

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭВОЛЮЦИИ ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛЕНИЯ У ПОЗВОНОЧНЫХ

© 2019 г. Е. Ю. Гусев^{1, *}, Ю. А. Журавлёва^{1, **}, Н. В. Зотова^{1, 2, ***}

¹Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

²Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

*E-mail: gusev36@mail.ru

**E-mail: jazhur@mail.ru

***E-mail: zotovanat@mail.ru

Поступила в редакцию 27.04.2018 г.

Отражена последовательность этапов развития иммунной системы и воспаления у позвоночных: формирование классических для позвоночных форм адаптивного иммунитета и воспаления, возникновение цитотоксических Т-лимфоцитов и зависимых от Т-клеток вариантов продуктивного воспаления у рыб; появление новых классов антител у тетрапод; экссудативно-деструктивного воспаления у высших позвоночных и гнойного воспаления у млекопитающих. Каждый эволюционный шаг в развитии иммунитета и воспаления определялся необходимостью соответствия организации иммунной системы уровню общей организации видов позвоночных. Одновременно каждый этап предопределил появление “окон уязвимости” в виде возможного развития аутоиммунных, аллергических заболеваний, системных осложнений воспалительного процесса.

Ключевые слова: эволюция, иммунитет, воспаление, позвоночные

DOI: 10.1134/S0042132419010058

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – это защитно-приспособительный, общепатологический процесс, выработанный в ходе эволюции в ответ на повреждения различной природы и направленный на локализацию и устранение повреждающего фактора с последующей регенерацией или репарацией поврежденной ткани. Центральную роль в развитии воспаления играют иммунные механизмы. В эволюционном аспекте развитие механизмов воспаления, врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета целесообразно рассматривать целостно, выделяя наиболее значимые этапы их совместного прогресса, начиная от наиболее примитивных форм позвоночных, а именно рыбоподобных круглоротых (миног и миксин), до млекопитающих, включая человека. Понимание этих закономерностей имеет значение не только для эволюционной биологии, но и для целостной характеристики воспаления в системе общей патологии – теоретического фундамента современной медицины. Единая система механизмов воспаления, врожденного и адаптивного иммунитета должна быть адекватна уровню организации ответствующих видов с одной стороны и характеру биологической агрессии, на них воздействующей, – с другой. В ее эволюции можно выделить несколько качественных изменений, характери-

стика и определение взаимосвязи которых является целью настоящей статьи.

ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ИСТОКИ ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛЕНИЯ У БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

В процессе эволюции беспозвоночные животные подвергались биологической агрессии, включая аллогенный паразитизм у колониальных животных, инфекцию, опухолевый рост. Ответом на эти воздействия стали разнообразные эволюционные изменения у них системы врожденного иммунитета и развитие протовоспалительных реакций в виде локальных скоплений фагоцитов, способных к инкапсулированию паразитов (Williams, 2007; Krautz et al., 2014). Для избегания аллогенного паразитизма некоторые беспозвоночные (например, губки) используют распознавание белков гистосовместимости со стороны цитотоксических клеток, подобных нормальным (естественным) киллерам (NK) млекопитающих (Müller et al., 2002). Фагоциты беспозвоночных имеют все основные эффекторные механизмы, присущие и млекопитающим, а именно: гидролазы, свободные радикалы, катионные белки, внеклеточные ДНК-ловушки (образуются при программном некрозе фагоцитов) (Krautz et al., 2014). Они рас-

познают свои мишени с помощью паттерн-распознающих рецепторов PRR (pattern recognition receptors), лигандами которых являются консервативные структуры микроорганизмов — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны PAMP (pathogen-associated molecular patterns) или эндогенные связанные с повреждением молекулярные паттерны DAMP (danger-associated molecular patterns) (Williams, 2007; Iwasaki et al., 2010). Фагоциты беспозвоночных имеют широкий репертуар PRR. Например, некоторые виды иглокожих, в сравнении с млекопитающими, имеют примерно на порядок большее разнообразие наружных и внутриклеточных PRR двух важнейших семейств — TLR (Toll-подобные рецепторы) и NLR (NOD-подобные рецепторы) (Hibino et al., 2006). Вероятно, в подобных случаях система распознавания PAMP с помощью PRR у беспозвоночных приближается к пределу своих возможностей.

Беспозвоночные, имеющие замкнутую или открытую систему циркуляции гемолимфы, способны к реализации системного воспалительного ответа, а именно к накоплению в гемолимфе гемоцитов, острофазных белков и гормонов стресса (Lacoste et al., 2001; Ottaviani et al., 2010). Их гемоциты при повреждении сосудов совместно с белками адгезии плазмы формируют гемостатические тромбы (Krautz et al., 2014). Однако эти механизмы качественно отличаются от системы гемостаза позвоночных, включающей в себя тромбоциты и сложную систему фибринообразования плазмы крови. В качестве острофазных белков гемолимфы выступают антибиотикоподобные факторы, растворимые молекулы клеточной адгезии и опсонины, например подобный С-реактивному белку млекопитающих тридактин у моллюсков или лимулин у членистоногих, отдельные факторы системы комплемента (например, у иглокожих) или комплемент-подобных систем, например профенолоксидазного каскада у членистоногих (Krautz et al., 2014).

Между тем беспозвоночные не имеют системы микроциркуляции крови, присущей всем известным позвоночным, включая относительно примитивную капиллярную сеть у круглоротых (отсутствует в кишечнике и жаберном аппарате) (Welsch, Potter, 1998; Russell et al., 2008). Элементарной основой микроциркуляторного ложа позвоночных являются отдельные микроциркуляторные единицы, включающие сосудистые (прекапиллярные артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы) и внесосудистые транспортные коммуникации, обеспечивающие обменные процессы между кровью и определенным участком ткани (Tuagi et al., 2009). Развитая система микроциркуляции крови является условием не только обеспечения обменных процессов, но и лежит в основе развития воспалительного отека, гиперемии, локального повышения температуры и избирательной мигра-

ции лейкоцитов в очаг воспаления. Отсутствие комплекса этих феноменов при ответе организма на повреждение не позволяет отнести провоспалительные процессы у беспозвоночных к категории канонического (классического) воспаления.

Другим принципиальным отличием беспозвоночных является отсутствие классической (лимфоцитарной) системы адаптивного иммунитета, характерной для позвоночных. Однако беспозвоночные, например насекомые, все же способны к адаптивным иммунным процессам, обеспечивающим их приобретенную устойчивость к вирусным и внеклеточным инфекциям (Rowley, Powell, 2007; Cooper, Eleftherianos, 2017; Tassetto et al., 2017). В принципе, приобретенный противовирусный иммунитет могут иметь и прокариоты на основе системы CRISPR-Cas (Koonin, Makarova, 2013). Вероятно, подобного рода механизмы можно рассматривать как неклассические формы адаптивного иммунитета.

Основу классической системы адаптивного иммунитета составляют клоны антигенспецифичных лимфоцитов, структурированных в систему лимфоидных органов. После контакта с антигеном наивные лимфоциты вступают на путь клональной пролиферации и дифференцировки и превращаются в зрелые клетки иммунного ответа, в том числе и иммунной памяти (Abbas et al., 2017). Система адаптивного иммунитета является надстройкой над системой врожденного иммунитета, качественно расширяющей ее функции на антигенспецифичной основе. Формирование классической системы адаптивного иммунитета могли позволить себе только высокоорганизованные животные, у которых система врожденного и, возможно, неклассического приобретенного иммунитета уже были неспособны обеспечивать сохранение генетического гомеостаза.

Ключевую роль в интеграции клеток врожденного и адаптивного иммунитета в лимфоидных органах и в очаге воспаления играет цитокиновая сеть. У человека в настоящее время выявлено более 100 генов цитокинов (Dinarello, 2007).

ВОЗНИКНОВЕНИЕ КЛАССИЧЕСКОГО ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА И КЛАССИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Все современные позвоночные унаследовали адаптивный иммунитет и возможность развития воспаления в классическом понимании этих терминов. Между тем уровни морфофункциональной организации механизмов воспаления, врожденного и приобретенного иммунитета в эволюционном диапазоне от круглоротых до млекопитающих характеризуются качественными различиями.

Процесс воспаления связан с миграцией лейкоцитов через микрососуды в поврежденный уча-

сток ткани. У круглоротых и челюстных рыб в лейкоцитарной формуле преобладают мононуклеары (до 90–99%) – преимущественно лимфоциты (Finstad, Good, 1964; Claver, Quaglia, 2009). Немногочисленные гранулоциты у костных рыб уже дифференцированы на популяции, типичные и для млекопитающих, а у круглоротых – четко не дифференцированы (Claver, Quaglia, 2009). У круглоротых воспаление реализуется по продуктивному (клеточному) типу с преобладанием в инфильтрате лимфоцитоподобных клеток (Finstad, Good, 1964). У костных рыб в отдельных случаях можно обнаружить и экссудативный компонент – наличие в очаге воспаления тканевой отечности и отложений фибрина (Sudheesh et al., 2012; Loch, Faisal, 2015). В целом экссудативные реакции, обеспечивающие быстроту ответа организма на повреждение, у рыб выражены слабо.

Лимфоидная система круглоротых представлена скоплениями клеток в области околожабрных пространств и кишечной трубки (Finstad, Good, 1964). В очаге воспаления лимфоцитоподобные клетки много способны секретировать ключевые для развития продуктивного воспаления цитокины – интерлейкин IL-17 и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов MIF (migration inhibitory factor), а также плейотропные провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6, хемокины двух подсемейств – CC и CXC (включая IL-8), то есть формировать относительно примитивную цитокиновую сеть (Herrin, Cooper, 2010).

Круглоротые имеют систему адаптивного иммунитета, основанную на иных генетических структурах, чем у челюстных. В настоящее время можно выделить наиболее вероятные эволюционные пути для формирования антигенраспознающих структур. В соответствии с этими представлениями (Шилов, Купраш, 2016), на первом этапе в гены предкового рецептора внедрялось определенное число транспозонов. На втором – появились механизмы рекомбинаций этих сегментов с последующим закреплением каждого варианта хаотичных перегруппировок в отдельные клоны лимфоцитов, специфичные к распознаванию конкретных антигенных детерминант (эпитопов).

У круглоротых выявлены три разновидности молекулярных структур, которые можно отнести к системе приобретенного иммунитета, а именно одноцепочечные рецепторы VLR (variable lymphocyte receptors) (Herrin, Cooper, 2010; Das et al., 2015). Два из них (VLRA, VLRC) являются клеточными рецепторами, а VLRB – растворимыми антителоподобными белками. Все эти белки принадлежат к суперсемейству молекул с лейцинобогаченными повторами. Перестройки в генах VLR происходят по механизму генной конверсии, в отличие от всех челюстных, без участия рекомбиназ RAG. Клеточные и гуморальные VLR

продуцируются различными лимфоцитоподобными клетками, которые взаимодействуют друг с другом. Так, активированные клетки VLRA много секретируют IL-17 и имеют рецептор IL-8R, а клетки VLRB, напротив, имеют IL-17R и секретируют IL-8 (Herrin, Cooper, 2010). У круглоротых не выявлены белки главного комплекса гистосовместимости МНС (major histocompatibility complex), а также пока не выявлены механизмы отрицательной селекции потенциально аутореактивных клонов VLR-клеток (Шилов, Купраш, 2016). Однако у них есть иммунная память на воздействие ксеноантигенов (например, эритроцитов барана), также они способны к отторжению аллотрансплантата (Finstad, Good, 1964; Das et al., 2015).

Вероятно, у млекопитающих близкую функцию к системе VLR выполняют CD5⁺ В₁-лимфоциты (Сидорова, 2009; Zhu et al., 2014). Их генерация, в отличие от основного пула антителопродукторов – В₂-лимфоцитов, не зависит от Т-клеток. В₁-клетки секретируют низкоаффинные иммуноглобулины IgM, составляющие основную массу нормальных (естественных) антител в крови. К этой системе у млекопитающих также можно отнести Т-лимфоциты с γ - и δ -цепями Т-клеточного рецептора (TCR $\gamma\delta$), способные взаимодействовать с различными антигенами и стрессорными белками без участия классических белков МНС (Kreslavsky et al., 2010). Эти факторы связаны с барьерными тканями и занимают переходную зону между врожденным и адаптивным иммунитетом.

В целом способность к воспалению и уровень организации адаптивного иммунитета у круглоротых животных в сравнении с челюстными позвоночными носят не вполне заверченный характер.

У челюстных позвоночных адаптивный иммунитет сформировался на основе белковых молекул, относящихся к суперсемейству иммуноглобулинов, а именно: белков МНС, TCR и иммуноглобулинов (Ig). Генетически наиболее близок к V-домам переменных рецепторов адаптивного иммунитета V-домам (VJ-типа) рецептора NKp30 нормальных киллеров, который, однако, не способен к перестройкам своих сегментов (Ohta, Flajnik, 2015). Этот рецептор распознает на клетках-мишенях стресс-молекулу B7H6.

Образование антигенраспознающих структур (паратопов) у челюстных связано с функцией рекомбиназ RAG-1 и RAG-2 вирусного происхождения, гены которых, вероятно, имелись в геноме не только у предковых хордовых, но и выявляются в настоящее время у другого типа вторичноротых беспозвоночных – иглокожих (Fugmann et al., 2006). Однако функция RAG-1/2 у беспозвоночных не ясна. Вероятным механизмом формирования первых генов адаптивного иммунитета стало внедрение RAG-зависимых транспозонов в ген

одного из V-доменов предкового рецептора у NK или NK-подобных клеток, способного к взаимодействию с белками гистосовместимости (Шилов, Купраш, 2016; Fugmann et al., 2006). Это позволило сформировать структуры, состоящие из множества (n) сегментов 2 или 3 типов, а именно: Vn-Jn или Vn-Dn-Jn. На начальном этапе клональной дифференцировки лимфоцита в структуре его V-гена в результате рекомбинаций остаются только сегменты определенного изотипа: V-(D)-J, а остальные удаляются из генома. Затем V-(D)-J интегрируется с геном константных доменов (C) цепи рецептора. С учетом двух цепей, формирующих паратоп у TCR $\alpha\beta$ или TCR $\gamma\delta$, и двух цепей Ig (L-легкая и H-тяжелая), а также двух изоформ L-цепей (κ , λ), множественных точечных мутаций и концевых рекомбинаций сегментов V-генов (Flajnik, Kasahara, 2010) общее количество разнообразия паратопов у большинства видов позвоночных может превышать 10^8 вариантов. По-видимому, этого количества паратопов достаточно для распознавания тем или иным клоном лимфоцитов практически любого антигена. Этот принцип формирования антигенраспознающих структур сохранился в эволюции, начиная от костных рыб вплоть до млекопитающих.

Все челюстные животные имеют тимус, в котором реализуются механизмы отрицательной селекции T-лимфоцитов, распознающих продукты МНС в комплексе с аутоантигенами (Flajnik, Kasahara, 2010). Лимфоидными органами у костных рыб также являются селезенка и почки как своеобразный аналог костного мозга у млекопитающих (Uribe1 et al., 2011).

Основным классом антител у всех рыб являются IgM, определенное значение у костных рыб имеют IgD, а у отдельных видов – и IgT (Flajnik, Kasahara, 2010; Uribe1 et al., 2011). У хрящевых рыб, кроме IgM, выявляются IgHAR (примитивные одноцепочечные антитела), IgR (IgX) и IgW. Все они имеют архаичный кластерный тип организации V-генов, поскольку их сегменты объединены уже в зародышевом геноме (Litman et al., 1999; Dooley, Flajnik, 2006). Мономерные IgM содержат 4 цепи (2L и 2H) и, соответственно, 2 паратопа. Несколько мономеров IgM формируют многомерные Ig – в виде тетрамера (у большинства рыб) или пентамера (у млекопитающих), способные после взаимодействия с антигеном активировать систему комплемента по классическому пути (Nonaka, Yoshizaki, 2004). Посредством активации комплемента рыбы могут усиливать экссудативный компонент воспаления и эффективность фагоцитоза. У костистых рыб возможна иммунокомплексная патология, а именно отложение в микрососудах комплекса антиген–IgM–комплемент (Sami et al., 1992).

Секретирующие антитела B-лимфоциты у рыб являются фагоцитами, которые распознают объекты фагоцитоза с помощью трансмембранных Ig (антиген-распознающая часть B-клеточного рецептора) и рецепторов к комплементу (CR). Они имеют некоторое функциональное сходство с B₁-клетками млекопитающих, включая способность презентовать антигены T-хелперам (Th) (Zhu et al., 2014). Окончательно B-клетки сосредоточились только на секреторной функции у млекопитающих (B₂-лимфоциты) (Zimmerman et al., 2010). У других классов позвоночных, скорее, можно говорить о неклассических вариантах B₁-, B₂-клеток.

В целом наличие IgM позволило челюстным рыбам более эффективно распознавать вирусы и других паразитов, имеющих низкую плотность PAMP на своей поверхности, а также связывать во внеклеточной среде растворимые токсины и другие инфекционные факторы патогенности. Впрочем, эта эффективность сравнительно невелика, что предопределило необходимость кардинальной модернизации антителогенеза у более высокоорганизованных позвоночных – тетрапод.

Между тем челюстных рыб ожидал очевидный эволюционный успех в развитии T-клеточных механизмов иммунного ответа и воспаления, связанных с МНС-рестрикцией функции TCR $\alpha\beta$.

ПОЯВЛЕНИЕ CD8⁺ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ T-ЛИМФОЦИТОВ (CTL)

Острой проблемой для всех позвоночных является распознавание собственных зараженных клеток. В клетках челюстных определенное количество любых синтезированных на рибосомах белков подвергается частичному гидролизу. Затем образовавшиеся олигопептидные фрагменты соединяются внутри клетки с двумя цепями белков МНС I-го класса (МНС I), и этот комплекс выставляется на цитоплазматическую мембрану (Wieczorek et al., 2017). Белки МНС I экспрессируются на большинстве ядросодержащих клеток челюстных. Контролерами этих белков являются цитотоксические T-лимфоциты (CTL). Они распознают комплекс антиген–белок МНС I не только с помощью TCR $\alpha\beta$, но и контактного рецептора CD8 (Abbas et al., 2017). Он связывается с одним из константных доменов МНС I и проводит внутрь CTL дополнительный активационный сигнал. Затем активированный CTL запускает в зараженной клетке программу апоптоза или лизисует ее с помощью цитотоксических факторов, включая белок перфорин, подобный мембраноатакующему комплексу комплемента (Nakanishi et al., 2015). В очаге воспаления CTL действуют в кооперации с NK, в том числе и как регуляторные клетки, секретируя интерферон IFN- γ , который повышает активность макрофагов, направлен-

ную на уничтожение внутриклеточных паразитов (Abbas et al., 2017). В меньшей степени CTL секретируют фактор некроза опухоли TNF- α с более широким спектром провоспалительных эффектов (Buchholz et al., 2012). В свою очередь генерация CTL запускается при участии макрофагального IL-15, инициирующего экспрессию транскрипционных факторов Runx3 и STAT5 (Yamaguchi et al., 2015). Эти механизмы CTL выявляются у всех челюстных животных, начиная с наиболее примитивных видов хрящевых рыб (Venkatesh et al., 2014). Они сохранили свою относительную стабильность и биологическую значимость на протяжении эволюции позвоночных до человека включительно (Nakanishi et al., 2015; Yamaguchi et al., 2015).

ОБРАЗОВАНИЕ CD4⁺ Т-ХЕЛПЕРОВ, РЕСТРИКТИРОВАННЫХ ПО МНС II

В очаг воспаления различными типами хемотактантов избирательно привлекаются определенные популяции лейкоцитов, которые затем сами секретируют провоспалительные регуляторные факторы, прежде всего цитокины (Abbas et al., 2017). Макрофаги и Т-клетки очага воспаления могут подразделяться на субпопуляции и, таким образом, адаптировать воспаление к особенностям повреждающего фактора (Hodgkinson et al., 2015). Уже в начале эволюции позвоночных возникла необходимость в управлении воспалительными клетками. У челюстных в качестве дирижеров цитокиновой сети стали выступать CD4⁺ Т-хелперы (Th), распознающие антиген в комплексе с белками МНС II (Jiang, Chess, 2006). При этом CD4 является ко-рецептором для связывания TCR с МНС II.

В отличие от МНС I, продукты генов МНС II представляют Т-клеткам фрагменты внешних белков, поглощенных клеткой в результате фагоцитоза или пиноцитоза (Wieczorek et al., 2017). Поэтому зависимые от МНС II механизмы иммунитета стали оружием организма и в отношении внеклеточных патогенов.

Экспрессировать МНС II способны клетки, непосредственно участвующие в индукции Th (B₁-клетки, дендритные клетки лимфоидных органов), и эффекторные клетки воспаления: фагоцитирующие лейкоциты, макрофаги, тромбоциты, мастоциты, эндотелиоциты посткапиллярных венул и B₂-клетки в процессе антителогенеза (Pan-Yun Ting, Growsdale, 2002). Эти взаимодействия нужны как для генерации Th из низкодифференцированных предшественников, так и для реализации Th эффекторных и регуляторных функций (Abbas et al., 2017). Экспрессия белков МНС II на цитолемме, в отличие от МНС I, в более значительной степени зависит от функционального состояния клеток и степени их зрелости.

Образование различных субпопуляций CD4⁺ Th происходит из их предшественников (наивных CD4⁺ Т-клеток) после их контакта с антиген-презентирующими клетками под влиянием различных цитокинов. Далее зрелые Th мигрируют из лимфоидных органов в очаг воспаления и вступают в МНС II-зависимые и цитокиноопосредованные взаимодействия с эффекторными клетками. Наиболее принципиальной является взаимосвязь Th и макрофагов (M). Так, воспалительные макрофаги образуются из мигрирующих в очаг воспаления моноцитов и могут дифференцироваться там на несколько субпопуляций под действием различных цитокинов. При этом выделяют два основных конкурентных варианта дифференцировки Th и M: 1) классический вариант с образованием Th и M первого типа (Th1 и M1); 2) альтернативный вариант с образованием Th и M второго типа (Th2 и M2) (Yamaguchi et al., 2015).

Наличие того или иного доминирующего типа взаимосвязи Th \leftrightarrow M определяет характер развития клеточного воспаления. Взаимодействия Th и M относительно подробно расшифрованы у млекопитающих (человек, мышь). Кроме того, даже у этих видов классификация субпопуляций Th и M основана, прежде всего, на работах в системе *in vitro*, а *in vivo* эти закономерности более сложны и менее изучены. Последнее тем более справедливо для других классов челюстных. Это предопределяет необходимость хотя бы условного выделения наиболее принципиальных направлений поляризации иммунной реактивности (i), связанных с тем или иным вариантом взаимосвязи Th \leftrightarrow M (табл. 1) (Yamaguchi et al., 2015).

Кратко остановимся на характеристике векторов иммунной реактивности у млекопитающих, поскольку у них они изучены лучше (Banchereau et al., 2012; Olson et al., 2013; Yamaguchi et al., 2015; Abbas et al., 2017).

Ответ i1 определяется взаимодействием Th1 \leftrightarrow M1, в его развитие также вовлекаются NK и CTL. Этот вектор иммунного реагирования конкурирует с i2. Так цитокины i1 (прежде всего, IFN- γ Th1) ограничивают i2, а цитокины i2 (прежде всего, IL-4 Th2) ограничивают i1 (таблица). В частности, при этих двух ответах отмечается альтернативное использование макрофагами аргинина: на продукцию NO-радикала (M1), обладающего выраженной бактерицидностью, или на биосинтез белков внеклеточного матрикса (M2a) (Зенков и др., 2007). Вектор i1 особенно эффективен при заражении внутриклеточными паразитами и при противопухоловом иммунитете. Он реализуется при отторжении аллотрансплантата, классической моноклеарной реакции гиперчувствительности замедленного типа, некоторых аутоиммунных процессах. Однако этот ответ мо-

Таблица 1. Варианты развития клеточно-опосредованного иммунного ответа при развитии продуктивного воспаления у млекопитающих (гомологи представленных генов транскрипционных факторов, цитокинов и их рецепторов выявлены у костных рыб, по Yamaguchi et al., 2015; Zou, Secombes, 2016)

i	Th (транскрипционные факторы), продукция (→) и рецепция (←) ключевых цитокинов	M (транскрипционные факторы), продукция (→) и рецепция (←) ключевых цитокинов и ферментов
i1	Th1 (T-bet , STAT4 , STAT1) → IFN- γ ; Th1 ← IL-12, IFN- γ , IL-4* , IL-10* CTL (Runx3 , STAT5) → IFN- γ ; CTL ← IL-15, IL-10* , TGF-β*	M1 (STAT1 , NF-κB) → TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 (↓), IL-12 (↑), IL-15, IL-23; M1 ← IFN- γ , TNF- α , IL-10* , TGF-β* ; iNOS
i2	Th2 (GATA3 , STAT6 , STAT3) → IL-4, IL-5, IL-13; Th2 ← IL-4, IL-33, IFN-γ* , TGF-β*	M2a (STAT6 , STAT1 , GATA3) → IL-6, IL-10; M2a ← IL-4, IL-13, IL-33; ARG-1
i3	Th17 (RORγt , STAT3 , STAT4 , FOXP3 , SMAD2 , SMAD3) → → IL-17A/F, IL-21, IL-22; Th17 ← IL-1 β , IL-6, IL-23, IL-10*	M2b → TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 (↓); iNOS; M2b ← IL-17A/F, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-23, IL-10*
i-reg	Treg (FOXP3 , STAT3/5 , SMAD2/3 , GATA3 , RORγt) → → IL-10, TGF- β ; Treg ← IL-2, IL-10, TGF- β	M2c (SMAD2 , SMAD3 , STAT3) → IL-10 (↑), TGF- β ; ARG-1; M2c ← IL-10, TGF- β ;

Примечание. Индикаторные ферменты M, характеризующие их отдельные субпопуляции: iNOS – индуцибельная NO-синтаза, ARG-1 – аргиназа-1 (участвует в синтезе белков экстраклеточного матрикса). Показаны (см. направление стрелок) ключевые цитокины, секретируемые клетками или определяющие их дифференцировку: ↑ – высокий уровень продукции цитокина, ↓ – низкий уровень продукции цитокина. Жирным шрифтом и * выделены цитокины, действующие в конкретном случае как супрессорные факторы. В скобках представлены транскрипционные факторы, участвующие в образовании и дифференцировке соответствующих субпопуляций Th и M, а наиболее важные из них подчеркнуты.

жет повреждать собственные ткани за счет секреции M1 свободных радикалов и гидролаз.

Ответ i2 определяется взаимодействием Th1 ↔ ↔ M2a (табл. 1). В этот ответ также вовлекаются эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Он наиболее целесообразен при метазойной инфекции, некоторых видах хронического воспаления, в процессах поствоспалительной регенерации и тканевой репарации, при воспалительных процессах в тканях, чувствительных к повреждению, например в матке, но может способствовать фиброзу внутренних органов (Yamaguchi et al., 2015). Характерен ответ i2 при развитии аллергических процессов по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа, связанной с базофилами и эозинофилами. При этом доминирование i2 может способствовать развитию внутриклеточной инфекции и опухолевому росту (Abbas et al., 2017). Плеотропные Th9 в качестве основных продуцентов IL-9, подобно Th2, вовлекаются в развитие аллергических заболеваний и в ответ на метазойную инфекцию (i2), но также и в противоопухолевый иммунитет (i1) (Kaplan et al., 2015). У рыб гомолог IL-9 пока не выявлен.

Ответ i3 определяется взаимосвязью Th17 ↔ M2b и функционально связан с нейтрофилами. Вектор i3 менее конфликтен с другими вариантами Th-ответов (таблица) и реализуется преимущественно при внеклеточной бактериальной и грибковой инфекции (Yamaguchi et al., 2015). У млекопитающих Th17 (продуценты IL-17A и IL-17F)

участвуют в развитии аутоиммунного воспаления, в некоторых видах гиперчувствительности замедленного типа, отторжении трансплантата, в противоопухолевом иммунитете (Onishi, Gaffen, 2009). К направлению i3 относятся и Th22, они более активно продуцируют IL-22. Эти Th больше связаны с процессами поствоспалительной регенерации покровных тканей (Lanfranca et al., 2016). При активации иммунными комплексами, комплементом и PAMP могут образовываться воспалительные макрофаги, одновременно функционально близкие к M2b и M1 (Murray et al., 2014; Yamaguchi et al., 2015).

Ответ i-reg реализуется параллельно с другими вариантами иммунного реагирования в качестве ограничительного механизма, предотвращающего патологическое развитие провоспалительных механизмов. В качестве клеток иммуносупрессорного ответа выступают натуральные CD4⁺ T-регуляторные клетки (Treg), которые секретируют IL-10, TGF- β и взаимодействуют с M2c (табл.1) (Banchereau et al., 2012; Yamaguchi et al., 2015), а также антигенспецифичные Tr1, которые секретируют IL-10 и Th3 (Tr2), секретирующие преимущественно TGF- β (Железникова, 2011). Этот цитокин участвует в склерозировании поврежденных тканей, в дифференцировке Th17, но менее активно, чем IL-10, в ограничении бактерицидных и цитотоксических феноменов i1 и i3. Чрезмерная выраженность i-reg приводит к депрессии воспаления, зависящего от i1 и i3, а недо-

статочность этого пути способствует возникновению аутоиммунных заболеваний.

Между тем у млекопитающих поляризация макрофагов M1-M2 может включать в себя более сложное подмножество их субпопуляций (Murray et al., 2014). Врожденные лимфоидные клетки (ILC) могут также участвовать в поляризации i1 (ILC-1), i2 (ILC-2) и i3 (ILC-3) (Yamaguchi et al., 2015). Различные вектора иммунной реактивности могут иметь зоны функционального перекрытия (Yamaguchi et al., 2015). Дифференцировка Th пластична и под воздействием определенного спектра цитокинов возможно превращение Treg – в Th17 или Th2, Th17 – в Th1, а Th2 – в CD4⁺ T-клетки, одновременно продуцирующие IL-4 (i2) и IFN- γ (i3) (Wang et al., 2010; Olson et al., 2013). При воспалении могут развиваться различные варианты иммунного ответа. Все это обуславливает динамику воспаления, его адаптацию к повреждающему фактору, но и сложность его оценки *in vivo*.

В настоящее время имеется большое количество фактов, позволяющих предполагать наличие всех четырех векторов иммунной реактивности у костных рыб. Так, на генетическом уровне у них выявлены гомологи большинства ключевых транскрипционных факторов, цитокинов и их рецепторов всех четырех векторов иммунного реагирования у млекопитающих (таблица). Это заключение базируется на многочисленных данных исследований геномов рыб, представленных в ряде обзорных работ (Yamaguchi et al., 2015; Zou, Secombes, 2016). Далее, у костных рыб обнаружены CD4⁺ T-клетки, подобные Th1 и Th2 млекопитающих по экспрессии генов цитокинов и транскрипционных факторов (Maisey et al., 2016). У костных рыб выявляется поляризация макрофагов на M1 и M2 (Forlenza et al., 2011; Wiegertjes et al., 2016). У них отмечается преобладание экспрессии генов i2 в жаберном аппарате – в чувствительном к повреждению органе (Yamaguchi et al., 2015). Костные рыбы способны к развитию классической мононуклеарной реакции гиперчувствительности замедленного типа (i1) на инфекционные антигены (Feng, Woo, 1996). Они могут эффективно (менее чем за 14 суток) отторгнуть вторичный аллотрансплантат по варианту продуктивного воспаления (i1 и i3) (Romano et al., 2005). При этом в очаге воспаления при отторжении трансплантата накапливаются CD4⁺ и CD8⁺ T-клетки (скорее, i1) (Shibasaki et al., 2015). У костистых рыб можно вызвать экспериментальный аутоиммунный энцефалит (вероятно, i1 и i3) (Quintana et al., 2010). При хроническом воспалении у них отмечается очаговый фиброз (i2, i-reg) паренхиматозных органов (Feist, Longshaw, 2008). Тучные клетки и эозинофилы у костных рыб вовлекаются в противометазоый иммунитет (i2) (Reite, Evensen, 2006). В то же время формирование преимуще-

ственно гранулоцитарных инфильтратов и гранулем (i2, i3) и фиброз поврежденного эпидермиса (i2, i3, i-reg) в настоящее время выявлен только у тетрапод, а эозинофильные инфильтраты по типу гиперчувствительности замедленного типа (i2) – у птиц и млекопитающих (Montali, 1988; Hill et al., 2010; Abbas et al., 2017).

По-видимому, развитие CD4⁺ Th-ответа в эволюции рыб происходило не так дискретно, как появление у них CD8⁺ CTL. Об этом свидетельствуют два примера.

Во-первых, был расшифрован геном *Callorhinchus milii* – вида хрящевых рыб из таксона химерообразных (отделились от скатов и акул более 400 млн лет назад), который характеризуется медленными темпами эволюционных изменений. У этого вида выявлено наличие всех характерных признаков i1 и генов полиморфных MHC II, но отсутствуют гены CD4, цитокинов i2 (IL-4, IL-5, IL-13), отдельных цитокинов i3 (IL-21, IL-23) и i-reg (IL-2), а также важных транскрипционных факторов ROR γ t (i3) и FOXP3 (i-reg) (Venkatesh et al., 2014).

Во-вторых, в процессе эволюции у одного из видов костных рыб из класса лучеперых – атлантической трески *Gadus morhua* произошла редукция генов MHC II (вероятно, под влиянием среды обитания), но реализуется продуктивное воспаление, генерация CD8⁺ CTL и IgM (Nederbragt et al., 2011). По-видимому, некоторые функции CD4⁺ Th перераспределены у этих рыб между другими механизмами адаптивного и врожденного иммунитета.

В целом большинство феноменов продуктивного воспаления, зависимых от Th у млекопитающих, в той или иной степени выявляется уже у костных рыб.

ОБРАЗОВАНИЕ НОВЫХ КЛАССОВ АНТИТЕЛ – IgG, IgA, IgE, IgY – У ТЕТРАПОД

При сопоставлении с прогрессом в развитии различных вариантов продуктивного воспаления, цитокиновой сети и стабильной незаменимости функции CTL эволюционные успехи антителогенеза у рыб выглядят скромно. Антитела IgM имеют ограниченный потенциал функциональных возможностей. Это касается повышения аффинности связывания с антигеном в процессе антителогенеза, способности эффективно связывать растворимые антигены, проникать из кровотока в очаг воспаления и различные тканевые компартменты. За счет относительно высокой степени avidности, а именно за счет нескольких центров связывания антигена, IgM способны эффективно активировать систему комплемента. Однако у рыб альтернативный путь активации комплемента играет не менее существенную роль, чем клас-

сический. Он может успешно функционировать у них при относительно низкой температуре тела (Nonaka, Yoshizaki, 2004).

Ситуация кардинальным образом изменилась с появлением новых классов антител у тетрапод. Это эволюционное приобретение связано как с появлением новых функций В-лимфоцитов, так и с дополнительной регуляторной функцией CD4⁺ Th, направленной на повышение аффинности Ig, на формирование долгоживущих В-клеток иммунной памяти и, наконец, с переключением антителогенеза в плазматических клетках с IgM на другие классы уже легких (преимущественно мономерных) антител (Zimmerman et al., 2010). Так, у земноводных, рептилий и птиц дополнительно к IgM появляется новый, основной класс сывороточных антител – IgY (Litman et al., 1999). У млекопитающих из IgY в результате дупликаций и мутаций генов их тяжелых цепей образовались несколько иных классов антител: IgG, IgA (есть у рептилий и птиц) и IgE (Flajnik, 2002). При этом эволюция антителогенеза у тетрапод происходила относительно постепенно. Так, из-за сравнительно медленных и менее устойчивых адаптивных гуморальных реакций у рептилий они в большей степени могут полагаться на естественные антитела IgM (Zimmerman et al., 2010).

Основные классы антител у млекопитающих – IgG, а у птиц – IgY дифференцируются на несколько подклассов с различными функциями, например, у человека: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ (Abbas et al., 2017). У млекопитающих основными Th антителогенеза являются CD4⁺ фолликулярные Th (Tfh) (Zou, Secombes, 2016), которые активно секретируют IL-21, а также ряд цитокинов Th1 и Th2 ряда. Они способствуют переключению в В-клетках синтеза IgM на IgG и IgA. У других классов позвоночных гомологи Tfh пока не идентифицированы. При этом класс секреторных антител IgA (усиливают барьерные свойства слизи) выявляется у человека, но не у всех видов млекопитающих и птиц. Генерация IgE происходит в ответ на низкие дозы растворимых антигенов без предварительного синтеза IgM и требует участия не Tfh, а Th2 (Abbas et al., 2017).

С помощью рецепторов к Fc-фрагменту тяжелых цепей антител различные клетки могут распознавать комплексы антиген–антитело. Различные типы фагоцитов фиксируют преимущественно агрегированные IgG, связанные с корпускулярным антигеном посредством нескольких типов FcγR: FcγRI, FcγRII, FcγRIII (Bournazos et al., 2016). При этом FcγRI может связывать и свободные IgG. В свою очередь, IgE связываются в свободном состоянии с высокоаффинным FcεRI на мастоцитах. Контакт комплекса IgE–FcεRI с антигеном инициирует быструю дегрануляцию тучных клеток с последующим развитием реакции

повышенной чувствительности немедленного типа (ПЧНТ) (Beghdadi et al., 2011). У млекопитающих также выявлены рецепторы FcαR (к IgA) и низкоаффинный FcεRII (Abbas et al., 2017). У птиц выявлены несколько типов FcR к IgY (FcγR), включая и высокоаффинный (CHIR-AB1) (Viertlboeck et al., 2007).

IgG являются основным классом антител в плазме крови млекопитающих. Они хорошо проникают в различные биологические жидкости организма и через плацентарный барьер, а также в очаг воспаления, имеют широкий спектр провоспалительных функций: опсонизация (больше IgG₁), связывание токсинов и антигенов капсул бактерий (IgG₂), активация комплемента (IgG₃), регуляция функций тучных клеток (IgG₄) (Vidarrson et al., 2014). При неполном гидролизе в очаге воспаления IgG распадаются на тафтсин (тетрапептид Thr-Lys-Pro-Arg) и некоторые другие активаторы фагоцитоза (Fridkin, Najjar, 1989). Антитела IgG, наряду с IgM, являются патогенетическими факторами многих аутоиммунных заболеваний, в том числе по механизму иммунокомплексной патологии (Weissmann, 2009). Адаптивные IgG и IgY (по крайней мере, у птиц) наряду с комплементом являются основными опсонизирующими факторами при заражении внеклеточными бактериями, а основными популяциями лейкоцитов, опосредующими фагоцитоз этих бактерий, являются гранулоциты – нейтрофилы у млекопитающих и гетерофилы (псевдоэозинофилы) у рептилий и птиц (Bournazos et al., 2016).

IgE могут эффективно распознавать растворимые молекулы, включая токсины и продукты выделения гельминтов. Зависимая от IgE ПЧНТ обуславливает быструю экссудативную реакцию, выделение слизи, сокращение гладкой мускулатуры бронхов и кишечника (Abbas et al., 2017). ПЧНТ может стать основой для аллергических реакций немедленного типа, включая анафилактический шок у млекопитающих. Подобная реакция с более медленной динамикой развития в ответ на бычий сывороточный альбумин отмечается и у куриц (Chand, Eyre, 1978). При этом системные анафилактические реакции у земноводных и рептилий в настоящее время не описаны. Анафилактический шок у млекопитающих протекает не только более ярко и стремительно, но и со своими отличительными видовыми особенностями, например, у собак, кроликов и морских свинок (Abbas et al., 2017).

В целом IgG и IgE у млекопитающих по функции гомологичны, но совершенней IgY птиц и, тем более, земноводных и рептилий. У последних защитные функции новых классов антител проявляют себя не так контрастно в сравнении с более архаичными формами антителогенеза. Обозначенный прогресс в системе антителогенеза

придал новые возможности всем направлениям иммунного ответа, а именно: связывание вирусов во внеклеточной среде (i1); ПЧНТ (i2); опсонизация микробов и гормоноподобные эффекты продуктов распада IgG, направленные на активацию фагоцитоза (i3); наличие супрессорных FcγR (например, FcγRIIB) и FcαR на фагоцитах (i-reg) (Viertlboeck et al., 2007; Windau et al., 2013).

ЭВОЛЮЦИЯ МЕХАНИЗМОВ ЭКССУДАТИВНОГО И ЭКССУДАТИВНО- ДЕСТРУКТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПОЗВОНОЧНЫХ

Эволюционным ответом на угрозу со стороны внеклеточных бактерий стало экссудативно-деструктивное воспаление (Montali, 1988), которое развивается при несостоятельности других, более деликатных к собственным тканям формам воспаления. Как правило, данный тип воспаления связан с высокими концентрациями в очаге воспаления внеклеточных патогенных бактерий, выраженной реакцией микрососудов, поступлением в очаг воспаления белков плазмы крови (включая комплемент, антитела, острофазные белки) и гранулоцитов, высвобождением последними повреждающих факторов. Его движущей силой выступают гетерофилы/нейтрофилы, система комплемента и IgY/IgG (вероятно, у рептилий существенную роль играют и IgM). Нейтрофилы и гетерофилы, наряду с лимфоцитами, преобладают в лейкоцитарной формуле высших позвоночных (Montali, 1988; Claver, Quaglia, 2009). Кроме того, при остром воспалении гетерофилы у птиц и нейтрофилы у млекопитающих мобилизуются в кровотоки из костного мозга и сосудистого депо под действием глюкокортикоидов и цитокинов (Harmon, 1998).

Экссудативно-деструктивное воспаление способны развивать только высшие позвоночные: рептилии и птицы в виде творожистого некроза, а млекопитающие — в виде гнойного расплавления тканей (Montali, 1988; Harmon, 1998). Вторичная тканевая деструкция в очаге воспаления связана с развитием феномена сорванного фагоцитоза, с массивным выделением гранулоцитами свободных радикалов, гидролаз, катионных белков, внеклеточных ДНК-ловушек (Abbas et al., 2017). При этом свободные радикалы не только повреждают собственные ткани, но и инактивируют антипротеиназы (MacNee, Tuder, 2009), а это открывает дорогу для тканевого распада. Гнойное воспаление имеет существенное преимущество перед творожистым некрозом — возможность удаления из организма необратимо поврежденной ткани. Однако рептилии и птицы эволюционно отказались от этого прогрессивного варианта воспаления, имея в гетерофилах более низкий, чем в нейтрофилах, уровень активности протеиназ и продукции свободных радикалов, в том числе и за

счет редукции гена миелопероксидазы, которая выявляется уже у костных рыб (Harmon, 1998; Claver, Quaglia, 2009). Вероятная причина отказа — невозможность контролировать этот процесс за счет сосудистого барьера, а именно, механизмов экссудативно-сосудистого комплекса (ЭСК). Это морфофункциональный комплекс микрососудов, мастоцитов, системы гемостаза, комплемента, калликреин-кининовой системы. Развитие гнойного воспаления также невозможно без эффективного удаления из кровотока прямо или опосредовано повреждающих факторов (включая PAMP и DAMP), эффективной очистки оттекающей из очага воспаления лимфы, системных адаптационных реакций нейроэндокринной, иммунной и других систем организма. Кроме того, гнойное воспаление в той или иной степени аккумулирует иммунные механизмы других вариантов воспаления: формирование барьерных клеточных инфильтратов грануляционной ткани при хронизации процесса (например, абсцесса), процессы поствоспалительной регенерации и репарации (Abbas et al., 2017).

Таким образом, развитие гнойного воспаления у млекопитающих связано не с наличием определенного принципиально нового иммунного механизма, а является синтетическим продуктом эволюции многих механизмов иммунитета и воспаления, но особенно отдельных составляющих ЭСК. Остановимся на эволюционных изменениях ЭСК подробнее.

Система лимфотока. Все челюстные рыбы имеют лимфатические сердца и систему лимфатических щелей и полостей, некоторые виды костистых рыб и земноводные — примитивные лимфатические сосуды; рептилии имеют лимфатическую сосудистую сеть с гладкомышечным и клапанным компонентом, отдельные виды птиц — лимфатические узлы, млекопитающие — более развитую сеть лимфатических сосудов, более совершенные лимфоузлы (Hedrick et al., 2013). Регионарные по отношению к очагу воспаления лимфоузлы обеспечивают развитие локального иммунного ответа и фильтруют оттекающую из очага воспаления лимфу (особенно важно при гнойном воспалении). Таким образом, лимфатическая система у позвоночных подверглась существенным эволюционным изменениям, адекватным уровню общей организации видов, их иммунной системе и программным механизмам развития воспалительного процесса.

Система комплемента. Эта система, как и другие системы плазмы крови, связанные с воспалением, получила существенное развитие в эволюции позвоночных (Nonaka, Kimura, 2006). Круглоротые имеют альтернативный и лектиновый пути активации комплемента. Челюстные рыбы дополнительно приобрели мембраноатакующий комплекс (C5–C9), возможность образовывать

анафилаксины (C3a, C4a, C5a), разнообразный репертуар CR на фагоцитах и мастоцитах, классический путь активации через факторы C1q,r,s и C2C4 (прежде всего, активируются IgM и C-реактивным белком) (Nonaka, Yoshizaki, 2004). При этом клеточные CR, связывающие продукты активации комплемента – C3b и C3bi, активно участвуют в процессе фагоцитоза. У костных рыб появилось значительное число ингибиторов комплемента, предотвращающих его агрессию в отношении собственных клеток (Nonaka, Kimura, 2006). У млекопитающих анафилаксины (C3a и C5a) образуются в жидкой фазе крови, например, под действием факторов гемостаза, а именно, активированного фактора Хагемана (XIIa), плазмина и тромбина (Nonaka, Yoshizaki, 2004). В свою очередь, гормоноподобные анафилаксины комплемента активируют эндотелиоциты, тромбоциты и мастоциты, являются хемоаттрактантами для нейтрофилов (Abbas et al., 2017). Иммунокомплексная патология, связанная с эффектами комплемента в микрососудах, как уже отмечалось, возможна уже костных рыб. У млекопитающих иммунокомплексная патология по механизму феномена Артюса связана не только с IgM, но и с IgG. У них очевидна роль внутрисосудистой активации систем комплемента с образованием анафилаксинов в патогенезе различных аллергических и аутоиммунных заболеваний, при развитии септического, травматического и анафилактического шока (Klos et al., 2009; Zotova et al., 2016). При воспалении активация системы комплемента тесно связана с активацией других составляющих ЭСК, включая систему гемостаза и калликреин-кининовую систему плазмы крови.

Система гемостаза и кининогенеза. Вероятно, система гемостаза появилась у первых позвоночных и изначально выполняла две взаимосвязанные функции – остановку кровотечения и развитие воспаления (Davidson et al., 2003). Круглоротые имеют фактор XIII и факторы внутреннего пути свертывания крови в несколько упрощенном виде – отсутствует звено усиления (ф. VIII + ф. IX) (Doolittle, 2011). Челюстные рыбы имеют уже все основные компоненты этого пути: факторы X, IX, VII, протеины C и S, тканевой фактор (TF), ф. V, ф. VIII, тромбомодулин, а также антитромбин III и сложную систему активации пламиногена, его превращение в плазмин (фибринолизин), включая урокиназу и тканевой активатор пламиногена, а также α_2 -антиплазмин (Davidson et al., 2003; Doolittle, 2011). В целом активность факторов тромбообразования возрастает в ряду рыбы < амфибии < рептилии < птицы < млекопитающие. В частности, в плазме крови у птиц, в сравнении с млекопитающими, существенно меньше запускающих факторов: V, VII, а при повреждении – и растворимой формы TF, отсутствует и внутрисо-

судистый путь активации через фактор Хагемана (Doolittle, 2011).

Для формирования ЭСК необходима взаимная активация системы гемостаза и эндотелиоцитов. У круглоротых и хрящевых рыб эндотелий, по-видимому, может активироваться продуктами деградации фибрина. Однако у костных рыб на эндотелиоцитах, мастоцитах и тромбоцитах появляется конститутивный рецептор к тромбину – активируемый протеиназами рецептор 1 (PAR₁) (Ellertsdottir et al., 2012). Этот рецептор активируется тромбином, а у млекопитающих – и металлопротеиназами тромбоцитов. У млекопитающих действие на PAR₁ может инициировать сокращение актиновых микрофиламентов цитоскелета, изменение формы эндотелиоцитов посткапиллярных венул и образование зазоров между ними (Bogatcheva et al., 2002). Только млекопитающие имеют безъядерные тромбоциты (Levin, 2013), обеспечивающие эффективный процесс тромбообразования в посткапиллярных венулах при воспалении. Тромбоциты млекопитающих имеют большой репертуар рецепторов, включая TLR и другие PRR, различные CR, PAR₁, FcγRII и FcεRI, рецепторы к биогенным аминам, различным цитокинам и эйкозаноидам, и секретируют при активации большое количество медиаторов воспаления, включая NO, хемокины и другие цитокины (Vieira-de-Abreu, 2012).

Круглоротые, челюстные рыбы и земноводные имеют в крови кининоген (Doolittle, 2011). Он расщепляется протеиназами с образованием брадикинина, который вызывает дилатацию артериол и повышает проницаемость микрососудов. У рептилий появляется калликреин-кининовая система, включающая калликреиноген/калликреин и высокомолекулярные кининогены – предшественники более широкого спектра кининов; одновременно у них появляется фактор Хагемана (ф. XII) (Doolittle, 2011). Он активируется (XII→XIIa) инородной поверхностью и рядом эндогенных факторов и наряду с некоторыми другими сериновыми протеиназами катализирует образование калликреина из калликреиногена, а калликреин эффективно расщепляет высокомолекулярные кининогены до кининов. Внутренний путь активации системы гемостаза сформировался только у млекопитающих с появлением у них связующего фактора XI, который активируется ф. XIIa. Одновременно ф. XII и плазмин взаимно активируют друг друга и систему комплемента с образованием C3a и C5a. Наличие ф. XII не является атрибутивным условием тромбообразования, тромболизиса и кининогенеза, поскольку у птиц и морских млекопитающих его ген редуцирован (Doolittle, 2011). Скорее, ф. Хагемана у млекопитающих повышает степень избыточности

механизмов, связывающих систему гемостаза и антигемостаза с воспалением.

Таким образом, система плазменных факторов гемостаза в довольно полном виде сформировалась уже у челюстных рыб, а калликреин-кининовая система – у рептилий. У млекопитающих появились дополнительные факторы активации и интеграции этих систем как составляющих ЭСК. Кроме того, млекопитающие имеют более прогрессивные безъядерные тромбоциты и эндотелиоциты посткапилляров, способные к выраженому развитию феномена микротромбообразования и экссудативных реакций микроциркуляторного ложа при воспалении.

Тучные клетки как компонент APUD-системы ЭСК у млекопитающих реагируют дегрануляцией на различные стимулы, в том числе на действие через IgE и высокоаффинные FcεRI (наиболее сильно), через PRR, CR и рецепторы к различным медиаторам воспаления, а также в результате механических, термических и химических повреждений (Abbas et al., 2017). Основная функциональная направленность мастоцитов – быстрый запуск экссудативно-сосудистой реакции, а также стимулирование выделения слизи и усиления моторики гладкой мускулатуры (наиболее быстро за счет эффектов гистамина), направленных на изгнание паразитов и токсических веществ из полостных органов, контактирующих с внешней средой. При этом тучные клетки млекопитающих способны выделять большой спектр цитокинов, включая IL-1β, TNF-α и многие цитокины Th2-ряда, цистеиниловые лейкотриены, другие медиаторы и без дегрануляции, регулируя процессы воспаления (Masuda et al., 2002; Theoharides et al., 2012).

Тучные клетки обнаруживаются уже у круглоротых и располагаются у них, как и у других позвоночных, преимущественно около микрососудов кожи и слизистых оболочек (Crivellato, Ribatti, 2010). Гранулы мастоцитов у рыб преимущественно содержат лизоцим, серотонин, гепарин, гликозидазы, бактерицидные пептиды, нуклеозидазы, фосфатазы и отдельные сериновые протеиназы, способствующие изменению межклеточного вещества и миграции клеток из сосудов (Crivellato, Ribatti, 2010). Уже у костных рыб мастоциты при активации секретируют индикаторный для них фермент – триптазу, опосредующую широкий спектр протеолитических и регуляторных эффектов, в том числе через образование кининов, а также посредством связывания с PAR₂, через действие на эндотелиоциты, различные типы эпителиоцитов и аутокрино на тучные клетки (Muleto et al., 2007). Содержание гистамина в гранулах мастоцитов отмечается только у отдельных видов рыб, в частности, из отряда окунеобразных (Muleto et al., 2007). Однако гистамин у рыб может участвовать в различных нейроэндокринных взаимодействиях,

прямо не связанных с воспалением и мастоцитами. Для земноводных наличие гистамина в тучных клетках также не характерно, но они могут выделять гистамин-релизинг фактор как компонент кожного яда, инициирующий дегрануляцию тучных клеток и отек слизистой ротовой полости у хищников (Chen et al., 2005). Несомненно, гистамин как фактор экссудативных реакций проявляет себя у рептилий, птиц и максимально у млекопитающих (Muleto et al., 2007; Beghdadi et al., 2011). Как уже отмечалось, у млекопитающих появился наиболее мощный механизм дегрануляции мастоцитов – связанный с FcεRI и IgE (Beghdadi et al., 2011).

Таким образом, у позвоночных развитие отдельных составляющих ЭСК происходило относительно постепенно и достигло максимальной эффективности у млекопитающих. С одной стороны, это ускорило и оптимизировало развитие местных проявлений воспалительного процесса, особенно в отношении развития гнойного воспаления и ПЧНТ. Однако, с другой стороны, млекопитающие столкнулись с проблемой микроциркуляторных расстройств при системном действии повреждающих факторов, включая накопление в кровотоке PAMP и DAMP (Zotova et al., 2016), а эффекты IgE лежат в основе системных аллергических реакций ПЧНТ, в виде анафилактического шока (Abbas et al., 2017).

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНИТЕТА С ПОЗИЦИИ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Способность противостоять инфекции и опухолевому росту у млекопитающих определяется гармонией взаимосвязи врожденных и адаптивных механизмов иммунитета. Эти механизмы при участии нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем вовлекаются в развитие воспаления. Нарушение этой гармонии может быть связано со многими причинами: неблагоприятными воздействиями внешней среды, возрастными изменениями, генетическими нарушениями. Одновременно врожденные и приобретенные дефекты этих механизмов приводят к возникновению аллергических и аутоиммунных заболеваний. В последнее время у человека был охарактеризован новый класс моногенетических аутовоспалительных заболеваний, которые связаны с аномалиями генов факторов врожденного иммунитета, контролирующего развитие воспаления (Ciccarelli et al., 2013).

Многообразие патологий, связанных с воспалением и иммунитетом, предопределяет выделение и характеристику наиболее общих закономерностей их патогенеза. В свою очередь, воспаление как типовой патологический процесс присущ не только млекопитающим, но и другим классам позвоночных, а многие его механизмы выявляются

и у беспозвоночных животных. Другими словами, воспаление есть не только общепатологический, но и общебиологический феномен.

Как было показано выше, костные рыбы проявляют существенное сходство с млекопитающими в реализации основных направлений развития иммунного ответа и продуктивного воспаления, несмотря на то, что функции отдельных субпопуляций Т-хелперов и воспалительных макрофагов у позвоночных, за исключением отдельных видов млекопитающих, изучены слабо. Как и млекопитающие, костные рыбы страдают от тех же классов инфекционных заболеваний и опухолевого роста. Они способны к развитию аутоиммунных процессов, мононуклеарной гиперчувствительности замедленного типа и иммунокомплексной патологии.

У тетрапод появились более прогрессивные формы антителогенеза, при воспалении возросла роль гранулоцитов, экссудативных реакций. Высшие позвоночные способны к развитию экссудативно-деструктивного воспаления, а именно, у рептилий и птиц в виде творожистого некроза, а у млекопитающих в виде гнойного воспаления. Эти процессы являются более эффективной формой защиты от быстроразмножающихся во внеклеточной среде патогенных микроорганизмов, но одновременно их механизмы способны травмировать собственные ткани. Теплокровные животные, особенно млекопитающие, имеют более прогрессивную нейроэндокринную систему, а также систему микроциркуляторного ложа и ЭСК в целом. Поэтому птицы и млекопитающие способны к очевидным проявлениям общего адаптационного синдрома (Selye, 1950), развитию шоковых состояний при инфекциях и травмах (Maloney, Gray, 1998). Кроме того, птицы и млекопитающие способны к развитию местных и системных анафилактических реакций по типу ПЧНТ. В то время как единичные примеры подобных реакций в других классах позвоночных нуждаются в перепроверке и уточнении механизмов патогенеза (Гущин, 2015).

Способность отвечать системной реакцией всех составляющих ЭСК с развитием шока и полиорганной дисфункции на системное действие повреждающих факторов является визитной карточкой многих видов млекопитающих и, отчасти, птиц. Наиболее явно эти отличительные особенности проявляют себя при развитии сепсиса. Так, системные бактериальные инфекции у рыб и земноводных характеризуются микробной колонизацией жаберного аппарата, кожи, мышц, внутренних органов, их эрозиями, изъязвлениями, некрозами, повреждениями сосудов, кровоизлияниями (Hill et al., 2010; Sudheesh et al., 2012; Parto et al., 2014; Loch, Faisal, 2015). У земноводных дополнительно отмечается более выраженная экссудатив-

ная реакция во внутренних органах с отложением фибрина (Hill et al., 2010). У рептилий — со множественными гранулемами во внутренних органах, а при внеклеточных бактериальных инфекциях — с большой примесью гетерофилов, поражениями сердца, ЦНС, нарушениями дыхания, координации движения, судорогами (Montali, 1988; Woo et al., 2014). У птиц генерализованная инфекция также проявляется вторичной микробной колонизацией, часто поражается эндокард и миокард, отмечаются фибриновые отложения в тканях и гранулоцитарные инфильтраты; основные причины смерти — тромбоэмболии в жизненно важных органах и септический эндокардит (Montali, 1988; Lemon et al., 2012; Saumya et al., 2014). Между тем, у птиц, также как у млекопитающих, может отмечаться дистресс-реакция ЦНС, лихорадка и выраженный острофазный ответ печени, а в некоторых случаях и развитие сосудистого шока, по типу септического шока у млекопитающих (Maloney, Gray, 1998).

В то же время у людей вторичная микробная колонизация внутренних органов и даже бактериемия не является атрибутивным условием летального исхода при сепсисе (Munford, 2006; Rhee et al., 2015). У собак, кошек и ряда других видов домашних млекопитающих при развитии инфекционных и асептических критических состояний характерными признаками являются накопление в крови цитокинов и других флогенных факторов, системное микротромбообразование и активация микрососудов на фоне развития шока и полиорганной дисфункции (Osterbur et al., 2014). У человека в ответ на введение бактериального эндотоксина (LPS) меняется экспрессия более чем 3600 генов в лейкоцитах крови (Calvano et al., 2005). При клиническом сепсисе и в моделях экспериментального сепсиса у млекопитающих было показано изменение экспрессии большого числа генов врожденного иммунитета на системном уровне не только в крови, но и в других тканях (Schulte et al., 2013; Maslove, Wong, 2014). При этом протекание подобного рода процессов у различных видов млекопитающих имеет и свои отличительные особенности. Например, в модели экспериментального септического шока кошки и собаки проявляют большую устойчивость к ведению LPS, чем приматы, кролики и овцы (Garrido et al., 2004). В целом комплекс этих изменений можно определить как системное воспаление (Zotova et al., 2016). Ядром патогенеза этого процесса (вариант неклассического воспаления) выступает системная реакция микрососудов и других составляющих ЭСК, а также внутрисосудистая активация лейкоцитов в ответ на генерализованное действие повреждающих факторов (Tyagi et al., 2009; Zotova et al., 2016).

Таким образом, можно констатировать эволюционную связь млекопитающих с другими класса-

ми позвоночных животных, основанную на общих механизмах иммунитета, воспаления и опосредованных ими патологиях. Прогресс этих механизмов определяет наличие не только общих закономерностей, но и отличительных признаков у отдельных классов и видов позвоночных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюционные изменения с образованием более прогрессивных и перспективных для дальнейшего развития морфофункциональных признаков А.Н. Северцов определил термином ароморфоз. В ряде случаев можно выделить последовательность нескольких подобного рода изменений – взаимосвязанных эволюционных шагов, например, при развитии ЦНС у позвоночных. Кроме ЦНС, можно выделить, по крайней мере, еще одну систему, где эти изменения в наибольшей степени показательны – это система иммунитета (врожденного и приобретенного). Она функционально проявляет себя, прежде всего, в развитии того или иного варианта воспалительного процесса. Общими свойствами нервной и иммунной систем у позвоночных являются наличие приобретенной памяти, приоритетная связь с адаптацией к изменениям внешней среды, сложность этих реакций в виде многоуровневых функциональных систем, включая воспалительный процесс, в который вовлекаются обе эти системы. Эволюционные изменения в этих двух системах отражают общий уровень организации видов позвоночных.

В развитии иммунной системы и воспалительного процесса у позвоночных можно условно выделить пять качественных эволюционных приобретений:

- формирование системы классического адаптивного иммунитета и классического воспаления у круглоротых (неполноценно) и челюстных позвоночных;
- возникновение МНС I-опосредованной функции цитотоксических Т-лимфоцитов и экссудативного компонента воспаления у челюстных рыб;
- появление опосредованной МНС II функции Т-хелперов и разнообразных форм продуктивного воспаления у большинства видов рыб;
- образование новых классов (IgY, IgA, IgG, IgE) и подклассов антител с широким спектром провоспалительных функций у тетрапод, появление экссудативно-деструктивного воспаления у высших позвоночных;
- возможность развития гнойного воспаления у млекопитающих как результат более прогрессивного уровня интеграции врожденных и приобретенных механизмов иммунной системы, нейроэндокринной регуляции и реакции микрососудов.

Каждый эволюционный шаг в развитии иммунитета и воспаления определялся необходимостью их соответствия общему уровню организации видов. В целом этот процесс обеспечил прогрессивное развитие позвоночных и их адаптацию к изменениям внешней среды. При этом появились и “окна уязвимости”, а именно: возможность развития аутоиммунного процесса, фиброзных изменений в жизненно важных органах, тромбозов, а также аллергических заболеваний, по крайней мере, у птиц и млекопитающих, а у млекопитающих и, возможно, у птиц критичного для жизни системного воспаления.

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (Регистрационный номер НИОКТР № АААА-А18-118020590108-7) и Комплексной программы Уральского отделения РАН, № программы 18-7-8-16 (Регистрационный номер НИОКТР № АААА-А18-118020590109-4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гущин И.С.* IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей // Иммунология. 2015. Т. 36. № 1. С. 45–52.
- Железникова Г.Ф.* Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию // Журн. инфектол. 2011. Т. 3. № 1. С. 6–13.
- Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Шкуруний В.А.* Механизмы активации макрофагов // Успехи соврем. биол. 2007. Т. 127. № 3. С. 243–256.
- Сидорова Е.В.* В-1 лимфоциты. Происхождение, дифференцировка, функции // Успехи соврем. биол. 2009. Т. 129. № 1. С. 27–38.
- Шилов Е.С., Купраш Д.В.* Генетические механизмы возникновения адаптивного иммунитета позвоночных // Генетика. 2016. Т. 52. № 7. С. 1–13.
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S.* Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Elsevier, 2018. 579 p.
- Banchereau J., Pascual V., O'Garra A.* From IL-2 to IL-37: the expanding spectrum of anti-inflammatory cytokines // Nat. Immunol. 2012. V. 13. № 10. P. 925–931.
- Beghdadi W., Majene L.C., Benhamou M. et al.* Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity // Front. Immunol. 2011. V. 2. Art. 37.
- Bogatcheva N.V., Garcia J.G.N., Verin A.D.* Molecular mechanisms of thrombin-induced endothelial cell permeability // Biochemistry. 2002. V. 67. № 1. P. 75–84.
- Bournazos S., Wang T.T., Ravetch J.V.* The role and function of Fcγ receptors on myeloid cells // Microbiol. Spectr. 2016. V. 4. № 6. P. 1–29.
- Buchholz V.R., Gräf P., Busch D.H.* The origin of diversity: studying the evolution of multi-faceted CD8⁺ T cell responses // Cell. Mol. Life Sci. 2012. V. 69. P. 1585–1595.
- Calvano S.E., Xiao W., Richards D.R. et al.* A network-based analysis of systemic inflammation in humans // Nature. 2005. V. 437. P. 1032–1037.
- Claver J.A., Quaglia I.E.* Comparative morphology, development and function of blood cells in nonmammalian vertebrates // J. Exot. Pet. Med. 2009. V. 18. № 2. P. 87–97.

- Chand N., Eyre P. Acute systemic anaphylaxis in adult domestic fowl – possible role of vasoactive lipids and peptides // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1978. V. 236. P. 164–176.
- Ciccarelli F., De Martinis M., Ginaldi L. An update on auto-inflammatory diseases // Curr. Med. Chem. 2013. V. 21. № 3. P. 261–269.
- Chen T., Reid C.N., Walker B. et al. Kassinakinin S: a novel histamine-releasing heptadecapeptide from frog (*Kassina senegalensis*) skin secretion // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. V. 337. № 2. P. 474–480.
- Cooper D., Eleftherianos I. Memory and specificity in the insect immune system: current perspectives and future challenges front // Immunol. 2017. doi org/10.3389/fimmu.2017.00539
- Crivellato E., Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 2010. V. 85. № 2. P. 347–360.
- Das S., Li J., Hirano M. et al. Evolution of two prototypic T cell lineages // Cell Immunol. 2015. V. 296. № 1. P. 87–94.
- Davidson C.J., Tuddenham E.G., McVey J.H. 450 million years of hemostasis // J. Thromb. Haemost. 2003. V. 1. № 7. P. 1487–1494.
- Dinarello C.A. Historical insights into cytokines // Eur. J. Immunol. 2007. V. 37. P. 534–545.
- Dooley H., Flajnik M.F. Antibody repertoire development in cartilaginous fish // Dev. Comp. Immunol. 2006. V. 30. № 1–2. P. 43–56.
- Doolittle R.F. Coagulation in vertebrates with a focus on evolution and inflammation // J. Inn. Immun. 2011. V. 3. P. 9–16.
- Ellertsdottir E., Berthold P.R., Bouzaffour M. et al. Developmental role of zebrafish protease-activated receptor 1 (PAR1) in the cardio-vascular system // PLoS One. 2012. V. 7. P. e42131.
- Feist S.W., Longshaw M. Histopathology of fish parasite infections – importance for populations // J. Fish Biology. 2008. V. 73. № 9. P. 2143–2160.
- Feng S., Woo P.T.K. Cell-mediated immune response and T-like cells in thymectomized *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) infected with or vaccinated against the pathogenic haemoflagellate *Cryptobia salmositica* // Parasitol. Res. 1996. V. 82. № 7. P. 604–611.
- Flajnik M.F., Kasahara M. Origin and evolution of the adaptive immune system: genetic events and selective pressures // Nat. Rev. Genet. 2010. V. 11. № 1. P. 47–59.
- Forlenza M., Fink I.R., Raes G., Wiegertjes G.F. Heterogeneity of macrophage activation in fish // Dev. Comp. Immunol. 2011. V. 35. № 12. P. 1246–1255.
- Fridkin M., Najjar V.A. Tuftsin: its chemistry, biology, and clinical potential // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 1989. V. 24. № 1. P. 1–40.
- Finstad J., Good R.A. The evolution of the immune response. III. Immunologic responses in the lamprey // J. Exp. Med. 1964. V. 120. № 6. P. 1151–1168.
- Flajnik M.F. Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents // Nat. Rev. Immunol. 2002. V. 2. P. 688–698.
- Fugmann S.D., Messier C., Novack L.A. et al. An ancient evolutionary origin of the *Rag1/2* gene locus // PNAS USA. 2006. V. 103. P. 3728–3733.
- Garrido A.G., De Figueiredo L.F.P., Silva M.R. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview // Acta Cir. Bras. 2004. V. 19. № 2. P. 82–88.
- Harmon B.G. Avian heterophils in inflammation and disease resistance // Poult. Sci. 1998. V. 77. P. 972–977.
- Hedrick M.S., Hillman S.S., Drewes R.C., Withers P.C. Lymphatic regulation in nonmammalian vertebrates // J. Appl. Physiol. 2013. V. 115. P. 297–308.
- Herrin B.R., Cooper M.D. Alternative adaptive immunity in jawless vertebrates // J. Immunol. 2010. V. 185. № 3. P. 1367–1374.
- Hibino T., Loza-Coll M., Messier C. et al. The immune gene repertoire encoded in the purple sea urchin genome // Dev. Biol. 2006. V. 300. № 1. P. 349–365.
- Hill W.A., Newman S.J., Craig L. et al. Diagnosis of *Aeromonas hydrophilia*, *Mycobacterium species*, and *Batrachochytrium dendrobatidis* in an African clawed frog (*Xenopus laevis*) // J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci. 2010. V. 49. № 2. P. 215–220.
- Hodgkinson J.W., Grayfer L., Belosevic M. Biology of bony fish macrophages // Biology. 2015. V. 4. P. 881–906.
- Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system // Science. 2010. V. 327. № 5963. P. 291–295.
- Jiang H., Chess L. Regulation of immune responses by T cells // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 1166–1176.
- Kaplan M.H., Hufford M.M., Olson M.R. The development and *in vivo* function of T helper 9 cells // Nat. Rev. Immunol. 2015. V. 15. P. 295–307.
- Klos A., Tenner A.J., Johswich K.-O. et al. The role of the anaphylatoxins in health and disease // Mol. Immunol. 2009. V. 46. № 14. P. 2753–2766.
- Koonin E.V., Makarova K.S. CRISPR-Cas: evolution of an RNA-based adaptive immunity system in prokaryotes // RNA Biol. 2013. V. 10. № 5. P. 679–686.
- Krautz R., Arefin B., Theopold U. Damage signals in the insect immune response // Front. Plant Sci. 2014. V. 5. № 342. doi 10.3389/fpls.2014.00342
- Kreslavsky T., Gleimer M., von Boehmer H. $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ lineage choice at the first TCR-controlled checkpoint // Curr. Opin. Immunol. 2010. V. 22. № 2. P. 185–192.
- Lacoste A., Jalabert F., Malham S.R. et al. Stress and stress-induced neuroendocrine changes increase the susceptibility of juvenile oysters (*Crassostrea gigas*) to *Vibrio splendidus* // App. Env. Microbiol. 2001. V. 67. № 5. P. 2304–2309.
- Lanfranca M.P., Lin Y., Fang J. et al. Biological and pathological activities of interleukin-22 // J. Mol. Med. 2016. V. 94. № 5. P. 523–534.
- Lemon M.J., Pack L.A., Forzan M.J. Valvular endocarditis and septic thrombosis associated with a radial fracture in a red-tailed hawk (*Buteo jamaicensis*) // Can. Vet. J. 2012. V. 53. № 1. P. 79–82.
- Levin J. The evolution of mammalian platelets. Ch. 1 // Platelets / Ed. A. Michelson. San Diego: Academic Press, 2013. P. 3–25.
- Litman G.W., Anderson M.K., Rast J.P. Evolution of antigen binding receptors // Ann. Rev. Immunol. 1999. V. 17. P. 109–147.
- Loch T.P., Faisal M. Emerging flavobacterial infections in fish: a review // J. Adv. Res. 2015. V. 6. № 3. P. 283–300.

- MacNee W., Tuder R.M.* New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009. V. 6. № 6. P. 527–531.
- Maisey K., Montero R., Corripio-Miyar Y. et al.* Isolation and characterization of salmonid CD4⁺ T Cells // *J. Immunol.* 2016. V. 196. № 10. P. 4150–4163.
- Maloney S.K., Gray D.A.* Characteristics of the febrile response in Pekin ducks // *J. Comp. Physiol. B.* 1998. V. 168. № 3. P. 177–182.
- Maslove D.M., Wong H.R.* Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations // *Tr. Mol. Med.* 2014. V. 20. № 4. P. 204–213.
- Masuda A., Yoshikai Y., Aiba K., Matsuguchi T.* Th2 cytokine production from mast cells is directly induced by lipopolysaccharide and distinctly regulated by c-Jun N-terminal kinase and p38 pathways // *J. Immunol.* 2002. V. 169. P. 3801–3810.
- Montali R.J.* Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (reptiles, birds and mammals) // *J. Comp. Pathol.* 1988. V. 99. № 1. P. 1–26.
- Mulero I., Sepulcre M.P., Meseguer J. et al.* Histamine is stored in mast cells of most evolutionarily advanced fish and regulates the fish inflammatory response // *PNAS USA.* 2007. V. 104. № 49. P. 19434–19439.
- Müller W.E., Krasko A., Skorokhod A. et al.* Histocompatibility reaction in tissue and cells of the marine sponge *Suberites domuncula* *in vitro* and *in vivo*: central role of the allograft inflammatory factor 1 // *Immunogenetics.* 2002. V. 54. № 1. P. 48–58.
- Munford R.S.* Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia // *Ann. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2006. V. 1. P. 467–496.
- Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K. et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines // *Immunity.* 2014. V. 41. № 1. P. 14–20.
- Nakanishi T., Shibasaki Y., Matsuura Y.* T cells in fish // *Biology.* 2015. V. 4. P. 640–663.
- Nederbragt A.J., Jentoft S., Grimholt U. et al.* The genome sequence of Atlantic cod reveals a unique immune system // *Nature.* 2011. V. 477. № 7363. P. 207–210.
- Nonaka M., Yoshizaki F.* Evolution of the complement system // *Mol. Immunol.* 2004. V. 40. № 12. P. 897–902.
- Nonaka M., Kimura A.* Genomic view of the evolution of the complement system // *Immunogenetics.* 2006. V. 58. P. 701–713.
- Ohta Y., Flajnik M.F.* Coevolution of MHC genes (LMP/TAP/class Ia, NKT-class Ib, NKp30-B7H6): lessons from cold-blooded vertebrates // *Immunol. Rev.* 2015. V. 267. № 1. P. 6–15.
- Olson N.C., Sallam R., Doyle M.F. et al.* T helper cell polarization in healthy people: implications for cardiovascular disease // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2013. V. 6. № 5. P. 772–786.
- Onishi R.M., Gaffen S.L.* Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease // *Immunology.* 2010. V. 129. № 3. P. 311–321.
- Osterbur K., Mann F.A., Kuroki K., De Clue A.* Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals // *J. Vet. Int. Med.* 2014. V. 28. P. 1141–1151.
- Ottaviani E., Franchini A., Malagoli D.* Inflammatory response in molluscs: cross-taxa and evolutionary considerations // *Curr. Pharm. Des.* 2010. V. 16. P. 4160–4165.
- Pan-Yun Ting J., Trowsdale J.* Genetic control of MHC class II expression // *Cell.* 2002. V. 109. P. S21–S33.
- Parto P., Haghghi Z.M.S., Vaissi S., Sharifi M.* Microbiological and histological examinations of endangered *Neuregus kaiseri* tissues displaying red-leg syndrome // *As. Herpetol. Res.* 2014. V. 5. № 3. P. 204–208.
- Quintana F.J., Iglesias A.H., Farez M.F. et al.* Adaptive autoimmunity and Foxp3-based immunoregulation in zebrafish // *PLoS One.* 2010. V. 5. № 3. P. e9478.
- Reite O.B., Evensen O.* Inflammatory cells of teleostean fish: a review focusing on mast cells/eosinophilic granule cells and rodlet cells // *Fish & Shellfish Immunol.* 2006. V. 20. № 2. P. 192–208.
- Rhee C., Murphy M.V., Li L., Platt R.* Comparison of trends in sepsis incidence and coding using administrative claims versus objective clinical data // *Clin. Infect. Dis.* 2015. V. 60. № 1. P. 88–95.
- Romano N., Baldassini M.R., Buonocore F. et al.* *In vivo* allograft rejection in a bony fish *Dicentrarchus labrax* (L.): characterisation of effector lymphocytes // *Cell Tiss. Res.* 2005. V. 321. P. 353–363.
- Rowley A.F., Powell A.* invertebrate immune systems—specific, quasi-specific, or nonspecific? // *J. Immunol.* 2007. V. 179. № 11. P. 7209–7214.
- Russell M.J., Dombkowski R.A., Olson K.R.* Effects of hypoxia on vertebrate blood vessels // *J. Exp. Zool. A Ecol. Genet. Physiol.* 2008. V. 309A. № 2. P. 55–63.
- Sami S., Fisher-Scherl T., Hoffman R.W., Pfeil-Putzien C.* Immune complex-mediated glomerulonephritis associated with bacterial kidney disease in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Vet. Patol.* 1992. V. 29. № 2. P. 169–174.
- Sauntya D., Wijetunge S., Dunn P. et al.* Acute septicemia caused by *Streptococcus gallolyticus* subsp. *pasteurianus* in turkey poults // *Avian Dis.* 2014. V. 58. № 2. P. 318–322.
- Selye H.* Stress and the general adaptation syndrome // *Br. J. Med.* 1950. V. 1. № 4667. P. 1383–1392.
- Shibasaki Y., Matsuura Y., Toda H. et al.* Kinetics of lymphocyte subpopulations in allogeneic grafted scales of ginbuna crucian carp // *Dev. Comp. Immunol.* 2015. V. 52. № 1. P. 75–80.
- Sudheesh P.S., Al-Ghabshi A., Al-Mazrooei N., Al-Habsi S.* Comparative pathogenomics of bacteria causing infectious diseases in fish // *Int. J. Evol. Biol.* 2012. Art. ID457264.
- Schulte W., Bernhagen J., Bucala R.* Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view // *Mediat. Inflamm.* 2013. Art. ID16597.
- Tassetto M., Kunitomi M., Andino R.* Circulating immune cells mediate a systemic RNAi-based adaptive antiviral response in *Drosophila* // *Cell.* 2017. V. 169. № 2. P. 314–325.
- Theoharides T.C., Alysandratos K.-D., Angelidou A. et al.* Mast cells and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. V. 1822. № 1. P. 21–33.
- Tyagi A., Sethi A.K., Girota G., Mohta M.* The microcirculation in sepsis // *Ind. J. Anaesth.* 2009. V. 53. № 3. P. 281–293.

- Uribe1 C., Folch H., Enriquez R., Moran G. Innate and adaptive immunity in teleost fish: a review // *Vet. Med.* 2011. V. 56. № 10. P. 486–503.
- Venkatesh B., Lee A.P., Ravi V. et al. Elephant shark genome provides unique insights into gnathostome evolution // *Nature*. 2014. V. 505. P. 174–179.
- Viertlboeck B.C., Schweinsberg S., Hanczaruk M.A. et al. The chicken leukocyte receptor complex encodes a primordial, activating, high-affinity IgY Fc receptor // *PNAS USA*. 2007. V. 104. P. 11718–11723.
- Vidarrson G., Dekkers G., Rispen T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions // *Front. Immunol.* 2014. V. 5. № 520. doi 10.3389/fimmu.2014.00520
- Vieira-de-Abreu A. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum // *Semin. Immunopathol.* 2012. V. 34. № 1. P. 5–30.
- Wang Y., Souabni A., Flavell R.A., Wan Y.Y. An intrinsic mechanism predisposes Foxp3-expressing regulatory T cells to Th2 conversion *in vivo* // *J. Immunol.* 2010. V. 185. P. 5983–5992.
- Weissmann G. Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus as immune complex diseases // *Bull. NYU Hosp. Joint Dis.* 2009. V. 67. № 3. P. 251–253.
- Welsch U., Potter I.C. Dermal capillaries // *The biology of hagfishes*. Dordrecht: Springer, 1998. P. 273–283.
- Wieczorek M., Abualrous E.T., Sticht J. et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. № 292. doi 10.3389/fimmu.2017.00292
- Wiegertjes G.F., Wentzel A.S., Spaink H.P. et al. Polarization of immune responses in fish: the macrophages first point of view // *Mol. Immunol.* 2016. V. 69. P. 146–156.
- Williams M.J. *Drosophila hemopoiesis* and cellular immunity // *J. Immunol.* 2007. V. 178. № 8. P. 4711–4716.
- Windau K., Viertlboeck B.C., Gobel T.W. The turkey Ig-like receptor family: identification, expression and function // *PLoS One*. 2013. V. 8. P. e59577.
- Woo P.C.Y., Lau S.K.P., Martelli P. et al. Fatal systemic necrotizing infections associated with a novel paramyxovirus, anaconda paramyxovirus, in green anaconda juveniles // *J. Clin. Microbiol.* 2014. V. 52. № 10. P. 3614–3623.
- Yamaguchi T., Takizawa F., Fisher U., Dijkstra J.M. Along the axis between type 1 and type 2 immunity; principles conserved in evolution from fish to mammals // *Biology*. 2015. V. 4. P. 814–859.
- Zhu L., Lin A., Shao T. et al. B cells in teleost fish act as pivotal initiating APCs in priming adaptive immunity: an evolutionary perspective on the origin of the B-1 cell subset and B7 molecules // *J. Immunol.* 2014. V. 192. № 6. P. 2699–2714.
- Zimmerman L.M., Vogel L.A., Bowden R.M. Understanding the vertebrate immune system: insights from the reptilian perspective // *J. Exp. Biol.* 2010. V. 213. P. 661–671.
- Zotova N.V., Cheresheev V.A., Gusev E.Yu. Systemic inflammation: methodological approaches to identification of the common pathological process // *PLoS One*. 2016. V. 11. P. e0155138.
- Zou J., Secombes C.J. The function of fish cytokines // *Biology*. 2016. V. 5. № 2. P. e23.

Correlation of Immunity Evolution and Inflammation in Vertebrates

E. Yu. Gusev^{a, #}, Yu. A. Zhuravleva^{a, ##}, and N. V. Zotova^{a, b, ###}

^a*Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia*

^b*Yeltsin Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia*

[#]*E-mail: gusev36@mail.ru*

^{##}*E-mail: jazhur@mail.ru*

^{###}*E-mail: zotovanat@mail.ru*

The sequence of developmental stages in the immune system and inflammation in vertebrates is reflected. These stages are the following: the formation of classical forms of adaptive immunity and inflammation for vertebral forms; the origin of cytotoxic T-lymphocytes and T-cell-dependent variants of productive inflammation in fish; the appearance of new antibody classes in tetrapods, and the origin of exudative-destructive inflammation in higher vertebrates and suppurative inflammation in mammals. Each evolutionary stage in the development of immunity and inflammation was determined by the need the organization of the immune system to conform the level of the general organization of vertebrate species. At the same time, each stage predetermined the appearance of “windows of vulnerability” as the possible development of autoimmune, allergic diseases, and systemic complications of the inflammatory process.

Keywords: evolution, immunity, inflammation, vertebrates