

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ, ИММУНОДИАГНОСТИКИ И ИММУНОКОРРЕКЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ)

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ КАК СПОСОБ ВЫЯСНЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ИДИОТИПИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ И АКТИВАЦИИ АУТОРЕАКТИВНЫХ ЛИМФОЦИТОВ

Абишева Н.Н., Чалый И.А., Фролов М.Л.

ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», Ижевск, Россия

Введение. Иммунная сеть, возникающая на основе идиотип-антиидиотипических (ИАИ) взаимодействий между лимфоцитами, является механизмом специфической регуляции активности лимфоцитов, в том числе аутореактивных. Однако как организована и функционирует иммунная сеть, в частности как контролирует аутореактивные лимфоциты и теряет контроль над ними, остается предметом современных дискуссий (Schulz, 2014; Menshikov, 2015).

Цель. Выяснение механизмов идиотипической регуляции и активации аутореактивных лимфоцитов.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на модели аутоиммунной гемолитической анемии (АГА) у мышей, так как лимфоциты, специфичные к аутоэритроцитам, и лимфоциты, специфичные к эритроцитам крыс (ЭК) (антиген-индуктор классической модели АГА у мышей), связаны в ИАИ взаимодействиях. АГА у мышей индуцировали введением ЭК и аллогенных эритроцитов. Были исследованы кинетика антител против ЭК и аутоантител против ЭМ в крови мышей, а также уровень эритроцитов в крови в ответ на иммунизацию ЭК или аллоэритроцитами. Теоретические исследования выполнены на компьютерной модели иммунной сети, созданной на основе математической модели иммунной сети (Menshikov, 2015). Компьютерная модель описывает шесть идиотипически связанных клонов, замкнутых в кольцо, один из клонов был задан как аутореактивный.

Результаты. На модели АГА у мышей, вызванной введением ЭК, выявлен феномен опережающей продукции антиидиотипических антител (аутоантител к ЭМ) в ответ на иммунизацию ЭК в относительно низкой дозе. Компьютерная модель иммунной сети, содержащая аутореактивный клон, также показывает, что продукция антиидиотипических антител (аутоантител), опережающая продукцию идиотипических антител (антител к чужеродному антигену), наблюдается в ответ на введение чужеродного антигена в относительно низких дозах. Возможность воспроизведения в компьютерной модели иммунной сети экспериментального феномена указывает на то, что он является универсальным, а также позволяет предполагать меха-

низм данного явления. Причиной опережающей продукции антиидиотипических антител, если они являются аутоантителами, в ответ на введение чужеродного антигена является асимметрия в ИАИ взаимодействиях между аутоклоном и клоном, специфичным к чужеродному антигену-индуктору аутоиммунной реакции, возникающая как результат градиента активационного сигнала, поступающего в пару аутоклон-клон против чужого со стороны аутоантигена. Асимметрия в свою очередь может детерминировать регуляторные свойства клона против чужеродного антигена по отношению к связанному с ним аутоклоном. Обнаружено также, что иммунизация мышей аллоэритроцитами приводит не только к появлению аутоантител к эритроцитам и развитию анемии, но и антител к ЭК. Обращает на себя внимание и необычная кинетика иммунного ответа, вызванного аллоэритроцитами. Выявлено, что продукция антител к ЭК синхронизирована с продукцией аутоантител к эритроцитам и характеризуется прогрессивным ростом. Чтобы выяснить причину появления антител к ЭК и прогрессивной синхронной продукции антител к ЭК и аутоантител в ответ на иммунизацию аллогенными эритроцитами, были проведены исследования на компьютерной модели иммунной сети. Добиться сходства теоретической и экспериментальной кинетики иммунного ответа, вызванного аллоантигеном, не прибегая к прямой активации аутоклона и связанного с ним клона против чужого, который имитирует лимфоциты, специфичные к ЭК, можно только подачей сигнала на клон, находящийся на достаточно удаленном расстоянии от аутоклона. Компьютерное моделирование показало, что активация такого клона приводит к активации всего исследуемого фрагмента иммунной сети. При этом все клоны фрагмента иммунной сети демонстрируют прогрессивный незавершающийся рост активности, что свидетельствует о выходе из зоны толерантности. Данный факт позволяет предполагать, что иммунизация аллоантигенами может вызывать системные хронические аутоиммунные процессы.

Заключение. Неравноценность активационного сигнала, испытываемого аутоклоном и идиотипически связанным с ним клоном против чужеродного антигена, вызывает асимметрию в ИАИ взаимодействиях между этими клонами и может тем самым детерминировать регуляторные свойства клона против чужеродного антигена по отношению к связанному с ним аутоклоном. Возникновение системных хронических аутоиммунных процессов может быть следствием иммунного ответа на антигены, активирующие лимфоциты, специфичность которых сходна, но не идентична специфичности лимфоцитов, регулирующих аутоклоны.