

УДК 612.017:577.112.825

## ИММУНОГЛОБУЛИН А У ДЕТЕЙ, СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЕГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОРНЫХ ФУНКЦИЯХ

Кузнецов А.В.

Фонд «Детское Здоровье», Москва, e-mail: doctorkuznetsov@gmail.com

В обзоре рассмотрены современные представления о структурном разнообразии и эффекторных функциях иммуноглобулина А (IgA). Основной функцией секреторного IgA (SIgA) является ингибирование микробной адгезии к эпителию слизистых и препятствие поступления в организм потенциально опасных биополимеров. Выявлено взаимодействие N- и O-гликанов SIgA с лектинами микроорганизмов и маннозосвязывающим белком, что позволяет рассматривать SIgA как эффекторную молекулу не только адаптивного, но и врожденного иммунитета. SIgA нейтрализует широкий спектр вирусов и внутриклеточных микроорганизмов. Показано что грудное вскармливание необходимо для формирования местного иммунитета у новорожденных. Рассмотрены новые механизмы взаимодействия сывороточного IgA с Fc $\gamma$ -ассоциированным Fc $\alpha$ RI и дальнейшего действия мотива, ингибирующего ITAM, что приводит к иммуносупрессии у здоровых людей или участию в патологических процессах при воспалении.

**Ключевые слова:** иммуноглобулины, IgA, рецепторы

## IMMUNOGLOBULIN A IN CHILDREN: MODERN CONCEPTS OF ITS ANTI-INFLAMMATORY AND PROINFLAMMATORY EFFECTOR FUNCTIONS

Kuznetsov A.V.

Foundation «Children's Health», Moscow, e-mail: doctorkuznetsov@gmail.com

A modern concepts of the structural variety and effector functions of immunoglobulin A (IgA) were considered in this review. The main function of the secretory IgA (SIgA) is the inhibition of bacterial adhesion to the mucous epithelium and dampen penetration of potentially dangerous biopolymers. The interaction of N-and O-glycans of SIgA with lectins microorganisms and the mannose binding lectin was revealed, which can be considered as SIgA effector molecules are not only adaptive but also innate immunity. SIgA neutralizes a wide range of viruses and intracellular organisms. It is shown that breastfeeding is necessary for the formation of local immunity in the newborn. A new mechanisms of interaction of serum IgA with Fc $\gamma$ -associated Fc $\alpha$ RI and the further action of the inhibitory motif ITAM which leads to immunosuppression in healthy people or participate in the pathological processes of inflammation were considered.

**Keywords:** immunoglobulins, IgA, receptors

Иммуноглобулин А (IgA) является преобладающим изотипом иммуноглобулинов в большинстве секретов слизистых оболочек, где уровень его продукции составляет 66 мг в сутки на 1 кг массы тела [36] или около 5–8 г в день у взрослого человека [33]. Хотя структура и различие молекулярных форм IgA и его рецепторов подробно обсуждены в ряде обзоров [1, 23, 39, 40], ряд аспектов, касающихся их биологической роли, требуют дополнительного анализа. Существуют три основные формы IgA:

1) мембранный IgA, представленный всегда в мономерной форме и являющийся составной частью антигенраспознающего рецепторного комплекса В-клеток памяти;

2) сывороточный IgA, продуцируемый плазматическими клетками в системный кровоток в виде мономеров (monoIgA) и полимеров (pIgA) [1, 40];

3) секреторный IgA (SIgA), представленный в секретах слизистых покровов в основном в виде димеров, связанных с секреторным компонентом, являющимся продуктом протеолиза полииммуноглобулинового рецептора эпителия слизистых [28].

Разнообразие IgA обусловлено и наличием двух подклассов: IgA1 представлен в основном в мономерной форме, в то время как IgA2 – преимущественно в димерной [33]. Содержание IgA1 в плазме у новорожденных и до 3 мес. жизни в среднем равно 1,4; 6–12 мес. – 4,5; 1–2 лет – 4,4; 2–5 лет – 7,5; 5–8 лет – 13,0; 8–10 лет – 14,8 г/л. Содержание IgA2 в плазме в возрасте от 0 до 3 мес. жизни составляет 0,15; 6–12 мес. – 0,3; 1–2 лет – 0,3; 2–5 лет – 0,6; 5–8 лет – 0,8; 8–10 лет – 1,0 г/л. Количество IgA1 в слюне, собранной в течение 10 мин после стимуляции лимонной кислотой из полости рта детей, в среднем составляет в возрасте от 0 до 3 мес. жизни – 33 мг; 6–12 мес. – 67; 1–2 лет – 46; 2–5 лет – 95; 5–8 лет – 198; 8–10 лет – 266 мг, а количество IgA2 соответственно в возрасте от 0 до 3 мес. жизни – 17; 6–12 мес. – 60; 1–2 лет – 31; 2–5 лет – 64; 5–8 лет – 92; 8–10 лет – 172 мг [37].

Адгезия патогенных или комменсальных микроорганизмов на поверхности тканей «хозяина» является условием их колонизации, поэтому важной функцией антитело-опосредованной защиты слизи-

стых оболочек является ингибирование микробной адгезии. Другая не менее важная функция антител на территории слизистых желудочно-кишечного тракта – нейтрализация и предотвращение поступления во внутреннюю среду организма огромного количества потенциально опасных пищевых белков и других биополимеров, способных вызвать аллергические реакции. Обе функции обозначены как иммунное исключение, ведущую роль в нем отводят SIgA [6]. Участие SIgA в иммунном исключении во многом связано с особенностями структурной организации: обширное гликозилирование и связанные с ним гидрофильность и адгезивность, наличие секреторного компонента, высокая молекулярная масса (400 кДа для димерных форм) [7, 33]. Благодаря N- и O-гликанам, SIgA связывается с лектинами микроорганизмов, а также с маннозосвязывающим лектином (MBL), что позволяет рассматривать SIgA как эффекторную молекулу не только адаптив-

ного, но и врожденного иммунитета [31]. В интактной молекуле SIgA N-гликаны N-цепей экранированы секреторным компонентом, однако после связывания последнего с лектинами микроорганизмов они могут открываться, что приводит к связыванию MBL с последующей активацией белков комплемента и фагоцитоза [31]. Сравнительные исследования IgG, сывороточных мономерных (monoIgA) или полимерных иммуноглобулинов A (pIgA) и SIgA с одинаковой антигенной специфичностью показали превосходство последнего в ингибировании адгезии различных микроорганизмов [29].

Показано, что SIgA может нейтрализовать широкий спектр вирусов, в основном за счет ингибирования связывания и поглощения вируса клеточными рецепторами, а также подавления деактивации вирионов, и процессов внутриклеточной репликации вирусов [3, 9]. Частные механизмы действия IgA на вирусы представлены в таблице.

Нейтрализация иммуноглобулином A токсинов, вирусов

Изотип	Тип нейтрализации	Ссылка
SIgA, pIgA	Ингибирование гемагглютинаина вируса гриппа	30
pIgA	Специфичные к GP340 <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> нейтрализуют активность вируса Эпштейна-Барр для В-клеток	15, 35
SIgA, сывороточный IgA	Ингибирование поглощения и транцитоза ВИЧ-1 в эпителиальных клетках	12
SIgA	Специфичные к ELDKWA эпитопу gp41 предотвращают поглощение эпителиальными клетками ВИЧ-1	2
pIgA	Нейтрализация вирусов и торможение активации NF-κB под действием липополисахаридов <i>Shigella</i> в ходе pIgR-опосредованного транцитоза	13, 14, 32, 41

В неонатальный период новорожденный сразу же подвергается контакту с большим количеством микроорганизмов и чужеродных белков при практическом отсутствии иммунологической памяти и собственной продукции SIgA [8]. Грудное вскармливание в этот период формирует местный иммунитет слизистых. В слизистых оболочках 10-дневных новорожденных можно обнаружить плазматические клетки, продуцирующие IgA, содержание которых увеличивается под действием прогрессирующей микробной и экологической стимуляции лимфоидной ткани, ассоциированной с желудочно-кишечным трактом [5], хотя плазматические клетки, продуцирующие IgM, часто остаются преобладающими до 1-месячного возраста [8].

Наряду с иммунным исключением не менее важен и второй адаптивный механизм, связанный с запуском иммуносупрессии, направленной на предотвращение местной и периферической гиперчувствительности к неинфекционным (в частности, пищевым) антигенам [6, 34]. В связи с этим

IgA играет важную роль в развитии феномена оральной толерантности. Механизмы иммуносупрессии, связанные с особенностями рецепторов к Fc-фрагменту IgA, будут рассмотрены ниже.

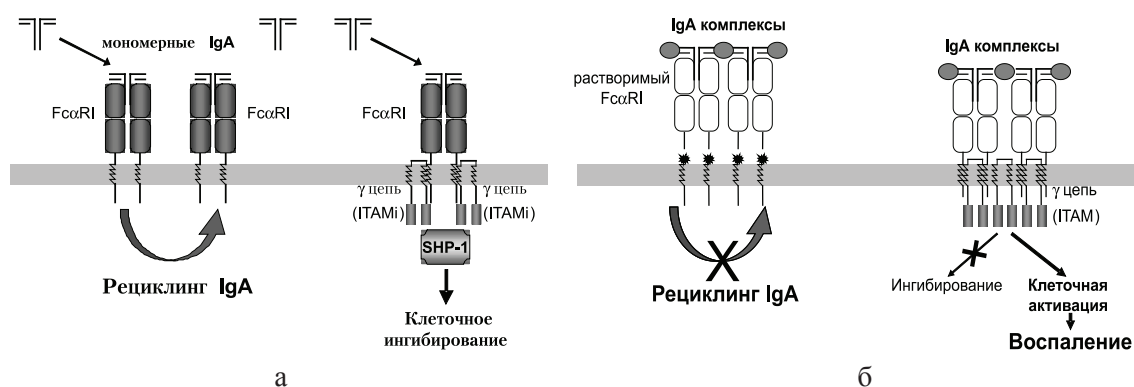
В отличие от SIgA сывороточный IgA играет довольно неоднозначную роль в иммунитете. В зависимости от типа и структурной формы IgA он участвует:

- 1) в подавлении иммунного ответа;
- 2) в воспалительных заболеваниях как патогенетический фактор.

В естественных условиях сывороточные мономерные IgA (monoIgA) являются мощными противовоспалительными эффекторами. Показано, что при отсутствии антигенов сывороточные IgA антитела подавляют IgG-опосредованный фагоцитоз, хемотаксис, кислородзависимую микробицидность, продукцию цитокинов [24, 26, 38]. Подтверждение супрессивной роли monoIgA получено при обследовании пациентов с селективным дефицитом IgA, у которых при нормальном уровне IgG и IgM, кроме инфекций дыхательного

и желудочно-кишечного тракта, отмечается повышение частоты аутоиммунных и аллергических заболеваний, включая артрит, аутоиммунные эндокринопатии, хронический активный гепатит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, и аутоиммунные гематологические заболевания [18]. Такие уникальные свойства проявляются при взаимодействии сывороточных IgA с рецептором к Fc-фрагменту  $\alpha$ -цепи IgA I типа (Fc $\alpha$ RI). Fc $\alpha$ RI не содержит иммунорецепторных тирозиновых активационных мотивов (ITAM) в цитоплазматическом хвосте, но он может физически ассоциироваться с адаптером Fc $\gamma$ R, который имеет ITAM [21]. В зависимости от типа лиганда (мономеров или мультимеров) формируется двойная функция рецептора Fc $\alpha$ RI: Fc $\gamma$ -ассоциированный с Fc $\alpha$ RI, является посредником, который тормозит или активирует клеточный ответ [27]. Анализ трехмерной

структуры Fc $\alpha$ RI показывает, что его два Ig-подобных доменов ориентированы под прямым углом, таким образом, две Fc $\alpha$ RI молекулы связывают одну молекулу IgA [16]. Ген Fc $\alpha$ RI находится в 19 хромосоме в кластере лейкоцитарных рецепторов (LRC), что указывает на функциональное сходство с последними [11]. В результате этих данных можно выделить новый мотив – ингибирующий ITAM или ITAMi, через который реализуются ингибирующие сигналы [4]. Специфичность ITAM-содержащих рецепторов к слабо связывающимся лигандам (с низкой аффинностью, авидностью и валентностью) вызывает частичное фосфорилирование ITAM, способствуя рекрутированию эффекторных сигналов через фосфатазу SHP-1 [19, 27]. Механизм взаимодействия сывороточных IgA с Fc $\alpha$ RI и Fc $\gamma$ -ассоциированным Fc $\alpha$ RI показан на рисунке.



#### Функции Fc $\alpha$ RI в норме и при патологии:

*а – функции Fc $\alpha$ RI у здоровых лиц; б – участие Fc $\alpha$ RI в патологии. IgA – иммуноглобулин А; Fc $\alpha$ RI – рецептор к Fc-фрагменту  $\alpha$ -цепи IgA I типа; ITAM – иммунорецепторный тирозиновый активационный мотив; ITAMi – мотив ингибирующий иммунорецепторный тирозиновый активационный мотив; SHP-1 – Src гомологичная тирозиновая протеинфосфатаза-1*

В естественных условиях связывание monoIgA, которые находятся в плазме с избытком, с Fc $\alpha$ RI приводит к эндоцитозу и утилизации monoIgA. При взаимодействии monoIgA с Fc $\gamma$ -ассоциированным Fc $\alpha$ RI, как сказано выше, происходит рекрутирование SHP-1 фосфатазы и ингибирование активации гетерорецептора внешними агентами [22]. Патогенные IgA комплексы, например полимерные/агрегированные IgA, приводят к увеличению связывания IgA с Fc $\alpha$ RI на моноцитах [22]. Это приводит к образованию растворимых Fc $\alpha$ RI/IgA комплексов с отщеплением Fc $\gamma$  от Fc $\alpha$ RI и активации (прайминга) моноцитов за счет перекрестного связывания трансмембранных Fc $\gamma$ -ассоциированных Fc $\alpha$ RI. Растворимые Fc $\alpha$ RI/IgA откладываются в тканях (например, в мезангии) через связывание IgA1 с другими рецепторами, такими как

CD71, который инициирует выработку провоспалительных цитокинов/хемокинов. Примированные моноциты инфильтрируют ткани, тем самым усиливая воспалительный процесс и способствуя прогрессированию болезни [22].

Использование препаратов monoIgA для внутривенного введения при иммунной тромбоцитопении у детей приводит к быстрому (в течение 5 дней) восстановлению количества тромбоцитов более чем у 80% пациентов [17], эти препараты используются для лечения болезни Кавасаки, синдрома Гийена-Барре и других аутоиммунных заболеваний. Несмотря на значительный прогресс исследований в этой области, механизмы этого терапевтического действия до сих пор не вполне ясны, скорее всего, существуют несколько альтернативных механизмов [10, 25].

### Заключение

Таким образом, SIgA играет важную роль в формировании у детей местного иммунитета слизистых, что не только поддерживает мутуализм с местной микрофлорой, но и формирует первую линию обороны против комменсальных и патогенных микроорганизмов и других веществ. Многие исследования показали, что аллергия может быть связана с выпадением супрессивных эффекторных функций IgA. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что грудное вскармливание защищает от целиакии и аллергии, что особенно актуально в семьях с аллергической наследственностью. Сывороточные IgA и рецепторы к ним играют важную роль в естественных условиях для поддержания оптимального иммунного ответа при системных и местных реакциях. IgA опосредует ряд мощных эффекторных механизмов, которые регулируются за счет ITAMi-опосредованных сигнальных путей. Понимание этих механизмов позволяет использовать препараты IgA для терапии аутоиммунных заболеваний.

### Список литературы

1. Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы // Медицинская иммунология. – 2006. – Т.8, №4. – С. 483–500.
2. Alfsen A., Iniguez P., Bouguyon E., Bomsel M. Secretory IgA specific for a conserved epitope on gp41 envelope glycoprotein inhibits epithelial transcytosis of HIV-1 // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 6257–6265.
3. Armstrong S.J., Dimmock N.J. Neutralization of influenza virus by low concentrations of hemagglutinin-specific polymeric immunoglobulin A inhibits viral fusion activity, but activation of the ribonucleoprotein is also inhibited // *J. Virol.* – 1992. – Vol. 66. – P. 3823–3832.
4. Blank U., Launay P., Benhamou M., Monteiro R.C. Inhibitory ITAMs as novel regulators of immunity // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol. 232 (1). – P. 59–71.
5. Brandtzaeg P. Mucosal immunity – integration between mother and the breast-fed infant // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21. – P. 3382–3388.
6. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 156 (Suppl. 2). – P. S8–15.
7. Brandtzaeg P., Johansen F.E. Mucosal B cells: Phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 206. – P. 32–63.
8. Brandtzaeg P., Nilssen D.E., Rognum T.O., Thrane P.S. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 1991. – Vol. 20. – P. 397–439.
9. Castilla J., Sola I., Enjuanes L. Interference of coronavirus infection by expression of immunoglobulin G (IgG) or IgA virus-neutralizing antibodies // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71. – P. 5251–5258.
10. Clynes R. Protective mechanisms of IVIG // *Curr. Opin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 646–651.
11. Fc receptor homologs: newest members of a remarkably diverse Fc receptor gene family / R.S. Davis, G.Jr. Dennis, M.R. Odom, A.W. Gibson, R.P. Kimberly, P.D. Burrows *et al.* // *Immunol. Rev.* – 2002. – Vol. 190. – P. 123–136.
12. Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells / C. Devito, K. Broliden, R. Kaul, L. Svensson, K. Johansen, P. Kiama *et al.* // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 5170–5176.
13. Inhibition of rotavirus replication by a non-neutralizing rotavirus VP6-specific IgA mAb / N.G. Feng, J.A. Lawton, J. Gilbert, N. Kuklin, P. Vo, B.V.V. Prasad *et al.* // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1203–1213.
14. Anti-inflammatory role for intracellular dimeric immunoglobulin A by neutralization of lipopolysaccharide in epithelial cells / M.I. Fernandez, T. Pedron, R. Tournebize, J.C. Olivo-Marin, P.J. Sansonetti, A. Phalipon // *Immunity* – 2003. – Vol. 18. – P. 739–749.
15. Epithelial cell polarization is a determinant in the infectious outcome of immunoglobulin A-mediated entry by Epstein-Barr virus / Y.J. Gan, J. Chodosh, A. Morgan, J.W. Sixbey // *J. Virol.* – 1997. – Vol. 71. – P. 519–526.
16. Herr A.B., Ballister E.R., Bjorkman P.J. Insights into IgA-mediated immune responses from the crystal structures of human Fcα1 and its complex with IgA1-Fc // *Nature* – 2003. – Vol. 423. – P. 614–620.
17. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood / P. Imbach, S. Barandun, V. d'Apuzzo, C. Baumgartner, A. Hirt, A. Morell *et al.* // *Lancet.* – 1981. – Vol. 1. – P. 1228–1231.
18. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper / C.M. Jacob, A.C. Pastorino, K. Fahl, M. Carneiro-Sampaio, R.C. Monteiro // *J. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 28 (Suppl. 1). – P. S56–61.
19. Inhibitory ITAM signaling by Fc alpha RI-FcR gamma chain controls multiple activating responses and prevents renal inflammation / Y. Kanamaru, S. Pfirsch, M. Aloulou, F. Vrtovsnik, M. Essig, C. Loirat *et al.* // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 2669–2678.
20. Kerr M.A. The structure and function of human IgA // *Biochem. J.* – 1990. – Vol. 271. – P. 285–296.
21. Alternative endocytic pathway for immunoglobulin A Fc receptors (CD89) depends on the lack of FcRgamma association and protects against degradation of bound ligand / P. Launay, C. Patry, A. Lehuen, B. Pasquier, U. Blank, R.C. Monteiro // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 7216–7225.
22. Monteiro R.C. Role of IgA and IgA Fc receptors in inflammation // *J. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 30(1). – P. 1–9.
23. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 177–204.
24. Nikolova E.B., Russell M.W. Dual function of human IgA antibodies: inhibition of phagocytosis in circulating neutrophils and enhancement of responses in IL-8-stimulated cells // *J. Leukoc. Biol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 875–882.
25. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin // *Annu. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 513–533.
26. Immunomodulatory properties of human serum immunoglobulin A: anti-inflammatory and pro-inflammatory activities in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells / K. Olas, H. Butterweck, W. Teschner, H.P. Schwarz, B. Reipert // *Clin. Exp. Immunol.* – 2005. – Vol. 140. – P. 478–490.
27. Identification of Fcα1 as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcRgamma ITAM / B. Pasquier, P. Launay, Y. Kanamaru, I.C. Moura, S. Pfirsch, C. Ruffie *et al.* // *Immunity.* – 2005. – Vol. 22. – P. 31–42.
28. Phalipon A., Corthesy B. Novel functions of the polymeric Ig receptor: well beyond transport of immunoglobulins // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 55–58.
29. Secretory component: A new role in secretory IgA-mediated immune exclusion *in vivo* / A. Phalipon, A. Cardona, J.P. Kraehenbuhl, L. Edelman, P.J. Sansonetti, B. Corthesy // *Immunity.* – 2002. – Vol. 17. – P. 107–115.



30. Renegar K.B., Jackson G.D.F., Mestecky J. *In vitro* comparison of the biologic activities of monoclonal monomeric IgA, polymeric IgA, and secretory IgA // *J. Immunol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 1219–1223.
31. Secretory IgA N- and O-glycans provide a link between the innate and adaptive immune systems / L. Royle, A. Roos, D.J. Harvey, M.R. Wormald, D. van Gijlswijk-Janssen, el-R.M. Redwan, *et al.* // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278(22). – P. 20140–20153.
32. Antirovirus immunoglobulin A neutralizes virus in vitro after transcytosis through epithelial cells and protects infant mice from diarrhea / F.M. Ruggeri, K. Johansen, G. Basile, J.P. Kraehenbuhl, L. Svensson // *J. Virol.* – 1998. – Vol. 72. – P. 2708–2714.
33. Russell M.W. Biological Functions of IgA // Kaetzel C.S., editor. *Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A.* – New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2007. – P. 144–172.
34. Scurlock A.M., Vickery B.P., Hourihane J.O'B., Burks A.W. Pediatric food allergy and mucosal tolerance // *Mucosal Immunology.* – 2010. – Vol. 3. – P. 345–354.
35. Sixbey J.W., Yao Q. Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism // *Science.* – 1992. – Vol. 255. – P. 1578–1580.
36. Solomon A. Monoclonal immunoglobulins as biomarkers of cancer // *CancerMarkers.* – 1980. – Vol. 1. – P. 57–87.
37. Development of immunoglobulin A in infancy and childhood / C. Weemaes, I. Klasen, J. Göertz, M. Beldhuis-Valkis, O. Olafsson, A. Haraldsson // *Scand. J. Immunol.* – 2003. – Vol. 58 (6). – P. 642–648.
38. Anti-inflammatory properties of human serum IgA: induction of IL-1 receptor antagonist and Fc alpha R (CD89)-mediated down-regulation of tumour necrosis factor-alpha (TNFalpha) and IL-6 in human monocytes / H.M. Wolf, I. Hauber, H. Gulle, A. Samstag, M.B. Fischer, R.U. Ahmad *et al.* // *Clin. Exp. Immunol.* – 1996. – Vol. 105. – P. 537–543.
39. Woof J.M., Mestecky J. Mucosal immunoglobulins // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 206. – P. 64–82.
40. Woof J.M., Russell M.W. Structure and function relationships in IgA // *Mucosal Immunol.* – 2011. – Vol. 4(6). – P. 590–597.
41. Multiple functions of immunoglobulin A in mucosal defense against viruses: an in vitro measles virus model / H.M. Yan, M.E. Lamm, E. Björling, Y.T. Huang // *J. Virol.* – 2002. – Vol. 76. – P. 10972–10979.
7. Brandtzaeg P., Johansen F.E. Mucosal B cells: *Phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties.* – *Immunol Rev.* 2005, Vol. 206, pp. 32–63.
8. Brandtzaeg P., Nilssen D.E., Rognum T.O., Thrane P.S. *Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency.* – *Gastroenterol Clin North Am.* 1991, Vol. 20, pp. 397–439.
9. Castilla J., Sola I., Enjuanes L. *Interference of coronavirus infection by expression of immunoglobulin G (IgG) or IgA virus-neutralizing antibodies.* – *J Virol.* 1997, Vol. 71, pp. 5251–5258.
10. Clynes R. *Protective mechanisms of IVIG.* – *Curr Opin Immunol.* 2007, Vol. 19, pp. 646–651.
11. Davis R.S., Dennis G.Jr., Odom M.R., Gibson A.W., Kimberly R.P., Burrows P.D. *et al.* *Fc receptor homologs: newest members of a remarkably diverse Fc receptor gene family.* – *Immunol Rev.* 2002, Vol. 190, pp. 123–136.
12. Devito C., Broliden K., Kaul R., Svensson L., Johansen K., Kiama P. *et al.* *Mucosal and plasma IgA from HIV-1-exposed uninfected individuals inhibit HIV-1 transcytosis across human epithelial cells.* – *J Immunol.* 2000, Vol. 165, pp. 5170–5176.
13. Feng N.G., Lawton J.A., Gilbert J., Kuklin N., Vo P., Prasad B.V. *et al.* *Inhibition of rotavirus replication by a non-neutralizing rotavirus VP6-specific IgA mAb.* – *J Clin Invest.* 2002, Vol. 109, pp. 1203–1213.
14. Fernandez M.I., Pedron T., Tournebise R., Olivo-Marin J.C., Sansonetti P.J., Phalipon A. *Anti-inflammatory role for intracellular dimeric immunoglobulin A by neutralization of lipopolysaccharide in epithelial cells.* – *Immunity.* 2003, Vol. 18, pp. 739–749.
15. Gan Y.J., Chodosh J., Morgan A., Sixbey J.W. *Epithelial cell polarization is a determinant in the infectious outcome of immunoglobulin A-mediated entry by Epstein-Barr virus.* – *J Virol.* 1997, Vol. 71, pp. 519–526.
16. Herr A.B., Ballister E.R., Bjorkman P.J. *Insights into IgA-mediated immune responses from the crystal structures of human FcalphaRI and its complex with IgA1-Fc.* – *Nature.* 2003, Vol. 423, pp. 614–620.
17. Imbach P., Barandun S., d'Apuzzo V., Baumgartner C., Hirt A., Morell A. *et al.* *High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood.* – *Lancet.* 1981, Vol. 1, pp. 1228–1231.
18. Jacob C.M., Pastorino A.C., Fahl K., Carneiro-Sampaio M., Monteiro R.C. *Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper.* – *J Clin Immunol.* 2008, Vol. 28 (Suppl. 1), pp. S56–61.
19. Kanamaru Y., Pfirsch S., Aloulou M., Vrtovnik F., Essig M., Loirat C. *et al.* *Inhibitory ITAM signaling by Fc alpha RI-FcR gamma chain controls multiple activating responses and prevents renal inflammation.* – *J Immunol.* 2008, Vol. 180, pp. 2669–2678.
20. Kerr M.A. *The structure and function of human IgA.* – *Biochem J.* 1990, Vol. 271, pp. 285–296.
21. Launay P., Patry C., Lehuen A., Pasquier B., Blank U., Monteiro R.C. *Alternative endocytic pathway for immunoglobulin A Fc receptors (CD89) depends on the lack of FcRgamma association and protects against degradation of bound ligand.* – *J Biol Chem.* 1999, Vol. 274, pp. 7216–7225.
22. Monteiro R.C. *Role of IgA and IgA Fc receptors in inflammation.* – *J. Clin. Immunol.* 2010, Vol. 30(1), P. 1–9.
23. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. *IgA Fc receptors.* – *Annu Rev Immunol.* 2003, Vol. 21, pp. 177–204.
24. Nikolova E.B., Russell M.W. *Dual function of human IgA antibodies: inhibition of phagocytosis in circulating neutrophils and enhancement of responses in IL-8-stimulated cells.* – *J Leukoc Biol.* 1995, Vol. 57, pp. 875–882.
25. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. *Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin.* – *Annu Rev Immunol.* 2008, Vol. 26, pp. 513–533.
26. Olas K., Butterweck H., Teschner W., Schwarz H.P., Reipert B. *Immunomodulatory properties of human serum*

immunoglobulin A: anti-inflammatory and pro-inflammatory activities in human monocytes and peripheral blood mononuclear cells. – *Clin Exp Immunol*, 2005, Vol. 140, pp. 478–490.

27. Pasquier B., Launay P., Kanamaru Y., Moura I.C., Pfirsch S., Ruffie C., et al. Identification of Fc $\alpha$ RI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcR $\gamma$ ITAM. – *Immunity*, 2005, Vol. 22, pp. 31–42.

28. Phalipon A., Corthesy B. Novel functions of the polymeric Ig receptor: well beyond transport of immunoglobulins. – *Trends Immunol*, 2003, Vol. 24, pp. 55–58.

29. Phalipon A., Cardona A., Kraehenbuhl J. P., Edelman L., Sansonetti P. J., Corthesy B. Secretory component: A new role in secretory IgA-mediated immune exclusion in vivo. – *Immunity*, 2002, Vol. 17, pp. 107–115.

30. Renegar K.B., Jackson G.D.F., Mestecky J. In vitro comparison of the biologic activities of monoclonal monomeric IgA, polymeric IgA, and secretory IgA. – *J Immunol*, 1998, Vol. 160, pp. 1219–1223.

31. Royle L., Roos A., Harvey D.J., Wormald M.R., van Gijlswijk-Janssen D., Redwan el-R.M., et al. Secretory IgA N- and O-glycans provide a link between the innate and adaptive immune systems. – *J Biol Chem*, 2003, Vol. 278(22), pp. 20140–20153.

32. Ruggeri F.M., Johansen K., Basile G., Kraehenbuhl J.P., Svensson L. Antirotavirus immunoglobulin A neutralizes virus in vitro after transcytosis through epithelial cells and protects infant mice from diarrhea. – *J Virol*, 1998, Vol. 72, pp. 2708–2714.

33. Russell M.W. Biological Functions of IgA. Kaetzel C.S., editor. *Mucosal Immune Defense: Immunoglobulin A*, New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2007, pp. 144–172.

34. Scurlock A.M., Vickery B.P., Hourihane J.O'B., Burks A.W. Pediatric food allergy and mucosal tolerance. – *Mucosal Immunology*, 2010, Vol. 3, pp. 345–354.

35. Sixbey J.W., Yao Q. Immunoglobulin A-induced shift of Epstein-Barr virus tissue tropism. – *Science*, 1992, Vol. 255, pp. 1578–1580.

36. Solomon A. Monoclonal immunoglobulins as biomarkers of cancer. – *CancerMarkers*, 1980, Vol. 1, pp. 57–87.

37. Weemaes C., Klasen I., Göertz J., Beldhuis-Valkis M., Olafsson O., Haraldsson A. Development of immunoglobulin A in infancy and childhood. – *Scand J Immunol*, 2003, Vol. 58 (6), pp. 642–648.

38. Wolf H.M., Hauber I., Gulle H., Samstag A., Fischer M.B., Ahmad R.U. et al. Anti-inflammatory properties of human serum IgA: induction of IL-1 receptor antagonist and Fc $\alpha$ R (CD89)-mediated down-regulation of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) and IL-6 in human monocytes. – *Clin Exp Immunol*, 1996, Vol. 105, pp. 537–543.

39. Woof J.M., Mestecky J. Mucosal immunoglobulins. – *Immunol Rev*, 2005, Vol. 206, pp. 64–82.

40. Woof J.M., Russell M.W. Structure and function relationships in IgA. – *Mucosal Immunol*, 2011, Vol. 4(6), pp. 590–597.

41. Yan H.M., Lamm M.E., Björling E., Huang Y.T. Multiple functions of immunoglobulin A in mucosal defense against viruses: an in vitro measles virus model. – *J Virol*, 2002, Vol. 76, pp. 10972–10979.

#### Рецензенты:

Косарева П.В., д.м.н., зав. морфологическим отделом ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России», г. Пермь;

Самоделкин Е.И., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 28.12.2011.