

## **ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ АУТОИММУНОЛОГИИ В МИРЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ 11-ГО МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА В ЛИССАБОНЕ 16-20 МАЯ 2018 ГОДА).**

### **СООБЩЕНИЕ I: ПЕРВАЯ АКАДЕМИЯ АУТОИММУНИТЕТА**

**Корнева Е.А.<sup>1,2</sup>, Петяева А.В.<sup>1</sup>, Федоткина Т.В.<sup>1,3</sup>, Чурилов Л.П.<sup>1,4</sup>,  
Шенфельд И.<sup>1,5,6,7</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Центр аутоиммунных заболеваний П. Заблудовича, Тель-Хашомер, Рамат-Ган, Израиль

<sup>6</sup> Медицинский центр имени Х. Шеба, Тель-Хашомер, Рамат-Ган, Израиль

<sup>7</sup> Университет Тель-Авива, Тель-Авив, Израиль

**Резюме.** Обзорная статья написана по материалам 11-го международного конгресса по аутоиммунитету и Первой академии аутоиммунитета, прошедших с 14 по 20 мая 2018 г. в Лиссабоне. В первой части рассматриваются и обсуждаются формирование, основные проблемы и перспективы развития аутоиммунологии как интегральной отрасли фундаментальной и клинической медицины, занятой изучением, диагностикой, лечением и профилактикой аутоиммунных болезней различных органов и систем. Этих форм патологии насчитывают до 90. Дана сводка всех проведенных в рамках Академии аутоиммунитета лекций, включая обсуждение затронутых в ходе Академии новейших и дискуссионных аспектов развития современного учения об иммунной системе, аутоиммунитете и аутоиммунной патологии. Представлены сведения о проблемах современной иммунологии, связанных с использованием больших баз клиничко-лабораторных данных и с экстраполяцией на человека данных экспериментов на животных. Освещены новейшие представления о врожденном иммунитете, включая популяции врожденных лимфоидных клеток, о роли различных групп рецепторов системы врожденного иммунитета, об участии механизмов врожденного иммунитета в возникновении аутоиммунной патологии. Представлены современные концепции презентации антигенов, включая классификацию дендритных клеток, альтернативные пути активации макрофагов, костимуляторные и тормозные взаимодействия лигандов и рецепторов лимфоцитов и антигенпредставляющих клеток. Освещены новейшие представления о субпопуляциях Т-лимфоцитов и их роли, включая функции Tfh-клеток и взаимоотношения этих субпопуляций при различных иммунных ответах. Обсуждается влияние микробиоты на субпопуляции Т-клеток. Сформулированы основные закономерности явления имму-

#### **Адрес для переписки:**

Чурилов Леонид Павлович  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный  
университет»  
199034, Россия, Санкт-Петербург,  
Университетская наб., 7-9, пом. 1043.  
Тел.: 8 (812) 326-03-26 (доб. 5215).  
E-mail: elpach@mail.ru

#### **Address for correspondence:**

Churilov Leonid P.  
St. Petersburg State University  
199034, Russian Federation, St. Petersburg,  
Universitetskaya emb., 7-9, room 1043.  
Phone: 7 (812) 326-03-26 (add. 5215).  
E-mail: elpach@mail.ru

#### **Образец цитирования:**

Е.А. Корнева, А.В. Петяева, Т.В. Федоткина,  
Л.П. Чурилов, И. Шенфельд «Итоги и перспективы  
развития аутоиммунологии в мире (по материалам 11-го  
Международного конгресса в Лиссабоне 16-20 мая 2018  
года). Сообщение I: Первая Академия аутоиммунитета»  
// Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 171-188.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-171-188

© Корнева Е.А. и соавт., 2019

#### **For citation:**

E.A. Korneva, A.V. Petyaeva, T.V. Fedotkina, L.P. Churilov,  
Y. Shoenfeld "Synopsis and prospects of autoimmunology  
development worldwide (after the materials of the 11<sup>th</sup> International  
Congress in Lisbon, May 16-20, 2018). Proceeding I: First  
Academy of Autoimmunity", Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 171-188.  
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-171-188

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-171-188

нологической памяти. Освещены вопросы антителообразования и функций В-лимфоцитов с учетом недавно открытых механизмов внутриклеточного проникновения иммуноглобулинов и аффинного созревания лимфоидных клонов. Описаны связанные с воздействиями на В- и Т-лимфоциты новые терапевтические подходы в лечении аутоиммунных болезней. Освещены механизмы центральной и периферической аутоотолерантности с учетом данных о функции AIRE-гена и Т-регуляторов. Рассматривается роль Т-регуляторов при плацентогенезе. По-новому трактуется роль интерлейкина-2 и его рекомбинантных аналогов в иммунных взаимодействиях, с учетом не только их иммуностимулирующего, но и, в определенных условиях, – иммуносупрессорного потенциала. Уделено значительное внимание тормозным рецепторам Т-лимфоцитов и иммунобиотерапевтическим воздействиям на них. Кратко обсуждены история и современное состояние онкоиммунологии и применение ингибиторов тормозных рецепторов Т-лимфоцитов в онкологии, включая побочные эффекты такого лечения. Даны сведения о прошедшей 21-23 сентября 2018 г. Второй Академии аутоиммунитета в Санкт-Петербурге.

*Ключевые слова:* аутоиммунитет, презентация антигенов, врожденный иммунитет, субпопуляции лимфоцитов, активация макрофагов, интерлейкины, Т-регуляторы, аутоотолерантность, противоопухолевый иммунитет, тормозные рецепторы лимфоцитов, микробиота

## **SYNOPSIS AND PROSPECTS OF AUTOIMMUNOLOGY DEVELOPMENT WORLDWIDE (AFTER THE MATERIALS OF THE 11<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONGRESS IN LISBON, MAY 16-20, 2018). PROCEEDING I: FIRST ACADEMY OF AUTOIMMUNITY**

**Korneva E.A.<sup>a, b</sup>, Petyaeva A.V.<sup>a</sup>, Fedotkina T.V.<sup>a, c</sup>, Churilov L.P.<sup>a, d</sup>, Shoenfeld Y.<sup>a, e, f, g</sup>**

<sup>a</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>d</sup> St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>e</sup> Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Ramat Gan, Israel

<sup>f</sup> Sheba Medical Center, Tel HaShomer, Ramat Gan, Israel

<sup>g</sup> Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

**Abstract.** A review article is an aftermath of the 11<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity and First Academy of Autoimmunity, happened 14<sup>th</sup> to 20<sup>th</sup> May, 2018 in Lisbon. The first part of paper discusses the formation, main problems and prospects for the development of Autoimmunology as a new integral branch of fundamental and clinical Medicine engaged in the research, diagnosis, treatment and prevention of autoimmune diseases of various organs and systems, totally circa 90 of them. A summary of all lectures conducted during the Academy of Autoimmunity is given, including a discussion of the newest and controversial aspects of the development of the modern concepts of the immune system, autoimmunity and autoimmune pathology. Article reviews data on the current problems of Immunology associated with the use of large databases of clinical and laboratory findings and extrapolation of animal experimentation data to humans. The newest ideas about congenital immunity, including the populations of innate lymphoid cells, on the role of various groups of receptors of the innate immunity system, on the participation of the mechanisms of innate immunity in pathogenesis of autoimmune disorders are highlighted. Modern concepts of antigen presentation are offered, including classification of dendritic cells, alternative pathways of macrophage activation, as well as on co-stimulatory and inhibitory interactions of ligands and receptors of lymphocytes and antigen-presenting cells. The latest data about the subpopulations of T lymphocytes and their role, including the functions of Tfh cells and the relationships of these subpopulations with various immune responses are highlighted. Influence of microbiota on T cell subpopulations is discussed. The main regularities of the phenomenon of immunological memory are formulated. The questions of antibody production and B lymphocyte functions are considered taking into account recently discovered mechanisms of intracellular penetration of immunoglobulins and details of affinity maturation of lymphoid clones. The new therapeutic approaches in the treatment of

autoimmune diseases associated with influences on B and T lymphocytes are described. Mechanisms of central and peripheral autotolerance have been highlighted, taking into account data on the function of the AIRE-gene and T regulators. The role of T regulators in placentation is considered. The role of interleukin-2 and its recombinant analogues in immune interactions is interpreted in a new way, taking into account not only their immunostimulating, but, under certain conditions, immunosuppressive potential also. Considerable attention has been paid to the inhibitory receptors of T lymphocytes and to immuno-biotherapeutic effects on them. The history and current status of Oncoimmunology and the use of blockers of inhibitory T lymphocyte receptors in Oncology, including the side effects of treatment with check-point inhibitors, are briefly discussed. Information was given on the held on 21-23 September 2018 2<sup>nd</sup> Academy of Autoimmunity in St. Petersburg

*Keywords: autoimmunity, antigen presentation, innate immunity, lymphocyte subpopulations, macrophage activation, interleukins, microbiota, T regulators, autotolerance, antitumor immunity, inhibitory receptors of lymphocytes*

*Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.*

В сфере изучения и лечения аутоиммунных болезней на наших глазах происходят интегративные процессы, ведущие к формированию новой отрасли медицины – аутоиммунологии. Развитие аутоиммунитета и аутоиммунных заболеваний, как полагают, зависит от взаимодействий генов, нейроэндокринных биорегуляторов и окружающей среды [1], что еще в 1989 г. было обозначено И. Шенфельдом и Д.А. Айзенбергом как «мозаика аутоиммунитета». Это сложное взаимодействие иммунной системы и различных внешних факторов, составляющих кусочки своего рода мозаичной «смальты», контролируется обширным набором механизмов, как генетически детерминированных, так и эпигенетических [6]. Частота аутоиммунной патологии повсеместно растет, ее спектр расширяется: описываются все новые аутоиммунные недуги, причем они затрагивают сферы приложения всех медицинских специальностей. Новое столетие ознаменовалось необычайными прорывами в понимании механизмов аутоиммунитета, что позволило в известной степени предсказывать и предупреждать развитие этих заболеваний [3, 5, 6]. Взаимодействие внешних факторов, таких как инфекционные агенты, вакцины, адьюванты [49], продукты питания [41] и лекарства, с эндогенными факторами: гормонами, в частности витамином D, ферритином [24], лептином, кортикоидами, половыми стероидами [44] и пролактином [42], а также с различными цитокинами, могут обуславливать аутоиммунное воспаление. Интенсивное изучение [6, 7, 8, 9, 10, 11] этих механизмов привело к разработке новых профилактических рекомендаций, позволяющих улучшить течение аутоиммунных процессов, избежать их или отложить их развитие. Среди таких мер сообщалось о надлежащей диете, избегании определенных гормональных воздействий (например, пероральных противоза-

чаточных средств), а также об ультрафиолетовом облучении, климатотерапии и приеме витамина D [12, 13, 14, 15, 16, 17, 23, 30].

Диагностика аутоиммунных и вызванных аутореактивным воспалением заболеваний всегда была непростой задачей. Центральное место в точной и ранней диагностике системных заболеваний заняли обнаружение аутоантител, таких как ревматоидные факторы, антинуклеарные и направленные против цитруллин-содержащих пептидов аутоантитела, а также недавно обнаруженные, например, антипентраксиновые аутоантитела в сочетании с разнообразными генетическими маркерами [18, 19, 20, 21]. Интригующий аспект состоит в том, что применительно к этиологии, патогенезу, профилактике и лечению сходство между аутоиммунными заболеваниями перевешивает их различия. Таким образом, многие из этих новых способов адресной терапии, как оказалось, помогают не при одном, а при нескольких аутоиммунных нарушениях. Все это создает основу для формирования новой отрасли медицины – аутоиммунологии. Интерес к вопросам аутоиммунитета традиционен для российской медицинской науки со времен основоположника иммунологии приват-доцента Императорского Санкт-Петербургского университета И.И. Мечникова. Он и его школа заложили представления о физиологической роли умеренного аутоиммунитета как регулятора онтогенеза организма и получили первые модели ряда аутоиммунных заболеваний на животных [5]. В дальнейшем в России были достигнуты значительные успехи в экспериментальном изучении роли антител как биорегуляторов (теория иммунологической регуляции клеточных функций и теория иммунологического клиренса) [2, 3], получены первые доказательства проникновения антител в живые клетки и их ядра, впервые в мире созданы представления о нейроиммунных взаимодействиях, но, к сожалению, в отечественной практической медицине долгое время аутоиммунитету уделяли пристальное внимание лишь ревматологи. В то же время на Западе в результате работ другого основоположника иммунологии, Пауля Эрлиха,

считавшего аутоиммунитет исключительно патологическим явлением [26, 27], всегда уделялось огромное внимание вопросам аутоиммунной патологии и ее лабораторной диагностике. В результате к настоящему периоду описаны уже около 90 аутоиммунных заболеваний, поражающих у человека практически любые системы и органы и актуальных для врачей самых разных специальностей, причем все новые формы патологии, до этого не связывавшиеся с аутоиммунитетом, подпадают под веские подозрения об участии аутоиммунитета в их патогенезе.

Аутоиммунология оформилась как область медицины, более широкая по своему спектру и задачам по сравнению с ревматологией, из которой она в прикладном аспекте «выросла». Важной вехой в развитии аутоиммунологии и налаживании сотрудничества российских и зарубежных ученых и врачей в этой области стал проходивший во Дворце конгрессов португальской столицы Лиссабона с 16 по 20 мая 11-й Международный конгресс по аутоиммунитету. На нем под председательством И. Шенфельда собрались около 2200 участников со всех концов планеты: ученые, врачи, преподаватели и обучающиеся. 1178 устных и стендовых сообщений было отобрано

оргкомитетом для публикации. Приняла в конгрессе участие и делегация из Санкт-Петербурга, включавшая около 40 членов, главным образом сотрудников Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, а также специалистов из лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, из СЗГМУ им. И.И. Мечникова и СПбГПМУ. Работам петербургских ученых была посвящена специальная сессия конгресса (рис. 1). Конгрессу предшествовало уникальное научно-образовательное событие – Первая Академия аутоиммунитета, то есть курс общей и трансляционной иммунологии для аутоиммунологов, основанный на новейшем, только что вышедшем из печати девятом издании руководства под редакцией выдающегося патолога, профессора Калифорнийского университета (США) Абула К. Аббаса «Молекулярная и клеточная иммунология» [11] и пятом издании учебника «Основы иммунологии» тех же авторов [10]. Курс состоял из семи блистательных базовых лекций А.К. Аббаса по трансляционной иммунологии и пяти лекций ученых из Италии, Германии, Великобритании и США по избранным частным вопросам аутоиммунной патологии и занял 2 дня (14-15 мая 2018 г.), в течение кото-



Рисунок 1. Российские участники 11-го Международного конгресса по аутоиммунитету с президентом конгресса И. Шенфельдом (в центре на трибуне) и другими видными зарубежными учеными

Figure 1. Russian participants of the 11<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity with the president of Congress Y. Shoenfeld (stands in the centre behind the rostrum) and with other renowned foreign scholars

рых к нему было приковано пристальное внимание как научной молодежи, так и маститых специалистов.

В данном сообщении мы приводим краткую сводку некоторых важнейших аспектов этого лекционного курса и его обсуждения. А.К. Аббас осветил не только номенклатуру и принципиальные механизмы иммунологических явлений, но и актуальные факты и концепции применительно к их потенциальному клиническому и лечебному значению. Во вводной лекции он подчеркнул ключевую роль клонального разнообразия иммунных клеток для осуществления функций иммунной системы и широкое участие последней в этиологии и патогенезе болезней других органов и систем. По мнению А.К. Аббаса, взрывной рост объема иммунологических знаний и появление больших баз иммунологических данных, принося огромную пользу клинике, таит вместе с тем и ряд существенных сложностей. Большие базы данных порой трудно поддаются однозначной интерпретации и пока дают мало клинически значимых обобщений. Открытие множества клеточных субпопуляций иммунных клеток и путей передачи сигналов усложнило развитие трансляционной иммунологии. Результаты, получаемые на лабораторных линейных мышах, не могут автоматически переноситься на человека, хотя первые несколько сближаются с людьми по особенностям своей иммунной системы, если сосуществуют с обычными мышами, возможно, в силу изменений микробиоты. Также далеко не идентичны свойства и реактивность клеток в культуре и в организме, что создает проблему интеграции представлений, связанных с разными типами и условиями экспериментов. Возмож-

ность интеграции экспериментальных и клинических исследований во многом определяется успехами клинической иммунологии.

Специальную лекцию А.К. Аббас посвятил врожденному иммунитету и его участию в развитии аутоиммунных заболеваний. Важно отметить, что он уделил особое внимание новому взгляду на происхождение тканевых макрофагов и привел веские свидетельства того, что лишь часть их имеет костномозговое моноцитарное происхождение, и это, прежде всего, макрофаги, эмигрирующие в ткани, в частности кровеносные, при воспалении. Что же касается оседлых макрофагов внутренних органов, например клеток Купфера, микроглии ЦНС, альвеолярных и других резидентных макрофагов, то у них, согласно современным данным, иной источник происхождения – ранние клетки-предшественники из фетальной печени и желточного мешка. В противоположность классическим воззрениям, которые связывали лимфоидные клетки исключительно с адаптивным иммунитетом, в настоящее время лимфоциты считаются важной составной частью и в системе врожденного иммунитета. Речь идет о врожденных лимфоидных клетках (ВЛК), способных вырабатывать многие Т-клеточные цитокины, но лишенных Т-клеточных рецепторов. В связи с последним обстоятельством они отвечают не на антигены, а на аутокоиды, вырабатываемые клетками, в том числе цитокины эпителиоцитов. Три известных в настоящее время субпопуляции этих клеток развиваются под контролем разных цитокинов, при дирижирующей роли трех различных транскрипционных факторов, и, соответственно, играют ключевые роли в разных аспектах функциониро-

**ТАБЛИЦА 1. СУБПОПУЛЯЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК (ПО А.К. АББАСУ, 2018)**

TABLE 1. INNATE LYMPHOID CELLS SUBSETS (A.K. ABBAS, 2018)

Субпопуляция ВЛК/ их свойства Subpopulation of innate lymphoid cells/it's functions	1	2	3
<b>Индуктор дифференцировки</b> Inducer of differentiation	IL-7, IL-15	IL-7 и др. IL-7 and other	IL-7 и др. IL-7 and other
<b>Транскрипционный фактор</b> Transcriptional factor	T-bet	GATA-3	ROR $\gamma$ t
<b>Управляющие цитокины</b> Controlling cytokines	IL-12, IL-18	IL-25, IL-33, TSLP	IL-1, IL-33
<b>Секретируемые цитокины</b> Defining cytokines	IFN $\gamma$	IL-5, IL-13	IL-17, IL-22
<b>Функции</b> Functions	<b>Противовирусный иммунитет</b> Antiviral immunity	<b>Индукция гиперергического воспаления</b> Induction of hyperergic inflammation	<b>Органогенез лимфоидных органов и барьерная функция кишечника</b> Organogenesis of lymphoid organs and intestinal barrier function

вания системы врожденного иммунитета: ВЛК-1 обеспечивают противовирусную защиту, ВЛК-2 участвуют в развязывании гиперергического воспаления, а ВЛК-3 — в обеспечении барьерной функции слизистой кишечника и в органогенезе лимфоидных органов. Их характеристики приведены в таблице 1.

Существенную роль в целостной системе врожденного иммунитета (палеоиммунитета) играют и гуморальные факторы, причем в настоящее время выделяют не только значение комплемента, но и функции коллектинов (лектиновых активаторов комплемента) и пентраксинов (неиммуноглобулиновых опсонизирующих молекул типа сывороточного амилоида и С-реактивного белка). Детализируя вопрос о распознающих функциях системы палеоиммунитета, А.К. Аббас подчеркнул, что узнаваемые рецепторами этой системы паттерны нередко не просто свойственны микроорганизмам, а представляют для последних важные агенты облигатной патогенности или выживания, что позволяет системе врожденного иммунитета атаковать даже мутирующие микроорганизмы, ускользающие из-под воздействий на мутировавшие лиганды. Рецепторы системы врожденного иммунитета, хотя они и инварианты и распределены не клонально, имеют множество (возможно, до 100) типов. Последнее позволяет им распознавать до  $10^3$  разных молекул. В противоположность этому клонально распределенные и широко варьирующие по структуре рецепторы системы адаптивного иммунитета имеют только 2 подтипа — иммуноглобулины и Т-клеточные рецепторы (что обеспечивает, тем не менее, распознавание более миллиарда разных антигенов). А.К. Аббас обратил внимание аудитории на то, что различные группы рецепторов в системе врожденного иммунитета распределены по-разному относительно компартментов клетки, так, чтобы покрыть весь спектр возможных внешних и внутриклеточных сигналов инфекции и/или опасности. TLR распознают бактерии и вирусы, а CLR — грибы, находясь на поверхности клеток; NLR — продукты повреждения клеток и внутриклеточные бактерии, а RLR — вирусы, находясь в цитозоле. TLR в эндосомах распознают нуклеиновые кислоты вирусов. В дополнение к давно сформулированному представлению о том, что активация рецепторов системы палеоиммунитета (TLR и NLR) приводит к развитию типового патологического процесса воспаления [33] и усиливает адаптивные иммунные реакции, А.К. Аббас подчеркнул, что существует альтернативный типовой вариант ответа, опосредованного TLR — индукция противовирусной резистентности без острого воспаления. Если первый типовой ответ реали-

зуется при инициации продукции ИЛ-1, участии транскрипционного фактора NF-κB и активации инфламмосомы, то второй осуществляется через индукторы интерферонов и сами интерфероны. Это позволяет ставить вопрос о введении в патофизиологию представлений о новом типовом патологическом процессе — противовирусном ответе. Касательно роли инфламмосом в норме и при патологии А.К. Аббас отметил, что этот квазиорганOID участвует в устранении поврежденных клеток, причем при его самосборке необходимы каскадные прионоподобные изменения адаптерного белка ASC. При функциональных мутациях белков-компонентов инфламмосом, увеличивающих активность формирования последних, развиваются аутовоспалительные синдромы, сопровождающиеся периодической лихорадкой, идиопатическими сыпями, а в хронической перспективе и амилоидозом. Возможность активации рецепторов системы врожденного иммунитета эндогенными лигандами обуславливает развитие целого класса заболеваний, при которых рецидивирующее или хроническое асептическое воспаление вызвано метаболитами — холестеринем при атеросклерозе [48], кристаллами органических кислот — при подагре и псевдоподагре, липидами — при метаболическом синдроме, аномальными белковыми депозитами — при нейродегенеративных заболеваниях и т.д. Трудно переоценить значение индуцирующей роли факторов системы врожденного иммунитета в индукции активации Т- и В-лимфоцитов при реакциях адаптивного иммунитета. Согласно гипотезе опасности П. Матцингер [28], на сегодня получившей все необходимые подтверждения, активация Т-лимфоцитов при распознавании чужих или опасных (связанных с деструкцией тканей) антигенов и ее отсутствие — при заурядном распознавании собственных или симбионтных антигенов — зависят от того, что в первом случае участие системы врожденного иммунитета обеспечивает индукцию коstimуляторных молекул на лимфоците и продленное существование иммуносинапсов с антигенпредставляющими клетками. Для В-лимфоцитов такую же коstimуляторную роль «второго сигнала» играют факторы активированного в рамках палеоиммунитета комплемента: в любом случае именно адекватный ответ системы палеоиммунитета удерживает не-оиммунитет от развития избыточных аутоиммунных реакций. В то же время, по мнению А.К. Аббаса, врожденный иммунитет — обоюдоострое оружие: некоторые его проявления, например массивная индукция интерферонов, способствующих aberrантной экспрессии антигенов ГКГС II класса, или TLR-7/TLR-9-опосредованный ответ на нуклеиновые кислоты, могут способство-

вать развитию аутоиммунной патологии, в том числе системной красной волчанки, в частности при вирусной провокации.

В лекции, посвященной антигенпредставляющим клеткам, презентации антигенов и активации Т-лимфоцитов, А.К. Аббас остановился на том обстоятельстве, что малочисленность каждого отдельного антиген-специфичного клона наивных лимфоцитов делает невозможной эффективную активацию нужного клона, если антигены не будут транспортироваться к зонам, где различные рециркулирующие клетки могли бы контактировать с ними. В этом логистическая роль антигенпредставляющих клеток, которые в периферических лимфоидных органах локализуются совместно с наивными Т-лимфоцитами при посредстве  $\beta$ -хемокинов и их рецептора CCR7. В этом участвуют как классические CD11c<sup>+</sup> дендрциты кожи и слизистых, транспортирующие антигены в региональные лимфоузлы, так и плазмоцитоподобные интерферон-продуцирующие дендритные клетки крови, транспортирующие антигены в селезенку. Незрелые предшественники дендритных клеток презентуют в тканях собственные антигены и играют роль в формировании ауто толерантности. Лектор привел современную классификацию дендритных клеток по Т.Л. Мёрфи и соавт., насчитывающую четыре их разновидности и основанную на различиях в управляющих ими транскрипционных факторах [39]. Эти разновидности детерминированы на презентацию внутриклеточных патогенов (их транскрипционный фактор — BATF3), грибов и внеклеточных бактерий (Notch2), вирусов (E2-2) либо паразитов и экзоаллергенов (их транскрипционный фактор KLF4). Все функции Т-клеток опосредованы их взаимодействием с другими клетками (В-лимфоцитами — при синтезе антител, макрофагами — чтобы обеспечить деградацию фагоцитированных последними объектов, инфицированными или чужеродными клетками-мишенями — чтобы их уничтожить). Поэтому Т-клетки не распознают циркулирующие антигены, реагируя своими рецепторами лишь на антигены, экспонируемые молекулами ГКГС на поверхности других клеток. Молекулы ГКГС презентуют только пептиды, а Т-клетки видят только белковые антигены на поверхности других клеток. ГКГС-молекулы — самые полиморфные в биологии. Но это означает, что каждый вариант презентует только некоторые пептиды. Следовательно, подчеркнул А.К. Аббас, каждый человек распознает не одни и те же, а несколько различных пептидов антигенов, даже если они принадлежат белкам одних микроорганизмов или клеток. Вот почему аутоиммунитет, связанный с перекрестными взаимодействия-

ми своих и микробных антигенов — это не стандартное, а индивидуализированное и зависящее от реактивности явление.

Важнейшая роль антигенпредставляющих клеток в развитии иммунологических процессов связана не только с тем, что они захватывают антигены, транспортируют их в зоны контакта с наивными Т-клонами и представляют антигены в той форме, которая доступна для распознавания рецепторами лимфоцитов. Нельзя забывать, что именно антигенпредставляющие элементы обеспечивают «второй сигнал» для экспрессии костимуляторных молекул, без которых не формируются иммуносинапсы и не активируются Т-лимфоциты. А.К. Аббас указал, что костимуляция возможна не только при развитии реакций системы врожденного иммунитета на микробы. Таким же триггером «второго сигнала» могут быть маркеры опасности и дезинтеграции тканей, то есть эндогенные молекулы, образующиеся при гибели клеток, что важно при противоопухолевом и трансплантационном иммунитете.

Различные лиганд-рецепторные взаимодействия молекул антигенпредставляющих и лимфоидных клеток ведут к разным, порой полярным последствиям. Связывание В7 и CD28 инициирует активацию Т-клеток при иммунном ответе, а взаимодействие ICOS с его лигандом ICOS-L — помощь Т-хелперов В-клеткам в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов при продукции антител. В то же время взаимодействие CTLA-4 и В-7 обеспечивает тормозной эффект, оказываемый на ранние Т-клеточные ответы в лимфоидных органах, а взаимодействие PD-1 с его лигандами — PD-1 и 2 — обеспечивает ингибирование функций эффекторных Т-клеток. Блокада активирующих костимуляторных взаимодействий, в частности химерным белком из внеклеточного домена CTLA-4 и Fc-фрагмента иммуноглобулинов (абатацепт), используется при лечении некоторых аутоиммунных болезней и в целях подавления трансплантационного иммунитета. Впрочем, несмотря на активное прикладное использование имеющихся знаний, в механизмах регуляции активации Т-клеток остается много неясного. В частности, не вполне ясны значение и механизмы весьма разной степени чувствительности различных Т-клеток к В7-CD28-взаимодействиям (наиболее чувствительны наивные и CD4<sup>+</sup>Т-лимфоциты, наименее — Т-клетки памяти и CD8<sup>+</sup>). Неясно, каково значение двух лигандов для В7-рецептора и избыточны ли их эффекты? В7-CD28-взаимодействия требуются и для управления активностью Т-регуляторов, но не вполне понятно, оказывают ли эти взаимодействия обратный эффект на функции антигенпредставляющих клеток. Наконец, многие другие рецепторы

Т-лимфоцитов могут опосредовать понижающие и повышающие влияния на их активацию, помимо вышеназванных В7-CD28-взаимодействий. Так, возможными терапевтическими мишенями в этом отношении могут служить рецепторы семейства TNF.

Далее А.К. Аббас описал субпопуляции CD4<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, их функции и патогенетическую роль при аутоиммунных заболеваниях, а также возможные связанные с ними терапевтические подходы.

Современные представления о субпопуляциях Т-хелперов суммированы в таблице 2. Новейшим их аспектом служат представления о специализированных фолликулярных Т-хелперах (Tfh), роль которых стала выясняться относительно недавно [32]. Данная субпопуляция Т-хелперов, в отличие от остальных, мигрирующих к очагам воспаления и инфекции, экспрессирует хемокиновый рецептор CXCR5, что позволяет остаться в лимфоидных органах и мигрировать в фолликулы, где эти клетки служат хелперами В-клеток при продукции высокоаффинных антител, а также дают начало клеткам памяти.

По мере накопления данных о свойствах субпопуляций Т-хелперов возникают пока не решенные вопросы: в частности, важно понять, специализированы ли одни Th17-клетки на продукции IL-22 и стимуляции регенерации, а другие – на продукции IL-17 и провоспалительном действии, и нельзя ли их фенотипически различить и оказать на них избирательное терапевтическое влияние? Обращает на себя внимание и явная преобладание эффектов и ролей врожденных лимфоидных клеток разных субпопуляций и различных видов Т-хелперов системы адаптивного иммунитета: так, ВЛК-1 корресси-

руются с Th1, в то время как ВЛК-2 – с Th2, а ВЛК-3 – с Th17-хелперами. Иммунология при изучении разнообразия Т-хелперов черпает материал и догадки из наблюдений клиницистов и патофизиологов. Так, при менделирующей наследственной предрасположенности к микобактериозам оказался дефектным Th1-зависимый домен адаптивного иммунитета (в силу мутаций генов белков, участвующих в IL-12/IFN $\gamma$ -зависимых взаимодействиях); а при синдроме Иова с кандидозом покровов тела и бактериальными абсцессами страдает Th17-зависимый его домен (ввиду мутаций IL-17 или взаимодействующих с ним белков). Остаются в силе и представления об ассоциации аутоиммунных заболеваний с Th1- и Th17-зависимыми доменами иммунореактивности, а анафилактических аллергических заболеваний, например атопической бронхиальной астмы, – с Th2-зависимым. Единичные ранние свидетельства об исключениях из этого правила в последнее время опровергнуты. На основе этих представлений уже предложены новые средства иммунобиотерапии. Так, антитела к IL-13 оказались высокоэффективны при аллергической бронхиальной астме, антитела-блокаторы дифференцировки Th1- и Th17-лимфоцитов (анти-p40) – при широком спектре аутоиммунитетов, включая аутоиммунную болезнь кишечника и псориаз, а антитела-блокаторы эффектов IL-17 – только при псориазе, причем болезнь Крона они обостряли. На наших глазах в области трансляционной иммунологии сбываются пророческие слова отечественного патофизиолога Г.П. Сахарова, сказанные им еще в 1931 г., что настанет день, когда с помощью антител врач «будет изменять деятельность органов и систем по своему усмотрению, играя, если можно так выразить-

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ (ПО А.К. АББАСУ, 2018)

TABLE 2. T-HELPER SUBSETS (A.K. ABBAS, 2018)

Субпопуляции/ их свойства Subpopulations/ their functions	Th1	Th2	Th17	Tfh
Индукторы дифференцировки Inducers of differentiation	IL-12 дендритных клеток, IFN $\gamma$ естественных киллеров IL-12 of dendritic cells, IFN $\gamma$ of natural killers	IL-4	IL-6, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-23 (из дендритных клеток) IL-6, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , IL-23 (of dendritic cells)	ICOS (Т-клеток), IL-6 ICOS (of T cells, IL-6)
Ключевые белки-транскрипционные факторы Key proteins-transcription factors	Tbet, STAT4, STAT1	GATA3, STAT6	ROR $\gamma$ t, STAT3	BCL-6



Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

Субпопуляции/ их свойства Subpopulations/ their functions	Th1	Th2	Th17	Tfh
<b>Основные секретируемые цитокины</b> Main secreted cytokines	IFN $\gamma$	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17, IL-22	IL-21, IL-4, IFN $\gamma$ (?), IL-13 (?), IL-17 (?)
<b>Основные клетки-мишени</b> Main target cells	<b>Макрофаги</b> Macrophages	<b>Эозинофилы</b> Eosinophils	<b>Нейтрофилы, эпителиоциты</b> Neutrophils, epithelial cells	<b>В-лимфоциты</b> B lymphocytes
<b>Защитная роль</b> Host defense	Уничтожение внутриклеточных патогенов через фагоцитоз, классическая активация макрофагов по провоспалительному пути, с завершением фагоцитоза Fight intracellular pathogens by phagocytosis and classical activation of macrophages by pro-inflammatory way, with the completion of phagocytosis	Противопаразитарная защита (продукция В-лимфоцитами реагиновых антител, дегрануляция мастоцитов и базофилов, активация эозинофилов, усиление продукции слизи в ЖКТ и бронхах, перистальтики ЖКТ и бронхоспазма). Активация макрофагов альтернативным, противовоспалительным фибропластическим путем, фиброплазия, репаративные процессы, плацентогенез Fight parasites (production by B lymphocytes reagin antibodies, mastocyte and basophil degranulation, activation of eosinophils, stimulation of production of mucus in the gut and bronchi, gastrointestinal peristalsis and bronchospasm). Activation of macrophages by alternative, anti-inflammatory fibroplastic route, fibroplasia, reparative processes, placentogenesis	Уничтожение внеклеточных патогенов (стимуляция продукции естественных антибиотических пептидов эпителиями и нейтрофильного воспаления), восстановление целостности барьеров (стимуляция регенерации эпителиоцитов) Fight extracellular pathogens (stimulation of production of natural antibiotic peptides by epithelium and neutrophilic inflammation), restoration of integrity of barriers (stimulation of epithelial cells regeneration)	Обеспечение формирования зародышевых центров, гипермутирования, аффинного созревания, изотипического переключения при антителообразовании для борьбы с внеклеточными патогенами Formation of germinal centers, affinity maturation, isotype switching in the antibody production to fight extracellular pathogens
<b>Патогенная роль</b> Pathogenic role	<b>Аутоиммунные болезни, хроническое воспаление</b> Autoimmune diseases; chronic inflammation	<b>Анафилаксия</b> Anaphylaxis	<b>Аутоиммунные болезни</b> Autoimmune diseases	<b>Аутоиммунные болезни</b> Autoimmune diseases

ТАБЛИЦА 3. ПУТИ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ (ПО А.К. АББАСУ, 2018)

TABLE 3. WAYS OF ACTIVATION OF MACROPHAGES (A.K. ABBAS, 2018)

Паттерн активации/ его особенности Activation pattern / its features	M1 (классический) M1 (classic)	M2 (альтернативный) M2 (alternative)
<b>Активирующие сигналы</b> Activating signals	<b>Лиганды TLR-рецепторов, IFN<math>\gamma</math></b> TLR receptor ligands, IFN $\gamma$	IL-13, IL-4
<b>Клетки-активаторы</b> Activator cells	Th1	Th2
<b>Хемокины и их рецепторы</b> Chemokines and their receptors	<b>CCL19, CCL21, CCL7/CCR7 (поверхностный)</b> CCL19, CCL21, CCL7/CCR7 (surface)	<b>CCL7/CCR7 (цитозольный)</b> CCL7/CCR7 (cytosolic)
<b>Основные секреторные продукты</b> Key secretory products	<b>IL-1, IL-12, IL-23, хемокины, лизосомальные гидролазы, кислород- и галогенсодержащие свободные радикалы, NO (про-воспалительные аутоакоиды)</b> IL-1, IL-12, IL-23, chemokines, lysosomal hydrolases, oxygen-containing and halogen-containing free radicals, NO (pro-inflammatory autacoids)	<b>IL-10, TGF-<math>\beta</math> (противовоспалительные и фибропластические аутоакоиды)</b> IL-10, TGF- $\beta$ (anti-inflammatory and fibroplastic autacoids)
<b>Патофизиологический результат</b> Pathophysiologic result	<b>Микробицидный и фунгицидный эффекты, завершённый фагоцитоз, воспаление</b> Microbicidal and fungicidal effects, completed phagocytosis, inflammation	<b>Фиброз, фиброплазия, репаративная регенерация, затухание острого воспаления</b> Fibrosis, fibroplasia, reparative regeneration, attenuation of acute inflammation
<b>Онкоиммунологический эффект</b> Oncoimmunological effect	<b>Противоопухолевый</b> Antitumor	<b>Промоция опухолевого роста</b> Promotion of tumor growth

ся, на них с помощью антисывороток, как на клавиатуре, стимулируя одни, тормозя другие».

В контексте взаимодействий различных Т-хелперов с макрофагами, А.К. Аббас попытал классические и новейшие представления об активации последних (таблица 3).

Резюмируя современные представления о субпопуляциях Т-хелперов, необходимо подчеркнуть наличие многих слабоизученных вопросов. Так, доказано, что микробиота существенно влияет на направление дифференцировки и соотношение субпопуляций Т-хелперов не только в ЖКТ, но и за его пределами, по крайней мере у грызунов, но для человека эти представления еще не адаптированы. В особенности чувствительны к различным влияниям микробиоты Th17-лимфоциты и Т-регуляторы. Нитчатые седиментирующие бактерии, комменсалы кишечника грызунов, восстанавливают при их введении животным-гнотобиотам популяцию Th17-клеток и чувствительность к индукции аутоиммунного артрита, утрачиваемую грызунами-гнотобиота-

ми [50]. Возможно, в дальнейшем аналогичные исследования у людей дадут новые пути профилактики и лечения аутоиммунных поражений. Пока остаются неясными и смысл существования субпопуляций с перекрывающимися спектрами секреции интерлейкинов, и само реальное количество таких субпопуляций, так как можно полагать, что четверть наиболее изученными дело не ограничивается. Неясны и их взаимные влияния.

Понятие иммунологической памяти в ходе развития иммунологии в значительной степени демистифицировалось, ушло от метафорического смысла и наполнилось конкретным содержанием. Иммунологическая память – просто совокупность всех отличий повторного и усиленного иммунного ответа от первичного ответа на антиген. Она не сосредоточена в каком-то одном клеточном типе, представители которого лишь «сидят, помнят и более ничего не делают». Память основана на изменении численности клонов после первичного ответа на антиген

и на том, что часть клеток-участниц первичного ответа избегает гибели и живет более или менее долго. Таким образом, клетки памяти – это часть долгоживущих эффекторных лимфоцитов. Вопрос в том, рекрутируются ли такие клетки случайно или же под влиянием определенных сигнал-рецепторных взаимодействий и из таких ли эффекторов, которые изначально имеют особенности? Переходя к Т-клеткам памяти, А.К. Аббас дал характеристику их подтипов: центрального, эффекторного и резидентно-тканевого. Клетки первого подтипа живут в лимфоидных органах, пролиферируя при ответе на антиген, они создают пул для вторичного, усиленного иммунного ответа. Т-клетки памяти эффекторного подтипа живут в тканях и обеспечивают быстрый эффекторный ответ на знакомый антиген. Резидентные Т-клетки памяти также распределены в тканях, но являются намного более долгоживущими. С возрастом параллельно уменьшению количества наивных Т-лимфоцитов при инволюции тимуса растет количество Т-клеток памяти.

Не менее информативной была и часть курса, посвященная В-лимфоцитам и антителопродукции, где рассматривались взаимодействия В- и Т-клеток и связанные с ними возможные пути терапевтических воздействий при иммунопатологических болезнях. Определенный интерес и терапевтическое значение в этой связи представляет относительно недавно изученный механизм, с помощью которого Fc-рецептор неонатального типа на эндотелиоцитах, костно-мозговых, антигенпредставляющих, а возможно, и других клетках захватывает иммуноглобулины и обеспечивает в обход лизосом их рециркуляцию на поверхность клетки, где в силу физиологического рН антитело отсоединяется от рецептора, возвращаясь в гуморальные среды организма [35]. Это значимо теоретически, так как еще раз демонстрирует, что внутриклеточное проникновение иммуноглобулинов – заурядное явление, а не исключение, на чем еще в последней четверти XX века, вопреки господствовавшему тогда всеобщему скепсису, настаивали первооткрыватели этого феномена Д. Аларкон-Сеговия и А.Ш. Зайчик [17, 23, 36, 37, 51]. Это значимо и для прикладной иммунобиотерапии, поскольку продлевает сроки циркуляции антител в крови и уже используется в химерных белках, где терапевтический лиганд связывают с Fc-фрагментом антител.

Как известно, активация В-клеток и антителогенез возможны и без участия Т-клеток, но только в отношении поливалентных антигенов, спаривающих иммуноглобулиновые рецепторы (капсульные бактериальные полисахариды, некоторые антигены капсидов вирусов), причем

ответ ограничивается IgM и происходит относительно быстро (1-2 дня) при низкой интенсивности, особенно у маленьких детей. Для полномасштабного (хотя и более медленного) ответа с изотипическим переключением классов иммуноглобулинов, а также для аффинного созревания – отбора в ходе ответа, ведущего к генерации высокоаффинных антител – необходимо участие Т-хелперов, что возможно только у антигенов, имеющих белковую составляющую. Взаимодействие В- и Т-клеток требует от них в лимфоидных органах сложной «хореографии», направляемой хемокиновыми взаимодействиями. Т-клетки после взаимодействия с дендритными клетками, несущими антиген, и В-клетки, распознавшие антиген в фолликулах лимфоузлов, мигрируют затем навстречу друг другу в Т-клеточную зону лимфоузла, где экстрафолликулярно происходит их начальное взаимодействие (экспрессия Т-хелперами CD40L, его связывание с В-лимфоцитарным CD40, активация, пролиферация и дифференцировка В-клеток под действием секретируемых экстрафолликулярными Т-хелперами цитокинов). Формируется ранний внефолликулярный очаг активации В-клеток с короткоживущими плазмочитами. Затем часть возвращающихся В- и Т-клеток мигрирует в лимфоидный фолликул, где во взаимодействии с описанными выше Tfh-хелперами происходит формирование зародышевых центров, возникают все новые плазмочиты, выделяются долгоживущие В-клетки памяти, путем соматического мутирования и отбора происходит аффинное созревание и ведется изотипическое переключение классов антител. Для всех этих процессов важнейшим служит влияние Tfh-клеток, а для гипермутирования и аффинного созревания, а также изотипического переключения – индукция в В-клетках фермента активационно-индуцируемой цитидиндезаминазы (AID) [36]. При отборе на аффинность производимых антител выживают при цитокиновом подкреплении именно те В-клоны, которые своим поверхностным иммуноглобулиновым рецептором способны наиболее аффинно фиксировать антиген, представленный фолликулярными интердигитирующими дендритными клетками и презентовать его фолликулярным Т-хелперам. В этом аспекте, как и в ряде других, полностью оправдывается ранняя идея И.И. Мечникова (1892) о решающей роли «внутренней борьбы за существование» между клетками одного организма для работы иммунной системы [38]. К сожалению, пока не разработаны эффективные методы определения у человека Tfh-клеток, дирижирующих процессами в зародышевых центрах. Процессы в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов потен-

циально должны быть объектом медицинских воздействий — как для их усиления с целью более эффективных вакцинаций, так и в контексте возможной связи с гиперпродукцией аутоантител при аутоиммунной патологии.

В ходе иммунного ответа титры антител в плазме крови нарастают, но ни в лимфоузлах, ни и селезенке не обнаруживаются плазмциты. Антитела производят плазматические клетки, мигрировавшие в костный мозг и ткани слизистых оболочек. Они могут там долго существовать, поддерживая гуморальный иммунитет.

В-клетки и плазмциты становятся в современной трансляционной медицине объектами лечебных воздействий. К ним относятся антитела к CD20, направленные против В-лимфоцитов, антагонисты активатора В-клеток BAFF, проходят клинические испытания антитела против CD40 и CD40L, предложен иммунный ингибитор протеасом, в ряде случаев при аутоиммунной патологии применяют плазмаферез.

Наибольший интерес у участников конгресса по аутоиммунитету, конечно, вызвала лекция А.К. Аббаса об ауто толерантности, регуляторных Т-клетках и ингибиторных рецепторах Т-лимфоцитов. Он охарактеризовал современные представления как о центральной толерантности, достигаемой при распознавании незрелыми лимфоидными клетками собственных антигенов, так и о толерантности периферической, заключающейся в торможении активности собственных зрелых аутореактивных лимфоцитов.

Как известно, центральная толерантность основывается на том, что, распознавая в тимусе собственные антигены, Т-лимфоциты или гибнут, или дифференцируются в Т-регуляторы. Для обеспечения этого, помимо убиквитарных и циркулирующих в крови аутоантигенов, тимус экспрессирует в минорных количествах в эпителиоцитах мозгового вещества ряд аутоантигенов периферических тканей с помощью специального, так называемого AIRE-зависимого механизма. Его открытие связано с изучением патофизиологии аутоиммунного полиэндокринного синдрома I типа (синдром Уитэйкер—Торпа—Хэндли). Носители этого синдрома имеют дефект гена AIRE, у них нарушено формирование центральной толерантности, и имеются аутоиммунные поражения различных эндокринных клеток, а также эктодермальная дистрофия и кандидоз. У нокаутных мышей без гена AIRE формируется аутоиммунное поражение ряда эндокринных органов и сетчатки. AIRE кодирует транскрипционный фактор, переключающий экспрессию ряда белков, которые свойственны нетимическим клеткам, в основном нейроэндокринным. Минорная

экспрессия этих генов нужна для негативной селекции Т-клонов и продукции соответствующих клонов Т-регуляторов. Важным новым аспектом проблемы ауто толерантности служит то обстоятельство, что Т-клетки располагают тормозными рецепторами. Физиологическая функция этих рецепторов — сдерживание аутореактивных иммунных ответов. Ряд вирусов (гепатита С, ВИЧ-инфекции), а также опухолевые клоны при онкологических заболеваниях влияют на эти рецепторы для подавления противоопухолевой или противовирусной иммунореактивности. Эти рецепторы и их лиганды на клетках принадлежат к семейству В7-CD28. Взаимодействие тормозного лиганда В7-2 (CD86) на поверхности клеток с узнающими его рецепторами CD28 и CTLA-4 на Т-клетках опосредует торможение ранних иммунных ответов в лимфоидных органах и супрессорную функцию Т-регуляторов. Взаимодействия лигандов PD-L1/PD-L2 (синонимы: В7-Н1/В7-DC или CD274/CD273) с их Т-лимфоцитарным рецептором PD-1 опосредуют торможение эффекторных Т-лимфоцитов в периферических тканях. CTLA-4 и CD28 являются рецепторами реципрокными по эффектам. При этом первый за счет более высокой аффинности к одним и тем же лигандам способен блокировать взаимодействие CD28 с такими лигандами и прерывать процесс костимуляции, предупреждая выраженный иммунный ответ. При наследственных дефектах первого наступают лимфопролиферативные и полиорганные воспалительные нарушения. Экспрессия тормозного регулятора CTLA-4 приводит к терминации ответа Т-клона, который его экспрессировал, а если это клон Т-регуляторов, то экспрессия им CTLA-4 позволяет этому клону осуществить подавление ответа другого Т-клона на антиген, представленный антигенпредставляющей клеткой и распознанный последним. Как полагают в настоящее время, Т-клоны «выбирают», экспрессией какого именно рецептора — стимуляторного или ингибиторного — ответить на презентуемый антиген на основании простого уровня экспрессии костимуляторного лиганда В7. Если антигенпредставляющая клетка экспрессирует много В7 (например, в условиях антигенной агрессии, тканевого повреждения), в ответ экспрессируется относительно низкоаффинный стимуляторный CD28. В случае отсутствия опасности и деструкции антигенпредставляющие элементы экспрессируют мало В7, что заставляет Т-клоны экспрессировать его высокоаффинный рецептор CTLA-4, для поддержания термодинамического равновесия, а последний служит тормозом иммунного ответа! При этом совершенно не нужно ни «помнить всех своих наперечет», ни «знать заранее в лицо всех будущих

врагов». Таким образом, развитие естественнонаучных основ иммунологии дезавуирует те ранние мифологемы, которые вызвали столько споров и недоумения на начальных этапах развития этой дисциплины.

Другой тормозной рецептор Т-клеток – PD-1 – распознает широко распространенные в организме лиганды PD-L1/L2, а его мутации также вызывают аутоиммунные поражения, хотя и менее тяжелые, чем при выпадении функций CTLA-4. Его функция – дефосфорилирование и дезактивация с помощью фосфатазы фосфорилированных и активированных звеньев пострецепторной передачи сигнала от активирующего рецептора CD28. Вероятно, эта функция наиболее важна при хронической антигенной стимуляции, возможно, что при патологии именно с этим рецептором связано снижение иммунного ответа в течение хронических инфекций или опухолевых заболеваний. В противоположность тормозным сигналам от CTLA-4, которые более активно действуют на Т-хелперы, ингибирующее влияние от PD-1 сильнее сказывается на Т-эффекторах. Завершающая часть данной лекции А.К. Аббаса была посвящена Т-регуляторам, количество информации о которых в последние годы лавинообразно нарастало. Это и понятно: аутоиммунологов волнуют перспективы терапевтических воздействий с целью замещения или активации супрессорных функций Трег при аутоиммунных недугах.

Считается твердо доказанным, что эти клетки могут дифференцироваться после контакта с собственными антигенами под управлением транскрипционного фактора FoxP3, экспрессия которого запускается деметилированием некодирующей промотерной последовательности CNS2; располагают маркерами CD4 и CD25 (высокоаффинным рецептором IL-2, причем последнего цитокина они сами не образуют, хотя он нужен для их выживания); а CTLA-4 необходим для реализации их супрессорных функций. Известно, что мутация FoxP3 лежит в основе развития IPЕХ-синдрома у человека, характеризующегося мультисистемными аутоиммунными поражениями. У нокаутных по гену FoxP3 мышей введение полноценных Т-регуляторов облегчает подобные нарушения, но в отношении патогенетической роли дефектов Т-регуляторов и/или ответа на их воздействия при аутоиммунной патологии человека данные пока неполны и противоречивы. Одна из причин этого – несовершенство имеющихся методов определения функций Трег, которые не учитывают их главного эффекта – понижающего влияния на экспрессию В7 антигенпредставляющими клетками. Помимо этого способа снижения костимулятор-

ной активности при взаимодействии последних с Т-лимфоцитами, тормозящего CD28-зависимые эффекты, Трег могут оказывать супрессорные воздействия еще несколькими путями: через продукцию IL-10 и других тормозных цитокинов (что особенно важно в регуляции местного иммунитета слизистых), через элиминацию захватываемого IL-2 и т.п. В настоящее время до стадии клинических испытаний доведены попытки использовать наработанные *ex vivo* аутологичные Трег с целью терапии аутоиммунных заболеваний (в частности, инсулинозависимого сахарного диабета 1-го типа), а также для противодействия отторжению трансплантата. Хотя эти исследования свидетельствовали в пользу безопасности метода, убедительных данных об его эффективности у человека пока недостаточно, ибо эффекты индивидуально весьма разнятся. Помимо применения самих Трег, делаются попытки стимулировать их дифференцировку введением антигенов без адъювантов и/или цитокинами. А.К. Аббас привлек внимание аудитории к двум новейшим аспектам представлений о Трег. Во-первых, существует эволюционная связь между появлением у млекопитающих периферических Трег и возникновением плацентации. Отцовские антигены семиаллогенного плода индуцируют долгоживущие материнские Трег. Их утрата у мышей в эксперименте приводит к рассасыванию плода. Возможно, дефекты функции Трег лежат в основе некоторых форм невынашивания и у человека, хотя это пока не доказано. Всеобщее внимание привлекли очень интересные данные, ставящие под сомнение традиционную версию о роли и эффектах IL-2. Сложившиеся представления об IL-2 трактуют этот цитокин исключительно как иммуностимулирующий фактор для Т-клеток, несущий функцию ростового фактора, а для В-лимфоцитов и естественных киллеров – по крайней мере, стимулятора. Именно в этом качестве он и его аналоги (например, отечественный ронколейкин) и нашли применение в практической медицине, в том числе в нашей стране [40]. Но, как кратко выразился А.К. Аббас, по новейшим данным, «С IL-2 все не так просто...». Оказалось, что у мышей, нокаутных по гену самого IL-2 либо любой из цепей его рецептора, не развивается теоретически ожидаемого иммунодефицита. Напротив, имеют место аутоиммунные и лимфопролиферативные нарушения! В частности, аутоиммунный процесс у таких мышей поражает головной мозг, в особенности септо-гиппокампулярную область [31, 41, 42].

Следовательно, роль данного цитокина в иммунной системе двоякая. Не дублируется другими регуляторами присущая IL-2 функция супрессорного контроля за иммунными ответами,

поскольку он необходим для появления Treg. Практика его применения как иммуностимулятора нуждается в этой связи в переосмыслении. Похоже, что малые дозы данного цитокина могут использоваться для преимущественной связи с его высокоаффинным, то есть присущим Treg, рецептором. Возможно, удастся видоизменить молекулу рекомбинантного IL-2 так, чтобы она связывалась только с CD25. Тогда клиническая иммунология получит новое средство подавления аутоиммунитета.

В заключительной лекции А.К. Аббас остановился на вопросах онкоиммунологии. Со времен, когда в начале минувшего века П. Эрлих впервые гипотетически поставил вопрос о существовании иммунного надзора над опухолевым ростом, а Н.Н. Финогенов получил первые патоморфологические свидетельства того, что лимфоидная инфильтрация действительно может задерживать рост опухолей [9], данная отрасль иммунологии прошла большой и противоречивый путь. А.К. Аббас главным образом коснулся современных методов иммунотерапии в онкологии и их побочных эффектов. Хотя на сегодня несомненно, что иммунная система отвечает на антигены опухолевых клеток и участвует в иммунном надзоре за ними, неоплазии свойственно изменять эффекты действия клеток иммунной системы в свою пользу. Поэтому в ряде случаев иммунный ответ на опухоли приводит к развитию толерантности, а некоторые иммунные реакции даже способствуют опухолевому росту. А.К. Аббас в историческом ключе обрисовал эволюцию идей в области иммунотерапии рака, отметив ряд вех, в основном остановившись на прорывных достижениях недавнего периода [43]. Были упомянуты классические описания Р. Вирховым круглоклеточной инфильтрации опухолей (1863), лечение опухолей «токсиком Кули» (1898), применение вакцины БЦЖ в терапии рака мочевого пузыря (1976), использование в онкотерапии IL-2 (1983), адаптивная клеточная терапия рака (1985), давшая начало его лечению Т-клетками (2002), открытие и генетический анализ (на примере меланомы) опухолевых антигенов, распознаваемых Т-клетками у человека (1991-94) [45], появление вакцины против папилломавирусов (2009), введение в клиническую практику дендритоклеточной вакцины от рака простаты (2010), моноклональных антител против CTLA-4 (2011) и против PD-1 (2014) и, наконец, разработка лечения лейкоза с помощью CAR-T-клеток – Т-лимфоцитов с химерными искусственно сконструированными антигенными рецепторами (после 2014 г.) – вплоть до ее внедрения в практику (2017). Особенное внимание он уделил онкотерапевтическим подходам с применением Т-клеток. Поскольку

опухолеспецифические Т-клетки в кровотоке обнаруживаются редко, целесообразно внести в аутологичные Т-клетки опухолеспецифический антигенный рецептор и наработать этот клон *ex vivo*. Но какой рецептор вводить и как обеспечить его экспрессию? Эти задачи и решаются технологией CAR-T [47]. В Т-клетки индивида вводится химерный рецептор, содержащий распознающий фрагмент от противоопухолевого моноклонального антитела, соединительный участок, трансмембранный фрагмент, один (в CAR-T второго поколения) или два (в CAR-T третьего поколения) костимуляторных домена и сигнальный домен Т-клеточного рецептора CD3 $\xi$  [22]. Первые результаты такой терапии оказались многообещающими при некоторых формах лейкоза [29]. Но пока не удалось эффективно подействовать на солидные опухоли. Технически трудоемкий и высокотехнологичный метод очень дорог. Выявились проблемы истощения пула введенных Т-клеток и возникновения резистентности из-за утраты неопластическими элементами антигена-мишени химерных рецепторов; но главное – из-за одновременной активации множества Т-клеток побочным результатом может быть избыточное системное действие цитокинов («цитокиновый шторм»), что проявляется не только гиперпиретической лихорадкой и крайне выраженным острофазовым ответом, но в ряде случаев симптомами недостаточности кровообращения и полиорганной недостаточности в связи с развитием от системного действия медиаторов воспаления опасного для жизни токсического шока. Для борьбы с этим синдромом есть успешный опыт применения антител к рецепторам IL-6, хотя и не все его проявления к такой терапии чувствительны, ибо не один этот интерлейкин принимает участие в шокогенном системном действии воспалительных аутокинов, – как следствие, например, поражение мозга таким лечением не предотвращается.

Многообещающие перспективы и новые проблемы онкоиммунотерапии связаны не только с инструментами клеточного, но и гуморального иммунитета. Блокирование описанных выше тормозных рецепторов Т-лимфоцитов с помощью антител и их аналогов растормаживает иммунные ответы против опухолей, но также и повышает уровень аутореактивности вплоть до аутоиммунных осложнений. Впечатляющие результаты получены в онкологии при лечении ингибиторами CTLA-4 и, в особенности, анти-PD-1. Если первые работают на стадии активации прайминга, то вторые доказывают возможность реактивации подавленных ответов Т-эффекторов. Сравнивая методы лечения ингибиторами тормозных рецепторов и противоопухолевыми вакцинами,

А.К. Аббас отметил, что вакцины, поскольку в данном случае большинство из них терапевтические, а не профилактические, действуют уже на фоне запущенных неопластическими клетками механизмов ослабления и извращения противоопухолевых ответов, в то время как лечение ингибиторами тормозных лимфоцитарных рецепторов как раз и направлено против индуцируемой опухолью толеризации, что потенциально сулит преимущества. Однако аутоиммунные осложнения такой терапии представляют существенную, в ряде случаев тяжелую проблему. Они могут развиваться при терапии ингибиторами CTLA-4, по клинической картине бывают разнообразны: артриты, миокардит, колит, сахарный диабет 1 типа. Весьма часто индуцируется аутоиммунный тиреоидит, бывает аутоиммунный адреналит, и очень типично аутоиммунное поражение гипофиза, клетки которого и в норме экспрессируют, подобно Т-лимфоцитам, антиген CTLA-4. В дискуссии по этим вопросам одним из авторов данной статьи (ЛПЧ) было высказано предположение, что ингибиторы тормозных рецепторов Т-лимфоцитов могут оказаться особенно эффективны при терапии опухолей гипофиза, чего, однако, пока никто не проверял.

В специальной части Первой Академии аутоиммунитета Аннегрет Кун из Германии осветила проблемы аутоиммунных дерматологических заболеваний, в основном кожных форм красной волчанки, а также новых методов их лечения и согласованных критериев ремиссии [34]. В лекции Наоми Шлезинджер (США) речь шла о связях между кристаллическими артритом и аутоиммунным поражением суставов [45]. Выступление

Марии Куадрадо (Великобритания) касалось оптимизации применения стероидной терапии при системной красной волчанке и других ревматологических заболеваниях с целью уменьшения побочных эффектов [46]. О стратегии прицельной терапии системной красной волчанки (“*treat-to-target*”) шла речь в лекции итальянского ревматолога Андреа Дориа [25]. И, наконец, о новых аспектах иммунобиотерапии и иммуногистохимической диагностики гигантоклеточного артериита рассказал другой итальянский специалист – Карло Сальварани [52]. Вторая академия аутоиммунитета, где был полностью повторен с учетом первого опыта авторский лекционный курс профессора Абула К. Аббаса и проведены лекции других ведущих ученых и клиницистов из России и ряда зарубежных стран, прошла 21-23 сентября 2018 г. в Санкт-Петербургском государственном университете, в Актовом зале его исторического «Здания 12-ти коллегий». Для российских студентов-медиков и всех обучающихся в СПбГУ регистрация и участие в ней были безвозмездны. Для российских дипломированных специалистов и для специалистов из стран СНГ и стран с низким доходом действовали льготные условия регистрации. Ознакомиться с программой и условиями участия, а также зарегистрироваться можно было по ссылке [53]. Приглашаем всех читателей журнала «Медицинская иммунология» на Третью Академию аутоиммунитета во Флоренцию 13-14 марта 2019 г.

*Все авторы внесли равный вклад в написание текста данной работы и заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Список литературы / References

1. Вагад А., Шенфельд И. Новые факторы, оркеструющие мозаику аутоиммунитета – 2017 // Клиническая патофизиология, 2016. Т. 22, № 4. С. 3-5. [Vatad A. Shoenfeld I. New factors, which orchestrate the mosaic of autoimmunity – 2017. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology*, 2016, Vol. 22, no. 4, pp. 3-5. (In Russ.)]
2. Зайчик А.Ш. Изменения специфических клеточных функций под влиянием антител // Цитология, 1978. Т. 20, № 9. С. 1070-1074. [Zaychik A.Sh. Change in the specific functions of cells under the influence of antibodies. *Tsitologiya = Cytology*, 1978, Vol. 20, no. 9, pp. 1070-1074. (In Russ.)]
3. Корнева Е.А. Основные этапы и тенденции развития иммунофизиологии (к 20-летию основания Международного научного общества по нейроиммуномодуляции) // Медицина. XXI век, 2007. № 6. С. 16-23. [Korneva E.A. Main stages and development trends of Immunophysiology (on the 20<sup>th</sup> anniversary of the foundation of The International Society on Neuroimmunomodulation). *Meditina. XXI vek = Medicine. XXI Century*, 2007, no. 6., pp. 16-23. (In Russ.)]
4. Корнева Е.А., Хай Л.М. О влиянии раздражения различных структур промежуточного мозга на протекание иммунологических реакций // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова, 1967. Т. 53, № 1. С. 42-47. [Korneva E.A., Khay L.M. On the effect of stimulation of various structures of the Diencephalon on the course of immunological reactions. *Fiziologicheskiy zhurnal SSSR im. I.M. Sechenova = I. Sechenov Physiological Journal of the USSR*, 1967, Vol. 53, no. 1, pp. 42-47. (In Russ.)]
5. Поземковска М., Чурилов Л.П. Илья Ильич Мечников и всемирное значение его наследия // Клиническая патофизиология, 2016. Т. 22, № 3. С. 3-28. [Pozemkovska M., Churilov L.P. I.I. Metchnikov and global importance of his legacy. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology*, 2016, Vol. 22, no. 3, pp. 3-28. (In Russ.)]

6. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: Элби-СПб, 2017. 416 с. [Guide in autoimmune diseases for general medical practice. Ed. Shoenfeld Y., Meroni P.L., Churilov L.P.]. St. Petersburg: Elbi-SPb., 2017. 416 p.
7. Сахаров Г.П. Проблема цитотоксикотерапии в эндокринологии // Проблемы эндокринологии, 1931. Т. 3. С. 291-293. [Sakharov G.P. Problem of cytotoxin therapy in endocrinology. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 1931, Vol. 3, pp. 291-293. (In Russ.)]
8. Сахно Л.В., Тихонова М.А., Останин А.А., Никонов С.Д., Жданов О.А., Черных Е.Р. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных легочным туберкулезом // Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006. Т. 1. С. 48-51. [Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Nikonov S.D., Zhdanov O.A., Chernykh E.R. Interleukin-2 in the correction of T cell anergy in patients with pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh = Problems of Tuberculosis and Lung Diseases*, 2006, Vol. 1, pp. 48-51. (In Russ.)]
9. Ковалев А.В., Коровин А.Е., Чурилов Л.П., Сысоев А.Е., Шевченко В.А. Военный врач Николай Николаевич Финогенов – провозвестник онкоиммунологии // Клиническая патофизиология, 2017. Т. 23, № 3. С. 107-116. [Kovalev A.V., Korovin A.E., Churilov L.P., Sysoev A.E., Shevchenko V.A. Military doctor Nikolai Nikolaevich Finogenov – harbinger of oncomimunology. *Klinicheskaya patofiziologiya = Clinical Pathophysiology*, 2017, Vol. 23, no. 3, pp. 107-116. (In Russ.)]
10. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Basic Immunology. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier: Amsterdam a.e., 2016. 352 p.
11. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9<sup>th</sup> ed. Elsevier: Amsterdam a.e., 2017. 608 p.
12. Agmon-Levin N., Blank M., Zandman-Goddard G., Orbach H., Meroni P.L., Tincani A., Doria A., Cervera R., Miesbach W., Stojanovich L., Barak V., Porat-Katz B.S., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol. 70, no. 1, pp. 145-150.
13. Agmon-Levin N., Lian Z., Shoenfeld Y. Explosion of autoimmune diseases and the mosaic of old and novel factors. *Cell. Mol. Immunol.*, 2011, Vol. 8, pp. 189-192.
14. Agmon-Levin N., Paz Z., Israeli E., Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009, Vol. 5, pp. 648-652.
15. Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch. Dermatol. Res.*, 2008, Vol. 301, no. 1, pp. 57-64.
16. Akilesh S., Christianson G.J., Roopenian D.C., Shaw A.S. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no.7, pp. 4580-4588.
17. Alarcon-Segovia D., Ruiz-Arguelles A., Fishbein E. Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc receptors. *Nature*, 1978, Vol. 271, no. 5640, pp. 67-69.
18. Arnson Y., Amital H., Agmon-Levin N., Alon D., Sánchez-Castañón M., López-Hoyos M., Matucci-Cerinic M., Szücs G., Shapira Y., Szekanecz Z., Shoenfeld Y. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun. Rev.*, 2011, Vol. 10, pp. 490-494.
19. Bassi N., Ghirardello A., Blank M., Zampieri S., Sarzi-Puttini P., Mantovani A., Shoenfeld Y., Doria A. IgG anti-pentraxin 3 antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69, pp. 1704-1710.
20. Boon T. Toward a genetic analysis of tumor rejection antigens. *Adv. Cancer Res.*, 1992, Vol. 58, pp. 177-210.
21. Bryant V.L., Ma C.S., Avery D.T., Li Y., Good K.L., Corcoran L.M., de Waal Malefyt R., Tangye S.G. Cytokine-mediated regulation of human B cell differentiation into Ig-secreting cells: predominant role of IL-21 produced by CXCR5<sup>+</sup> T follicular helper cells. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 12, pp. 8180-8190.
22. Ciccica F., Ferrante A., Guggino G., Cavazza A., Salvarani C., Rizzo A. CD3 immunohistochemistry is helpful in the diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, Vol. 57, no. 8, pp. 1377-1380.
23. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2011, Vol. 11, pp. 84-87.
24. da Costa R., Szyper-Kravitz M., Szekanecz Z., Csépany T., Dankó K., Shapira Y., Zandman-Goddard G., Orbach H., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Ferritin and prolactin levels in multiple sclerosis. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2011, Vol. 13, no. 2, pp. 91-95.
25. Doria A., Cervera R., Gatto M., Chehab G., Schneider M. The new targeted therapy in systemic lupus erythematosus: Is the glass half-full or half-empty? *Autoimmun. Rev.*, 2017, Vol. 11, pp. 1119-1124.
26. Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1909, Vol. 5, no. 1, pp. 273-290.
27. Ehrlich P., Morgenroth J. Über Haemolisine. V. Fünfte Mitteilung. *Berl. Klin. Wschr.*, 1900, Vol. 37, pp. 453-458.
28. Fuchs E.J., Matzinger P. Is cancer dangerous for immune system? *Semin. Immunol.*, 1996, Vol. 8, no. 5, pp. 271-280.
29. Gill S., June C.H. Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies. *Immunol. Rev.*, 2015, Vol. 263, no. 1, pp. 68-89.
30. Harari M., Dramsdahl E., Shany S., Baumfeld Y., Ingber A., Novack V., Sukenik S. Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climatotherapy. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2011, Vol. 13, pp. 212-215.



31. Huang Z., Dauer D.J., Ha G.K., Lewis M.H., Petitto J.M. Interleukin-2 deficiency-induced T cell autoimmunity in the mouse brain. *Neurosci. Lett.*, 2009, Vol. 463, no. 1, pp. 44-48.
32. Iobagiu C., Magyar A., Nogueira L., Cornillet M., Sebbag M., Arnaud J., Hudecz F., Serre G. The antigen specificity of the rheumatoid arthritis-associated ACPA directed to citrullinated fibrin is very closely restricted. *J. Autoimmun.*, 2011, Vol. 37, pp. 263-272.
33. Kivity S., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity – friends or foes? *Trends Immunol.*, 2009, Vol. 30, pp. 409-414.
34. Kuhn A., Wenzel J., Bijl M. Lupus erythematosus revisited. *Semin. Immunopathol.*, 2016, Vol. 38, no. 1, pp. 97-112.
35. Leung P.S., Shu S.A., Kenny T.P., Wu P., Tao M. Development and validation of gene therapies in autoimmune diseases: Epidemiology to animal models. *Autoimmun. Rev.*, 2010, Vol. 9, pp. A400-A405.
36. Liu X., Meng F.L. Generation of genomic alteration from cytidine deamination. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, Vol. 1044, pp. 49-64.
37. Lleo A., Invernizzi P., Gao B., Podda M., Gershwin M.E. Definition of human autoimmunity – autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.*, 2010, Vol. 9, pp. A259-A266.
38. Metchnikoff E. La lutte pour l'existence entre les diverses parties de l'organisme. *Rev. Sci.*, 1892, Vol. 11, p. 324.
39. Murphy T.L., Grajales-Reyes G.E., Wu X., Tussiwand R., Briseño C.G., Iwata A., Kretzer N.M., Durai V., Murphy K.M. Transcriptional control of dendritic cell development. *Annu. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 34, pp. 93-119.
40. Petitto J.M., Meola D., Huang Z. Interleukin-2 and the brain: dissecting central versus peripheral contributions using unique mouse models. *Methods Mol. Biol.*, 2012, Vol. 934, pp. 301-311.
41. Powell J.J., Faria N., Thomas-McKay E., Pele L.C. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract. *J. Autoimmun.*, 2010, Vol. 34, pp. 226-233.
42. Praprotnik S., Agmon-Levin N., Porat-Katz B.S., Blank M., Meroni P.L., Cervera R., Miesbach W., Stojanovich L., Szyper-Kravitz M., Rozman B., Tomsic M., Shoenfeld Y. Prolactin's role in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus*, 2010, Vol. 19, pp. 1515-1519.
43. Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, 2015, Vol. 348, no. 6230, pp. 62-68.
44. Rubtsov A.V., Rubtsova K., Kappler J.W., Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2010, Vol. 9, pp. 494-498.
45. Schlesinger N. Crystal arthritis: New recommendations highlight the need for more research. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2016, Vol. 12, no. 11, pp. 628-630.
46. Sciascia S., Mompean E., Radin M., Roccatello D., Cuadrado M.J. Rate of adverse effects of medium- to high-dose glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review of randomized control trials. *Clin. Drug Investig.*, 2017, Vol. 37, no. 6, pp. 519-524.
47. Selmi C., Tsuneyama K. Nutrition, geoepidemiology, and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.*, 2010, Vol. 9, pp. A267-270.
48. Shen L., Matsunami Y., Quan N., Kobayashi K., Matsuura E., Oguma K. *In vivo* oxidation, platelet activation and simultaneous occurrence of natural immunity in atherosclerosis-prone mice. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2011, Vol. 13, pp. 278-283.
49. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. «ASIA» – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.*, 2011, Vol. 36, pp. 4-8.
50. Wu H.-J., Ivanov I.I., Darce J., Hattori K., Shima T., Umesaki Y., Littman D.R., Benoist C., Mathis D. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*, 2010, Vol. 32, no. 6, pp. 815-827.
51. Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology*, 2008, Vol. 15, no. 3, pp. 191-207.
52. 11<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://autoimmunity.kenes.com/2018/Pages/Interactive-programm.aspx>. Дата обращения: 26.06.2018. [11<sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity [Electronic resource]. Access mode: <https://autoimmunity.kenes.com/2018/Pages/Interactive-programm.aspx>. 26.06.2018].
53. 2<sup>nd</sup> Academy of Autoimmunity [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://events.spbu.ru/events/autoimmunity2018?lang=Ru>. Дата обращения: 04.07.2018. [2<sup>nd</sup> Academy of Autoimmunity [Electronic resource]. Access mode: <https://events.spbu.ru/events/autoimmunity2018?lang=Ru>. 04.07.2018].

**Авторы:**

**Корнева Е.А.** — д.м.н., академик РАН, профессор кафедры патологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный научный сотрудник — научный консультант отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Петяева А.В.** — лаборант-исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета, студентка 5 курса ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Федоткина Т.В.** — к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; доцент кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Чурилов Л.П.** — к.м.н., доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корр. Международной академии наук высшей школы, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, заместитель руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии», Санкт-Петербург, Россия

**Шенфельд И.** — доктор медицины, профессор, магистр клинических исследований, почетный член Лондонского королевского колледжа врачей, основатель и руководитель Центра аутоиммунных заболеваний имени П. Заблудовича в Медицинском центре имени Х. Шебы (Тель-Хашомер, Рамат-Ган), аффилированном с Саклеровским медицинским факультетом Университета Тель-Авива; исполняющий обязанности заведующего кафедрой изучения аутоиммунных болезней имени Лауры Шварц-Кипп на Саклеровском медицинском факультете Университета Тель-Авива, Тель-Авив, Израиль; главный научный сотрудник, руководитель лаборатории мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**Authors:**

**Korneva E.A.**, M.D., D.Sci. (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Pathology, Medical Faculty, St. Petersburg State University; Chief Research Associate — Scientific Advisor, Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Petyaeva A.V.**, Laboratory Assistant-Researcher, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, 5<sup>th</sup> year Student, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

**Fedotkina T.V.**, PhD (Biology), Associate Professor, Senior Research Associate, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University; Associate Professor, Prof. A. Knorre Department of Histology and Embryology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Churilov L.P.**, M.D., PhD (Medicine), Associate Professor, Full Member, International Academy of Sciences (Health and Ecology), Corresponding Member, International Higher School Academy of Sciences, Head, Pathology Department, Faculty of Medicine, Deputy-Chief, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University; Leading Research Associate, St. Petersburg Research Institute of Phthysiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

**Shoenfeld Y.**, M.D., F.R.C.P. (Hon.), Ma. A. C. R., Professor, Founder and Head, Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases at Chaim Sheba Medical Center, Tel HaShomer, Ramat Gan; Incumbent, Laura Schwarz-Kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; Chief Research Associate and Head, Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 19.07.2018  
Принята к печати 19.09.2018

Received 19.07.2018  
Accepted 19.09.2018