

УДК 602.68:57.083

## Естественные антитела и их физиологические функции

М.А. Мягкова, В.С. Морозова

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

## Natural antibodies and their physiological functions

M.A. Myagkova, V.S. Morozova

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

### Аннотация

В обзоре представлены данные по изучению факторов гуморального иммунитета – естественных антител, которые продуцируются нормальными В-клетками в отсутствие антигенной стимуляции. Рассмотрены вопросы методологии исследования физиологической функции естественных антител. Показано, что они являются вспомогательными и регуляторными молекулами, участвующими в формировании нормального иммунного ответа, гомеостатической регуляции, становлении идиотипического репертуара и защите организма от инфекционных и вирусных агентов.

### Ключевые слова

Естественные антитела, гомеостаз, изотипический состав, иммунорегуляторная активность, константа аффинности, специфичность взаимодействия с антигенными мишенями.

В последние годы интенсивное развитие получило новое научное направление, находящееся на стыке нескольких дисциплин: медицины, иммунологии, нейробиологии, и касающееся изучения факторов гуморального иммунитета – естественных антител. Работы, проводимые в этой области, дали новый подход к исследованию роли иммунной системы человека в биохимических процессах, происходящих в условиях нормы и патологии. Естественные антитела – иммуноглобулины, которые продуцируются нормальными В-клетками в отсутствие антигенной стимуляции. Изучение гуморального иммунитета традиционно основывалось на модели индуцированного иммунизацией

### Summary

The review presents the results of analysis of humoral immunity factors natural antibodies which are produced in normal cells in the absence of antigenic stimulation. The questions of the survey methodology physiological functions natural antibodies. It is shown that they are complementary and regulatory molecules involved in the formation of a normal immune response, homeostatic regulation, the establishment of idiotypic repertoire and protecting the body from infection and viral agents.

### Keywords

Natural antibodies, homeostasis, isotype composition, immunoregulatory activity, the affinity constant, the specificity of interaction with the antigenic target.

антителообразования, тогда как вопрос о функционировании иммуноглобулинов и секретирующих их В-лимфоцитов в норме долгое время не привлекал особого внимания исследователей. Однако к середине 90-х годов был накоплен обширный фактический материал, свидетельствующий о присутствии в нормальных биологических организмах иммуноглобулинов к большому количеству аутологических тканевых антигенов, клеток, клеточных структур, высокомолекулярных соединений и ряду низкомолекулярных веществ. Полученные данные свидетельствовали о важной физиологической роли естественных антител в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма [1, 2].

### Физиологическая роль естественных антител

Естественные антитела (Е-АТ) являются важным компонентом системы врождённого иммунитета. Эволюционно консервативные, тонко регулируемые в норме, они являются многофункциональными компонентами здорового организма человека. Avrameas S. предложил гипотезу, рассматривающую естественный иммунитет как гомеостатическое равновесие между Е-АТ и их разнообразными мишенями [3,4,5]. Основным тезисом этой гипотезы является положение о том, что введение определенного количества чужеродного антигена (АГ) или повышение концентрации эндогенных антигенов (в силу различных причин) может привести к временному или хроническому нарушению гомеостаза иммунной системы. Временное нарушение служит причиной возникновения моноспецифических антител, тогда как хронический процесс приводит к развитию иммунопатологических состояний. Механизм развития указанных процессов определяется взаимодействием полиспецифических рецепторов В-клеток с различными АГ. Такое взаимодействие может индуцировать серию мутаций и делений В-клеток, ведущих к синтезу высокоспецифичных АТ для определенного антигена. Е-АТ выполняют ряд важных защитных регуляторных, а при определенных условиях, патофизиологических функций. Основные функции Е-АТ в норме перечислены в таблице 1.

### Защитные функции Е-АТ

В 1947 г Grabar P. выдвинул гипотезу, согласно которой в нормальном организме присутствуют Е-АТ, выполняющие не только иммунологическую, но и физиологическую защитную функцию, направленную на поддержание внутреннего гомеостаза. В своих последующих работах он показал, что Е-АТ, связанные с поврежденными или разрушенными тканями и клетками, могут принимать на себя функцию транспортеров

продуктов обмена веществ, если в организме ослаблен ферментативный катаболизм [6]. Такие Е-АТ, путем создания соответствующих иммунных комплексов, могут способствовать фагоцитозу и элиминации из организма мертвых и разрушенных клеток.

Эта идея была подтверждена на примере участия естественных IgG аутоантител в клиренсе старых эритроцитов у здоровых доноров. Также было показано, что Е-АТ анти-IgG Fc специфично участвует в клиренсе растворимых иммунных комплексов из кровообращения [7,8]. Так, путем связывания с константными или переменными регионами IgG и/или доступными эпитопами антигена, связанного с антителом, Е-АТ изменяют размеры, клиренс и флогистический потенциал циркулирующих иммунных комплексов. Транспортная функция Е-АТ, поддерживающая гомеостаз, показана в отношении ряда соединений: миоглобина, высвобождающегося в кровь при физических нагрузках; «состарившихся» молекул сывороточного альбумина, накапливающихся при острых поражениях печени; фибриногена и тромбина при гиперкоагуляционных состояниях [9,10]. Связываясь с собственными компонентами, которые изменяются в процессе старения, Е-АТ способствуют клиренсу катаболитов [7,11]. ЕАТ за счёт полиреактивных свойств способны действовать быстро на раннем этапе защиты организма, в период между началом инфекции и проявлением адаптивного иммунного ответа [12,13, 14]. Однако эффективность ЕАТ из-за их слабой аффинности ниже, чем адаптивных высокоспецифичных антител. Высокие дозы инфекционных агентов могут всё же преодолевать первую линию защиты [15,16,17]. Е-АТ связывают патогены вследствие поли- или кросс-реактивности между собственными и чужеродными эпитопами. Способность Е-АТ защищать, подобно опсонинам, от патогенов, подтверждает ведущую роль Е-АТ в естественной, неспецифичной защите от инфекции [1,18,19,20].

**Таблица 1. Функции естественных антител**

|  |
|--|
| Функции естественных антител                               |
| Первичная защита от инфекции                               |
| Клиренс зрелых клеток                                      |
| Презентация антигенов Т-клеткам                            |
| Противоопухолевый контроль                                 |
| Антивоспалительная активность                              |
| Селекция иммунных репертуаров и гомеостаз полиреактивности |

Взаимодействие антител (естественных или адаптивных) с антигеном на разных уровнях защиты организма в ряде случаев ведет непосредственно к нейтрализации бактериального токсина или вируса [21,22,23]. В остальных случаях взаимодействие антител с антигеном приводит к «включению» их эффекторных функций (Табл. 2).

Структурные участки, ответственные за эффекторную активность Ig, находятся в их Fc-области. В этой области располагаются консервативные сайты гликозилирования (2-3% углеводов по массе – в IgG, 12-14% - в IgM), которые очень важны для эффекторной активности Ig [24]. Передача сигнала осуществляется за счёт взаимодействия V- и C-доменов, т.е. V-домен после связывания с антигеном индуцирует связывание Fc-области с Fc-рецепторами на клетках. Большинство эффекторных функций осуществляется как естественными, так и адаптивными антителами (Табл.2). Тем не менее, в литературе отмечены эффекторные функции, характерные только для EAT, в частности, усиление иммуногенности антигена, благодаря транспорту комплексов (антитело-антиген патогена) во вторичные лимфоидные органы, а также противовоспалительные функции (Табл. 2). Следует также отметить, что анти-Galα1-3Gal EAT IgG-класса способны конкурировать с IgM за связывание с ксено-антигеном VdI и уменьшают, таким образом, уровень активации комплемента на 80% [25].

### Регуляторные функции E-AT

Главное функциональное отличие естественных от адаптивных антител – это способность первых осуществлять регуляторные, гомеостатические функции организма. Полагают, что физиологическая функция ауто-E-AT заключается, прежде всего, в роли «домашней хозяйки»

и очистке организма от конечных продуктов жизнедеятельности скорее, чем «полицейского» [2,6,26,27]. Недавно было показано, что E-AT способны связываться с апоптотическими тельцами и содействовать их поглощению дендритными клетками, предотвращая развитие аутоиммунных процессов [28,29]. С помощью механизма образования комплексов E-AT-антиген с участием анти-Galα1-3Gal IgG у человека удаляются собственные стареющие эритроциты из кровотока, но не за счёт фагоцитоза макрофагами. Кроме того, E-AT влияют на дифференцировку и активацию T-, B- и дендритных клеток [14,29,30]. E-AT участвуют в идиотип-антиидиотипической сети и выполняют иммунорегуляторную функцию, усиливая или ослабляя иммунный ответ, связанный с определённым идиотипом, а также регулируют аутоиммунитет [5,29,30,31]. Есть подтверждения тому, что связывание E-AT с антигенами может способствовать их интернализации антиген-презентирующим клеткам и тем самым модулировать процессинг антигенов и их последующую презентацию T-клеткам [32,33]. E-AT выполняют эти функции на поверхности естественных аутореактивных B-лимфоцитов. Однако, немного известно о процессах, лежащих в основе презентации собственных антигенов аутореактивным T-клеткам. Self-пептиды, полученные из иммуноглобулиновых продуктов генов могут объединяться с собственными MHC и презентоваться тимусными B-клетками или другими тимусными антиген-презентирующими клетками [2,34].

Проявление иммунорегуляторной активности показано в отношении E-AT к ДНК. Из препаратов иммуноглобулина для внутривенных инъекций выделяли свободные E-AT к ДНК с помощью аффинной хроматографии, а также

**Таблица 2. Эффекторные функции естественных антител**

|   |
|---|
| Активация системы комплемента (IgM, IgA)  |
| Индукция АЗКЦ   |
| Опсонизация патогена и активизация фагоцитоза   |
| Проникновение IgG через плаценту с участием рецепторов FcRn   |
| Проникновение E-AT (IgG) внутрь клеток  |
| Усиление иммуногенности антигена, благодаря транспорту комплексов антитело-антиген во вторичные лимфоидные органы |
| Противовоспалительное действие (исследовано для IVIG <sup>1</sup> )   |

<sup>1</sup> IVIG - препараты внутривенных иммуноглобулинов G, полученных от тысяч здоровых доноров. Механизмы действия IVIG в большой степени обусловлены естественными антителами класса IgG.

исходно заблокированные (скрытые) анти-ДНК-антитела сочетанием методов ионообменной и аффинной хроматографии [1,31]. Свободные антитела к ДНК взаимодействовали с поверхностью тимоцитов (в связывании участвовали 5-6% клеток), не вызывая их повреждения, тогда как скрытые анти-ДНК-Е-АТ реагировали с 65% тимоцитов, повреждая их мембраны и вызывая гибель клеток. Кроме того, ауто-Е-АТ IgG-класса, прежде всего, направленные к ядерным и цитоплазматическим антигенам (РНК, ДНК и др.), способны проникать внутрь клетки с помощью рецепторов FcγR и эндоцитоза. Определённые ауто-ЕАТ способны проникнуть в аутореактивные В-клетки и стать причиной их апоптоза или некроза. Это один из механизмов поддержания аутоиммунной толерантности в норме [35].

Дальнейшие исследования, проводимые в этом направлении, показали, что ауто-Е-АТ, синтезируемые в организме здоровых лиц и взаимодействующие с биологически активными факторами пептидной природы (инсулин, цитокины), могут предохранять эти лабильные соединения от преждевременной протеолитической дегградации и обеспечить доставку этих молекул к специализированным участкам клетки, где происходит специфическое высокоаффинное связывание [2]. При этом наблюдается диссоциация умеренно аффинных компонентов комплексов «антиген-антитело» и взаимодействие соответствующих пептидных лигандов со специализированными рецепторами, которые способны связывать лиганд с более высокой аффинностью, чем антитела [2,36]. Протекторная роль антител в этом случае проявляется не только в экранировании пептидов от атаки протеолитических ферментов, но и в предотвращении их неэффективного диффузного «размазывания» по множеству участков низкоаффинного неспецифического связывания, имеющих на поверхностных мембранах многих клеток в разных тканях. В результате протекторного действия соответствующих антител биологическая эффективность действия таких пептидных медиаторов значительно возрастает. Наблюдения показывают, что биологическая активность, например антисоматотропиновых антител, находящегося в общем кровотоке в виде комплекса со специфическими антителами, оказывается на 200-400% более высокой, чем у свободного гормона [2,3,37]. Объектами взаимодействия специфических Е-АТ являются не только свободно циркулирующие биологически активные молекулы, секретируемые в общий кровоток или межклеточные пространства. Ми-

шениями Е-АТ могут быть специализированные поверхностные мембранные рецепторы клеток или рецепторные структуры, локализованные в ядерном хроматине. Известны тиреоидстимулирующие аутоантитела, которые с одной стороны связывают избыточную специфическую активацию этих рецепторов, а с другой обуславливают развитие болезни Грейвса. Описаны Е-АТ, связывающиеся с рецепторами инсулина, эстрогенов, а также с рецепторами типичных нейромедиаторов - ацетилхолина, серотонина, дофамина, норадреналина [38]. Интересно отметить, что эстрагеновые рецепторы ассоциированы с внутриядерными структурами, однако их функции могут модулировать аутоантитела в физиологических условиях *in vivo* [37]. Эти рецепторы трансформируют информацию, передаваемую молекулами гормонов, в изменения активности транскрипции определенных промоторных участков генома, что, в свою очередь, приводит к качественным или количественным изменениям в наборах белков, синтезируемых клетками [2,37]. Доступность таких внутриядерных рецепторов гормонов для взаимодействия с Е-АТ в условиях *in vivo* отражает исключительную биологическую значимость антител. Эти факты свидетельствуют о том, что даже самые «закрытые» внутриклеточные структуры, не проницаемые для большинства биологических молекул, оказываются доступными для антител.

В ряде работ описаны естественные антитела, которые влияют на функции мембраны ионных каналов [39,40]. Эти молекулы способны изменять и активно регулировать характер ионных потоков через биологические мембраны, что может влиять на уровень возбудимости живых клеток разных видов. Установлено, что избыточная продукция таких антител может быть причиной развития некоторых форм неврологической (нервно-мышечной) патологии, например синдром Ламберта-Итона [20].

Гомеостатическая функция Е-АТ подтверждается в исследованиях их роли в мониторинге и предотвращении онкотрансформации на ранних стадиях [41]. Опухолообразование и прогрессирование злокачественного роста, рассматривается как результат нарушения пролиферации и дифференцирования, которое находится под контролем иммунокомпетентных клеток. Однако, аутоантитела могут не только стимулировать, но и ингибировать клеточную пролиферацию [41]. Кроме того они могут индуцировать механизм программированной клеточной гибели (апоптоза) как нормальных, так и малигнизиро-

ванных клеток. Известны данные, когда антитела, напротив, блокируют апоптоз и предотвращают программированную клеточную гибель [42].

ЕАТ, связываясь с углеводными эпитопами на ранних трансформированных клетках, индуцируют их апоптоз [41,43,44]. Некоторые сывороточные и секреторные Е-АТ здоровых доноров обладают ферментативной активностью, т.е. являются абзимами. Считают, что абзимы у здоровых людей осуществляют необходимую антитело-опосредованную клеточную гибель в результате продукции  $H_2O_2$ , а также снижают уровень активных форм кислорода в организме. Абзимы с ДНК- и РНК-азной активностью у беременных женщин, возможно, участвуют в защите плода, гидролизуя нуклеиновые кислоты инфекционных агентов [42].

### Противовоспалительная функция Е-АТ

Доказательством того, что циркулирующие иммуноглобулины обладают противовоспалительными свойствами, восстанавливающими нарушенный гомеостаз, послужили эффекты, наблюдаемые при использовании в терапии внутривенного иммуноглобулина (IVIg) у пациентов с воспалительными состояниями (бронхиальная астма, системные аутоиммунные заболевания, ожоги, злокачественные процессы). Гипотетически механизмы, лежащие в основе этой терапии, до конца не ясны. Е-АТ (IgG) обладают противовоспалительными свойствами из-за повышенного сиалилирования углеводных цепей на Fc-участках, в отличие от адаптивных IgG. Этот факт обнаружен для естественных IgG из IVIG [45]. Сиалилированные Fc-области ослабляют взаимодействие Е-АТ с рецептором FcγR и инициируют противовоспалительный каскад реакций через лектиновый рецептор, что приводит к экспрессии ингибиторного Fc-рецептора (FcγRIIb) на макрофагах селезенки. Таким образом, ослабляется воспаление, вызванное патогенными ауто-антителами [45,46]. Наблюдается нормализующее воздействие экзогенно вводимых донорских регуляторных иммуноглобулинов. Существуют 2 механизма этих эффектов: способность нормальных [30,47] связывать активированные фрагменты комплемента CD3b и CD4b предотвращает осаждение этих фрагментов и последующего формирования мембрано-атакующего комплекса C5b-9 на целевой поверхности после активации комплемента. Кроме того, нормальные человеческие IgG демонстрируют ускорение инактивации C3b, связанных с иммунными комплексами путем H и I - регуляторных

протеинов комплемента [8,48]. Ослабление IgG комплемент-опосредованной опасности показано на *in vivo* моделях комплемент-управляемого гиперострого воспаления с угрозой эндотелию, где IVIg предотвращал летальный исход шока Форсмана [49,50].

Селективная способность IgG индуцировать продукцию противовоспалительных цитокинов IL-1ra и IL-8 без индукции IL-1β или TNFα. Индукция IL-1ra может объяснять быстрые и мощные противовоспалительные эффекты, показанные для IVIg у пациентов с заболеванием Кавасаки и другими воспалительными заболеваниями, например, при ювенильном ревматоидном артрите. Для IVIg также показано дозо-зависимое ингибирование продукции IL-6 *in vitro* культурах нормальных человеческих LPS-стимулированных моноцитов [30,45].

### Патофизиологические функции Е-АТ

Исследованиями последних лет установлено, что содержание Е-АТ к ряду биорегуляторов изменяется в кровотоке человека при патологиях, обусловленных нарушением обмена соответствующих ключевых соединений, и в некоторых случаях коррелирует с активностью заболевания и эффективностью проводимой терапии. Естественные антитела при определённых условиях становятся вредными для организма-хозяина. Парадоксально, но некоторые ауто-Е-АТ участвуют или являются причиной развития аутоиммунных заболеваний [29] через те же эффекторные механизмы, которые служат для защиты от патогенов (Табл.2). Более того, сывороточные анти-αGal IgA1, но не IgG, по-видимому, стимулируют распространение менингококковой инфекции по организму, т.к. именно IgA1, связываясь с Galα1-3Gal на пилиях *N. meningitidis*, блокируют комплемент-опосредованный лизис этой бактерии. Роль других, анти-Galα1-2Gal, ЕАТ для человека не однозначна. Е-АТ данной специфичности играют защитную роль от паразита *T. cruzi* в виде трипомастигот, но не спасают от активно делящихся амастигот, т.к. анти-Galα1-2Gal антитела связываются с первыми и не связываются со вторыми. Анти-Neu5Gc ЕАТ, возможно, выполняют токсическую роль, из-за того, что комплекс анти-Neu5Gc антител и Neu5Gc, попавших человеку из пищи, усиливает воспаление и провоцирует процесс канцерогенеза [30,46,50]. Понимание взаимосвязи естественных и патогенных ауто-антител всё ещё остаётся предметом дискуссий. Можно выделить три функции Е-АТ: функцию первичного узнавания,

патогенетическую и гомеостатическую. Потенциально Е-АТ могут выполнять все три функции, но в зависимости от физиологического состояния организма и изменения его антигенного состава проявляется преимущественно одна из функций. Патогенная роль ауто-антител заключается в том, что их увеличенные титры коррелируют с клиническим проявлением болезни. Этот факт подтверждается тем, что аутоиммунное заболевание можно вызвать у наивных животных путём пассивного введения патологических ауто-антител [51]. Однако ауто-антитела имеют и защитные функции при некоторых заболеваниях. Уровень ряда из них возрастает, по-видимому, для борьбы с возникшей патологией или воспалительным процессом в тканях. Например, ауто-IgM при системной красной волчанке могут быть защитными, которые маскируют патогенные ауто-

IgG, направленные против ДНК, по механизму идиотип-антиидиотипических взаимодействий антител [51].

В заключении можно отметить, что в последние годы значительный прогресс в изучении физиологической функции естественных антител связан с использованием современных экспериментальных методов: аффинной хроматографии на сорбентах, синтетических возможностей моделирования антигенных эпитопов, иммуноанализа. Приложение новых подходов способствовало не только накоплению знаний, но привело к значительному пересмотру ранних представлений. Дальнейшие исследования в этой области имеют большой практический потенциал и открывают перспективы для ранней диагностики заболеваний и разработке новых методов анализа.

## Литература

1. Мягкова М.А. Естественные антитела к низкомолекулярным соединениям. М.: МГУЛ, 2001; 268 с.
2. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА, 2008; 208 с.
3. Awameas S., Dighiero G., Lymberi P., Guilbert B. Studies on natural antibodies and autoantibodies. *Ann. Inst. Pasteur Immunol.* 1983; 134D: 103.
4. Awameas S. Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. *Immunol Today.* 1991; 12: 154.
5. Avrameas S., Ternynck T. Natural autoantibodies: the other side of the immune system. *Res. Immunol.* 1995; 146: 235.
6. Grahar P. Hypothesis. Autoantibodies and immunological theories: an analytical review. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1975; 4: 453.
7. Lutz H., Bussolino F., Flepp R. Naturally occurring anti-band 3 antibodies and complement together mediate phagocytosis of oxidatively stressed human erythrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987; 84:7368.
8. Lutz H.U., Stammler P., Jelezarova K, Nater M, Spath P.J. High doses of immunoglobulin G attenuate immune aggregate-mediated complement activation by enhancing physiologic cleavage of C3b in C3bn-IgG complexes. *Blood.* 1996; 88: 184.
9. Avrameas S., Guilbert B., Dighiero G. Natural antibodies against tubulin, actin, myoglobin, thyroglobulin, fetuin, albumin and transferrin are present in normal human sera and monoclonal immunoglobulins from multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia may express similar antibody specificities. *Ann. Inst. Pasteur Immunol.* 1981; 132C: 231.
10. 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.
11. Hintner H. Romani N., Stanzl U., Gntbauer G., Fritsch P., Lawley T.J. Phagocytosis of keratin filament aggregates following opsonization with Ig anti- keratin filament autoantibodies. *J. Invest. Dermatol.* 1987; 88: 176.
12. Coutinho A., Kazatchkine M.D. and Avrameas S. Natural autoantibodies. *Current Opinion in Immunology.* 1995; 7: 812-818.
13. Casali P., Schettino E.W. Structure and function of natural antibodies. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1996; 210: 167-79.
14. Ochsenbein A.F. and Zinkernagel R.M. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunology Today.* 2000; 21(12): 624-630.
15. Fearon D.T., Locksley R.M. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science.* 1996; 272(5258): 50-3.
16. Carroll M.C, Prodeus A.P. Linkages of innate and adaptive immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 1998; 10(1): 36-40.
17. Baumgarth N., Herman O.C., Jager G.C., Brown L.E., Herzenberg L.A., Chen J. 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.
18. Michel C, Gonzalez R., Bonour K, Avrameas S.A concurrent increasing of natural antibodies and enhancement of resistance of furunculosis in rainbow trout. *Ann. Rech. Vet.* 1990; 21: 211.
19. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – М.: Издательство РАМН, 2007; 148 с.
20. Мягкова М.А., Панченко Л.Ф. Естественные антитела к эндогенным биорегуляторам в патогенезе наркомании. *Наркология.* 2002; 10: 31-45.
21. Мягкова М.А., Дудко Т.Н., Панченко Л.Ф., Петроченко С.Н. Определение естественных антител к эндогенным биорегуляторам у больных игроманией методом иммуноферментного анализа. *Наркология.* 2006; 12: 39-42.
22. Anderson J.B., Smith S.A., van Wijk R., Chien S., Kotwal G.J. 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.

23. Hayashi S., Ogawa S., Takashima Y., Otsuka H. The neutralization of pseudorabies virus by anti-alpha-galactosyl natural antibody in normal serum. *Virus Res.* 2004; 99(1): 1-7.
24. Arnold J.N., Wormald M.R., Sim R.B., Rudd P.M., Dwek R.A. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 21-50.
25. Yu P.B., Holzknacht Z.E. et al. Modulation of natural IgM binding and complement activation by natural IgG antibodies: a role for IgG anti-Gal alpha1-3Gal antibodies. *J. Immunol.* 1996; 157(11): 5163-8.
26. 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.
27. Bouvet J.P. and Dighiero G. From natural polyreactive autoantibodies to à la carte monoreactive antibodies to infectious agents: is it a small world after all? *Infect. Immun.* 1998; 66(1): 1-4.
28. Elluru S.R. et al. Modulation of human dendritic cell maturation and function by natural IgG antibodies. *Autoimmun. Rev.* 2008; 7(6): 487-90.
29. Lleo A., Invernizzi P., Gao B., Podda M., Gershwin M.E. Definition of human autoimmunity – autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9(5): A259-66.
30. Vani J., Elluru S., Negi V.S., Lacroix-Desmazes S., Kazatchkine M.D., Bayary J., Kaveri S.V. Role of natural antibodies in immune homeostasis: IVIg perspective. *Autoimmun. Rev.* 2008; 7(6): 440-4.
31. Мягкова М.А., Абраменко Т.В., Панченко О.Н., Киселев И.П. Иммуноферментный анализ естественных антител к эндогенным биорегуляторам больных системной красной волчанкой. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2002; 3:36-37
32. Kanost D. Anergic B cells constitutively present self antigen: enhanced immunoglobulin receptor-mediated presentation of antigenic determinants by B cells is hierarchical. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 1186.
33. Thornton B.P., Vetvicka V., Ross G.D. Natural antibody and complement-mediated antigen processing and presentation by B lymphocytes. *J. Immunol.* 1994; (152): 1727.
34. Chen J.J., Kaveri S., Kohler H. Cryptic T cell epitopes in polymorphic immunoglobulin regions: evidence for positive repertoire selection during fetal development. *Eur J. Immunol.* 1992; (22): 3077.
35. Alarcón-Segovia D., Llorente L., Ruíz-Argüelles A. Autoantibodies that penetrate into living cells. *Autoantibodies.* – Elsevier Science. 1996; p. 96-102.
36. Пальцев М.А., Полегаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии. *Вестник РАМН.* 2010; 8: 1–3.
37. Andris J.S., Copra J.D. Variable region gene utilization in human antibodies to exogenous antigens. In: Zanetti, M., Capra, J.D. Eds. *The Antibodies.* Harwood Academic Publishers – Amsterdam. 1996; pp.1.
38. Blocher H. Receptors, antibodies and diseases. *Clin. Chem.* 1984; 30(7): 1137-1156.
39. Guilhert B., Dighiero G., Avrameas S. Naturally occurring antibodies against nine common antigens in normal human sera. I. Detection, isolation, and characterization. *J. Immunol.* 1982; 128: 2779.
40. Poletaev A.B., Stepanyuk V.L., Gershwin M.E. Integrating immunity: the immunoculus and self-reactivity. *J. Autoimmun.* 2008; 30: 68-73.
41. Vollmers H.P., Brändlein S. Natural IgM antibodies: from parias to parvenus. *Histol. Histopathol.* 2006; 21(12): 1355-66.
42. Nevinsky G.A., Buneva V.N. Catalytic antibodies in healthy humans and patients with autoimmune and viral diseases. *J. Cell. Mol. Med.* 2003; 7(3): 265-76.
43. Yoshimura N., Sawada T., Furusawa M. and Fuchinoue S. Expression of xenoantigen transformed human cancer cells to be susceptible to antibody-mediated cell killing. *Cancer Lett.* 2001; 164: 155–160.
44. Brändlein S., Pohle T., Ruoff N., Wozniak E., Müller-Hermelink H.K., Vollmers H.P. Natural IgM antibodies and immunosurveillance mechanisms against epithelial cancer cells in humans. *Cancer Res.* 2003; 63(22): 7995-8005.
45. 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.
46. Padler-Karavani V., Yu H., Cao H., Chokhawala H., Karp F., Varki N., Chen X., Varki A. Diversity in specificity, abundance, and composition of anti-Neu5Gc antibodies in normal humans: potential implications for disease. *Glycobiology.* 2008; 18(10): 818-30.
47. Daniels G. and Bromilow I. *Essential guide to blood groups.* Second Edition. Wiley-Blackwell, – Oxford, UK. 2010; pp. 111.
48. 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.
49. Galili U. The alpha-gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy. *Immunol. Cell Biol.* 2005; 83(6): 674-86.
50. Malykh Y.N., Schauer R., Shaw L. N-Glycolylneuraminic acid in human tumours. *Biochimie.* 2001; 83(7): 623-34.
51. Shoenfeld Y. The Mosaic of Autoimmunity Prediction and treatment in autoimmune disease. *IMAJ.* 2008; 10: 12-19.

#### 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.

Поступила 07.10.2014 г.