

## РОЛЬ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Оксана Владимировна Москалец\*

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия**Поступила 22.02.2017; принята в печать 21.03.2017.***Реферат****DOI: 10.17750/KMJ2017-586**

С момента открытия феномена иммунологической толерантности не прекращается активное обсуждение роли генетических факторов и факторов внешней среды в развитии аутоиммунных расстройств. Один из таких факторов — инфекции. Считают, что микроорганизмы являются триггерами аутоиммунных заболеваний, но окончательно их роль до сих пор не выяснена. Эксперименты на животных убедительно демонстрируют, как тот или иной микроорганизм или его антиген может вызвать аутоиммунную патологию. В то же время, результаты клинических исследований, проводившихся у пациентов с различной аутоиммунной патологией, далеко не всегда однозначны, а нередко и противоречивы. Следует учитывать, что в большинстве случаев обследовали пациентов с уже имеющимся заболеванием, поэтому интерпретировать данные о связи конкретных возбудителей с конкретной аутоиммунной патологией следует с осторожностью. В обзоре представлены основные гипотезы о возможных механизмах развития аутоиммунных реакций при инфекциях: гипотезы скрытых антигенов/криптоантигенов, модификации антигенов, наличия суперантигенов, расширения спектра эпитопов, молекулярной мимикрии, адьювантного или неспецифического эффекта, антигенной комплементарности, идиотип-антиидиотипических взаимодействий. Освещены их преимущества и недостатки, проведено их сравнение. В большинстве случаев факты, подтверждающие одну из гипотез, могут быть пересмотрены в пользу другой. Ряд ранних гипотез нуждается в пересмотре с учётом современных представлений о врождённом и адаптивном иммунитете. По мере накопления новых данных о взаимоотношениях инфекции и аутоиммунитета можно ожидать появления новых гипотез, которые объединят основные постулаты предыдущих и дополнят их другими.

**Ключевые слова:** инфекция, аутоиммунитет, аутоиммунные заболевания, патогенез.

## ROLE OF INFECTIONS IN AUTOIMMUNE DISEASE DEVELOPMENT

*O.V. Moskalets**Moscow Regional Scientific Research and Clinical Institute, Moscow, Russia*

Since the discovery of immunologic tolerance phenomenon, active discussion of the role of genetic and environmental factors in autoimmune disease development has persisted. One of such factors is infections. Microorganisms are considered to be triggers of autoimmune diseases but their role is still not completely understood. Animal experiments conclusively demonstrate how the certain microorganism or its antigen can cause autoimmune pathology. At the same time the results of clinical studies performed on patients with different autoimmune pathologies are hardly decisive and often are contradictory. It should be taken into account that patients with already existing disease were studied in most cases, so interpretation of the data on the association of certain causative pathogens with certain autoimmune pathology should be performed cautiously. The review contains key hypotheses about possible mechanisms of autoimmune reaction development in infections: hypotheses about latent antigens/cryptantigens, antigen modification, superantigen presence, epitope spectrum extension, molecular mimicry, adjuvant and non-specific effect, antigen complementarity, and idiotypic-antiidiotypic interactions. Their advantages and disadvantages are presented, their comparison is performed. In most cases facts proving one of the hypotheses can be reconsidered in favor of another one. A number of early hypotheses need to be reviewed taking into account modern understanding of innate and adaptive immunity. As more data about relation between infection and autoimmunity is collected, new hypotheses can be developed integrating main claims of previous hypotheses and adding the new ones.

**Keywords:** infection, autoimmunity, autoimmune diseases, pathogenesis.

В основе патогенеза аутоиммунных заболеваний лежат срыв иммунологической толерантности и развитие иммунного ответа на собственные антигены. Согласно клонально-селекционной теории F.M. Burnet (1957), в процессе онтогенеза происходит гибель тех клонов лимфоцитов, которые несут антигенраспознающий рецептор, способный связываться с аутоантигенами (так называемая негативная селекция).

Позднее её дополнили гипотезы о блокаде аутореактивных клонов с помощью различных механизмов, в результате чего они практически полностью теряют способность к активации, но всё же небольшое количество аутоантител ими вырабатывается [1]. В норме количество таких клеток невелико, никаких неблагоприятных по-

следствий для организма это не имеет, но если при определённых условиях клон начинает размножаться, развивается аутоиммунное заболевание [2].

Сейчас считают, что аутореактивность — часть физиологического процесса поддержания гомеостаза организма. Аутоантитела участвуют в процессах апоптоза, регенерации, элиминации клеточного дебриса, возникающего после естественной смерти клетки или её повреждения [3]. Тот факт, что в небольших количествах они определяются у многих здоровых людей, свидетельствует, что само их присутствие не является признаком патологии. Однако у генетически предрасположенных людей они могут привести к дебюту аутоиммунного заболевания [4].

Согласно современной концепции, для развития аутоиммунной патологии, помимо гене-

тических факторов, необходимы определённые факторы окружающей среды: микроорганизмы, персистирующие органические загрязнители и др. [2, 5].

Взаимосвязь инфекции и аутоиммунитета активно обсуждают [6–9]. Чаще всего в этом контексте рассматривают вирусы гепатитов В и С [10, 11], герпесвирусы [12, 13], вирусы Коксаки В [14–16], *S. pyogenes* [17, 18]. Появляются сообщения о том, что индуцировать аутоиммунную патологию могут вирус иммунодефицита человека [19] и *H. pylori* [20]. Изучается роль условно-патогенных микроорганизмов [21].

В одном из последних эпидемиологических исследований с периодом наблюдения 25 лет установлена взаимосвязь инфекционных заболеваний с 29 аутоиммунными болезнями [22]. Считают, что микроорганизмы играют роль триггера или усиливают уже имеющийся субпороговый аутоиммунный ответ [6–9, 23]. Однако единого мнения о том, каким образом инфекционный процесс приводит к аутоиммунному заболеванию, не существует. Ниже приведены наиболее известные гипотезы.

#### «Скрытые» антигены/криптоантигены.

Одной из самых старых является гипотеза «скрытых» антигенов/криптоантигенов, согласно которой в процессе эмбриогенеза ряд собственных антигенов оказывается «невидим» для лимфоцитов при их селекции в тимусе, поэтому не происходит удаления или инактивации потенциально аутореактивных клонов лимфоцитов [2].

В основном это касается антигенов так называемых «забарьерных», или «иммунологически привилегированных», органов (таких, как фолликулы щитовидной железы, семенники, внутренние среды глаза, головной мозг). Другой пример — кардиомиозин, актин и тропонин, которые являются внутриклеточными белками, и, хотя сердце не относится к «забарьерным» органам, они также «невидимы» для клеток иммунной системы [23].

При литическом повреждении тканей микробными протеазами, нарушении гистогематических барьеров происходит высвобождение «скрытых» антигенов, соответствующий аутореактивный клон активируется, в итоге возникает аутоиммунное заболевание. Но при этом нельзя объяснить, почему не в каждом случае повреждение тканей приводит к синтезу аутоантител и не всегда наличие аутоантител ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии. Неясно, как при этом происходит презентация аутоантигена, каково непосредственное участие патогена в этом процессе и почему аутоиммунное заболевание возникает лишь у небольшого процента инфицированных людей.

**Расширение спектра эпитопов** можно рассматривать как компонент физиологического ответа иммунной системы на инфекцию. При первом контакте с микроорганизмом сначала распознаётся доминантный антиген (эпитоп), развивается специфический Т- и В-клеточный

ответ. При повторном контакте распознаётся второй доминантный антиген (эпитоп), при этом адаптивный иммунный ответ становится более эффективным. При каждом последующем контакте с этим патогеном будут распознаваться всё новые и новые антигены (эпитопы). Таким образом, при повторных инфекциях или персистирующей вирусной инфекции расширяется спектр специфических Т-лимфоцитов и антител.

Данный механизм позволяет сохранять эффективный иммунологический контроль, даже если в том или ином эпитопе патогена происходят мутации. Однако возрастает риск, что часть лимфоцитов или антител будет способна реагировать и с собственными антигенами, то есть запускать процессы, приводящие в итоге к аутоиммунным расстройствам.

Особенно это касается персистирующих инфекций, сопровождающихся длительным повреждением тканей и высвобождением собственных белков, что приводит к развитию иммунного ответа против большого количества собственных эпитопов. С течением времени в процесс вовлекаются либо новые эпитопы одного и того же белка, либо другие белки [24].

Данную гипотезу подтверждает ряд экспериментальных моделей [25, 26], а также хорошо известный факт, что клинические проявления аутоиммунных заболеваний обычно возникают лишь в том случае, когда против органа-мишени вырабатывается несколько видов аутоантител.

**Модификация антигенов.** В противовес предыдущей была выдвинута гипотеза о том, что патогены могут вызывать модификацию антигенных эпитопов собственных тканей макроорганизма, превращая их в аутоантигены, то есть иммунная система воспринимает их как «чужое». Продуцирующиеся антитела и цитотоксические лимфоциты за счёт перекрёстной реактивности связываются как с модифицированными аутоантигенами, так и с истинными аутоантигенами. В дальнейшем может развиваться аутоиммунное заболевание [27].

В последнее время обсуждают роль микроорганизмов в эпигеномных изменениях. Показано, что ряд бактерий может нарушать метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) гена Toll-подобного рецептора 4-го типа (TLR4) хозяина [28]. Следствием гипометилирования ДНК становится увеличение экспрессии многих генов, в том числе генов провоспалительных цитокинов, ростовых факторов Т-клеток, молекул адгезии и других, что может способствовать трансформации нормальных антигенспецифических Т-лимфоцитов в аутореактивные цитотоксические клетки. Установлено, что уровень гипометилирования ДНК повышен в CD4<sup>+</sup>-лимфоцитах при ревматоидном артрите и системной красной волчанке [29, 30].

**Молекулярная мимикрия.** В 60-х годах прошлого века К. Damian предположил, что микроорганизмы могут ускользать от иммунологического надзора благодаря тому, что их по-

верхностные белки по своей структуре сходны с белками клеток хозяина. В дальнейшем обнаружили, что многие антитела к различным микроорганизмам и антиген-специфические Т-лимфоциты перекрёстно реагируют с белками клеток хозяина. При этом происходит повреждение тканей, и запускаются процессы активации других звеньев иммунной системы.

На этом основании была сформулирована гипотеза, что наличие перекрёстной реактивности между антигенами микроорганизма и собственными антигенами хозяина может привести к срыву иммунологической толерантности и индуцировать аутоиммунное заболевание [31].

Позже установили, что в основе этого феномена лежит наличие Т-клеточного антиген-распознающего рецептора (ТКАР), способного распознавать как свои, так и микробные эпитопы [32]. После того как антигенпрезентирующая клетка (АПК) представляет эпитопы патогена Т-лимфоциту, развивается иммунный ответ, в результате которого происходит повреждение собственных тканей (либо путём непосредственного лизиса, либо опосредованно через активацию тканевых макрофагов цитокинами и хемокинами). Высвобождающиеся при этом собственные антигены становятся доступны для АПК, которые представляют его перекрёстно реагирующим Т-лимфоцитам, что поддерживает активный иммунный ответ даже после элиминации патогена и становится основой для развития аутоиммунной патологии.

В дальнейшем механизм перекрёстной реактивности стали связывать с наличием Т-лимфоцитов, которые экспрессируют сразу два типа ТКАР: один распознаёт микробный антиген, а другой — собственный антиген. Из-за низкой плотности распределения аутореактивного клеточного рецептора на мембране этот клон избегает негативной селекции. При взаимодействии другого типа рецептора с патогеном происходит клональная экспансия, неизбежно сопровождающаяся активацией аутореактивного рецептора на клетках данного клона, что вызывает аутоиммунное заболевание [33].

Несмотря на огромное количество экспериментальных и клинических работ, подтверждающих роль молекулярной мимикрии в развитии аутоиммунных заболеваний, в последние десятилетия эту гипотезу стали подвергать критике [34, 35]. Так, в большинстве исследований рассматривалась гомологичность аминокислотных последовательностей у эпитопов патогена и эпитопов собственных белков, но не учитывались конформационные особенности структуры эпитопов. Кроме того, феномен молекулярной мимикрии встречается очень часто, а аутоиммунные заболевания — значительно реже. Наконец, в моделях на животных показано, что очищенные аутоантигены, перекрёстно реагирующие с патогенами, вызывают аутоиммунную патологию только при введении их вместе с инaktivированными патогенами или их токсинами

(полный адьювант Фрейнда и др.) [31]. Таким образом, молекулярная мимикрия не является достаточным условием для развития аутоиммунных заболеваний.

**Нарушение идиотип-антиидиотипических взаимодействий.** В 1974 г. N.K. Erne сформулировал теорию идиотип-антиидиотипических взаимодействий, согласно которой иммуноглобулины и иммуноглобулиновые рецепторы имеют детерминанты, обладающие антигенными свойствами. Он назвал их «идиотип». Некоторые лимфоциты могут распознавать идиотипические детерминанты и индуцировать синтез антиидиотипических антител. Действительно, в сыворотке крови и больных, и здоровых людей обнаруживают антитела, способные реагировать с собственными иммуноглобулинами. Антиидиотипический ответ развивается одновременно с обычным иммунным ответом на антиген и играет важную роль в его регуляции (стимуляция или угнетение биосинтеза антител по принципу обратной связи) [2].

Известно, что один из механизмов проникновения микроорганизмов, особенно вирусов, в клетку хозяина — связывание с её мембранным рецептором. Следовательно, антитела, направленные против лиганда, который вирус использует для связывания с клеточным рецептором хозяина, тоже могут связываться с этим рецептором на клетке хозяина, то есть выступать в качестве антиидиотипических. Иными словами, в качестве мишени для таких антиидиотипических антител будет и сам возбудитель, и собственные клетки и ткани, в которые он проникает, в результате чего может возникать аутоиммунное заболевание. К примеру, антитела к вирусу Коксаки В3 могут выступать в качестве идиотипических антител к актину и в то же время распознавать антитела к кардиомиозину как антиидиотипические [36].

Данная гипотеза не объясняет целый ряд моментов. До сих пор для большинства аутоиммунных заболеваний не установлен конкретный клеточный рецептор, который служит мишенью для антиидиотипических антител. Непонятно, почему при аутоиммунных заболеваниях вырабатываются разные аутоантитела, если вирус связывается только с одним видом клеточного рецептора. Наконец, на экспериментальной модели аутоиммунного миокардита было показано, что антиидиотипические антитела могут подавлять воспалительную реакцию, и это также не согласуется с данной гипотезой и свидетельствует об их регуляторной функции [37].

**Наличие суперантигенов.** При классическом пути развития иммунного ответа антиген распознается АПК, подвергается процессингу и представляется CD4<sup>+</sup>-лимфоциту (Т-хелперу) в виде пептида вместе с молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса. Затем этот комплекс связывается с ТКАР, происходит активация Т-хелпера, и развивается адаптивный иммунный ответ.

Установлено, что у ряда микроорганизмов существуют так называемые суперантигены, которые сразу могут активировать большое количество Т- и В-лимфоцитов независимо от их антигенной специфичности. При этом такой антиген не поглощается АПК, а неспецифически связывается с вариабельной частью  $\beta$ -цепи ТКАР вне его антигенсвязывающего сайта. Происходит своеобразное перекрёстное связывание молекул главного комплекса гистосовместимости, представленных на мембране АПК, и ТКАР [38]. Далее возможно несколько путей развития аутоиммунных нарушений [39]:

1) непосредственная активация предрасположенных аутореактивных Т-лимфоцитов;

2) активация аутореактивных В-лимфоцитов за счёт непосредственной стимуляции антиген-распознающего иммуноглобулинового рецептора с последующей поликлональной активацией и синтезом аутоантител;

3) активация макрофагов с последующей продукцией провоспалительных цитокинов, супероксиданионов и других медиаторов воспаления.

В литературе обсуждают возможность участия данного механизма в патогенезе системной красной волчанки [40] и пузырчатки [41].

**Адьювантный эффект, или неспецифический (bystander) эффект.** Согласно ещё одной гипотезе аутоиммунные заболевания возникают из-за того, что микроорганизмы активируют рецепторы клеток врождённого иммунитета и/или индуцируют образование провоспалительных цитокинов, Т-клеточных ростовых факторов, а это в свою очередь может привести к активации и экспансии предрасположенных аутореактивных клонов лимфоцитов [42].

Отчасти данная гипотеза перекликается с гипотезой «скрытых» антигенов, так как обе предполагают, что при повреждении тканей и гибели клеток, неизбежно возникающих при воспалительной реакции на патоген, собственные антигены становятся доступными для иммунокомпетентных клеток, в том числе аутореактивных. Однако основной акцент сделан на том, что для развития патологической реакции на собственный антиген обязательно нужен второй сигнал, который может возникать за счёт неспецифической активации АПК при инфекционно-воспалительной реакции. Другими словами, все клеточные и гуморальные факторы, связанные с локальным воспалительным ответом на патоген, могут невольно содействовать развитию аутоиммунных реакций по принципу домино. Чаще всего этот механизм связывают с персистирующей вирусной инфекцией, особенно с вирусом Эпштейна–Барр [43].

Эта гипотеза объясняет необходимость введения адьювантов в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний. Установлено, что ряд таких адьювантов, например пертуссин, стимулирует TLR4 и инфламмосомы [44], что в свою очередь приводит к активации Th1- и

Th17-лимфоцитов, которые, согласно современным взглядам, имеют ключевое значение в развитии аутоиммунной патологии [45]. Возможно, при одновременной активации рецепторов врождённого иммунитета микроорганизмами и собственными белками наступает синергичный эффект, ведущий к срыву иммунологической толерантности и развитию аутоиммунной патологии.

**Антигенная комплементарность.** Эта гипотеза объединяет основные положения гипотез молекулярной мимикрии и идиотип-антиидиотипических взаимодействий. Предполагают, что толчком к аутоиммунному заболеванию может стать специфическая комбинация микробных пептидов, причём хотя бы один них должен иметь сходство с собственными антигенами. Тогда в ответ на образование первичных антител, направленных против этого пептида, будут вырабатываться анти-идиотипические антитела. В итоге иммунная система перестаёт распознавать «своё» и «чужое» и продуцирует аутоантитела, которые в определённой ситуации могут вызывать аутоиммунную патологию [46].

В отличие от предыдущей, эта гипотеза объясняет адьювантный эффект не воздействием неспецифических факторов воспаления, а молекулярной комплементарностью антигена и адьюванта. В этой паре каждый является адьювантом по отношению друг к другу, и это усиливает иммунный ответ, развивающийся на каждый из них. Такая гиперактивация приводит к комплексной дезрегуляции иммунных взаимодействий и в дальнейшем к аутоиммунным расстройствам. Если же адьювант не комплементарен данному антигену, то несмотря на развитие иммунного ответа аутоиммунное заболевание не возникает.

**Заключение.** Ни одна из существующих на сегодняшний день гипотез этиопатогенеза аутоиммунных расстройств и роли инфекции в их развитии не является исчерпывающей. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования, а также попытки математического моделирования демонстрируют, что каждая из них имеет право на существование.

В большинстве случаев данные, подтверждающие одну из гипотез, могут быть пересмотрены в пользу другой. Все гипотезы признают огромную значимость триггерной роли микроорганизмов в развитии аутоиммунной патологии, но по-разному рассматривают взаимодействие инфекции с тканями-мишенями.

Некоторые из них («скрытых» антигенов, неспецифического эффекта, расширения спектра эпитопов) фокусируются на изменениях в иммунном ответе в очаге воспаления под влиянием микроорганизмов. Другие (молекулярной мимикрии, антигенной комплементарности) ставят во главу угла особенности антигенной специфичности возбудителя и ткани-мишени. Одни рассматривают конкретный микроорганизм (антиген) в качестве единственного триг-

гера аутоиммунного заболевания, другие признают, что должен быть, как минимум, второй сигнал: либо неспецифический, либо специфический (комплементарный антиген).

Следует отметить, что многие ранние гипотезы делают акцент на адаптивном иммунитете. Сейчас, когда получены неоспоримые доказательства основополагающей роли врождённого иммунитета в развитии адаптивного иммунного ответа, в определении его типа, эти гипотезы нуждаются в пересмотре. По мере накопления новых данных о взаимоотношениях инфекции и аутоиммунитета можно ожидать появления новых гипотез, которые объединят основные постулаты предыдущих и дополняют их другими.

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Walker L.S., Abbas A.K. The enemy within: keeping self-reactive T-cells at bay in the periphery. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2 (1): 11–19. DOI: 10.1038/nri701.
- Ярилин А.А. *Основы иммунологии*. Учебник. М.: Медицина. 1999; 608 с. [Yarilin A.A. *Osnovy immunologii*. Uchebnik. (Immunology. Textbook.) Moscow: Medicina. 1999; 608 p. (In Russ.)]
- Поletaев А.Б. *Иммунофизиология и иммунопатология*. М: МИА. 2008; 208 с. [Poletaev A.B. *Immunofiziologija i immunopatologija*. (Immunophysiology and immunopathology.) Moscow: Medical Information Agency. 2008; 208 p. (In Russ.)]
- Shoenfeld Y., Blank M., Abu-Shkra M. et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies and therapy in autoimmune diseases — 2008. *IMAJ*. 2008; 10: 13–19.
- Selgrade M.K., Cooper G.S., Germolec D.R., Heindel J.J. Linking environmental agents and autoimmune disease: an agenda for future research. *Environ. Health Perspect.* 1999; 107 (Suppl. 5): 811–813. DOI: 10.1289/ehp.99107s5811.
- Samarkos M., Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune disease. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy*. 2005; 4 (1): 99–103. DOI: 10.2174/1568010053622821.
- Ercolini A.M., Miller S.D. The role of infection in autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 155 (1): 1–15. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x.
- Delogou L.G., Deidda S., Delitala G., Manetti R. Infectious diseases and autoimmunity. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011; 5 (10): 679–687. DOI: 10.3855/jidc.2061.
- Sakkas L.I., Bogdanos D.P. Infections as a cause of autoimmune rheumatic diseases. *Auto. Immune. Highlights*. 2016; 7 (1): 13. DOI: 10.1007/s13317-016-0086-x.
- Vergani D., Mieli-Vergani G. Autoimmune manifestations in viral hepatitis. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35 (1): 73–85. DOI: 10.1007/s00281-012-0328-6.
- Narciso-Schavion J.L., Schavion L. de L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (8): 1074–1085. DOI: 10.4254/wjh.v7i8.1074.
- Postnett D.N. Herpesviruses and autoimmunity. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2008; 9 (5): 505–514.
- Dittfeld A., Gwizdek K., Michalski M., Wojnicz R. A possible link between the Epstein–Barr infection and autoimmune thyroid disorders. *Cent. Eur. Immunol.* 2016; 41 (3): 297–301. DOI: 10.5114/ceji.2016.63130.
- Whitton J.L., Feuer R. Myocarditis, microbes and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2004; 37 (5): 375–386. DOI: 10.1080/08916930410001713089.
- Pankuweit S., Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients. *Heart Fail. Rev.* 2013; 18 (6): 683–702. DOI: 10.1007/s1074-012-9357-4.
- Massilamany C., Gangapara A., Reddy J. Intricacies of cardiac damage in Coxsackievirus B3 infection: implications for therapy. *Int. J. Cardiol.* 2014; 177 (2): 330–339. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.09.136.
- Cunningham M.W. Streptococcus and rheumatic fever. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012; 24 (4): 408–416. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32835461d3.
- Chakravarty S.D., Zabriskie J.B., Gibofsky A. Acute rheumatic fever and streptococci: the quintessential pathogenic trigger of autoimmunity. *Clin. Rheumatol.* 2014; 33 (7): 893–901. DOI: 10.1007/s10067-014-2698-8.
- Roszkiewicz J., Smolewska E. Kaleidoscope of autoimmune diseases in HIV infection. *Rheumatol. Int.* 2016; 36 (11): 1481–1491. DOI: 10.1007/s00296-016-3555-7.
- Smyk D.S., Koutsoumpas A.L., Mitilinaiou M.G. et al. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: cause or bystander. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (3): 613–629. DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.613.
- Гульнева М.Ю., Носков С.М., Малафеева Э.В. Оппортунистические микроорганизмы при ревматических заболеваниях. *Науч.-практ. ревматол.* 2016; 54 (1): 100–104. [Gul'neva M.Yu., Noskov S.M., Malafeeva E.V. Opportunistic microorganisms in rheumatic diseases. *Nauchno-practicheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (1): 100–104. (In Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2016-100-104.
- Nielsen P.R., Kragstrup T.W., Deleuran B.W., Benrose M.E. Infections as risk factor for autoimmune disease — A nationwide study. *J. Autoimmun.* 2016; 74: 176–181. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.05.013.
- Root-Bernstein R., Fairweather D. Complexities in the relationship between infection and autoimmunity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2014; 14 (1): 407. DOI: 10.1007/s11882-013-0407-3.
- Vanderlught C.L., Miller S.D. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for autoimmunity. *Natura Rev. Immunol.* 2002; 2 (2): 85–95. DOI: 10.1038/nri724.
- Miller S.D., Katz-Levy Y., Neville K.L., Vanderlught C.L. Virus-induced autoimmunity: epitope spreading to myelin oligodendrocyte glycoprotein in Theiler's virus infection of the central nervous system. *Adv. Virus Res.* 2001; 56: 199–217.
- Matsumoto Y., Park I.K., Kohyama K. B-cell epitope spreading is a critical step for the switch from C-protein induced myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Am. J. Pathol.* 2007; 170 (1): 43–51. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060544.
- Opendakker G., Proost P., Van Damme J. Microbiomic and posttranslational modifications as prelude to autoimmune diseases. *Trends Mol. Med.* 2016; 22 (9): 746–757. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.07.002.
- Takahashi K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014; 71 (6): 1045–1054. DOI: 10.1007/s00018-013-1487-x.
- Costenbader K.H., Gay S., Alarcón-Riquelme M.E. et al. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun. Rev.* 2012; 11 (8): 604–609. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.10.022.
- Somers E.C., Richardson B.C. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*. 2014; 23 (6): 568–576. DOI: 10.1177/0961203313499419.
- Lawson C.M. Evidence for mimicry by viral agents in animal models of autoimmune disease including

myocarditis. *Cell. Moll. Life Sci.* 2000; 57 (4): 552–560. DOI: 10.1007/PL00000717.

32. Wucherphenning K.W. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (8): 1097–1104. DOI: 10.1172/JCI14235.

33. Cusick M.F., Libbey J.E., Fujinami R.S. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2012; 42: 102–111. DOI: 10.1007/s 12016-011-8294-7.

34. Rose N.R., Mackay I.R. Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases. *Cell. Mol. Life Sci.* 2001; 57 (4): 542–551. DOI: 10.1007/PL00000716.

35. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (1): 80–94. DOI: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006.

36. Plotz P.H. Autoantibodies are anti-idiotypic antibodies to antiviral antibodies. *Lancet.* 1983; 322 (8354): 824–826.

37. Weremeichik H., Moraska A., Herzum M. et al. Naturally occurring anti-idiotypic antibodies — mechanisms for autoimmunity and immunoregulation? *Eur. Heart J.* 1991; 12 (Suppl. D): 154–157.

38. Sundberg E.J., Deng L., Mariuzza R.A. TCR recognition of peptide/MHC class II complexes and superantigens. *Semin. Immunol.* 2007; 19 (4): 262–271. DOI: 10.1016/i.s.mim.2007.04.006.

39. Getts D.R., Chastain E.M., Terry R.L., Miller S.D.

Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. *Immunol. Rev.* 2013; 255 (1): 197–209. DOI: 10.1111/imr.12091.

40. Dar S.A., Janahi E.M., Haque S. et al. Superantigens influence in conjunction with cytokine polymorphism potentiates autoimmunity in systemic lupus erythematosus patients. *Immunol. Res.* 2016; 64 (4): 1001–1012. DOI: 10.1007/s12026-015-8768-4.

41. Dar S.A., Das S., Bhattacharya S.N. et al. Possible role of superantigens in inducing autoimmunity in pemphigus patients. *J. Dermatol.* 2011; 38 (10): 980–987. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01253.x.

42. Mills K.H.G. TLR-dependent T-cell activation in autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11 (12): 807–822. DOI: 10.1038/nri3095.

43. Owens G.P., Benett J.L. Trigger, pathogen, or bystander: the complex nexus linking Epstein–Barr virus and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J.* 2012; 18 (9): 1204–1208. DOI: 10.1177/1352458512448109.

44. Masters S.L. Specific inflammasomes in complex diseases. *Clin. Immunol.* 2013; 147 (3): 223–228. DOI: 10.1016/j.clim.2012.12.006.

45. Kleinewietfeld M., Hafler D.A. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity. *Semin. Immunol.* 2013; 25 (4): 305–312. DOI: 10.1016/j.snim.2013.10.009.

46. Pendegraft W.F., Badhwar A.K., Preston G.A. Autoantigen complementarity and its contributions to hallmarks of autoimmune disease. *J. Theor. Biol.* 2015; 375: 88–94. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.12.006.

УДК 618.2: 618.5: 616-097

## ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЕСТЕСТВЕННЫХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Розалия Семёновна Замалева<sup>1</sup>, Наталия Александровна Черепанова<sup>2\*</sup>, Анастасия Владимировна Фризина<sup>2</sup>, Светлана Викторовна Букатина<sup>3</sup>, Дмитрий Владимирович Фризин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Волжская центральная городская больница, г. Волжск, Россия;

<sup>3</sup>Звениговская центральная районная больница, г. Звенигово, Россия

Поступила 24.04.2017; принята в печать 12.05.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-591

Естественные регуляторные аутоантитела (иммуноглобулины класса G) служат одним из инструментов контроля иммунной системы над антигенно-молекулярным гомеостазом организма. Принимая во внимание трансплацентарное проникновение иммуноглобулинов класса G, определение и анализ содержания аутоантител при беременности способствует пониманию иммунопатологических процессов, лежащих в основе нормального и нарушенного течения гестации. Тема аутоантител становится всё более актуальной из-за изменения парадигмы современной медицины: разворота от лечения к предотвращению болезней. В обзоре проведён анализ научных работ, в которых исследовали содержание различных естественных аутоантител для прогнозирования таких акушерских осложнений, как массивное кровотечение, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, задержка роста плода, невынашивание беременности. Особый интерес представляют исследования, позволяющие предполагать патологическое состояние плода и перинатальной патологии по содержанию в крови беременной некоторых регуляторных аутоантител. Наиболее значимыми для развития беременности оказались аутоантитела к общему белку миелина, белкам S-100 (от англ. Soluble at 100% saturation — Ca-зависимый регулятор клеточных функций) и МР-65 (от англ. Membrane Protein), двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте,  $\beta_2$ -гликопротеину, кардиолипину, липопротеинам низкой плотности, суммарным фосфолипидам, хорионическому гонадотропину, фосфатидилсерину, протромбину, ангиотензину II, антигенам мембран тромбоцитов, почек и митохондрий печени, компонентам нервной ткани NF-200 (специфический белок аксонов) и GFAP (белок филаментов астроцитов), нейронспецифической енолазе. Изучение и систематический анализ зависимости нормального течения гестационного процесса от содержания в кровотоке беременной определённых регуляторных антител способствует поиску новых путей к максимально раннему выявлению и профилактике патологии беременности и плода.

**Ключевые слова:** беременность, регуляторные аутоантитела, акушерские осложнения.