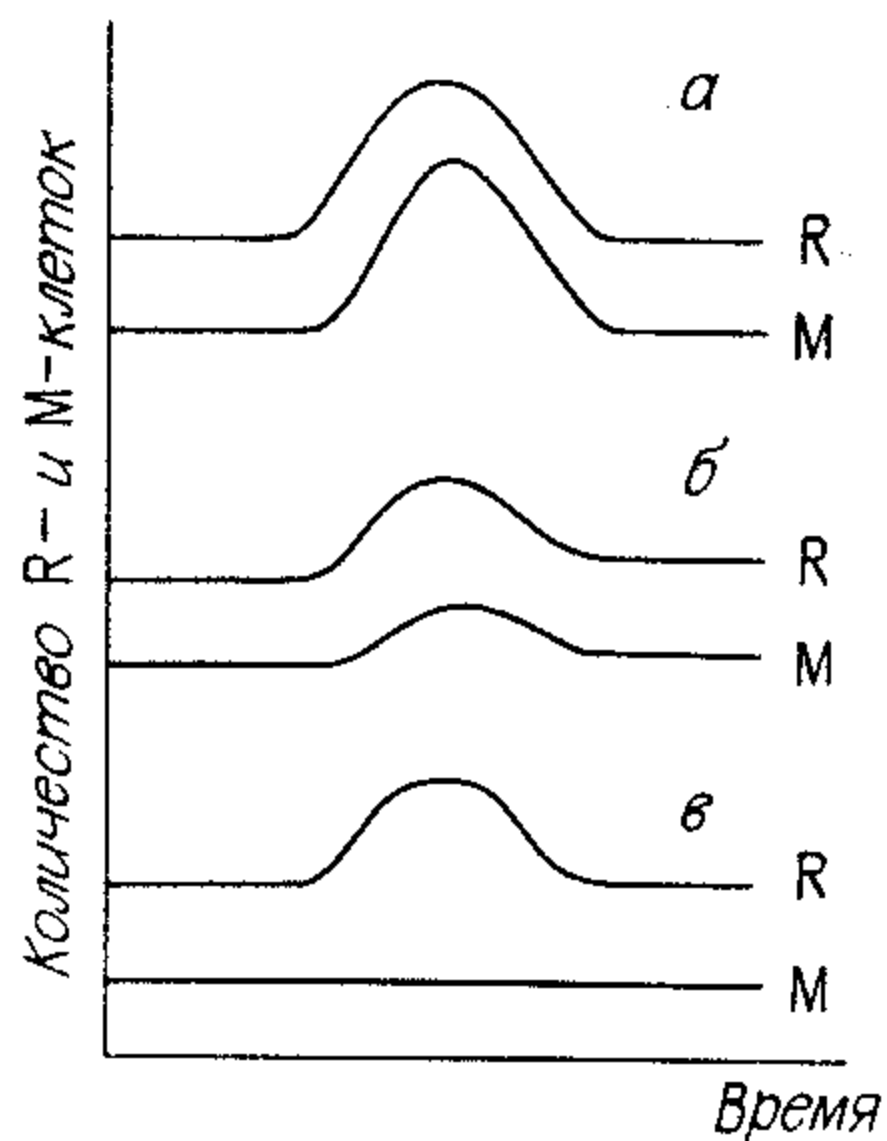


Рис. 4. Схема, изображающая различные положения адаптивной системы на оси пластичность — упругость. а — абсолютная пластичность; б — упругая пластичность (система с памятью); в — абсолютная упругость.

жение, что такая регуляция основана на взаимном стимулирующем воздействии соматических и иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов) на пролиферацию друг друга.

Из рассмотренной выше модели следует, что дополнение реагирующей системы (R-клеток) специальной запоминающей системой (M-клетками) позволяет целостной адаптивной системе (а точнее, всему организму, состоящему из таких систем) приобрести свойство упругой пластичности. Наглядно это можно представить себе в виде некоего тела, испытывающего деформации под действием внешних сил, которое, с одной стороны, обладает упругостью, т. е. способностью возвращаться в исходное состояние после деформации, а с другой — пластичностью, т. е. способностью сохранять определенную остаточную деформацию. При этом меняя параметры M-клеток, можно варьировать выраженность этих свойств: от абсолютной пластичности (M-система перестает оказывать сопротивление R-системе и воспроизводит любую ее деформацию) до абсолютной упругости (M-система не деформируется вслед за R-системой и постоянно возвращает ее к исходному уровню) (рис. 4). В граничных положениях (абсолютной пластичности или упругости) целостная система не обладает памятью: в первом случае (рис. 4,а) она все «запоминает», но не «помнит» ничего из прошлого, во втором (рис. 4,в) — она ничего не «запоминает», а «помнит» лишь то состояние, в котором находится. В промежуточных положениях (рис. 4,б) она в большей или меньшей степени способна и запоминать текущий момент, и помнить прошлое, т. е. обладает реальной памятью. Таким образом, организм может через свои регулирующие системы (например, эндокринную) изменять параметры взаимодействия R- и M-клеток и благодаря этому выбирать наиболее выгодную общую стратегию адаптации. В частности, в период роста и бурных морфогенетических перестроек, по-видимому, более



выгодна повышенная пластичность адаптивных систем, а после окончания этого периода параметры М-системы могут быть сдвинуты в сторону большей упругости.

Описанная модель была построена таким образом, чтобы обеспечить существование адаптивных систем с памятью. В то же время наличие в ней способности запоминать структурные изменения приводит к тому, что модель обладает «чисто иммунологическими» свойствами. Даже такая предельно упрощенная модель способна отличать «свое» от «чужого» и реагировать по типу первичного и вторичного иммунного ответа.

Рассмотрим, что произойдет, если в систему, образованную R- и М-клетками и находящуюся в равновесии, попадает «антиген», т. е. вещество, молекулы которого содержат «липкие» участки, способные образовывать комплексы с «липкими молекулами» М-клеток. Если антиген «чужероден», т. е. среди «липких молекул» данного организма нет таких, которые достаточно полно совпадали бы с «липким» участком антигена, то М-клетки, способные связывать этот антиген с высоким сродством, находятся в организме в незначительном количестве, так как до сих пор они слабо образовывали комплексы с клетками организма (из-за низкого сродства к ним) и, следовательно, получали мало стимулов к размножению. После введения антигена эти клетки начинают пролиферировать (конечно, увеличивается пролиферация и других клонов М-клеток, но преимущество имеют клетки с высоким сродством к антигену), т. е. возникает первичный иммунный ответ. После исчезновения антигена из организма реагировавшие с ним М-клетки находятся в увеличенном количестве и, хотя они слабо взаимодействуют с клетками организма, все же они начинают образовывать комплексы и несколько вытесняют М-клетки, высокоспецифичные к клеткам организма. Например,  $M_6$  (см. рис. 2) как бы «расталкивают»  $M_3$  и  $M_5$  и начинают связываться с  $R_2$  и  $R_1$  чаще, чем до введения антигена, и, следовательно, получают бóльшую стимуляцию. Благодаря этому устанавливается новое равновесие, при котором уровень  $M_6$ , специфичных к антигену, сохраняется повышенным и в отсутствие антигена: система запомнила антигенное воздействие. Теперь, если антиген вновь попадает в организм, он столкнется с бóльшим количеством специфических М-клеток и реакция на него будет выше и специфичнее, т. е. ответ пойдет по типу вторичного иммунного ответа.

При попадании в организм «своего» антигена, т. е. такого; «липкий» участок (эпитоп) которого уже присутствует в организме, он будет практически полностью связан специфическими М-клетками, имеющимися в организме в большом количестве. Поскольку количество вводимого извне антигена мало по сравнению с уже имеющимся в организме, стимуляция клон М-клеток изменится незначительно и, следовательно, иммунный ответ практически не пойдет.

Предлагаемая гипотетическая схема функционирования иммунной системы не противоречит основным теоретическим концепциям

современной иммунологии — клонально-селективной теории Бернета и сетевой теории Ерне. В ней сохраняют свое значение такие понятия, как «клон иммунокомпетентных клеток», «клональный отбор», «распознавание своего и чужого», «сетевое взаимодействие», а существование «сети» прямо вытекает из постулируемого гипотезой наличия «липких молекул» на М-клетках. В то же время новый взгляд на цель и смысл существования иммунной системы позволяет с принципиально другой точки зрения рассмотреть основные иммунологические феномены и сделать следующие оригинальные выводы.

1. Понятия «антиген» и «антитело» симметричны, поскольку, будет ли данный «липкий» участок (эпитоп) играть роль антигена или антитела, зависит от контекста (именно поэтому в гипотезе используется нейтральный термин — «липкость»). Верность такого взгляда подтверждается тем фактом, что иммунный ответ может быть вызван введением как антигена, так и антител [2].

2. Не существует «специфического» взаимодействия антигена с антителом (аналогичного взаимодействию лиганда с его специфическим рецептором). В принципе, любая «липкая молекула» может образовать комплекс с любой другой молекулой, но вероятность образования комплекса и его прочность различны у разных пар молекул и распределены непрерывно от нулевой до максимальной степени. Поэтому граница между «неспецифическим» и «специфическим» может быть проведена в любой точке этого ряда. Иммунная система может функционировать на любом уровне специфичности, однако для более тонкого и отдельного воздействия на R-клетки необходима высокая специфичность, что само собой достигается увеличением разнообразия «липких молекул».

3. Аналогично «специфичности» «свое» не отделено от «чужого» резкой гранью, и степень «чуждости» определяется суммарным отличием данного антигена от всех имеющихся в организме антигенов (здесь играют роль как структурное подобие с каждым из «своих» антигенов, так и их количества в организме).

4. Существуют сетевые взаимодействия, но в отличие от теории Ерне, во-первых, сеть включает в себя не только иммунокомпетентные (М), но и контактирующие с ними соматические (R) клетки; во-вторых, взаимодействуют не только идиотипический клон с соответствующим антиидиотипическим клоном, но все М- и R-клоны прямо или опосредованно взаимодействуют друг с другом, хотя главную роль играют, конечно, высокоспецифические связи.

5. Иммунная память не локализована в особых «клетках памяти», а как бы «разлита» по всей включающей М- и R-клетки сети, хотя и очень неравномерно (со «сгущениями» в отдельных узлах сети), и процесс запоминания заключается в изменении количественных соотношений между клонами после антигенного воздействия. Чем больше разнообразие «липких молекул», тем ограниченнее число М- и R-клонов, вносящих реальный вклад в запоминание данного антигена.

6. К иммунологической реакции должно приводить не только введение антигена, но и, напротив, удаление (или резкое снижение количества) одного из имеющихся в организме антигенов.

7. Любое иммуномодулирующее воздействие не только изменяет функционирование иммунной системы, но и влияет на всю систему адаптаций организма, сопровождающихся структурными перестройками. Возможно, что именно это является основой тесной связи между иммунной и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системами.

Понимание иммунной системы как запоминающей системы, функцией которой является обеспечение возможности индивидуальных адаптивных модификаций, не отрицает того, что у иммунной системы имеются и другие, очень важные для организма, функции, такие как борьба с инфекционными агентами или функция иммунного надзора, но в эволюционном плане они могут рассматриваться как надстройки на уже сформированной эволюцией и функционирующей иммунной системе.

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что описанная выше модель предельно упрощена и не может адекватно моделировать иммунную систему позвоночных, такая модель, несомненно, должна учитывать, по крайней мере, деление иммунокомпетентных клеток на три типа: макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Поэтому данную гипотезу следует рассматривать только как изложение основных принципов, на которых — после значительной дальнейшей разработки — может быть построена более близкая к реальности модель иммунной системы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаева А. Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М.: Медицина, 1985. — 256 с.
2. Бона К. А., Пернис Б. // Иммунология: В 3 т. — М.: Мир, 1988. — Т. 2. — С. 425—447.
3. Донцов В. И. // Успехи соврем. биологии. — 1986. — Т. 101, № 1. — С. 18—29.
4. Краскина Н. А., Бляхер М. С., Вегер Е. М. и др. // Иммунология. — 1987. — № 5. — С. 39—42.
5. Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. — М.: Наука, 1968. — 451 с.