УДК 602.68:57.083

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТИТЕЛ К ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМ СОЕДИНЕНИЯМ

Мягкова М.А., Морозова В.С.

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, e-mail: m.a.myagkova@gmail.com

В обзоре представлены данные, связанные с новым научным направлением по изучению факторов гуморального иммунитета – естественных антител, которые продуцируются нормальными В-клетками в отсутствии антигенной стимуляции. Рассмотрены вопросы методологии исследования иммунохимических свойств естественных антител. Изученное ранее участие антител в иммунных реакциях дополнено фактами регуляторного действия в организме, которое тесно связано с их иммунохимическими свойствами. Приведены результаты определения изотипического состава иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA класса, их специфичности и аффинности к собственным антигенам в диапазоне 10^{-5}–10^{-8} М. Проанализировано участие иммунной системы в поддержании гомеостаза за счет взаимодействия с биологически активными молекулами организма нервной и гуморальной природы. Обсуждены результаты опытов, демонстрирующих роль естественных антител в защитных механизмах, участвующих в адаптационных процессах.

Ключевые слова: антитела, изотипический состав, константа аффинности, специфичность, гомеостаз, взаимодействие с биологически активными веществами

IMMUNOCHEMICAL PROPERTIES NATURAL ANTIBODIES TO PHYSIOLOGICALLY ACTIV COMPOUNDS

Myagkova M.A., Morozova V.S.

Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, e-mail: mamyagkova@gmail.com

The review presents data related to the new direction of research on factors of the humoral immunity – natural antibodies which are produced in normal cells in the absence of antigenic stimulation. The questions of the survey methodology immunochemical properties of natural antibodies. Studied previously participated antibodies in immune reactions supplemented facts regulatory action in the body, which is closely linked with their immunochemical properties. The results of determination of immunoglobulins of isotype IgM, IgG, IgA class, their specificity and affinity to self antigens in the range 10^{-5}–10^{-8} M. analyzed part of the immune system to homeostasis by interacting with the biologically active molecules organism neural and humoral nature . Discussed the results of experiments that demonstrate the role of natural antibodies in the protective mechanisms involved adaptation processes.

Keywords: antibody, isotype composition, affinity constant, specificity, homeostasis, interaction with biologically active substances

Общая характеристика естественных антител

В 60-х годах Boyden S.V. впервые ввел понятие «естественные антитела» для определения фракции глобулинов, присутствующих в биологических жидкостях практически здоровых неиммунизированных организмов. Он полагал, что такие антитела, связывая чужеродные антигены, служат первичным неспецифическим естественным барьером на пути внешних патогенных агентов и таким образом выполняют защитную физиологическую функцию в организме [17].

Присутствие аутоантител к разнообразным собственным структурным компонентам организма рассматривалось в то время большинством иммунологов в качестве характеристического признака различных аутоиммунных заболеваний. Количественное определение такого рода аутоантител, взаимодействующих с собственными антигенами, широко применяется и в настоящее время для диагностики аутоиммунных заболеваний, однако роль аутоантител в их патогенезе до сих пор остается предметом всесторонних исследований [12, 36, 42].

В 1986 г. Jerne N. разработал и обосновал сетевую (идиотип-антиидиотипическую) теорию регуляции иммунитета [30]. В соответствии с его мировоззрением, иммунная система здорового человека обязательно продуцирует антитела к любым антигенным компонентам собственного организма, то есть аутоантитела. Уникальность иммунной системы связана с ее способностью производить огромное количество избирательных по своему действию высокоспецифических по отношению антигенных мишеней молекул антител, в том числе и аутореактивных антител и лимфоцитов. Эти молекулы служат барьером не только для противоинфекционного чужеродного или иного воздействия, но и участвуют в гомеостатических процессах регуляции. В конце 80-х годов было

установлено, что в организме здорового человека обязательно присутствуют так называемые $CD5^+$–лимфоциты, составляющие около 20% общей В-клеточной популяции. Их специализированной функцией является продукция разнообразных аутоантител и аутореактивных мембранных В-клеточных рецепторов. Были обнаружены и естественные аутореактивные $CD5^+$ Т-лимфоциты [33]. Естественные аутоантитела, идиотипические и антиидиотипические, являются составными частями иммунной сети. Действительно, в течение последних лет получено множество экспериментальных доказательств присутствия в кровотоке здоровых лиц большого количества естественных (нормальных, физиологических) аутоантител, взаимодействующих с разными эндогенными и экзогенными антигенами, такими как белки цитоскелета, ДНК, гормоны и рецепторы ряда многих ферментов, компоненты межклеточного матрикса и гистоны, маркеры главного комплекса гистосовместимости и других эндогенных соединений [2, 8]. Приводимые в литературе данные косвенно свидетельствуют о том, что естественные антитела (Е-АТ) к любым эндогенным собственным антигенам в той или иной концентрации есть в организме всех здоровых лиц и могут быть выявлены при разработке высокочувствительных методов анализа [18, 24, 25, 32].

Иммунохимические свойства естественных антител

В последние годы учеными разных школ выполнены обширные исследования, позволившие установить наличие Е-АТ к широкому кругу эндогенных биорегуляторов и подробно изучить их основные иммунохимические свойства. Одной из основных характеристик антител является принадлежность их к определенному классу иммуноглобулинов. Среди Е-АТ к собственным структурам организма обнаружены иммуноглобулины M, G и A классов.

Первоначально считалось, что для Е-АТ преимущественно характерен изотип IgM, поскольку вначале Е-АТ изучались на мышах, у которых IgM в общем преобладает над другими изотипами в неонатальный период. Так, IgM из пуповинной крови мышей и человека почти полностью, если не абсолютно, самореактивен [8]. Большая часть Е-АТ во взрослой сыворотке имеет изотип IgG [9, 11]. Механизм смены изотипа связан с замещением m-цепей на g-цепи и к настоящему времени не до конца ясен, возможно, это связано с процессингом и презентацией собственного антигена (включая идиотопы) Т-клеткам. Естественные аутореактивные Т-клетки оказывают существенное влияние на селекцию репертуара естественных аутореактивных В-клеток при физиологических условиях [28]. Известно, что аутореактивные CD^+ – Т-лимфоциты у здоровых доноров специфичны для целого ряда собственных антигенов [34, 35], включая основной протеин миелина, ацетилхолиновый рецептор, рецептор к тироглобулин-стимулирующему гормону [21, 32, 40]. Можно предположить, что естественные аутореактивные В-клетки обладают способностью переключения в отсутствии родственных взаимодействий с Т-клетками, и эта гипотеза подтверждается обнаружением незначительных количеств IgG в сыворотках CD40 L-дефицитных пациентов с гипер-IgM-синдромом [43]. Кроме того, самореактивные IgG в сыворотке взрослых особей способны образовываться при перекрестном взаимодействии естественных аутореактивных В-клеток и поверхностных эпитопов чужеродных антигенов (кросс-реактивность с собственными эпитопами) [13, 18].

Другими важными характеристиками Е-АТ являются их специфичность и аффинность. Высокоинформативными в этом плане оказались исследования с применением аффинного выделения Е-АТ и использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) для количественной оценки их иммунохимических свойств. Большинство авторов в качестве характерной особенности отмечают полиреактивность Е-АТ [19]. Это свойство Е-АТ заключается в способности антител к «узнаванию» нескольких собственных и чужеродных антигенов, что показано в экспериментах для мышей и человека [6, 23, 37]. В зависимости от специфичности, аффинно-очищенные сывороточные естественные IgG аутоантитела человека демонстрируют сходную или более высокую степень полиреактивности по сравнению с аутоантителами, полученными от пациентов с аутоиммунными заболеваниями [31, 38]. Эксперименты по сайт-направленному мутагенезу показали, что относительную полиреактивность Е-АТ [9, 10], прежде всего, определяет регион, ответственный за комплементарность (complementarity determining region, CDR 3) V_H-домена. Установлено, что полиреактивность Е-АТ к собственным антигенам не коррелирует с их способностью взаимодействовать с различными участками других аутоантител [13, 29]. Полиреактивные Е-АТ могут проявлять достаточно высокую специфичность: каждому полиреактивному естественному аутоантителу может быть свойственен свой индивидуальный

набор эпитопной специфичности, и в этом смысле каждые Е-АТ уникальны [11, 27]. Действительно, обнаружено, что моноклональные IgM пациентов с макроглобулинемией Вальдстрема «не узнают» ни один из антигенов в протеиновом экстракте тканей или взаимодействуют более, чем 30 протеиновых антигенов из подобного экстракта [14, 15, 16, 22].

Способность Е-АТ взаимодействовать с их антигенными мишенями характеризуется, как правило, проявлением более низкой аффинности по сравнению с антителами, индуцированными иммунизацией, или аутоантителами, выявляемыми при различных аутоиммунных состояниях [7, 24, 43]. С другой стороны, известно, что связываемость характеризует силу взаимодействия вариабельных (V) регионов антител с комплементарными V-регионами сывороточных иммуноглобулинов и антигенных рецепторов лимфоцитов. Е-АТ обладают большими значениями связываемости, чем обычные антитела, которые вырабатываются при иммунизации чужеродным антигеном [26, 20, 22]. В ранних публикациях сообщалось, что Е-АТ обладают низкой аффинностью и высокой авидностью по отношению к собственным антигенам [11, 41]. По литературным данным, Е-АТ обладают значительным диапазоном аффинности с константой диссоциации в пределах 10^{-5}–10^{-8} М [7]. Е-АТ, специфичные к IL-1a, обладают константой диссоциации менее $5 \cdot 10^{-11}$ М. Современные технологии позволяют исследовать протеин-протеиновые взаимодействия, что дает новую информацию для понимания физиологической роли реакции Е-АТ, взаимодействующих со своим антигеном [4, 13]. Представление о том, что любое антитело должно обладать высокой аффинностью, чтобы быть биологически активным и функциональным, происходит, прежде всего, из представлений и анализа тех условий и характеристик, выполнение которых необходимо для индукции эффективного иммунного ответа на патогены. Эта концепция не является абсолютной для Е-АТ. Так, сетевые взаимодействия низкоаффинных антител могут привести к появлению новых биологических свойств, отличных от индивидуальных возможностей каждого антитела и характерных именно для такой сетевой организации. В добавление к этому надо отметить, что хорошо известно моновалентное связывание антител обладает низкой аффинностью, а мультивалентное – высокой авидностью [11] и биологический потенциал взаимодействия антиген – антитело зависит как от локальной концентрации антигена и антитела, так и характеристик связывания молекулы антитела. При изучении пяти мышиных моноклональных естественных IgM-аутоантител, полиреактивных к антигенам цитоскелета и ДНК было установлено, что все пять антител различные антигены связывают с константами, аналогичными константам иммунных АТ к тем же антигенам. Аминокислотная последовательность и пространственная структура комплементарно-определяющих регионов (CDRs) вариабельных доменов этих IgM-Е-АТ были близки аналогичным параметрам тех же областей иммунных антител. Эти данные свидетельствуют, что далеко не всегда имеется строгая корреляция между аффинностью и специфичностью Е-АТ.

Внимания заслуживают исследования иммунохимических свойств антител к опиоидным пептидам у больных опийной наркоманией, атопическим дерматитом и доноров [3, 5, 39]. Для всех образцов антител, хроматографированных против ДМ, определили константу аффинности ($К_а$). Её величина колебалась в диапазоне (10^6–10^9 $М^{-1}$) и (10^7–10^{11} $М^{-1}$) для больных наркоманией, дерматитом. Изучена специфичность связывания антител с некоторыми эндогенными лигандами опиатных рецепторов, имеющими сходную с ДМ физиологическую активность (морфин, b-эндорфин, Leu-энкефалин, Met-энкефалин), либо синтетическими аналогами ДМ (H-Tyr-Dala-Phe-Dala-OH; H-Tyr-Tyr-Pro-Ser-NH_2; [Arg^1]-дерморфин; D-Tyr-Dala-Phe-Dala-Tyr-Pro-Ser-OH; [D-Ala^4]-дерморфин; [D-Orn^2]-дерморфин; [D-Arg^2]-дерморфин; [D-Lys^2]-дерморфин), проявляющих активность в диапазоне от 100 до 40 %.

Установлен значительный вклад в реакцию связывания с антителами веществ, содержащих в структуре биологически активный N-концевой тетрапептид ДМ. Полученные данные расширяют поле знаний о закономерностях специфического взаимодействия антител, циркулирующих в сыворотке крови больных, с ДМ, его аналогами различной структуры и эндогенными нейропептидами.

В заключение следует отметить, что обзор современных взглядов на структуру и иммунохимические свойства естественных антител свидетельствует о сложности данного вопроса, но вместе с тем и о большом практическом потенциале, открывающем перспективы новых подходов к ранней диагностике заболеваний и разработке новых методов анализа.

Список литературы

1. Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – М.: Изд-во РАМН, 2007. – 148 с.

2. Мягкова М.А. Естественные антитела к низкомолекулярным соединениям: монография. – М.: МГУЛ, 2001. – 268 с.

3. Мягкова М.А., Панченко Л.Ф. Естественные антитела к эндогенным биорегуляторам в патогенезе наркомании // Наркология. – 2002. – № 10. – С. 31–45.

4. 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. – С. 36–37.

5. 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. – С. 39–42.

6. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии // Вестник РАМН. – 2010. – № 8. – С. 1–3.

7. Погожева А.В., Мягкова М.А. Питание и естественные антитела в кардиологии. – М.: Издательво МАКИН, 2001. – 358 с.

8. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М.: МИА, 2008. – 208 с.

9. 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. – Vol. 25. – P. 21–50.

10. 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. – Vol. 30 (Suppl 1). – P. S9–14.

11. Awameas S. Natural autoantibodies: from 'horror au-totoxicus' to 'gnothi seauton'// Immunol Today. – 1991. – Vol. 12. – P. 154.

12. Avrameas S. and Ternynck T. The natural autoantibodies system: between hypotheses and facts // Mol. Immunol. – 1993. – Vol. 30. – № 12. – P. 1133–1142.

13. Avrameas S., Ternynck T. Natural autoantibodies: the other side of the immune system // Res. Immunol. – 1995. – Vol. 146. – P. 235.

14. 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. – Vol. 26. – № 4. – P. 347-362.

15. Berneman A., Belec L., Fischetti V.A. and Bouvet J.-P. The specificity patterns of human immunoglobulin G antibodies in serum differ from those in autologous secretions // Infection and Immunity. – 1998. – Vol. 66. – № 9. – P. 4163–4168.

16. 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. – Vol. 63. – № 22. – P. 7995–8005.

17. Boyden S. Natural antibodies and the immune response // Adv. Immunol. – 1965 – Vol. 5. – P. 1.

18. Cooper M.D., Alder M.N. The evolution of adaptive immune systems // Cell. – 2006. – Vol. 124. – № 4. – P. 815–22.

19. Dighiero G., Rose N.R. Critical self-epitopes are key to the understanding of self-tolerance and autoimmunity // Immunol. Today. – 1999. – Vol. 20. – № 9. – P. 423–428.

20. Ditzel H.J., Itoh K., Burton D.R. Determinants of polyreactivity in a large panel of recombinant human antibodies from HIV-1 infection // J. Immunol. – 1996. – Vol. 157. – № 2. – P. 739–49.

21. Durandy A., Schiff C., Botmefoy J. Y. Induction by anti-CD40 ligand and cytokines of IgG, IgA and IgE production by B cells from patients with X-linked IgM syndrome // Eur. J. Immunol. – 1993. – Vol. 23. – P. 2294.

22. Elluru S.R. et al. Modulation of human dendritic cell maturation and function by natural IgG antibodies // Autoimmun. Rev. – 2008. – Vol. 7. – № 6. – P. 487–90.

23. Elson C.J., Williams N.A. Autoreactive T cells repertoire // Immunol Today. – 1995. –Vol. 16. – P. 71.

24. Fition M.C., Bradley A.J., Devine D.V., Decary F., Chartrand P. Autoreactive T cells in healthy individuals show tolerance in vitro with characteristics similar to but distinct from clonal anergy // Eur. J. Immunol. – 1995. – Vol. 25 – P. 3123.

25. Gilles J.G., Saint-Remy J.M. Healthy subjects produce both anti-factor VDI and specific anti-idiotypic antibodie // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94 – P. 1496.

26. Han B.W., Herrin B.R., Cooper M.D., Wilson I.A. Antigen recognition by variable lymphocyte receptors // Science. – 2008. – Vol. 321. – № 5897. – P. 1834–7.

27. Hellberg A., Chester M.A., Olsson M.L. Two previously proposed P1/P2-differentiating and nine novel polymorphisms at the A4GALT (Pk) locus do not correlate with the presence of the P1 blood group antigen // BMC Genet. – 2005. – Vol. 6. – P. 49.

28. Huetz F., Larsson-Sciard E.L., Pereira P., Portnoy D., Coutinho A. T-cell dependence of the natural autoreactive B cell activation in the spleen of normal mice // Eur. J. Immunol. – 1988. – Vol. 18. – P. 1615.

29. Hurez V., Dietrich G., Kaveri S. V., Kazatchkine M.D. Polyreactivity is a property of natural and disease associated human autoantibodies // Scand. J. Immunol. – 1993 – Vol. 38 – P. 190.

30. Jerne N.K. The generative grammar of immune system // EMBO J. – 1985. – Vol. 4. – P. 847.

31. Jyonouchi H. Immunological characterization and transcription profi ling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody defi ciency (SPAD): case study // J Neuroinflammation. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 1–12.

32. Kellerman S.A., McCormick D.J., Freeman S.L., Morris J.C. TSH receptor sequences recognized by CD4 q T cells in Graves disease patients and healthy controls // J. Autoimmun. – 1995. – Vol. 8. – P. 685.

33. Kinjo Y., Tupin E., Wu D. et al. Natural killer T-cells recognize diacylglycerol antigens from pathogenic bacteria // Nat. Immunol. – 2006. – Vol. 7. – P. 978–986.

34. 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. – Vol. 25. – P. 2598–2604.

35. Krause I., Blank M. et al. Cross-reactive epitopes on beta2-glycoprotein-I and Saccharomyces cerevisiae in patients with the antiphospholipid syndrome // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1108. – P. 481–8.

36. Lleo A., Invernizzi P., Gao B., Podda M., Gershwin M.E. Definition of human autoimmunity – autoantibodies versus autoimmune disease // Autoimmun. Rev. – 2010. – Vol. 9. – № 5. – P. A259–66.

37. 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. – Vol. 106. – P. 14484–9.

38. Martin R., Jaraquemada D., Flerlage M. Fine specificity and restriction of myelin basic protein specific cytotoxic T cell lines from multiple sclerosis patients and healthy controls // J. Immunol. – 1990. – Vol. 145 – P. 540.

39. Mostafa G.A., Ibrahim D.H., Shehab A.A., Mohammed A.K. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus // J. Neuroimmunol. – 2010. – Vol. 227. – P. 195–201.

40. Moiola L., Karachunski P., Protti M.R., Howard J.F., Conti-Troncom B.M. Epitopes of the b subunit of human muscle acetylcholine receptor by CD4 q T cells of myasthenia gravis patients and healthy subjects // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93. – P. 1020.

41. Parker W., Bruno D., Holzknecht Z.E., Platt J.L. Characterization and affinity isolation of xenoreactive human natural antibodies // The Journal of Immunology. – 1994. – Vol. 153. – P. 3791–3803.

42. Shoenfeld Y. The Mosaic of Autoimmunity Prediction and treatment in autoimmun disease // IMAJ. – 2008. – Vol. 10. – P. 12–19.

43. Zaichik A.S., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. Pathophysiology (Elsevier). – 2008. – Vol. 15. – № 3. – P. 1–10.

References

1. Evseev V.A. *Antitela k neiromediatoram v mekhanizmakh neiroimmunopatologii* [Antibodies to neuromediators in mechanisms of neuroimmunopathology]. Moscow: Rossiiskaia akademiia meditsinskikh nauk, 2007, 148 p.

2. Myagkova M.A. *Estestvennie antitela k nizkomolekulyarnim coedineniyam*[Natural autoantibodies to low molecular weight compounds]. Moscow: MGUL Press, 2001. 268 p.

3. Myagkova M.A.,Panchenko L.F. Narkologiya. 2002, no. 10, pp. 31–45.

4. Myagkova M.A., Abramenko T.V., Panchenko O.N., Keeselev I.P. Klin.lab. diagnostika .2002, no. 3. p.36.

5. Myagkova M.A., Dudko T.N., Panchenko L.F., Petrochenko S.N. Narkologiya. 2006, no. 12, pp. 39–42.

6. Paltsev M.A., Poletaev A.B., Suchkov S.Vol. *Vestn RossAkad Med Nauk*, 2010, no. 8, pp. 3–6.

7. Pogohzeva A.V., Myagkova M.A., *Peetanie I estestvennie antitela v kardiologie* [Nutrition and natural antibodies in cardiology] Moscow: MAKIN Press, 2001, 358 p.

8. Poletaev A.B. *Immunofziologia I immunopatologia* [Immunophysiology and immunopathology]. Moscow: MIA Press, 2008, 208 p.

9. Arnold J.N., Wormald M.R., Sim R.B., Rudd P.M., Dwek R.A., *Annu Rev Immunol*. 2007, Vol. 25, pp. 21–50.

10. Anthony R.M., Ravetch J.V. *J. Clin. Immunol*. 2010, Vol. 30 (Suppl 1), pp. S9–14.

11. Awameas S. *Immunol Today*.1991, v.12, pp. 154.

12. Avrameas S. and Ternynck T. *Mol. Immunol*.1993, Vol. 30, no12, pp. 1133–1142.

13. Avrameas S., Ternynck T. *Res. Immunol*.1995, Vol. 146, pp. 235.

14. Baumgarth N., Tung J.M., and Herzenberg L.A *Springer Seminars in Immunopathology*. 2005, Vol. 26, no. 4, pp. 347–362.

15. Berneman **A**., Belec L., Fischetti V.A. and Bouvet J.-P. *Infection and Immunity*.1998, Vol. 66, no. 9, pp. 4163–4168.

16. Brändlein S., Pohle T., Ruoff N., Wozniak E., Müller-Hermelink H.K., Vollmers H.P. *Cancer Res*.2003, Vol. 63, no. 22, pp. 7995–8005.

17. *Boyden S. AdVol. Immunol*. 1965, Vol. 5, pp. 1.

18. Cooper M.D., Alder M.N. *Cell.* 2006, Vol. 124, no. 4, pp. 815–22.

19. Dighiero G., Rose N.R. *Immunol. Today*. 1999, Vol. 20, no 9, pp. 423–428.

20. Ditzel H.J., Itoh K., Burton D.R. *J. Immunol.* 1996, Vol. 157, no. 2, pp. 739–49.

21. Durandy A., Schiff C., Botmefoy J. Y. *Eur. J. Immunol*. 1993, Vol. 23, pp. 2294.

22. Elluru S.R. et al. *Autoimmun. Rev*.2008, Vol. 7, no. 6, pp. 487–90.

23. Elson C.J., Williams N.A. *Immunol Today* 1995, Vol. 16, pp. 71.

24. Fition M.C., Bradley A J., Devine D.V., Decary F., Chartrand P. *Eur. J. Immunol*. 1995, Vol. 25, pp. 3123.

25. Gilles J.G., Saint-Remy J.M. *J. Clin. Invest*. 1994, Vol. 94, pp. 1496.

26. Han B.W., Herrin B.R., Cooper M.D., Wilson I.A. *Science*. 2008, v.321, no. 5897, pp. 1834.

27. Hellberg A., Chester M.A., Olsson M.L. *BMC Genet.* 2005, Vol. 6, p.

28. Huetz F., Larsson-Sciard E.L., Pereira P., Portnoy D., Coutinho A. *Eur. J. Immunol*. 1988, Vol. 18, pp. 1615.

29. Hurez V., Dietrich G., Kaveri S. V., Kazatchkine M.D. *Scand. J. Immunol*. 1993, Vol. 38, pp. 190.

30. Jerne N.K. *EMBO J*. 1985, Vol. 4, pp. 847.

31. Jyonouchi H. *J Neuroinflammation*. 2012, Vol. 9, no. 1, pp. 1–12.

32. Kellerman S.A., McCormick D.J., Freeman S.L., Morris J.C. *J. Autoimmun*. 1995, Vol. 8, pp. 685.

33. Kinjo Y., Tupin E., Wu D. et al. *Nat. Immunol*. 2006, Vol. 7, pp. 978–986.

34. Lacroix-Desmazes S., Mouthon L. et al. *Eur. J. Immunol*.1995, Vol. 25, pp. 2598–2604.

35. Krause I., Blank M. et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci*.2007, Vol. 1108, pp. 481–488.

36. Lleo A., Invernizzi P., Gao B., Podda M., Gershwin M.E. *Autoimmun. ReVol.* 2010, Vol. 9, no. 5, pp. A259–66.

37. Madi A. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009, Vol. 106, pp. 14484–9.

38. Martin R., Jaraquemada D., Flerlage M. *J. Immunol*. 1990, Vol. 145, pp. 540.

39. Mostafa G.A., Ibrahim D.H., Shehab A.A., Mohammed A.K. *J. Neuroimmunol*. 2010, Vol. 227, pp. 195–201.

40. Moiola L, Karachunski P., Protti MR, Howard J.F., Conti-Troncom B.M. *J. Clin. Invest*. 1994, Vol. 93, pp. 1020.

41. Parker W., Bruno D., Holzknecht Z.E., Platt J.L. *The Journal of Immunology*.1994, Vol. 153, pp. 3791–3803.

42. Shoenfeld Y. *IMAJ* 2008, Vol. 10, pp. 12–19.

43. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. *Pathophysiology (Elsevier).* 2008, Vol. 15, no.3, pp. 1–10.

Рецензенты:

Григорьев В.В., д.б.н., зав. лабораторией нейрорецепции ИФАВ РАН, г. Черноголовка;

Лермонтов С.А., д.х.н., профессор, зав. лабораторией новых синтетических методов ИФАВ РАН, г. Черноголовка.

Работа поступила в редакцию 23.10.2014.