

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113

# Молекулярные механизмы инициирования и модуляции аутоиммунного процесса микроорганизмами

Е.П. Киселева<sup>1</sup>, К.И. Михайлопуло<sup>1</sup>, Г.И. Новик<sup>2</sup>, Н.Ф. Сорока<sup>3</sup><sup>1</sup>ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», Республика Беларусь, Минск<sup>2</sup>ГНУ «Институт микробиологии НАН Беларуси», Республика Беларусь, Минск<sup>3</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск

Инфекционные агенты являются наиболее известными экологическими факторами, провоцирующими и модулирующими аутоиммунные заболевания. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этого явления, включают молекулярную мимикрию, распространение эпитопов и обеспечение доступности криптических эпитопов аутоантигенов, активацию в присутствии свидетеля, эффект адъюванта, поликлональную активацию В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов бактериальными суперантигенами. Непатогенные микроорганизмы и инфекционные агенты могут также защищать людей от аутоиммунных заболеваний посредством активации регуляторных Т-лимфоцитов и смещения равновесия между Т-лимфоцитами-хелперами классов 1 и 2 в пользу последних. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси».

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания, молекулярная мимикрия, распространение эпитопов, доступность криптических эпитопов, эффект адъюванта, суперантигены

Киселева Е.П. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 99–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113

## Molecular mechanisms of induction and acceleration of autoimmunity by microorganisms

E.P. Kiseleva<sup>1</sup>, K.I. Mikhailopulo<sup>1</sup>, G.I. Novik<sup>2</sup>, N.F. Soroka<sup>3</sup><sup>1</sup>Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus, Minsk<sup>2</sup>Institute of Microbiology, National Academy of Sciences of Belarus, Republic of Belarus, Minsk<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, Minsk

Infectious agents are well-known ecological factors inducing/accelerating human autoimmune diseases. Host infection by a pathogen can lead to autoimmunity via multiple mechanisms: molecular mimicry; epitope spreading and presentation of cryptic epitopes of self-antigen owing to lysis of self-tissue by persisting pathogen or immune cells; bystander activation, adjuvant effect of pathogens as a result of non-specific activation of immune system; polyclonal activation of B-cells by chronic infection; activation of T-cells by bacterial superantigens. Infectious agents and nonpathogenic microorganisms can also protect from autoimmune diseases via activation of regulatory T-cells and displacement of balance between two classes of T helper cells in favor of Th2. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus.

**Key words:** autoimmune diseases, molecular mimicry, epitope distribution, availability of cryptic epitopes, adjuvant effect, superantigens

Kiseleva E.P., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 99–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113

**А**утоиммунные заболевания (АЗ) – класс разнородных по клиническим проявлениям хронических заболеваний, развивающихся в результате патологического иммунного ответа на компоненты собственных клеток и тканей (ауто-антигены, ААГ). В современном мире АЗ являются третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности после болезней сердца и онкологических заболеваний [1]. Известно более 80 АЗ [2]. Выяснение пусковых факторов и модуляторов аутоиммунного процесса, а также молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза АЗ, позволяет дать рекомендации по профилактике этих заболеваний и создать фармацевтические средства направленного действия, необходимые для лечения АЗ.

Общепринятой является гипотеза о том, что АЗ возникают только у лиц, имеющих генетическую предрасположенность к этим патологиям. Главным генетическим фактором, предрасполагающим к развитию АЗ, являются определенные аллели генов из системы человеческих лейкоцитарных антигенов (human leucocyte antigens, HLA) или главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) человека; доказан вклад и других генов [3–7]. Окружающая среда может быть как инициатором (пусковым фактором), так и модулятором ранее возникших АЗ. Наиболее доказанными экологическими факторами, индуцирующими АЗ или модулирующими его симптомы, являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии, грибы и

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 01.09.2020  
Принята к печати 02.02.2021

### Контактная информация:

Киселева Елена Павловна,  
ГНУ Институт биоорганической химии НАН Беларуси  
Адрес: Республика Беларусь, 220141, Минск, ул. Академика В.Ф. Купровича, 5, корп. 2  
E-mail: epkiseleva@yandex.by

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 01.09.2020

Accepted 02.02.2021

### Correspondence:

Elena P. Kiseleva,  
Institute of Bioorganic Chemistry,  
National Academy of Sciences of Belarus  
Address: 5/2 Academician V.F. Kuprevich St., Minsk 220141, Republic of Belarus  
E-mail: a.sveshnikova@physics.msu.ru

простейшие). Почти каждое изученное АЗ так или иначе связано с одним или несколькими инфекционными агентами [1].

**Цель работы:** повести анализ и систематизацию данных современной научной литературы, посвященной проблеме выяснения молекулярных механизмов, лежащих в основе провокации и модуляции АЗ человека микроорганизмами.

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси».

### **Патогенные микроорганизмы как фактор, провоцирующий и модулирующий аутоиммунные заболевания**

Существует несколько механизмов, посредством которых патогены могут инициировать или, что более вероятно, модулировать АЗ. Универсальная классификация этих механизмов отсутствует. Наиболее часто упоминаются и являются общепризнанными 4 механизма: молекулярная мимикрия, активация в присутствии свидетеля, распространение эпитопов и доступность криптических (тайных, ранее скрытых) эпитопов. Первый из упомянутых механизмов является антиген-специфическим, остальные – антиген-неспецифическими. Реже обсуждаются другие антиген-неспецифические механизмы, в частности механизм, известный как эффект адьюванта, и механизм активации иммунной системы бактериальными суперантигенами (САГ).

#### **Молекулярная мимикрия**

Молекулярную мимикрию принято считать самым вероятным механизмом, по которому микроорганизм вызывает АЗ [1]. Молекулярной основой этого механизма является наличие в составе микроорганизмов компонентов (биополимеров), содержащих антигенные детерминанты (эпитопы), идентичные или подобные (гомологичные) эпитопам ААГ человека [8]. Проникновение в организм такого инфекционного агента может привести к появлению CD8<sup>+</sup>-цитотоксических Т-лимфоцитов и синтезу антител, перекрестно реагирующих с ААГ человека (рисунки 1А) и, как следствие, вызывающих деструкцию ткани-мишени аутоиммунного процесса (рисунки 2). Концепция молекулярной мимикрии имеет более чем 35-летнюю историю, в ходе которой подверглась существенным изменениям благодаря современным компьютерным технологиям [9].

Следует отметить, что большинство ААГ человека являются белками. Наличие баз данных белков микроорганизмов и человека, а также соответствующих компьютерных программ делает очень простым обнаружение обладателей белков, являющихся гомологами ААГ человека, на основании результатов

сравнения аминокислотных последовательностей *in silico* (рисунки 1Б). К сожалению, широкое использование такого подхода поставило под сомнение саму идею провокации АЗ по механизму молекулярной мимикрии. Так, например, компьютерный анализ, проведенный с использованием базы данных генома человека и баз данных геномов 40 микроорганизмов (20 патогенных и 20 непатогенных) показал, что любой белок человека содержит пента- или гексапептид, гомологичный соответствующему пептиду белков микроорганизмов, используемых в данном исследовании [10]. Поиск гомологов на уровне гексапептидов был обусловлен тем, что с аутоантителами, как правило, взаимодействует детерминанта ААГ, включающая 6 аминокислот [11].

Оказалось, что только 104 белка человека (0,3% протеома) не содержат гомологов бактериальных гексапептидов [10]. Если практически любой инфекционный агент является носителем белка, гомологичного ААГ человека, могут ли быть инфекционные агенты фактором, провоцирующим АЗ, каждое из которых встречается в популяции человека с частотой примерно 1%?

Уже стало очевидным, что при поиске инфекционных агентов, являющихся носителями антигенов-миметиков, следует принимать во внимание тот факт, что антитела/аутоантитела взаимодействуют не только с линейными (последовательными), но и с конформационными (прерывистыми) эпитопами антигена/ААГ [12, 13], а пептиды с высокой степенью гомологии последовательностей могут иметь как сходную, так и принципиально различающуюся конформацию [14]. Кроме того, известны случаи высокой степени гомологии пространственной структуры пептидов микроорганизмов и человека, имеющих сильно различающиеся аминокислотные последовательности [14].

Второй недостаток подхода, состоящего в поиске гомологичных аминокислотных последовательностей, заключается в том, что он не объясняет активацию аутореактивных Т-лимфоцитов. Она происходит в результате презентирования антигенпрезентирующими клетками (АПК) в комплексе с МНС I (CD8<sup>+</sup>-цитотоксическим Т-лимфоцитам) или МНС II (CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитам-хелперам) пептидов, состоящих из 9–11 и 9–22 [15], а по другим данным – из 8–10 и 15–20 аминокислотных остатков [14] соответственно. При этом происходит образование тройного комплекса МНС – пептид – Т-клеточный рецептор (T-cell receptor, TCR). Чтобы пептид был презентирован, он, во-первых, должен появиться в АПК, что зависит от специфичности их ферментов, осуществляющих протеолиз белков микроорганизмов [15]. Во-вторых, он должен иметь высокое сродство к молекулам МНС АПК. В-третьих, он должен иметь



ляет антигенам патогенов, гомологичным ААГ, провоцировать АЗ по механизму молекулярной мимикрии [23]. В последние годы появились технологии, которые позволяют устанавливать, какие именно аминокислоты являются ключевыми во взаимодействии TCR с МНС [18–21], что обеспечивает основу для прогнозирования потенциала перекрестного распознавания индивидуальных TCR. Кроме того, в настоящее время существуют синтетические комбинаторные библиотеки позиционного сканирования (synthetic combinatorial libraries in positional scanning format, PS-SCL), которые представляют собой коллекции от миллионов до триллионов пептидов, являющихся потенциальными лигандами TCR [24]. С их использованием можно экспериментальным путем обнаружить и идентифицировать потенциальные лиганды TCR. Биометрический анализ на основе PS-SCL объединяет данные

скрининга библиотеки с информацией, полученной из баз данных белковых последовательностей, для идентификации природных пептидных лигандов TCR на основе функциональных данных, а не на основе гомологии последовательностей [24].

Интересно, что существуют также методы предсказания того, синтез каких цитокинов способен индуцировать пептидный лиганд TCR, что позволяет определить, к появлению какого класса Т-лимфоцитов-хелперов (Th), Th1 или Th2, может привести его презентирование АПК. Интернет-ресурсы IL4Pred (URL: <http://crdd.osdd.net/raghava/il4pred/index.php>) [25] и IFNepitope (URL: <http://osddlinux.osdd.net/raghava/ifnepitope/index.php>) [26] позволяют определить потенциал пептидных лигандов TCR к индукции синтеза интерлейкина-4 (IL-4) и  $\gamma$ -интерферона (IFN- $\gamma$ ), характерных для Th2 и Th1 соответственно.

**Таблица 1**

Критерии участия патогена в провокации АЗ человека по механизму молекулярной мимикрии

**Table 1**

Criteria suggesting the involvement of a pathogen in the induction of AD in humans by a mechanism of molecular mimicry

№	Критерий Criterion	Метод проверки Method of verification
1	Патоген должен быть связан с началом АЗ A pathogen should be associated with the initiation of AD	Данные статистики, являющиеся эпидемиологическим доказательством связи инфекционного заболевания с последующим развитием АЗ, получают в результате сравнения частоты встречаемости АЗ в группе лиц после инфекционного заболевания и в группе здоровых доноров. Например, у 26% больных с диагнозом: миелиорадикулополиневрит отмечено предшествующее инфекционное заболевание, вызванное <i>Campylobacter jejuni</i> ; в группе лиц той же возрастной группы без указанного АЗ ранее инфицировано не более 1% [28] Statistical data regarded as epidemiological evidence linking infectious diseases and further development of AD are obtained by comparing AD incidence in a group of patients who developed AD after an infectious disease with AD incidence in a group of healthy donors. For example, preceding infection with <i>Campylobacter jejuni</i> was reported in 26% of patients with demyelinating polyradiculoneuropathy, as compared with < 1% of age-matched controls [28]
2	Патоген должен вызвать появление Т-лимфоцитов и антител, перекрестно реагирующих с антигенами хозяина (критерий иммунологической гомологии) A pathogen must induce the production of T cells and antibodies showing cross-reaction with host antigens (a criterion of immunological homology)	Данные иммунохимических тестов, в ходе которых проводится количественное определение антител, способных к взаимодействию и с ААГ человека, и с антигенами патогена, в образцах сыворотки крови пациентов с АЗ; в качестве контроля используются образцы сыворотки крови здоровых доноров. Например, по данным прямого и конкурентного иммуноферментного анализа, в сыворотке крови пациентов со злокачественной миастенией ( <i>myasthenia gravis</i> ) присутствуют антитела, реагирующие и с альфа-субъединицей рецептора ацетилхолина (аминокислоты 157–170), и с гликопротеином D вируса простого герпеса (аминокислоты 286–293) [29] The results of immunochemical assays for quantitative measurement of antibodies capable of reacting both with human AAGs and pathogen antigens in the serum of patients with AD; serum samples from healthy donors are used as controls. For example, a direct competitive enzyme immunoassay demonstrated that the serum of patients with myasthenia gravis contains antibodies reacting both with acetylcholine receptor alpha subunit (amino acid 157–170) and glycoprotein D of herpes simplex virus (amino acid 286–293) [29]
3	Антиген патогена, введенный в организм животного (активная иммунизация), может вызвать АЗ A pathogen antigen, when introduced to the body of an animal (active immunization) can cause an AD	Результаты экспериментов с животными определенных линий, имеющих генетическую предрасположенность к определенному АЗ; данные гистохимии, анализа антител сыворотки крови, пролиферации Т-лимфоцитов и т. д. Например, иммунизация кроликов как ганглиозидом человека GM1, так и липополисахаридами <i>Campylobacter jejuni</i> приводит к развитию миелиорадикулополиневрита [27]. Мыши, инфицированные <i>Chlamydia</i> , имеют симптомы миокардита, а в их крови содержатся антитела, перекрестно реагирующие с белками миокарда [30] The results of experiments on animals genetically susceptible to certain ADs; the results of immunohistochemistry, serum antibody testing, T cell proliferation, etc. For example, the sensitization of rabbits with GM1 and <i>C. jejuni</i> lipo-oligosaccharide causes demyelinating polyneuropathy [27]. Mice infected with <i>Chlamydia</i> show signs of myocarditis, and their blood contains antibodies exhibiting cross-reaction with myocardial proteins [30]
4	Аутореактивные Т-клетки или аутоантитела, перекрестно реагирующие с антигенами патогена, введенные в организм животного (пассивная иммунизация), могут вызвать АЗ Autoreactive T cells or antibodies cross-reacting with pathogen antigens when introduced to the body of an animal (passive immunization) can cause AD	Результаты экспериментов с животными определенных линий, имеющих генетическую предрасположенность к определенному АЗ; данные гистохимии, анализа антител сыворотки крови, пролиферации Т-лимфоцитов и т. д. Например, добавление <i>ex vivo</i> к нервно-мышечным препаратам мышей антител сыворотки крови больных миелиорадикулополиневритом, перекрестно реагирующих с липополисахаридами <i>Campylobacter jejuni</i> , или моноклональных антител мыши к ганглиозиду человека GD1a (в обоих случаях в присутствии комплемента) приводило к морфологическим и нейрофизиологическим изменениям, аналогичным таковым при миелиорадикулополиневрите человека [27]. Постинфекционный миокардит, индуцированный у A/J-мышей вирусом Коксаки В3, сопровождается появлением CD4 <sup>+</sup> -Т-лимфоцитов, перекрестно реагирующих с миозином; введение последних мышам контрольной группы вызывает симптомы, характерные для миокардита [31] The results of experiments on animals genetically susceptible to certain ADs; the results of immunohistochemistry, serum antibody testing, T cell proliferation, etc. For example, <i>ex vivo</i> exposure of nerve-muscle preparations from mice to antibodies from the serum of patients with demyelinating polyneuropathy showing a cross-reaction with <i>Campylobacter jejuni</i> LOS, or the addition of mouse monoclonal antibodies to human ganglioside GD1a (in the presence of a complement source in both cases) led to morphological and neurophysiological changes similar to those observed in demyelinating polyneuropathy in human [27]. Postinfectious myocarditis induced in A/J mice with coxsackievirus B is accompanied with the generation of CD4 <sup>+</sup> T cells cross-reacting with myosin. The injection of these CD4 <sup>+</sup> T cells into control animals causes symptoms typical of myocarditis [31]



Какими бы современными не были базы данных и программы, используемые для поиска микроорганизмов, имеющих в своем составе белки-миметики ААГ, для убедительного доказательства их роли в провокации АЗ по механизму молекулярной мимикрии результаты анализа *in silico* необходимо дополнить данными медицинской статистики, серологических тестов и экспериментов на моделях животных. Собственно говоря, именно такие данные позволили выдви-

нуть концепцию молекулярной мимикрии как таковую. Общепринято, что только соответствие полученных данных критериям, указанным в *таблице 1* [27], является убедительным доказательством участия патогена в провокации АЗ человека по механизму молекулярной мимикрии.

Примеры провокации АЗ инфекционными агентами по механизму молекулярной мимикрии, а также по другим механизмам, обсуждаемым ниже, представлены в *таблице 2*.

Таблица 2

Примеры иницирования АЗ инфекционными агентами по известным механизмам

Table 2

The examples of AD initiation by infectious agents through well-known mechanisms

Заболевание Disease	Инфекционный агент/вещество микроорганизма/ экспериментальная модель Infectious agent/microorganism substance/experimental model	Механизм иницирования заболевания Mechanism of disease initiation
Лайм-боррелиоз Lyme borreliosis	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Молекулярная мимикрия [32] Molecular mimicry [32]
Диабет 1-го типа Type 1 diabetes	Вирус Коксаки В4 Coxsackievirus B4	Активация в присутствии свидетеля [33] Bystander activation [33]
	Ротавирус Rotavirus	Молекулярная мимикрия [34] Molecular mimicry [34]
	Цитомегаловирус человека Human cytomegalovirus	Молекулярная мимикрия [35] Molecular mimicry [35]
	Вирус Коксаки Coxsackievirus	Эффект адьюванта [36] Adjuvant effect [36]
Миокардит Myocarditis	Цитомегаловирус мышей Murine cytomegalovirus	Активация в присутствии свидетеля или молекулярная мимикрия [8, 37] Bystander activation or molecular mimicry [8, 37]
	Вирус Коксаки Coxsackievirus	Молекулярная мимикрия [38] Molecular mimicry [38]
	<i>Chlamydia</i>	Молекулярная мимикрия [39] Molecular mimicry [39]
Рассеянный склероз Multiple sclerosis	Вирус Тейлера Theiler's virus	Активация в присутствии свидетеля и распространение эпитопов [37] Bystander activation and epitope spreading [37]
	Вирус лимфоцитарного хориоменингита Lymphocytic choriomeningitis virus	Молекулярная мимикрия [8, 37] Molecular mimicry [8, 37]
	Энтеротоксин В стафилококка в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелиита Staphylococcal enterotoxin B in experimental autoimmune encephalomyelitis	САГ [37] Superantigen [37]
	Вирус Семлики Semliki Forest virus	Молекулярная мимикрия [8, 37] Molecular mimicry [8, 37]
Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	Артритогенный САГ микоплазмы в модели коллаген-индуцированного артрита у мышей Arthritogenic mycoplasma superantigen in collagen-induced arthritis (CIA) mouse model	САГ [37] Superantigen [37]
Синдром Гийена-Барре Guillain-Barre syndrome	<i>Campylobacter jejuni</i>	Молекулярная мимикрия [1, 40] Molecular mimicry [1, 40]
Стромальный кератит Stromal keratitis	Вирус простого герпеса Herpes simplex virus	Молекулярная мимикрия и/или активация в присутствии свидетеля [8, 37] Molecular mimicry and/or bystander activation [8, 37]
Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	Мурамил-дипептид микобактерии или липополисахарид бацилл, лиганды белка 2, содержащего нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, NOD-2) и толл-подобного рецептора (toll-like receptors, TLRs) 4 соответственно в модели экспериментального тиреоидита Mycobacterial muramyl dipeptide or bacillus lipopolysaccharide, nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2 (NOD2) ligands and toll-like receptor 4, respectively, in experimental thyroiditis model	Эффект адьюванта [41] Adjuvant effect [41]
Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus	Двухцепочечная РНК, одноцепочечная РНК, CpG ДНК микроорганизмов, лиганды TLR3, TLR7 и TLR9 соответственно Double-stranded RNA, single-stranded RNA, ligands for toll-like receptors 3, 7 and 9, respectively	Эффект адьюванта [42] Adjuvant effect [42]
Аутоиммунный миокардит как проявление болезни Чагаса Autoimmune myocarditis as a manifestation of Chagas disease	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Молекулярная мимикрия [43] и/или поликлональная активация В-лимфоцитов [44] Molecular mimicry [43] and/or polyclonal B cell activation [44]

### Распространение эпитопов и предоставление иммунной системе криптоических эпитопов

Два указанных механизма тесно связаны между собой, а в их основе лежит иерархия эпитопов ААГ – от доминирующих до субдоминантных (в том числе криптоических, т. е. скрытых). Включение указанных механизмов происходит в результате повреждения тканей (рисунки 2), причиной которого является прямой лизис клеток человека патогеном или иммунный ответ на патоген.

Цитотоксические  $CD8^+$ -Т-лимфоциты, специфичные к антигену инфекционного агента, имитирующему ААГ, лизируют клетки непосредственно. Два других механизма деструкции ткани-мишени проис-

ходят при участии антител к антигену-миметику. Это механизмы комплемент-зависимой цитотоксичности и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Последний из указанных механизмов реализуется при участии естественных киллеров и макрофагов [45–48]. Роль  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов, естественных киллеров и макрофагов при АЗ не исчерпывается их участием в лизисе клеток ткани-мишени, детально изложена в обзорных статьях [49–51] и является основой новых способов терапии АЗ.

После разрушения ткани-мишени внутриклеточные ААГ становятся доступными иммунной системе и аутоиммунный процесс продолжается без участия инфекционного агента. ААГ, выво-

Рисунок 2

Деструкция ткани-мишени аутоиммунного процесса как следствие появления аутореактивных цитотоксических  $CD8^+$ -Т-лимфоцитов и аутоантител [45–48]: А – цитотоксический  $CD8^+$ -Т-лимфоцит приводит к разрушению ткани в результате образования комплекса ТСР с ААГ, презентируемым на поверхности клетки-мишени в комплексе с МНС I; Б, В, Г – аутоантитела образуют комплекс с поверхностным ААГ клетки-мишени; Б – в результате взаимодействия Fc-фрагмента аутоантител (CH2-домен иммуноглобулина) с компонентом C1q комплемента происходит повреждение клеток по механизму комплемент-зависимой цитотоксичности; В, Г – в результате взаимодействия Fc-фрагмента аутоантител с рецепторами естественных киллеров (В) или макрофагов (Г) происходит повреждение клеток по механизму антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности

Figure 2

The destruction of target tissue as a result of the appearance of autoreactive cytotoxic  $CD8^+$ -T cells and autoantibodies [45–48]: А – a cytotoxic  $CD8^+$ -T cell causes tissue destruction as a result of the formation of the complex of TCR and autoantigen presented on the surface of the target cell in complex with MHC I; Б, В, Г – autoantibodies form a complex with a surface autoantigen of the target cell; Б – the interaction of the Fc fragment of autoantibody (immunoglobulin CH2 domain) with the complement component C1q results in cell damage through a mechanism of complement-dependent cytotoxicity; В, Г – the interaction of the Fc fragment of autoantibody with natural killer receptors (В) or macrophages (Г) leads to cell damage through a mechanism of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

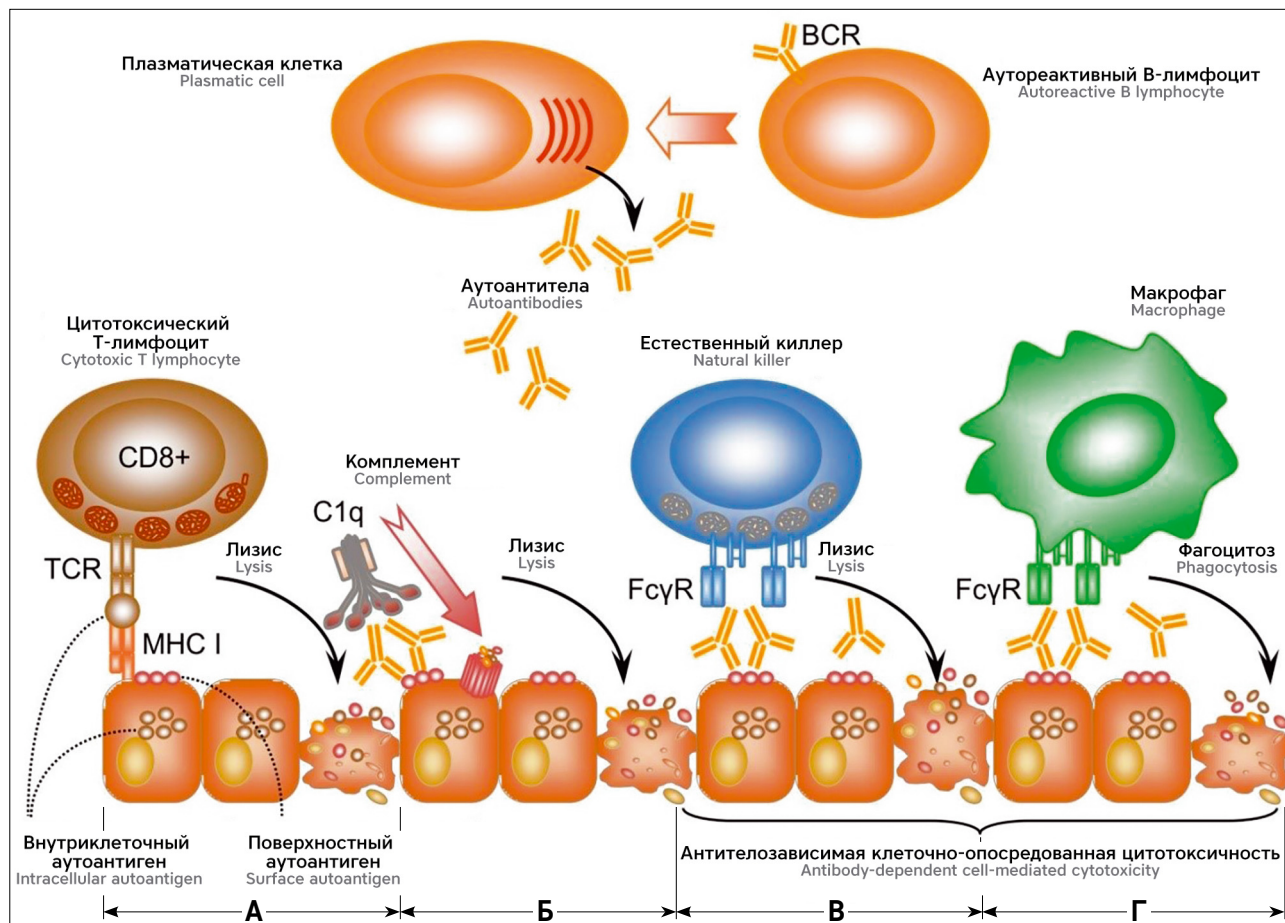
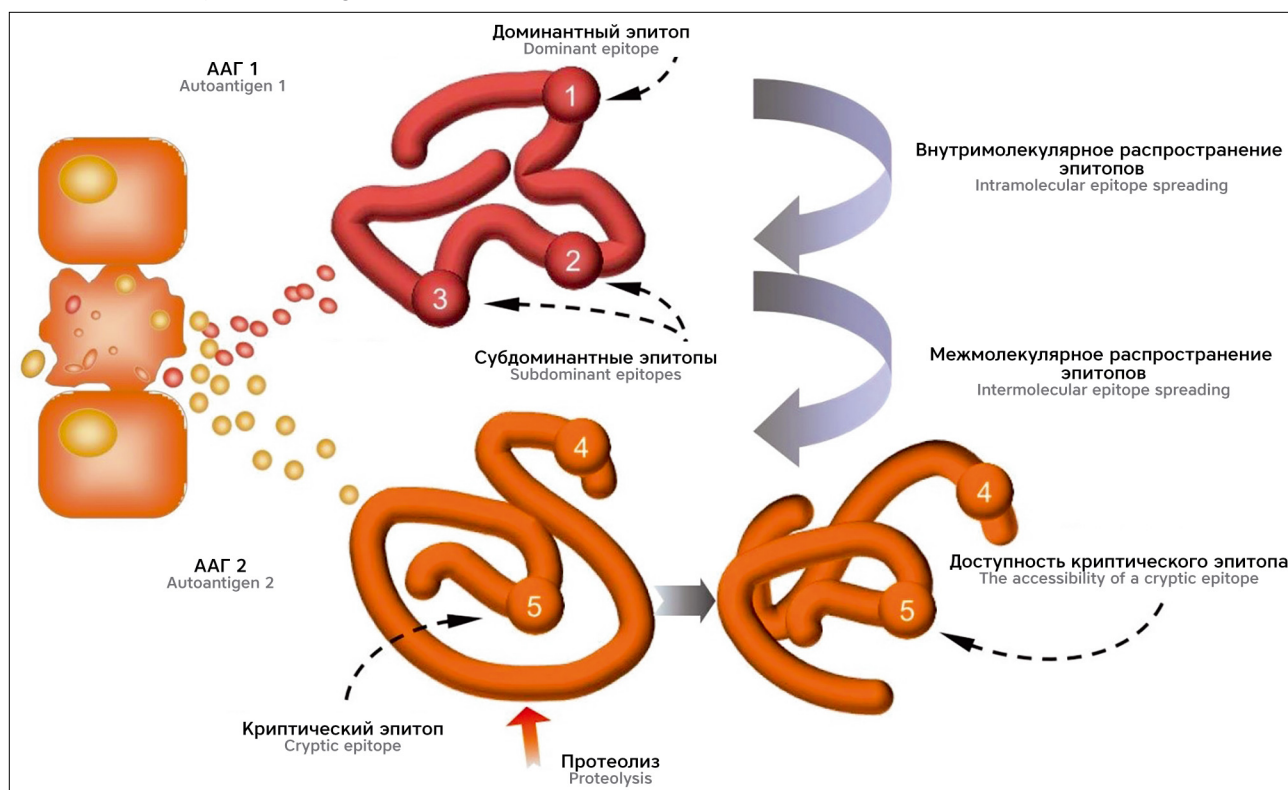


Рисунок 3

Распространение эпитопов и предоставление иммунной системе криптоэпитопов – известные механизмы провокации АЗ инфекционными агентами

Figure 3

Epitope spreading and the presentation of cryptic epitopes to immune system: well-known mechanisms of autoimmune disease induction by infectious agents



божденные из поврежденных тканей, фагоцитируются АПК и предъявляются CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитам в виде комплексов с МНС II. В результате развивается аутоиммунный ответ, который может стать начальной стадией АЗ.

Механизмы распространения эпитопов и предоставления иммунной системе криптоэпитопов являются вторичными по отношению к механизму молекулярной мимикрии. Инфекционный агент может быть носителем эпитопа, гомологичного доминирующему эпитопу ААГ, и провоцировать АЗ по механизму молекулярной мимикрии. Далее аутоиммунный ответ может распространиться на криптоэпитоп, который становится доступным иммунной системе только в результате протеолиза ААГ, или на другой ААГ той же ткани-мишени (рисунок 3).

Протеолиз ААГ, необходимый для предъявления иммунной системе криптоэпитопов ААГ, могут осуществлять ферменты самих клеток, разрушенных патогеном (например, вирусом, при его выходе из инфицированной клетки) или клетками иммунной системы (например, цитотоксическими CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоцитами, вызывающими разрушение инфицированных вирусом клеток). Кроме того, протеолиз ААГ могут осуществлять ферменты АПК, фагоцитирующих компоненты разрушенных клеток [1, 52].

Ниже приведены типичные примеры распространения эпитопов и предоставления иммунной системе криптоэпитопов. Так, при острой ревматической лихорадке, вызванной стрептококком группы А, развивается иммунный ответ на миозин, гомологичный белку М патогена. Затем в аутоиммунный процесс вовлекается сердечный клапан, компонентами которого являются коллаген или ламинин, не имеющие сходства с белком М, в результате чего развивается ревматический миокардит [53]. Вирус энцефаломиелита мышей (вирус Тейлера) вызывает пожизненную инфекцию АПК в центральной нервной системе, что приводит к хронической Т-клеточно-опосредуемой демиелинизирующей болезни мышей, аналогичной рассеянному склерозу человека. В этой модели Т-клеточные аутоиммунные реакции развиваются в иерархическом порядке, начиная с доминирующего энцефалогенного пептида, соответствующего аминокислотам 139–151 протеолипидного белка PLP, главного компонента миелиновой оболочки нервных волокон человека. По мере прогрессирования болезни развивается иммунный ответ на криптоэпитопы того же белка, в частности аминокислоты 178–191 PLP. У пациентов с диагнозом «изолированный моносимптоматический демиелинирующий синдром» аутореактивность Т-клеток к доми-

нантному эпитопу PLP также со временем снижается, и на стадии прогресса болезни до клинически манифестного рассеянного склероза появляется аутореактивность к другим протеолипидным белкам [1, 37].

#### Активация в присутствии свидетеля

Этот механизм включается, когда вирус инфицирует клетки потенциальной ткани-мишени аутоиммунного процесса или соседней ткани. В месте локализации патогена возникает очаг воспаления, в котором находится множество иммунных клеток. Среди них могут оказаться предсуществующие Т- и В-лимфоциты, специфичные к ААГ потенциальной ткани-мишени аутоиммунного процесса. Следует отметить, что наличие аутореактивных Т- и В-клеток в крови здоровых индивидуумов является давно доказанным фактом [54]. Их неспецифическая активация (происходящая в отсутствие ААГ или антигена-миметика и без участия В-клеточных рецепторов и TCR) в непосредственной близости от ткани-мишени, некоторые клетки которой уже разрушены вирусом или клетками иммунной системы, реагирующими на вирус, приводит к иницированию АЗ (рисунк 4).

Таким образом, инфекционный агент не является непосредственным участником аутоиммунного

процесса, а играет роль свидетеля событий, развивающихся благодаря «случайной встрече» неспецифически активированного потенциально аутореактивного Т-лимфоцита с тканью-мишенью [1, 2, 55].

Механизм активации в присутствии свидетеля убедительно доказан для диабета 1-го типа [56] и рассеянного склероза; во втором случае использовались экспериментальные данные, полученные в модели аутоиммунного энцефаломиелита мышей [57, 58]. Не менее 16 различных вирусов являются кандидатами на роль инфекционных агентов, провоцирующих рассеянный склероз [55].

#### Эффект адьюванта

Адьювантами называются вещества или комплекс веществ, используемые для усиления иммунного ответа при введении одновременно с иммуногеном. Инфекционный агент может выполнять одновременно функции и антигена, и адьюванта; за эти функции отвечают различные молекулы патогена.

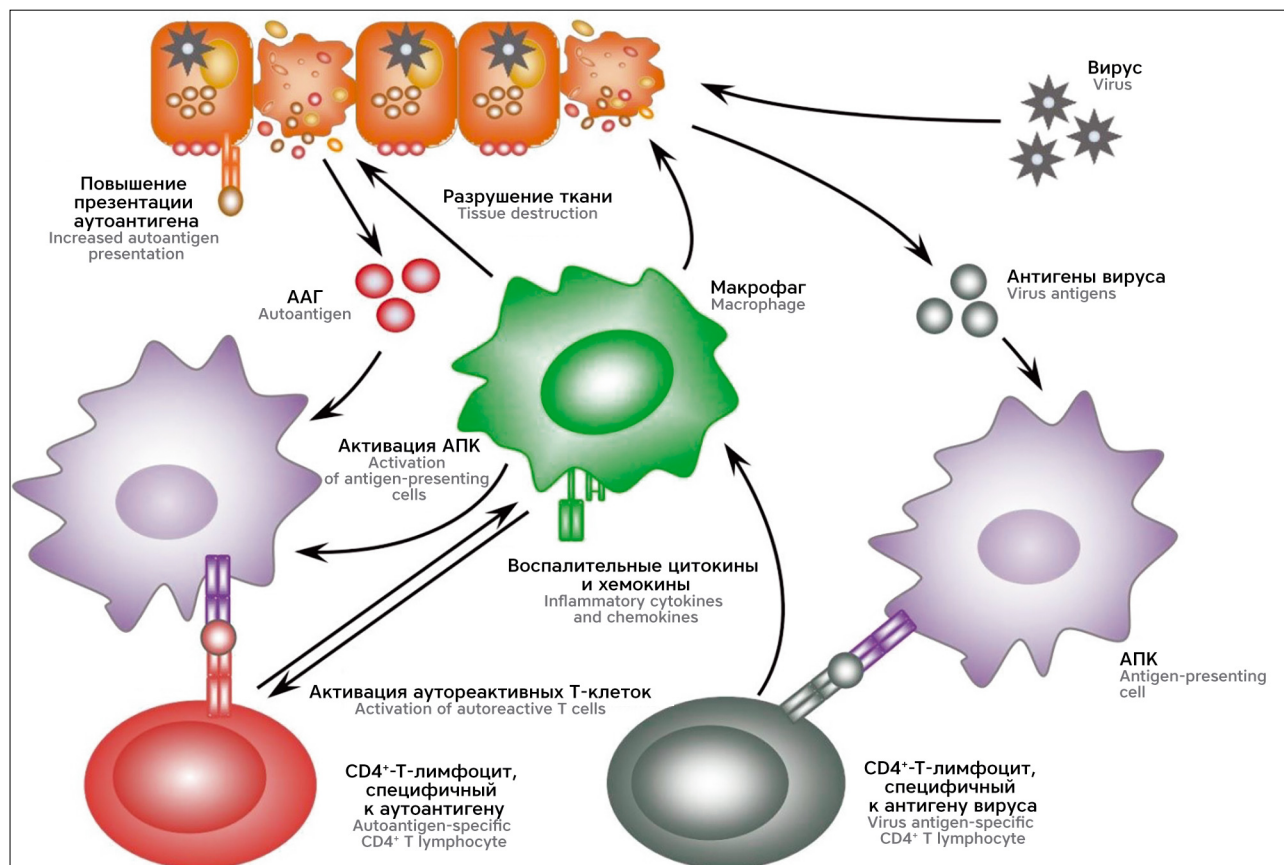
Функции адьюванта выполняют молекулы микроорганизмов, не имеющие аналогов в организме человека и известные как связанные с микроорганизмами молекулярные структуры (microbe-associated

Рисунок 4

Провокация АЗ инфекционным агентом по механизму активации в присутствии свидетеля. Роль свидетеля выполняет аутореактивный Т-лимфоцит, случайно оказавшийся в непосредственной близости к инфицированной ткани

Figure 4

The induction of autoimmune disease by an infectious agent through a bystander activation mechanism. A bystander here is an autoreactive T cell which happened to be close to the infected tissue





molecular patterns, MAMP). Примерами MAMP являются пептидогликан, тейхоевые кислоты, липополисахарид и флагеллин. MAMP взаимодействуют с рецепторами клеток иммунной системы, известными как рецепторы узнавания молекулярных структур (pattern recognition receptors, PRR). Известны 4 класса таких рецепторов: TLRs; рецепторы, отнесенные к группе С-лектинов (C-type lectin receptors, CLR); рецепторы, содержащие домены LRR и NOD (NOD-like receptors, NLRs); рецепторы, подобные белку, кодируемому РНК-чувствительным геном I, индуцируемым ретиноевой кислотой (RNA-sensing retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) (RIG-I-like receptors, RLRs) [59]. Структура перечисленных выше PRR, их локализация, природные и синтетические

лиганды, а также сигнальные пути, включающиеся в результате взаимодействия PRR с MAMP, изложены в ряде обзорных статей [60–63].

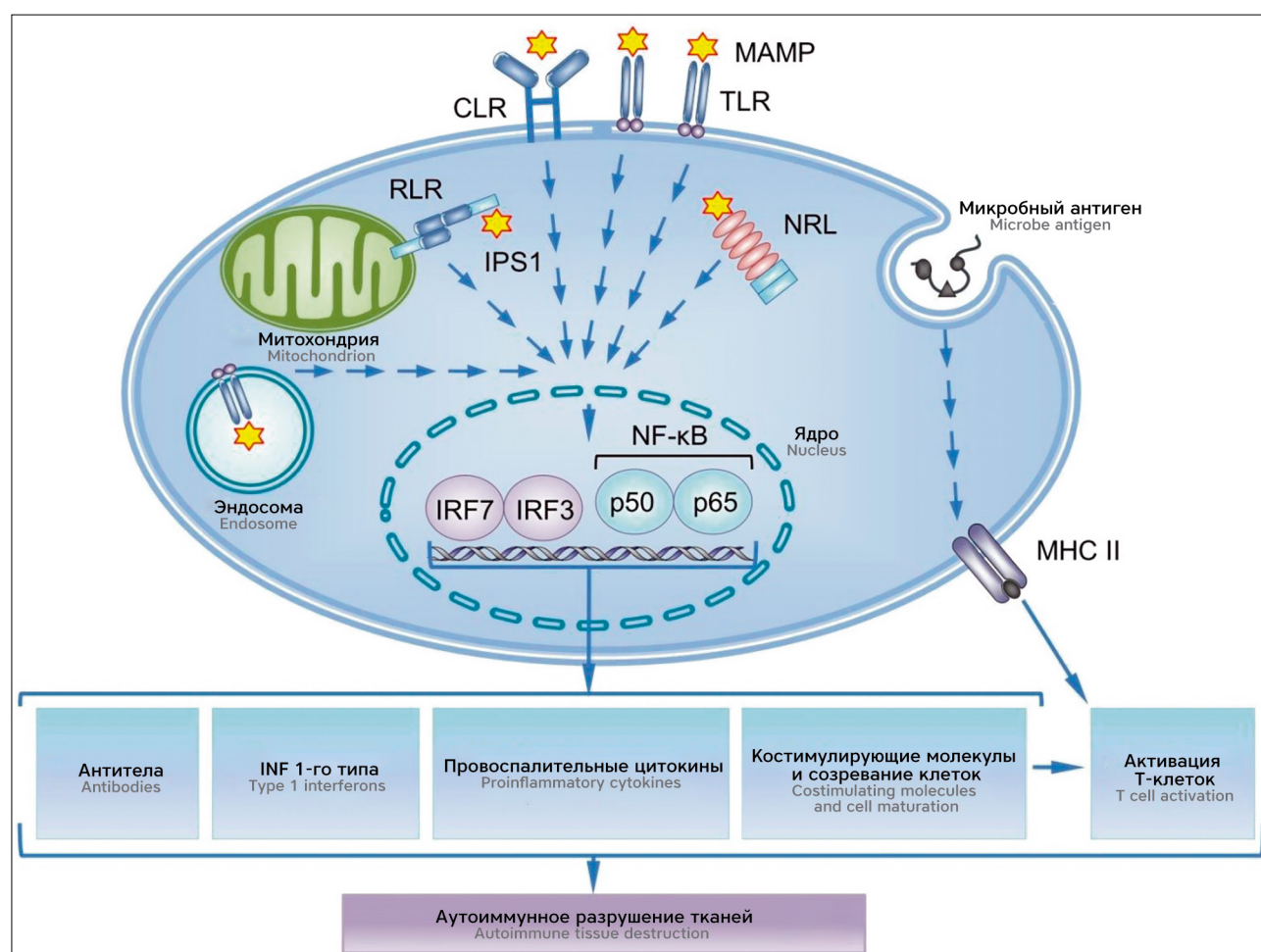
Упомянутые выше сигнальные пути завершаются в ядре клетки иммунной системы [59]. Следствием этого является синтез поверхностных молекул (например, МНС II дендроцитов), характерных для «зрелой» клетки, и секреторных молекул (например, цитокинов), необходимых для активации других клеток иммунной системы (рисунки 5). Любой микроорганизм, как патогенный, так и непатогенный, содержит MAMP, способные активировать предсуществующие аутореактивные В- и Т-лимфоциты непосредственно или опосредованно, через взаимодействие с PRR дендроцитов, провоцируя тем самым

### Рисунок 5

Провокация АЗ инфекционным агентом по механизму, известному как эффект адьюванта. Эффект MAMP реализуется посредством взаимодействия с поверхностными и внутриклеточными PRR. Взаимодействие MAMP с PRR приводит к включению сигнальных путей, завершающихся активацией ядерного фактора «каппа-би» (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), результатом чего является синтез поверхностных молекул, характерных для зрелой клетки, и секреторных молекул, необходимых для активации других клеток иммунной системы (INF I типа, провоспалительные цитокины) или осуществляющих гуморальный иммунный ответ (антитела)

Figure 5

The induction of an autoimmune disease by an infectious agent via a mechanism known as adjuvant effect. Microbe-associated molecular patterns (MAMP) are microbe-specific molecules acting as adjuvants. They interact with surface and intracellular pattern recognition receptors (PRR). The interaction between MAMP and PRR leads to the activation of signaling pathways and subsequent activation of nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) resulting in the synthesis of surface molecules characteristic of mature cells and secretory molecules necessary for the activation of other immune cells (type I interferons, proinflammatory cytokines) or capable of eliciting a humoral immune response (antibodies)



АЗ или, с большей вероятностью, усиливая симптомы ранее возникшего АЗ [41, 64, 65].

Y. Shoenfeld впервые озвучил идею об отрицательном эффекте адъювантов, являющихся компонентами вакцин [66], которая в настоящее время является предметом бурных дискуссий [67–69], и ввел термин «аутоиммунный/воспалительный синдром, индуцированный адъювантами (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, ASIA [66]).

#### **Хроническая инфекция и поликлональная активация В-лимфоцитов**

Длительная инфицированность организма вирусами может привести к АЗ через постоянные поликлональные активации В-лимфоцитов, приводящие к их пролиферации и продукции антител. В ходе этого процесса может произойти моноклональная активация предсуществующего аутореактивного В-лимфоцита, приводящая к продукции аутоантител и лежащая в основе АЗ [1].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе этого явления, находятся в стадии изучения. Установлено, что биополимеры микроорганизмов, вызывающие поликлональную активацию В-лимфоцитов, могут являться белками (таблица 3) или иметь небелковую природу.

Белки, вызывающие поликлональную активацию В-лимфоцитов, взаимодействуют с вариабельной областью тяжелой или легкой цепи В-клеточного рецептора (BCR), не совпадающей с участком связывания антигена (паратопом). Такие белки иногда называют В-клеточными САГ, хотя обычно термин «суперантиген» используют по отношению к биополимерам микроорганизмов, неспецифически активирующим Т-лимфоциты. Наиболее известными В-клеточными САГ (таблица 3) являются белок А *Staphylococcus aureus*, белок L *Peptostreptococcus magnus*, gp120 HIV-1 и энтеротоксины А и D стафилококков [73, 79, 80]. Так, например, белок А *Staphylococcus aureus* и gp120 HIV-1 взаимодействуют с доменом тяжелой цепи BCR семейства  $V_H3$ , который присутствует в 30–60% В-лимфоцитов крови человека, причем сайты связывания белка А и gp120 сильно перекрываются [81], белок L *Peptostreptococcus magnus* – с вариабельной областью легкой цепи типа каппа подгрупп I, III и IV ( $V_{L1}$ ,  $V_{L3}$ ,  $V_{L4}$ ) BCR [74, 75], а энтеротоксины А и D стафилококков – с доменами тяжелой цепи BCR семейства  $V_H3$  и  $V_H4$  соответственно [73–75].

Более того, белки некоторых микроорганизмов могут активировать В-лимфоциты как непосредственно, так и опосредованно [82], например, за счет взаимодействия с манноз-связывающими рецепторами АПК, относящимися к классу С-лектинов (рисунк 6).

Молекулярной основой эффектов небелковых биополимеров микроорганизмов, вызывающих поликлональную активацию В-лимфоцитов, является их взаимодействие с PRR. Так, липополисахариды *Escherichia coli* и *Brucella abortus*, а также ДНК или олигонуклеотиды, содержащие CpG мотив, *E. coli*, *Micrococcus lysodeikticus*, *Babesia bovis* и *Trypanosoma cruzi* стимулируют пролиферацию наивных В-лимфоцитов посредством взаимодействия с TLR9 и TLR4 соответственно [44]. Примеры поликлональной активации В-лимфоцитов небелковыми биополимерами следует относить к упоминавшемуся выше эффекту адъюванта, что указывает на условность разделения механизмов неспецифической провокации АЗ микроорганизмами.

В результате активации аутореактивных В-лимфоцитов и продукции ими аутоантител происходит образование иммунных комплексов этих аутоантител

**Таблица 3**

Белки микроорганизмов, способные индуцировать АЗ по механизму поликлональной активации В-лимфоцитов

**Table 3**

Microorganism proteins that can induce ADs by a mechanism of polyclonal B cell activation

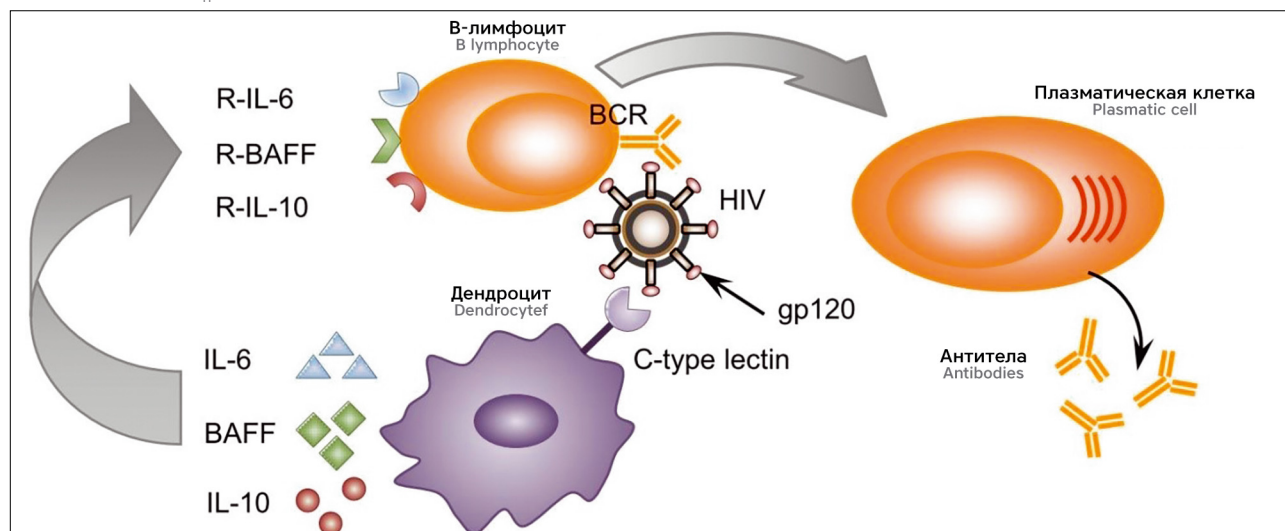
Микроорганизмы Microorganisms		Белки, активирующие В-лимфоциты B cell activating proteins
Вирусы Viruses	Вирус иммунодефицита (HIV-1) Immunodeficiency virus (HIV-1)	Гликопротеин (gp120) [70] Glycoprotein (gp120) [70]
	Вирус гриппа А Influenza A virus	Гемагглютинин [71] Hemagglutinin [71]
Бактерии Bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	Белок А [72] Protein A [72]
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	Белок L [73–75] Protein L [73–75]
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Белок клеточной поверхности, 75 кДа [76] A cell surface protein, 75-kDa [76]
Простейшие Protists	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Белки клеточной поверхности: пролинрацемеза (EC 5.1.1.4) [42]; транссиалидаза (EC 3.2.1.18) [77] Cell surface proteins: proline racemase (EC 5.1.1.4) [42]; trans-sialidase (EC 3.2.1.18) [77]
		Растворимые белки: малатдегидрогеназа митохондрий (EC 1.1.1.37) [1]; глутаматдегидрогеназа (EC 1.4.1.2) [59] Soluble proteins: malate dehydrogenase (EC 1.1.1.37) [1]; glutamate dehydrogenase (EC 1.4.1.2) [59]
	<i>Leishmania major</i>	Секреторный белок: антиген, 24 кДа [64] A secretory protein: antigen, 24-kDa [64]
		Гомолог рибосомального белка S3a [78] A homologue of ribosomal protein S3a [78]

Рисунок 6

Пример поликлональной активации В-лимфоцитов инфекционными агентами. Гликопротеин HIV-1, известный как gp120, активирует В-лимфоциты (в том числе аутореактивные) непосредственно – за счет взаимодействия с доменом тяжелой цепи BCR семейства  $V_H3$  или опосредованно – за счет взаимодействия с манноз-связывающим рецептором АПК, относящемуся к классу C-лектинов (C-type lectin)

Figure 6

An example of a polyclonal activation of B lymphocytes by infectious agents. The glycoprotein of HIV-1 known as gp120 activates B lymphocytes (including autoreactive ones) directly through the interaction with a domain of the heavy chain of BCR belonging to  $V_H3$  family or indirectly through the interaction with mannose-binding C-type lectin



с антигенами, экспрессированными или презентируемыми с МНС I на поверхности клеток ткани-мишени, что приводит к деструкции этих клеток с участием комплемента или естественных киллеров (по механизму антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности) (рисунок 2).

Наиболее известным заболеванием, индуцируемым инфекционными агентами по механизму поликлональной В-клеточной активации, является системная красная волчанка (systemic lupus erythematosus) [83].

#### Активация иммунной системы Т-клеточными суперантигенами

Т-клеточные САГ – белки патогенных микроорганизмов, способные вызывать массовую неспецифическую активацию Т-лимфоцитов благодаря одновременному взаимодействию с молекулами МНС II на поверхности АПК и фрагментом  $V_\beta$ -TCR на поверхности Т-лимфоцита (рисунок 7). При этом природа антигена, находящегося в комплексе с МНС II, или отсутствие антигена не имеют значения – активируются все Т-лимфоциты, несущие на своей поверхности определенный тип  $\beta$ -субъединиц TCR. В частности, энтеротоксин В *Staphylococcus aureus* провоцирует рассеянный склероз благодаря взаимодействию с  $\beta$ -цепью TCR типов  $V\beta 1.1$ ,  $V\beta 3.2$ ,  $V\beta 6.4$  и  $V\beta 15.1$  [84]. 25 кДа белок МАР *Mycoplasma arthritidis* взаимодействует с  $V\beta 6/V\beta 8$  TCR и провоцирует ревматоидный артрит, а белок эндогенного ретровируса человека HERV, продукт гена *K18.3*, взаимодействует с  $V\beta 7/V\beta 13.1$  TCR и провоцирует диабет 1-го типа [84].

САГ может вызывать активацию 2–20% предсуществующих Т-лимфоцитов, большую часть которых составляют  $CD4^+$ -Т-хелперы [77]. Они секретируют цитокины, избыток которых приводит к системной токсичности и подавлению адаптивного иммунного ответа, что выгодно патогену. Случайная активация аутореактивных Т-лимфоцитов объясняет причастность САГ к АЗ [85]. В настоящее время известно не менее 19 САГ стафилококков (преимущественно *Staphylococcus aureus*), 12 САГ стрептококков (*Streptococcus pyogenes*, *S. equi* и *S. dysgalactiae*), 2 САГ *Yersinia pseudotuberculosis*, 1 САГ *Mycoplasma arthritidis* и 1 САГ эндогенного ретровируса человека HERV-K [84].

Перечисленные выше механизмы участия инфекционных агентов в патогенезе АЗ не исключают, а дополняют друг друга (таблица 1).

#### Микроорганизмы как фактор, предотвращающий развитие аутоиммунного заболевания

Как это ни парадоксально, в некоторых случаях инфекционные агенты и непатогенные микроорганизмы могут защищать людей от АЗ и аллергических заболеваний. Научное обоснование этого явления основывается на 2 популярных теориях.

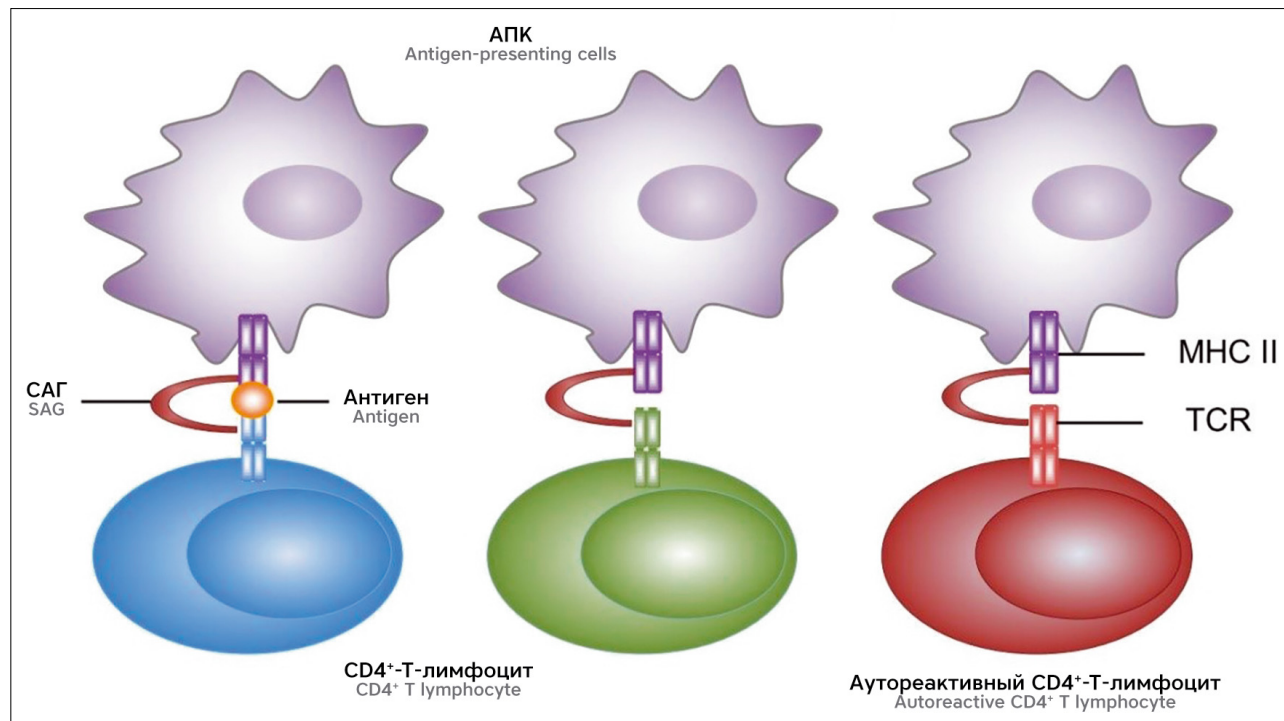
В соответствии с «теорией гигиены», увеличение частоты встречаемости аллергических заболеваний, наблюдаемое во второй половине XX века и характерное для экономически развитых стран, связано с улучшением условий гигиены и, как следствие, со снижением распространенности инфекционных заболеваний. Ответ иммунной системы на инфек-

**Рисунок 7**

Неспецифическая активация Т-лимфоцитов (в том числе аутореактивных) Т-клеточным САГ. Активация происходит благодаря одновременному взаимодействию САГ с молекулами МНС II на поверхности АПК и фрагментом V<sub>β</sub>-TCR на поверхности Т-лимфоцита и не требует наличия антигена

**Figure 7**

Nonspecific activation of T cells (including autoreactive ones) by a T-cell superantigen (SAG). The activation occurs through a simultaneous interaction of the SAG with MHC class II molecules on the APC surface and with a V<sub>β</sub>-TCR fragment on the T cell surface and does not require the presence of an antigen



ционный агент происходит при участии Т-лимфоцитов-хелперов класса 1 (Th1-лимфоцитов). Развитие такого ответа приводит к уменьшению количества Т-лимфоцитов-хелперов класса 2 (Th2-лимфоцитов), поскольку известно, что Th1 и Th2 подавляют друг друга. Избыток Th2, наблюдающийся в отсутствие Th1 (т. е. в отсутствие инфекционного агента, а следовательно, в отсутствие иммунного ответа на этот агент), и является причиной избыточного иммунного ответа на аллергены [86].

В действительности рост частоты встречаемости Th2-опосредованных аллергических заболеваний происходит параллельно с ростом частоты встречаемости хронических воспалительных заболеваний (в частности, болезни Крона и язвенного колита, причиной которых является патологический иммунный ответ на симбионтов кишечника) и АЗ, опосредованных Th1-лимфоцитами [87]. С учетом этого факта «гипотеза гигиены» была подвергнута ревизии, в результате чего появилась «гипотеза старых друзей».

В соответствии с этой гипотезой, симбионты кишечника человека (например, лактобациллы) и другие безвредные для здоровья человека микроорганизмы, находящиеся в кишечнике человека транзитом (например, сапрофитные микобактерии), а также гельминты индуцируют появление регу-

ляторных Т-лимфоцитов (Tregs-лимфоцитов). Последние способны подавлять и Th1-, и Th2-лимфоциты. Таким образом, Tregs-лимфоциты подавляют и блокируют иммунный ответ на аллергены, симбионты кишечника и ААГ, т. е. на 3 группы антигенов, иммунный ответ на которые лежит в основе 3 групп хронических заболеваний, а именно, аллергических, воспалительных заболеваний и АЗ соответственно. Ограниченный контакт со «старыми друзьями», характерный для населения индустриально развитых стран, является причиной недостаточной активности Tregs-лимфоцитов и, как следствие, фактором, провоцирующим развитие 3 типов хронических заболеваний у генетически предрасположенных лиц [87].

Объединение 2 теорий позволяет сделать вывод, который объясняет роль микроорганизмов (патогенных и непатогенных) в снижении степени выраженности симптомов уже развившихся АЗ и снижении заболеваемости АЗ, наблюдаемом в моделях животных и в популяции человека. Он состоит в индукции Tregs-лимфоцитов или Th2-лимфоцитов, следствием которой является уменьшение относительного количества Th1-лимфоцитов, вовлеченных в патогенез ряда АЗ, в частности рассеянного склероза, тиреоидита Хашимото, диабета 1-го типа, аутоиммунного псориаза и др.



Примером позитивного эффекта патогенов является предотвращение аналога системной красной волчанки у мышей и артрита у крыс малярийным паразитом *Plasmodium berghei* и аутоиммунного диабета у мышей вирусом Коксаки [72]. У больных системной красной волчанкой, рассеянным склерозом и диабетом 1-го типа отмечена более низкая встречаемость антител к вирусу гепатита В, что явилось основанием для предположения о предотвращении этих заболеваний указанным вирусом [72].

Разумеется, это не является поводом для использования патогенов для профилактики и лечения АЗ. Тот же эффект может быть достигнут при использовании с этой целью пробиотических микроорганизмов (например, бифидобактерий и лактобацилл), также способных индуцировать появление Tregs-лимфоцитов [88].

Второй возможный механизм положительного эффекта патогенов при АЗ является обратной стороной упоминавшегося выше эффекта адьюванта. Так, локальный воспалительный процесс, являющийся частью реакции иммунной системы на патоген, предрасполагает к возникновению или обострению аутоиммунного процесса в органе, локализованном в непосредственной близости от очага воспаления (отрицательный эффект патогена). Напротив, индуцированный патогеном воспалительный процесс, локализованный в удалении от органа-мишени АЗ, «отвлекает» аутореактивные Т-лимфоциты (положительный эффект патогена).

Третий возможный механизм положительного эффекта патогенов при АЗ реализуется при участии САГ. В частности, показано, что энтеротоксины А и С стафилококка снижают вероятность возникновения аутоиммунного диабета, а энтеротоксин В стафилококка – вероятность волчаночноподобного АЗ в

моделях животных [70]. Каким образом САГ оказывают отмеченные положительные эффекты при АЗ, остается неизвестным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АЗ наблюдаются примерно у 5–10% населения, причем уровень заболеваемости постоянно растет. Развитие АЗ зависит от генетических и экологических факторов. Инфекционные агенты являются наиболее доказанными экологическими факторами, индуцирующими АЗ у здоровых лиц или усугубляющими симптомы ранее возникших АЗ. Наиболее часто упоминаются и являются общепризнанными 4 механизма провокации (или модуляции) АЗ патогенами: молекулярная мимикрия, активация в присутствии свидетеля, распространение эпитопов и доступность криптоэпитопов. Кроме того, известны эффект адьюванта, механизм поликлональной активации В-лимфоцитов в результате хронической инфекции и механизм активации Т-лимфоцитов бактериальными САГ. Выяснение молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза АЗ, необходимо для профилактики АЗ и создания фармацевтических средств для специфической терапии АЗ.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Kiseleva E.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-2277>

Mikhailopulo K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4577-5964>

Novik G.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-6426>

Soroka N.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>

## Литература

1. Kivity S., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity – friends or foes? Trends Immunol 2009; 30 (8): 409–14. DOI: 10.1016/j.it.2009.05.005
2. Ercolani A.M., Miller S.D. The role of infections in autoimmune disease. Clin Exp Immunol 2009; 155 (1): 1–15.
3. Ceccarelli F., Agmon-Levin N., Pericone C. Genetic factors of autoimmune diseases. J Immunol Res 2017; 2017: 2789242. DOI: 10.1155/2017/2789242
4. Mariani S.M. Genes and autoimmune diseases – a complex inheritance. Med Gen Med 2004; 6 (4): 18.
5. Ramos P.S., Shedlock A.M., Langefeld C.D. Genetics of autoimmune diseases: insights from population genetics. Journal of Human Genetics 2015; 60 (11): 657–64.
6. Taneja V., Mangalam A., David C.S. Chapter 27. Genetic predisposition to autoimmune diseases conferred by the major histocompatibility complex: utility of animal models. In: Rose N., Mackay I., editors. The Autoimmune Diseases, 5<sup>th</sup> edition. San Diego, CA: Academic Press/Elsevier; 2014. Pp. 365–80. Доступно по: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64586-4>. Ссылка активна на 02.02.2021.
7. Wanstrat A., Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. Nat Immunol 2001; 2 (9): 802–9.
8. Oldstone M.B. Molecular mimicry, microbial infection, and autoimmune disease: evolution of the concept. Curr Top Microbiol Immunol 2005; 296: 1–17. DOI: 10.1007/3-540-30791-5\_1
9. Fujinami R.S., Oldstone M.B. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. Science 1985; 230: 1043–5.
10. Trost B., Lucchese G., Stufano A., Bickis M., Kusalik A., Kanduc D. No human protein is exempt from bacterial motifs, not even one. Self Nonsell 2010; 1 (4): 328–34. DOI: 10.4161/self.1.4.13315
11. Hebbes T.R., Turner C. H., Thorne A. W., Crane-Robinson C. A “minimal epitope” anti-protein antibody that recognizes a single modified amino acid. Mol Immunol 1989; 26 (9): 865–73.

12. Forsström B., Bistawska Axnäs B., Stengele K.-P., Bühler J., Albert T.J., Richmond T.A., et al. Proteome-wide epitope mapping of antibodies using ultra-dense peptide arrays. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13: 1585–97.
13. Peng H.P., Lee K.H., Jian J.W., Yang A.S. Origins of specificity and affinity in antibody-protein interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E2656–65.
14. Pahari S., Chatterjee D., Negi S., Kaur J., Singh B., Agrewala J.N. Morbid sequences suggest molecular mimicry between microbial peptides and self-antigens: a possibility of inciting autoimmunity. *Front Microbiol* 2017; 8: 1938.
15. Sanchez-Trincado J.L., Gomez-Perosanz M., Reche P.A. Fundamentals and methods for T- and B-cell epitope prediction. *J Immunol Res* 2017; 2017: 2680160. DOI: 10.1155/2017/2680160
16. Lafuente E.M., Reche P.A. Prediction of MHC-peptide binding: a systematic and comprehensive overview. *Current Pharmaceutical Design* 2009; 15 (28): 3209–20.
17. Jensen P.E. Recent advances in antigen processing and presentation. *Nat Immunol* 2007; 8 (10): 1041–8.
18. Wilson D.B., Wilson D.H., Schroder K., Pinilla C., Blondelle S., Houghten R.A., Garcia K.C. Specificity and degeneracy of T cells. *Mol Immunol* 2004; 40 (14–15): 1047–55.
19. Wucherpfennig K.W. T cell receptor crossreactivity as a general property of T cell recognition. *Mol Immunol* 2004; 40 (14–15): 1009–17.
20. Petrova G., Ferrante A., Gorski J. Cross-reactivity of T cells and its role in the immune system. *Crit Rev Immunol* 2012; 32 (4): 349–72.
21. Bentzen A.K., Hadrup S.R. T-cell-receptor cross-recognition and strategies to select safe T-cell receptors for clinical translation. *Immuno-Oncol Technol* 2019; 2: 1–10.
22. Mason D. A very high level of crossreactivity is an essential feature of the T-cell receptor. *Immunol Today* 1998; 19: 395–404.
23. Münz C., Lünemann J.D., Getts M.T., Miller S.D. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat Rev Immunol* 2009; 9 (4): 246–58.
24. Nino-Vasquez J., Allicotti G., Borras E., Wilson D.B., Valmori D., Simon R., et al. A powerful combination: the use of positional scanning libraries and biometrical analysis to identify cross-reactive T cell epitopes. *Mol Immunol* 2004; 40 (14–15): 1063–74.
25. Dhanda S.K., Gupta S., Vir P., Raghava G.P. Prediction of IL4 inducing peptides. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 263952. DOI: 10.1155/2013/263952
26. Dhanda S.K., Vir P., Raghava G.P. Designing of interferon-gamma inducing MHC class-II binders. *Biol Direct* 2013; 8: 30.
27. Shahrizaila N., Yuki N. Guillain-Barré syndrome animal model: the first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 829129.
28. Rees J.H., Soudain S.E., Gregson N.A., Hughes R.A.C. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *New Eng J Med* 1995; 333 (21): 1374–9.
29. Schwimmbeck P.L., Dyrberg T., Drachman D., Oldstone M.B.A. Molecular mimicry and myasthenia gravis: an autoantigenic site of the acetylcholine receptor  $\alpha$ -subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *J Clin Invest* 1989; 84 (4): 1174–80.
30. Bachmaier K., Neu N., de la Maza L.M., Pal S., Hessel A., Penninger J.M. *Chlamydia* infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999; 283 (5406): 1335–9.
31. Gangaplara A., Massilamany C., Brown D.M., Delhon G., Pattnaik A.K., Chapman N., et al. Cocksackievirus B3 infection leads to the generation of cardiac myosin heavy chain- $\alpha$ -reactive CD4 T cells in A/J mice. *Clin Immunol* 2012; 144 (3): 237–49.
32. Regner M., Lambert P.H. Autoimmunity through infection or immunization? *Nat Immunol* 2001; 2 (3): 185–8.
33. Filippi C.M., von Herrath M.G. Viral trigger for type I diabetes. *Pros and Cons Diabetes* 2008; 57 (11): 2863–71.
34. Honeyman M.C., Stone N.L., Falk B.A., Nepom G., Harrison L.C. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J Immunol* 2010; 184 (4): 2204–10.
35. Roep B.O., Hiemstra H.S., Schloot N.C., de Vries R.R.P., Chaudhuri A., Behan P.O., Drijfhout J.W. Molecular mimicry in type I diabetes: immune cross-reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not coxsackievirus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 958: 163–5.
36. Fairweather D., Frisnacho-Kiss S., Rose N.R. Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from coxsackievirus-induced myocarditis. *Rev Med Virol* 2005; 15 (1): 17–27.
37. Getts M.T., Miller S.D. 99<sup>th</sup> Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: triggering of autoimmune diseases by infections. *Clin Exp Immunol* 2010; 160 (1): 15–21.
38. Root-Bernstein R. Rethinking molecular mimicry in rheumatic heart disease and autoimmune myocarditis: laminin, collagen IV, CAR, and B1AR as initial targets of disease. *Front Pediatr* 2014; 2: 85.
39. Bachmaier K., Neu N., de la Maza L.M., Pal S., Hessel A., Penninger J.M. *Chlamydia* infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999; 283 (5406): 1335–9.
40. Ang C.W., Jacobs B.C., Laman J.D. The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004; 25 (2): 61–6.
41. Rose N.R. The adjuvant effect in infection and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34 (3): 279–82.
42. Pradhan V.D., Das S., Surve P., Ghosh K. Toll-like receptors in autoimmunity with special reference to systemic lupus erythematosus. *Indian J Hum Genet* 2012; 18 (2): 155–60.
43. Cunha-Neto E., Bilate A.M., Hyland K.V., Fonseca S.G., Kalil J., Engman D.M. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity* 2006; 39 (1): 41–54.
44. Montes C.L., Acosta-Rodríguez E.V., Merino M.C., Bermejo D.A., Gruppi A. Polyclonal B cell activation in infections: infectious agents' devilry or defense mechanism of the host? *J Leukoc Biol* 2007; 82 (5): 1027–32.
45. Bogner U., Wall J.R., Schleusener H. Cellular and antibody mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinologica* 1987; 116 (1 Suppl): S133–8.
46. Russell J.H., Ley T.J. Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Ann Rev Immunol* 2002; 20 (6): 323–70.
47. Raúl V., Romána G., Murray J.C., Weiner L.M. Chapter 1. Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). In: Ackerman M.E., Nimmerjahn F., editors. *Antibody Fc. Linking adaptive and innate immunity*. San Diego, CA, Elsevier/Academic Press; 2014. Pp. 1–27. Доступно по: <https://doi.org/10.1016/C2011-0-07091-6>. Ссылка активна на 02.02.2021.
48. Varela J.C., Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29 (3): 409–27.
49. Liblau R.S., Wong F.S., Mars L.T., Santamaria P. Autoreactive CD8 T cells in organ-specific autoimmunity: emerging targets for therapeutic intervention. *Immunity* 2002; 17 (1): 1–6.
50. Ma W.-T., Gao F., Gu K., Chen D.-K. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Front Immunol* 2019; 10: 1140.
51. Schleinitz N., Vély F., Harlé J.-R., Vivier E. Natural killer cells in human autoimmune diseases. *Immunology*. 2010; 131 (4): 451–8.
52. Lehmann P.V., Targoni O.S., Forsthuber T.G. Shifting T-cell activation thresholds in autoimmunity and determinant spreading. *Immunol Rev* 1998; 164 (1): 53–61.
53. Cunningham M.W. Rheumatic fever, autoimmunity and molecular mimicry: the streptococcal connection. *Int Rev Immunol* 2014; 33 (4): 314–29.
54. Cohen I.R., Young D.B. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol Today* 1991; 12 (4): 105–10.
55. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19 (1): 80–94.

56. Pane J.A., Coulson B.S. Lessons from the mouse: potential contribution of bystander lymphocyte activation by viruses to human type 1 diabetes. *Diabetologia* 2015; 58 (6): 1149–59.
57. Lee H.-G., Lee J.-U., Kim D.-H., Lim S., Kang I., Choi J.-M. Pathogenic function of bystander-activated memory-like CD4+ T cells in autoimmune encephalomyelitis. *Nature Communications* 2019; 10: 709.
58. Nogai A., Siffrin V., Bonhagen K., Pfuehl C.F., Hohnstein T., Volkmer-Engert R., et al. Lipopolysaccharide injection induces relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis in non-transgenic mice via bystander activation of autoreactive CD4 cells. *J Immunol* 2005; 175 (2): 959–66.
59. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol* 2009; 21 (4): 317–37.
60. El-Zayat S.R., Sibai H., Mannaa F.A. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bull Natl Res Cent* 2019; 43 (1): 187.
61. Chiffolleau E. C-type lectin-like receptors as emerging orchestrators of sterile inflammation represent potential therapeutic targets. *Front Immunol* 2018; 9: 227.
62. Kim Y.K., Shin J.S., Nahm M.H. NOD-like receptors in infection, immunity, and diseases. *Yonsei Med J* 2016; 57 (1): 5–14.
63. Loo Y.-M., Gale M. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity* 2011; 34 (5): 680–92.
64. Lang K.S., Recher M., Junt T., Navarini A.A., Harris N.L., Freigang S., et al. Toll-like receptor engagement covers T-cell autoreactivity into overt autoimmune disease. *Nat Med* 2005; 11 (2): 138–45.
65. Haas A., Zimmermann K., Oxenius A. Antigen-dependent and -independent mechanisms of T and B cell hyperactivation during chronic HIV-1 infection. *J Virol* 2011; 85 (23): 12102–13.
66. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA'-Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun* 2011; 36: 4–8.
67. Hawkes D., Benhamu J., Sidwell T., Miles R., Dunlop R.A. Revisiting adverse reactions to vaccines: a critical appraisal of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun* 2015; 59: 77–84.
68. Soriano A., Nesher G., Shoenfeld Y. Predicting post-vaccination autoimmunity: Who might be at risk? *Pharmacol Res* 2015; 92: 18–22.
69. van der Laan J.W., Gould S., Tanir J.Y. Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine* 2015; 33 (11): 1507–14.
70. Schiffenbauer J. Superantigens and their role in autoimmune disorders. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 1999; 47 (1): 17–24.
71. Rott O., Charreire J., Cash E. Influenza A virus hemagglutinin is a B cell-superstimulatory lectin. *Med Microbiol Immunol* 1996; 184 (4): 185–93.
72. Ram M. The putative protective role of hepatitis B virus (HBV) infection from autoimmune disorders. *Autoimmunity* 2008; 7 (8): 621–5.
73. Viau M., Longo N.S., Lipsky P.E., Björck L., Zouali M. Specific *in vivo* deletion of B-cell subpopulations expressing human immunoglobulins by the B-cell superantigen protein L. *Infect Immun* 2004; 72 (6): 3515–23.
74. Wikström M., Sjöbring U., Drakenberg T., Forsén S., Björck L. Mapping of the immunoglobulin light chain-binding site of protein L. *J Mol Biol* 1995; 250 (2): 128–33.
75. Nilson B.H., Solomon A., Björck L., Akerström B. Protein L from *Peptostreptococcus Magnus* binds to the kappa light chain variable domain. *J Biol Chem* 1992; 267 (4): 2234–9.
76. Watanabe K., Kumada H., Yoshimura F., Umemoto T. The induction of polyclonal B-cell activation and interleukin-1 production by the 75-kDa cell surface protein from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Arch Oral Biol* 1996; 41 (8–9): 725–31.
77. Murphy K., Travers P., Walport M. Chapter 5. Antigen presentation to T-lymphocytes. In: Murphy K., Travers P., Walport M., editors. *Janeway's Immunobiology*. 7th edition. New York, USA: Garland Science; 2008. Pp. 206–7. Доступно по: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10766>. Ссылка активна на 02.02.2021.
78. Cordeiro-Da-Silva A., Borges M.C., Guilvard E., Ouassii A. Dual role of the *Leishmania* major ribosomal protein S3a homologue in regulation of T- and B-cell activation. *Infect Immun* 2001; 69 (11): 6588–96.
79. Domiati-Saad R., Attrep J.F., Brezinschek H.P., Cherrie A.H., Karp D.R., Lipsky P.E. *Staphylococcal* enterotoxin D functions as a human B-cell superantigen by rescuing VH4-expressing B cells from apoptosis. *J Immunol* 1996; 156 (10): 3608–20.
80. Domiati-Saad R., Lipsky P.E. *Staphylococcal* enterotoxin A induces survival of VH3-expressing human B cells by binding to the VH region with low affinity. *J Immunol* 1998; 161 (3): 1257–66.
81. Karray S., Juompan L., Maroun R.C., Isenberg D., Silverman G.J., Zouali M. Structural basis of the gp120 superantigen-binding site on human immunoglobulins. *J Immunol* 1998; 161 (12): 6681–8.
82. Chung N.P.Y., Matthews K., Klasse P.J., Sanders R.W., Moore J.P. HIV-1 gp120 impairs the induction of B cell responses by TLR9-activated plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2012; 189 (11): 5257–65.
83. Dörner T., Giesecke C., Lipsky P.E. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Research and Therapy* 2011; 13 (5): 243.
84. Proft T., Fraser J.D. Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 2003; 133 (3): 299–306.
85. Schiffenbauer J. Superantigens and their role in autoimmune disorders. *Arch Immunol Ther Ex* 1999; 47 (1): 17–24.
86. Strachan D. Family size, infection and atopy: The first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 (Suppl 1): 2–5.
87. Rook G.A.W. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005; 54 (3): 317–20.
88. Kiseleva E.P., Novik G.I. Probiotics as immunomodulators: substances, mechanisms and therapeutic benefits. In: Mendez-Vilas A., editor. *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education*. Badajoz, Spain: Formatex Research Center; 2013. 3: 1864–76. Доступно по: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:42172455>. Ссылка активна на 02.02.2021.