

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ

FUNDAMENTAL PROBLEMS OF MEDICINE

АУТОИММУНОЛОГИЯ: НОВАЯ ОТРАСЛЬ МЕДИЦИНЫ

Л. П. Чурилов¹, И. Шенфельд¹⁻⁴

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

² Центр аутоиммунных заболеваний им. П. Заблудовича, г. Рамат-Ган, Израиль

³ Медицинский центр им. Х. Шебы, Тель-Хашомер, г. Рамат-Ган, Израиль

⁴ Университет Тель-Авива, г. Тель-Авив, Израиль

AUTOIMMUNOLOGY: NEW BRANCH OF MEDICINE

L. P. Churilov¹, Y. Shoenfeld¹⁻⁴

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases, Ramat Gan, Israel

³ Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel

⁴ Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Резюме. В статье сопредседателей Первого Санкт-Петербургского международного конгресса по аутоиммунитету «Мост между Востоком и Западом», состоявшегося в СПбГУ 30 июня–2 июля 2017 г., описывается это событие и приводится обзор основных лекций и дискуссий в ходе конгресса. Обсуждались новейшие данные о роли диеты, адъювантов, вакцин, вирусов и микробиома, генетических особенностей, стресса, курения, образа жизни, лекарств в этиологии, а также о роли лимфоцитов, макрофагов, различных аутоантител, комплексов и цитокинов в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний. Освещались их коморбидность, пути лечения и профилактики, маркеры, методология и вклад серологических тестов в диагностику и классификацию аутоиммунных заболеваний. Были представлены сведения о физиологическом аутоиммунитете, ранней предикативной роли аутоантител, проводились философские дискуссии об иммунологических концепциях и организационное обсуждение стандартизации диагностики и принципов работы с большими базами данных применительно к этой сфере. Анализировались аутоиммунные ревматологические, психоневрологические, эндокринные, сердечно-сосудистые, акушерско-гинекологические и иные заболевания. Авторы делают вывод о стремительном формировании аутоиммунологии как новой интегральной медицинской дисциплины (9 рис., библиография: 69 ист.).

Ключевые слова: адъюванты, IgG₄-ассоциированные болезни, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), анти-DFS70 антитела, антитела к цитруллинсодержащим белкам (ACPA), антифосфолипидный синдром (АФС), антиядерные антитела (ANA), атеросклероз, аутоиммунитет, аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит), болезнь Альцгеймера, В-регуляторные (B-reg) клетки, вирус папилломы человека (ВПЧ), витамин D, внутривенные человеческие иммуноглобулины, гельминты, геномные исследования сцепления болезней, грипп, йод, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС), комплексмент, курение, микробиом, мозаика аутоиммунитета, паранеопластический неврологический синдром, питание, рассеянный склероз, ревматоидный артрит (РА), ревматоидные факторы (РФ), силикон, системная красная волчанка (СКВ), склеродермия (СКД), стресс, тафцин-фосфорилхолин, физические упражнения, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА).

Известно, что в XIX и в начале XX столетия опухлевые заболевания разных органов и систем находились в сфере внимания представителей ряда различных медицинских специализаций: дерматологов, хирургов, терапевтов, ЛОР-врачей и т. д. Но

Abstract. The article written by the co-chairmen of the First St. Petersburg Congress on Autoimmunity "Bridge between East and West", held in St. Petersburg State University June 30–July 2, 2017 describes this event and gives an overview of the main lectures and discussions during the Congress. The latest data on the role of diet, adjuvants, vaccines, viruses and microbiome, on genetic factors, stress, smoking, lifestyle, drugs — in etiology, as well as the role of lymphocytes, macrophages, various autoantibodies, complement and cytokines — in the pathogenesis and diagnosis of autoimmune diseases were discussed. The congress discussed their comorbidity, ways of treatment and prevention, markers, methodology and contribution of serological tests in the diagnosis and classification of autoimmune diseases. Current data on physiological autoimmunity, as well as the early predictive role of autoantibodies were described. The participants performed philosophical discussions about immunological concepts, and organizational discussions of the standardization of diagnostics and the principles of working with large databases, as applied to this field. The programme included Clinical Pathophysiology of various autoimmune rheumatologic, psychoneurological, endocrine, cardiovascular, obstetric-gynecological and many other diseases. The authors conclude that the rapid formation of Autoimmunology as a new integral medical branch happens nowadays (9 figs, bibliography: 69 refs).

Key words: adjuvants, Alzheimer's disease (AD), anti-citrullinated protein antibody (ACPA), anti-dense fine speckled (DFS) antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-nuclear antibodies (ANA), anti-phospholipid syndrome (APS), atherosclerosis, autoimmune thyroiditis, autoimmunity, B regulatory (Breg) cells, catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS), complement, exercise, genome-wide association studies (GWAS), helminthes, human papilloma virus (HPV), IgG₄, influenza, intra venous immunoglobulins (IVIg), iodine, juvenile idiopathic arthritis (JIA), microbiome, mosaic of autoimmunity, multiple sclerosis, nutrition, paraneoplastic neurological syndrome, rheumatoid arthritis (RA), rheumatoid factors (RF), silicone, smoking, stress, systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), tuftsin-phosphoryl-choline (TPC), vitamin D.

развитие представлений об общих этиологических факторах и патогенетических механизмах неоплазии как типового патологического процесса, а также рост заболеваемости раковыми болезнями вызвали формирование новой, специально

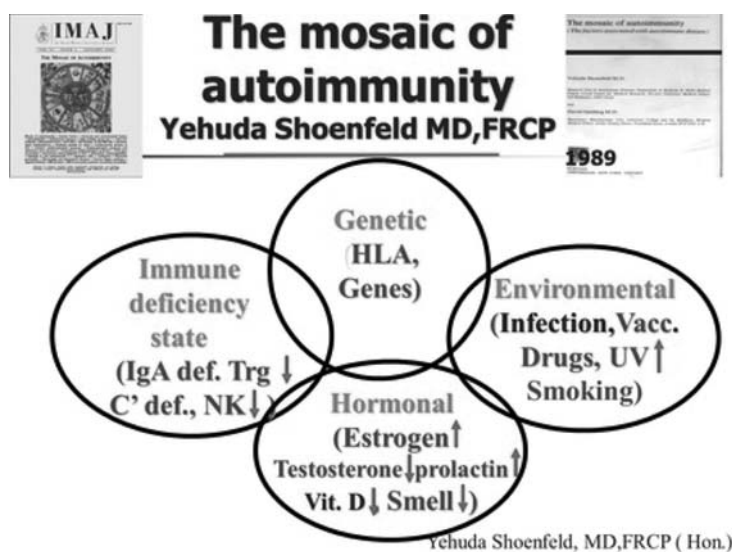


Рис. 1. Мозаика аутоиммунитета по И. Шенфельду

сосредоточенной на этой проблеме междисциплинарной отрасли фундаментальной и клинической медицины — онкологии. Сегодня она прошла огромный путь и имеет все права гражданства в системе медицинских наук.

Примерно такие же процессы на наших глазах происходят в сфере изучения и лечения аутоиммунных болезней. Развитие аутоиммунитета и аутоиммунных заболеваний, как полагают, зависит от взаимодействий генов, гормонов и окружающей среды, что еще в 1989 г. было обозначено И. Шенфельдом и Д. А. Айзенбергом как «мозаика аутоиммунитета» (рис. 1) [1].

Это сложное взаимодействие иммунной системы и различных стимулов, составляющих кусочки мозаичной смальты, контролируется обширным набором механизмов, как генетически детерминированных, так и эпигенетических [2–3]. Частота аутоиммунной патологии повсеместно растет, ее спектр расширяется: описываются все новые аутоиммунные недуги, причем они затрагивают сферы приложения всех медицинских специальностей.

Новое столетие ознаменовалось необычайными прорывами в понимании механизмов аутоиммунитета, что позволило в известной степени предсказывать и предупреждать болезни [3–5]. Взаимосвязи внешних факторов, таких как инфекционные агенты, вакцины, адъюванты, продукты питания и лекарства, с эндогенными факторами: гормонами, в частности витамином D, ферритином, лептином, кортикоидами, половыми стероидами и пролактином, а также с различными цитокинами, способные сдвигать иммунные чаши весов в сторону аутоиммунного воспаления, подверглись интенсивному изучению [6–11].

Поэтому мы ныне вступаем в эру возможностей, открываемых профилактическими рекомендациями, позволяющими улучшить течение аутоиммун-

ных процессов, избежать их или отложить их развитие. Среди таких мер сообщалось о надлежащей диете, избегании определенных гормональных воздействий (например, приема пероральных противозачаточных средств), а также об ультрафиолетовом облучении, климатотерапии и приеме витамина D [12–17].

Диагностика аутоиммунных и вызванных аутореактивным воспалением болезней всегда была непростой задачей. Центральное место в точной и ранней диагностике системных заболеваний занимает обнаружение аутоантител, таких как ревматоидные факторы, антинуклеарные и направленные против цитруллинсодержащих пептидов аутоантитела, а также недавно выявленных, например антипентраксиновых, аутоантител в сочетании с разнообразными генетическими маркерами [18–21].

Интригующий аспект состоит в том, что применительно к этиологии, патогенезу, профилактике и лечению сходство между аутоиммунными заболеваниями перевешивает их различия. Таким образом, многие из этих новых прицельных вмешательств, как оказалось, помогают не при одном, а при нескольких аутоиммунных нарушениях. Все это создает основу для формирования новой отрасли мировой медицины — аутоиммунологии.

Интерес к вопросам аутоиммунитета традиционен для российской медицинской науки со времен основоположника иммунологии приват-доцента Императорского Санкт-Петербургского университета И. И. Мечникова. Он и его школа заложили представления о физиологической роли умеренного аутоиммунитета как регулятора онтогенеза организма и получили первые модели ряда аутоиммунных заболеваний на животных [22]. В дальнейшем в России были достигнуты значительные успехи в экспериментальном изучении роли антител как биорегуляторов (теория иммунологической

регуляции клеточных функций и теория иммунологического клиренса), получены первые доказательства проникновения антител в живые клетки и их ядра [23], но в отечественной практической медицине долгое время аутоиммунитету уделяли пристальное внимание лишь ревматологи. В то же время на Западе с легкой руки другого основателя иммунологии — Пауля Эрлиха, считавшего аутоиммунитет исключительно патологическим явлением, всегда уделялось огромное внимание разнообразию аутоиммунной патологии и ее диагностике. В результате к настоящему периоду описано уже около 90 аутоиммунных недугов, поражающих у человека практически любые системы и органы и актуальных для врачей самых разных специальностей.

Аутоиммунология оформилась как область медицины, более широкая по сравнению с ревматологией. Важной вехой в развитии аутоиммунологии и в налаживании сотрудничества российских и зарубежных ученых и врачей в этой области стал проходивший с 30 июня по 2 июля 2017 г. в Санкт-Петербургском государственном университете (СПбГУ) Первый Санкт-Петербургский международный конгресс по аутоиммунитету «Мост между Востоком и Западом» [24].

Конгресс был организован совместно СПбГУ и компанией «Kenes International» в рамках реализации Постановления Правительства Российской Федерации (РФ) № 220 и договора 14.W03.31.0009 о выделении гранта Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (проекты СПбГУ 15.34.3.2017 г. и 15.64.785.2017 г.) (рис. 2). Лекторы и слушатели представляли в Актовом зале исторического здания Двенадцати коллегий СПбГУ 31 страну пяти континентов. В ходе конгресса состоялись лекции руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ проф. И. Шенфельда, а также еще 50 ведущих специалистов по аутоиммунитету из 11 стран (Великобритания, Германия, Греция, Израиль, Испания, Италия, Нидерланды, Россия, Франция, США, Швейцария). Среди лекторов и участников конгресса было 7 членов Академии наук РФ. Конгресс был официально признан Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава (МЗ) РФ как очное образовательное мероприятие в системе непрерывного медицинского образования (12 образовательных кредитов, основная специальность — аллергология и иммунология).

Аудиторию конгресса представляли 420 зарегистрированных участников, в том числе 225 студентов, аспирантов и клинических ординаторов СПбГУ и других российских вузов (для всех их участие было безвозмездным). Участвовало более 70 российских дипломированных специалистов, получивших сертификаты о непрерывном медицинском



Рис. 2. Афиша конгресса [24]

образованию Координационного совета по непрерывному медицинскому образованию (НМО) МЗ РФ и более 70 зарубежных слушателей из Австралии, Австрии, Армении, Бельгии, Болгарии, Вьетнама, Гватемалы, Германии, Греции, Израиля, Индии, Испании, Италии, Канады, Китая, Латвии, Ливана, ОАЭ, Румынии, Словакии, США, Франции, Чехии, Швеции, Эквадора, Южной Кореи, Японии (рис. 3–4).

Зарубежные участники из стран Европы получили кредиты непрерывного медицинского образования от Аккредитационного совета Европейского союза медицинских специалистов (UEMS-EACSM), а участники из Вьетнама — от Координационного совета НМО МЗ РФ.



Рис. 3. На сессии в Актовом зале СПбГУ



Рис. 4. В кулуарах конгресса

Была представлена на конгрессе преподавателями, исследователями и курсантами и Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова (ВМедА) (рис. 5).

Все участники конгресса безвозмездно получили новейшее «Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики» под редакцией И. Шенфельда, П. Л. Мерони и Л. П. Чурилова, изданное специально к конгрессу и содержащее результаты научной работы сотрудников лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ и 65 других ведущих аутоиммунологов из 15 стран, в том числе практически всех лекторов конгресса [1] (рис. 6).

По итогам конгресса принята в печать в журнал «Autoimmunity Reviews» обзорная статья, суммирующая содержание представленных на нем материалов [25]. В ходе конгресса прошла координационная встреча Европейской инициативы по стандартизации диагностики в области аутоиммунных заболеваний (EASI) с участием представителей России, Израиля, Нидерландов, Австрии и Германии. Обсуждены вопросы стандартизации работы диагностических лабораторий аутоиммунных заболеваний в России. Была проведена пресс-конференция сопредседателей конгресса (рис. 7).

В ходе конгресса прошла промышленная выставка фирм-спонсоров, работал книжный базар Издательского дома СПбГУ, участники конгресса посетили музей СПбГУ и музей-архив Д. И. Менделеева в СПбГУ. Конгресс широко освещался средст-

вами массовой информации в России и за рубежом, в том числе международной сетью Autoimmunity Network [26]. Он открылся концертом фортепианной музыки пианиста-виртуоза А. Шенфельда (Израиль) и специальной лекцией его соотечественницы Д. Танай о музыкотерапии ревматологических заболеваний. Затем выступил сопредседатель конгресса И. Шенфельд с программным докладом «Аутоиммунитет: прошлое, настоящее, будущее» (рис. 8).

Доклады, представленные на 8 сессиях конгресса, затронули новейшие вопросы аутоиммунологических исследований, а также прогресс в лечении и профилактике аутоиммунных заболеваний. Так, А. Танай и соавт. из Израиля доложили о последних исследованиях нарушений врожденного и адаптивного иммунитета при болезни Альцгеймера и попытках экспериментальной терапии этого недуга с помощью активной и пассивной иммунизации, а также внутривенных поликлональных человеческих иммуноглобулинов [27].

Ш. Кивити и соавт. рассказали о связи аутоантител к различным антигенам центральной нервной системы (ЦНС) с паранеопластическими синдромами и о прогностической ценности этих параметров аутоиммунитета [28].

Я. Сегаль и соавт. привлекли внимание конгресса к перекрестной иммунореактивности некоторых пептидов вируса папилломы человека и аутоантител, поражаемых при системной красной волчан-



Рис. 5. Слева: регистрация участников конгресса из ВМедА; в центре и справа — в перерыве сессий

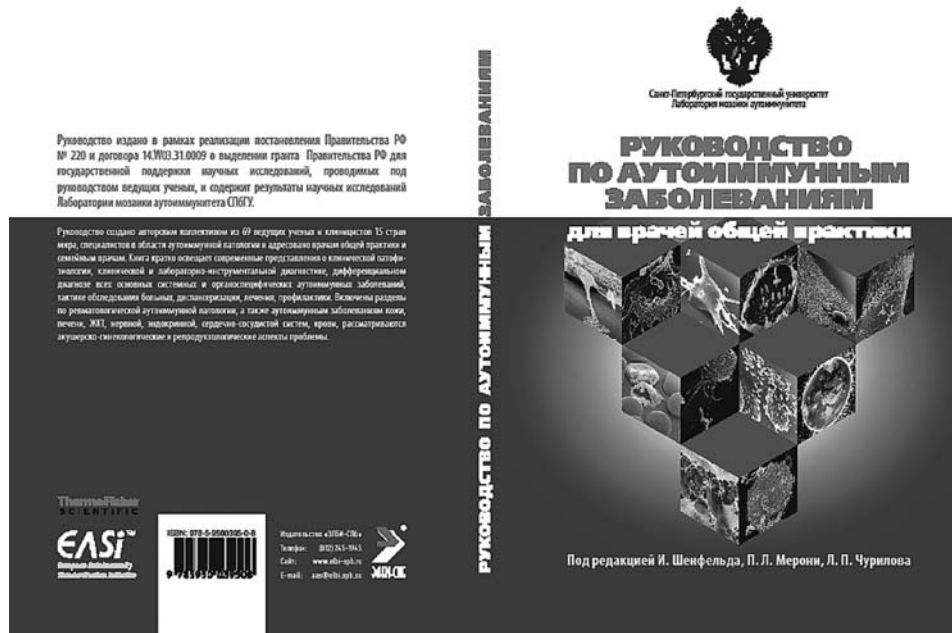


Рис. 6. Обложка изданного к конгрессу руководства [1]



Рис. 7. Конгресс широко освещали средства массовой информации



Рис. 8. Открытие конгресса:
Слева — концерт, справа — выступление И. Шенфельда

ке, продемонстрировав, что данный вирус и вакцина против него могут быть связаны с провокацией этого и подобных аутоиммунных заболеваний [29].

В лекциях Р. Церверы (Испания) и А. Тинкани (Италия) были рассмотрены современные представления об антифосфолипидном синдроме, в том числе катастрофическом течении, и о его влиянии на беременность. Продемонстрированы проникновение антифосфолипидных аутоантител в клетки трофобласта, их апоптогенный эффект, влияние на дифференцировку, инвазивность и функции трофобласта, патогенетическая роль этих иммуноглобулинов при потере беременности и преэклампсии. Обсуждались новейшие достижения в области лечения этого синдрома с применением антикоагулянтов, внутривенных поликлональных иммуноглобулинов, плазмафереза, статинов и гидроксихлорохина [30].

П. Л. Мерони (Италия) и М. Лидар (Израиль) посвятили свои доклады новейшим иммунологическим маркерам ревматоидного артрита. В частности, в этом качестве рассматриваются с недавних пор аутоантитела к пептидам с карбамоилированными аминокислотами и аутоантитела к ферментам цитруллинирования — пептидиларгинин-деаминазам. Они могут присутствовать у больных при отсутствии классических ревматоидных факторов и антител к цитруллинсодержащим пептидам и ассоциируются с большей тяжестью болезни [31–32]. Обсуждали и вопрос о применении биотерапии ревматоидного артрита в комплексном лечении с целью уменьшения доз лекарств (доклад К. Эдвардса, Великобритания), склеродермии (доклад Я. Леви, Израиль) и системной красной волчанке (доклад А. Дориа, Италия), равно как и особенности диагностики ювенильного ревматоидного артрита у детей — основного педиатрического ревматологического заболевания в российской практике, поражающего до 0,4% детей (доклад В. А. Черешнева и соавт., Пермь–Екатеринбург) [33–34].

В лекции О. Шовман (Израиль) речь шла об аутоантителах анти-DFS70, которые могут присутствовать у лиц, положительных по классическим «волчаночным» аутоантителам к двуспиральной ДНК. Оказалось, что наличие анти-DFS70-аутоантител, дающих характерную картину иммунофлюоресценции (*dense fine speckled*), типично для лиц, не болеющих системной красной волчанкой, несмотря на продукцию волчаночных факторов [35]. Помимо большого дифференциально-диагностического и прогностического значения это может свидетельствовать о возможном сдерживающем биологическом действии таких иммуноглобулинов на аутоиммунитет. Может быть, когда-нибудь они станут и средством терапии?

Я. Дамуазу (Нидерланды) в своей лекции коснулся нового разрабатываемого консенсуса по диагностике аутоиммунных васкулитов с аутоан-

тителами к цитоплазме нейтрофилов. Накоплены данные, свидетельствующие о преимуществах иммуноферментного определения аутоантител к миелопероксидазе и протеиназе-3 перед иммунофлюоресцентными тестами [36]. Аутоиммунным васкулитам у детей, в частности узелковому периартерииту-панартерииту при наследственном дефиците аденозиндеаминазы 2-го типа, посвятил свой доклад израильский педиатр Я. Беркун. Э. Туби (Израиль) рассказал в своей лекции о роли В-клеток при аутоиммунитете, в особенности вновь обнаруженной субпопуляции В-регуляторов, экспрессирующих CD₇₂ и самафорин 3А и препятствующих избыточной активности аутореактивных В-клеток [37].

Многие участники дискуссий подчеркивали необходимость «видеть лес за деревьями», т. е. не ограничиваться редукционистским изучением отдельных молекул или клеток, участвующих в аутоиммунных феноменах, но изучать клиническую патофизиологию аутоиммунных болезней целостно и концептуально.

Российский ученый А. В. Полетаев (Москва) посвятил свой доклад проблеме физиологического аутоиммунитета и диагностического значения ранних изменений профиля аутоантител, предшествующих другим лабораторным и клиническим признакам болезней, согласно теории иммунологического гомеостаза, которая увязывает титры естественных аутоантител той или иной специфичности с доступностью и количеством соответствующих аутоантигенов. Речь шла о преимуществах аутоиммунологических предикторов над генетическими, особенно в аспекте предсказания онкологической, акушерско-перинатологической и психиатрической патологии [38].

Классические и современные данные о протективной роли такого компонента питания, как витамин D, и патогенетических последствиях его нехватки при аутоиммунных ревматологических заболеваниях были рассмотрены в докладе Ш. Азриэлант (Израиль) [39] и дополнены на примере тиреоидита Хасимото в докладе Л. П. Чурилова по данным российских ученых П. А. Соболевской и соавт. из лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ [40]. Эти данные нашли свое подтверждение и развитие в докладе К. Де Каролис (Италия), рассмотревшей связь дефицита витамина D и некоторых особенностей гаплотипа главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) с антифосфолипидным синдромом, привычными выкидышами и нарушением репродуктивности у женщин. Итальянскими авторами обнаружено учащение тиреоидита Хасимото в этой группе пациенток [41–42]. В то же время российские ученые из лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ доложили о восстановлении репродуктивности и успешном лечении бесплодия у пациенток с тиреоидитом Хасимото тиреоидными гормонами и связали этот эффект с закономер-

наблюдаемой при гипотирозе гиперпролактинемией, которая зависит от пролактолиберинового действия тиролиберина и подавляется тироксино-терапией [43].

Х. Путтерман (США) рассказал об использовании макрофагов как терапевтических мишеней при волчаночном нефрите: ингибируя киназы действующих в макрофагах сигнальных путей, удалось добиться облегчения в течении нефрита и поражения ЦНС при экспериментальной волчанке [44].

Лекции Ж. Годдард и О. Корена (Израиль) были посвящены роли микробиоты при аутоиммунных заболеваниях. Приводились данные о существенных особенностях микробиоты, в частности гингивальной, при системной красной волчанке, а также о связи между волчанкой и сопутствующим периодонтитом по степени тяжести [45].

Э. Прас (Израиль) в своем докладе осветил современное понимание роли и результатов геномных исследований при аутоиммунных заболеваниях, показав разнообразие генов, способных влиять на иммунную реактивность и приоритетное значение особенностей гаплотипа ГКГС [46]. Важнейшим патогенетическим агентом и потенциальной мишенью терапевтических воздействий при ряде аутоиммунных болезней (системной красной волчанке, ревматоидном и псориатическом артрите, васкулитах, синдроме Шегрена и др.) служит система комплемента. Р. Перриконе (Италия) посвятил этому свое выступление, показав, в частности, роль взаимодействий системы комплемента и такого медиатора иммунопатологических процессов, как TNF- α , равно как и возможность терапии моноклональными антителами против C₅-фрагмента комплемента при ревматоидном артрите [47].

Не только витамин D, но и иные факторы питания имеют самое прямое отношение к возникновению и развитию аутоиммунной патологии, служат факторами риска (соль), антириска (куркумин, капсаицин, какао) либо обладают двояким действием на разном перmissивном фоне. Эти вопросы были проанализированы в сообщении Ш. Дахан (Израиль) [48]. Лекция Е. А. Корневой (Санкт-Петербург) отразила роль нейроиммунных взаимодействий при аутоиммунных процессах, в особенности в контексте значения стресса в мозаике аутоиммунитета. Было показано, что стресс способен влиять на функции естественных киллеров (НК-клеток) и реакции лимфоцитов на ИЛ-1, речь шла и о роли орексинергических нейронов гипоталамуса как субъектов и объектов нейроиммунных и аутоиммунных воздействий [49]. Эти экспериментальные исследования по нейроиммунологии соотносились с представленным А. Ахирон (Израиль) анализом моделирования и клинико-патофизиологического изучения рассеянного склероза за последние годы.

Несколько докладов обрисовали важную провоцирующую роль адьювантов и адьювантопо-

добных веществ при аутоиммунных заболеваниях, в том числе алюминия из вакцинных и невакцинных источников (А. Ватад, Израиль), силикона (Я. В. К. Терверц, Нидерланды), йода (Л. П. Чурилов и соавт., Россия) [43, 50–51]. В лекции М. Эренфельда (Израиль) были рассмотрены вопросы взаимосвязи аутоиммунных и онкологических заболеваний. Наряду с подтверждением данных о связи ряда аутоиммунных недугов с учащением лимфом приводились данные Британского регистра об отсутствии повышения риска раковых заболеваний (за исключением меланом) у лиц, получающих лечение ингибиторами TNF- α от ревматоидного артрита [52].

В ряде сообщений, прежде всего — лекциях Н. Биццаро (Италия) и Е. Л. Насонова и соавт. (Россия), обрисована эволюция диагностических методов в аутоиммунологии — в сторону их автоматизации, включая компьютеризованную оценку результатов, в том числе иммунофлюоресцентных картин, обеспечения стандартизации, унификации и межлабораторной сетевой связи. Разработаны новые аналитические методы, основанные на автоматизированном использовании моноплексных платформ, в том числе связанных с применением хемилюминесцентной технологии, которые вытесняют ручные определения. Появились и расширяются возможности применения протеомного мультиплексного анализа. Все это повышает чувствительность, воспроизводимость, а в ряде случаев — и специфичность диагностических определений, делает их более быстрыми и экономичными, позволяет приблизиться к персонализированному подходу в медицине. Однако интерпретация результатов при этом требует все более продвинутого специального опыта, что повышает роль специалистов — аутоиммунологов в клиническом процессе [53–54].

Методологический прогресс приводит к открытию новых маркерных аутоантител, характеризующих те или иные формы аутоиммунной патологии: так, Б. Гильбурд и соавт. (Израиль) сообщили на конгрессе о характеристике аутоантител к 2-гидрокси-3-метил-глутарилКоА-редуктазе, ферменту синтеза холестерина, в качестве специфических маркеров статин-ассоциированной иммунной некротизирующей миопатии у получавших статины пациентов [55]. Обзорный доклад по патофизиологии склеродермии сделал на конгрессе Л. Мутон (Франция). В нем приведены новые данные о секреции В-лимфоцитами пациентов ИЛ-6 и TNF- α , стимулирующих фибробласты и склеротические процессы [56].

Изучая все ту же склеродермию, Г. Римекастен и соавт. (Германия) обнаружили данные, имеющие фундаментальное значение. При патологии (например, болезни Грейвса-фон Базедова) и в эксперименте еще в XX столетии обнаружены и получены функционально активные антитела против клеточных рецепторов и даже регуляторных белков

хроматина. В небольших титрах аналогичные аутоантитела могут присутствовать в норме. Все это послужило в свое время основой для формирования теории иммуноглобулиновой регуляции генетически детерминированных клеточных функций, согласно которой аутоантитела против поверхностных и внутриклеточных рецепторов способны гормоноподобно участвовать в регуляции метаболических и пролиферативно-инволютивных процессов, в том числе проникая внутрь клеток [23].

Новым важным вкладом в эту область как раз и стали результаты, доложенные в сообщении Г. Римекастен. Немецким исследователям удалось обнаружить функционально активные аутоантитела против некоторых рецепторов, ассоциированных с G-белками, в том числе агонисты ангиотензиновых и эндотелиновых рецепторов, присутствующие при склеродермии и других заболеваниях, связанных с ишемией, а также при болезни Альцгеймера. Обнаружены и аутоантитела, влияющие на функции некоторых хемокиновых рецепторов. Более того, их данные показывают, что подобные аутоантитела, вероятно, в минорных количествах имеются и у здоровых доноров. Биологические эффекты таких иммуноглобулинов могут быть важны в патогенезе болезней, а также участвовать в нормальной регуляции гомеостаза или использоваться в терапии [57].

Лекция Л. П. Чурилова и соавт. была посвящена самому распространенному аутоиммунному заболеванию современности и одной из самых частых эндокринопатий — хроническому аутоиммунному тиреоидиту Хасимото. Авторы обнаружили коморбидность этого заболевания с марфаноидными формами дисплазии соединительной ткани и подростковым ожирением с розовыми стриями, а также вскрыли роль тиреоидита Хасимото как фактора, способствующего раннему, в том числе ювенильному, метаболическому синдрому и гиперпролактинемическим формам бесплодия. Обсуждалась роль гиперлептинемии, избытка TGF- β дефицита адипонектина в патогенезе этой коморбидности [43]. Эти исследования привели к формированию базы данных из почти 15 тыс. лиц с аутоиммунным тиреоидитом.

О проблемах создания, компьютеризации и использования больших баз данных в аутоиммунологии говорил в своей лекции Х. Амитель (Израиль). Он коснулся этико-социальных, технических и гносеологических проблем в работе с подобными базами. Так, массивы данных, создававшиеся для клинических целей в реальном лечебно-диагностическом процессе, при использовании в исследовательских целях вносят неточности, связанные с некорректными и нестандартными формулировками диагнозов и неполнотой обследований. Тем не менее они остаются ценнейшим первичным источником научной информации, особенно того, что

касается коморбидности аутоиммунных болезней с другими формами патологии [58].

На конгрессе в ряде лекций о роли микробиоты при аутоиммунных заболеваниях (О. Корен, И. Шенфельд и др.) были представлены данные о связи гельминтов, микробиоты и развития аутоиммунопатий. Большой интерес представляют данные М. Бланк и соавт. [59] о применении аналогов секреторно-экскреторных продуктов гельминтов в экспериментальной терапии аутоиммунных заболеваний на ряде моделей.

Человеческие поликлональные внутривенные иммуноглобулины оказались мощным политаргетным средством иммуномодуляции и с успехом применяются не только в эксперименте, но и в клинике для терапии ряда аутоиммунных недугов. Опыт их применения и изучения механизмов их действия обобщил в своей лекции А. Шемер (Израиль) [60].

Ширится и использование в комплексном лечении аутоиммунной патологии нелекарственных методов. И. Я. Шапиро (Санкт-Петербург) посвятил свою лекцию применению лечебной физкультуры при аутоиммунопатиях для терапевтической коррекции микробиоты, в особенности при аутоиммунных болезнях, сопровождаемых ожирением, в свете роли ожирения и гиподинамии как факторов риска этих форм патологии [61].

Философские аспекты иммунологии и иммунопатологии, восходящие к парадигмам «войны или мира» в различном понимании иммунной системы классиками медицины И. И. Мечниковым и его оппонентами стали предметом лекции М. В. Головизнина (Москва). Эти концептуальные положения актуальны в свете растущего осознания регуляторной роли иммунной системы и ее продуктов в организме, встроенности иммунологических феноменов в иммунонейроэндокринные взаимодействия [62].

Многие дискуссии на конгрессе были междисциплинарными и выходили далеко за рамки медицины. Особенный интерес представленных на конгрессе средств массовой информации вызвали лекции «Курение и аутоиммунитет» (К. Перриконе, Италия) [63] и «Конопля и аутоиммунитет» (Д. Кац, Израиль) [64], а также «Перелеты, циркадные ритмы и аутоиммунитет» (Д. Маймон, Израиль) [65]. Эти участники конгресса представили данные о пагубном влиянии курения, связанном с цитруллинированием антигенов и продукцией соответствующих аутоантител при ревматоидном артрите и других аутоиммунных недугах, о повышении риска аутоиммунопатий при нарушении циркадных ритмов и болезни смены часовых поясов, о неоднозначном действии марихуаны при аутоиммунных болезнях. Выступление Н. Иванова (Швейцария) было посвящено влиянию электронных сигарет на аутоиммунные заболевания, оно представляло часть промышленной выставки, в которой приняли участие российские и зарубежные фирмы.



Рис. 9. Афиша предстоящего конгресса по аутоиммунологии

С интересом были встречены лекции, описывающие связь аутоиммунитета и распространеннейших острых и хронических заболеваний: сообщения В. С. Гуревича (Санкт-Петербург) «Грипп и аутоиммунитет» и А. Афека (Израиль) «Атеросклероз и аутоиммунитет: 25 лет». Это особенно актуально в свете последних изменений в представлениях об атерогенезе, так как обе болезни сопровождаются васкулитом (в случае атеросклероза — *vasa vasorum*), типичным и для ряда форм аутоиммунной патологии [66–67]. Одна из интереснейших лекций конгресса содержала сводку новейших данных о недавно описанной обширной и увеличивающейся группе аутоиммунных болезней, связанных с гиперпродукцией IgG₄, которую дал Д. Д'Круз (Великобритания) [68].

Санкт-Петербургский конгресс повторится в 2019 г. А пока, уже в 2018 г., сообщество аутоиммунологов встретится вновь 18–20 мая на конгрессе в г. Лиссабоне [69] (рис. 9).

Ранняя льготная регистрация на лиссабонский конгресс открыта до 22 ноября 2017 г. Впервые это масштабное событие будет включать школу последипломного образования «Академия аутоиммунитета» под руководством проф. Абула К. Аббаса (США) и специальную секцию «Аутоиммунология — взгляд из Санкт-Петербурга».

Авторы данной статьи, сопредседатели Первого Санкт-Петербургского международного конгресса по аутоиммунитету «Мост между Востоком и Западом» приглашают российских врачей и ученых, особенно научную молодежь, принять участие в лиссабонском конгрессе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shoenfeld Y., Meroni P. L., Churilov L. P., eds. Guide in Autoimmune Diseases for General medical Practice. Saint Petersburg: ELBI-Medkniga; 2017. 416. Russian (Шенфельд И., Мерони П. Л., Чурилов Л. П., ред. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: ЭЛБИ-Медкнига; 2017. 416).
2. Shoenfeld Y., Blank M., Abu-Shakra M., Amital H., Barzilai O., Berkun Y., Bizzaro N., Gilburd B., Zandman-Goddard G., Katz U., Krause I., Langevitz P., Mackay I. R., Orbach H., Ram M., Sherer Y., Toubi E., Gershwin M. E. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies and therapy in autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.* 2008; 10 (1): 13–19.
3. Agmon-Levin N., Lian Z., Shoenfeld Y. Explosion of autoimmune diseases and the mosaic of old and novel factors. *Cell. Mol. Immunol.* 2011; 8: 189–92.
4. Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. *Arch. Dermatol. Res.* 2008; 301: 57–64.
5. Rubtsov A. V., Rubtsova K., Kappler J. W., Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 494–8.
6. Kivity S., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity — friends or foes? *Trends Immunol.* 2009; 30: 409–14.

7. Agmon-Levin N., Paz Z., Israeli E., Shoenfeld Y. Vaccines and autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009; 5: 648–52.
8. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. «ASIA» — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun.* 2011; 36: 4–8.
9. Da Costa R., Szyper-Kravitz M., Szekanecz Z., Csépanyi T., Dankó K., Shapira Y., Zandman-Goddard G., Orbach H., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Ferritin and prolactin levels in multiple sclerosis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (2): 91–5.
10. Praprotnik S., Agmon-Levin N., Porat-Katz B. S., Blank M., Meroni P. L., Cervera R., Miesbach W., Stojanovich L., Szyper-Kravitz M., Rozman B., Tomsic M., Shoenfeld Y. Prolactin's role in the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2010; 19 (13): 1515–9.
11. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 11: 84–7.
12. Arnson Y., Amital H., Agmon-Levin N., Alon D., Sánchez-Castañón M., López-Hoyos M., Matucci-Cerinic M., Szűcs G., Shapira Y., Szekanecz Z., Shoenfeld Y. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10 (8): 490–4.
13. Powell J. J., Faria N., Thomas-McKay E., Pele L. C. Origin and fate of dietary nanoparticles and microparticles in the gastrointestinal tract. *J. Autoimmun.* 2010; 34: 226–33.
14. Shen L., Matsunami Y., Quan N., Kobayashi K., Matsuura E., Oguma K. In vivo oxidation, platelet activation and simultaneous occurrence of natural immunity in atherosclerosis-prone mice. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (5): 278–83.
15. Harari M., Dramsdahl E., Shany S., Baumfeld Y., Ingber A., Novack V., Sukenik S. Increased vitamin D serum levels correlate with clinical improvement of rheumatic diseases after Dead Sea climatotherapy. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13 (4): 212–5.
16. Agmon-Levin N., Blank M., Zandman-Goddard G., Orbach H., Meroni P. L., Tincani A., Doria A., Cervera R., Miesbach W., Stojanovich L., Barak V., Porat-Katz B. S., Amital H., Shoenfeld Y. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (1): 145–50.
17. Selmi C., Tsuneyama K. Nutrition, geoepidemiology, and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 267–70.
18. Lleo A., Invernizzi P., Gao B., Podda M., Gershwin M. E. Definition of human autoimmunity — autoantibodies versus autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (5): 259–66.
19. Bassi N., Ghirardello A., Blank M., Zampieri S., Sarzi-Puttini P., Mantovani A., Shoenfeld Y., Doria A. IgG anti-pentraxin 3 antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (9): 1704–10.
20. Iobagiu C., Magyar A., Nogueira L., Cornillet M., Sebbag M., Arnaud J., Hudecz F., Serre G. The antigen specificity of the rheumatoid arthritis-associated ACPA directed to citrullinated fibrin is very closely restricted. *J. Autoimmun.* 2011; 37: 263–72.
21. Leung P. S., Shu S. A., Kenny T. P., Wu P. Y., Tao M. H. Development and validation of gene therapies in autoimmune diseases: Epidemiology to animal models. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (5): 400–5.
22. Pozemkovska M., Churilov L. P., Elie E. Metchnikoff and global importance of his legacy. *Clin. Pathophysiol.* 2016; 22 (3): 3–28. Russian (Поземковска М., Чурилов Л. П. Илья Ильич Мечников и всемирное значение его наследия. *Клин. патофизиол.* 2016; 22 (3): 3–28).
23. Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Utekhin V. J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology.* 2008; 15 (3): 191–207.
24. First Saint Petersburg Congress on Autoimmunity “The Bridge Between East and West”. Available at: <http://spbca.kenes.com/2017-en/Pages/default.aspx#.WeOhdme7Ur8> (accessed 15.10.2017). Russian (Первый Санкт-Петербургский конгресс по аутоиммунитету «Мост между Востоком и Западом». Доступен по: <http://spbca.kenes.com/2017-en/Pages/default.aspx#.WeOhdme7Ur8> (дата обращения 15.10.2017)).
25. Dahan S., Segal Y., Watad A., Azrielant S., Shemer A., Maymon D., Stroev Y. I., Sobolevskaya P. A., Korneva E. A., Blank M., Gilburd B., Shovman O., Amital H., Ehrenfeld M., Tanay A., Kivity S., Pras E., Chapman J., Damoiseaux J., Cervera R., Putterman C., Shapiro I., Mouthon L., Periconne R., Bizzaro N., Koren O., Riemekasten G., Chereshev V. A., Mazurov V. I., Goloviznin M. V., Gurevich V. S., Churilov L. P., Shoenfeld Y. Novelties in the Field of Autoimmunity — 1st Saint Petersburg Congress of Autoimmunity, the Bridge Between East and West. *Autoim. Rev.* 2017; [Epub ahead of print]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29037903> (accessed 15.10.2017). DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.001
26. Autoimmunity Network. Available at: <http://www.autoimmunity-network.com/> (accessed 15.10.2017).
27. St-Amour I., Cicchetti F., Calon F. Immunotherapies in Alzheimer's disease: Too much, too little, too late or off-target? *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2016 Apr 1; 131 (4): 481–504.
28. Fraune J., Gerlach S., Rentsch K., Teegen B., Lederer S., Affeldt K., Fechner K., Danckwardt M., Voigt J., Probst C., Komorowski L., Stöcker W. Multiparametric serological testing in autoimmune encephalitis using computer-aided immunofluorescence microscopy (CAIFM). *Autoimmun. Rev.* 2016 Oct; 15 (10): 937–42.
29. Segal Y., Calabrò M., Kanduc D., Shoenfeld Y. Human papilloma virus and lupus: the virus, the vaccine and the disease. *Cur. Opin. Rheumatol.* 2017 Jul; 29 (4): 331–42.
30. Viall C. A., Chen Q., Liu B., Hickey A., Snowise S., Salmon J. E., Stone P. R., Chamley L. W. Antiphospholipid antibodies internalised by human syncytiotrophoblast cause aberrant cell death and the release of necrotic trophoblast debris. *J. Autoimmun.* 2013 Dec; 47: 45–57.
31. Derksen V. F. A. M., Huizinga T. W. J., van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (4): 437–46.
32. Conigliaro P., Chimenti M. S., Triggianese P., Sunzini F., Novelli L., Perricone C., Perricone R. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2016 Jul; 15 (7): 673–83.
33. Edwards C. J., Fautrel B., Schulze-Koops H., Huizinga T. W. J., Kruger K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology.* 2017; 10: 10–6.
34. Pashnina I. A., Krivolapova I. M., Chereshev V. A. Humoral immunological parameters in children with juvenile idiopathic arthritis and reactive arthritis. *Russ. Immunol. J.* 2017; 11 (2): 194–7. Russian (Пашнина И. А., Криволапова И. М., Черешнев В. А. Гуморальные иммунологические параметры у детей с ювенильным идиопатическим артритом и реактивным артритом. *Российский иммунологический журнал.* 2017; 11 (2): 194–7).
35. Shovman O., Gilburd B., Chayat C., Amital H., Langevitz P., Watad A., Guy A., Perez D., Azoulay D., Blank M., Segal Y., Bentow C., Mahler M., Shoenfeld Y. Prevalence of anti-

- DFS70 antibodies in patients with and without systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017 Jul 27. PMID: 28770702 [Epub ahead of print]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28770702> (accessed 15.10.2017).
36. *Damoiseaux J., Csernok E., Rasmussen N., Moosig F., van Paassen P., Baslund B., Vermeersch P., Blockmans D., Tervaert J.-W. C., Bossuyt X.* Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (4): 647–53.
 37. *Van de Veen W., Stanic B., Wirz O. F., Jansen K., Globinska A., Akdis M.* Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Sep; 138 (3): 654–65.
 38. *Poletaev A.* The Natural Autoimmunity: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. *J. Autoimmun. Res.* 2014; 1 (1): 1001.
 39. *Azrielant S., Shoenfeld Y.* Eppur Si Muove: vitamin D is essential in preventing and modulating SLE. *Lupus.* 2016 May 1; 25 (6): 563–72.
 40. *Sobolevskaya P. A., Stroev Yu. I., Utekhin V. J., Churilov L. P.* Role of hypocalcemia and vitamin D3 in the pathogenesis of phobias in chronic autoimmune Hashimoto thyroiditis. *Pediatr.* 2017; 8 (4): 39–42. Russian (Соболевская П. А., Строев Ю. И., Утехин В. И., Чурилов Л. П. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото. *Педиатр.* 2017; 8 (4): 39–42). DOI: 10.17816/PED8439-42
 41. *Triggianese P., Perricone C., Chimenti M. S., De Carolis C., Perricone R.* Innate immune system at the maternal-fetal interface: mechanisms of disease and targets of therapy in pregnancy syndromes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 76 (4): 245–57.
 42. *D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R.* Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 2015; 14 (5): 363–9.
 43. *Churilov L., Stroev Yu. I., Serdyuk I. Y., Kaminova-Mudzhikova O., Belyaeva I., Gvozdetsky A., Mikhailova L. R.* Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. *Pathophysiology.* 2014; 21 (2): 135–45.
 44. *Chalmers S. A., Doerner J., Bosanac T., Khalil S., Smith D., Harcken C., Dimock J., Der E., Herlitz L., Webb D., Seccareccia E., Feng D., Fine J. S., Ramanujam M., Klein E., Putterman C.* Therapeutic blockade of immune complex-mediated glomerulonephritis by highly selective inhibition of Bruton's tyrosine kinase. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26164.
 45. *Katz-Agranov N., Zandman-Goddard G.* The microbiome and systemic lupus erythematosus. *Immunol. Res.* 2017; 65 (2): 432–7.
 46. *Arango M.-T., Perricone C., Kivity S., Cipriano E., Ceccarelli F., Valesini G., Shoenfeld Y.* HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol. Res.* 2017 Feb; 65 (1): 82–98.
 47. *Ballanti E., Perricone C., Greco E., Ballanti M., Di Muzio G., Chimenti M. S., Perricone R.* Complement and autoimmunity. *Immunol. Res.* 2013; 56 (2–3): 477–91.
 48. *Dahan S., Segal Y., Shoenfeld Y.* Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy? *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017; 13 (6): 348–58.
 49. *Rybakina E. G., Shanin S. N., Korneva E. A.* Cellular, molecular and signaling mechanisms in neuro-immune interactions under stress. *Adv. Neuroimmune. Biol.* 2012; 3: 235–41.
 50. *Luigi B. N., Watad A., Adawi M., Amital H., Aljaded G., Shoenfeld Y.* Adjuvants and Autoimmunity: Why Do We Develop Autoantibodies, Autoimmune Diseases and Lymphomas. *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ.* 2017; 19 (7): 403.
 51. *Maijers M. C., de Blok C. J. M., Niessen F. B., van der Veldt A. A. M., Ritt M. J. P. F., Winters H. A. H., Kramer M. H., Nanayakkara P. W.* Women with silicone breast implants and unexplained systemic symptoms: A descriptive cohort study. *Neth. J. Med.* 2013; 71: 534–40.
 52. *Silva-Fernández L., Lunt M., Kearsley-Fleet L., Watson K. D., Dixon W. G., Symmons D. P., Hyrich K. L.* The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology.* 2016; 55 (11): 2033–9.
 53. *Tozzoli R., Villalta D., Bizzaro N.* Challenges in the standardization of autoantibody testing: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy. Immunol.* 2017; 53 (1): 68–77.
 54. *Nasonov E. L., Aleksandrova E. N., Novikov A. A.* Autoimmune Rheumatic Diseases — Problems of Immunopathology and Personalized Treatment. *Vestnik RAMN.* 2015; 2: 169–82. Russian (Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунопатологии и персонализированного лечения. *Вестник РАМН.* 2015; (2): 169–82).
 55. *Shovman O., Gilburd B., Chayat C., Lazar A. D., Amital H., Blank M., Bentow C., Mahler M., Shoenfeld Y.* Anti-HMGCR antibodies demonstrate high diagnostic value in the diagnosis of immune-mediated necrotizing myopathy following statin exposure. *Immunol. Res.* 2017; 65 (1): 276–81.
 56. *Dumoitier N., Chaigne B., Régent A., Lofek S., Mhibik M., Dorfmueller P., Terrier B., London J., Bérezné A., Tamas N., Varin-Blank N., Mouthon L.* Scleroderma Peripheral B Lymphocytes Secrete Interleukin-6 and Transforming Growth Factor β and Activate Fibroblasts. *Arthritis Rheumatol.* 2017 May; 69 (5): 1078–89. DOI: 10.1002/art.40016
 57. *Cabral-Marques O., Riemekasten G.* Vascular hypothesis revisited: Role of stimulating antibodies against angiotensin and endothelin receptors in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (7): 690–4.
 58. *Shor D. B.-A., Dahan S., Comaneshter D., Cohen A. D., Amital H.* Does inflammatory bowel disease coexist with systemic lupus erythematosus? *Autoimmun. Rev.* 2016; 15 (11): 1034–7.
 59. *Versini M., Jeandel P.-Y., Bashi T., Bizzaro G., Blank M., Shoenfeld Y.* Unraveling the hygiene hypothesis of helminthes and autoimmunity: origins, pathophysiology, and clinical applications. *BMC Med.* 2015; 13 (1): 81.
 60. *Zuercher A. W., Spirig R., Baz Morelli A., Käsermann F.* IVIG in autoimmune disease — Potential next generation biologics. *Autoimmun. Rev.* 2016 Aug; 15 (8): 781–5.
 61. *Clarke S. F., Murphy E. F., O'Sullivan O., Lucey A. J., Humphreys M., Hogan A., Hayes P., O'Reilly M., Jeffery I. B., Wood-Martin R., Kerins D. M., Quigley E., Ross R. P., O'Toole P. W., Molloy M. G., Falvey E., Shanahan F., Cotter P. D.* Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63 (12): 1913–20.
 62. *Tauber A.* Metchnikoff's Radicalism. *Clin. Pathophysiol.* 2016; 23 (3): 28–37.
 63. *Perricone C., Versini M., Ben-Ami D., Gertel S., Watad A., Segel M. J., Ceccarelli F., Conti F., Cantarini L., Bogdanos D. P., Antonelli A., Amital H., Valesini G., Shoenfeld Y.* Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun. Rev.* 2016 Apr; 15 (4): 354–74. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.001
 64. *Katz D., Katz I., Porat-Katz B. S., Shoenfeld Y.* Medical cannabis: Another piece in the mosaic of autoimmunity? *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017 Feb; 101 (2): 230–8. DOI: 10.1002/cpt.568

65. *Torres-Ruiz J., Sulli A., Cutolo M., Shoenfeld Y.* Air Travel, Circadian Rhythms/Hormones, and Autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017 Aug; 53 (1): 117–25. DOI: 10.1007/s12016-017-8599-2
66. *Gurevich V. S.* Influenza, autoimmunity and atherogenesis. *Autoimmun. Rev.* 2005 Feb; 4 (2): 101–5.
67. *George J., Afek A., Gilburd B., Harats D., Shoenfeld Y.* Autoimmunity in atherosclerosis: lessons from experimental models. *Lupus.* 2000; 9 (3): 223–7.
68. *Baptista B., Casian A., Gunawardena H., D'Cruz D., Rice C. M.* Neurological Manifestations of IgG4-Related Disease. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2017 Apr; 19 (4): 14. DOI: 10.1007/s11940-017-0450-9
69. 11th International Congress on Autoimmunity. Lisbon, Portugal, 18–20 May 2018. Available at: <http://autoimmunity.kenes.com/2018/registration/register-here#.WcmfkdMcwr8> (accessed 16.10.2017).

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г. о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых), регистрационный шифр проекта НИР: 15.34.3.2017.

Авторы внесли равный вклад в написание этой статьи и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, ведущий научный сотрудник, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Шенфельд Иегуда — доктор медицины, профессор, член Королевского колледжа врачей, магистр клинических исследований, ведущий ученый — руководитель лаборатории мозаики аутоиммунитета Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Россия, руководитель Центра аутоиммунных заболеваний им. П. Заблудовича, отдел медицины «В», Медицинский центр Х. Шебы, клиническая база Университета Тель-Авива, Тель-Хашомер, 5265601, Израиль; заведующий кафедрой изучения аутоиммунных болезней им. Лауры Шварц-Кипп Саклеровского медицинского факультета, Университет Тель-Авива, Израиль, тел., факс: +97235352855; +972526669020, e-mail: shoenfel@post.tau.ac.il

Автор, ведущий переписку
Чурилов Леонид Павлович
e-mail: elpach@mail.ru

ACKNOWLEDGEMENT

The work is supported by grant from the Government of the Russian Federation (contract 14.W03.31.0009 of 13.02.2017 on granting for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists), registration code of the research project: 15.34.3.2017.

The authors contributed equally to this article and declare no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Churilov Leonid Pavlovich — M. D., Ph. D., Full Member Academy of Sciences (Health and Ecology), Corr. Member of International Higher School Academy of Sciences, Assoc. Prof., Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, leading research scientist, deputy-chief of Laboratory of autoimmune mosaic, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk, Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Shoenfeld Yehuda — M. D., F. R. C. P., Ma., A. C. R., Leading Scientist — Head of the Laboratory of Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk, Saint Petersburg, Russia, 199034, Russia; Head of Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Department of Medicine “B”, Sheba Medical Center (Affiliated to Tel-Aviv University), Tel-Hashomer, 5265601, Israel, Incumbent of the Laura Schwarz-Kipp Chair for Research of Autoimmune Diseases, Tel-Aviv University, Israel, phone, fax: +972-3-5352855; +972-52-6669020, e-mail: shoenfel@post.tau.ac.il

Corresponding author:
Churilov Leonid P.
e-mail: elpach@mail.ru