

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616–092

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

П. Н. Кравченко, Е. К. Олейник

Институт биологии Карельского научного центра РАН

Аутоиммунные болезни относятся к заболеваниям с неясной этиологией. Спектр аутоиммунных заболеваний широк, к наиболее известным из них относятся диабет 1 типа, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, болезнь Крона, витилиго и др. Ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций играют нарушения иммунологического гомеостаза. Несмотря на многочисленные исследования, точные механизмы развития аутоиммунитета все еще остаются малоизученными. В обзоре представлен анализ данных литературы о механизмах нарушения иммунологической толерантности. Дано описание наиболее обсуждаемых теорий развития патологических аутоиммунных процессов: теория наследственной предрасположенности, теория нарушения иммунологической регуляции с участием регуляторных Т-клеток, теория сетевой регуляции, инфекционная теория развития аутоиммунных заболеваний (молекулярная мимикрия, поликлональная активация лимфоцитов). Теория наследственной предрасположенности отражает важнейшую роль наследственных факторов в развитии аутоиммунитета, в частности, представлены сведения о связи аутоиммунных расстройств с главным комплексом гистосовместимости человека. Также в работе приведены данные, свидетельствующие о том, что развитие аутоиммунных процессов в организме может быть связано с изменениями в содержании и функционировании регуляторных Т-лимфоцитов. Эти клетки принимают непосредственное участие в механизмах клеточного иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях и могут служить объяснением нарушения иммунологической толерантности, впоследствии приводящей к развитию и прогрессированию иммунопатологии. В описании теории сетевой регуляции раскрывается идея идиотип-антиидиотипических взаимодействий, которые могут быть механизмом контроля аутоиммунных реакций в норме или приводить к активации аутореактивных клонов. Инфекционная теория развития аутоиммунных патологий, которая представлена в обзоре, основывается на результатах многочисленных исследований и указывает на то, что вирусы могут провоцировать сбои иммунитета и приводить к аутоиммунизации.

Ключевые слова: аутоиммунитет; аутоиммунные заболевания; HLA; Treg-клетки; HCMV; EBV; суперантигены.

P. N. Kravchenko, E. K. Oleinik. MECHANISMS OF IMMUNOLOGICAL TOLERANCE DISRUPTION

Autoimmune diseases belong to disorders with an unclear etiology. The spectrum of autoimmune diseases is wide, the most well known of them are type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, multiple sclerosis, Crohn's disease, vitiligo, and others. The key role in the development of autoimmune reactions is played by disturbances of immunological homeostasis. Despite numerous researches, the exact mechanisms of autoimmunity still remain unclear. The analysis of data provided by the literature on the mechanisms of disorders of immunological tolerance is presented in the review. The most discussed theories of pathological autoimmune processes development are described: the theory of hereditary predisposition, the theory of immunological dysregulation and regulatory T-cell dysfunction, the theory of network regulation, the infectious theory of autoimmune diseases development (molecular mimicry, polyclonal activation of lymphocytes). The theory of hereditary predisposition reflects the critical role of hereditary factors in the development of autoimmunity, in particular, the data on relations of autoimmune disorders to human major histocompatibility complex are provided. In addition, the data indicating that the development of autoimmune processes in an organism can be associated with changes in the content and function of regulatory T-lymphocytes are provided in the work. These cells are directly involved in the mechanisms of cellular immune responses in autoimmune diseases and may explain the disorders of immunological tolerance, subsequently leading to the development and progression of immunopathology. The idea of idiotype-anti-idiotype interactions, which can serve as a mechanism ensuring normal autoimmune reactions or lead to the activation of autoreactive clones, is revealed in the description of network regulation theory. The infectious theory of development of autoimmune pathologies presented in the review is based on the results of numerous researches and suggests that the viruses can provoke failures of immunity and lead to autoimmunity.

Key words: autoimmunity; autoimmune diseases; HLA; Treg cells; HCMV; EBV; superantigens.

Введение

Аутоиммунные болезни относятся к заболеваниям с неясной этиологией и патогенезом. В настоящее время известно более 80 различных типов аутоиммунных заболеваний (АИЗ), многие из которых приводят к потере трудоспособности людей активного возраста. К наиболее часто встречающимся аутоиммунным патологиям относятся такие заболевания, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), сахарный диабет 1 типа (СД1), рассеянный склероз (РС) и др. Данная группа заболеваний гетерогенна по степени распространения и типу иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантиген. Это может быть преимущественно клеточная реакция, состоящая в формировании эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов, и/или гуморальная реакция, проявляющаяся в выработке аутоантител. Ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций играют нарушения иммунологического гомеостаза, которые в норме контролируют толерантность Т- и В-лимфоцитов к аутоантигенам. Активированные аутореактивные Т- и В-клетки индуцируют воспаление и повреждение собственных тканей организма.

Как правило, все аутоиммунные расстройства включают воспалительный процесс как один из ведущих патогенетических механизмов их возникновения.

Несмотря на многочисленные исследования, точные механизмы развития аутоиммунитета все еще остаются неясными. В настоящее время существует несколько теорий развития патологических аутоиммунных процессов, среди которых наиболее обсуждаемыми и аргументированными являются теория наследственной предрасположенности, теория расстройства иммунологической регуляции с участием регуляторных Т-клеток, теория сетевой регуляции, инфекционная теория развития АИЗ (молекулярная мимикрия, поликлональная активация лимфоцитов).

Теория наследственной предрасположенности

Данные обширных иммуногенетических исследований указывают на важнейшую роль наследственных факторов в развитии АИЗ. Многими учеными показана связь полиморфизмов гена RTPN22 (регулирует активацию лимфоцитов) с развитием таких заболеваний,

как PA [Chang et al., 2012; Song et al., 2013], PC [Lee et al., 2012], витилиго [Song et al., 2012] и др. В ряде работ была идентифицирована ассоциация полиморфизма гена цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA4) с СД1 [Wafai et al., 2011], воспалительными заболеваниями кишечника [Lee et al., 2014], язвенным колитом [Chen et al., 2010]. CTLA4 является негативной ко-стимуляторной молекулой, ингибирующей активацию и пролиферацию лимфоцитов. С множественными аутоиммунными реакциями связаны мутации гена FOXP3, который является необходимым для развития и функционирования регуляторных клеток (Treg) [Sakaguchi et al., 2010]. Активно обсуждается взаимосвязь полиморфизма гена IL2RA и/или IL2RB с развитием язвенного колита, воспалительных заболеваний кишечника [Bouzid et al., 2013], СД1 [Barrett et al., 2009; Stahl et al., 2010], РС [Maier et al., 2009; Wang et al., 2011], РА [Stahl et al., 2010; Knevel et al., 2013].

В литературе имеются многочисленные данные об ассоциации аутоиммунных расстройств с главным комплексом гистосовместимости человека HLA (**Human leukocyte antigens**). К настоящему времени установлено, что большинство аутоиммунных заболеваний ассоциируются с наличием в HLA-фенотипе следующих антигенов: DRB1, DR2, DR3, DR4 и DR5 (табл. 1).

Таблица 1. Ассоциации АИЗ с HLA-комплексом

| HLA-DR аллели | Ассоциации с АИЗ | Литература |
|---------------|----------------------------|---|
| DR7, DRB1 | Ревматоидный артрит | Shimane et al., 2013; Furukawa et al., 2012 |
| DR3, DR4 | Диабет 1 типа | Menconi et al., 2010; Hasham, Tomer, 2012; Johnson et al., 2012 |
| DR3, DR5 | Аутоиммунный тиреодит | Menconi et al., 2010; Hasham, Tomer, 2012 |
| DR2, DRB1 | Системная красная волчанка | Moser et al., 2009; Shimane et al., 2013 |
| DR3, DR4 | Аутоиммунный гепатит | Liberal et al., 2013 |

Выявленные ассоциации, по-видимому, объясняются тем, что гены системы HLA участвуют в селекции Т-лимфоцитов в тимусе. При наличии определенных аллелей генов системы HLA не происходит элиминации Т-лимфоцитов, которые несут на своей поверхности рецепторы к аутоантигену определенных клеток, тогда как в норме такие Т-лимфоциты, как правило, элиминируются на стадии созревания. Таким образом, при наличии предрасположенности к АИЗ в крови циркулирует некоторое количество аутореактивных Т-лимфоцитов, активирующихся при повышении уровня аутоантигена

в крови, что может иметь место при разрушении ткани (химическими веществами, вирусами) либо при появлении в крови вирусных агентов, чьи антигены имеют перекрестную реакцию с антигенами клеток организма.

Некоторое представление о механизме ассоциации генов HLA-DRB1 с АИЗ дает гипотеза общего антигенного эпитопа. Предполагается, что варианты генов HLA-DRB1 кодируют синтез очень близких друг другу последовательностей аминокислот (лейцин-глутамин-лизин-аргинин-аланин) в третьей гипервариабельной области DRβ-цепей, образуя антигенсвязывающую полость. Эти последовательности называются «общим эпитопом» (shared epitope – SE). С одной стороны, предполагается, что конформация данного участка может приводить к презентации артритогенных пептидов CD4+ лимфоцитам. Е. А. James с соавт. [2010] было показано, что молекулы HLA-DRB1 с общим антигенным эпитопом связывают определенные цитруллинированные пептиды, полученные из предполагаемых аутоантигенов, связывая цитруллин, но не аргинин. С другой стороны, к развитию АИЗ может приводить молекулярная мимикрия между аминокислотными последовательностями SE и вирусными антигенами. Так, у больных РС было выявлено значительное сходство между комплексом DRB5*0101- EBV (*Epstein-Barr virus, EBV*, вирус Эпштейн-Барр) и DRB1*1501-ОБМ (основного белка миелина), что, возможно, и способствует их узнаванию одним и тем же Т-клеточным рецептором [Lang et al., 2002]. Также было выявлено, что гликопротеин 110 EBV имеет последовательность аминокислот QKRAA, соответствующую таковой в третьем гипервариабельном регионе HLA DRB1 аллелей, ассоциированных с риском развития РА. Т-клеточный пролиферативный ответ к gp110EBV, содержащему QKRAA-последовательность, определяется только у больных РА с наличием HLA DRB1 в сравнении с контрольной группой без QKRAA [Ollier, 2000].

Кроме того, установлено, что некоторые аллельные сочетания ассоциируются с протективным действием к развитию АИЗ. Так, например, при диабете 1 типа к таким гаплотипам относятся DR2 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602), DR5 (DRB1*1101-DQA1*0102-DQB1*0301) [Рыжков и др., 2013], при РА – DRB1*11, DRB1*13, DRB1*15, DQA1*01:02, DQA1*01:03, DQB1*06:02 [Shapira et al., 2010]. Эти наблюдения подтверждают ранее сформулированное предположение о механизме ассоциации между генами HLA II класса и РА – гипотезу резистентности РА, или RAP гипотезу (Rheumatoid Arthritis Protective hypothesis)

[Zanelli et al., 1995; Snijers et al., 2001]. Согласно этой теории, протективное действие последовательности DERAА может включать в себя презентацию DRB1-образованных пептидов DQ молекулами, приводящую к генерации DRB1-специфических регуляторных CD4⁺ Т-клеток или к элиминации потенциальных аутореактивных Т-клеток в тимусе.

Таким образом, полученные данные о сложных взаимоотношениях между генами и АИЗ свидетельствуют о существовании общих генов аутоиммунной предрасположенности, которые и могут выступать как одна из причин развития аутоиммунного процесса. Однако наследственный фактор не обязательно определяет развитие аутоиммунитета, поскольку существует варьирование межпопуляционных и межэтнических особенностей аллельного полиморфизма генов.

Теория нарушения иммунологической регуляции с участием регуляторных Т-клеток

Возникновение аутоиммунизации может быть связано и с нарушением иммунологической толерантности в организме. В иммунной системе существует ряд механизмов для контроля ауто толерантности, центральным из которых является клональная селекция и апоптоз аутореактивных Т-клеток в тимусе. В норме иммунная система сдерживает аутореактивность лимфоцитов с помощью регуляторных механизмов. Особое место в этом вопросе отводится популяции Трег-лимфоцитов, благодаря их уникальной способности подавлять функции множества иммуноцитов, включая классические CD4⁺ Т-хелперы, цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты, натуральные киллерные (NK)-, В- и антиген-презентирующие клетки. Трег-клетки представляют собой отдельную популяцию иммунокомпетентных лимфоцитов, которая составляет в среднем 3–5 % от общего числа CD4⁺ Т-клеток периферической крови человека [Sakaguchi et al., 2010]. Трег-клетки играют важную роль в контроле аутоиммунитета, аллергии, трансплантационной толерантности, иммунного ответа против вирусов, паразитов, бактерий и дрожжей. Tregs активно участвуют в поддержании ауто толерантности и предотвращении аутоиммунной реакции. Удаление Tregs приводит к экспансии Т-эффекторных клеток с последующим развитием аутоиммунных расстройств [Wing, Sakaguchi, 2010]. Широкий спектр супрессорных механизмов, используемых Трег-клетками, может осуществляться с помощью клеточно-контактной

супрессии (при участии в межклеточном взаимодействии CTLA-4/B7, цАМФ или гранзимов). Также супрессия может быть опосредована локальной секрецией ингибиторных цитокинов (TGF-β, IL-10, IL-35) или конкурентным связыванием факторов роста [Sojka et al., 2008].

Механизмы, которые обеспечивают супрессию аутоиммунного ответа на клеточном уровне, изучены недостаточно. Предполагается, что нарушение иммунной регуляции с участием Трег-клеток при аутоиммунизации может быть вызвано снижением количества Tregs и/или ослаблением их функционирования вследствие различных дефектов. Также нарушение иммунной регуляции может быть вызвано резистентностью аутореактивных эффекторных Т-лимфоцитов к супрессии Трег-клеток [Buckner, 2010, Wehrens et al., 2011], или конверсией Трег-клеток в эффекторные в условиях провоспалительного микроокружения [Zhou et al., 2009; O'Shea, Paul, 2010; Bailey-Bucktrout, Bluestone, 2011]. Наиболее сильно аутоиммунные реакции проявляются при генетических дефектах, затрагивающих развитие Трег-клеток. Это прежде всего наблюдается у больных с IPEX-синдромом (Х-ассоциированная иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия) и scurfy мышей, которые развиваются в результате мутации гена FOXP3/Foxp3 и связаны с множественными аутоиммунными реакциями [Sakaguchi et al., 2010]. FOXP3 является ключевым маркером регуляторных лимфоцитов, необходимым для поддержания пула Трег-клеток на периферии и важным для реализации их супрессорной функции.

В недавних исследованиях были получены данные о снижении содержания Трег-клеток в периферической крови больных при таких аутоиммунных заболеваниях, как РА [Kim et al., 2012; Niu et al., 2012; Li et al., 2014], СКВ [Suen et al., 2009; Habibagahi et al., 2011], РС [Antiga et al., 2010], СД1 [Luczynski et al., 2009; Ryba-Stanislawowska et al., 2013], болезнь Бехчета [Kim et al., 2012]. Получены сведения о том, что Tregs могут накапливаться непосредственно в местах локального воспаления. Было показано увеличение Tregs в органах-мишенях – в цереброспинальной жидкости у больных РС [Venken et al., 2008; Fritsching et al., 2011], в синовиальной жидкости больных РА [Moradi et al., 2014] по сравнению с периферической кровью этих же больных. Экспериментальные исследования также свидетельствуют о негативной корреляции между уровнем Трег-лимфоцитов и активностью заболевания при аутоиммунных расстройствах, включая РА [Kawashiri et al., 2011; Kim et al., 2012], РС [Venken et al., 2008;

Saresella et al., 2008], СКВ [Habibagahi et al., 2011] и др. По данным ряда исследователей, уровень Tregs может не отличаться от контроля, или даже их содержание в крови может быть увеличено [Alonso et al., 2009; Marwaha et al., 2010; Nie et al., 2013], однако наряду с этим отмечается снижение супрессорной функции этих клеток [Radstake et al., 2009; Mikulkova et al., 2011; Prado et al., 2013]. Количественный дефект Treg-клеток может проявляться вследствие снижения уровня экспрессии FOXP3, что было показано у больных РА [Hun et al., 2008] и РС [Venken et al., 2008].

Функциональный дефект Treg-клеток при РС также может быть связан с низким уровнем экспрессии мРНК IL-10 [Martinez-Forero et al., 2008]. Больные СКВ характеризуются дисбалансом секреции регуляторных цитокинов (увеличением IL-10, снижением TGF- β и IL-2) [Ohl, Tenbrock, 2011]. Некоторые авторы связывают нарушение супрессорной функции Treg-клеток с IL-2, который необходим для дифференцировки Tregs на периферии и поддержания стабильной экспрессии FOXP3 и CD25 [Davidson et al., 2007]. В ряде работ на мышинных моделях было продемонстрировано, что дефицит IL-2, IL-2Ra или IL-2R β приводит к формированию аутоиммунной патологии [Bettini, Vignali, 2009; Russell et al., 2012; Garg et al., 2012], которая может отменяться адаптивным переносом Treg-клеток [Malek, Castro, 2010]. Так, в исследовании с NOD мышами (non-obese diabetic mice, экспериментальная модель диабета 1 типа) была выявлена связь между снижением функциональной активности Treg-лимфоцитов в местах воспаления с понижением уровня IL-2 [Bettini, Vignali, 2009]. Также были обнаружены нарушения в сигнальном каскаде IL-2R Tregs больных диабетом 1 типа, приводящие к уменьшению восприимчивости Treg-клеток к IL-2, вследствие чего снижалась его доступность Treg-клеткам [Long et al., 2010].

Также ослабление супрессии может быть связано с недостаточной экспрессией Treg-ассоциированных молекул, которые могут участвовать в контакт-зависимой супрессии. Предполагается, что у больных РА происходит снижение экспрессии CTLA-4 на Treg-клетках, что может быть важным механизмом нарушения их супрессорной активности [Flores-Borja et al., 2008]. Однако данные, касающиеся терапии анти-CTLA-4 Ig (абатацептом – биологическим противоревматическим препаратом) в отношении функциональной активности Treg-лимфоцитов у больных РА, показали противоречивые результаты. Одни исследователи наблюдали только снижение количества

Treg-клеток, при отсутствии изменений их функциональной активности [Pieper et al., 2013], в то время как другие, напротив, отмечают увеличение супрессорной активности Treg-клеток, несмотря на снижение их числа [Alvarez-Quiroga et al., 2011]. Среди других причин дисфункции Treg-клеток рассматривается нарушенная регуляция апоптоза. Показано, что Tregs имеют повышенную чувствительность к индукторам апоптоза у больных СКВ [Miyara et al., 2005], СД1 [Jailwala et al., 2009].

В ряде исследований сообщается, что причиной нарушения иммунной регуляции являлись не Tregs, а резистентность эффекторных клеток к Treg-опосредованной супрессии, вследствие их чрезмерной активации [Schneider et al., 2008; Buckner, 2010]. Так, A. Schneider с соавт. [2008] была продемонстрирована устойчивость эффекторных Т-клеток пациентов с СД1 к супрессии, опосредованной Treg-клетками, выделенными из крови здоровых доноров. Подобный феномен резистентности Т-эффекторов был обнаружен и при системной красной волчанке, болезни Крона, псориазе, ювенильном идиопатическом артрите [Schneider et al., 2008; Buckner, 2010; Wehrens et al., 2011]. Механизмы, с помощью которых эффекторные Т-клетки становятся резистентными к супрессии, неизвестны. У пациентов с ювенильным идиопатическим артритом было показано, что гиперактивация протеинкиназы-В в воспалительных эффекторных Т-клетках и была причиной устойчивости к Treg-опосредованной супрессии [Wehrens et al., 2011]. В другом исследовании сообщается о IL-6-опосредованной резистентности к Treg-клеточной супрессии у больных псориазом [Goodman et al., 2009].

Последние исследования показали, что FOXP3⁺ Treg-лимфоциты могут сохранять пластичность развития и перепрограммироваться в Т-хелперные клетки в условиях определенного микроокружения [Zhou et al., 2009; O'Shea, Paul, 2010; Bailey-Bucktrout, Bluestone, 2011]. Было продемонстрировано, что FOXP3⁺ Tregs секретируют цитокины, ассоциированные с Т-хелперными клетками, такие как IFN- γ , IL-2 и IL-17 [Komatsu et al., 2009]. В ряде работ было обнаружено увеличенное количество FOXP3⁺IFN- γ ⁺ клеток у пациентов с РС [Dominguez-Villar et al., 2011], СД1 [Mc Clymont et al., 2011]. Эти так называемые IL-17, секретирующие CD4⁺FOXP3⁺, Tregs могут играть существенную роль в воспалении [Bovenschen et al., 2011; Komatsu et al., 2014; Wang et al., 2015]. В периферической крови больных РА данные клетки обладают потенциальной

супрессорной активностью, а уже непосредственно в сайте воспаления – синовиальной жидкости – показывают ее отсутствие и могут быть патогенными [Wang et al., 2015].

Таким образом, в последние годы накоплены убедительные данные о том, что Treg-клетки контролируют периферический иммунный ответ и принимают непосредственное участие в механизмах клеточного иммунного ответа при АИЗ. Изменения в содержании и функционировании Treg-лимфоцитов могут служить объяснением нарушения иммунологической толерантности, впоследствии приводящей к развитию и прогрессированию иммунопатологии. Противоречивые данные о количестве и функционировании Treg-клеток, наблюдаемые в случае определенных аутоиммунных заболеваний, могут объясняться отсутствием специфического маркера Treg. Также следует учитывать, что Treg-лимфоциты могут включать различные механизмы супрессии при одной и той же патологии.

Теория сетевой регуляции

Еще недавно считалось, что секреция аутоантител против собственных иммуноглобулинов является причиной патологических изменений в организме человека, приводящих к аутоиммунным расстройствам. Впоследствии было обнаружено, что выработка аутоантител является свойством нормальной иммунной системы, направленной на сохранение и поддержание молекулярно-клеточного гомеостаза. Их синтез поддерживается в определенных границах, необходимых для выполнения регуляторных функций, а их гиперпродукция (как и гипопродукция) может вести к развитию тех или иных патологических состояний [Зайчик и др., 2013]. В 1974 году Нильсом Ерне [1974] была предложена идея идиотип-антиидиотипического (ИАИ) взаимодействия. Данная теория базируется на уникальных свойствах В- и Т-клеточных рецепторов. Согласно этой гипотезе, иммунная система представляет собой цепь взаимодействующих антигенных идиотипов иммуноглобулинов и антиидиотипических антител. И иммунный ответ поддерживает баланс этой иммунорегуляторной сети, в которой взаимодействуют идиотипы и антиидиотипы рецепторов Т- и В-лимфоцитов.

В соответствии с концепцией идиотипической сети в организме существует равновесие между идиотипами (в том числе антителами к чужеродным антигенам) и антиидиотипами (в том числе этими антигенами). Под влиянием экзогенного антигенного стимула

(антиидиотипа) либо поступающего от клеток собственного организма происходит разбалансировка сети, восстанавливаемая синтезом антител (идиотипа, антител 1-го порядка). Антитело 1-го порядка, действуя как антиген, вызывает образование к своему идиотипу антител 2-го порядка и т. д. При этом антитело каждого порядка как бы несет «внутренний образ» антигена, который передается эстафетно в цепи образования антиидиотипических антител. И так продолжается, пока система не вернется к прежнему устойчивому состоянию [Uner, Gavalchin, 2006]. ИАИ-взаимодействия обуславливают возможность как стимуляции, так и супрессии лимфоцитов под влиянием антиидиотипических антител.

При иммунном ответе вырабатываются антитела, образуются иммунные комплексы и/или развивается клеточно-опосредованный иммунитет. Для того чтобы сбалансировать эти медиаторы иммунопатологии и не дать им «работать» против собственных тканей, одновременно включается регуляторный механизм, представляющий собой сложную сеть Т-, В-клеток и антител, который в целом можно назвать антиидиотипическим иммунным ответом [Jacobsen et al., 2010]. Этот механизм обеспечивает контроль, необходимый для предотвращения патологической активации аутореактивных лимфоцитов во время бесчисленных иммунных реакций, генерируемых «хозяином» в пределах собственного организма. Нарушение ИАИ-взаимодействий может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний. Сегодня наблюдается всплеск интереса к изучению ИАИ-взаимодействий в связи с новыми открытиями в области молекулярно-генетических исследований рецепторов Т- и В-лимфоцитов [Beduleva, Menshikov, 2010; Routsias et al., 2011; Larsson et al., 2013; Храмова и др., 2014]. В этих работах показано, что аутореактивные лимфоциты могут контролироваться идиотипическими лимфоцитами – супрессорами.

Таким образом, ИАИ-взаимодействия могут быть механизмом контроля аутоиммунных реакций в норме или приводить к активации аутореактивных клонов.

Инфекционная теория развития АИЗ (молекулярная мимикрия, поликлональная активация лимфоцитов)

Как возможные этиологические факторы аутоиммунных заболеваний, таких как СКВ, РА, РС, синдром Шегрена, рассматриваются возбудители инфекций. Механизмы, с помощью которых данные патогены приводят к срыву

иммунной толерантности и запуску аутоиммунного процесса, остаются не до конца раскрытыми. Есть несколько гипотез, объясняющих, как вирусные инфекции связаны с АИЗ. Одна из них – гипотеза молекулярной мимикрии, появившаяся около 20 лет назад, является наиболее убедительной моделью развития аутоагрессии.

Концепция «молекулярной мимикрии», предложенная Р. Домейном в 1964 г., основана на структурном сходстве (по аминокислотной последовательности) между патогеном или его метаболитом и тканями макроорганизма (аутоантигенами). Иммунный ответ в конечном итоге может развернуться на собственный пептид в результате перекрестной реактивности с эпитопом инфекционного возбудителя, что приводит к активации специфичных наивных аутореактивных лимфоцитов. В результате протективный иммунный ответ, направленный против патогенных антигенов, может завершиться аутоиммунной реакцией. В эксперименте было показано, что развитие энцефаломиелимита у крыс могло быть индуцировано инъекцией полипептида вируса гепатита В. Этот полипептид из десяти аминокислот (ICGYGSLPQ E) содержит участок, почти идентичный фрагменту основного миелинового белка (ICGYGSLPQE). Совпадение наблюдалось по шести последовательно расположенным аминокислотам [Fujinami, Oldstone, 1985].

Большое количество исследований посвящено роли вирусов в патогенезе аутоиммунных патологий, как наиболее вероятных этиологических факторов аутоиммунных заболеваний. Наиболее изучена взаимосвязь АИЗ с герпес-вирусами, в частности с γ -герпес-вирусами, такими как *EBV*, цитомегаловирус человека (*HCMV*, *Human cytomegalovirus*), поскольку данные вирусы характеризуются тропизмом к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам). Исследования, связанные с изучением серологических показателей и/или вирусной нагрузки, также указывают на потенциальную роль этих вирусов в развитии АИЗ, включая РА [Reynier et al., 2009; Krzysztalowska-Wawrzyniak et al., 2011; Mohammad et al., 2014], СКВ [Krzysztalowska-Wawrzyniak et al., 2011; Esen et al., 2012; Draborg et al., 2012], РС [Lucas et al., 2011; Perron et al., 2012; Pakpoor et al., 2013], СД1 [Schulte et al., 2010; Zanone et al., 2010; Mohammad et al., 2014].

Все эти вирусы характеризуются широкой распространенностью среди людей и персистенцией в организме. Активация вирусной инфекции и ее переход в латентное состояние тесно взаимосвязаны с состоянием иммунной

системы. Данные вирусы могут влиять на функцию медиаторов межклеточного взаимодействия, так как могут кодировать некоторые цитокины, гомологичные цитокинам хозяина, блокировать запрограммированную клеточную смерть. Так, например, продукты генов *HCMV* способны вызывать иммуносупрессию за счет модулирования передачи сигналов и активации сигнальных путей, нарушая функции $IFN\gamma$, ингибируя апоптоз, воздействуя на Fas-зависимые сигналы. Более того, *HCMV* способен кодировать *IL10* сходный с *IL10* хозяина, тем самым оказывая влияние на функции иммунной системы человека [Halenius, Hengel, 2014]. *EBV* также может подавлять иммунный ответ хозяина с помощью кодирования гомологичного *IL-10*, что в свою очередь может способствовать персистенции вируса в организме [Ouyang et al., 2014]. Предполагается, что в инфицированных Т-клетках может нарушаться Т-клеточный апоптоз в результате экспрессии белка **ZEBRA** вируса *EBV*, который приводит к инактивации NF- κ B [Dreyfus et al., 1999] и усилению экспрессии p53 [Dreyfus et al., 2000].

Молекулярная мимикрия может инициировать аутоиммунизацию в результате развития перекрестной иммунной реакции при структурном сходстве антигенных детерминант вируса и хозяина (табл. 2) либо в результате модификации антигенов тканей организма.

Однако все больше накапливается данных, свидетельствующих в пользу того, что одной лишь молекулярной мимикрии недостаточно для развития АИЗ. Широко распространено мнение о том, что суперантигены вносят значительный вклад в развитие аутоиммунитета. Суперантигены представляют собой группу патогенных бактериальных и вирусных белков, которые способны активировать большое количество Т- и В-лимфоцитов, независимо от антигенной специфичности этих клеток. Отличительной особенностью суперантигенов является то, что они способны активировать лимфоциты без необходимого предварительного процессинга и презентации на поверхности антиген-презентирующих клеток (АПК). При этом суперантиген, минуя этот необходимый для специфического распознавания этап, способен одновременно связывать молекулы МНС II класса на поверхности АПК и фрагмент вариабельной части бета-цепи Т-клеточного распознающего рецептора на поверхности Т-клетки, имитируя таким образом узнавание антигена Т-клеточным рецептором. В результате происходит активация поликлональных Т-лимфоцитов с массивным высвобождением цитокинов, участвующих в воспалительных процессах,

Таблица 2. Примеры АИЗ с предполагаемым механизмом действия молекулярной мимикрии инфекционных агентов

| АИЗ | Орган-мишень | Аутоантиген | Патоген, несущий элементы, имеющие схожую структуру с аутоантигеном | Литература |
|-------------------------|--------------------------------------|---|---|--|
| СД1 | β-клетки поджелудочной железы | I-A2 ₈₀₅₋₈₁₇ ; GAD65 | <i>Rotavirus (RV-P7₄₀₋₅₂)</i> | Honeyman et al., 2010 |
| | | GAD65 | <i>rubella</i> | Ou et al., 2000 |
| | | I-A2 | <i>Enterovirus (V-P1)</i> | Harkonen et al., 2002 |
| | | GAD65 | <i>CMV</i> | Hiemstra et al., 2001 |
| РС | Миелин | ОБМ | <i>EBV (EBNA1)</i> | Lünemann et al., 2008; Cheng et al., 2012 |
| | | | <i>HHV-6 (U24)</i> | Tejada-Simon et al., 2003 |
| | | МОГ | <i>CMV (UL86)</i> | Brok et al., 2007 |
| | | | <i>HERV-W (ERVEW2)</i> | do Olival et al., 2013 |
| РА | Суставы (хрящи и кости) | СЕР-1 человека | <i>P. gingivalis (СЕР-1)</i> | Lundberg et al., 2008 |
| | | Коллаген (p62) | <i>EBV (EBNA-1 (p107))</i> | Li et al., 2013 |
| СКВ | Системно (кожа, суставы, почки, ЦНС) | Аутоантитела против эпителиальных SmB, SmD1 | <i>EBV (EBNA-1)</i> | James, Harley, 1992; Sabbatini et al., 1993 |
| | | Антитела против Ro (aa169–180) | <i>EBV (EBNA-1 (aa 58–72))</i> | McClain et al., 2005 |
| | | pp65 | <i>CMV (UL83)</i> | Halenius, Hengel, 2014 |
| Аутоиммунная язва | Клетки эпителия желудка | H+/K+-ATPase | <i>H. pylori</i> | Amedei et al., 2003 |
| Аутоиммунный панкреатит | Клетки поджелудочной железы | Карбоангидраза II человека | <i>H. pylori (α-карбоангидраза)</i> | Guarneri et al., 2005 |
| | | UBR2 | <i>H. pylori (PBP)</i> | Frulloni et al., 2009 |

Примечание. I-A2 (tyrosine phosphatase-like insulinoma Ag 2) – инсулинома-ассоциированный антиген 2; GAD65 (glutamic acid decarboxylase) – глутаматдекарбоксилаза; **ОБМ** – **основной белок миелина**; **МОГ** – **миелин-олигодендроцитарный гликопротеин**; СЕР-1 (citrullinated-α-enolase peptide) – цитрулированный пептид α-эндолаза; **H+/K+-ATPase (gastric H+/K+-adenosine triphosphatase)** – **H+/K+ – аденозин трифосфатаза желудка**; PBP (plasminogen-binding protein) – плазминоген-связывающий белок; UBR2 (ubiquitin-protein ligase E3 component n-recogin 2) – компонент n-recogin 2 убиквитин-протеин лигазы E3. *Rotavirus* – ротавирус; *Enterovirus* – энтеровирус; EBNA1 – ядерный антиген 1 EBV (Epstein-Barr virus) – вирус Эпштейн-Барр; *HHV-6* (Human herpesvirus 6) – человеческий вирус герпеса 6; *CMV* (cytomegalovirus) – цитомегаловирус; *HERV-W* (Human endogenous retrovirus type W) – человеческий эндогенный ретровирус типа W.

связанных с различными заболеваниями, такими как РА, СД1, РС, СКВ и др.

Известны два типа суперантигенов: эндогенные (вирусные) и экзогенные (бактериальные). К наиболее изученным бактериальным суперантигенам относят энтеротоксины А, В золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), экзотоксины А-Г стрептококка (*Streptococcus pyogenes*), а к вирусным – *HERV-W*, *EBV*, *CMV* [Sur et al., 2013]. Также суперантигены могут быть классифицированы на три большие группы на основе их взаимодействия с МНС II класса. Одна группа связывается с α-цепью с контактом или без контакта с антигенным пептидом (например, пирогенный экзотоксин А *S. pyogenes* и энтеротоксин В *S. aureus*). Другая группа связывает β-цепь (например, пирогенный экзотоксин С и К/Л *S. pyogenes*). Третья группа связывается перекрестной связью с двумя цепями МНС II класса (энтеротоксин А *S. aureus*) [Fraser, Proft, 2008]. Эти данные по суперантигенам представляют интерес в связи с тем, что бактериальные или вирусные инфекции обнаруживаются у большинства больных

АИЗ, в частности РА: *P. gingivalis* [Martinez-Martinez et al., 2009; Röhner et al., 2010], *EBV* [Klatt et al., 2005; Erre et al., 2015], *CMV* [Pierer et al., 2012; Mohammad et al., 2014]. В ряде работ было показано, что иммунизация с *P. gingivalis* или эндолазой *P. gingivalis* индуцировала или усугубляла артрит [Cantley et al., 2011; Kinloch et al., 2011].

Несмотря на пристальное внимание к изучению механизмов, с помощью которых суперантигены влияют на развитие АИЗ, они до сих пор остаются не до конца ясными. Предполагается, что пептидогликан грамм-положительных бактерий усиливает секрецию провоспалительного IL-6 синовиальными фибробластами через TLR2R/FAK/PI3K/Akt and AP-1 сигнальный путь [Chiu et al., 2009]. Общеизвестно, что усиление синтеза IL-6 сопутствует воспалительным процессам и коррелирует с тяжестью аутоиммунного заболевания [Hirano, 2010]. Группой авторов было показано, что *P. gingivalis* у больных РА может вызывать неспецифическую активацию лимфоцитов [Bartold et al., 2010; Mikuls et al., 2012]. Е. Röhner с соавторами [2010] в своей

работе показали, что эта бактерия активирует ранние стадии апоптоза хондроцитов, что представляет собой еще один возможный путь разрушения хряща при РА. Интересные результаты были получены Islander с соавт. [2010], которые в своем исследовании продемонстрировали, что суперантигены *S. aureus* стимулируют секрецию IL-17 CD4⁺ Т-клетками памяти у взрослых доноров. В другом исследовании было показано, что МОГ-специфичные Т-хелперы 1 были способны секретировать IL-17 под влиянием стимуляции эндотоксина В *S. aureus*. Эти данные привели к предположению, что аутореактивные МОГ Th1 при встрече с суперантигеном и в результате стимуляции могут секретировать IL-17, чтобы вызвать воспаление и демиелинизацию в центральной нервной системе больных РС [Yomogida et al., 2013].

В исследовании на моделях животных был оценен иммунный ответ у MRL/lpr мышей (Murphy Roths Large), зараженных гельминтами, в частности *Heligmosomoides polygyrus*, *Nippostrongylus brasiliensis*, и бактериями, в частности *Nocardia brasiliensis*, *S. aureus* [Salinas-Carmona et al., 2009]. В ходе исследования было показано, что все эти инфекции влияют на развитие спонтанного артрита. Причем у животных, инфицированных *S. aureus*, развивался артрит с более высоким уровнем костной деструкции и хряща по сравнению с мышами, зараженными гельминтами и *N. brasiliensis*. Эти результаты коррелировали с увеличением числа Th1 доминирующих цитокинов. В другом исследовании показано, что хроническое воздействие суперантигена В *S. aureus* у HLA-DQ8 трансгенных мышей вызывает системное воспалительное заболевание, с признаками, аналогичными системной красной волчанке. Воспалительные инфильтраты в различных органах состояли преимущественно из CD4⁺ Т-клеток, несущих TCR VB8. Степень иммунопатологии была значительно меньше у HLA-DQ8. CD4⁰ и HLA-DQ8. CD28⁰ мышей, и отсутствие заболевания было отмечено у HLA-DQ8. STAT4⁰ и HLA-DQ8. IFN- γ ⁰ мышей. По полученным результатам авторы пришли к выводу, что это заболевание, вызванное влиянием суперантигена В *S. aureus*, является CD4⁺ Т-клеточно-зависимым, и высказано предположение о патогенной роли цитокинов Th1-типа IL-12 и IFN- γ [Chowdhary et al., 2012].

Предполагается, что поликлональную активацию В- и Т-лимфоцитов также могут вызывать самые различные вирусы. В ранних исследованиях было показано, что EBV может способствовать поликлональной В-клеточной активации у больных РА [Klatt et al., 2005],

клональной экспансии EBNA-1 специфических Т-клеток, которые распознают антигены миелина у больных РС [Lunemann et al., 2008]. Ряд исследований свидетельствуют о иммунопатогенной связи вирионов *HERV-W* с РС, поскольку белок его оболочки (ENV) может способствовать не только массовой неспецифической активации Т-лимфоцитов [Tai et al., 2008; Antony et al., 2011], но также вызывать спонтанную активацию врожденного иммунитета через Toll-like Receptor-4 (TLR4) и CD14 [Rolland et al., 2005, 2006].

Перечень вирусов, как возможных триггерных факторов в развитии аутоиммунных болезней, может быть продолжен. Несомненно, полученные результаты многочисленных исследований указывают на то, что вирусы могут участвовать в поддержании аутоиммунного процесса. Однако до настоящего времени нет прямых доказательств непосредственного участия отдельных вирусов в запуске аутоиммунизации.

Заключение

Главной функцией иммунной системы является обеспечение молекулярно-клеточного гомеостаза, необходимого для нормального функционирования организма. Нарушение иммунологического баланса приводит к срыву иммунологической толерантности и, как следствие, к развитию патологической аутоиммунной реакции. Следует отметить, что обзор современных взглядов на причины возникновения аутоиммунных процессов показал сложность данной проблемы. Показано влияние генетических факторов, выявлены аллельные сочетания HLA, которые могут быть ассоциированы с риском развития АИЗ либо обладать протективным действием. По мере развития молекулярной биологии механизмы взаимодействия вирусов и бактерий с иммунной системой будут уточняться. Большое влияние на развитие АИЗ оказывают Трег-клетки, неадекватное функционирование которых приводит к нарушению супрессии иммунных реакций. Есть необходимость в дальнейших исследованиях с использованием современных достижений науки и биотехнологии для поиска механизмов возникновения АИЗ, которые в последующем расширят понимание аутоиммунитета.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания № 0221-2014-0011.

Литература

Зайчик А. Ш., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. Медицина. 2013. № 1. С. 6–27.

Рыжков П. А., Рыжкова Н. С., Коновалова Р. В. Генетика сахарного диабета 1 типа // Живые и биокосные системы. 2013. № 4. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-4/article-14> (дата обращения: 27.07.2015).

Храмова Т. В., Бедулева Л. В., Толстолицкая Т. О. и др. Продукция аутоантител к CD4 у негуманизированных крыс в ответ на иммунизацию GP120 белком ВИЧ // Современная медицина: актуальные вопросы. 2014. № 35–36. С. 71–76.

Alonso N., Martinez-Arconada M. J., Granada M. L. et al. Regulatory T cells in type 1 diabetic patients with autoimmune chronic atrophic gastritis // *Endocrine*. 2009. Vol. 35, No 3. P. 420–428. doi: 10.1007/s12020-009-9166-2.

Alvarez-Quiroga C., Abud-Mendoza C., Donuz-Pardilla L. et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis // *J. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 31, No 4. P. 588–595. doi: 10.1007/s10875-011-9527-5.

Amedei A., Bergman M. P., Appelmelk B. J. et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and h+, k+ – adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity // *J. Exp Med.* 2003. Vol. 198, No 8. P. 1147–1156.

Antiga E., Quaglini P., Bellandi S. et al. Regulatory T cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphea // *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 162, No 5. P. 1056–1063. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09633.x.

Antony J. M., Deslauriers A. M., Bhat R. K. et al. Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: innocent bystanders or disease determinants? // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol. 1812, No 2. P. 162–176. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.07.016.

Arkema E. V., Karlson E. W., Costenbader K. H. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37, No 9. P. 1800–1804. doi: 10.3899/jrheum.091398.

Bailey-Bucktrout S. L., Bluestone J. A. Regulatory T cells: stability revisited // *Trends Immunol.* 2011. Vol. 32, No 7. P. 301–306. doi: 10.1016/j.it.2011.04.002.

Barrett J. C., Clayton D. G., Concannon P. et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes // *Nat Genet.* 2009. Vol. 41, No 6. P. 703–707. doi: 10.1038/ng.381.

Bartold P. M., Marino V., Cantley M., Haynes D. R. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis // *J. Clin. Periodontol.* 2010. Vol. 37, No 5. P. 405–411. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01552.x.

Beduleva L., Menshikov I. Role of idiotypic-anti-idiotypic interactions in the induction of collagen-induced arthritis in rats // *Immunobiology.* 2010. Vol. 215, No 12. P. 963–970. doi: 10.1016/j.imbio.2009.12.001.

Bettini M., Vignali D. A. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2009. Vol. 21, No 6. P. 612–618. doi: 10.1016/j.coi.2009.09.011.

Bouzid D., Amouri A., Fourati H. et al. Polymorphisms in the IL2RA and IL2RB genes in inflammatory bowel disease risk // *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013. Vol. 17, No 11. P. 833–839. doi: 10.1089/gtmb.2013.0291.

Bovenschen H. J., van de Kerkhof P. C., van Erp P. E. et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131, No 9. P. 1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.

Brok H. P., Boven L., van Meurs M. et al. The human CMV-UL86 peptide 981–1003 shares a crossreactive T-cell epitope with the encephalitogenic MOG peptide 34–56, but lacks the capacity to induce EAE in rhesus monkeys // *J. Neuroimmunol.* 2007. Vol. 182, No 1–2. P. 135–152.

Buckner J. H. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+ FoxP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10, No 12. P. 849–859. doi: 10.1038/nri2889.

Cantley M. D., Haynes D. R., Marino V., Bartold P. M. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model // *J. Clin. Periodontol.* 2011. Vol. 38, No 6. P. 532–541. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01714.x.

Chang H. H., Tai T. S., Lu B. et al. PTPN 22, a dominant negative isoform of PTPN22 and potential biomarkers of rheumatoid arthritis // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No 3. P. e33067. doi: 10.1371/journal.pone.0033067.

Chen Z., Brant S. R., Li C. et al. CTLA4 –1661A/G and 3'UTR long repeat polymorphisms are associated with ulcerative colitis and influence CTLA4 mRNA and protein expression // *Genes. Immun.* 2010. Vol. 11, No 7. P. 573–583. doi: 10.1038/gene.2010.16.

Cheng W., Ma Y., Gong F. et al. Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS // *Front Biosci (Landmark Ed).* 2012. Vol. 17. P. 1648–1658.

Chiu Y. C., Lin C. Y., Chen C. P. et al. Peptidoglycan enhances IL-6 production in human synovial fibroblasts via TLR2 receptor, focal adhesion kinase, Akt, and AP-1-dependent pathway // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183, No 4. P. 2785–2792. doi: 10.4049/jimmunol.0802826.

Chowdhary V. R., Tilahun A. Y., Clark C. R. et al. Chronic Exposure to Staphylococcal Superantigen Elicits a Systemic Inflammatory Disease Mimicking Lupus // *J. Immunol.* 2012. Vol. 189, No 4. P. 2054–2062. doi: 10.4049/jimmunol.1201097.

Davidson T. S., DiPaolo R. J., Andersson J., Shevach E. M. Cutting Edge: IL-2 is essential for TGF-beta-mediated induction of Foxp3+ T regulatory cells // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178, No 7. P. 4022–4026.

de Smit M., Westra J., Vissink A. et al. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study // *Arthritis Res. Ther.* 2012. Vol. 14, No 5. P. R222. doi: 10.1186/ar4061.

do Olival G. S., Faria T. S., Nali L. H. et al. Genomic analysis of ERWE2 locus in patients with multiple sclerosis: absence of genetic association but potential role

of human endogenous retrovirus type W elements in molecular mimicry with myelin antigen // *Front Microbiol.* 2013. 4:172. doi: 10.3389/fmicb.2013.00172.

Dominguez-Villar M., Baecher-Allan C. M., Hafler D. A. Identification of T helper type 1-like, Foxp3+ regulatory T cells in human autoimmune disease // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, No 6. P. 673–675. doi: 10.1038/nm.2389.

Draborg A. H., Jørgensen J. M., Müller H. et al. Epstein-Barr virus early antigen diffuse (EBV-EA/D)-directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients // *Scand. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 41, No 4. P. 280–289. doi: 10.3109/03009742.2012.665944.

Dreyfus D. H., Nagasawa M., Kelleher C. A., Gelfand E. W. Stable expression of Epstein-Barr virus BZLF-1-encoded ZEBRA protein activates p53-dependent transcription in human Jurkat T-lymphoblastoid cells // *Blood.* 2000. Vol. 96, No 2. P. 625–634.

Dreyfus D. H., Nagasawa M., Pratt J. C. et al. Inactivation of NF-kappaB by EBV BZLF-1-encoded ZEBRA protein in human T-cells // *J. Immunol.* 1999. Vol. 163, No 11. P. 6261–6268.

Ei Wafai R. J., Chmaisse H. N., Makki R. F., Fakhoury H. Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 diabetes // *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2011. Vol. 22, No 2. P. 273–281.

Erre G. L., Mameli G., Cossu D. et al. Increased Epstein-Barr Virus DNA load and antibodies against EBNA1 and EA in Sardinian patients with rheumatoid arthritis // *Viral Immunol.* 2015. P. 1–6. doi: 10.1089/vim.2015.0035.

Esen B. A., Yilmaz G., Uzun S. et al. Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32, No 1. P. 79–83. doi: 10.1007/s00296-010-1573-4.

Flores-Borja F., Jury E. C., Mauri C., Ehrenstein M. R. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, No 49. P.19396–19401. doi: 10.1073/pnas.0806855105.

Fraser J. D., Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins // *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 225. P. 226–243. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00681.x.

Fritzching B., Haas J., König F. et al. Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4+CD25+FOXP3+ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients // *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6, No 3. e17988. doi:10.1371/journal.pone.0017988.

Frulloni L., Lunardi C., Simone R. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, No 22. P. 2135–2142. doi: 10.1056/NEJMoa0903068.

Fujinami R. S., Oldstone M. B. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity // *Science.* 1985. Vol. 230. P. 1043–1045.

Furukawa H., Oka S., Shimada K. et al. Association of Human Leukocyte Antigen with Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Protective Role for Shared Epitope // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7, No 5. P. e33133. doi: 10.1371/journal.pone.0033133.

Garg G., Tyler J. R., Yang J. H. et al. Type 1 diabetes-associated IL2RA variation lowers IL-2 signaling and contributes to diminished CD4+CD25+ regulatory T cell function // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188, No 9. P. 4644–4653. doi: 10.4049/jimmunol.1100272.

Goodman W. A., Levine A. D., Massari J. V. et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183, No 5. P. 3170–3176. doi: 10.4049/jimmunol.0803721.

Guarneri F., Guarneri C., Benvenega S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? // *J. Cell. Mo. I Med.* 2005. Vol. 9, No 3. P. 741–744.

Habibagahi M., Habibagahi Z., Jaberipour M., Aghdashi A. Quantification of regulatory T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus // *Rheumatol. Int.* 2011. Vol. 31, No 9. P. 1219–1225. doi: 10.1007/s00296-010-1427-0.

Halenius A., Hengel H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease // *Biomed. Res. Int.* 2014. P. 1–15. doi: 10.1155/2014/472978.

Han G. M., O'Neil-Andersen N. J., Zurier R. B., Lawrence D. A. CD4+CD25^{high} T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis // *Cell. Immunol.* 2008. Vol. 253, No 1–2. P. 92–101. doi: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007.

Hasham A., Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity // *Immunol. Res.* 2012. Vol. 4, No 1–3. P. 204–213. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x.

Härkönen T., Lankinen H., Davydova B. et al. Enterovirus infection can induce immune responses that cross-react with beta-cell autoantigen tyrosine phosphatase IA-2/IAR // *J. Med. Virol.* 2002. Vol. 66, No 3. P. 340–350.

Hiemstra H. S., Schloot N. C., van Veelen P. A. et al. Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98, No 7. P. 3988–3991.

Hirano T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2010. Vol. 86, No 7. P. 717–730.

Honeyman M. C., Stone N. L., Falk B. A. et al. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens // *J. Immunol.* 2010. Vol. 184, No 4. P. 2204–2210. doi: 10.4049/jimmunol.0900709.

Islander U., Andersson A., Lindberg E. et al. Superantigenic Staphylococcus aureus stimulates production of interleukin-17 from memory but not naive T cells // *Infect. Immun.* 2010. Vol. 78, No 1. P. 381–386. doi: 10.1128/IAI.00724–09.

Jacobsen J. T., Lunde E., Sundvold-Gjerstad V. et al. The cellular mechanism by which complementary Id+ and anti-Id antibodies communicate: T cells integrated into idiotypic regulation // *Immunol. Cell. Biol.* 2010. Vol. 88, No 5. P. 515–522. doi: 10.1038/icb.2009.118.

Jailwala P., Waukau J., Glisic S. et al. Apoptosis of CD4+ CD25^(high) T cells in type 1 diabetes may be partially mediated by IL-2 deprivation // *PLoS ONE.* 2009. Vol. 4, No 8. e6527. doi: 10.1371/journal.pone.0006527.

- James J. A., Harley J. B. Linear epitope mapping of an Sm B/B' polypeptide // *J. Immunol.* 1992. Vol. 148, No 7. P. 2074–2079.
- James E. A., Moustakas A. K., Bui J. et al. HLA-DR1001 presents «altered-self» peptides derived from joint associated proteins by accepting citrulline in three of its binding pockets // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62, No 10. P. 2909–2918. doi: 10.1002/art.27594.
- Jerne N. K. Idiotypic Networks and Other Preconceived Ideas // *Immunol. Rev.* 1984. No 79. P. 5–24.
- Johnson K., Wong R., Barriga K. J. et al. rs11203203 is associated with type 1 diabetes risk in population pre-screened for high-risk HLA-DR, DQ genotypes // *Pediatric Diabetes.* 2012. Vol. 13, No 8. P. 611–615. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00888.x.
- Kawashighri S. Y., Kawakami A., Okada A. et al. CD4+CD25highCD127low/-Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38, No 12. P. 2517–2521. doi: http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110283.
- Kim J. R., Chae J. N., Kim S. H., Ha J. S. Subpopulations of regulatory T cells in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease // *J. Korean. Med. Sci.* 2012. Vol. 27, No 9. P. 1009–1013. doi: 10.3346/jkms.2012.27.9.1009.
- Kinloch A. J., Alzabin S., Brintnell W. et al. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian α -enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63, No 12. P. 3818–3823. doi: 10.1002/art.30639.
- Klatt T., Ouyang Q., Flad T. et al. Expansion of peripheral CD8+ CD28- T cells in response to Epstein-Barr virus in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32, No 2. P. 239–251.
- Knevel R., de Rooy D. P., Zhernakova A. et al. Association of variants in IL2RA with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65, No 7. P. 1684–1693. doi: 10.1002/art.37938.
- Komatsu N., Mariotti-Ferrandiz M. E., Wang Y. et al. Heterogeneity of natural Foxp3+ T cells: a committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, No 6. P. 1903–1908. doi: 10.1073/pnas.0811556106.
- Komatsu N., Okamoto K., Sawa S. et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis // *Nat. Med.* 2014. Vol. 20, No 1. P. 62–68. doi: 10.1038/nm.3432.
- Krzyształowska-Wawrzyniak M., Ostanek M., Clark J. et al. The distribution of human endogenous retrovirus K-113 in health and autoimmune diseases in Poland // *Rheumatology (Oxford).* 2011. Vol. 50, No 7. P. 1310–1314. doi: 10.1093/rheumatology/ker022.
- Lang H. L., Jacobsen H., Ikemizu S. et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis // *Nat. Immunol.*, 2002. Vol. 3, No 10. P. 940–943.
- Larsson H. E., Jönsson I., Lernmark A. et al. Decline in titers of anti-idiotypic antibodies specific to autoantibodies to GAD65 (GAD65Ab) precedes development of GAD65Ab and type 1 diabetes // *PLOS ONE.* 2013. Vol. 8, No 6. P. e65173. doi: 10.1371/journal.pone.0065173.
- Lee Y. H., Bae S. C., Choi S. J. et al. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, No 4. P. 3453–3460. doi: 10.1007/s11033-011-1117-3.
- Lee Y. H., Kim J. H., Seo Y. H. et al. CTLA-4 polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Hum. Immunol.* 2014. Vol. 75, No 5. P. 414–421. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.020.
- Lee Y. H., Choi S. J., Ji J. D., Song G. G. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and systemic sclerosis: a meta-analysis // *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, No 3. P. 3103–3108. doi: 10.1007/s11033-011-1074-x.
- Li N., Ma T., Han J. et al. Increased apoptosis induction in CD4+CD25+ Foxp3+ T cells contributes to enhanced disease activity in patients with rheumatoid arthritis through IL-10 regulation // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. Vol. 18, No 1. P. 78–85.
- Li S., Yu Y., Yue Y. et al. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis // *J. Clin. Cell. Immunol.* 2013. Vol. 4, No 6. P. 174.
- Liang B., Gardner D., Griswold D. E. et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus // *Immunology.* 2006. Vol. 119, No 3. P. 296–305.
- Liberal R., Grant C. R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review // *J. Autoimmun.* 2013. Vol. 4. P. 126–139. doi: 10.1016/j.jaut.2012.11.002.
- Long S. A., Cerosaletti K., Bollyky P. L. et al. Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3 expression in CD4+CD25+ regulatory T-cells of type 1 diabetic subjects // *Diabetes.* 2010. Vol. 59, No 2. P. 407–415. doi: 10.2337/db09-0694.
- Lucas R. M., Ponsonby A. L., Dear K. et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination // *Neurology.* 2011. Vol. 77, No 4. P. 371–379. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227062a.
- Luczynski W., Stasiak-Barmuta A., Urban R. et al. Lower percentages of T regulatory cells in children with type 1 diabetes – preliminary report // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2009. Vol. 15, No 1. P. 34–38.
- Lundberg K., Kinloch A., Fisher B. A. et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 58, No 10. P. 3009–3019. doi: 10.1002/art.23936.
- Lünemann J. D., Jelčić I., Roberts S. et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2 // *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205, No 8. P. 1763–1773. doi: 10.1084/jem.20072397.
- Maier L. M., Lowe C. E., Cooper J. et al. IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production // *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5, No 1. P. e1000322. doi: 10.1371/journal.pgen.1000322.
- Malek T. R., Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immu-

- nity // *Immunity*. 2010. Vol. 33, No 2. P. 153–165. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.004.
- Martinez-Forero I., Garcia-Munoz R., Martinez-Pasamar S. et al. IL-10 suppressor activity and ex vivo Tr1-cell function are impaired in multiple sclerosis // *Eur. J. Immunol.* 2008. Vol. 38, No 2. P. 576–586. doi: 10.1002/eji.200737271.
- Martinez-Martinez R. E., Abud-Mendoza C., Patiño-Marin N. et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients // *J. Clin. Periodontol.* 2009. Vol. 36, No 12. P. 1004–1010. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x.
- Marwaha A. K., Crome S. Q., Panagiotopoulos C. et al. Cutting edge: increased IL-17-secreting T cells in children with new-onset type 1 diabetes // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, No 7. P. 3814–3818. doi: 10.4049/jimmunol.1001860.
- McClain M. T., Heinlen L. D., Dennis G. J. et al. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11, No 1. P. 85–89.
- McClymont S. A., Putnam A. L., Lee M. R. et al. Plasticity of human regulatory T cells in healthy subjects and patients with type 1 diabetes // *J. Immunol.* 2011. Vol. 186, No 7. P. 3918–3926. doi: 10.4049/jimmunol.1003099.
- Menconi F., Osman R., Monti M. C. et al. Shared molecular amino acid signature in the HLA-DR peptide binding pocket predisposes to both autoimmune diabetes and thyroiditis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, No 39. P. 16899–16903. doi: 10.1073/pnas.1009511107.
- Mikulcova Z., Praksova P., Stourac P. et al. Imbalance in T-cell and cytokine profiles in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 300, No 1–2. P. 135–141. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.053.
- Mikulc T. R., Thiele G. M., Deane K. D. et al. Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, No 11. P. 3522–3530. doi: 10.1002/art.34595.
- Miyara M., Amoura Z., Parizot C. et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus // *J. Immunol.* 2005. Vol. 175, No 12. P. 8392–8400.
- Mohammad A. A., Rahbar A., Lui W. O. et al. Detection of circulating hcmv-miR-UL112–3p in patients with glioblastoma, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and healthy controls // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 12. P. e113740. doi: 10.1371/journal.pone.0113740.
- Mohammad A. A., Rahbar A., Lui W. O. et al. Detection of circulating hcmv-miR-UL112–3p in patients with glioblastoma, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and healthy controls // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 12. e113740. doi: 10.1371/journal.pone.0113740.
- Moradi B., Schnatzer P., Hagmann S. et al. CD4+CD25+/highCD127low/- regulatory T cell are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints – analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16, No 2. R97. doi: 10.1186/ar4545.
- Moser K. L., Kelly J. A., Lessard C. J., Harley J. B. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus // *Genes. Immun.* 2009. Vol. 10, No 5. P. 373–379. doi: 10.1038/gene.2009.39.
- Nie H., Zheng Y., Li R. et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF-alpha in rheumatoid arthritis // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19, No 3. P. 322–328. doi: 10.1038/nm.3085.
- Niu Q., Cai B., Huang Z. C. et al. Disturbed Th17/Treg balance in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol Int.* 2012. Vol. 32, No 9. P. 2731–2736. doi: 10.1007/s00296-011-1984-x.
- Ohl K., Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. doi: 10.1155/2011/432595.
- Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? // *Ann Rheum Dis.* 2000. Vol. 59, No 7. P. 497–499.
- O'Shea J. J., Paul W. E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells // *Science.* 2010. Vol. 327, No 5969. P. 1098–1102. doi: 10.1126/science.1178334.
- Ou D., Mitchell L. A., Metzger D. L. et al. Cross-reactive rubella virus and glutamic acid decarboxylase (65 and 67) protein determinants recognised by T cells of patients with type I diabetes mellitus // *Diabetologia.* 2000. Vol. 43, No 6. P. 750–762.
- Ouyang P., Rakus K., van Beurden S. J. et al. IL-10 encoded by viruses: a remarkable example of independent acquisition of a cellular gene by viruses and its subsequent evolution in the viral genome // *J. Gen. Virol.* 2014. Vol. 95. Pt. 2. P. 245–262. doi: 10.1099/vir.0.058966-0.
- Pakpoor J., Disanto G., Gerber J. E. et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, No 2. P. 162–166. doi: 10.1177/1352458512449682.
- Perron H., Germi R., Bernard C. et al. Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease // *Mult. Scler.* 2012. Vol. 18, No 12. P. 1721–1736. doi: 10.1177/1352458512441381.
- Pieper J., Herrath J., Raghavan S. et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients // *BMC Immunol.* 2013. 14:34. doi: 10.1186/1471-2172-14-34.
- Pierer M., Rothe K., Quandt D. et al. Association of anticytomegalovirus seropositivity with more severe joint destruction and more frequent joint surgery in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, No 6. P. 1740–1749. doi: 10.1002/art.34346.
- Pischon N., Pischon T., Kröger J. et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis // *J. Periodontol.* 2008. Vol. 79, No 6. P. 979–986. doi: 10.1902/jop.2008.070501.
- Prado C., de Paz B., López P. et al. Relationship between FOXP3 positive populations and cytokine production in systemic lupus erythematosus // *Cytokine.* 2013. Vol. 61, No 1. 90–96. doi: 10.1016/j.cyt.2012.08.033.
- Radstake T. R., van Bon L., Broen J. et al. Increased frequency and compromised function of T regulatory

cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression // PLoS One. 2009. Vol. 4, No 6. e5981. doi: 10.1371/journal.pone.0005981.

Reynier F., Verjat T., Turrel F. et al. Increase in human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2) viral load in active rheumatoid arthritis // Scand. J. Immunol. 2009. Vol. 70, No 3. P. 295–299. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02271.x.

Röhner E., Detert J., Kolar P. et al. Induced apoptosis of chondrocytes by Porphyromonas gingivalis as a possible pathway for cartilage loss in rheumatoid arthritis // Calcif Tissue Int. 2010. Vol. 87, No 4. P. 333–340. doi: 10.1007/s00223-010-9389-5.

Rolland A., Jouvin-Marche E., Saresella M. et al. Correlation between disease severity and in vitro cytokine production mediated by MSRv (multiple sclerosis associated retroviral element) envelope protein in patients with multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2005. Vol. 160, No 1–2. P. 195–203.

Rolland A., Jouvin-Marche E., Viret C. et al. The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses // J. Immunol. 2006. Vol. 176, No 12. P. 7636–7644.

Routsias J. G., Kyriakidis N. C., Friedman D. M. et al. Association of the idiotype: antiidiotype antibody ratio with the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of recurrent autoimmune-associated congenital heart block // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63, No 9. P. 2783–2789. doi: 10.1002/art.30464.

Russell S. E., Moore A. C., Fallon P. G., Walsh P. T. Soluble IL-2Rα (sCD25) exacerbates autoimmunity and enhances the development of Th17 responses in mice // PLoS One. 2012. Vol. 7, No 10. e47748. doi: 10.1371/journal.pone.0047748.

Ryba-Stanislawowska M., Skrzypkowska M., Mysliwiec M., Mysliwska J. Loss of the balance between CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells and CD4(+) IL17A(+) Th17 cells in patients with type 1 diabetes // Hum. Immunol. 2013. Vol. 74, No 6. P. 701–707. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.024.

Sabbatini A., Bombardieri S., Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA 1 // Eur. J. Immunol. 1993. Vol. 23, No 5. P. 1146–1152.

Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Haffner D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system // Nat. Rev. Immunol. 2010. Vol. 10, No 7. P. 490–500. doi: 10.1038/nri2785.

Salinas-Carmona M. C., de la Cruz-Galicia G., Pérez-Rivera I. et al. Spontaneous arthritis in MRL/lpr mice is aggravated by Staphylococcus aureus and ameliorated by Nippostrongylus brasiliensis infections // Autoimmunity. 2009. Vol. 42, No 1. P. 25–32. doi: 10.1080/08916930802228290.

Saresella M., Marventano I., Longhi R. et al. CD4+CD25+FoxP3+PD1-regulatory T-cells in acute and stable relapsing remitting multiple sclerosis and their modulation by therapy. FASEB J. 2008. Vol. 22, No 10. P. 3500–3508. doi: 10.1096/fj.08-110650.

Schneider A., Rieck M., Sanda S. et al. The effector T cells of diabetic subjects are resistant to regulation via

CD4+FOXP3+ regulatory T cells // J. Immunol. 2008. Vol. 181, No 10. P. 7350–7355.

Schulte B. M., Bakkers J., Lanke K. H. et al. Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients beyond the stage of acute infection // Viral Immunol. 2010. Vol. 23, No 1. P. 99–104. doi: 10.1089/vim.2009.0072.

Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6, No 8. P. 468–476. doi: 10.1038/nrrheum.2010.86.

Shimane K., Kochi Y., Suzuki A. et al. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes // Rheumatology. 2013. Vol. 52, No 7. P. 1172–1182. doi:10.1093/rheumatology/kes427.

Snijders A., Elferink D. G., Geluk A. et al. An HLA-DRB1-derived peptide associated with protection against rheumatoid arthritis is naturally processed by human APCs // J. Immunol. 2001. Vol. 166, No 8. P. 4987–4993.

Sojka D. K., Huang Y. H., Fowell D. J. Mechanisms of regulatory T-cell suppression – a diverse arsenal for a moving target // Immunology. 2008. Vol. 124, No 1. P. 13–22. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02813.x.

Song G. G., Bae S. C., Kim J. H., Lee Y. H. The PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // Rheumatol. Int. 2013. Vol. 33, No 8. P. 1991–1999. doi: 10.1007/s00296-013-2679-2.

Song G. G., Kim J. H., Lee Y. H. The CTLA-4 +49 A/G, CT60 A/G and PTPN22 1858 C/T polymorphisms and susceptibility to vitiligo: a meta-analysis // Mol. Biol. Rep. 2013. Vol. 40, No 4. P. 2985–2993. doi: 10.1007/s11033-012-2370-9.

Stahl E. A., Raychaudhuri S., Remmers E. F. et al. Consortium et al Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci // Nat. Genet. 2010. Vol. 42, No 6. P. 508–514. doi: 10.1038/ng.582.

Suen J. L., Li H. T., Jong Y. J. et al. Altered homeostasis of CD4+FoxP3+ regulatory T-cell subpopulations in systemic lupus erythematosus // Immunology. 2009. Vol. 127, No 2. P. 196–205. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02937.x.

Sur G., Sporis D., Kudor-Szabadi L., Samasca G. Super-antigens and human pathology: always an interesting topic // J. Bioequiv. Availab. 2013. Vol. 5, No 3. P. 125–128. doi: 10.4172/jbb.1000146.

Tai A. K., O'Reilly E. J., Alroy K. A. et al. Human endogenous retrovirus – K18 Env as a risk factor in multiple sclerosis // Mult. Scler. 2008. Vol. 14, No 9. P. 1175–1180. doi: 10.1177/1352458508094641.

Tejada-Simon M. V., Zang Y. C., Hong J. et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis // Ann Neurol. 2003. Vol. 53, No 2. P. 189–197.

Uner A., Gavalchin J. Idiotypes // Encyclopedia of life sciences. 2006. P. 1–5. doi: 10.1002/9780470015902.a0000912.

Venken K., Hellings N., Thewissen M. et al. Compromised CD4+CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells

and reduced FOXP3 expression at the single cell level // *Immunology*. 2008. Vol. 123, No 1. P. 79–89.

Wang L. M., Zhang D. M., Xu Y. M., Sun S. L. Interleukin 2 Receptor α Gene Polymorphism and Risk of Multiple Sclerosis: a meta-analysis // *J. Int. Med. Res.* 2011. Vol. 39, No 5. P. 1625–1635.

Wang T., Sun X., Zhao J. et al. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74, No 6. P. 1293–1301. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204228.

Wehrens E. J., Mijnheer G., Duurland C. L. et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells // *Blood*. 2011. Vol. 118, No 13. P. 3538–3548. doi: 10.1182/blood-2010-12-328187.

Wing K., Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11, No 1. P. 7–13.

References

Hramova T. V., Beduleva L. V., Tolstoluckaja T. O. et al. Produkcija autoantitel k CD4 u negumanizirovannyh krysh v otvet na immunizaciju GP120 belkom VICH [Production of antibodies in non-humanized rats against CD4 in response to immunization with HIV GP120 protein]. *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy* [Modern medicine: current issues]. 2014. No 35–36. P. 71–76.

Ryzhkov P. A., Ryzhkova N. S., Konovalova R. V. Genetika sahnarnogo diabeta 1 tipa [Genetics of type 1 diabetes]. *Zhivye i biokosnye sistemy* [Active and bioconservative systems]. 2013. No 4. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-4/article-14> (accessed: 27.07.2015).

Zajchik A. Sh., Poletaev A. B., Churilov L. P. Raspoznavanie «svoego» i vzaimodejstvie so «svoim» kak osnovnaja forma aktivnosti adaptivnoj immunnoj sistemy [«Self» recognition and interaction with «self» as a main activity of adaptive immune system]. *Vestn. St.-Peterb. un-ta. Ser. 11. Medicina* [Vestnik of St. Petersburg Univ. Ser. 11. Medicine]. 2013. No 1. P. 6–27.

Alonso N., Martinez-Arconada M. J., Granada M. L. et al. Regulatory T cells in type 1 diabetic patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Endocrine*. 2009. Vol. 35, No 3. P. 420–428. doi: 10.1007/s12020-009-9166-2.

Alvarez-Quiroga C., Abud-Mendoza C., Donuz-Padilla L. et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 31, No 4. P. 588–595. doi: 10.1007/s10875-011-9527-5.

Amedei A., Bergman M. P., Appelmelk B. J. et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and h+, k+ – adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 198, No 8. P. 1147–1156.

Antiga E., Quaglino P., Bellandi S. et al. Regulatory T cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphea. *Br. J. Dermatol.* 2010. Vol. 162, No 5. P. 1056–1063. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09633. x.

Antony J. M., Deslauriers A. M., Bhat R. K., Elles-tad K. K., Power C. Human endogenous retroviruses and

Yomogida K., Chou Y. K., Chu C. Q. Superantigens induce IL-17 production from polarized Th1 clones // *Cytokine*. 2013. Vol. 63, No 1. P. 6–9. doi: 10.1016/j.cyt.2013.04.015.

Zanelli E., Gonzalez-Gay M. A., David C. S. Could HLA-DRB1 be the protective locus in rheumatoid arthritis // *Immunol. Today*. 1995. Vol. 16, No 6. P. 274–278.

Zanone M. M., Favaro E., Quadri R. et al. Association of cytomegalovirus infections with recurrence of humoral and cellular autoimmunity to islet autoantigens and of type 1 diabetes in a pancreas transplanted patient // *Transpl Int.* 2010. Vol. 23, No 3. P. 333–337. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00994. x.

Zhou L., Chong M. M., Littman D. R. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation // *Immunity*. 2009. Vol. 30, No 5. P. 646–655. doi: 10.1016/j.immuni.2009.05.001.

Поступила в редакцию 18.08.2015

multiple sclerosis: innocent bystanders or disease determinants? *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. Vol. 1812, No 2. P. 162–176. doi: 10.1016/j.bbdis.2010.07.016.

Arkema E. V., Karlson E. W., Costenbader K. H. A prospective study of periodontal disease and risk of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37, No 9. P. 1800–1804. doi: 10.3899/jrheum.091398.

Bailey-Bucktrout S. L., Bluestone J. A. Regulatory T cells: stability revisited. *Trends Immunol.* 2011. Vol. 32, No 7. P. 301–306. doi: 10.1016/j.it.2011.04.002.

Barrett J. C., Clayton D. G., Concannon P. et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41, No 6. P. 703–707. doi: 10.1038/ng.381.

Bartold P. M., Marino V., Cantley M., Haynes D. R. Effect of *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation on the development of rheumatoid arthritis. *J. Clin. Periodontol.* 2010. Vol. 37, No 5. P. 405–411. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01552. x.

Beduleva L., Menshikov I. Role of idiotype–anti-idiotype interactions in the induction of collagen-induced arthritis in rats. *Immunobiology*. 2010. Vol. 215, No 12. P. 963–970. doi: 10.1016/j.imbio.2009.12.001.

Bettini M., Vignali D. A. Regulatory T cells and inhibitory cytokines in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2009. Vol. 21, No 6. P. 612–618. doi: 10.1016/j.coi.2009.09.011.

Bouzid D., Amouri A., Fourati H. et al. Polymorphisms in the IL2RA and IL2RB genes in inflammatory bowel disease risk. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2013. Vol. 17, No 11. P. 833–839. doi: 10.1089/gtmb.2013.0291.

Bovenschen H. J., van de Kerkhof P. C., van Erp P. E. et al. Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131, No 9. P. 1853–1860. doi: 10.1038/jid.2011.139.

Brok H. P., Boven L., van Meurs M. et al. The human CMV-UL86 peptide 981–1003 shares a crossreactive T-cell epitope with the encephalitogenic MOG peptide

34–56, but lacks the capacity to induce EAE in rhesus monkeys. *J. Neuroimmunol.* 2007. Vol. 182, No 1–2. P. 135–152.

Buckner J. H. Mechanisms of impaired regulation by CD4+CD25+ FoxP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10, No 12. P. 849–859. doi: 10.1038/nri2889.

Cantley M. D., Haynes D. R., Marino V., Bartold P. M. Pre-existing periodontitis exacerbates experimental arthritis in a mouse model. *J. Clin. Periodontol.* 2011. Vol. 38, No 6. P. 532–541. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01714.x.

Chang H. H., Tai T. S., Lu B. et al. PTPN22, a dominant negative isoform of PTPN22 and potential biomarkers of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No 3. P. e33067. doi: 10.1371/journal.pone.0033067.

Chen Z., Brant S. R., Li C. et al. CTLA4 -1661A/G and 3'UTR long repeat polymorphisms are associated with ulcerative colitis and influence CTLA4 mRNA and protein expression. *Genes Immun.* 2010. Vol. 11, No 7. P. 573–583. doi: 10.1038/gene.2010.16.

Cheng W., Ma Y., Gong F. et al. Cross-reactivity of autoreactive T cells with MBP and viral antigens in patients with MS. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2012. Vol. 17. P. 1648–1658.

Chiu Y. C., Lin C. Y., Chen C. P. et al. Peptidoglycan enhances IL-6 production in human synovial fibroblasts via TLR2 receptor, focal adhesion kinase, Akt, and AP-1-dependent pathway. *J. Immunol.* 2009. Vol. 183, No 4. P. 2785–2792. doi: 10.4049/jimmunol.0802826.

Chowdhary V. R., Tilahun A. Y., Clark C. R. et al. Chronic Exposure to Staphylococcal Superantigen Elicits a Systemic Inflammatory Disease Mimicking Lupus. *J. Immunol.* 2012. Vol. 189, No 4. P. 2054–2062. doi: 10.4049/jimmunol.1201097.

Davidson T. S., DiPaolo R. J., Andersson J., Shevach E. M. Cutting Edge: IL-2 is essential for TGF-beta-mediated induction of Foxp3+ T regulatory cells. *J. Immunol.* 2007. Vol. 178, No 7. P. 4022–4026.

de Smit M., Westra J., Vissink A. et al. Periodontitis in established rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional clinical, microbiological and serological study. *Arthritis. Res. Ther.* 2012. Vol. 14, No 5. R222. doi: 10.1186/ar4061.

do Olival G. S., Faria T. S., Nali L. H. et al. Genomic analysis of ERWE2 locus in patients with multiple sclerosis: absence of genetic association but potential role of human endogenous retrovirus type W elements in molecular mimicry with myelin antigen. *Front. Microbiol.* 2013. 4:172. doi: 10.3389/fmicb.2013.00172.

Dominguez-Villar M., Baecher-Allan C. M., Hafler D. A. Identification of T helper type 1-like, Foxp3+ regulatory T cells in human autoimmune disease. *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, No 6. P. 673–675. doi: 10.1038/nm.2389.

Draborg A. H., Jørgensen J. M., Müller H. et al. Epstein-Barr virus early antigen diffuse (EBV-EA/D)-directed immunoglobulin A antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Scand. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 41, No 4. P. 280–289. doi: 10.3109/03009742.2012.665944.

Dreyfus D. H., Nagasawa M., Kelleher C. A., Gelfand E. W. Stable expression of Epstein-Barr virus BZLF-1-encoded ZEBRA protein activates p53-dependent

transcription in human Jurkat T-lymphoblastoid cells. *Blood.* 2000. Vol. 96, No 2. P. 625–634.

Dreyfus D. H., Nagasawa M., Pratt J. C. et al. Inactivation of NF-kappaB by EBV BZLF-1-encoded ZEBRA protein in human T-cells. *J. Immunol.* 1999. Vol. 163, No 11. P. 6261–6268.

Ei Wafai R. J., Chmaisse H. N., Makki R. F., Fakhoury H. Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 diabetes. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2011. Vol. 22, No 2. P. 273–281.

Erre G. L., Mameli G., Cossu D. et al. Increased Epstein-Barr Virus DNA load and antibodies against EBNA1 and EA in Sardinian patients with rheumatoid arthritis. *Viral. Immunol.* 2015. P. 1–6. doi: 10.1089/vim.2015.0035.

Esen B. A., Yilmaz G., Uzun S. et al. Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32, No 1. P. 79–83. doi: 10.1007/s00296-010-1573-4.

Flores-Borja F., Jury E. C., Mauri C., Ehrenstein M. R. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell function in rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, No 49. P. 19396–19401. doi: 10.1073/pnas.0806855105.

Fraser J. D., Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 225. P. 226–243. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00681.x.

Fritzching B., Haas J., König F. et al. Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4+CD25+FOXP3+ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6, No 3. e17988. doi:10.1371/journal.pone.0017988.

Frulloni L., Lunardi C., Simone R. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361, No 22. P. 2135–2142. doi: 10.1056/NEJMoa0903068.

Fujinami R. S., Oldstone M. B. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science.* 1985. Vol. 230. P. 1043–1045.

Furukawa H., Oka S., Shimada K. et al. Association of Human Leukocyte Antigen with Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Protective Role for Shared Epitope. *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7, No 5. P. e33133. doi: 10.1371/journal.pone.0033133.

Garg G., Tyler J. R., Yang J. H. et al. Type 1 diabetes-associated IL2RA variation lowers IL-2 signaling and contributes to diminished CD4+CD25+ regulatory T cell function. *J. Immunol.* 2012. Vol. 188, No 9. P. 4644–4653. doi: 10.4049/jimmunol.1100272.

Goodman W. A., Levine A. D., Massari J. V. et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J. Immunol.* 2009. Vol. 183, No 5. P. 3170–3176. doi: 10.4049/jimmunol.0803721.

Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J. Cell. Mol. Med.* 2005. Vol. 9, No 3. P. 741–744.

Habibagahi M., Habibagahi Z., Jaberipour M., Aghdashi A. Quantification of regulatory T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus.

Rheumatol. Int. 2011. Vol. 31, No 9. P. 1219–1225. doi: 10.1007/s00296-010-1427-0.

Halenius A., Hengel H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease. *Biomed. Res. Int.* 2014. P. 1–15. doi: 10.1155/2014/472978.

Han G. M., O'Neil-Andersen N. J., Zurier R. B., Lawrence D. A. CD4⁺CD25^{high} T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell. Immunol.* 2008. Vol. 253, No 1–2. P. 92–101. doi: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007.

Hasham A., Tomer Y. Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol. Res.* 2012. Vol. 4, No 1–3. P. 204–213. doi: 10.1007/s12026-012-8302-x.

Hiemstra H. S., Schloot N. C., van Veelen P. A. et al. Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98, No 7. P. 3988–3991.

Hirano T. Interleukin 6 in autoimmune and inflammatory diseases: a personal memoir. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* 2010. Vol. 86, No 7. P. 717–730.

Honeyman M. C., Stone N. L., Falk B. A. et al. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J. Immunol.* 2010. Vol. 184, No 4. P. 2204–2210. doi: 10.4049/jimmunol.0900709.

Islander U., Andersson A., Lindberg E. et al. Superantigenic *Staphylococcus aureus* stimulates production of interleukin-17 from memory but not naive T cells. *Infect. Immun.* 2010. Vol. 78, No 1. P. 381–386. doi: 10.1128/IAI.00724-09.

Jacobsen J. T., Lunde E., Sundvold-Gjerstad V. et al. The cellular mechanism by which complementary Id⁺ and anti-Id antibodies communicate: T cells integrated into idiotypic regulation. *Immunol. Cell. Biol.* 2010. Vol. 88, No 5. P. 515–522. doi: 10.1038/icb.2009.118.

Jailwala P., Waukau J., Glisic S. et al. Apoptosis of CD4⁺ CD25^(high) T cells in type 1 diabetes may be partially mediated by IL-2 deprivation. *PLoS ONE.* 2009. Vol. 4, No 8. e6527. doi: 10.1371/journal.pone.0006527.

James J. A., Harley J. B. Linear epitope mapping of an Sm B/B' polypeptide. *J. Immunol.* 1992. Vol. 148, No 7. P. 2074–2079.

James E. A., Moustakas A. K., Bui J. et al. HLA-DR1001 presents «altered-self» peptides derived from joint associated proteins by accepting citrulline in three of its binding pockets. *Arthritis. Rheum.* 2010. Vol. 62, No 10. P. 2909–2918. doi: 10.1002/art.27594.

Jerne N. K. Idiotypic Networks and Other Preconceived Ideas. *Immunol. Rev.* 1984. No 79. P. 5–24.

Johnson K., Wong R., Barriga K. J. et al. rs11203203 is associated with type 1 diabetes risk in population pre-screened for high-risk HLA-DR, DQ genotypes. *Pediatric. Diabetes.* 2012. Vol. 13, No 8. P. 611–615. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00888.x.

Kawashighri S. Y., Kawakami A., Okada A. et al. CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/-Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38, No 12. P. 2517–2521. doi: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110283>.

Kim J. R., Chae J. N., Kim S. H., Ha J. S. Subpopulations of regulatory T cells in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease. *J. Korean. Med. Sci.* 2012. Vol. 27, No 9. P. 1009–1013. doi: 10.3346/jkms.2012.27.9.1009.

Kinloch A. J., Alzabin S., Brintnell W. et al. Immunization with *Porphyromonas gingivalis* enolase induces autoimmunity to mammalian α -enolase and arthritis in DR4-IE-transgenic mice. *Arthritis. Rheum.* 2011. Vol. 63, No 12. P. 3818–3823. doi: 10.1002/art.30639.

Klatt T., Ouyang Q., Flad T. et al. Expansion of peripheral CD8⁺ CD28⁻ T cells in response to Epstein-Barr virus in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32, No 2. P. 239–251.

Knevel R., de Rooy D. P., Zhernakova A. et al. Association of variants in IL2RA with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 2013. Vol. 65, No 7. P. 1684–1693. doi: 10.1002/art.37938.

Komatsu N., Mariotti-Ferrandiz M. E., Wang Y. et al. Heterogeneity of natural Foxp3⁺ T cells: a committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, No 6. P. 1903–1908. doi: 10.1073/pnas.0811556106.

Komatsu N., Okamoto K., Sawa S. et al. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat. Med.* 2014. Vol. 20, No 1. P. 62–68. doi: 10.1038/nm.3432.

Krzyształowska-Wawrzyniak M., Ostanek M., Clark J. et al. The distribution of human endogenous retrovirus K-113 in health and autoimmune diseases in Poland. *Rheumatology (Oxford).* 2011. Vol. 50, No 7. P. 1310–1314. doi: 10.1093/rheumatology/ker022.

Lang H. L., Jacobsen H., Ikemizu S. et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat. Immunol.* 2002. Vol. 3, No 10. P. 940–943.

Larsson H. E., Jönsson I., Lernmark A. et al. Decline in titers of anti-idiotypic antibodies specific to autoantibodies to GAD65 (GAD65Ab) precedes development of GAD65Ab and type 1 diabetes. *PLOS ONE.* 2013. Vol. 8, No 6. P. e65173. doi: 10.1371/journal.pone.0065173.

Lee Y. H., Bae S. C., Choi S. J. et al. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis update. *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, No 4. P. 3453–3460. doi: 10.1007/s11033-011-1117-3.

Lee Y. H., Kim J. H., Seo Y. H. et al. CTLA-4 polymorphisms and susceptibility to inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Hum. Immunol.* 2014. Vol. 75, No 5. P. 414–421. doi: 10.1016/j.humimm.2014.02.020.

Lee Y. H., Choi S. J., Ji J. D., Song G. G. The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and systemic sclerosis: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2012. Vol. 39, No 3. P. 3103–3108. doi: 10.1007/s11033-011-1074-x.

Li N., Ma T., Han J. et al. Increased apoptosis induction in CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ T cells contributes to enhanced disease activity in patients with rheumatoid arthritis through IL-10 regulation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014. Vol. 18, No 1. P. 78–85.

- Li S., Yu Y., Yue Y. et al. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2013. Vol. 4, No 6. P. 174.
- Liang B., Gardner D., Griswold D. E. et al. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2006. Vol. 119, No 3. P. 296–305.
- Liberal R., Grant C. R., Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2013. Vol. 4. P. 126–139. doi: 10.1016/j.jaut.2012.11.002.
- Long S. A., Cerosaletti K., Bollyky P. L. et al. Defects in IL-2R signaling contribute to diminished maintenance of FOXP3 expression in CD4+CD25+ regulatory T-cells of type 1 diabetic subjects. *Diabetes.* 2010. Vol. 59, No 2. P. 407–415. doi: 10.2337/db09-0694.
- Lucas R. M., Ponsonby A. L., Dear K. et al. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination. *Neurology.* 2011. Vol. 77, No 4. P. 371–379. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227062a.
- Luczynski W., Stasiak-Barmuta A., Urban R. et al. Lower percentages of T regulatory cells in children with type 1 diabetes – preliminary report. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes. Metab.* 2009. Vol. 15, No 1. P. 34–38.
- Lundberg K., Kinloch A., Fisher B. A. et al. Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase. *Arthritis. Rheum.* 2008. Vol. 58, No 10. P. 3009–3019. doi: 10.1002/art.23936.
- Lünemann J. D., Jelčić I., Roberts S. et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *J. Exp. Med.* 2008. Vol. 205, No 8. P. 1763–1773. doi: 10.1084/jem.20072397.
- Maier L. M., Lowe C. E., Cooper J. et al. IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production. *PLoS Genet.* 2009. Vol. 5, No 1. P. e1000322. doi: 10.1371/journal.pgen.1000322.
- Malek T. R., Castro I. Interleukin-2 receptor signaling: at the interface between tolerance and immunity. *Immunity.* 2010. Vol. 33, No 2. P. 153–165. doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.004.
- Martinez-Forero I., Garcia-Munoz R., Martinez-Pasamar S. et al. IL-10 suppressor activity and ex vivo Tr1-cell function are impaired in multiple sclerosis. *Eur. J. Immunol.* 2008. Vol. 38, No 2. P. 576–586. doi: 10.1002/eji.200737271.
- Martinez-Martinez R. E., Abud-Mendoza C., Patiño-Marin N. et al. Detection of periodontal bacterial DNA in serum and synovial fluid in refractory rheumatoid arthritis patients. *J. Clin. Periodontol.* 2009. Vol. 36, No 12. P. 1004–1010. doi: 10.1111/j.1600-051X.2009.01496.x.
- Marwaha A. K., Crome S. Q., Panagiotopoulos C. et al. Cutting edge: increased IL-17-secreting T cells in children with new-onset type 1 diabetes. *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, No 7. P. 3814–3818. doi: 10.4049/jimmunol.1001860.
- McClain M. T., Heinlen L. D., Dennis G. J. et al. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nat. Med.* 2005. Vol. 11, No 1. P. 85–89.
- McClymont S. A., Putnam A. L., Lee M. R. et al. Plasticity of human regulatory T cells in healthy subjects and patients with type 1 diabetes. *J. Immunol.* 2011. Vol. 186, No 7. P. 3918–3926. doi: 10.4049/jimmunol.1003099.
- Menconi F., Osman R., Monti M. C. et al. Shared molecular amino acid signature in the HLA-DR peptide binding pocket predisposes to both autoimmune diabetes and thyroiditis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, No 39. P. 16899–16903. doi: 10.1073/pnas.1009511107.
- Mikulkova Z., Praksova P., Stourac P. et al. Imbalance in T-cell and cytokine profiles in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 300, No 1–2. P. 135–141. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.053.
- Mikuls T. R., Thiele G. M., Deane K. D. et al. Porphyromonas gingivalis and disease-related autoantibodies in individuals at increased risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, No 11. P. 3522–3530. doi: 10.1002/art.34595.
- Miyara M., Amoura Z., Parizot C. et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 2005. Vol. 175, No 12. P. 8392–8400.
- Mohammad A. A., Rahbar A., Lui W. O. et al. Detection of circulating hcmv-miR-UL112–3p in patients with glioblastoma, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and healthy controls. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 12. P. e113740. doi: 10.1371/journal.pone.0113740.
- Mohammad A. A., Rahbar A., Lui W. O. et al. Detection of circulating hcmv-miR-UL112–3p in patients with glioblastoma, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and healthy controls. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 12. e113740. doi: 10.1371/journal.pone.0113740.
- Moradi B., Schnatzer P., Hagmann S. et al. CD4+CD25+/highCD127low/- regulatory T cell are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints – analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis. Res. Ther.* 2014. Vol. 16, No 2. R97. doi: 10.1186/ar4545.
- Moser K. L., Kelly J. A., Lessard C. J., Harley J. B. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes. Immun.* 2009. Vol. 10, No 5. P. 373–379. doi: 10.1038/gene.2009.39.
- Nie H., Zheng Y., Li R. et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF-alpha in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.* 2013. Vol. 19, No 3. P. 322–328. doi: 10.1038/nm.3085.
- Niu Q., Cai B., Huang Z. C. et al. Disturbed Th17/Treg balance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32, No 9. P. 2731–2736. doi: 10.1007/s00296-011-1984-x.
- Ohi K., Tenbrock K. Inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. doi: 10.1155/2011/432595.
- Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus: a case of living with the enemy? *Ann. Rheum. Dis.* 2000. Vol. 59, No 7. P. 497–499.
- O'Shea J. J., Paul W. E. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science.* 2010. Vol. 327, No 5969. P. 1098–1102. doi: 10.1126/science.1178334.

- Ou D., Mitchell L. A., Metzger D. L. et al. Cross-reactive rubella virus and glutamic acid decarboxylase (65 and 67) protein determinants recognised by T cells of patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000. Vol. 43, No 6. P. 750–762.
- Ouyang P., Rakus K., van Beurden S. J. et al. IL-10 encoded by viruses: a remarkable example of independent acquisition of a cellular gene by viruses and its subsequent evolution in the viral genome. *J. Gen. Virol.* 2014. Vol. 95. Pt. 2. P. 245–262. doi: 10.1099/vir.0.058966-0.
- Pakpoor J., Disanto G., Gerber J. E. et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, No 2. P. 162–166. doi: 10.1177/1352458512449682.
- Perron H., Germi R., Bernard C. et al. Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease. *Mult. Scler.* 2012. Vol. 18, No 12. P. 1721–1736. doi: 10.1177/1352458512441381.
- Pieper J., Herrath J., Raghavan S. et al. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunol.* 2013. 14:34. doi: 10.1186/1471-2172-14-34.
- Pierer M., Rothe K., Quandt D. et al. Association of anticytomegalovirus seropositivity with more severe joint destruction and more frequent joint surgery in rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 2012. Vol. 64, No 6. P. 1740–1749. doi: 10.1002/art.34346.
- Pischon N., Pischon T., Kröger J. et al. Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J. Periodontol.* 2008. Vol. 79, No 6. P. 979–986. doi: 10.1902/jop.2008.070501.
- Prado C., de Paz B., López P. et al. Relationship between FOXP3 positive populations and cytokine production in systemic lupus erythematosus. *Cytokine*. 2013. Vol. 61, No 1. 90–96. doi: 10.1016/j.cyto.2012.08.033.
- Radstake T. R., van Bon L., Broen J. et al. Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression. *PLoS One*. 2009. Vol. 4, No 6. e5981. doi: 10.1371/journal.pone.0005981.
- Reynier F., Verjat T., Turrel F. et al. Increase in human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2) viral load in active rheumatoid arthritis. *Scand. J. Immunol.* 2009. Vol. 70, No 3. P. 295–299. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02271.x.
- Röhner E., Detert J., Kolar P. et al. Induced apoptosis of chondrocytes by *Porphyromonas gingivalis* as a possible pathway for cartilage loss in rheumatoid arthritis. *Calcif. Tissue. Int.* 2010. Vol. 87, No 4. P. 333–340. doi: 10.1007/s00223-010-9389-5.
- Rolland A., Jouvin-Marche E., Saresella M. et al. Correlation between disease severity and in vitro cytokine production mediated by MSRv (multiple sclerosis associated retroviral element) envelope protein in patients with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2005. Vol. 160, No 1–2. P. 195–203.
- Rolland A., Jouvin-Marche E., Viret C. et al. The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses. *J. Immunol.* 2006. Vol. 176, No 12. P. 7636–7644.
- Routsias J. G., Kyriakidis N. C., Friedman D. M. et al. Association of the idiotype: antiidiotype antibody ratio with the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of recurrent autoimmune-associated congenital heart block. *Arthritis. Rheum.* 2011. Vol. 63, No 9. P. 2783–2789. doi: 10.1002/art.30464.
- Russell S. E., Moore A. C., Fallon P. G., Walsh P. T. Soluble IL-2R α (sCD25) exacerbates autoimmunity and enhances the development of Th17 responses in mice. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No 10. e47748. doi: 10.1371/journal.pone.0047748.
- Ryba-Stanislawowska M., Skrzypkowska M., Mysliwiec M., Mysliwska J. Loss of the balance between CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells and CD4(+) IL17A(+) Th17 cells in patients with type 1 diabetes. *Hum. Immunol.* 2013. Vol. 74, No 6. P. 701–707. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.024.
- Sabbatini A., Bombardieri S., Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA1. *Eur. J. Immunol.* 1993. Vol. 23, No 5. P. 1146–1152.
- Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C. M., Hahler D. A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10, No 7. P. 490–500. doi: 10.1038/nri2785.
- Salinas-Carmona M. C., de la Cruz-Galicia G., Pérez-Rivera I. et al. Spontaneous arthritis in MRL/lpr mice is aggravated by *Staphylococcus aureus* and ameliorated by *Nippostrongylus brasiliensis* infections. *Autoimmunity*. 2009. Vol. 42, No 1. P. 25–32. doi: 10.1080/08916930802228290.
- Saresella M., Marventano I., Longhi R. et al. CD4+CD25+FoxP3+PD1-regulatory T-cells in acute and stable relapsing remitting multiple sclerosis and their modulation by therapy. *FASEB J.* 2008. Vol. 22, No 10. P. 3500–3508. doi: 10.1096/fj.08-110650.
- Schneider A., Rieck M., Sanda S. et al. The effector T cells of diabetic subjects are resistant to regulation via CD4+FOXP3+ regulatory T cells. *J. Immunol.* 2008. Vol. 181, No 10. P. 7350–7355.
- Schulte B. M., Bakkers J., Lanke K. H. et al. Detection of enterovirus RNA in peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients beyond the stage of acute infection. *Viral Immunol.* 2010. Vol. 23, No 1. P. 99–104. doi: 10.1089/vim.2009.0072.
- Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010. Vol. 6, No 8. P. 468–476. doi: 10.1038/nrrheum.2010.86.
- Shimane K., Kochi Y., Suzuki A. et al. An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology*. 2013. Vol. 52, No 7. P. 1172–1182. doi:10.1093/rheumatology/kes427.
- Snijders A., Elferink D. G., Geluk A. et al. An HLA-DRB1-derived peptide associated with protection against rheumatoid arthritis is naturally processed by human APCs. *J. Immunol.* 2001. Vol. 166, No 8. P. 4987–4993.

Sojka D. K., Huang Y. H., Fowell D. J. Mechanisms of regulatory T-cell suppression – a diverse arsenal for a moving target. *Immunology*. 2008. Vol. 124, No 1. P. 13–22. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02813.x.

Song G. G., Bae S. C., Kim J. H., Lee Y. H. The PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 2013. Vol. 33, No 8. P. 1991–1999. doi: 10.1007/s00296-013-2679-2.

Song G. G., Kim J. H., Lee Y. H. The CTLA-4 +49 A/G, CT60 A/G and PTPN22 1858 C/T polymorphisms and susceptibility to vitiligo: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2013. Vol. 40, No 4. P. 2985–2993. doi: 10.1007/s11033-012-2370-9.

Stahl E. A., Raychaudhuri S., Remmers E. F. et al. Consortium et al Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42, No 6. P. 508–514. doi: 10.1038/ng.582.

Suen J. L., Li H. T., Jong Y. J. et al. Altered homeostasis of CD4+FoxP3+ regulatory T-cell subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2009. Vol. 127, No 2. P. 196–205. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02937.x.

Sur G., Sporis D., Kudor-Szabadi L., Samasca G. Super-antigens and human pathology: always an interesting topic. *J. Bioequiv. Availab.* 2013. Vol. 5, No 3. P. 125–128. doi: 10.4172/jbb.1000146.

Tai A. K., O'Reilly E. J., Alroy K. A. et al. Human endogenous retrovirus – K18 Env as a risk factor in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2008. Vol. 14, No 9. P. 1175–1180. doi: 10.1177/1352458508094641.

Tejada-Simon M. V., Zang Y. C., Hong J. et al. Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2003. Vol. 53, No 2. P. 189–197.

Uner A., Gavalchin J. Idiotypes. *Encyclopedia of life sciences*. 2006. P. 1–5. doi: 10.1002/9780470015902.a0000912.

Venken K., Hellings N., Thewissen M. et al. Compromised CD4+CD25(high) regulatory T-cell function

in patients with relapsing remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single cell level. *Immunology*. 2008. Vol. 123, No 1. P. 79–89.

Wang L. M., Zhang D. M., Xu Y. M., Sun S. L. Interleukin 2 Receptor α Gene Polymorphism and Risk of Multiple Sclerosis: a meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* 2011. Vol. 39, No 5. P. 1625–1635.

Wang T., Sun X., Zhao J. et al. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74, No 6. P. 1293–1301. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204228.

Wehrens E. J., Mijnheer G., Duurland C. L. et al. Functional human regulatory T cells fail to control autoimmune inflammation due to PKB/c-akt hyperactivation in effector cells. *Blood*. 2011. Vol. 118, No 13. P. 3538–3548. doi: 10.1182/blood-2010-12-328187.

Wing K., Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11, No 1. P. 7–13.

Yomogida K., Chou Y. K., Chu C. Q. Superantigens induce IL-17 production from polarized Th1 clones. *Cytokine*. 2013. Vol. 63, No 1. P. 6–9. doi: 10.1016/j.cyto.2013.04.015.

Zanelli E., Gonzalez-Gay M. A., David C. S. Could HLA-DRB1 be the protective locus in rheumatoid arthritis. *Immunol. Today*. 1995. Vol. 16, No 6. P. 274–278.

Zanone M. M., Favaro E., Quadri R. et al. Association of cytomegalovirus infections with recurrence of humoral and cellular autoimmunity to islet autoantigens and of type 1 diabetes in a pancreas transplanted patient. *Transpl. Int.* 2010. Vol. 23, No 3. P. 333–337. doi: 10.1111/j.1432-2277.2009.00994.x.

Zhou L., Chong M. M., Littman D. R. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity*. 2009. Vol. 30, No 5. P. 646–655. doi: 10.1016/j.immuni.2009.05.001.

Received August 18, 2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кравченко Полина Николаевна

аспирант группы иммунологии
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: k-polina13@mail.ru
тел.: (8142) 769810

Олейник Евгения Константиновна

главный научный сотрудник, руководитель группы
иммунологии, д. б. н., доцент
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: ole@krc.karelia.ru
тел.: (8142) 769810

CONTRIBUTORS:

Kravchenko, Polina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: k-polina13@mail.ru
tel.: (8142) 769810

Oleinik, Evgenia

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ole@krc.karelia.ru
tel.: (8142) 769810