

Экспериментальная и профилактическая медицина

УДК 612.017.1

О некоторых философских аспектах иммунологии**Ю.Т. Алексанян**

*Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний
МЗ Республики Армения
0096, Ереван, ул. Д. Маляна, 37*

Ключевые слова: иммунология, философия, иммунный ответ

Генетика – фундамент **новой иммунологии**. Как отмечает Р.В.Петров, важнейшие достижения в области генетики являются основополагающими и для развития современной иммунологии [10]. По уровню развития генетики и иммунологии можно судить об уровне развития медицины в данной стране. Учитывая близость этих двух дисциплин, все чаще говорится не об иммунологических, а об иммуногенетических законах. Фундаментальные достижения в генетике и иммунологии обуславливают общий прогресс во всем комплексе медико-биологических наук. После основания науки иммунология считалось, что задачи иммунологии ограничиваются исследованиями иммунитета к возбудителям инфекционных болезней. Теперь же охрана организма от инфекционных болезней рассматривается в качестве лишь части деятельности иммунной системы. В области новой иммунологии, которую не надо делить на инфекционную и неинфекционную, по новому осмысливаются цель и задачи иммунологии, формулируются основные направления научных исследований.

Первое важнейшее теоретическое обобщение в новой иммунологии – понятие об **основной функции иммунной системы**. Из окружающей среды в организм человека проникают факторы инфекционной природы (бактерии, вирусы, паразиты). В организм человека могут поступать и факторы неинфекционной природы – пыльца растений, чужеродная ткань при трансплантации органов и тканей, чужеродная сыворотка при иммунотерапии и т.д. Но биологически “чужеродное” возникает в организме не только в результате поступления различных факторов из окружающей среды. В организме человека в результате постоянно протекающего мутационного процесса в популяциях соматических клеток образуются клетки с измененной наследственностью и если бы в организме не существовала система, способная распознать и уничтожить биологически “чужеродное”, то жизнедеятельность организма была бы невозможной. Однако иммунная

система ответственна за поддержание целостности организма не только от поступающих из окружающей среды биологически чужеродных веществ или живых тел инфекционной или неинфекционной природы, но и от постоянно возникающих вследствие мутационного процесса в самом организме соматических клеток с изменившимися наследственными свойствами. Иммунная система обеспечивает жизнедеятельность организма, распознавая и уничтожая ежедневно возникающие в организме миллионы клеток с измененной наследственностью, среди которых и опухолевые клетки, и клетки, которые могут вырабатывать аутоантитела. Отличить “свое” от “чужого”, сохраняя морфологическую и функциональную целостность организма, постоянство его внутренней среды – вот основная функция иммунитета. Имеется точка зрения, согласно которой опухолевые клетки образуются во всех организмах, однако благодаря деятельности иммунной системы они распознаются и уничтожаются, а если иммунная система подавлена и свою функцию выполняет в недостаточной мере, то образовавшиеся опухолевые клетки не уничтожаются и, беспрепятственно размножаясь, формируют опухоль. Следовательно, важнейшая функция иммунной системы – распознавание “своего” и “чужого”. К “своему” проявляется толерантность, к “чужому” – иммунный ответ. Эта способность организма формируется в процессе эмбриогенеза и сохраняется в течение всего процесса онтогенеза. Обобщая изложенное, можно отметить, что генеральная функция иммунной системы – **охрана морфофункциональной целостности организма**, обеспечение постоянства его внутренней среды. **Поэтому проблема целостности организма и его единства с внешней средой является одной из важнейших философских и методологических проблем новой иммунологии.**

Второе важнейшее теоретическое обобщение в новой иммунологии – **генетический контроль иммунного ответа**. И в этой области исследований актуальные направления – гены иммунного ответа, конкретность иммунного ответа и его фенотипическая коррекция.

Третье важнейшее теоретическое обобщение в новой иммунологии – **взаимодействие иммунокомпетентных клеток при формировании гуморального иммунного ответа**, оценка Т-системы и В-системы иммунитета. Открытие клеточных коопераций позволило разработать избирательные подходы к процессу регуляции иммунного ответа.

Современная иммунология стала одной из важнейших медико-биологических наук. Однако необходимо отметить, что никакая из этих наук, кроме, по-видимому, генетики, не может сравниться с иммунологией по скорости внедрения в практику важнейших фундаментальных достижений. Это показатель **связи теории с практикой**. Список внедрений важнейших достижений иммунологии в практическое здравоохранение является довольно впечатляющим (создание вакцин против различных инфекций, прикладные аспекты использования изоантигенов эритроцитов

человека, иммунопрофилактика резус-конфликтной беременности, пересадка органов и тканей, иммунодиагностика опухолей, применение высокочувствительных иммунологических методов для определения в организме незначительных концентраций гормонов, использование моноклональных антител для получения высокоочищенных и концентрированных препаратов человеческого инсулина и других физиологически активных соединений и т.д.). В центре прикладных исследований продолжает оставаться создание эффективных вакцин против различных возбудителей инфекционных болезней. Проблемы практической медицины (трансплантация органов и тканей, онкология, иммунодефициты, патология беременных и т.д.) стимулируют развитие иммунологии. Главное, чтобы экспериментально-теоретические разработки преследовали актуальные цели и были абсолютно достоверными. В этом случае они обязательно за очень короткий период времени внедрятся бы в жизнь. В **методологическом аспекте** целесообразно глубже рассмотреть вопрос о фундаментальных и прикладных разработках. Если заниматься лишь прикладными исследованиями, исходя из соображения, что они могут дать реальные результаты, а фундаментальные – неизвестно когда и дадут ли вообще интересные результаты, то может наступить момент для констатации нецелесообразности дальнейших усилий по разработкам определенных прикладных задач. Для решения задачи могут понадобиться новые подходы, встанет необходимость разработок фундаментальных проблем. К примеру, открытие групп крови К. Ландштейнером. Эритроциты одних людей склеивались сывороткой других лиц. Казалось, к прикладным разработкам это никакого отношения не имеет. Однако несколько лет спустя на основе учения о группах крови развернулись обширные прикладные разработки – переливание крови, всевозможные аспекты в области судебной медицины – выяснение спорного отцовства, материнства, идентификация личности, иммунопрофилактика резус-конфликтной беременности и т.д. Да, не все фундаментальные разработки дают результаты, но те несколько процентов затраченных денег дают такой выход перспективной научной продукции, который многократно перекрывает все расходы.

Иммунология претерпевает бурное развитие и, казалось бы, устоявшиеся представления быстро устаревают. В этой связи отмечается, что парадоксы – это узловые центры и вехи развития всякой науки, а парадигмы – устоявшиеся, привычные положения [4]. **Развитие всякой науки происходит от одного парадокса (который со временем становится парадигмой) к следующему.** Без разгадки парадоксов не может быть смены парадигм. Следовательно, развитие науки сводится к полному выяснению парадоксов. К примеру, иммунологическая реакция возникает только против “своего”, связанного с “чужим”. Это теория двойного распознавания. А ведь раньше считалось, что иммунный ответ осуществ-

ляется на биологически “чужеродное”. На основании выполненных в течение ряда лет исследований в области современной иммунологии накоплена в большом количестве информация о выяснении механизмов функционирования иммунной системы. Из важнейших достижений можно отметить выяснение молекулярно-клеточных механизмов иммунологического распознавания, обнаружение генов, ответственных за биосинтез антител, открытие закономерностей взаимодействия иммунокомпетентных клеток и т.д. Для результативного изучения фундаментальных областей иммунологии весьма большое значение имеет применение методов и идей молекулярно-клеточной биологии, генетики, биохимии. В свою очередь, приобретенные в области молекулярной и клеточной иммунологии успехи являются одними из важнейших достижений физико-химической биологии и биотехнологии. Важнейшее достижение последнего периода – получение моноклональных антител путем клеточной инженерии. Такие антитела получили чрезвычайно широкое применение в различных областях современной биологии и медицины.

Важный аспект в любой науке – пропаганда научных достижений и иммунология, конечно, не может быть исключением. По мысли Л.Н.Толстого **“Величайшие истины – самые простые”**. Необходимо уметь просто излагать сложные вещи, использовать простые, доступные всем термины, слова. Было бы прекрасно, если бы блестящий экспериментатор оказался бы и ярким пропагандистом науки.

Иммунная система – открытая система и она обладает способностью к ауторегуляции, однако, следует иметь в виду, что любое воздействие на иммунную систему приводит к воздействию на всю систему в целом и к соответствующим перестройкам, так как все части иммунной системы связаны в единое целое посредством различных клеточных коопераций и биологически активных соединений. В этом аспекте весьма важны взаимоотношения между иммунной, нервной и эндокринной системами и продукция физиологически активных соединений нервными и иммунокомпетентными клетками. Иммунная система принимает самое активное участие в процессе саморегуляции организма. В этом плане следует проработать аналитические и синтетические подходы к возможно более глубокому пониманию сущности саморегуляции организма и, в частности, с точки зрения иммунологии.

Понятия “части” и “целого” и их соотношение относятся к актуальным философским проблемам медицины, а, следовательно, и иммунологии, являющейся одной из важнейших медико-биологических наук. Организм, конечно, состоит из органов, тканей, клеток, молекул, но механическая сумма указанных составных частей еще не отражает целостность организма. Ибо целостный организм характеризуется качественной спецификой, познаваемой с позиций не механицизма, а диалектического материализма. С точки зрения рассматриваемой философской категории

иммунная система организма – это “целое”, которое включает в себя такие “части”, как тимус, лимфоидная ткань, антителообразующие клетки, молекулы иммуноглобулинов. Под категорией целого понимается морфо-функциональная система, включающая взаимодействующие составные части. В результате этого процесса свойства частей преобразуются и целое как количественно, так и качественно отличается от составных частей. Целое представляет собой материальное проявление взаимоотношений составных частей. В аспекте иммунной системы следует углубить понимание регуляции целого и частей.

Для понимания методологических вопросов формирования и функционирования иммунной системы организма представляет значительный интерес изучение проблемы эволюции иммунитета в сравнительно-историческом аспекте [3]. Как отмечает автор, главные вопросы эволюционной иммунологии – появление антигенраспознающих рецепторов и выяснение путей эволюционного происхождения лимфоцитов. Имеется фундаментальный вопрос – роль иммунитета в прогрессивном эволюционном развитии жизни, в эволюции многоклеточных. До середины 60-х годов XX века иммунологи проводили резкую грань между способом иммунной защиты у беспозвоночных и позвоночных животных, однако затем было показано, что специфический иммунитет не является прерогативой только позвоночных животных. Беспозвоночные, как и позвоночные животные, способны отличать “свое” от “чужого”, развивая специфический ответ с созданием иммунологической памяти. По мнению автора, **первые проявления специфического иммунного реагирования возникли очень давно, вероятно, с момента появления первых многоклеточных около 2 млрд лет тому назад.** Выявленные факты позволяют предполагать **время возникновения антигенраспознающих рецепторов Т- и В-клеток.** Особое место в разработке проблемы эволюции иммунитета занимает вопрос о происхождении лимфоцита. Вполне вероятно, что **лимфоцит как самостоятельный клеточный тип исторически возник специально для осуществления клеточной формы иммунного реагирования.** Тимус как центральный орган иммунной системы представляет собой эволюционное приобретение позвоночных животных. **У всех беспозвоночных он отсутствует даже в зачаточной форме.** Возникновение данного органа у примитивных позвоночных животных было бесспорно ключевым событием в эволюции иммунитета. Появление специальной органной структуры, основное назначение которой – генерализация в онтогенезе Т-клеточного пути развития, значительно повысило эффективность работы всей системы специфической иммунной защиты. Эволюционное возникновение многоклеточных от одноклеточных объясняют тем, что возможности многоклеточного организма по сравнению с одноклеточным предшественником значительно шире в его борьбе за существование. Процесс развития многоклеточных идет как по пути увеличения абсолют-

ного количества соматических клеток, так и по пути усиления специализации и дифференцированности отдельных групп клеток. Своего совершенства этот прогрессивный процесс достиг у позвоночных. Однако увеличение числа соматических клеток у эволюционирующих форм жизни шло параллельно с усилением мутационной опасности для всего организма в целом. Мутационный риск – следствие возникновения и развития многоклеточных в их борьбе за существование. Параллельно процессу развития многоклеточности шло формирование механизмов, сдерживающих мутационный поток. **Эта функция закрепилась за иммунной системой.** Автор рассматривает пять проявлений иммунитета: фагоцитоз, аллогенная ингибиция, специфическая клеточная форма защиты, реактивность антигенраспознающих рецепторов и продукция иммуноглобулинов. Исторически развивающийся иммунитет явился одним из важных факторов прогрессивной эволюции в мире животных. Стабильность генома в ряду поколений обеспечивается механизмами наследственности. Важнейшим механизмом генетической стабильности соматических клеток в процессе онтогенеза является специфический иммунитет. В.Г.Галактионовым [3] акцентирована роль специфического иммунитета в **прогрессивной эволюции животного мира – “Иммунитет есть способ защиты организма от всех антигенно чужеродных веществ как экзогенной, так и эндогенной природы; биологический смысл подобной защиты – обеспечение генетической целостности особей вида в течение их индивидуальной жизни”.** При подобной трактовке иммунитета становится ясным, что он выступает в качестве фактора **стабильности онтогенеза** – необходимого условия передачи наследственного материала от поколения к поколению. Таким образом, без формирования в онтогенезе и эволюционного развития в филогенезе механизмов иммунологического контроля за соматическим мутагенезом жизнь многоклеточных была бы невозможна.

У каждого человека есть три регуляторные системы: нервная, иммунная и эндокринная. Именно эти три системы поддерживают самое главное в организме – гомеостаз. Поэтому весьма важно изучение молекулярно-биологических аспектов взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем [7]. Все основные структуры и функции живых организмов генетически запрограммированы. Не составляет исключения и иммунная система, которая организована по принципу единой сети клеток, способна к обучению и запоминанию. Одним из новых, ранее неизвестных факторов, участвующих в обеспечении взаимодействия нейроэндокринной и иммунной систем, являются факторы пептидной природы, продуцируемые костным мозгом и тимусом и обладающие нейротропным действием [11]. Наиболее характерными признаками иммунной системы, отличающими ее от иных систем организма, являются следующие:

- 1) способность дифференцировать все “свое” от всего “чужого”;

- 2) создание памяти от первичного контакта с чужеродным антигенным материалом;
- 3) клональная организация иммунокомпетентных клеток, проявляющаяся в способности отдельного клеточного клона реагировать только на одну из множества антигенных детерминант.

Рассматривая вопрос об эволюционных основах иммунитета, представляет интерес точка зрения В.А.Козлова [6]. Автор пишет: "Зачем нужна организму целая гомеостатическая (имеется в виду иммунная) система, которая постоянно находится в "боевой готовности съесть его поедом?"... Была бы понятна ее необходимость только для борьбы с инфекциями. По всей вероятности, организм "захлебнулся бы соматическими мутациями", не будь этой иммунной системы. Но почему в ходе практически каждой встречи с достаточно большим количеством чужеродного или измененного своего антигенного материала эта система начинает работать против собственных клеток и тканей, т.е. возникает волна аутоиммунных реакций с различными характеристиками – это совершенно непонятно? Далее, почему эта же система вносит свой "черный вклад" тем же аутоиммунным механизмом в процесс продолжительности жизни, укорачивая его, – не менее непонятно? А она (иммунная система) делает это – достаточно агрессивно и эффективно. Представляется совершенно "возмутительным" поведение иммунной системы, когда она в силу каких-то причин как бы "срывается с цепи" и нападает на все в своем "родном" организме, что может стать причиной его гибели. Почему? Зачем? Какая в этом целесообразность? Что она находит в этом для себя? А что для организма? Много вопросов и только одни "непонятности". Ни одна из существующих на сегодня теорий иммунитета не дает ответа на эти вопросы. И возникает новый вопрос – почему? По-видимому, все теории учитывали только "сиюминутную" целесообразность существования в организме иммунной системы: борьба с инфекцией, борьба с опухолью, т.е. борьба за "антигенную чистоту" организма. Но действительно ли она "борец"? А если взглянуть на нее с точки зрения эволюции? Какова ее единственная и главная работа в организме? (Если только можно выделить таковую). Можно полностью согласиться с тем, что любой вопрос, который исследователи "задают" живой природе, должен в конечном счете формулироваться с учетом эволюции и привести к выяснению "как это могло образоваться". Подобная мысль высказана Ф.Бернетом в отношении системы иммунитета: "Мало проку постулировать какое-либо полезное для выживания качество – в нашем случае это способность распознавать химическое отличие "своего" от "чужого" – если это качество нельзя логически вывести из некоего более общего и примитивного свойства организма"[1]. Тогда какое свойство, самое примитивное, легло в основу эволюционной целесообразности возникновения системы иммунитета? Скорее всего фагоцитоз?! Способность к

фагоцитозу является неотъемлемой от самой жизни функцией одноклеточных организмов. Она же сохраняется практически у всех клеток органов и тканей многоклеточных организмов, включая млекопитающих”. “...А если попытаться оттолкнуться от “примитивного свойства”, тогда – **в основе фагоцитоз, все для фагоцитоза и ради фагоцитоза! Для чего в организме сформировалась целая гомеостатическая система фагоцитирующих мононуклеаров?** Выдвинем предположение – наверное не для дублирования пищеварительной системы с ее задачей получения для организма пластического материала? Тогда для чего?” И в эксперименте и в клинике используются препараты, полученные из микроорганизмов (липополисахариды и т.д.). Все это макроорганизм имеет в процессе переваривания различных микроорганизмов. Таким способом макроорганизм может использовать микроорганизмы для получения биологически активных молекул. Учитывая выраженный эффект таких молекул на иммунокомпетентные клетки, можно думать, что они представляют собой систему регуляторных молекул, имеющих большое значение для нормального функционирования иммунокомпетентных клеток. Известно, что под влиянием такого вида молекул увеличивается продукция антител к ряду антигенов, усиливается противоопухолевая активность естественных киллеров, возрастает активность макрофагов, усиливается продукция таких биологически активных соединений, как интерлейкин 1. Микроорганизмы могут синтезировать вещества, сходные по строению и функции с различными гормонами и нейропептидами”. Хотя роль микроорганизмов в макроорганизме весьма важна, она пока недостаточно выяснена. **Но с точки зрения биологической целесообразности нельзя считать случайностью существование в организме взрослого человека 1 – 2 килограммов микроорганизмов.**

Живые организмы в процессе жизнедеятельности постоянно подвергаются действию самых разнообразных факторов внешней среды, в том числе и биологической природы. Анализ закономерностей взаимодействия макроорганизма с микробным окружением, являясь важной теоретической и практической задачей современной медицины, органически входит в общебиологическую и философскую проблему “организм и среда”. **В ходе биологической эволюции на земле, протекавшей на протяжении многих миллионов лет, выживали лишь те виды живых существ, у которых возникали и совершенствовались соответствующие адаптационные и защитные механизмы.** Защитные механизмы включают кожные и слизистые покровы. В слезах и слюне содержится фермент лизоцим. Он разрушает оболочки бактерий. Микробы, попавшие в ткани, захватываются особыми клетками – фагоцитами. Внутри этих клеток микробы уничтожаются с помощью различных ферментов. Еще один фактор неспецифической защиты организма от вирусов – интерфероны. Однако, кроме указанных неспецифических факторов защиты организма, имеется и эф-

фективно действует специфический иммунитет. На попадающие в организм чужеродные биологические вещества, главным образом белкового происхождения (антигены), вырабатываются особые белки – антитела. Они обладают способностью взаимодействовать только с тем антигеном, который вызвал их образование. Появление различных антител в организме животных или человека можно стимулировать введением соответствующих антигенов. Число антигенов, вызывающих образование антител в организме, чрезвычайно велико. Это не только белки и другие биополимеры, но и разнообразные соединения, искусственно созданные в лабораторных условиях. С понятием антигенной специфичности связана еще одна большая и разносторонняя проблема, которая рассматривает антиген в качестве **биологического маркера**. Изучение антигенных свойств клеток, тканей, органов и жидкостей организма **в процессе индивидуального и исторического развития** живых форм оказалось достаточно информативным при решении вопросов клеточной дифференцировки, генетики популяций, филогенетических отношений в мире животных. Серологический анализ был широко использован при открытии антигенов системы АВО и изучении других групп крови, а также систем гистосовместимости у животных и человека. Это направление исследований привело к формированию представлений об антигенной индивидуальности каждого человека и каждой особи вида. **Антиген в качестве причины развития иммунного ответа всегда интересовал иммунологов**. Благодаря деятельности К.Ландштейнера, использовавшего в качестве антигенов простые химические группировки – гаптены, стал возможен научный анализ природы антигенной специфичности, понимания явлений антигенности и иммуногенности. В связи с открытием явлений клеточной кооперации при формировании гуморального иммунного ответа обнаружены не известные ранее свойства антигенных веществ – тимусзависимость и тимуснезависимость.

Индукция антигеном иммунного ответа – классический пример такой категории материалистической диалектики, как причина и следствие. Причинность – одна из форм всеобщей закономерной связи явлений [14]. Знание явлений, процессов есть прежде всего знание причин их возникновения и развития. При формулировании понятий ”причина” и ”следствие” изолируются те или иные стороны единого объективного процесса. Как отмечал Ф.Энгельс, “Чтобы понять отдельные явления, мы должны вырвать их из всеобщей связи и рассматривать их изолированно, а в таком случае сменяющиеся движения выступают перед нами – одно как причина, другое как действие...”[19]. Явление, которое вызывает к жизни другое явление, выступает по отношению к нему как причина. Результат действия причины есть следствие. Причинность – это такая необходимая связь между явлениями, при которой всякий раз, когда существует одно, за ним неизбежно следует другое. Категории причины и следствия имеют

огромное значение. В них мышление отразило важнейшую закономерность объективного мира, знание которой необходимо для практической деятельности людей. Каждое явление связано с каждым другим и это всегда взаимосвязь, взаимозависимость, взаимодействие. **Материалистическая диалектика ставит перед наукой задачу открывать связи в самом объективном мире.** Причина во времени предшествует следствию и вызывает его. Но не всякое предшествующее явление находится в причинной связи с последующим. Причинная связь явлений носит универсальный, всеобщий характер. Положение, что **все явления в мире причинно обусловлены, выражает закон причинности. Диалектический материализм, опираясь на данные науки, утверждает, что доказательством объективности причинности служит практика.** На взаимодействие причины и следствия оказывают влияние окружающие их явления, совокупность которых носит название **условий.** В зависимости от условий одно и то же явление может порождаться различными причинами, и, наоборот, одна и та же причина может приводить к различным следствиям.

Процесс формирования иммунного ответа отражает также такие категории материалистической диалектики, как **возможность** и **действительность.** Категория **возможность** выражает способность материи в процессе движения принимать различные формы. Любое явление при известных условиях может изменить форму своего существования, превратиться в другое явление. Но в каком направлении может произойти изменение данного предмета? Это зависит от определенных условий, обстоятельств. Возможность в силу заложенной в бытии необходимости, закономерности превращается в действительность. **Действительность** есть осуществленная возможность. В зависимости от различных условий одна и та же возможность может осуществляться в разных формах [14]. Например, при действии антигена на организм наблюдается индукция иммунного ответа. Однако при определенных условиях происходит индукция иммунологической толерантности.

Рассматривая методологические аспекты клинической иммунологии, В. П. Лозовой отмечает, что главный принцип изучения функций иммунной системы – использование системного подхода, методов системного анализа, системотехники, математического и кибернетического моделирования [8]. В основе понимания регуляции функций лежит **системный подход.** Под системой подразумевается совокупность функциональных и структурных элементов, образующих функциональное и структурное единство – целостность. Любое воздействие на функции иммунной системы – антигенное, гормональное, действие стрессогенных факторов сопровождается **общей, системной реакцией иммунитета.** Развитие и исход таких общепатологических процессов, как воспаление, регенерация, пролиферация, метаплазия во многом определяются ролью иммунных

механизмов, участием иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, макрофагов) и гуморальных факторов иммунитета (иммуноглобулинов, лимфокинов, регуляторных пептидов). **Иммунная система при ее патологии вовлекается, как правило, в качестве целостной системы со всеми ее звеньями. Изолированных, только частных, механизмов при иммунологических процессах не встречается, при любом воздействии иммунная система реагирует как целостная. Дифференциация** в медицине охватила многие клинические дисциплины, что ведет часто к потере целостного понимания организма здорового и больного человека. Однако было бы неправильным считать процесс дифференциации доминирующим, так как он сопровождается противоположным процессом – **интеграцией**, т.е. процессом слияния задач и проблем с привлечением других наук.

Значительный методологический интерес представляет изучение **системы иммунитета при старении**. Старение характеризуется различными нарушениями функций иммунитета в виде иммунодефицитов, ослаблением иммунного контроля за опухолевой трансформацией клеток, возникновением патологических клонов лимфоидных клеток. Г.М.Бутенко, А.И.Харази отмечают, что при старении система иммунитета подвергается изменениям, выражающимся в уменьшении уровня иммунного ответа на чужеродные антигены и в увеличении частоты и выраженности аутоиммунных явлений[2]. Причины и механизмы этих изменений во многом остаются невыясненными. Причем речь идет не о детализации того или иного феномена, а о принципиально важных методологических проблемах, без решения которых коррекция иммунитета в старости становится не только бесполезной, но и потенциально опасной. К примеру, большое внимание уделяется различным природным и синтетическим иммуностимуляторам. Однако следует отметить, что почти все они являются неспецифическими и поэтому могут активировать не только специфические к “чужому”, но и аутореактивные клоны, провоцируя тем самым развитие аутоиммунного процесса. Уменьшение силы иммунного ответа, а также аутоиммунные реакции являются двумя основными чертами, характерными для иммунной системы в старости. Различные комбинации этих двух компонентов создают тот обширный спектр возрастных изменений иммунитета, который наблюдается в жизни. Авторы считают, что вышеизложенное позволяет **усомниться в правомочности однозначных подходов к проблеме иммунокоррекции в старости, направленных исключительно на иммуносупрессию или иммуностимуляцию**. Если при старении ослабляется функция иммунной системы, нельзя ли путем нормализации этой функции организма содействовать **увеличению продолжительности жизни человека?!**

И.М.Дозморов, В.А.Кузнецов выделяют **два основных уровня иммунологического надзора**[5]. **Первый** представлен феноменами

естественной резистентности, которые обеспечиваются натуральными киллерами, цитотоксическими моноцитами и макрофагами, гранулоцитами и тучными клетками, перекрестно реагирующими ЦТЛ. Одним из феноменов естественной резистентности является инактивация несингенных стволовых клеток. **Второй уровень** иммунологического надзора обеспечивается функцией цитотоксических лимфоцитов. Предполагается, что первая линия надзора обеспечивается феноменами естественной резистентности, поскольку для их проявления не требуется предварительной относительно длительной адаптации к новообразованиям, их функция осуществляется в отношении даже единичных измененных соматических клеток при самых минимальных изменениях. Этот первый уровень немедленного реагирования становится, однако, неэффективным при превышении объема новообразования некоторого предельного значения. Например, естественные киллеры теряют свою эффективность, если число составляющих опухоль клеток увеличивается свыше 100. ЦТЛ эффективно справляются и со значительно большими количествами клеток-мишеней, однако в их функции проявляются отдельные парадоксальные закономерности, приводящие в ряде случаев к противоположному эффекту – не к подавлению роста опухоли, а к ее стимуляции. В основе динамической реакции иммунной системы на рост опухоли, переключения с одного уровня надзора на другой, а также неэффективности надзора в отдельных случаях могут лежать в первую очередь изменяющиеся количественные соотношения взаимодействующих клеток. Все это демонстрирует способность клеток-мишеней разнонаправленно реагировать на стимулы разной величины. Эта же способность проявляется и в клеточных взаимодействиях, исход которых в ряде случаев может изменяться кардинальным образом при изменении количественных соотношений взаимодействующих клеток. Другим парадоксальным явлением в функционировании систем иммунологического надзора служит ”феномен проскальзывания”, суть которого состоит в том, что при трансплантации животным сингенных или аллогенных опухолевых клеток приживаются и способны расти инокуляты, содержащие либо большие количества клеток, либо меньшие на три-четыре порядка, в то время как промежуточные количества отторгаются. Это еще одно явление, в котором количественные соотношения взаимодействующих клеток имеют определяющее значение. Количественное соотношение взаимодействующих клеток иммунной системы зачастую определяет не только величину, но и направленность производимого эффекта. Речь идет о способности однородной популяции клеток в зависимости от количества производить действия различного знака. Авторы делают заключение о том, что необходимо **переосмыслить представления о жесткой корреляции между функциональной направленностью отдельных субпопуляций иммунной системы и их фенотипической характеристикой.**

И.Г.Сидорович, В.И.Новиков отмечают, что пристальное внимание исследователей привлекают выявленные у животных и у человека естественные киллерные клетки [12]. Им отводится важная роль в осуществлении естественных механизмов иммунной защиты организма. Среди клеток моноклеарной фагоцитирующей системы выявлены клетки, обладающие свойствами естественных киллеров. Можно предположить, что макрофаги, расположенные в различных точках организма, обладают активностью естественных киллерных клеток против опухолевых клеток и находятся в постоянной готовности к защите организма от злокачественных новообразований. Многие авторы склоняются к мнению о существовании различных субпопуляций макрофагов.

В.Я.Фель, А.М.Малыгин, ссылаясь на сформулированную концепцию иммунологической регуляции дифференцировки соматических клеток [9], отмечают, что важнейшим аргументом в пользу концепции иммунного надзора за состоянием цитодифференцировки являются данные о наличии у интактных животных и практически здоровых людей популяций лимфоцитов, способных к распознаванию антигенов собственного организма и, как следствие, к цитотоксической (киллерной) реакции в отношении нормальных дефинитивных и эмбриональных клеток различного тканевого происхождения, синтезирующих указанные антигены [15]. Такого рода лимфоциты авторы предлагают обозначить в качестве аутоагрессивных или аутореактивных и к числу этих лимфоцитов отнести и **естественные киллеры**. Естественные киллеры – это субпопуляция лимфоидных клеток с морфологией больших гранулярных лимфоцитов, **отличительная особенность которых – спонтанно проявляемая цитотоксическая активность против широкого спектра клеток-мишеней как опухолевого, так и неопухолевого происхождения**. В развиваемой авторами концепции об иммунном надзоре за цитодифференцировкой весьма существенно то, что ЕК и ЕК-подобная активность проявляется в отношении сингенных и аутологичных клеток-мишеней, и это обстоятельство нагляднее иллюстрирует потенции указанных эффекторных клеток в регуляции целого ряда процессов, происходящих в организме. Для индикации ЕК-активности используются обычно опухолевые клетки, однако это обстоятельство отнюдь не означает, что биологический смысл усиления активности ЕК следует рассматривать только с точки зрения ее противоопухолевой направленности, что является частным аспектом проблемы.

А.А.Ярилин отмечает, что основным источником наиболее глубоких фенотипических различий между вариантами Т-лимфоцитов является процесс клеточной дифференцировки [20]. Именно разновидности Т-клеток, возникающие как результат дифференцировки, отличающиеся друг от друга набором активно функционирующих генов и в физиологических условиях неспособные к взаимным переходам, следует обозначать термином

“субпопуляция”. Постулировано два уровня variability Т-клеток, обусловленные дифференцировкой (субпопуляции) и действием факторов клеточного окружения.

А.С.Шевелев [17] пишет:” Основная идея гипотезы иммунологического надзора, наиболее полно сформулированная Бернетом, состояла в том, что одной из главных функций иммунной системы является ее способность отторгать потенциально злокачественные клетки, постоянно возникающие в организме в результате соматических мутаций. Предполагалось, что основной эффекторной клеткой, осуществляющей иммунологический надзор, являются Т-лимфоциты. С момента появления этой гипотезы стали очевидны как ее достоинства, так и недостатки. С одной стороны, оказалось, что она вызвала к жизни поток экспериментальных исследований, которые позволили выявить новые научные факты и стимулировали иммунологическое мышление. С другой стороны, стали накапливаться факты, противоречащие гипотезе Бернета:

1) для запуска эффекторного механизма Т-лимфоцитов необходимо время, в течение которого клетки потенциально злокачественного клона могут выйти из-под контроля;

2) слабая антигенность спонтанных опухолей;

3) отсутствие повышенной частоты развития опухолей у бестимусных мышей;

4) невозможность объяснить с позиций гипотезы чрезвычайно высокую частоту развития злокачественных лимфом при пересадках органов;

5) моноклональность большей части злокачественных опухолей;

6) нормальная частота развития опухолей в органах, отделенных от иммунной системы биологическими барьерами, в которых нет собственной лимфоидной ткани и через которые в нормальных условиях не могут проникнуть Т- лимфоциты и другие клетки.

При обсуждении этой проблемы возникают многие дискуссионные вопросы. Прежде всего, если иммунологический надзор действительно существует, то каковы его механизмы, какова его материальная основа на клеточном и молекулярном уровне? Что является мишенью для иммунологического надзора: чужое или свое или же комплекс “своего” и “чужого”? Играет ли он защитную роль или же осуществляет контроль процессов цитодифференцировок? Наконец, может ли объяснить гипотеза иммунологического надзора современные данные о роли онкогенов и ретровирусов в канцерогенезе?” Автор отмечает, что накапливаются факты, свидетельствующие о том, что иммунологическое распознавание, способность отличить чужое от своего по своей биологической сущности не обязательно является защитной реакцией организма. **Еще в 1965 году была высказана гипотеза, согласно которой главной функцией иммунной системы является не ее защитная функция, а способность контролировать рост и развитие организма, процессы пролиферации**

и дифференциации [21]. С тех пор многочисленные данные подтвердили такую возможность. Эти факты получены преимущественно при изучении эмбриогенеза, регенерации и цитодифференцировок в постнатальном развитии. Мнение А.С.Шевелева [17] сводится к следующему: "Нам представляется более конструктивной точка зрения, согласно которой на современном уровне развития науки правильнее не противопоставлять эти функции, а объединить их общим термином "иммунологический надзор". Этим подчеркивается, что **в основе как регуляторной, так и эффекторной деятельности иммунной системы лежит иммунологический надзор**, т.е. способность распознавать "чужое" и отличать его от "своего". Однако такое определение нуждается в уточнении, поскольку современные представления о взаимосвязи "своего" и "чужого" исходят из того, что распознавание "чужого" возможно только через одновременное распознавание "своего". Иными словами, "чужое" может распознаваться только в том случае, если клетки-мишени и неизменные клетки организма содержат общие антигены главного комплекса гистосовместимости". Бернет полагал, что эффекторной клеткой, осуществляющей иммунологический надзор против опухолей, является Т-лимфоцит. Однако Т-клетке требуется время для приобретения специфической реактивности на тот или иной антиген. Поэтому маловероятно, что она осуществляет эффективный надзор. Время для накопления эффективного клона Т-клеток может быть довольно значительным и в течение этого периода опухолевые клетки могут размножаться в таком количестве, что соответствующий клон Т-лимфоцитов не сможет их отторгнуть. Поэтому ученые приходят к выводу, что основными эффекторными клетками предполагаемого иммунологического противоопухолевого надзора являются не Т-лимфоциты, а естественные киллеры, поскольку их киллерное действие не зависит от предварительной антигенной стимуляции. По-видимому, именно естественные киллеры первыми распознают и отторгают опухолевые клетки, после чего в надзор включается клон специфических Т-лимфоцитов.

Концепция о том, что у одноклеточных функция пищеварения является одновременно и функцией защиты логически и с точки зрения здравого смысла вполне обоснована. Однако совершенно непонятно, каким образом у многоклеточных животных функции пищеварения и иммунной защиты отделились и возникли иммунокомпетентные клетки, которые содержат уже предрасположенные гены, ответственные за синтез самых разнообразных иммуноглобулинов. Если в организме возникла **необходимость** в иммунном ответе, то при ее реализации (синтез иммуноглобулинов) иммунокомпетентные клетки уже способны это сделать, а антиген лишь селективно отбирает наиболее подходящую по специфичности рецепторов клетку, то есть выполняет по имеющимся представлениям совершенно пассивную роль. **И остается абсолютно непонятным вследствие реализации каких механизмов формируется предсущест-**

вание колоссального множества специализированных иммуноцитов. По-видимому, можно лишь сделать предположение, что на протяжении сотен миллионов лет возникали и исчезали формы реализации иммунного ответа, совершенно отличающиеся от ныне существующих. Причем постоянно происходило совершенствование, развитие механизмов формирования иммунного ответа.

А. М. Сильверстайн [13] весьма обстоятельно анализирует как инструктивные, так и селективные теории образования антител. Относительно инструктивных теорий следует отметить, что после выяснения интимных механизмов биосинтеза белка и роли нуклеиновых кислот в этом процессе инструктивные теории образования антител стали представлять лишь исторический интерес. Теорию боковых цепей предложил Пауль Эрлих в 1897 г. Он полагал, что антитела представляют собой макромолекулы, специфичность которых комплементарна к аналогичным структурам антигена. Это обеспечивает специфическое взаимодействие между ними. Один из постулатов Эрлиха заключался в том, что антиген специфически отбирает соответствующие антительные рецепторы, отрывающиеся затем от поверхности клеток. Это приводит к компенсаторной гиперпродукции рецепторов, которые накапливаются в крови в виде циркулирующих антител. Любая теория образования антител должна была учитывать и недавно открытый феномен приобретенной иммунологической толерантности. Теперь в теоретическом объяснении нуждались не только то, как стимулируется образование антител, но и механизм, предотвращающий эту реакцию. Первую, чисто биологическую селективную теорию образования антител сформулировал в 1955 г. Н. Йерне, который назвал ее теорией "естественного отбора". Он предположил, что в организме синтезируется полный набор антител, но каждое из них образуется в небольшом количестве и независимо от какого-либо стимула поступает в кровь в виде "естественных антител". Р.М.Хаитов, Г.А.Игнатьева, И.Г.Сидорович считают, что именно Н.Йерне является первым, кому принадлежит самая фундаментальная и по сей день основная идея иммунологии – идея клональности лимфоцитов [16]. Эта идея получила подтверждение в результате огромного количества экспериментальных исследований.

В 1957 году Ф.Бернет выдвинул клонально-селекционную теорию образования антител [1]. Спустя очень короткое время стало ясно, что эта теория образования антител получила широкое признание. Основа этой концепции в том, что антитела – естественный продукт на поверхности клеток в качестве рецептора, с которым антиген может вступать в избирательное (селективное) взаимодействие, что служит сигналом для клональной пролиферации популяции клеток, которые фенотипически отличаются от остальных тем, что специфичны именно к данному антигену. **Среди дочерних клеток клона часть дифференцируется в сторону антителообразующих клеток, а остальные сохраняются в ка-**

честве клеток иммунологической памяти, которые могут в последующем обеспечить усиленный вторичный ответ. Согласно клонально-селекционной теории иммунологическая толерантность возникает в результате “элиминации клонов”, происходящей вследствие специфического воздействия собственных антигенов или в том случае, когда антигены попадают извне в течение критической стадии эмбрионального созревания клональных предшественников. Однако, учитывая, что для поддержания состояния толерантности к тканевому трансплантату в условиях эксперимента через несколько месяцев требуется дополнительно вводить подопытному животному этот трансплантат, можно сделать умозаключение о том, что, возможно, при индукции иммунологической толерантности происходит не элиминация соответствующих клонов иммунокомпетентных клеток, а их репрессия под действием Т-лимфоцитов.

Используя философские термины, можно сказать, что наши знания состоят из суммы **относительных истин**, однако мы никогда не достигнем **абсолютной истины**. При познании явлений жизни очень важно использовать методологический принцип редукционизма, согласно которому сложные явления могут быть полностью объяснены с помощью законов, свойственных явлениям более простым [18]. Объединяющим моментом всех селективных теорий образования антител является убежденность в том, что антиген – лишь фактор селекции, но не участник формирования специфичности антител. Однако на сегодняшний день продолжает оставаться невыясненным **основной, самый фундаментальный вопрос теоретической иммунологии** – каким образом и вследствие каких причин возникает весь потенциал В-клеток даже к антигенам, созданных искусственно, не имеющих в природе. Возможно, формирование иммунокомпетентных клеток – результат мутаций на уровне соматических клеток и рекомбинации иммуноглобулиновых генов. Выяснение интимных механизмов этого процесса – задача дальнейших исследований.

Поступила 18.08.20

Իմունաբանության որոշ փիլիսոփայական բնագավառների մասին

Յու. Թ. Ալեքսանյան

Քննարկվում են իմունաբանության մի շարք կարևորագույն հիմնահարցեր:

Մեկնաբանվում են այդ հիմնահարցերի փիլիսոփայական բնագավառները:

On Some Philosophical Aspects of Immunology

Yu. T. Aleksanyan

A number of high-priority problems of immunology have been discussed in the article. Some comments are made on the philosophical aspects of these problems.

Литература

1. *Бернет Ф.* Целостность организма и иммунитет. М., Мир, 1964.
2. *Бутенко Г.М., Харази А.И.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.35 – 42.
3. *Галактионов В.Г.* Иммунология, М., 1998.
4. *Говалло В.И.* Парадоксы иммунологии. М., 1983.
5. *Дозморов И.М., Кузнецов В.А.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.43 – 66.
6. *Козлов В.А.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с. 66 – 73.
7. *Корнева Е.А., Лесникова М.П., Яковлева Е.Э.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.87 - 100.
8. *Лозовой В. П.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.3-14.
9. *Нестеренко В.Г.* Иммунобиологическая регуляция дифференцировки соматических клеток. Успехи современной биологии, 1980, т.90, 2, с.211 – 220.
10. *Петров Р.В.* Беседы о новой иммунологии. М., 1978.
11. *Петров Р.В., Дуринян Р.А., Василенко А.М. и др.* Эндорфиноподобные свойства костномозгового стимулятора антителопродукторов. Докл. АН СССР, 1982, т.265, 2, с.501-503.
12. *Сидорович И.Г., Новиков В.И.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.133 –154.
13. *Сильверстайн А. М.* Иммунология, под ред. У.Пола, в трех томах, т. 1, М., 1987, с. 46 – 73.
14. Учебное пособие “Основы марксистской философии”, М., 1959.
15. *Фель В.Я., Малыгин А.М.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ. Новосибирск, 1988, с.154 – 165.
16. *Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология, М., 2000.
17. *Шевелев А.С.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ, Новосибирск, 1988, с.210 – 220.
18. *Энгельгардт В.А.* Интегрализм – путь от простого к сложному и познанию явлений жизни. Философские проблемы биологии. М., 1973, с. 39.
19. *Энгельс Ф.* Диалектика природы, 1955, с.184.
20. *Ярилин А.А.* В сб.: Проблемы и перспективы современной иммунологии. Методологический анализ, Новосибирск, 1988, с. 234 – 247.
21. *Burch P.R., Burwell R.G.* Self and non-self. A clonal induction approach to immunology. Quant.Rev.Biol., 1965, v.40, p.252 -279.