

ОСНОВЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ АКАДЕМИКА В.И. ИОФФЕ (К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА В.И. ИОФФЕ)

Назаров П.Г.¹, Фрейдлин И.С.^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В 2018 г. исполняется 120 лет со дня рождения корифея отечественной иммунологии академика Владимира Ильича Иоффе. Реальные, мирового уровня, достижения академика В.И. Иоффе, его несомненный приоритет в важнейших областях фундаментальной иммунологии достойны признания и интереса иммунологов. В.И. Иоффе был прозорлив и точен в научном предвидении. Ему принадлежит ряд открытий, научная и практическая значимость которых была оценена лишь в последующие 50 лет развития иммунологии. Вклад В.И. Иоффе в науку равновелик вкладу виднейших нобелевских лауреатов. Академик В.И. Иоффе рассматривал иммунопатологию как следующий этап в развитии общей иммунологии, что позволяет использовать в иммунопатологии все достижения фундаментальной иммунологии. Академик Владимир Ильич Иоффе заслуженно считается основателем отечественной клинической иммунологии. В.И. Иоффе были сформулированы задачи клинической иммунологии, вытекающие из интересов и запросов клиницистов. В.И. Иоффе было сформулировано требование, которое он относил к любому клинико-иммунологическому исследованию: необходимость сопоставления результатов иммунологических тестов с клиническим течением заболевания. Все сформулированные и обоснованные академиком В.И. Иоффе требования к проведению иммунологической лабораторной диагностики сохранили свою актуальность до наших дней.

Ключевые слова: фундаментальная иммунология, клиническая иммунология, иммунологическая диагностика, иммунопатология

Адрес для переписки:

Фрейдлин Ирина Соломоновна
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-94-89.
E-mail: irinaf-n@yandex.ru

Address for correspondence:

Freydlin Irina S.
Institute of Experimental Medicine
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Pavlov str., 12.
Phone: 7 (812) 234-94-89.
E-mail: irinaf-n@yandex.ru

Образец цитирования:

П.Г. Назаров, И.С. Фрейдлин «Основы фундаментальной и клинической иммунологии в исследованиях академика В.И. Иоффе (К 120-летию со дня рождения академика В.И. Иоффе)» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 3. С. 295-302. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-295-302

© Назаров П.Г., Фрейдлин И.С., 2018

For citation:

P.G. Nazarov, I.S. Freydlin "Fundamental studies in basic and clinical immunology performed by Academician V.I. Joffe (To the 120th anniversary of the birth of academician V.I. Joffe)", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 3, pp. 295-302. doi: 10.15789/1563-0625-2018-3-295-302

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-295-302

FUNDAMENTAL STUDIES IN BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY PERFORMED BY ACADEMICIAN V.I. IOFFE (TO THE 120th ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN V.I. IOFFE)

Nazarov P.G.^a, Freydlin I.S.^{a, b}

^a Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, Department of Immunology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. In 2018, we celebrate the 120th anniversary of Academician, Professor Vladimir I Ioffe, a leading figure of national immunology. The world-level achievements of V.I.Ioffe in research, his undisputed priority in the most important areas of fundamental immunology are worth of recognition and interest among the immunologists. V.I.Ioffe was far-seeing and precise in his scientific prescience. He has authored a number of discoveries which were proved to be of fundamental and practical significance over 50 succeeding years. The scientific contribution of V.I.Ioffe is considered equal to achievements of the most illustrious Nobel Prize winners. Academician V.I.Ioffe regarded the immune pathology as a next step in development of general immunology, thus allowing applications of general fundamental immunology to the tasks of immune pathology. Vladimir I. Ioffe is rightly seen as a founder of native clinical immunology. He has formulated the tasks of clinical immunology as based on interests and requirements of clinicians. Vladimir I.Ioffe has presented a condition which he related to any study in clinical immunology, i.e., a need for comparisons between the results of immunological testing and clinical course of the disease. All the requirements in immune laboratory diagnostics, having been proposed and established by the Academician Vladimir I. Ioffe, have kept their significance up to the present day.

Keywords: basic immunology, clinical immunology, immunological diagnostics, immunopathology

Академик Владимир Ильич Иоффе (1898-1979) заслуженно считается основателем отечественной клинической иммунологии. Обобщая собственные исследования, проведенные совместно с клиницистами, Владимир Ильич Иоффе в 1963 г. впервые предложил определение клинической иммунологии (иммунопатологии) как самостоятельной науки: «Иммунопатологию следует рассматривать как раздел иммунологии, предмет изучения которого составляют патологические реакции организма и заболевания, возникновение и развитие которых обусловлено иммунологическими факторами и механизмами» [9]. Правомерность выделения иммунопатологии как самостоятельного раздела иммунологии оспаривалось аллергологами на основании того, что в основе иммунопатологических процессов «лежат реакции аллергического характера» [7]. В.И. Иоффе отвечал оппонентам: «В иммунопатологию включаются и аллергические

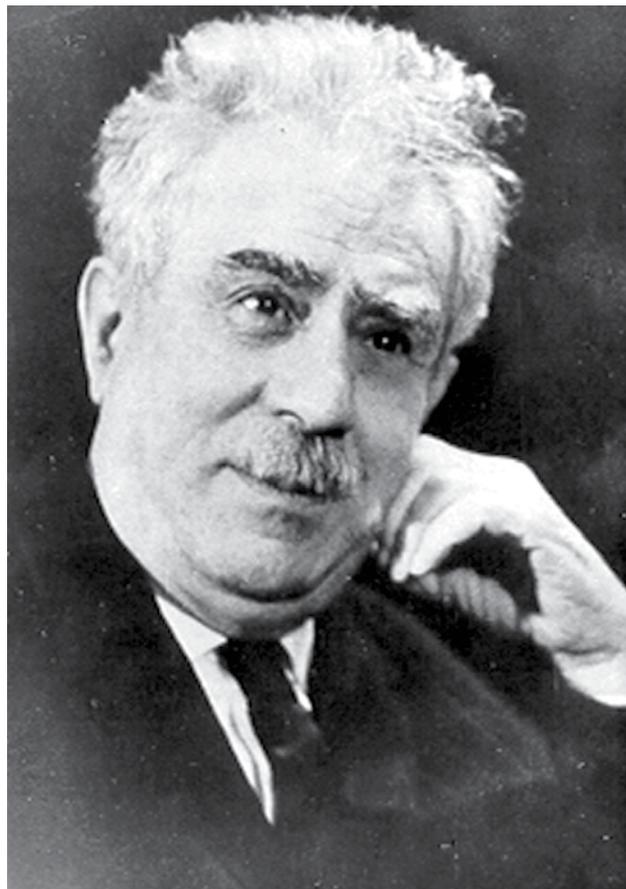
реакции на экзогенные антигены, повышенная чувствительность не противопоставляется иммунитету, напротив, противоположные по знаку иммунологические явления рассматриваются в их единстве» [10].

В 1971 г. В.И. Иоффе оценивает этапы развития иммунопатологии. Современная иммунопатология возникла как клиническая проблема, которая нуждалась в иммунологическом анализе фактов и явлений. На первом этапе были предприняты попытки классификации заболеваний, которые характеризовались как «аутоиммунные». Академиком В.И. Иоффе была предложена классификация заболеваний, относящихся к области иммунопатологии, которая учитывает выраженность аутоиммунного характера заболеваний, характер и особенности иммунологических механизмов патологического процесса. В этой классификации особое место занимают «коллагеновые болезни». В отношении заболеваний этой

группы не ясны условия приобретения аутоантигенности конкретными веществами. На втором этапе произошли дифференцировка и уточнение понятий «аутоиммунные» и «иммунопатологические». На третьем этапе начинается изучение и характеристика непосредственных иммунологических факторов, ведущих к развитию иммунопатологических процессов [10]. Более широкий взгляд В.И. Иоффе на содержание клинической иммунологии проявился в том, что он включил в сферу интересов клинических иммунологов «заболевания иммунологической недостаточности». Он предложил рассматривать клиническую иммунологию в двух аспектах: в одном речь идет о дефектах и болезнях самой иммунной системы (согласно современной классификации, иммунодефициты), содержанием исследований второго аспекта является иммунологическая характеристика различных по этиологии и природе заболеваний [11].

Тогда же В.И. Иоффе были сформулированы задачи клинической иммунологии, обоснованные интересами и запросами клиницистов: «доказательство наличия иммунопатологического компонента патогенеза данного заболевания, выяснение характера этого компонента и его роли в заболевании и определение клинического значения полученных данных для общей оценки болезни и тенденций ее развития» [3]. В.И. Иоффе неоднократно возвращался к вопросу «о задачах и возможностях клинико-иммунологических исследований» [4]. Он настаивал на конкретности результатов клинико-иммунологического исследования, критически оценивая неопределенные заключения: «Имеющиеся в литературе ссылки на "нарушение нормального иммунологического гомеостаза" нельзя рассматривать как исчерпывающий и удовлетворяющий ответ» [3].

Опираясь на результаты исследований сотрудников отдела иммунологии ИЭМа, В.И. Иоффе провел критический анализ иммунологических методов, доступных в 60-70-е годы диагностическим иммунологическим лабораториям. Он высоко оценил возможности иммуноморфологических исследований с помощью иммунолюминесцентного метода для исследования образцов пораженных тканей, полученных при биопсии [2]. «Большое значение иммунофлуоресцентного метода подтверждает необходимость его значительного развития». Со свойственной ему дальновидностью В.И. Иоффе обратил внимание на «начатые исследования по выявлению сенсibilизированных лимфоцитов в лейкоцитарной пленке крови с помощью антигенов, ко-



ньюгированных с флюорохромом». Этот метод можно считать предтечей современных методов фенотипирования клеток крови с помощью вариантов цитофлуориметрии.

Положительную оценку В.И. Иоффе заслужила и предложенная «проба на бласттрансформацию» для оценки пролиферативной активности лимфоцитов, но при условии «учета, который должен опираться на увеличение продукции ДНК». В.И. Иоффе приходит к выводу: «Решение задачи требует во многих отношениях новых количественных методов исследования» [3]. Такие новые количественные методы появились в последующие годы: радиометрический метод и цитофлуориметрический количественный учет интенсивности синтеза ДНК в клетках, оценка распределения клеток по фазам цикла пролиферации.

Для выявления сенсibilизации клеток лимфоидной системы *in vitro* В.И. Иоффе прогнозировал возможность использования реакции торможения миграции макрофагов, которая была разработана в отделе [1]. Тест позволяет оценить реакцию клеток иммунной системы *in vitro* при встрече с соответствующим антигеном. При легочном туберкулезе было показано соответствие

между активностью процесса и подавлением миграции лейкоцитов.

Распространенное в те годы серологическое исследование (реакция Штеффена) для определения неполных противотканевых аутоантител детально анализируется В.И. Иоффе: критически оцениваются диагностические возможности и их ограничения. Были подвергнуты анализу результаты обширного клинико-иммунологического исследования: на протяжении нескольких лет было исследовано 4000 сывороток от значительного числа больных различными заболеваниями, в которых предполагалось участие иммунопатологического компонента. Одновременно было исследовано более 1000 сывороток практически здоровых людей. В.И. Иоффе пришел к выводу, что «при тщательной постановке с учетом контрольных данных, дифференцированных в отношении возраста обследуемых, при надлежащем клинико-иммунологическом анализе можно использовать полученные данные для оценки отдельного заболевания». Одновременно сделано заключение о «насушной необходимости в более точной реакции» [10].

При анализе результатов серологических исследований В.И. Иоффе было сформулировано требование, которое он относил к любому клинико-иммунологическому исследованию: необходимость сопоставления результатов иммунологических тестов с клиническим течением заболевания. «Имунологические показатели должны оцениваться в динамике развития заболевания в сопоставлении с клиническим течением» [5, 6]. В качестве примера В.И. Иоффе рассматривает оценку прогноза течения ревматоидного артрита на основании динамики титров ревматоидного фактора. В исследовании сотрудников отдела совместно с клиницистами (Е. Сергель, О. Родштейн) было показано, что высокие титры ревматоидного фактора учащаются с каждой последующей стадией болезни, нарастают в каждой стадии по мере повышения активности процесса [4].

В.И. Иоффе была обоснована очередная задача — разработка метода для количественного определения в крови иммунных комплексов с определением их состава, задача «улавливать» иммунные комплексы посредством специально серологического метода и изучать динамику их формирования в течении болезни.

Задача эта была решена при активном участии сотрудников отдела. Разработанный метод получил широкое распространение в диагностических иммунологических лабораториях, где применяется до сих пор.

На основании анализа результатов исследований сотрудников отдела, учеников и последователей академиком В.И. Иоффе были сформулированы требования к проведению клинико-иммунологических исследований и к используемым методам (тестам). Важнейшим требованием является иммунологическая специфичность, которая обеспечивается одновременным изучением контрольных образцов. «Результаты исследования могут быть учтены лишь при абсолютной уверенности в их иммунологической специфичности, что достигается одновременным проведением необходимых контрольных исследований». «При каждой постановке реакции нужно включать наряду с образцами от исследуемых больных значительное количество контрольных образцов, заменяя их новыми при следующем опыте. Нельзя ограничиваться небольшим количеством отобранных «стандартных» контрольных образцов, дающих отрицательные результаты». При выборе контрольных образцов необходимо добиться соответствия доноров и больных по полу и возрасту. Следующее требование — «любой разработанный тест должен быть доведен до той степени стандартности, которая необходима в клинико-иммунологических исследованиях, особенно, если речь идет не о групповой, а об индивидуальной характеристике больного» [3]. Еще одно обязательное требование: параллельное использование нескольких иммунологических тестов с обязательным сопоставлением полученных результатов. «Должно оцениваться сочетание иммунологических показателей в динамике». В этой связи им был предложен термин «иммунограмма», который впоследствии получил права гражданства и используется до сих пор [18]. Выбор материала для исследования диктуется патогенетическими особенностями заболевания, стадией клинического течения, острым или хроническим характером течения, интересами клиницистов [3].

Академик В.И. Иоффе призывал с большой осторожностью оценивать патогенетическую значимость полученных результатов иммунологических исследований. В качестве примера он описывает исследование, результаты которого показали появление сердечного антигена в крови у больных инфарктом миокарда, корреляцию его концентрации с обширностью некроза. Возможность прогностического использования этого показателя была поставлена под сомнение при сопоставлении с другими иммунологическими показателями: у тех же больных отсутствовали циркулирующие иммунные комплексы [3].

Академик В.И. Иоффе рассматривал иммунопатологию как следующий этап в развитии общей иммунологии, что позволяет использовать в иммунопатологии все достижения фундаментальной иммунологии.

Исследования В.И. Иоффе в области фундаментальной иммунологии заслуживают отдельного описания.

В 1940-е гг. В.И. Иоффе было опубликовано несколько работ, каждая из которых открывала совершенно новую главу в биологической науке, превосходила и опережала на пару десятилетий будущие ярчайшие открытия, но была абсолютно неожиданной для современного ему научного мировоззрения и осталась в общем незамеченной.

В 1943 г. он опубликовал в ЖМЭИ статью по результатам исследований, выполненных еще в блокадном Ленинграде [14]. В этой работе впервые в мировой иммунологии был поставлен и решен положительно вопрос о, говоря современным языком, вариативности антител разной специфичности. Точнее, об антигенном отличии друг от друга антител, индуцированных разными антигенами. В 1943 г. еще не было известно строение IgG (Нобелевская премия за расшифровку IgG была присуждена Портеру и Эдельману только через 28 лет, в 1972-м), еще ничего не знали не только о «вариативности» аминоконцевых частей Н- и L-цепей, но даже о существовании самих этих цепей. Между тем, В.И. Иоффе поставил вопрос о вероятности антигенного своеобразия каждого нового антитела (антитела к новому антигену) и показал, что, да, у антител к конкретному антигену есть своя, оригинальная антигенность, и к этим антителам могут быть получены «анти-антитела». В.И. Иоффе был прозорлив и точен в предвидении, пунктуален в постановке опытов, но был осторожен в использовании терминов. В статье 1943 года он писал фактически об анти-антителах, но ни разу не употребил этот термин. Название «анти-антитела» также появится лишь спустя два десятилетия и будет пущено в обиход не им.

В опытах по индукции образования антиантител В.И. Иоффе использовал простейшую схему: кроликов иммунизировали бараньей «тифозной» сывороткой (т.е. сывороткой барана, иммунизированного микробами *S. typhi*), а полученную антисыворотку проверяли на наличие анти-антител с помощью реакции связывания комплемента (РСК) (кстати, В.И. Иоффе принадлежит важное усовершенствование метода РСК, состоящее в добавлении «холодовой» инкубации сыворотки с антигеном в течение ночи при

+ 4 °С, что значительно повышало чувствительность РСК) [15]. Эти опыты впервые показали, что антитела, которые вырабатывали иммунизированные кролики, реагировали в РСК не только с бараньей «тифозной» сывороткой (непосредственным иммуногеном), но также с кроличьими «тифозными» сыворотками, т.е. с сыворотками кроликов, иммунизированных микробами *S. typhi* (позже выяснилось, что и с сыворотками мышей, иммунных к *S. typhi*), но не реагировали с бараньими и кроличьими сыворотками к другим антигенам.

Когда через 20 с лишним лет после публикации 1943-го года в мировой литературе началась бурная дискуссия об анти-антителах, В.И. Иоффе вернулся к своим старым опытам, продолжил их и опубликовал несколько новых статей [8, 12, 13], в которых анализировал свои и чужие подходы и результаты. Методическое отличие опытов В.И. Иоффе 1940-х от опытов зарубежных авторов 1960-х состояло в том, что иностранные исследователи 1960-х — начала 1970-х гг. индуцировали анти-антитела введением иммунного комплекса, а анти-антитела оценивали в реакции преципитации, тогда как В.И. Иоффе иммунизировал животных не специально сконструированными иммунными комплексами, а непосредственно иммунными сыворотками и использовал иной метод для регистрации анти-антител — РСК. Что касается результатов, то отличие состояло в том, что в первом случае анти-антитела были строго анти-идиотипическими, т.е. направленными на идиотипические детерминанты иммуногена (конкретного антитела, использованного для иммунизации), и реагировали только с ним, но ни с какими другими иммуноглобулинами и ни с какими другими антителами этой же специфичности. Тогда как у В.И. Иоффе, при его схеме иммунизации, анти-антитела взаимодействовали с антителами любого вида животных, главное — чтобы антитела были той же специфичности, что и иммуноген. Сегодня ясно, что результаты исследований В.И. Иоффе фактически расширили словарь эпитопов вариативной части молекулы антител, добавив в него новый, никем не описанный ни в 1960-е годы, ни впоследствии (но не названный и самим В.И. Иоффе) «ксено-эпитоп», — как можно обозначить то, с чем впервые в мире столкнулся В.И. Иоффе — некую конформационную детерминанту N-концевой части молекулы иммуноглобулина любого вида животного (близ антигенсвязывающего центра), характерную для конкретной антигенспецифической укладки легкой и тяжелой цепей антитела.

Спустя десятилетия, когда мир «дорос» и новые иммунологи заново повторяли его находки, В.И. Иоффе попытался отстоять свой приоритет [8, 12, 13], но был встречен пресыщенной анти-антителами и уже начавшей разочаровываться в их перспективности литературой как отстающий, предлагающий, к тому же, далекие от аутоиммунитета «ксено-отношения». Большой иммунологический мир, ослепленный блистательным теоретиком Н.К. Эрне [20], встретил В.И. Иоффе равнодушно.

Принцип, положенный В.И. Иоффе в основу детекции анти-антител, он сам использовал в 1970-е гг. для изучения антигенспецифичных клеточных рецепторов при гиперчувствительности замедленного типа [1].

Иммунологический подход, использованный для выявления анти-антител, В.И. Иоффе применил еще в одной области. В 1950-е была не ясна природа С-реактивного протеина (CRP). Является ли этот белок антителом или нет? Закономерности его появления в крови у больных острыми воспалительными заболеваниями допускали возможность принадлежности CRP к антителам.

40 лет назад, в 1958 г., вышла в свет работа В.И. Иоффе и Л.М. Хай [16], ознаменовавшая новый взгляд на механизмы регуляции острой фазы воспаления и иммуногенеза. Исследование, проведенное на кроликах, показало, что иммунная реакция и реакция острой фазы воспаления (которую оценивали по появлению в крови С-реактивного белка) взаимосвязаны лишь в том случае, когда обе вызваны антигенными раздражителями, но могут протекать и независимо друг от друга, если индуктором острой фазы является неиммуногенное вещество. С современных позиций это означает, что системный острофазовый ответ может быть индуцирован двумя независимыми путями, один из которых связан с иммуногенезом, другой – нет. Позже к этому выводу пришли и другие исследователи [19].

В цитируемой работе 1959 г. В.И. Иоффе и Л.М. Хай был затронут еще один аспект биологии CRP – вопрос о наличии у CRP полиморфизма, подобного идиотипическому полиморфизму антител. Вызывают ли разные острофазовые индукторы образование антигенно различающихся С-реактивных белков, т.е. свойственно ли этому белку антигенное (идиотипическое) разнообразие? Результаты исследования дали четкий ответ: CRP не обладает таким полиморфизмом. Острофазовую реакцию индуцировали у кроликов тремя способами: стрептококковой инфекцией, введением коклюшной вакцины или воспроиз-

ведением феномена Шварцмана. Острофазовыми сыворотками кроликов иммунизировали крыс. Проверка крысиных сывороток показала, что каждая из них реагировала не только с гомологичным антигеном (то есть сывороткой, применявшейся для иммунизации), но и с сыворотками любых других кроликов, в которых содержался CRP. Истошение крысиных антисывороток кроличьими острофазовыми сыворотками подтвердило антигенную идентичность CRP: всякая крысиная иммунная сыворотка против CRP истошалась любой кроличьей острофазовой сывороткой [16].

Таким образом, В.И. Иоффе решил вопрос однозначно, он установил: С-реактивный белок кардинально отличается от антител отсутствием у него той варибельности, которой, как он уже знал, обладают антитела, индуцированные разными веществами. В настоящее время отсутствие гетерогенности (варибельности, идиотипического разнообразия) у CRP подтверждено секвенационными данными и данными о структуре гена этого белка.

Еще одним важнейшим достижением В.И. Иоффе в области фундаментальной иммунологии является его открытие того, что впоследствии было открыто заново и получило название «австралийского» антигена [17]. Феномен был открыт с помощью так называемого внутреннего серологического анализа, также разработанного В.И. Иоффе и широко применявшегося им для анализа динамики антигена и антител в крови больных инфекционными заболеваниями (сыворотки, взятые на отдаленных сроках заболевания (30-е, 40-е, 50-е дни) использовались для выявления антигена в сыворотках более ранних сроков).

Научное наследие академика Владимира Ильича Иоффе насчитывает более 150 работ, в том числе более 10 монографий.

Реальные, мирового уровня, достижения В.И. Иоффе, его несомненный приоритет в важнейших областях фундаментальной иммунологии (всемирному признанию которого помешал лишь «железный занавес») продолжают вызывать к иммунологам, историкам науки и к обществу: надо признать заслуги В.И. Иоффе и внести его имя в золотой фонд абсолютных рекордсменов науки. Его имя должно стоять рядом с именами пионера космонавтики К.Э. Циолковского, автора периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева, всемирно известного И.И. Мечникова, русского отца радио А.С. Попова и других. Вклад В.И. Иоффе в науку равно велик вкладу виднейших нобелевских лауреатов.

Список литературы / References

1. Артемова А.Г., Иоффе В.И. К изучению специфических клеточных рецепторов при гиперчувствительности замедленного типа // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1975. № 1. С. 19-25. [Artemova A.G., Ioffe V.I. Study of specific cellular receptors in delayed type hypersensitivity. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1975, no. 1, pp. 19-25. (In Russ.)]
2. Зубжицкий Ю.Н. Метод люминесцентной микроскопии. Л.: Медицина, 1964, 151 с. [Zubzhitsky Yu.N. A method of luminescent microscopy]. Leningrad: Medicine, 1964. 151 p.
3. Иоффе В.И. Вопросы методологии клинико-иммунологического исследования в связи с прогнозированием течения болезни // Вестник АМН СССР, 1979. № 2. С. 3-11. [Ioffe V.I. Methodological issues of studies in clinical immunology aiming for prediction of clinical course. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR*, 1979, no. 2, pp. 3-11. (In Russ.)]
4. Иоффе В.И. Задачи и перспективы иммунологического исследования в области ранней диагностики ревматизма и коллагеновых болезней // Вопросы ревматизма, 1971. № 3. С. 15-21. [Ioffe V.I. Tasks and prospectives of immunological studies in the early diagnostics of rheumatic and collagen diseases. *Voprosy revmatizma = Problems of Rheumatism*, 1971, no. 3, pp. 15-21. (In Russ.)]
5. Иоффе В.И. Иммунология ревматизма. Л.: Медгиз, 1962. 356 с. [Ioffe V.I. Immunology of rheumatic disease]. Leningrad: Medgiz, 1962. 356 p.
6. Иоффе В.И. Клиническая и эпидемиологическая иммунология. Л.: Медицина, 1968. 373 с. [Ioffe V.I. Clinical and epidemiological immunology]. Leningrad: Medicine, 1968. 373 p.
7. Иоффе В.И. Клиническая иммунопатология – предмет изучения, задачи и основы иммунологических исследований // Терапевтический архив, 1969. № 3. С. 21-32. [Ioffe V.I. Clinical immune pathology as a research subject: tasks and fundamentals of immunological studies. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 1969, no. 3, pp. 21-32. (In Russ.)]
8. Иоффе В.И. Навстречу столетию научной иммунологии: о новом и старом. В кн.: Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. Вып. 5. Под ред. О. В. Барояна. М.: Медицина, 1976. С. 15-36. [Ioffe V.I. Towards the centennial of scientific immunology: the new and the old. In: *Problems of infectious pathology and immunology*. Issue 5. Ed. O.V. Baroyan]. Moscow: Medicine, 1976, pp. 15-36.
9. Иоффе В.И. О некоторых задачах исследования по экспериментальной и клинической иммунопатологии // Вестник АМН СССР, 1967. № 2. С. 3-10. [Ioffe V.I. On certain research tasks in experimental and clinical immune pathology. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR*, 1967, no. 2, pp. 3-10. (In Russ.)]
10. Иоффе В.И. О пройденном и очередном в проблеме иммунопатологии // Вестник АМН СССР, 1971. № 1. С. 3-9. [Ioffe V.I. Past and pending issues in immune pathology. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR*, 1971, no. 1, pp. 3-9. (In Russ.)]
11. Иоффе В.И. Экспериментальная и клиническая иммунопатология // Вестник АМН СССР, 1974. № 2. С. 16-23. [Ioffe V.I. Experimental and clinical immunopathology. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR*, 1974, no. 2, pp. 16-23. (In Russ.)]
12. Иоффе В.И., Розенталь К.М. Анти-антитела. Сообщение 1. Получение анти-антител и некоторые условия их образования // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1974, № 1. С. 5-12. [Ioffe V.I., Rozental K.M. Anti-antibodies. I. Obtaining anti-antibodies and some conditions required for their formation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1974, no. 1, pp. 5-12. (In Russ.)]
13. Иоффе В.И., Розенталь К.М. Анти-антитела. Сообщение 2. Иммунологические закономерности продукции анти-антител, анти-антитела к аутологичным антителам // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1974. № 3. С. 3-16. [Ioffe V.I., Rozental K.M. Anti-antibodies. II. Immunologic characteristics of anti-antibody production, anti-antibodies to autologous antibodies. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1974, no. 3, pp. 3-16. (In Russ.)]
14. Иоффе В.И., Розенталь К.М. К вопросу о специфической антигенной функции иммунных сывороток. ЖМЭИ, 1943, № 12, с. 14-18. [Ioffe V.I., Rozental K.M. To the question of the specific antigenic function of immune sera. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1943, no. 12, pp. 14-18. (In Russ.)]
15. Иоффе В.И., Розенталь К.М. Экспериментальные материалы к объяснению большей чувствительности метода длительного холодного связывания // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1940. № 4. С. 65-69. [Ioffe V.I., Rozental K.M. Experimental materials to explain the greater sensitivity of the method of prolonged cold binding. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1940, no. 4, pp. 65-69. (In Russ.)]
16. Иоффе В.И., Хай Л.М. К изучению серологии воспалительных процессов. Об «острофазовой» реакции // Ежегодник Института экспериментальной медицины АМН СССР. Л., 1959. С. 238-252. [Ioffe V.I.,

Khai L.M. To study the serology of inflammatory processes. On the "acute phase" reaction. *Ezhegodnik Instituta eksperimentalnoy meditsiny AMN SSSR = Yearbook of the Institute of Experimental Medicine of the Academy of Medical Sciences of the USSR, 1959, pp. 238-252. (In Russ.)*

17. Иоффе В.И., Хай Л.М. По вопросу так называемого австралийского антигена (Некоторые вопросы частной и общей инфекционной патологии) // Вопросы вирусологии, 1973. № 4. С. 496-503. [Ioffe V.I., Khai L.M. Apropos of so-called Australia antigen (Some problems of individual and general infectious pathology). *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 1973, no. 4, pp. 496-503. (In Russ.)*]

18. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990. 224 с. [Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Immunogram in clinical practice]. Moscow: Science, 1990. 224 p.

19. Baltz M.L., Simons D., Simpson W., Gomer K., Davies A.J.S., Pepys M.B. The acute phase reactin in experimental infections. Role of the specific host immunological response and different patterns in different acute phase reactants. *Ann. N.Y. Acad. Sci., 1982, Vol. 389, pp. 427-428.*

20. Jerne N.K. The Generative grammar of the immune system. Nobel lecture, 8 December 1984.

Авторы:

Назаров П.Г. — д.м.н., профессор, руководитель отделения иммунологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Фрейдлин И.С. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины»; ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, кафедра иммунологии, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Nazarov P.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Freydlin I.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 20.12.2017

Отправлена на доработку 25.12.2017

Принята к печати 28.12.2017

Received 20.12.2017

Revision received 25.12.2017

Accepted 28.12.2017