УДК 612.017.11

М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, І.В. Сокол, В.О. Берестовий, А.М. Мартич, Р.М. Ворона

Внесок натурального ауто-IgM у вроджений імунітет

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

PERINATOLOGY AND PEDIATRIC. UKRAINE. 2018.2(74):45-51; doi 10.15574/PP.2018.74.45

Натуральні ауто-IgM синтезуються у B1-клітинах (CD5+ миші; CD20+CD27+CD43+CD70 — у людей) та відіграють значну роль у захисті організму від вторгнення антигенів різного генезу, підтримують імунохімічний гомеостаз організму, регулюючи кліренс апоптичних клітин, виконують протизапальну функцію, регулюють аутореактивні антитіла та видаляють протеїни з незавершеним або дефектним фолдингом. Ці спостереження стали поштовхом для пошуку шляхів терапевтичного застосування натуральних ауто-IgM, збільшення їх кількості in vivo, а також застосування моноклональних і поліклональних препаратів IgM.

Ключові слова: натуральні ауто-IgM антитіла, імунітет, B1-клітини.

Contribution of natural auto-IgM in congenital immunity

M.V. Makarenko, D.O. Govsieiev, I.V. Sokol, V.O. Berestoviy, A.M. Martych, R.M. Vorona
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Natural auto-IgM are synthesized in B1-cells (CD5+ mice, CD20+CD27+CD43+CD70 — in humans) and play a significant role in protecting the body from the invasion of antigens of different genesis, maintain the immunochemical homeostasis of the organism, regulate the clearance of apoptotic cells, perform anti-inflammatory function, regulate autoreactive antibodies and remove proteins with unfinished or defective folding. These observations became the impetus for finding ways of therapeutic use of natural auto-IgM, increasing their amount of in vivo, and the use of monoclonal and polyclonal IgM preparations.

Key words: natural auto-IgM antibodies, immunity, B1-cells.

Вклад натурального ауто-IgM во врожденный иммунитет

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.В. Сокол, В.О. Берестовый, А.Н. Мартич, Р.Н. Ворона
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Натуральные ауто-IgM синтезируются в B1-клетках (CD5+ мыши; CD20+CD27+CD43+CD70 — у людей) и играют существенную роль в защите организма от вторжения антигенов разного генеза, поддерживают иммунохимический гомеостаз организма, регулируя клиренс апоптических клеток, выполняют противовоспалительную функцию, регулируют аутореактивные антитела и удаляют протеины с незавершенным или дефектным фолдингом. Эти наблюдения стали толчком для поиска путей терапевтического применения натуральных ауто-IgM, увеличения их количества in vivo, а также применения моноклональных и поликлональных препаратов IgM.

Ключевые слова: натуральные ауто-IgM антитела, иммунитет, B1-клетки.

Вступ

Імунологія як наука виникла відносно недавно, якщо міряти виключно часовими та історичними мірками. Наприкінці XIX ст. — початку XX ст. відбувся перший поступ у цій галузі. Кох, Мечников, Ерліх та десятки інших вчених висунули власні теорії відносно імунітету, що стало міцним фундаментом спочатку для теоретичної, а потім і клінічної імунології.

Близько середини XX ст. в імунологів вже склалися певні уявлення про функціонування імунної системи на базі емпіричних та експериментальних даних, саме тоді і була закладена класична теорія функціонування імунної системи.

Гуморальна теорія імунітету бере початок ще з 1908 р. Пауль Ерліх отримав Нобелівську премію за розробку гуморальної теорії імунітету, проте підтвердження цих даних довелося чекати аж до 1937 р., коли Тіселіус та Кабат зробили перший крок у розумінні молекулярної будови антитіл [6] і довели їх комплексну структуру, використовуючи метод електрофорезу. Пізніше, у 70-х роках XX ст., Родні Портер та Джеральд Едельман розшифрували структуру антитіл, що завершило будь-які можливі суперечки в даному питанні і дало новий виток як теоретичній, так і клінічній імунології.

На сьогодні відомо, що імуноглобуліни — це білкові сполуки, які утворюються у відповідь на антиген, ендогенний або екзогенний, та виконують дві функції: антиген-зв'язуючу та ефекторну. В організмі існує 5 видів імуноглобулінів: IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, вони різняться за будовою, амінокислотним складом і функціями.

У класичній імунології імуноглобуліни розглядалися виключно як агенти, що нейтралізують антиген, про який організм уже має певну компетенцію. Іншими словами, імуноглобуліни вважалися інструментом імунної системи, що забезпечує специфічну відповідь на антиген. Проте сучасні дослідники відкидають таку категоричність і вважають імуноглобуліни посередниками між імунною

системою та цілим організмом, які мають прямий вплив на гомеостаз [17, 18, 57].

Імуноглобуліни, які циркулюють в організмі, умовно можна розділити на два типи: імуноглобуліни, що виникли у відповідь на екзогенну антигенну стимуляцію, та вроджені імуноглобуліни. Останні синтезуються субпопуляціями b-лімфоцитів у незначних кількостях, проте саме вони відіграють важливу роль у підтриманні сталості внутрішнього середовища організму. Саме про ці аутоантитіла та про ауто-IgM зокрема і йтиметься в даній статті.

Великим поштовхом у розумінні даного питання стало вивчення природних аутоантитіл людини, зокрема, ауто-IgG, IgM та IgA, які становлять невелику частку усіх антитіл людини, постійно синтезуються та наявні в сироватці крові й інших біологічних рідинах здорової людини [2].

Роль імунітету в підтриманні гомеостазу

В організмі людини імунна система підтримує антигенний гомеостаз, для підтримки якого існує багато різноманітних «важелів впливу», такі як неспецифічна ланка імунітету (нейтрофіли, базофіли, еозинофіли, макрофаги, дендритні клітини тощо) та специфічна ланка (В-клітини, бластоцити, імуноглобуліни тощо). Неспецифічна ланка відповідає за первинний контакт з антигеном, оскільки тільки під час контакту неспецифічного імунітету з антигеном імунна система здобуває компетенцію про антиген, який потрапив в організм. Після цього відбувається презентація макрофагами, моноцитами та дендритними клітинами антигенів на комплексах гістосумісності клітинам специфічного імунітету, які вже реагуватимуть при повторному проникненні цього антигену в організм.

У процесі життєдіяльності в організмі людини відбувається безперервний процес поділу та загибелі клітин, так званий клітинний кліренс. Усі тканини знаходяться у рівновазі між апоптозом та поділом. Та саме імунна система підтримує гомеостаз загалом, беручи безпосередню участь у кліренсі апоптичних клітин.

Існує концепція імунохімічного гомеостазу, «наріжним каменем» якої є вроджені аутоантитіла. Відповідно до цієї концепції рівні продукції вроджених антитіл регулюються за принципом зворотного зв'язку між кількістю та доступністю відповідних антитіл. У кожної людини рівні аутоантитіл різні, це пов'язано з різним рівнем експресії, секреції та виділення в міжклітинний простір будь-яких цитоплазматичних, мембранних, ядерних чи інших антигенів. Але у процесі розвитку аутоімунної патології картина зміниться унаслідок порушення природної динаміки клітинних популяцій організму. Більшість аутоімунних захворювань безпосередньо пов'язані з активацією смерті спеціалізованих клітин шляхом апоптозу та некробіозу. Стійке підвищення позаклітинного ендогенного антигену призводить до зсувів у синтезі аутоантитіл відповідної специфічності [1, 16].

Як приклад можна навести ятрогенне підвищення ауто-Ig до хоріонічного гонадотропіну людини, який вводять під час підготовки жінки до екстракорпорального запліднення. У 60% жінок знаходять підвищені титри ауто-Ig до хоріонічного гонадотропіну людини навіть через півроку після даної процедури [3].

При цукровому діабеті 2-го типу спостерігається компенсаторне збільшення експресії рецепторів до інсуліну м'язовою тканиною, іншими словами, організм намагається компенсувати порушення якості рецепторів їх кількістю [27]. Таке збільшення рецепторів не може обійти увагою ауто-Ig, тому їх кількість також зростає [52]. У більшості випадків аутоантитіла беруть участь у кліренсі не безпосередньо, а опосередковано. Вони можуть запускати апоптоз клітин мішеней або ж виступати як опсоніни-сигнатури, які позначають ендогенні молекули або часточки, що підлягають утилізації [51].

Властивості IgM

IgM являє собою один з основних класів Ig у нашому організмі. Він є мембран-асоційованим Ig, який експресується під час В-клітинного онтогенезу в ході антиген-специфічних імунних реакцій у вигляді антитіл, що секретуються. Молекулярна маса мономерного IgM становить 190 кДа. В організмі людини IgM циркулює у вигляді пентамера, а в деяких випадках — гексамера, що має підвищену авідність до зв'язування антигена. IgM існує у формі пентамерної макромолекули завдяки J-ланцюгам. Молекулярна маса пентамерного IgM дорівнює 970 кДа.

Як відомо, IgM може реагувати з двома типами рецепторів, а саме: Fcα/μR та полімерним Ig-рецептором [34, 55].

Однак неправильно вважати їх специфічними виключно до IgM, оскільки вони також чутливі до IgA. CD 22, інгібуючий корецептор на В-клітинах, також може виступати в ролі

рецептора для IgM через його сіалопротеїнзв'язуючий домен [4]. Крім вищевказаних рецепторів, існують також TOSO-регулятор Fas-індукованого апоптозу, який має афінність до IgM. TOSO являє собою трансмембранний білок, молекулярна маса становить близько 60 кДа, експресується переважно лімфоцитами і після зв'язування з IgM активує В-клітини, систему комплементу і підвищує антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність [37, 56].

Природні ауто-IgM

У здорової людини циркулюючі форми IgM, які виникли без екзогенного стимулу (антигени, вакцинація), в науковій літературі називаються «природними», а IgM, що виникли у відповідь на антигенні стимули, — «імунними». І цю різницю важливо розуміти в контексті даного огляду. Оскільки натуральні ауто-IgM мають більш широкий функціонал, і для їх синтезу не потрібна антигенна стимуляція, за винятком ендогенної стимуляції аутоантигенами, при порушенні аутотолерантності. Найкраще природні ауто-IgM вивчені у мишей, у них ауто-IgM часто не мають N-ділянок і генетично закодовані або все ж мають мінімальні соматичні гіпермутації. Значно менше відомо про людські аналоги аутоIgM. Натуральні ауто-IgM можуть мати виражену поліреактивність, тоді як деяким клонам ауто-IgM притаманна висока антигензв'язуюча специфічність [22].

Ауто-IgM є поліклональними з клонами, що мають специфічність до деяких, але не всіх аутоантигенів, тобто для деяких найбільш поширених епітопів, наявних на філогенетичних антигенах. Деякі з цих IgM клонів, які мають реакційну здатність до аутоантигенів, були ідентифіковані, наприклад, клони IgM зі специфічністю до рецепторів лейкоцитів (IgM-антилейкоцитарні антитіла) [41, 42], Fc-домен IgG, ревматоїдний фактор [15, 26], компонентів комплементу [54], колагену, тиреоглобуліну, внутрішньоклітинних компонентів, таких як цитоскелетні білки, цитозольні ферменти, ДНК, нейтрофільні цитоплазматичні ферменти [7, 65], та окислених неодетермінант (фосфорилхолін). Компетенція щодо цих аутоантигенів здобувається при окисленні ліпідів або коли клітини завершують життя шляхом апоптозу [9, 25]. Крім цього, вродженні ауто-IgM завдяки своїй поліреактивності також перехресно реагують із молекулами, що експресуються різноманітними патогенами, а саме *Streptococcuspneumonia*, та іншими антигенами, такими як віруси та паразити [9, 10, 25].

У процесі огляду цих даних висунуто припущення, що зазначені аутоантитіла є захисними (перша лінія захисту). Природні аутоантитіла IgM впливають на аутоімунні процеси в організмі і, попри їх помірну аутореактивність, діють на користь організму, зв'язуючись з ідіотиповими детермінантами на аутореактивному IgG, забезпечуючи цим ще один механізм захисту організму від аутоагресії [5, 7].

Синтез натуральних ауто-IgM у В1-клітинах та ауто-IgM не В-клітинного походження

Натуральні ауто-IgM вважаються продуктами синтезу B1a B1b(CD20+CD27+CD43+CD70) лімфоцитів, що становлять близько 1–5% усієї В-популяції. Ця субпопуляція вважається рудиментарною, генерується в печінці та кістковому мозку ще в ранньому онтогенезі, найбільш поширена в перитонеальній та плевральній порожнинах, здатна до розселення у вогнища запалення та у власну пластинку слизової шлунково-кишкового тракту [19].

Однак із місцем синтезу натуральних ауто-IgM не все так категорично і однозначно. Дослідники наводять дані про синтез натуральних ауто-IgM у клітинах, які не відносяться до імунної системи, а саме: епітеліальні клітини печінки, тонкого кишечнику та ракових пухлин. Беручи до уваги те, що епітелій відіграє важливу роль у захисті організму та імунному нагляді і є первинним бар'єром, що контактує з антигеном, недивно, що вчені почали пошук альтернативних місць синтезу Ig саме з нього. Історично склалося, що епітелій вважали лише пасивним бар'єром проти вторгнення антигенів, чого в принципі вистачає для бактерій-коменсалів, а щодо захисту від патогенної флори цього іноді недостатньо. Однак очевидно, що епітеліальні клітини здатні викликати імунну відповідь посередництвом синтезу білків дефензинів [20, 49, 50], розпізнаванням патологічних молекулярних патернів [20, 49, 50, 59, 62] і синтезом власних натуральних ауто-IgM [69].

Роль натуральних ауто-IgM у підтримуванні імунної рівноваги

Натуральні ауто-IgM можуть відігравати різноманітну роль в організмі при захворюваннях. Водночас, численні дослідження підтверджують внесок натуральних ауто-IgM у вроджений

імунітет і захист від інфекційних агентів, більш пізні дослідження наводять дані про їх потенційно важливу роль у забезпеченні імунного гомеостазу та запобіганні надлишкової запальної відповіді. Ці спостереження є теоретичною основою для розробки шляхів використання терапевтичного потенціалу натуральних ауто-IgM.

Антагонізм вроджених ауто-IgM та аутореактивних IgG

Вроджені ауто-IgM відіграють важливу роль у гальмуванні аутоімунних реакцій організму. Захисна роль вроджених ауто-IgM найбільш продемонстрована в дослідній моделі на мишах, в яких системний червоний вовчак викликали шляхом екзогенного введення антинуклеарних IgM. Добре вивчені механізми, за допомогою яких вроджені ауто-IgM забезпечують захист і попереджують розвиток аутоімунного запалення. Даний захист можливий двома шляхами, а саме: видалення неоантигенів через зв'язування вроджених ауто-IgM з окисленими неодетермінантами [17], безпосереднє інгібування аутореактивного IgG посередництвом вродженого ауто-IgM з антилейкоцитарною активністю [40], нейтралізація патогенних аутоантитіл IgG посередництвом вроджених ауто-IgM з антиідіотиповою активністю, конкурентне інгібування шляхом зв'язування з антигенними детермінантами [32], гальмування активності комплементу шляхом зв'язування ауто-IgM з компонентами комплементу [54] і гальмування синтезу аутореактивних IgG шляхом зв'язування вродженого ауто-IgMpFcμR рецепторами В-клітин [8, 18, 21, 31, 39, 43].

Наявність патогенних ауто-антитіл IgG призводить до компенсаторного збільшення вродженого ауто-IgM для протидії як аутореактивному IgG, так і запобіганню запальних реакції. Можна припустити, що перехід аутоімунного захворювання із безсимптомної стадії в стадію виражених клінічних симптомів відбувається внаслідок виснаження пулу цих вроджених ауто-IgM, що може свідчити про компенсаторний характер даних імуноглобулінів, якщо йдеться про аутоімунні захворювання. На користь цих даних свідчить те, що системний червоний вовчак перебігає більш виражено і швидше в мишей із дефіцитом IgM [14].

Натуральні ауто-IgM та їх роль у захисті від інфекції

Перші дані про вирішальну роль натуральних аутоантитіл у боротьбі з інфекціями дійшли з доказів того, що пацієнти з первинним дефіцитом імуноглобулінів відображають високу чутливість до рецидивних інфекцій, збудниками яких виступають бактерії, віруси, грибки та паразити. Так, наприклад, у досліді на тваринах, штучно введених у стан імунодефіциту, відновлення пулу натуральних аутоантитіл шляхом введення моноклонального натурального ауто-IgM відновлює опірність цих тварин до деяких інфекцій. Це пояснюється здатністю поліклональних ауто-IgM безпосередньо розпізнавати широкий спектр патологічних молекулярних патернів. Це сприяє гальмуванню росту патогенних мікроорганізмів шляхом їх безпосередньої нейтралізації або активації класичного шляху системи комплементу і росту гуморальних імунних реакцій, що приводить до підвищеного фагоцитозу цих опсонізованих патогенів [29, 30, 33, 36, 48, 60, 70].

Роль натуральних ауто-IgM у профілактиці інфекцій, імовірно, виходить за рамки простої нейтралізації та опсонізації. Так, одразу після проникнення патогенного агенту в організм натуральні ауто-IgM створюють основу для формування імунної відповіді організму (це відбувається шляхом сприяння розпізнанню патогенів антиген-презентуючим клітинам), направляють подальшу поляризацію відповіді Т-клітин і беруть участь в індукції імунної пам'яті [23, 53].

Чи можемо ми підвищити натуральний ауто-IgM *in vivo*?

В останніх дослідженнях наведено декілька стратегій підвищення рівнів натуральних ауто IgM.

Після спленектомії або термічної травми в пацієнтів часто розвивається селективна втрата циркулюючих IgM, в складі яких є ауто-IgM, що проявляється підвищеною чутливістю до певних типів інфекцій. Існує багато доказів про можливість коригування рівня натуральних ауто-IgM, наприклад, екзогенне введення інтерлейкіну-18 може відновити вироблення натуральних ауто-IgM, що, своєю чергою, приведе до підвищення опірності організму до різноманітних інфектів [35, 38].

Існують інші стратегії підвищення рівнів натуральних ауто-IgM, наприклад, парентеральне введення патологічних молекулярних патернів, а саме: неметильованих фрагментів CpG, що активують В-клітини шляхом активації ТОЛЛ-подібного рецептора 9-го типу. Але ці методи не застосовуються

у зв'язку з їх незначною ефективністю та доказовістю [28, 45].

Застосування IgM-збагачених препаратів

Використання виділеного з плазми натурального ауто-IgM може бути практично та економічно доцільним. Аналогічно методиці внутрішньовенного введення імуноглобулінів класу G можна використовувати терапевтичний потенціал IgM для лікування широкого спектра патологічних станів [11, 12].

З цією метою можна використовувати препарат IVIgM, який містить 12% IgM. Існують дані про успішне лікування ним інфекцій, сепсису та при відторгненні трансплантату [47, 54, 61, 66].

Терапевтична ефективність IVIgM підтверджена при комплемент-залежних запальних станах на експериментальних моделях, таких як увеїт, міастенія та розсіяний склероз. У ході дослідження цих механізмів захисту стало відомо, що IVIgM може індукувати апоптоз мононуклеарних клітин, пригнічувати функції Т-клітин, а також запобігати активації каскаду компонентів комплементу при запаленні [54, 63, 64].

Застосування моноклональних антитіл IgM

Позитивні результати отримано за допомогою поліклональних натуральних ауто-IgM у мишей, що мали аутоімунні захворювання. Два такі моноклональні антитіла (отримані з сироватки або згенеровані рекомбінантно) — IgM22 та IgM46 — виявили позитивний ефект при хронічному вірус-індукованому демієлінізуючому захворюванні та лізолецитин-індукованій демієлінізації в мишей, сприяли ремієлінізації [13, 67, 68], а також стали потенційними кандидатами для клінічних випробувань.

Обговорення

Класична імунологія розглядає імунну систему в організмі виключно як «мілітаристичну організацію», головним завданням якої є захист організму від антигенного впливу, посередництвом як специфічного, так і неспецифічного імунітету. Звісно, класичні уявлення про функціонування імунної системи є блискучою інтелектуальною конструкцією, однак ці уявлення ігнорують власне функціонування організму, а також його саморегуляцію.

Якщо раніше імунну систему вважали інструментом регуляції антигенного гомеостазу, то сьогодні імунологія зробила великий крок у розумінні впливу імунної системи на гомеостаз організму не тільки в контексті антигенного впливу.

Так, наприклад, ще донедавна наявність антитіл до власних тканин у плазмі крові людини вважали проявом імунопатологічного стану, який загрожує життю та здоров'ю, але дані досліджень останніх десятиліть свідчать про те, що наша імунна система знаходиться у стані помірної аутоімунізації. Імунна система в цьому розумінні дуже схожа на нервову. Як у головному мозку існує проекція всього тіла, так званий гомункулус Пенфілда, так і імунна система має подібну «карту» організму, яку вчені називають «імункулус».

Вивчення властивостей вроджених антитіл дає нам уявлення про те, як природа, створюючи ці антитіла, виконала надзвичайно складне завдання щодо захисту організму не тільки від екзогенних втручань в антигенний гомеостаз, але й від різноманітних аутонеогенних антитіл, які синтезуються організмом у процесі життєдіяльності. Саме вроджені ауто-IgM відіграють у цьому процесі важливу роль. Завдяки низькій афінності, проте високій авідності ці аутоантитіла активують розгортання захисних механізмів організму. Саме активація цих аутоантитіл дає час для адаптації адаптивної імунної системи до високоспецифічної відповіді на чужорідні антигени та зменшує навантаження на організм. Крім того, оскільки природні ауто-IgM взяли на себе ще одне завдання — пригнічування надмірної запальної відповіді, яка може зашкодити організму, недивно, що ці антитіла, які вперше виникли ще в хрящових риб, збереглися в ході еволюції, і чому саме природні ауто-IgM становлять близько 70–80% усього циркулюючого пулу IgM.

Незважаючи на високий відсоток вроджених ауто-IgM, у репертуарі циркулюючого IgM організму кількість аутоантитіл із віком стрімко зменшується [5, 24, 44, 58] або їх титр залишається на такому ж рівні, але якісні показники цих аутоантитіл знижуються [46]. Це наводить на аналогію з фолікулярним запасом у жінок, який також закладається внутрішньоутробно і витрачається під час життя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зайчик АШ, Полетаев АБ, Чурилов ЛП. (2013). Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник Санкт-Петербургского университета. 11; 2: 3–16.
2. Полетаев А.Б. (2011). Новые подходы в раннем выявлении патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к превентивной медицине). Метод. рук-во для врачей. 2-е изд. М.: МИЦ Иммункулус:. 64.
3. Полетаев А.Б. (2010). Физиологическая иммунология: естественные аутоантитела и проблемы наномедицины. М.: Миклош: 218.
4. Adachi T, Harumiya S, Takematsu H, Kozutsumi Y, Wabl M, Fujimoto M, Tedder TF. (2011). CD22 serves as a receptor for soluble IgM. Eur. J. Immunol. 42(1): 241–7.
5. Adib M, Ragimbeau J, Avrameas S, Ternynck T. IgG autoantibody activity in normal mouse serum is controlled by IgM. J Immunol (1990) 145(11):3807–13
6. Arne Tiselius. (1938). An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. 69: 119–131
7. Avrameas S. (1991). Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. Immunol Today 12(5): 154–9.
8. Baker N, Ehrenstein MR. (2002). Cutting edge: selection of B lymphocyte subsets is regulated by natural IgM. J Immunol 169(12): 6686–90.
9. Baumgarth N. (2011). The double life of a B-1 cell: self-reactivity selects for protective effector functions. Nat Rev Immunol 11(1): 34–46.
10. Baxendale HE, Johnson M, Stephens RC, Yuste J, Klein N, Brown JS et al. (2008). Natural human antibodies to pneumococcus have distinctive molecular characteristics and protect against pneumococcal disease. Clin Exp Immunol. 151(1): 51–60.
11. Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Kazatchkine MD, Kaveri SV. (2004). Intravenous immunoglobulin for infectious diseases: back to the pre-antibiotic and passive prophylaxis era? Trends Pharmacol. Sci. 25: 306–310. PubMed: 15165745.
12. Bayry J, Negi VS, Kaveri SV. (2011). Intravenous immunoglobulin therapy in rheumatic diseases. Nat. Rev. Rheumatol. 7: 349–359. PubMed: 21556030.
13. Bieber AJ, Warrington A, Asakura K, Ciric B, Kaveri SV, Pease LR, Rodriguez M. (2002). Human antibodies accelerate the rate of remyelination following lysolecithin-induced demyelination in mice. Glia. 37: 241–249. PubMed: 11857682.
14. Boes M, Schmidt T, Linkemann K, Beaudette BC, Marshak-Rothstein A, Chen J. (2000). Accelerated development of IgG autoantibodies and autoimmune disease in the absence of secreted IgM. Proc Natl Acad Sci USA. 97(3): 1184–9.
15. Casali P, Burastero SE, Nakamura M, Inghirami G, Notkins AL. (1987). Human lymphocytes making rheumatoid factor and antibody to ssDNA belong to Leu-1+ B-cell subset. Science. 236(4797): 77–81.
16. Casali, P., and Notkins, A. L. (1989). CD5+ B lymphocytes, polyreactive antibodies and the human Bcell repertoire. Immunol. Today. 10: 364–368.
17. Chen Y, Khanna S, Goodyear CS, Park YB, Raz E, Thiel S, et al. (2009). Regulation of dendritic cells and macrophages by an anti-apoptotic cell natural antibody that suppresses TLR responses and inhibits inflammatory arthritis. J Immunol. 183(2): 1346–59.
18. Chen Y, Park YB, Patel E, Silverman GJ. (2009). IgM antibodies to apoptosisassociated determinants recruit C1q and enhance dendritic cell phagocytosis of apoptotic cells. J Immunol. 182(10): 6031–43.
19. De-Gennaro L. A., Popi A. F. 1, de Almeida S. A. et al. (2009). B-1 cells modulate oral tolerance in mice. Immunol. Lett. 124: 63–69.
20. Diamond G, Beckloff N, Ryan LK. (2008). Host defense peptides in the oral cavity and the lung: similarities and differences. Journal of dental research. 87(10): 915–927.
21. Ehrenstein MR, Cook HT, Neuberger MS. (2000). Deficiency in serum immunoglobulin (Ig)M predisposes to development of IgG autoantibodies. J Exp Med. 191(7): 1253–8.
22. Elkon K, Casali P. (2008). Nature and functions of autoantibodies. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 4: 491–498. PubMed: 18756274.
23. Fernandez Gonzalez S, Jayasekera JP, Carroll MC. (2008). Complement and natural antibody are required in the long-term memory response to influenza virus. Vaccine. 26; Suppl 8: I86–I93. PubMed: 19388171.
24. Griffin DO, Holodick NE, Rothstein TL. (2011). Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. J Exp Med. 208(1): 67–80.
25. Gronwall C, Vas J, Silverman GJ. (2012). Protective roles of natural IgM antibodies. Front Immunol. 3: 66.
26. Hardy RR, Hayakawa K, Shimizu M, Yamasaki K, Kishimoto T. (1987). Rheumatoid factor secretion from human Leu-1+ B cells. Science. 236(4797): 81–3.
27. Haring H. U., Kellerer M., Mosthaf L. (1994). Modulation of insulin receptor signalling: signifi cance of altered receptor isoform patterns and mechanism of hyperglycaemia-induced receptor modulation. Diabetologia. 37; Suppl 2: 149–154.
28. Hernandez AM, Rodriguez N, Gonzalez JE, Reyes E, Rondon T, Grinan T, Macias A, Alfonso S, Vazquez AM, Perez R. (2011). Anti-NeuGcGM3 Antibodies, Actively Elicited by Idiotypic Vaccination in Nonsmall Cell Lung Cancer Patients, Induce Tumor Cell Death by an Oncosis-Like Mechanism. J. Immunol. 186: 3735–3744. PubMed: 21300821.
29. Heyman B, Pilstrom L, Shulman MJ. (1988). Complement activation is required for IgM-mediated enhancement of the antibody response. J. Exp. Med. 167: 1999–2004. PubMed: 3385360.
30. Heyman B. (2000). Regulation of antibody responses via antibodies, complement, and Fc receptors. Annu. Rev. Immunol. 18: 709–737. PubMed: 10837073.
31. Honjo K, Kubagawa Y, Jones DM, Dizon B, Zhu Z, Ohno H et al. (2012). Altered Ig levels and antibody responses in mice deficient for the Fc receptor for IgM (FcmuR). Proc Natl Acad Sci USA. 109(39): 15882–7.
32. Hurez V, Kazatchkine MD, Vassilev T, Ramanathan S, Pashov A, Basuyaux B et al. (1997). Pooled normal human polyspecific IgM contains neutralizing antiidiotypes to IgG autoantibodies of autoimmune patients and protects from experimental autoimmune disease. Blood 90(10): 4004–13.
33. ayasekera JP, Moseman EA, Carroll MC. (2007). Natural antibody and complement mediate neutralization of influenza virus in the absence of prior immunity. J. Virol. 81: 3487–3494. PubMed: 17202212.
34. Kaetzel CS. (2005). The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. Immunol. Rev. 206: 83–99. PubMed: 16048543.
35. Kinoshita M, Shinomiya N, Ono S, Tsujimoto H, Kawabata T, Matsumoto A, Hiraide H, Seki S. (2006). Restoration of natural IgM production from liver B cells by exogenous IL-18 improves the survival of burn-injured mice infected with Pseudomonas aeruginosa. J. Immunol. 177: 4627–4635. PubMed: 16982901.
36. Kohler H, Bayry J, Nicoletti A, Kaveri SV. (2003). Natural autoantibodies as tools to predict the outcome of immune response? Scand. J. Immunol. 58: 285–289. PubMed: 12950673.
37. Kubagawa H, Oka S, Kubagawa Y, Torii I, Takayama E, Kang DW, Gartland GL, Bertoli LF, Mori H, Takatsu H, Kitamura T, Ohno H, Wang JY. (2009). Identity of the elusive IgM Fc receptor (FcμR) in humans. J. Exp. Med. 206: 2779–2793. PubMed: 19858324.
38. Kuranaga N, Kinoshita M, Kawabata T, Habu Y, Shinomiya N, Seki S. (2006). Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal Streptococcus pneumoniae sepsis independent of interferongamma by inducing IgM production. J. Infect. Dis. 194: 993–1002. PubMed: 16960788.
39. Lino AC, Mohr E, Demengeot J. (2013). Naturally secreted immunoglobulins limit B1 and MZ B-cell numbers through a microbiota-independent mechanism. Blood. 122(2): 209–18. Doi 10.1182/blood-2012-08-447136
40. Lobo PI, Brayman KL, Okusa MD. (2014). Natural IgM anti-leucocyte autoantibodies (IgM-ALA) regulate inflammation induced by innate and adaptive immune mechanisms. J Clin Immunol. 34; Suppl 1: S22-9. doi 10.1007/ s10875-014-0027-2
41. Lobo PI, Schlegel KH, Bajwa A, Huang L, Kurmaeva E, Wang B et al. (2015). Natural IgM switches the function of lipopolysaccharide-activated murine bone marrow-derived dendritic cells to a regulatory dendritic cell that suppresses innate inflammation. J Immunol. 195(11): 5215–26. doi 10.4049/ jimmunol.1500052
42. Lobo PI, Schlegel KH, Spencer CE, Okusa MD, Chisholm C, McHedlishvili N et al. (2008). Naturally occurring IgM anti-leukocyte autoantibodies (IgM-ALA) inhibit T cell activation and chemotaxis. J Immunol. 180(3): 1780–91. doi 10.4049/jimmunol.180.3.1769
43. Lobo PI. (1981). Nature of autolymphocytotoxins present in renal hemodialysis patients: their possible role in controlling alloantibody formation. Transplantation 32(3): 233–7.

44. Love SD, Lee W, Nakamura YC, Platt JL, Bollinger RR, Parker W. (2000). Natural anti-carbohydrate IgM in mice: dependence on age and strain. J Immunol Methods. 246(1): 61–8. doi 10.1016/S0022-1759(00)00296-9
45. Mulens V, de la Torre A, Marinello P, Rodriguez R, Cardoso J, Diaz R, O'Farrill M, Macias A, Viada C, Saurez G, Carr A, Crombet T, Mazorra Z, Perez R, Fernandez LE. (2010). Immunogenicity and safety of a NeuGcGM3 based cancer vaccine: Results from a controlled study in metastatic breast cancer patients. Hum. Vaccin. 6: 736–744.
46. Nicoletti C, Yang X, Cerny J. (1993). Repertoire diversity of antibody response to bacterial antigens in aged mice. III. Phosphorylcholine antibody from young and aged mice differ in structure and protective activity against infection with Streptococcus pneumoniae. J Immunol. 150(2): 543–9.
47. Norrby-Teglund A, Haque KN, Hammarstrom L. (2006). Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. J. Intern. Med. 260: 509–516.
48. Ochsenbein AF, Fehr T, Lutz C, Suter M, Brombacher F, Hengartner H, Zinkernagel RM. (1999). Control of early viral and bacterial distribution and disease by natural antibodies. Science. 286: 2156–2159. PubMed: 10591647.
49. Ouellette AJ. (1999). Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier. The American journal of physiology. 277; 2; Pt 1: G257–261.
50. Pitman RS, Blumberg RS. (2000). First line of defense: the role of the intestinal epithelium as an active component of the mucosal immune system. J Gastroenterol. 35(11): 805–814.
51. Poletaev A.B., Churilov L.P. (2010). Immunophysiology, natural autoimmunity and human health. Ανοσια (Th essaloniki). 6: 11–18.
52. Poletaev A., Boura P. (2011). The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease. Hippokratia. 15: 295–298.
53. Rapaka RR, Ricks DM, Alcorn JF, Chen K, Khader SA, Zheng M, Plevy S, Bengten E, Kolls JK. (2010). Conserved natural IgM antibodies mediate innate and adaptive immunity against the opportunistic fungus Pneumocystis murina. J. Exp. Med. 207: 2907–2919. PubMed: 21149550.
54. Rieben R, Roos A, Muizert Y, Tinguely C, Gerritsen AF, Daha MR. (1999). Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. Blood. 93(3): 942–51.
55. Shibuya A, Sakamoto N, Shimizu Y, Shibuya K, Osawa M, Hiroyama T, Eyre HJ, Sutherland GR, Endo Y, Fujita T, Miyabayashi T, Sakano S, Tsuji T, Nakayama E, Phillips JH, Lanier LL, Nakauchi H. (2000). Fc alpha/mu receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes. Nat. Immunol. 1: 441–446. PubMed: 11062505.
56. Shima H, Takatsu H, Fukuda S, Ohmae M, Hase K, Kubagawa H, Wang JY, Ohno H. (2010). Identification of TOSO/FAIM3 as an Fc receptor for IgM. Int. Immunol. 22: 149–156. PubMed: 20042454
57. Silverman, G. J., Gronwall, C., Vas, J., and Chen, Y. (2009). Natural autoantibodies to apoptotic cell membranes regulate fundamental innate immune functions and suppress inflammation. Discov. Med. 8: 151–156.
58. Simell B, Lahdenkari M, Reunanen A, Kayhty H, Vakevainen M. (2008). Effects of ageing and gender on naturally acquired antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides and virulence-associated proteins. Clin Vaccine Immunol. 15(9): 1391–7.
59. Song J, Duncan MJ, Li G, Chan C, Grady R, Stapleton A et al. (2007). A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. PLoS Pathog. 3(4): e60.
60. Stager S, Alexander J, Kirby AC, Botto M, Rooijen NV, Smith DF, Brombacher F, Kaye PM. (2003). Natural antibodies and complement are endogenous adjuvants for vaccine-induced CD8+ T-cell responses. Nat. Med. 9: 1287–1292. PubMed: 14502281.
61. Stehr SN, Knels L, Weissflog C, Schober J, Haufe D, Lupp A, Koch T, Heller AR. (2008). Effects of IGMenriched solution on polymorphonuclear neutrophil function, bacterial clearance, and lung histology in endotoxemia. Shock. 29: 167–172. PubMed: 17666945.
62. Tsai KW, Lai HT, Tsai TC, Wu YC, Yang YT, Chen KY et al. (2009). Difference in the regulation of IL-8 expression induced by uropathogenic E. coli between two kinds of urinary tract epithelial cells. Journal of biomedical science. 16: 91.
63. Varambally S, Bar-Dayan Y, Bayry J, Lacroix-Desmazes S, Horn M, Sorel M, Ruberti G, Kazatchkine MD, Kaveri SV. (2004). Natural human polyreactive IgM induce apoptosis of lymphoid cell lines and human peripheral blood mononuclear cells. Int. Immunol. 16: 517–524. PubMed: 14978025.
64. Vassilev T, Mihaylova N, Voynova E, Nikolova M, Kazatchkine M, Kaveri S. (2006). IgM-enriched human intravenous immunoglobulin suppresses T lymphocyte functions in vitro and delays the activation of T lymphocytes in hu-SCID mice. Clin. Exp. Immunol. 145: 108–115. PubMed: 16792680.
65. Vittecoq O, Brard F, Jovelin F, Le Loet X, Tron F, Gilbert D. (1999). IgM anti-myeloperoxidase antibody-secreting lymphocytes are present in the peripheral repertoire of lupus mice but rarely differentiate into IgG-producing cells. Clin Exp Immunol. 118(1): 122–30. doi 10.1046/j.1365-2249.1999.00995.x
66. Walpen AJ, Laumonier T, Aebi C, Mohacsi PJ, Rieben R. (2004). Immunoglobulin M-enriched intravenous immunoglobulin inhibits classical pathway complement activation, but not bactericidal activity of human serum. Xenotransplantation. 11: 141–148. PubMed: 14962276.
67. Warrington AE, Asakura K, Bieber AJ, Ciric B, Van Keulen V, Kaveri SV, Kyle RA, Pease LR, Rodriguez M. (2000). Human monoclonal antibodies reactive to oligodendrocytes promote remyelination in a model of multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 97: 6820–6825. PubMed: 10841576.
68. Watzlawik J, Holicky E, Edberg DD, Marks DL, Warrington AE, Wright BR, Pagano RE, Rodriguez M. (2010). Human remyelination promoting antibody inhibits apoptotic signaling and differentiation through Lyn kinase in primary rat oligodendrocytes. Glia. 58: 1782–1793. PubMed: 20645409.
69. Wenwei Shao, Fanlei Hu, Junfan Ma, Chi Zhang, Qinyuan Liao, Zhu Zhu, Enyang Liu, Xiaoyan Qiu. (2016). Epithelial cells are a source of natural IgM that contribute to innate immune responses, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 73(19).
70. Zhou ZH, Zhang Y, Hu YF, Wahl LM, Cisar JO, Notkins AL. (2007). The broad antibacterial activity of the natural antibody repertoire is due to polyreactive antibodies. Cell Host Microbe. 1: 51–61. PubMed: 18005681.

Сведения об авторах:

Макаренко Михаил Васильевич — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Говсеев Дмитрий Александрович — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Сокол Инна Викторовна — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Берестовой Владислав Олегович — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Мартыч Андрей Николаевич — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.
Ворона Роман Николаевич — каф. акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ имени А.А. Богомольца.
Адрес: г. Киев, пр. В. Лобановского, 2; тел.: (044) 275-80-77.

Статья поступила в редакцию 15.01.2018 г.