

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ИДИОТИПИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ АУТОИММУННОЙ РЕАКЦИИ ИНДУЦИРОВАННОЙ АЛЛОАНТИГЕНОМ

Абишева Н. Н., Меньшиков И. В., Бедулева Л. В., Чалый И. А.

Угмуртский государственный университет, Ижевск, Россия

Введение мышам аллогенных эритроцитов приводит к развитию анемии, появлению антител специфичных к ЭК, продукция которых совпадает с продукцией аутоантител к эритроцитам и характеризуется прогрессивным ростом. Результаты компьютерных исследований показали, что сходства теоретической и экспериментальной кинетики удалось добиться подачей сигнала на клон максимально удаленный от аутореактивного клона в исследуемом фрагменте иммунной сети. При этом все клоны фрагмента иммунной сети демонстрируют прогрессивный, не завершающийся рост активности, что свидетельствует о срыве состояния толерантности. Таким образом, возникновение системных хронических аутоиммунных процессов может быть следствием иммунного ответа на антигены, активирующие лимфоциты, специфичность которых сходна, но не идентична специфичности лимфоцитов, распознающих аутоантигены.

Ключевые слова: иммунная сеть, аутоиммунная гемолитическая анемия, математическая модель, иммунорегуляция

Современные представления о механизмах формирования естественной толерантности по механизму клональной делеции и анергии не способны объяснить факт существования в норме аутореактивных лимфоцитов и аутоантител ко многим антигенам [1]. Единственным известным механизмом избирательного, специфического контроля регуляции аутореактивных лимфоцитов могут быть идиотип-антиидиотипические (ИАИ) взаимодействия между лимфоцитами, лежащие в основе формирования иммунной сети. Однако, как работают эти регуляторные механизмы, остается предметом дискуссий [4]. Ранее, на классической модели аутоиммунной гемолитической анемии (АГА) вызванной введением мышам эритроцитов крысы (ЭК) было показано, что между лимфоцитами специфичными к ЭК и аутореактивными антиэритроцитарными лимфоцитами у мышей существуют ИАИ взаимодействия и через эти взаимодействия происходит индукция аутореактивных антиэритроцитарных лимфоцитов в ответ на иммунизацию ЭК [2]. Идиотипические взаимодействия основаны на комплементарности антигенрапознающих рецепторов лимфоцитов. Лимфоциты,

участвующие в распознавании аллоантигенов, могут занимать в иммунной сети особое место ввиду того, что аллоантиген имеет большое сходство с собственными антигенами. В связи с этим представляется интересным исследование реакции клонов лимфоцитов вовлеченных в систему идиотипической регуляции аутореактивных лимфоцитов в ответ на иммунизацию аллоантигеном.

Целью данной работы было выяснение механизмов идиотипической регуляции аутореактивных лимфоцитов на экспериментальной модели АГА у мышей в условиях аллогенной иммунизации.

Проводили сравнительный анализ уровня аутоантител к эритроцитам мыши (ЭМ) (антиидиотипические антитела), антител к ЭК (идиотипические антитела), количества эритроцитов в крови у мышей при иммунизации аллоэритроцитами. Были проведены компьютерные исследования на разработанной нами ранее математической модели иммунной сети [2]. Математическая модель описывает поведение шести замкнутых в кольцо клонов лимфоцитов, связанных ИАИ взаимодействиями, включая аутореактивный. Аутореактив-

ный клон в модели был задан подачей на него постоянного стимулирующего сигнала, имитируя постоянное присутствие аутоантигена. Соседний с аутореактивным клон, является антиидиотипическим по отношению к нему. Кроме того, данный клон является регуляторным по отношению к аутоклону, что было убедительно показано в наших предыдущих экспериментальных исследованиях [3]. Именно этот клон оказался специфичным к антигенам ЭК.

В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что введение мышам аллогенных эритроцитов приводит к развитию анемии и появлению аутоантител к эритроцитам. Неожиданным стало появление антител специфичных к ЭК в ответ на введение аллогенных эритроцитов. Выявлено, что продукция антител к ЭК совпадает с продукцией аутоантител к эритроцитам и характеризуется прогрессивным ростом. Для объяснения факта появления антител к ЭК и прогрессивной совместной продукции антител к ЭК и аутоантител в ответ на иммунизацию аллогенными эритроцитами были проведены компьютерные исследования на математической модели иммунной сети. Сходство теоретической и экспериментальной кинетики иммунного ответа, вызванного введением аллоантигена, удалось добиться подачей сигнала на клон максимально удаленный от аутореактивного клона в исследуемом фрагменте иммунной сети.

Результаты компьютерных исследований показали, что активация такого клона приводит к активации всего исследуемого фрагмента иммунной сети. При этом все клоны фрагмента иммунной сети демонстрируют прогрессивный, не завершающийся рост активности, что свидетельствует о срыве состояния толерантности.

Таким образом, возникновение системных хронических аутоиммунных процессов может быть следствием иммунного ответа на антигены, активирующие лимфоциты, специфичность которых сходна, но не идентична специфичности лимфоцитов, распознающих аутоантигены. Такими свойствами обладают аллоантигены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mannoor K., Xu Y., Chen C. Natural autoantibodies and associated B cells in immunity and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2013,46(2), 138-147.
2. Menshikov I., Beduleva L., Frolov M., et al. The idiotypic network in the regulation of autoimmunity. *Theoretical and experimental studies. Journal of Theoretical Biology*. 2015, 375, 32-38.
3. Menshikov I., Beduleva L. Evidence in favor of a role of idiotypic network in autoimmune hemolytic anemia induction: theoretical and experimental studies. *International Immunology*. 2008, 20 (2), 193-198.
4. Schulz R., Werne B., Behn U. Self-tolerance in a minimal model of the idiotypic network. *Frontiers in Immunology*. 2014, 5, 86.

EXPERIMENTAL AND THEORETICAL STUDY MECHANISMS OF THE IDIOTYPIC REGULATION OF AUTOIMMUNE REACTION INDUCED BY ALLOANTIGEN

Abisheva N. N., Menshikov I. V., Beduleva L. V., Chalyy I. A.

Udmurt State University, Izhevsk, Russia

Injection of allogeneic erythrocytes to mice leads to the development of anemia, the appearance of antibodies specific to RE, whose production coincides with the production of anti-erythrocyte autoantibodies and are characterized by progressive growth. The results of computer studies have been shown that the similarities between theoretical and experimental kinetics were achieved by applying a signal to the clone located as far from the autoreactive clone as possible in the investigated fragment of the immune network. Herewith, all clones of the immune network fragment demonstrate a progressive, continual growth of activity, that indicates a breakdown in the state of tolerance. Thus, the emergence of systemic chronic autoimmune processes may be the result of an immune response to antigens that activate lymphocytes, which specificity is similar but not identical to the specificity of lymphocytes recognizing autoantigens.

Key words: immune network, autoimmune hemolytic anemia, mathematic model, immunoregulation