

Аутоиммунитет как информационная патология: системный анализ сбоев иммунного распознавания

Смокотина О.Ф.

Независимый исследователь, Красноярск, Российская Федерация

УДК 612.017.1

Аннотация

В статье предлагается междисциплинарный взгляд на природу аутоиммунных заболеваний, объединяющий концепции иммунологии, теории информации и динамики сложных систем. Аутоиммунитет рассматривается не как изолированная «поломка», а как фундаментальное системное свойство адаптивного иммунитета, возникающее из-за неустраимых компромиссов между скоростью, точностью и полнотой распознавания. Под информационной патологией понимается класс заболеваний, первопричиной которых является дефицит, искажение или ошибочная интерпретация информации, полученной иммунной системой в процессе обучения. Вводится понятие информационной энтропии распределения клональных частот иммунной системы и обосновывается гипотеза о едином синдроме высокоэнтропийного иммунитета, связывающем аллергию и аутоиммунные патологии. Предложена трёхконтурная модель отказа, объясняющая переход системы от нормы к хроническому воспалению через последовательное или одновременное нарушение контуров распознавания, контекста и супрессии. Формулируются проверяемые предсказания модели и предлагаются подходы к её экспериментальной верификации.

Ключевые слова: аутоиммунитет, системный анализ, теория информации, энтропия иммунной системы, трёхконтурная модель, гигиеническая гипотеза, аллергия, регуляторные Т-клетки, IPEX.

1. Введение: Иммунитет как задача классификации

Фундаментальная функция адаптивной иммунной системы заключается в решении задачи бинарной классификации: отнесении каждого встречаемого молекулярного паттерна к одному из двух классов — «свое» или «чужое». От точности этого решения зависит выживание организма. Однако, как и в любой системе распознавания, работающей в условиях высокой неопределённости и ограниченного времени, абсолютная точность недостижима.

Аутоиммунные заболевания обычно описывают как результат нарушения иммунной толерантности, вызванного генетической предрасположенностью и средовыми триггерами. Это описание указывает на действующие факторы, но не раскрывает системную причину самой возможности такого сбоя.

Под информационной патологией в контексте данной статьи понимается класс

заболеваний, первопричиной которых является либо количественный дефицит или качественное искажение информации, полученной системой в процессе обучения, либо ошибочная интерпретация корректно полученного сигнала, приводящая к запуску иммунного ответа в отсутствие реальной угрозы.

2. Трёхконтурная модель отказа: распознавание, контекст и подавление

Для понимания механизма сбоя иммунную систему необходимо представить не как единый «детектор», а как трёхконтурную систему управления.

Первый контур — контур распознавания — отвечает за связывание антигена рецепторами Т- и В-лимфоцитов. Его функция — с максимальной скоростью и чувствительностью детектировать потенциальную угрозу. Специфичность этого контура принципиально ограничена явлениями молекулярной мимикрии и перекрёстной реактивности, что делает неизбежным определённый уровень «ложных срабатываний» на собственные антигены.

Второй контур — контур контекста — выполняет функцию фильтрации по признаку опасности. Антигенпрезентирующие клетки активируются только при получении «сигнала опасности» — патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) при инфекции или молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP) при некрозе. Без этого сигнала распознавание антигена остаётся «молчащим».

Третий контур — контур супрессии — выполняет функцию верификации. Регуляторные Т-клетки (Treg) и противовоспалительные цитокины анализируют контекст уже запущенного иммунного ответа и гасят его, если угроза признана ложной или уже устранена.

Аутоиммунная патология, с этой точки зрения, представляет собой не единичную ошибку, а системный отказ с совпадением событий в нескольких контурах. Сбой в любом из трёх контуров может стать первичным звеном патогенеза: например, сбой контура распознавания — потеря толерантности к собственному антигену; сбой контура контекста — хроническое стерильное воспаление с ложным сигналом опасности; сбой контура супрессии — дефицит Treg. Однако для перехода в хроническое самоподдерживающееся воспаление необходимо, чтобы ошибка в одном контуре не была скомпенсирована двумя другими. При нулевой компенсаторной ёмкости хотя бы одного контура достаточно одноконтурного сбоя; это показано ниже на примере IPeX.

3. Эволюционный компромисс: скорость против точности

Иммунная система функционирует как классификатор, настроенный на приоритет чувствительности над специфичностью.

Цена пропуска патогена в эволюционной истории, по-видимому, превышала цену ложной атаки на собственные ткани, что закрепило асимметричный порог принятия решений. Аутоиммунные реакции являются статистической реализацией этого «хвоста» ошибок — цена за способность быстро реагировать на реальные угрозы.

Таким образом, склонность к аутоиммунитету — это не дефект, а неизбежное следствие фундаментального достоинства иммунной системы: её способности к быстрой мобилизации.

4. Информационная гипотеза: энтропия и процесс обучения

Иммунную систему в онтогенезе правомерно рассматривать как обучающуюся систему, изначально находящуюся в состоянии максимальной энтропии. Каждая встреча с антигеном является актом получения информации, снижающим неопределённость системы относительно границ классов «своё—чужое».

Под энтропией здесь понимается информационная энтропия распределения клональных частот, а не термодинамическая величина.

Формально информационная энтропия распределения клональных частот вычисляется как:

$$S = -\sum p_i \ln p_i$$

где p_i — частота i -го клонотипа в репертуаре. Максимальная энтропия соответствует равномерному распределению, минимальная — доминированию одного клона.

Энтропия Шеннона на распределении клонотипов — величина безразмерная, но её абсолютное значение зависит от числа уникальных клонотипов и глубины секвенирования. Для сопоставления между образцами используют нормированную энтропию $H/\ln(S)$, где S — число уникальных клонотипов.

Снижение энтропии при обучении отражает появление доминирующих клонов памяти, тогда как сохранение высокой энтропии соответствует наивному, необученному репертуару. Однако снижение энтропии не всегда означает обучение: при истощении репертуара у пожилых энтропия также падает, но по другой причине — из-за сужения разнообразия, а не из-за формирования памяти. Это различие требует анализа двух компонентов: клональности и сохранности наивного пула.

Количественной метрикой обученности может служить индекс $I_3 = (K/K_{\max}) \times (N/N_0)$, где K — клональность, $K_{\max}$ — верхняя граница возрастной нормы, N — разнообразие наивного пула, N_0 — медианное разнообразие молодых здоровых лиц. Индекс различает необученное состояние (низкое $K/K_{\max}$ при сохранном N/N_0) и истощение (низкое N/N_0). У пожилых пациентов возможно сочетание обоих процессов: снижение клональности и сокращение наивного пула одновременно. В этом случае I_3 падает по двум причинам, и интерпретация требует раздельного анализа компонентов.

Клональность K может быть вычислена как нормированная энтропия Шеннона, как индекс Симпсона или как доля репертуара, занятая крупнейшими клонами; выбор метрики фиксируется для всей серии измерений. $K_{\max}$ — верхняя граница возрастной нормы, определяемая как 95-й перцентиль распределения K у здоровых лиц соответствующей возрастной группы. Разнообразие наивного пула N оценивается по числу уникальных

клонотипов или методами экстраполяции (Chao1, iChao). Структура репертуара может быть оценена высокопроизводительным секвенированием TCR/BCR [7].

Под информационным голоданием понимается дефицит входных сигналов двух классов: (1) антигенного разнообразия, необходимого для формирования клональных пиков памяти, и (2) контекстных сигналов, участвующих в настройке порога супрессии, в частности IL-2-зависимой стимуляции Treg.

Данный подход предлагает новое объяснение «гигиенической гипотезы»: проблема стерильной среды заключается не в «слабости» нетренированного иммунитета, а в том, что он остаётся в высокоэнтропийном, необученном состоянии.

5. Гипотеза единого синдрома высокоэнтропийного иммунитета

Под высокоэнтропийным иммунитетом понимается состояние иммунной системы с равномерным распределением клональных частот, не прошедшей достаточного обучения. Само по себе это состояние не является патологией: оно физиологично для новорождённого и для молодого организма с сохранным наивным пулом. Патогенным оно становится при недостаточной функции контура супрессии или при ложной активации контура контекста, когда неустраняемые ошибки распознавания не компенсируются.

Аллергия и аутоиммунитет традиционно рассматриваются как разные классы патологий. Однако с точки зрения информационной модели они являются двумя фенотипическими проявлениями единого синдрома — синдрома высокоэнтропийного иммунитета.

С точки зрения трёхконтурной модели аллергия и аутоиммунитет различаются по контуру, в котором происходит сбой. Атопия — это ошибка контура контекста: безвредный антиген ошибочно маркируется как опасный (ложный сигнал PAMP/DAMP). Аутоиммунитет — ошибка контура распознавания: собственный антиген ошибочно относится к чужому (молекулярная мимикрия, перекрёстная реактивность). Это различие объясняет, почему оба состояния возникают на фоне общей недостаточности супрессии, но реализуются в разных фенотипах.

В основе обоих состояний лежит одна и та же фундаментальная проблема: неспособность системы построить адекватную предсказательную модель окружающей среды и собственного тела.

Переход высокоэнтропийного состояния в атопический фенотип может объясняться двумя факторами. Первый фактор связан с настройкой супрессии: при недостаточной антигенной стимуляции контур супрессии не получает достаточного количества сигналов для калибровки порога толерантности к внешним антигенам, что делает возможной гиперреакцию на безвредные вещества. Второй фактор связан с чувствительностью наивного пула: при отсутствии доминантных клонов памяти система сохраняет высокую реактивность к первичному контакту с антигеном, что при дефиците супрессорной настройки реализуется как атопия. Таким образом, аллергия и аутоиммунитет оказываются двумя исходами одного и того же состояния: в первом случае ошибка распознавания направлена на внешний антиген, во втором — на собственный. Выбор фенотипа, по-видимому, определяется тем, на какой класс антигенов направлена ошибка

распознавания: на внешние безвредные антигены (атопия) или на собственные ткани (аутоиммунитет). Этот выбор может зависеть от генетического фона, возраста первого контакта и экспозиции.

Если оба состояния действительно являются проявлениями единого синдрома, то профилактика должна быть направлена не на устранение конкретных триггеров, а на обеспечение иммунной системы достаточным и разнообразным «информационным питанием».

6. Предельный случай: IPEX

Проверкой предложенной модели на крайнем случае является синдром IPEX.

Синдром IPEX, вызываемый мутациями в гене FOXP3, приводит к врождённому отсутствию функциональных регуляторных Т-клеток. В рамках модели это предельный случай: при нулевой компенсаторной ёмкости супрессии практически любая ошибка распознавания, выходящая за пределы физиологического шума, немедленно реализуется как патология.

Полиорганность IPEX отражает системный характер контура супрессии: Treg циркулируют и действуют во всех лимфоидных органах, поэтому их отсутствие снимает защиту одновременно во всех тканях. Спорадические аутоиммунные заболевания, напротив, обычно органоспецифичны — именно потому, что в них контур супрессии не отсутствует, а лишь локально или функционально ослаблен.

Следует подчеркнуть, что IPEX не был предсказан моделью — он был известен до неё. Модель объясняет, почему при отсутствии контура супрессии полиорганный патология неизбежна. Это подтверждение *post hoc*, а не проверка предсказательной силы. Реальная проверка требует предсказаний, сформулированных в разделе 7.

7. Предсказания модели

7.1. У пациентов с поздним дебютом органоспецифических аутоиммунных заболеваний супрессорная активность Treg на клетку должна быть снижена относительно возрастной нормы при сохранном или умеренно сниженном их числе. Измеряемые величины: соотношение Treg/Teff, супрессорный индекс *in vitro*, продукция IL-10.

7.2. У детей, выросших в условиях ограниченного микробного разнообразия, репертуар должен характеризоваться низкой клональностью при сохранном наивном пуле. Это отличает необученное состояние от истощённого, при котором снижается и наивный пул: у необученного ребёнка наивный пул сохранён, но клональные пики памяти отсутствуют.

7.3. Аллергия и аутоиммунитет являются фенотипами единого синдрома высокочувствительного иммунитета. В зависимости от генетического фона, возраста и экспозиции может наблюдаться как коморбидность, так и антагонизм. Модель предсказывает сосуществование обоих паттернов, что требует различения подвидов

высокоэнтропийного состояния. Возможные критерии различения: возраст первого контакта с антигеном, генетический фон (HLA-гаплотипы), исходный уровень супрессорной активности Treg. Для проверки этого предсказания необходимо в одном исследовании измерить указанные параметры, а затем сопоставить их с фенотипом (коморбидность или антагонизм). Без такого дизайна предсказание остаётся ретроспективным.

7.4. Вакцины, повышающие I_3 (клональность растёт, наивный пул сохраняется), должны давать более длительный и более широкий ответ, чем вакцины, сужающие репертуар. Модель предсказывает оптимум, а не монотонную зависимость: слишком низкий I_3 соответствует необученности и слабому ответу, слишком высокий — риску перекрёстных реакций и аутоиммунных осложнений. Оптимальный диапазон I_3 должен быть установлен эмпирически. Проверяется TCR-секвенированием до и после вакцинации.

7.5. Хроническое субклиническое повреждение тканей, сопровождающееся устойчивым повышением DAMP, может создавать ложный контекст опасности и способствовать хронизации воспаления даже при сохранном распознавании и супрессии. Проверяется измерением уровня DAMP у пациентов с хроническим стерильным воспалением без идентифицированного триггера.

7.6. Коморбидность аллергии и аутоиммунитета должна наблюдаться с повышенной частотой у пациентов с одновременным наличием обоих признаков — хронической DAMP-нагрузки и снижения Treg, — а не у пациентов с изолированным наличием одного из них. Это предсказание отличает трёхконтурную модель от danger model, которая объясняет атопию и аутоиммунитет независимыми срабатываниями сигнала опасности и не предсказывает их системную связь через общий контур супрессии. Проверка требует когорты с измерением DAMP, Treg и документированной коморбидностью.

8. Заключение

Предложенный системно-информационный подход меняет способ концептуализации аутоиммунных заболеваний, что в перспективе может указать направления для терапии: от стратификации пациентов до дизайна вакцин. Аутоиммунные заболевания перестают восприниматься как бессмысленная «поломка» и предстают как эмерджентное свойство сложной, эволюционно оптимизированной, но принципиально несовершенной системы распознавания.

Возможный дизайн верификации включает: (1) ретроспективный анализ TCR-репертуаров у детей из разных средовых условий; (2) проспективное когортное исследование пациентов с поздним дебютом органоспецифических аутоиммунных заболеваний с оценкой функции Treg относительно возрастной нормы; (3) мета-анализ коморбидности аллергических и аутоиммунных заболеваний; (4) сравнительную оценку вакцинных платформ по индексу обученности до и после вакцинации; (5) оценку уровня DAMP у пациентов с хроническим субклиническим повреждением тканей; (6) когортное исследование коморбидности с измерением DAMP и Treg для проверки предсказания 7.6. Мета-анализ коморбидности даёт лишь предварительную проверку ассоциации и не может подтвердить механизм; для верификации механистической части модели требуются проспективные исследования.

Шесть сформулированных предсказаний задают конкретные направления экспериментальной проверки. Каждое из них может быть опровергнуто независимыми данными, что делает модель проверяемой в строгом смысле.

Литература

1. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance // Cell. — 2008. — Vol. 133. — No. 5. — Pp. 775–787.
2. Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family // Annual Review of Immunology. — 1994. — Vol. 12. — Pp. 991–1045.
3. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self // Science. — 2002. — Vol. 296. — No. 5566. — Pp. 301–305.
4. Shannon C.E. A mathematical theory of communication // Bell System Technical Journal. — 1948. — Vol. 27. — Pp. 379–423, 623–656.
5. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // BMJ. — 1989. — Vol. 299. — No. 6710. — Pp. 1259–1260.
6. Bennett C.L., Christie J., Ramsdell F. et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 // Nature Genetics. — 2001. — Vol. 27. — No. 1. — Pp. 20–21.
7. Robins H.S. et al. Comprehensive assessment of T-cell receptor β -chain diversity in $\alpha\beta$ T cells // Blood. — 2009. — Vol. 114. — No. 19. — Pp. 4099–4107.
