

УДК 602.68:57.083

DOI: 10.14427/jipai.2016.1.20

Роль естественных аутоантител в норме и при патологии

М.А. Мягкова, В.С. Морозова, С.Н. Петроченко

Институт физиологически активных веществ РАН, г.Черноголовка, Московская обл., Россия.

Role natural autoantibodies in normal and pathological conditions.

M.A. Myagkova, V.S. Morozova, S.N. Petrochenko

Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow region, Russia.

Аннотация

В обзоре представлены новые экспериментальные данные отечественных и зарубежных исследователей в области иммунологии, которые расширяют существующие представления об участии антител в механизмах поддержания гомеостаза. Рассмотрены вопросы, касающиеся происхождения и экспрессии естественных антител, природы аутоиммунных процессов в патологии человека, роли аутоантител в регуляции физиологических реакций и в развитии аутоиммунной патологии.

Ключевые слова

Аутоантитела, гомеостаз, аутоиммунные процессы, происхождение и экспрессия антител, взаимодействия с биологически активными веществами.

Наиболее существенный прогресс в области исследования естественного иммунитета был достигнут в последние десятилетия, благодаря методам аффинной хроматографии, гибридной технологии и молекулярной генетики. Из сывороток нормальных животных и здоровых людей были выделены естественные аутоантитела (Е-АТ) ко многим эндогенным и экзогенным антигенам и изучены иммунохимические свойства таких АТ. Использование гибридных методов позволило получать моноклональные Е-АТ в количествах, необходимых для проведения широкого круга исследований. Благодаря применению молекулярно-генетических методов удалось добиться значительных успехов в изучении генов, кодирующих Е-АТ у здоровых людей и А-АТ у лиц с аутоиммунными заболеваниями.

Получили экспериментальное подтверждение гипотезы о многообразии физиологических

Summary

The review presents new experimental data of domestic and foreign scholars in the field of immunology, which extend the existing ideas about the participation of the antibody in the mechanisms of homeostasis. Problems concerning the origin and the expression of natural antibodies, natural autoimmunity in human pathology, the role of autoantibodies in regulating physiological reactions and the development of autoimmune disease.

Keywords

Autoantibodies, homeostasis, autoimmune processes, origin and expression of antibodies, the interaction with biologically active substances.

функций Е-АТ. Доказано, что эти АТ являются вспомогательными и регуляторными молекулами, участвующими в формировании нормального иммунного ответа, гомеостатической регуляции, становлении идиотипического репертуара и защите организма от инфекционных и вирусных агентов.

Обобщенный анализ накопленных экспериментальных данных позволил Avreames S. и соавторам [1] представить естественный иммунитет как систему стабильного гомеостатического равновесия между Е-АТ и их антигенными мишенями, которыми могут служить многочисленные компоненты внутренней среды организма, включая и другие антитела (идиотипическая сеть). Нарушение сложившегося равновесия с каким-либо антигеном, по мнению авторов, приводит к инициации иммунного ответа, направленного на восстановление гомеостаза.

1. Происхождение естественных аутоантител

Комплексное использование современных экспериментальных методов установило, что отличительными особенностями продукции, а в дальнейшем свойств Е-АТ, по сравнению с АТ индуцированными иммунизацией, являются: использование в их биосинтезе эмбриональных немутированных V-генов, а также их широкая полиспецифичность и способность связывать собственные молекулы организма. Обнаружено большое сходство Е-АТ с А-АТ, возникающими при многих системных аутоиммунных заболеваниях. Е-АТ кодируются генами зародышевой линии VH_DJ_C и VL_JC, соответственно, для тяжёлой и лёгкой цепи. Случайная комбинация одного из многочисленных V-генов с одним из D- и J-мини-генов при формировании единого информационного участка ДНК в процессе реорганизации генома пре-B-клеток лежит в основе разнообразия специфичностей Е-АТ [2,3]. В период новорожденности происходит позитивная селекция В-1 клеток собственными антигенами [4].

1.1. Регуляция экспрессии Е-АТ

На протяжении всей жизни человека продукцию Е-АТ осуществляет популяция долгоживущих самоподдерживающихся CD5⁺ В-1 клеток. По некоторым данным она составляет 20-35% от общего числа В-лимфоцитов [5, 6]. Существуют сведения о том, что некоторые Е-АТ синтезируются CD5⁻ В-2 клетками [7]. В онтогенезе В-1 клетки появляются и созревают значительно раньше, чем В-2 клетки, не исчезают до конца жизни индивидуума и в значительном количестве присутствуют у взрослых. Лимфоциты В-1 и В-2 отличаются фенотипами [6, 8], и в процессе созревания по-разному реагируют на сигналы, поступающие через рецепторы (BCR, TLR). У здоровых людей Е-АТ продуцируют В-1 клетки в узком количественном диапазоне и с консервативным репертуаром специфичностей [7,9]. Образование В-2 клетками высокоаффинных узкоспецифичных антител к патогенам может резко на несколько порядков увеличиваться [6]. В-1 клетки могут очень ограниченно отвечать на иммунизацию [6]. В этом случае они продуцируют низкоаффинные и полиреактивные Е-АТ, реагирующие с родственными антигенами, так как В-1 клетки исключаются из соматической гипермутации и аффинного созревания, которым подвергаются В-2 клетки [6]. Популяция В-1 лимфоцитов не способна генерировать долгоживущие В-клетки

памяти, которые образует популяция В-2 лимфоцитов для длительной защиты против патогенов [6,10]. Обнаружено, что В-1 клетки способны к установлению и поддержанию иммунологической памяти другим способом. Так, уровень экспрессии Е-АТ в организме при повреждении (сильных травмах) остаётся изменённым в течение нескольких лет. Причем, этот период намного превышает время жизни антител и плазматических клеток. Таким способом система естественного иммунитета реагирует на травмы и “помнит” об этом [10].

1.2. Стимулы возникновения Е-АТ

В литературе встречается несколько точек зрения относительно происхождения Е-АТ. С одной стороны, продукция Е-АТ не зависит от внутренних или внешних стимулов. Ранние теории постулировали, что естественные антитела образуются строго под генетическим контролем и наследуются вместе с алло-антигенами [11]. Генетические различия между индивидуумами влияют на титры алло-Е-АТ, но в целом репертуар Е-АТ отражает эволюцию иммунного ответа к различным антигенам в филогенезе [12].

С другой стороны, в крови здоровых индивидуумов Е-АТ экспрессируются в ответ на пассивные стимулы окружающей среды [13]. Антигенный стимул появления Е-АТ точно неизвестен. Е-АТ к группоспецифическим антигенам систем АВО и Н, к ксеноантигенам, возможно, появляются в крови из-за постоянной стимуляции в течение жизни антигенами окружающей среды. Большинство авторов рассматривают пассивную иммунизацию бактериями кишечной [14, 15] и лёгочной флоры, которая содержит соответствующие структуры на липополисахаридах клеточной стенки. Постоянный контакт с иммуногенами тканей животных (не хозяина) или растений через приём пищи может также привести к формированию Е-АТ у человека [16]. Важным фактором, влияющим на экспрессию Е-АТ, является эндокринная система, которая регулирует состояние аутоиммунитета в норме в течение всей жизни организма [17]. Во внутриутробном периоде развития участвуют материнские гормоны для регуляции Е-АТ. Исследования на нормальных мышцах показали, что дисбаланс половых гормонов, в частности эстрогенов, стимулирует CD5⁺ В-1 клетки для продукции Е-АТ [17]. Представленные взгляды по происхождению Е-АТ имеют право на существование, т.к. одна гипотеза дополняет другую.

1.3. Этапы появления и экспрессии Е-АТ в онтогенезе человека

Из литературы известно, что у человека во внутриутробном периоде уже с 6-8 недели развития плода начинается закладка, а затем совершенствование Т- и В-систем иммунитета. Продукция собственных Е-АТ у плода происходит с низкой интенсивностью при нормально протекающей беременности. С 10-й недели начинается синтез IgM, с 12-й - IgG, с 30-й - IgA, но концентрация их невелика [18]. На внутриутробной стадии развития иммунная система уже может реагировать на чужеродные антигены (бактерий, вирусов) усиленным синтезом преимущественно IgM антител. Эти антитела, вероятно, продуцируют В-1 клетки, поскольку В-2 клетки к этому времени ещё не созрели. К моменту рождения здорового ребёнка основную массу антител в его организме составляют материнские IgG, которые свободно проникают через плаценту [19], в отличие от других классов иммуноглобулинов [20]. В иммунной системе человека, от момента рождения до периода зрелости (16-18 лет), происходят резкие изменения. Первый иммунный кризис по времени совпадает с рождением, когда организм впервые встречается с огромным количеством чужеродных антигенов. У новорожденных наблюдается низкая резистентность по отношению к бактериям, особенно условно-патогенной, грамотрицательной микрофлоры. Показано, что неонатальные В-лимфоциты *in vitro* способны синтезировать полиреактивные низкоаффинные ауто-антитела IgM класса [9,21]. Второй критический период в иммунном статусе происходит в возрасте 3-6 месяцев, когда ослабляется пассивный иммунитет из-за уменьшения концентрации материнских иммуноглобулинов, которые полностью исчезают примерно к 9-месячному возрасту. Способность к полноценному синтезу антител класса IgG, соответствующего уровню взрослых, появляется только к 4-6 годам. Третий иммунный кризис связан с резкой гормональной перестройкой организма у девочек с 12-13 лет, у мальчиков – с 14-15 лет, когда подавляется функция Т-системы и стимулируется функция В-системы. Репертуар Е-АТ у человека создаётся как на молекулярном уровне, т.е. в результате рекомбинаций зародышевых генов Ig, так и на уровне селекции, созревания и функционирования В-1 клеток [6].

2. Образование патогенных аутоантител

Предметом дискуссий ученых до настоящего времени является понимание взаимосвязи есте-

ственных и патогенных аутоантител. Существует несколько точек зрения для объяснения причин аутоиммунных заболеваний [22].

1. Аутоантитела являются следствием неконтролируемой (спонтанной) поликлональной стимуляции нормальных аутореактивных В-клеток.
2. Патогенные аутоантитела образуются в результате антиген-зависимой селекции аутореактивных В-1 клеток, которые всё же подвергаются соматическим мутациям, ведущим к продукции патогенных высокоаффинных аутоантител [23].
3. Патогенные аутоантитела продуцируются популяцией В-клеток, отличной от той, что экспрессирует ауто-ЕАТ. Возможно, это В-2 популяция В-лимфоцитов [13].
4. Демаскировка скрытых аутоЕАТ. Во время болезни уменьшается количество маскирующих сывороточных факторов, или происходит диссоциация комплексов (естественное антитело-маскирующий фактор) под действием патогенных условий [24].

Имеются экспериментальные подтверждения каждой из указанных теорий [13]. Развитие аутоиммунных заболеваний складывается из множества причин - аутоиммунитет мозаичен. Сразу несколько факторов риска должны повлиять одновременно на одного и того же индивидуума для развития той или иной аутоиммунной болезни: генетический фактор, иммунодефицитное состояние, гормоны (эстрогены) и факторы окружающей среды [17]. Есть основания полагать, что факторы окружающей среды играют значительную роль. К ним относятся, прежде всего, инфекции патогенными микроорганизмами. Рассматривают несколько последствий инфекций: 1) сходство чужеродных и собственных антигенов хозяина ведёт к кроссреакции иммунной системы с ауто-антигенами; 2) инфекция ведёт к воспалению, следствием которого является или высвобождение ранее скрытых ауто-антигенов, или усиление аутоиммунного ответа за счёт провоспалительных цитокинов [25].

3. Свойства аутоантител при аутоиммунных заболеваниях

Представления об аутоиммунитете эволюционировали, и интегральная концепция физиологического аутоиммунитета [26] в настоящее время учитывает предыдущие теории, а также современные результаты исследований [27]. Экспериментальные и клинические данные, аккумулирующие 20-летние исследования, показывают,

что существуют два различных пути индукции аутоиммунных заболеваний. Первый предполагает, что при некоторых условиях патогенные аутоантитела способны к репрезентации олигоклонального иммунного ответа к собственным антигенам. Это приводит к физико-химическим изменениям или неправильной презентации аутореактивных аутологичных Т-клеток. Происходит генерация аутоантител, обладающих большинством свойств «иммунных» (нормальных) антител [28]. Второй путь объясняет, что аутоиммунные заболевания являются результатом первичных (например, генетических) или вторичных (например, инфекционно опосредованных) изменений структуры или функций иммунной сети, которая обеспечивает поддержание гомеостаза аутореактивности при нормальных условиях. Он проявляется в бесконтрольном появлении и экспансии самореактивных клонов, обладающих характеристиками Е-АТ или нормальных антител. Разница между этими альтернативами имеет очевидное значение при выборе терапевтической стратегии аутоиммунных расстройств [29,30,31]. С 70-х годов 20 века накопились данные о том, что большая часть ауто-Е-АТ у здоровых людей может находиться в скрытой форме [27]. Большинство маскированных ауто-Е-АТ являются IgG, а хорошо детектируемые в сыворотке Е-АТ – преимущественно IgM [24]. Для ауто-Е-АТ, направленных к разнообразным белковым антигенам, показано, что 2/3 из них присутствует в виде идиотип-антиидиотипических комплексов [9], которые образуются в период новорожденности. В разных биологических средах организма активность ауто-Е-АТ регулируется по-разному. Например, анти-фосфолипидные антитела в слюне не скрыты и хорошо детектируются, по видимому, для эффективного локального связывания микроорганизмов до момента попадания их внутрь организма-хозяина. В сыворотке активность антител той же специфичности маскирована [24]. Есть сообщения о том, что и анти-углеводные антитела системы АВО тоже маскируются в нормальной сыворотке анти-идиотипическими антителами [20]. Большая часть патологически обусловленных аутоантител имеет изотип IgG, и кодируются сильно мутировавшими V-генами, показывают высокую аффинность к собственным антигенам и олигореактивны [32,33]. Однако, существует лишь несколько состояний у экспериментальных животных и человека (например, спонтанное волчанко-подобное заболевание у MLR lpr/lpr мышей) [34,35], при которых антитела, выделенные из пораженных

тканей и сывороток пациентов, имеют такие характеристики. Доказательств аутоантиген-управляемой экспансии самореактивных клонов недостаточно для большинства аутоиммунных расстройств, и обнаружено лишь несколько свидетельств при аутоиммунных состояниях, что патологически обусловленные аутоантитела обладают сходными характеристиками с Е-АТ, титр которых в сыворотке коррелирует с развитием заболеванием у пациентов с СКВ [36]. В дополнение, при известных условиях, Е-АТ способны индуцировать усиление «патогенного потенциала», что показано в экспериментах с индукцией СКВ или анти-фосфолипидного синдрома [37,38]. У здоровых доноров для контроля реактивности IgG, друг с другом взаимодействуют V-регионы IgG в пределах сывороточной IgG фракции. Эти взаимодействия между связанными молекулами IgG стали очевидными только после иммуноаффинного выделения или других методов, способных диссоциировать идиотип-анти-идиотипные комплексы IgG [39,40,41].

Значение второстепенных механизмов контроля аутореактивности IgG установлено при наблюдениях ремиссии при различных аутоиммунных заболеваниях. Установлено, что восстановление при аутоиммунных заболеваниях, таких как миастения Гравис, синдром Гильяна-Барре, системный васкулит с аутоантителами к анти-нейтрофильному цитоплазматическому антигену, системная красная волчанка и другие, связаны с присутствием в аутологичной сыворотке защитных анти-идиотипических антител, которые нейтрализуют активность патогенных аутоантител у пациентов [42]. Такая поддержка нейтрализующих антител в периферийном контроле аутореактивности присутствует и у здоровых индивидуумов при нормальных условиях, что иллюстрирует пример анти-FVIII Е-АТ [43]. В течение острой фазы любого аутоиммунного заболевания специфическая активность патологически ассоциированных аутоантител, например, анти-эндотелиальных антител (АЕСА) IgG пациентов с системной красной волчанкой идентична очищенным или цельносывороточным IgG, подтверждая, что сывороточные факторы, участвующие в периферическом контроле либо отсутствуют, либо неактивны [9,37,39,40]. Эти соображения относятся непосредственно к ингибированию активности интравенозного иммуноглобулина у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, что изначально показано для идиотипической нейтрализации аутоантител фактора VIII *in vitro* и *in vivo* у пациентов с ан-

ти-фактор VIII аутоиммунным заболеванием. В отличие от аутоантител, антитела против вакцинальных чужеродных антигенов (например, столбнячный токсин), видимо, не контролируются в цельной сыворотке, что указывает на то, что контроль реактивности IgG зависит от связываемости E-AT и, прежде всего, ограничен контролем аутореактивных клонов [33,44,45].

4. Взаимосвязь E-AT и аутоантител

Изучать роль E-AT в норме достаточно сложно. Кроме того, как указывалось выше, увеличение их содержания часто не проявляется на физиологическом уровне, поэтому существенный интерес могут представлять данные об изменениях уровней E-AT при различных патологических процессах [42, 46]. Хорошо известно, что такие аутоиммунные заболевания как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и тромбоцитомения сопровождаются резким увеличением уровня AT к ДНК, аутологичному IgG, фосфолипидам. Кроме того, такие AT выявляются в незначительных количествах и у здоровых людей. Высокий уровень указанных AT приводит к развитию патологических процессов, характерных для аутоиммунных заболеваний: местных воспалений, гломерулонефрита и др. В то же время, увеличение продукции E-AT по-видимому, не является причиной аутоиммунного расстройства. Это увеличение можно рассматривать как вторичный симптом, поскольку само по себе оно не обязательно приводит к заболеванию. Так, например, у здоровых людей с DQ1/DQ2-HLA генотипом отмечается резкое увеличение содержания AT к ядерным рибонуклеопротеидам Ro/SSA и La/SSB. Повышенный уровень этих AT характерен для такого аутоиммунного заболевания, как синдром Шегрена. Тем не менее, у людей названной группы не отмечалось ни симптомов, ни увеличения риска этого заболевания [6,9,38]. Следует отметить, что патологические процессы, вызываемые ауто-AT при аутоиммунных расстройствах: васкулиты, нефропатия, не связаны со специфичностью AT, а обусловлены избытком иммунных комплексов. Поэтому особого внимания заслуживают данные об изменении уровней E-AT при заболеваниях, не относящихся к аутоиммунным, и в патогенезе которых участвуют антигенные мишени этих AT. Так, у больных с карциномами наблюдается снижение уровня E-AT к эритроцитарным T и T_p-антигенам [47,48]. Причины и механизмы этого явления не установлены, однако следует подчеркнуть его

специфичность для данного вида опухолей: T_p и T-антигены являются специфическими маркерами карцином. При опухолях щитовидной железы в сыворотках крови некоторых больных наблюдали повышенный уровень антитиреоглобулиновых E-AT.

У больных диабетом и людей группы риска увеличено содержание E-AT к инсулину, у этих же людей параллельно наблюдается и увеличение E-AT к клеткам поджелудочной железы [17]. В работах, посвященных E-AT к сывороточному альбумину, было показано, что в сыворотках людей с острыми болезнями печени: циррозом, гепатитом, повышен уровень E-AT к нативному и полимеризованному человеческому сывороточному альбумину. Обнаружены E-AT к белкам системы свертывания крови. Авторы работы, где было продемонстрировано наличие в нормальной сыворотке человека AT к тромбину, считают, что эти AT могут оказывать влияние на свертывание крови, инактивируя тромбин. В другом исследовании было показано, что у больных с гиперкоагуляционным статусом (тромбозы, травмы, некоторые инфекции, воспаления) наблюдается увеличение содержания E-AT к фибриногену и продуктам деградации фибрина. Высказано предположение о том, что E-AT к фибрину способны препятствовать его полимеризации в фибриноген и, тем самым, выступать в качестве антикоагулирующего агента [49,50]. Уровень E-AT к миоглобину и иммунных комплексов, содержащих его в качестве АГ был измерен в норме и после физической нагрузки. Было показано, что у спортсменов после нагрузки повышается содержание в сыворотке иммунных комплексов с миоглобином в то время как уровень AT к миоглобину повышается незначительно.

В настоящее время продолжают исследования по определению многообразия физиологической роли E-AT в развитии аутоиммунных и других заболеваний. Однако, из приведенных выше данных по изменению содержания и свойств E-AT при различных патологических процессах можно утверждать, что при резком повышении продукции E-AT, наблюдающейся при аутоиммунных заболеваниях, эти AT играют патологическую роль, являясь одним из факторов (вероятно вторичным) патогенеза. Тем не менее само по себе увеличение содержания E-AT в сыворотке не обязательно обладает патогенетическим эффектом и может не являться признаком аутоиммунного расстройства.

Литература

1. Avrameas S. and Ternynck T. The natural autoantibodies system: between hypotheses and facts. *Mol. Immunol.* 1993; 30(12): 1133-1142.
2. Мягкова М.А., Морозова В.С. Естественные антитела и их физиологические функции. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2014; №3: 75-81.
3. Gellert M. Recent advances in understanding V(D)J recombination. *Adv. Immunol.* 1997; 64: 39-64.
4. Hayakawa K., Asano M. et al. Positive selection of natural autoreactive B cells. *Science.* 1999; 285(5424): 113-6.
5. Casali P., Schettino E.W. Structure and function of natural antibodies // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1996. V. 210. P. 167-79.
6. Baumgarth N., Tung J.M., and Herzenberg L.A. Inherent specificities in natural antibodies: a key to immune defense against pathogen invasion. *Springer Seminars in Immunopathology.* 2005; 26(4): 347-362.
7. Ochsenbein A.F. and Zinkernagel R.M. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunology Today.* 2000; 21(12): 624-630.
8. Wasserman R., Li Y.S., Shinton S.A. et al. A novel mechanism for B cell repertoire maturation based on response by B cell precursors to pre-B receptor assembly. *J. Exp. Med.* 1998; 187(2): 259-64.
9. Poletaev A.B., Stepanyuk V.L., Gershwin M.E. Integrating immunity: the immunoculus and self-reactivity. *J. Autoimmun.* 2008; 30: 68-73.
10. Mirilas P., Fesel C., Guilbert B. et al. Natural antibodies in childhood: development, individual stability, and injury effect indicate a contribution to immune memory. *J. Clin. Immunol.* 1999; 19(2): 109-115.
11. Landsteiner K. *The Nature and Specificity of Antibodies. The Specificity of Serological Reactions.* Press: Cambridge., Harvard University, 1945; 127.
12. Madi A. et al. Organization of the autoantibody repertoire in healthy newborns and adults revealed by system level informatics of antigen microarray data. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 14484-9.
13. Dighiero G., Rose N.R. Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity. *Immunol. Today.* 1999; 20(9): 423-428.
14. Milland J. and Sandrin M.S. ABO blood group and related antigens, natural antibodies and transplantation. *Tissue Antigens.* 2006; 68: 459-466.
15. Duk M. et al. Anti-alpha-galactosyl antibodies recognizing epitopes terminating with alpha1,4-linked galactose: human natural and mouse monoclonal anti-NOR and anti-P1 antibodies. *Glycobiology.* 2005; 15(2): 109-18.
16. Varki A. N-glycolylneuraminic acid deficiency in humans. *Biochimie.* 2001; 83(7): 615-22.
17. Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G. Autoimmune diseases "The enemy from within". *Bio-Rad Pub.: Herculs, CA. USA;* 2003.
18. Cooper M.D., Alder M.N. The evolution of adaptive immune systems. *Cell.* 2006; 124(4): 815-22.
19. Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 2003; 21(24): 3365-9.
20. Daniels G. and Bromilow I. *Essential guide to blood groups.* Second Edition. Wiley-Blackwell, Oxford, UK. 2010; 111.
21. Lacroix-Desmazes S., Mouthon L. et al. Analysis of the natural human IgG antibody repertoire: life-long stability of reactivities towards self antigens contrasts with age-dependent diversification of reactivities against bacterial antigens. *Eur. J. Immunol.* 1995; 25: 2598-2604.
22. Dziarski R. Autoimmunity: polyclonal activation or antigen induction? *Immunol. Today.* 1988; 9(11): 340-2.
23. Casali P., Schettino E.W. Structure and function of natural antibodies. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1996; 210: 167-79.
24. Cheng H.M. Natural cryptic autoantibodies. *Autoimmunity.* 1998; 27: 99-108.
25. Regner M., Lambert P.H. Autoimmunity through infection or immunization. *Nature immunology.* 2001; 2(3): 185-188.
26. Grahar P. Hypothesis. Autoantibodies and immunological theories: an analytical review. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1975; 4: 453.
27. Hay F.C., Nineham L.J., Torrigiani G., Roitt I.M. "Hidden" IgG antiglobulins in normal human serum. *Clin. Exp. Immunol.* 1976; 25(2): 185-90.
28. Sulzer B., van-Hemmen J.L. Adaptive control: a strategy to treat autoimmunity. *J. Theor. Biol.* 1999; 196(1): 73-79.
29. Tomer Ya., Shoenfeld Y. The significance of natural autoantibodies. *Immunol. Invest.* 1988; 17(5): 389-424.
30. Wing M.G. The molecular basis for a polyspecific antibody. *Clin. and Exp. Immunol.* 1995; 99(3): 313-315.
31. Baumgarth N., Herman O.C., Jager G.C. et al. B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection. *J. Exp. Med.* 2000; 192(2): 271-80.
32. Anthony R.M., Ravetch J.V. A novel role for the IgG Fc glycan: the anti-inflammatory activity of sialylated IgG Fcs. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (Suppl 1): S9-14.
33. Anderson J.B., Smith S.A., van Wijk R. et al. Vaccinia virus complement control protein inhibits hyperacute xenorejection in a guinea pig-to-rat heterotopic cervical cardiac xenograft model by blocking both xenoantibody binding and complement pathway activation. *Transpl. Immunol.* 2003; 11(2): 129-35.
34. Lindström K., Borne A.E., Breimer M.E. et al. Glycosphingolipid expression in spontaneously aborted fetuses and placenta from blood group p women. Evidence for placenta being the primary target for anti-Tja-antibodies. *Glycoconj. J.* 1992; 9(6): 325-9.
35. Мягкова М.А., Абраменко Т.В., Панченко О.Н. Иммуноферментный анализ естественных антител к эндогенным биорегуляторам больных системной красной волчанкой. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2002; 3: С. 36-37.
36. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии. *Вестник РАМН.* 2010; 8: 1-3.
37. Rose N.R., Baughman K.L. Immune-mediated cardiovascular disease. In: *The autoimmunediseases.* San Diego: Acad. Press, San Diego; 1998: 623-636.
38. Mostafa G.A., Ibrahim D.H., Shehab A.A. et al. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J. Neuroimmunol.* 2010; 227: 195-201.
39. Ronda N., Haury M., Nobrega A. et al. Analysis of natural and disease-associated autoantibody repertoires: anti-endothelial cell IgG autoantibody activity in the serum of healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus. *Int. Immunol.* 1994; 6(11): 1651-60.
40. Vani J., Elluru S., Negi V.S., Lacroix-Desmazes S. et al. Role of natural antibodies in immune homeostasis: IVlg perspective. *Autoimmun. Rev.* 2008; 7(6): 440-4.
41. Морозова В.С., Габрильянц О.А., Мягкова М.А. Диагностика и профилактика заболеваний зависимости. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2015: 178 с.

42. Kellerman S.A., McCormick D.J., Freeman S.L. et al. TSH receptor sequences recognized by CD4⁺ T cells in Graves disease patients and healthy controls. *J. Autoimmun.* 1995; 8: 685.
43. Madi A. et al. Organization of the autoantibody repertoire in healthy newborns and adults revealed by system level informatics of antigen microarray data. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 14484-9.
44. Plomp J.J., Willison H.J. Pathophysiological actions of neuropathy-related anti-ganglioside antibodies at the neuromuscular junction. *J. Physiol.* 2009; 587(16): 3979-99.
45. Shoenfeld Y. The Mosaic of Autoimmunity Prediction and treatment in autoimmune disease. *IMAJ.* 2008; 10:12-19.
46. Notkins A.L. New predictors of disease. *Scientific American.* 2007; 296(3): 72-80.
47. Zendman, A.J.W., E.R.Vossenaar. Autoantibodies to citrullinated (poly) peptides: a key diagnostic and prognostic marker for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity* 2004; 37: 295-299.
48. Huflejt M.E. et al. Anti-carbohydrate antibodies of normal sera: findings, surprises and challenges. *Mol. Immunol.* 2009; 46(15): 3037-49.
49. Lleo A., Invernizzi P., Gao B., Podda M. et al. Definition of human autoimmunity - autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9(5): A259-66.
50. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology (Elsevier).* 2008; 15 (3): 191-207.

Сведения об авторах:

Мягкова Марина Александровна. Профессор, доктор биологических наук, зав.Лабораторией иммунохимии Института физиологически активных веществ РАН
Тел. 8(905)-543-94-36; m.a.myagkova@gmail.com

Морозова Виталия Сергеевна. К.х.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института физиологически активных веществ РАН.

Петроченко Светлана Николаевна. К.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунохимии Института физиологически активных веществ РАН.

Поступила 11.01.2016 г.