

НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

NEW PATHOGENETICALLY BASED TREATMENT METHODS

ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ КОМПОНЕНТОВ ГЕЛЬМИНТОВ НА АУТОИММУНИТЕТ

Е. Ю. Хлебникова, Л. П. Чурилов

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

INFLUENCE OF THE IMMUNOMODULATING COMPONENTS OF HELMINTHS ON AUTOIMMUNITY

E. Yu. Khlebnikova, L. P. Churilov

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Рассмотрена проблема влияния на аутоиммунитет иммуномодулирующих компонентов гельминтов. Широкая распространенность аутоиммунопатий и наличие большого количества побочных эффектов у обычной иммуносупрессивной терапии вынуждают искать новые способы лечения. Особый интерес вызывают паразитические черви, чьи экскреторно-секреторные компоненты способны модулировать иммунный ответ, переключая его на Th2-тип, повышая пролиферацию Treg-клеток и ингибируя дифференцировку Th17, влияя на дендритные клетки. Подобные взаимоотношения паразитов и хозяина сложились как их коэволюционная стратегия. Гельминты способны снизить силу воспаления или даже предотвратить его, что показано в экспериментах на животных и добровольцах. Так как заражение гельминтами чревато побочными эффектами, получило развитие выделение их отдельных экскреторно-секреторных продуктов пептидной и липидной природы, действие которых анализируется в статье (1 рис., библи.: 105 ист.).

Ключевые слова: анафилаксия, аутоиммунитет, гельминтозы, иммуномодуляция, лечение, экскреторно-секреторные продукты.

ВВЕДЕНИЕ

Иммунная система в норме обеспечивает создание и поддержание многоклеточности организма. Производной от этой функции служит задача его защиты. Она осуществляется не столько по принципу «свой — чужой», сколько по принципу «опасный — безопасный». Так, иммунная система индивида толерантна к семиаллогенному плоду, к микроорганизмам — комменсалам нормальной микробиоты, но бывает агрессивной не только по отношению к чужеродным, но и к своим собственным измененным или стареющим клеткам.

Физиологический аутоиммунитет — средство регуляции жизнедеятельности многоклеточного организма, но аутоиммунитет избыточный и плохо отрегулированный становится источником аутоиммунных болезней, которых описано около 90, и печальное познание их разнообразия продолжается [1–3]. Этиология и патогенез аутоиммунных болезней представляют сложную многофакторную мозаику, где играют свою роль и гены, и многочисленные эпигенетические фак-

Abstract. Review of the literature explores the problem of the influence of helminthic immunomodulating components on autoimmunity. The prevalence of autoimmunopaties and the large number of adverse effects from common immunosuppressing therapy promotes looking for a new approach to their treatment. Hence, helminthes and their excretory-secretory components are in the scope of attention because of their ability to modulate immune response by switching it on Th2-type, by reduction or even prevention of inflammation through increase in Treg proliferation or inhibition of Th17 differentiation, as well as via dendritic cells. These relations between host and parasites resulted from their co-evolutionary strategy. Both animal experiments and clinical experimental therapy of volunteers confirmed significant effect of such treatment in autoimmune disorders. Since the invasion by helminthes renders many side effects, currently a new direction is developing, harnessing their isolated excretory-secretory products. The effects of such peptide, lipid and carbohydrate products are analyzed in the article (1 figure, bibliography: 105 refs).

Key words: anaphylaxis, autoimmunity, excretory-secretory products, helminthes, immunomodulation, therapy.

торы (в том числе — профессиональные, социокультурные и ятрогенные) [4]. Исследования показывают, что наблюдается рост пораженности аутоиммунными заболеваниями [5–9], что, возможно, связано не только с улучшением их диагностики, повышением качества эпидемиологических исследований, но и с реальным ростом заболеваемости. Аутоиммунными болезнями страдает не менее 15–20% населения, у женщин большинство из них встречается в несколько раз чаще [10]. Поэтому очень важной проблемой медицины является разработка эффективных методов лечения, так как гормональные и цитостатические способы иммуносупрессии чреваты множеством побочных эффектов.

Одной из удивительных эволюционно сложившихся особенностей иммунной системы млекопитающих является ее способность обеспечивать малоконфликтное сожительство с некоторыми паразитами. Предполагается даже, что эволюционная трансформация механизмов противопаразитарного иммунитета обеспечила у плацентарных млекопитающих возникновение достигаемой при беременности толерантности к плоду [11].

Немецкие авторы U. Christen и M. G. von Herrath привели доказательства в пользу положительно-го влияния гельминтозов на развитие и течение аутоиммунных заболеваний [12]. Но в то же время многие ученые обнаружили корреляцию между распространенностью инвазий гельминтами и развитием атопических форм аллергии [13–15].

Карты распространенности гельминтозов и аутоиммунопатий в мире во многом реципрокны — как позитив и негатив. В тропиках, где больше всего гельминтозов, аутоиммунные недуги наименее часты. Противоположная ситуация складывается в приполярных и полярных странах.

Так могут ли гельминты и их продукты стать союзниками медицины в борьбе с аутоиммунными недугами и не будет ли цена такой помощи с их стороны столь же высокой, как и цена побочных эффектов других средств борьбы с аутоиммунопатиями [16]?

Популярное предположение, трактующее влияние изменений в образе жизни человечества на аутоиммунную патологию, — «гигиеническая гипотеза», которая гласит, что широкое распространение иммунопатологических заболеваний является прямым следствием уменьшения контакта с микробами и их продуктами в детстве, из-за чего иммунная система оказывается неспособной развить адекватно отрегулированный и верно нацеленный ответ [17].

Позже данная гипотеза была скорректирована, вместо нее была предложена «гипотеза микробной депривации», согласно которой контакт с большим количеством симбиотических непатогенных микробов в раннем возрасте связан с защитой не только от IgE-опосредованных анафилактических аллергических реакций, но также, вероятно, и от связанных с аутоиммунными неанафилактическими механизмами сахарного диабета 1-го типа и хронических воспалительных заболеваний кишечника [18].

Гипотеза «старых друзей», принадлежавшая Graham Rook, тоже внесла свои поправки. Она гласит, что для правильного развития иммунной системы необходимы не все антигены, а лишь «старые друзья» — низкопатогенные паразиты, прошедшие коэволюцию с человеком [19]. Таким образом, есть предположения, что гельминты и их иммуномодулирующие компоненты могут стать эффективными помощниками в борьбе с аутоиммунными заболеваниями.

МЕХАНИЗМЫ МОДУЛЯЦИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ПОМОЩИ ГЕЛЬМИНТОВ И ИХ ПРОДУКТОВ

При активации Toll-подобных рецепторов (TLR) на дендритных клетках (ДК) происходит секреция цитокинов, которые управляют дифференциров-

кой наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [20, 21]. Активация TLR, например, под действием *Staphylococcus aureus*, индуцирует секрецию IL-12p70, который способствует развитию Th1-клеточного ответа [22–24], а *Mycobacterium tuberculosis* индуцирует продукцию IL-23 и IL-6, запускающих ответ Th17-клеток [25–30]. Стимуляция TLR2 вызывает уменьшение уровня IL-12 и повышение IL-10, что ведет к усилению Th2-клеточного ответа [26, 31, 32]. Исследования показали, что нехватка TLR2 ведет к увеличению Th17-клеточного ответа, что сопровождалось уменьшением числа регуляторных Т-клеток (Treg) [33].

Таким образом, активируя разные типы иммунных ответов, ДК играют ключевую роль в развитии аутоиммунных болезней. Существуют ДК, вызывающие иммунологическую толерантность с помощью индукции апоптоза, анергии, активации главных лимфоидных агентов иммуносупрессии — Treg [34, 35]. ДК, подвергшиеся воздействию секреторно-эксcretорных продуктов (ES) *Taenia crassiceps*, понижают экспрессию антигенов CD83, HLA-DR, CD80 и CD86, но активируют синтез IL-10. К тому же эти антигены ответственны за подавление воспалительного ответа, индуцированного системной красной волчанкой (СКВ), так как они понижают продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF, IL-12 и IL-6 [36]. В других исследованиях установлено, что живые микрофилярии снижают способность ДК секретировать IL-12 и таким образом ограничивают пролиферацию и активацию Th1 [37]. У ES, выделяемых *Trichinella spiralis*, была обнаружена способность, связываясь с ДК, запускать экспансию регуляторных Т-клеток, усиливая секрецию IL-4 и IL-10 и понижая продукцию IFN- γ и IL-17 у мышей, зараженных экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом, тем самым способствуя улучшению их состояния и даже защищая от развития болезни [38, 39].

В развитии большинства аутоиммунных заболеваний ведущую роль играют Т-хелперы 1-го типа (Th1) [40]. Данный тип хелперов продуцирует провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли α (TNF- α), γ -интерферон (IFN- γ), интерлейкин-12 (IL-12) [41, 42]. Th1-клетки служат для защиты хозяина от внутриклеточных патогенов. Они индуцируют гиперчувствительность замедленного типа [3]. Неконтролируемый Th1-клеточный ответ против собственных антигенов может служить ключевым звеном патогенеза многих аутоиммунных заболеваний, так как Th1-клетки, продуцируя цитокины IFN- γ , MIP-1 α , MIP-1 β , TCA-3, способны привлекать и активировать макрофаги и другие эффекторы аутореактивного воспаления [43]. Способствуя пролиферации и активации макрофагов в ЦНС, они вносят вклад в демиелинизацию в случаях экспериментального аллергического энцефаломиелита и рассеянного склероза (РС) [44]. Кроме того, повышение содержания IFN- γ усугубляет симптомы

РС — ведь это ведет к aberrантной экспрессии антигенов ГКГС II класса на клетках, где ее в норме, во избежание аутопрезентации, не бывает [3, 45]. Также Th1-клетки индуцируют продукцию IgG2a, IgG2b, IgG3 [46, 47].

По результатам некоторых исследований [48–50], не сам IL-12, а индуцирующий его экспрессию IL-23 отвечает за развитие аутоиммунных болезней. IL-23 необходим для стимуляции регенерации эпителиоцитов и является главным инструментом влияния иммунной системы на репаративные процессы, но он индуцирует пролиферацию Th17-клеток, продуцирующих IL-17A и IL-17F [25, 30, 51], которые стимулируют синтез провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1, TNF [52, 53], и хемокинов: GRO1, GCP-2 и IL-8, способствуя развитию воспаления [54]. Повышение уровня IL-17 было отмечено при РС, ревматоидном артрите (РА) и псориазе [55–57]. Дифференцировка Th17-клеток стимулируется TGF- β и IL-6 [58, 59]. Хотя в участии IL-23 в этом процессе нет строгой необходимости, он должен присутствовать для экспансии патогенных Th17-клеток [49]. IL-23 продуцируется антигенпредставляющими клетками (АПК) после их активации через TLR [28].

Генерация Treg-клеток полностью ингибируется IL-6, подавляющим экспрессию их мастер-гена FOXP3 [60], но стимуляции T-регуляторов способствует TGF- β [61], который вместе с IL-6 индуцирует дифференциацию Th17 [58–60]. Это стало основой гипотезы реципрокных отношений между Treg- и Th17-клетками [62, 63]. Treg-клетки важны для поддержания иммунологического гомеостаза и ограничения аутоиммунитета физиологическими рамками [3, 64, 65].

Th2-клетки участвуют в защите организма от внеклеточных патогенов, еще они играют важную роль в эозинофильном воспалении и продукции IgE при аллергических реакциях и астме, а также в ходе плацентации [4, 62, 66]. Th2-ответ характеризуется повышением уровней IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 и IL-13 [14, 46]. Th2-клетки не вовлечены в патогенез многих органоспецифических аутоиммунных заболеваний [62]. Однако были проведены исследования, указывающие на помощь Th2-клеток аутореактивным В-клеткам в продукции антител при СКВ, хотя их роль и не рассматривается в качестве ключевого звена патогенеза аутоиммунитетов [67].

Многие эксперименты продемонстрировали способность гельминтов модулировать иммунный ответ хозяина, ингибируя дифференциацию Th17, способствуя переключению иммунного ответа с Th1-типа на Th2-тип и повышая пролиферацию Treg-клеток с секрецией IL-10, а также TGF- β [39, 68–77].

Степень воздействия на иммунный ответ хозяина у разных видов гельминтов различается. При тканевых (филяриатоз, трихинеллез, шистосомоз и др.), кишечных мигрирующих (аскаридоз, анкилостомидоз, ниппостронгилидоз, легочные

нематодозы жвачных и др.) гельминтозах, а также при инвазиях, возбудители которых определен период проводят в толще слизистой оболочки кишечника (гименолепидоз, трихоцефалез и др.), наблюдается наиболее высокая напряженность иммунитета. Наоборот, при заражении кишечными немигрирующими гельминтами (тениаринхоз, энтеробиоз и др.) иммунный ответ выражен слабее. Повышенную степень воздействия связывают с наличием ларвальной стадии вследствие высокой антигенной активности секретов и экскретов личинок [78].

Таким образом, при исследовании влияния гельминтов на аутоиммунитет наиболее частыми объектами для инвазии служат: *Trichuris suis* — возбудитель трихоцефалеза человека, *Heligmosomoides polygyrus* — нематода, вызывающая сильный иммунный ответ у мышей, *Trichinella spiralis* — возбудитель трихинеллеза, *Acanthocheilonema viteae* — возбудитель филяриатоза у грызунов, *Schistosoma mansoni* — возбудитель кишечного шистосомоза, *Fasciola hepatica* — возбудитель фасциолеза и др.

ПРИМЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕЛЬМИНТОТЕРАПИИ

Исходя из гигиенической гипотезы и гипотезы «старых друзей», исследователи начали рассматривать возможность введения живых яиц гельминтов для борьбы с аутоиммунными болезнями. J. Weinstock и его коллеги были одними из первых ученых, применивших яйца гельминтов для борьбы с аутоиммунными заболеваниями. Их опыты увенчались успехом: мыши, инфицированные яйцами шистосомы, были защищены ими от летального исхода при TNBS-колитах, вызванных ректальным введением 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (модель аутоиммунного колита) [79]. Позже были проведены опыты на людях. Была изучена группа из 29 испытуемых, страдающих болезнью Крона. Каждые 3 нед в течение 24 нед они получали порцию из 2500 яиц *Trichuris suis*. На 24-й нед 23 пациента (79,3%) ответили улучшением по CDAI (индекс активности болезни Крона), 21 человек достиг ремиссии. Побочных эффектов не наблюдалось [80]. Также были проведены исследования, в которых участвовали 36 человек:

- 12 были больны РС и заражены гельминтами;
- 12 больных РС, но неинфицированных;
- контрольная группа из 12 здоровых людей.

На протяжении почти 56 мес в первой группе наблюдалось лишь 3 рецидива, а во второй — 56. Более того, только два инфицированных пациента показали минимальные изменения по шкале тяжести заболевания EDSS, у остальных десяти изменений не наблюдалось. При этом 11 из 12 неинфицированных испытуемых продемонстрировали общее повышение проявлений болезни по шкале EDSS [81]. Кроме того, были проведены

эксперименты на мышах с несхарным диабетом (который может провоцироваться аутоиммунитетом против вазопрессина и вазопрессинергических нейронов). Опыты показали, что к 22–23-й нед несхарный диабет развился у 80% незараженных мышей, в то время как в группе инфицированных *Heligmosomoides polygyrus* этот показатель был равен 10%, начиная с 12–13-й нед до конца эксперимента, что обусловлено развитием диабета у единственной мыши, которая не проявила признаков заражения паразитом. В третьей группе, среди мышей, инфицированных *Trichinella spiralis*, не наблюдалось наличие несхарного диабета до 36–37-й нед эксперимента, когда этот показатель возрос до 10% [73]. Но, несмотря на такой ярко выраженный терапевтический эффект гельминтов при ряде аутоиммунопатий, у них наблюдается и наличие эпитопов, перекрестно-реагирующих с антигенами хозяина [78, 82].

Таким образом, некоторые виды гельминтов при определенных условиях способны, вероятно, и провоцировать аутоиммунные расстройства. Кроме того, заражение хозяина гельминтами имеет множество побочных эффектов (от обкрадывания организма хозяина по ряду незаменимых компонентов питания, например кобаламину — при дифиллоботриозе, до симптомов гиперергического воспаления — в силу активации IgE-эозинофил-мастоцит-зависимых механизмов противопаразитарной защиты) [83, 84], поэтому в последнее время уделяют много внимания получению и изучению отдельных иммуномодулирующих компонентов гельминтов.

СЕКРЕТОРНО-ЭКСКРЕТОРНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЕЛЬМИНТОВ

За вышеописанные эффекты модуляции иммунного ответа гельминтами ответственны их секреторно-секреторные компоненты (ES). С. Shepherd и его коллеги определили 5 положений [63], касающихся ES:

1. ES — это сложная смесь из пептидов, углеводов, жиров, и небольших органических молекул.
2. Успешная модуляция иммунного ответа гельминтами происходит через секрецию ими иммуномодулирующих компонентов.
3. ES — молекулы обладают плейотропным эффектом.
4. Их активность в большинстве случаев не может быть предсказана с помощью биоинформатических моделей.
5. Было уделено немного внимания молекулам ES, обладающим малой массой. Тем не менее выделено несколько подобных молекул, проявляющих нужные иммуномодулирующие и фармакологические свойства.

Например, гликопротеин ES-62, представленный в кровотоке людей, инфицированных *Acanthocheilonema viteae*, способен снижать силу экспериментально-индуцированного артрита. Его активность была связана с понижением секреции IFN- γ , IL-6, и TNF- α [85]. В частности, его фосфорилхолиновая (PC) часть отвечает за эту противовоспалительную активность, связываясь с TLR4 дендритных клеток и вызывая их созревание в ДК2-х способных индуцировать Th2-клеточный ответ [86, 87]. Стоит отметить, что фосфорилхолирование пептидов с целью подавления иммунитета используется не только филариями, но и человеческой плацентой, например, она продуцирует нейрокинин В, связанный с остатком фосфорилхолина. Синтез данного пептида усиливается при преэклампсии ввиду его способности улучшать кровоснабжение матки [88, 89]. Это является примером гомологии плацентарных механизмов подавления иммунных реакций отторжения беременности и паразитарных механизмов супрессии иммунитета [11], что заставляет нас задуматься о плаценте как своего рода «нейроэндокринном паразите» [86].

В связи с иммуномодулирующими свойствами PC были проведены исследования, показывающие терапевтический потенциал тафтсин-фосфорилхолина (TPC) для лечения воспалительных заболеваний кишечника [90]. Кроме того, TPC смягчает проявления волчаночного нефрита у мышей, снижает повреждения почек и увеличивает выживаемость [91]. В ходе испытания TPC на мышах с коллаген-индуцированным артритом также наблюдались признаки улучшения течения болезни, было зафиксировано снижение титров циркулирующих антител к коллагену типа II, повышение экспрессии противовоспалительных цитокинов и экспансии Vreg и Treg [92]. Синтетический аналог ES-62 — SMA-12b изменяет экспрессию некоторых генов воспалительного ответа, в особенности подавляет ген IL-1 β . Действительно, содержание данного цитокина было значительно снижено в суставах мышей, страдающих коллаген-индуцированным артритом [93]. Установлено, что монотерапия, блокирующая активность IL-1 при аутоиммунных синдромах, приводит к быстрому и продолжительному уменьшению тяжести заболевания [94]. Лакто-N-фукопентоза III (LNFP III) — полисахарид *Sh. mansoni* вызывает альтернативную активацию макрофагов и ДК, продуцирующих IL-4, IL-13 и IL-10, благодаря чему происходит переключение на Th2-клеточный ответ [95]. Исследования показали, что лечение экспериментального аллергического энцефаломиелита с помощью LNFP III значительно уменьшает его силу и снижает способность ДК мигрировать в очаг воспаления [96]. ES-компонент *Fasciola hepatica* (FHES) уменьшает признаки аутоиммунного энцефаломиелита у мы-

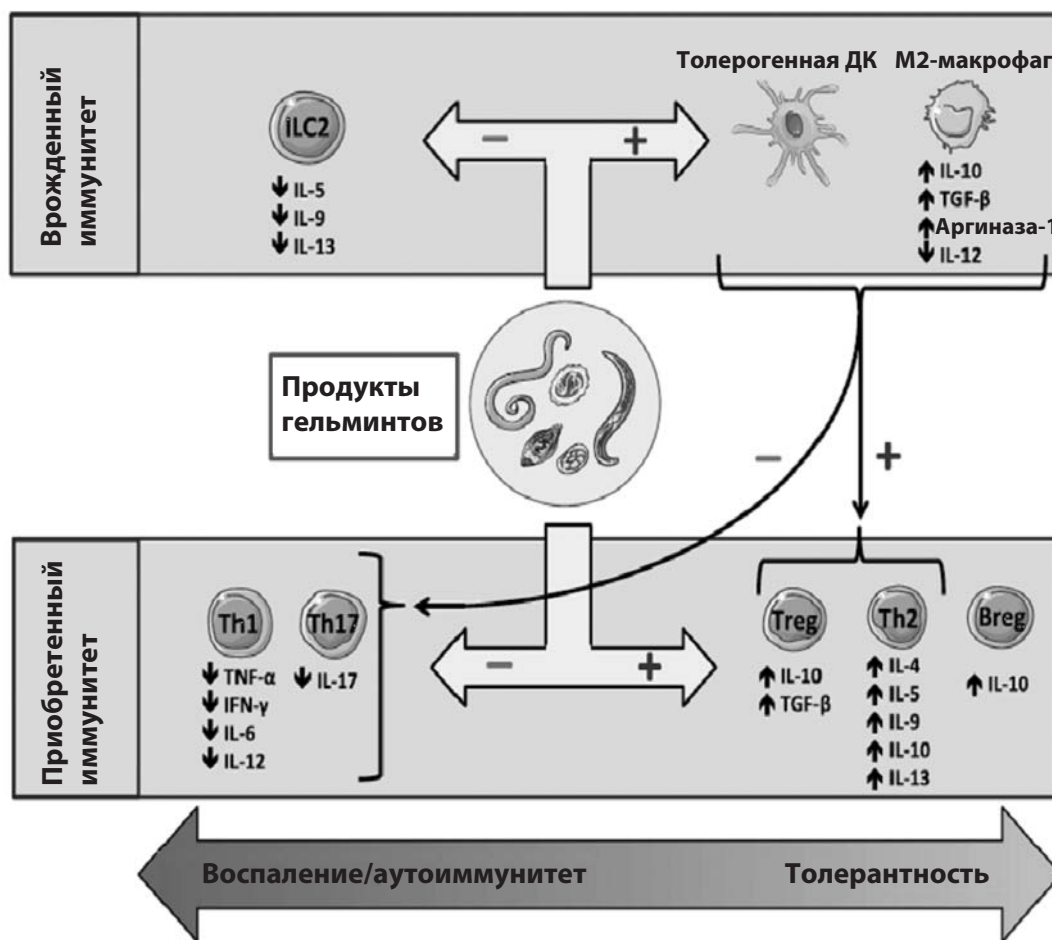


Рис. 1. Воздействие гельминтов и их продуктов на иммунную систему [105]. Воспроизводится с разрешения авторов Breg — В-лимфоциты-регуляторы, DC — дендритные клетки, IFN — интерферон, IL — интерлейкин, ILC2 — врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, TGF — трансформирующий фактор роста, Th — Т-хелперы, TNF — фактор некроза опухолей, Treg — Т-лимфоциты-регуляторы

шей, но его действие связано не с секрецией таких противовоспалительных цитокинов, как IL-4, IL-10, или активацией Treg, а с индукцией производства IL-33 и IL-5, способствующих накоплению эозинофилов [97]. Sm16 — другой ES-компонент *Sh. mansoni* предотвращает классическую активацию макрофагов, которая обычно происходит в присутствии IFN-γ, стимулирующего Th1-клеточный ответ [98].

Новейшие исследования доказали благоприятное действие *Heligmosomoides polygyrus bakeri* на двух различных моделях артрита, а также подавляющее действие ES-продукта данного гельминта на дифференциацию остеокластов *in vitro* [99]. Другой иммуномодулятор — AvCystatin действует через индукцию регуляторных макрофагов (Mreg), что является достаточным для смягчения основных параметров аллергического воспаления дыхательных путей и колитов у мышей. Эта субпопуляция макрофагов важна для стимуляции продукции Т-клетками IL-10, известного своей способностью к ингибированию секреции Th-1-цитокинов [100, 101]. Антигены *Hymenolepis diminuta* значительно уменьшают тяжесть экспериментальных колитов у мышей, че-

рез увеличение содержания CD11b⁺ F4/80⁺ Ly6Chi Gr-1^{lo} моноцитоподобных клеток, которые не способны подавлять пролиферацию Т-клеток, но могут повышать продукцию IL-10 и IL-4 активированными Т-клетками [102]. Среди ES, секретируемых *Trichuris suis*, ученые обнаружили простагландин E2, действие которого также направлено на подавление провоспалительного ответа дендритными клетками человека [103].

Биотерапевтические воздействия все более активно используются в лечении аутоиммунной патологии современными врачами [104]. Многообразное воздействие гельминтов и их продуктов на иммунную систему, рассмотренное в недавнем обзоре [105] и отраженное на заимствованной из него схеме (рис. 1) может со временем занять в биотерапии аутоиммунопатий достойное место.

Таким образом, экспериментальная терапия аутоиммунопатий продуктами гельминтов и препаратами, полученными по аналогии с биорегуляторами из состава гельминтов, на различных моделях является актуальной задачей фундаментальных и прикладных медицинских исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Зайчик А. М., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестник СПбГУ. 2013; 2: 3–16. [Zaichik A. M., Poletayev A. B., Churilov L. P. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. Vestnik SPBGU. 2013; 2: 3–16. (In Russian)]
2. Зайчик А. М., Полетаев А. Б., Чурилов Л. П. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы. Вестник СПбГУ. 2013; 1: 7–16. [Zaichik A. M., Poletayev A. B., Churilov L. P. Self-recognition and self-interaction as a main form of adaptive immune system activity. Vestnik SPBGU. 2013; 1: 7–16 (In Russian)]
3. Чурилов Л. П., Васильев А. Г. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Фолиант; 2014. 664. [Churilov L. P., Vasil'yev A. G. Pathophysiology of the Immune System. Saint Petersburg: Foliant; 2014. 664. (In Russian)]
4. Ватад А., Шенфельд И. Новые факторы, оркеструющие мозаику аутоиммунитета-2017. Клин. патофизиол. 2016; 4: 3–5. [Wataad A., Schoenfeld Y. The novel factors that orchestrate the mosaic of autoimmunity-2017. Clin. pathophysiol. 2016; 4: 3–5. (In English)]
5. Главнов П. В., Лебедева Н. Н., Кащенко В. А., Варзин С. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). Вестник СПбГУ. 2015; 4: 48–72. [Glavnov P. V., Lebedeva N. N., Kashchenko V. A., Varzin S. A. Ulcer colitis and crohn's disease. Current state of a problem of an etiology, early diagnostics and treatment (review of literature). Vestnik SPBGU. 2015; 4: 48–72. (In Russian)]
6. Малкова Н. А., Шперлинг Л. П. Эпидемиология рассеянного склероза в г. Новосибирске. Бюллетень СО РАМН. 2005; 4 (118): 113–8. [Malkova N. A., Shperling L. P. Epidemiology of multiple sclerosis in Novosibirsk. Byulleten' SO RAMN. 2005; 4 (118): 113–8 (In Russian)]
7. Ширяева Т. Ю., Андрианова Е. А., Сунцов Ю. И. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2010; 4: 6–11. [Shiryayeva T. Yu., Andrianova E. A., Suntsov Yu. I. Dynamics of main epidemiological characteristics of type 1 diabetes mellitus in children of the Russian Federation. Sakharnyi diabet. 2010; 4: 6–11. (In Russian)]
8. Nicoletti A., Patti F., Lo Fermo S., Sorbello V., Reggio E., Maimone D., Zappia M., Reggio A. Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. Neurology. 2005; 65 (8): 1259–63.
9. Ranzato F., Perini P., Tzintzeva E., Tiberio M., Calabrese M., Ermani M., Davetog F., De Zanche L., Garbin E., Verdelli F., Villacara A., Volpe G., Moretto G., Gallo P. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. Mult. Scler. 2003; 9 (4): 387–92.
10. Бардахивская К. И., Гурина Н. М., Кучмеровская Т. М., Николаев В. Г. Иммуносорбция для лечения аутоиммунных заболеваний. Biotechnologia Acta. 2009; 2: 9–22. [Bardakhivskaya K. I., Gurina N. M., Kuchmerovskaya T. M., Nikolayev V. G. Immunoabsorption for therapy of autoimmune diseases. Biotechnologia Acta. 2009; 2: 9–22. (In Russian)]
11. Балахонов А. В., Заморина С. А., Раев М. Б., Черешнев В. А., Чурилов Л. П. «Беременитет»: иммунологические аспекты оплодотворения и раннего развития у человека — по канонам метchnikovского физиологического воспаления. Клин. патофизиол. 2016; 3: 38–59. [Balakhonov A. V., Zamorina S. A., Rayev M. B., Chereshev V. A., Churilov L. P. «Pregmunity»: immunological aspects of fertilization and early embryonic development in humans — according to the canons of metchnikoff's physiological inflammation. Clin. pathophysiol. 2016; 3: 38–59. (In Russian)]
12. Christen U., von Herrath M. G. Infections and Autoimmunity — Good or Bad? J. Immunol. 2005; 174 (12): 7481–6.
13. Mendonça L. R., Veiga R. V., Dattoli V. C., Figueiredo C. A., Fiaccone R., Santos J., Cruz Á. A., Rodrigues L. C., Cooper P. J., Pontes-de-Carvalho L. C., Barreto M. L., Alcantara-Neves N. M. Toxocara seropositivity, atopy and wheezing in children living in poor neighbourhoods in urban Latin American. PLoS Negl. Trop. Dis. 2012; 6 (11): e1886.
14. Stein M., Greenberg Z., Boaz M., Handzel Z. T., Meshesha M. K., Bentwich Z. The Role of Helminth Infection and Environment in the Development of Allergy: A Prospective Study of Newly-Arrived Ethiopian Immigrants in Israel. PLoS Negl. Trop. Dis. 2016; 10 (1): e0004208. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004208.
15. Van den Biggelaar A., Rodrigues L. C., van Ree R., van der Zee J., Hoeksma-Kruize Y., Souverein J., Missinou M., Borrmann S., Kremsner P., Yazdanbakhsh M. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. J. Infect. Dis. 2004; 189 (5): 892–900.
16. Shoenfeld Y. The hygiene theory and autoimmune diseases — to harness nature for therapy. В кн.: Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье. Тезисы XVIII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей, посвященной двадцатилетию медицинского факультета СПбГУ. СПб.: Изд-во СПбГУ; 2015: 5–6. [Shoenfeld Y. The hygiene theory and autoimmune diseases — to harness nature for therapy. In: Fundamental Science and Clinical Medicine. Homo and Health. Tezisy XVIII Mezhdunarodnoy mediko-biologicheskoy konferentsii molodykh issledovateley, posvyashchennoy dvadtsatiletiyu meditsinskogo fakul'teta SPBGU. Saint Petersburg: SPBGU Publishers; 2015: 5–6. (In English)]
17. Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. BMJ. 1989; 299 (6710): 1259–60.
18. Björkstén B. The hygiene hypothesis: do we still believe in it? Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program. 2009; 64: 11–8; discussion 18–22; 251–7.
19. Rook G. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2012; 42 (1): 5–15.
20. Ito T., Amakawa R., Kaisho T., Hemmi H., Tajima K., Uehira K., Ozaki Y., Tomizawa H., Akira S., Fukuhara S. Interferon- α and Interleukin-12 Are Induced Differentially by Toll-like Receptor 7 Ligands in Human Blood Dendritic Cell Subsets. J. Exp. Med. 2002; 195 (11): 1507–12.
21. Loré K., Betts M. R., Brenchley J. M., Kuruppu J., Khojasteh S., Perfetto S., Roederer M., Seder R. A., Koup R. A. Toll-like receptor ligands modulate dendritic cells to augment cytomegalovirus- and HIV-1-specific T cell responses. J. Immunol. 2003; 171 (8): 4320–8.
22. Gautier G., Humbert M., Deaunvieu F., Scullier M., Hiscott J., Bates E. E., Trinchieri G., Caux C., Garrone P. A type I interferon autocrine-paracrine loop is involved in Toll-like receptor-induced interleukin-12p70 secretion by dendritic cells. J. Exp. Med. 2005; 201 (9): 1435–46.
23. Heufler C., Koch F., Stanzl U., Topar G., Wysocka M., Trinchieri G., Enk A., Steinman R. M., Romani N., Schuler G. Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates T helper 1 development as well as interferon-gamma production by T helper 1 cells. Eur. J. Immunol. 1996; 26 (3): 659–68.
24. Macatonia S. E., Hosken N. A., Litton M., Vieira P., Hsieh C. S., Culppepper J. A., Wysocka M., Trinchieri G., Murphy K. M., O'Garra A. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells. J. Immunol. 1995; 154 (10): 5071–9.

25. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M., de Sauvage F., Gurney A. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (3): 1910–4.
26. Dillon S., Agrawal A., Van Dyke T., Landreth G., McCauley L., Koh A., Maliszewski C., Akira S., Pulendran B. A Toll-like receptor 2 ligand stimulates Th2 responses in vivo, via induction of extracellular signal-regulated kinase mitogen-activated protein kinase and c-Fos in dendritic cells. *J. Immunol.* 2004; 172 (8): 4733–43.
27. Jang S., Uematsu S., Akira S., Salgame P. IL-6 and IL-10 induction from dendritic cells in response to Mycobacterium tuberculosis is predominantly dependent on TLR2-mediated recognition. *J. Immunol.* 2004; 173 (5): 3392–7.
28. Lyakh L., Trinchieri G., Provezza L., Carra G., Gerosa F. Regulation of interleukin-12/interleukin-23 production and the T-helper 17 response in humans. *Immunol. Rev.* 2008; 226: 112–31. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00700.x.
29. Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J. C., Xu Y., Hunte B., Vega F., Yu N., Wang J., Singh K., Zonin F., Vaisberg E., Churakova T., Liu M., Gorman D., Wagner J., Zurawski S., Liu Y., Abrams J. S., Moore K. W., Rennick D., de Waal-Malefyt R., Hannum C., Bazan J. F., Kastelein R. A. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000; 13 (5): 715–25.
30. Starnes T., Robertson M. J., Sledge G., Kelich S., Nakshatri H., Broxmeyer H. E., Hromas R. Cutting Edge: IL-17F, a Novel Cytokine Selectively Expressed in Activated T Cells and Monocytes, Regulates Angiogenesis and Endothelial Cell Cytokine Production. *J. Immunol.* 2001; 167 (8): 4137–40.
31. Pulendran B., Smith J. L., Caspary G., Brasel K., Pettit D., Maraskovsky E., Maliszewski C. R. Distinct dendritic cell subsets differentially regulate the class of immune response in vivo. *PNAS.* 1999; 96 (3): 1036–41.
32. Rissoan M. C., Soumelis V., Kadowaki N., Grouard G., Briere F., de Waal Malefyt R., Liu Y. J. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation. *Science.* 1999; 283 (5405): 1183–6.
33. Loures F. V., Pina A., Felonato M., Calich V. L. TLR2 is a negative regulator of Th17 cells and tissue pathology in a pulmonary model of fungal infection. *J. Immunol.* 2009; 183 (2): 1279–90.
34. Steinman R. M., Hawiger D., Nussenzweig M. C. Tolerogenic dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2003; 21: 685–711.
35. Torres-Aguilar H., Blank M., Jara L. J., Shoenfeld Y. Tolerogenic dendritic cells in autoimmune diseases: crucial players in induction and prevention of autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2010; 10 (1): 8–17.
36. Terrazas C. A., Sánchez-Muñoz F., Mejía-Domínguez A. M., Amezcua-Guerra L. M., Terrazas L. I., Bojalil R., Gómez-García L. Cestode antigens induce a tolerogenic-like phenotype and inhibit LPS inflammatory responses in human dendritic cells. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7 (9): 1391–400.
37. Semnani R. T., Liu A. Y., Sabzevari H., Kubofcik J., Zhou J., Gilden J. K., Nutman T. B. *Brugia malayi* microfilariae induce cell death in human dendritic cells, inhibit their ability to make IL-12 and IL-10, and reduce their capacity to activate CD4+ T cells. *J. Immunol.* 2003; 171 (4): 1950–60.
38. Aranzamendi C., Franssen F., Langelaar M., Franssen F., van der Ley P., van Putten J. P., Rutten V., Pinelli E. *Trichinella spiralis*-secreted products modulate DC functionality and expand regulatory T cells in vitro. *Parasite Immunol.* 2012; 34 (4): 210–23.
39. Gruden-Movsesijan A., Ilic N., Mostarica-Stojkovic M., Stosic-Grujicic S., Milic M., Sofronic-Milosavljevic L. Mechanisms of modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis by chronic *Trichinella spiralis* infection in Dark Agouti rats. *Parasite Immunol.* 2010; 32 (6): 450–9.
40. Ando D., Clayton J., Kono D., Urban J., Sercarz E. Encephalitogenic T cells in the B10.PL model of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) are of the Th-1 lymphokine subtype. *Cell. Immunol.* 1989; 124 (1): 132–43.
41. Mosmann T., Coffman R. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 145–73.
42. Szeliga J., Hess H., Rüde E., Schmitt E., Germann T. IL-12 promotes cellular but not humoral type II collagen-specific Th 1-type responses in C57BL/6 and B10.Q mice and fails to induce arthritis. *Int. Immunol.* 1996; 8 (8): 1221–7.
43. Dorner B., Scheffold A., Rolph M., Huser M., Kaufmann S., Radbruch A., Flesch I., Kroczeck R. MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, and ATAC/lymphotactin function together with IFN- γ as type 1 cytokines. *PNAS.* 2002; 99 (9): 6181–6. DOI: 10.1073/pnas.092141999.
44. Kuchroo V., Martin C., Greer J., Ju S., Sobel R., Dorf M. Cytokines and adhesion molecules contribute to the ability of myelin proteolipid protein-specific T cell clones to mediate experimental allergic encephalomyelitis. *J. Immunol.* 1993; 151 (8): 4371–82.
45. Panitch H., Hirsch R., Schindler J., Johnson K. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology.* 1987; 37 (7): 1097–102.
46. Annunziato F., Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11 (6): 257.
47. Germann T., Bongartz M., Dlugonska H., Hess H., Schmitt E., Kolbe L., Kölsch E., Podlaski F., Gately M., Rüde E. Interleukin-12 profoundly up-regulates the synthesis of antigen-specific complement-fixing IgG2a, IgG2b and IgG3 antibody subclasses in vivo. *Eur. J. Immunol.* 1995; 25 (3): 823–9.
48. Cua D., Sherlock J., Chen Y., Murphy C., Joyce B., Seymour B., Lucian L., To W., Kwan S., Churakova T., Zurawski S., Wiekowski M., Lira S., Gorman D., Kastelein R., Sedgwick J. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003; 421 (6924): 744–8.
49. Langrish C., Chen Y., Blumenschein W., Mattson J., Basham B., Sedgwick J., McClanahan T., Kastelein R., Cua D. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.* 2005; 201 (2): 233–40.
50. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat. Med.* 2007; 13 (2): 139–45.
51. Gerosa F., Baldani-Guerra B., Lyakh L. A., Batoni G., Esin S., Winkler-Pickett R. T., Consolaro M. R., De Marchi M., Giachino D., Robbiano A., Astegiano M., Sambataro A., Kastelein R. A., Carra G., Trinchieri G. Differential regulation of interleukin 12 and interleukin 23 production in human dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (6): 1447–61.
52. Jovanovic D., Di Battista J., Martel-Pelletier J., Jolicoeur F., He Y., Zhang M., Mineau F., Pelletier J. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J. Immunol.* 1998; 160 (7): 3513–21.
53. Katz Y., Nadiv O., Beer Y. Interleukin-17 enhances tumor necrosis factor α -induced synthesis of interleukins 1, 6, and 8 in skin and synovial fibroblasts: A possible role as a “fine-tuning cytokine” in inflammation processes. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (9): 2176–84.
54. Alzoughaibi M. A., Al-Mofleh I. A., Al-Jebreen A. M. Neutrophil chemokines GCP-2 and GRO-alpha in patients with inflammatory bowel disease. *J. Dig. Dis.* 2008 Aug; 9 (3): 144–8.
55. Aarvak T., Chabaud M., Miossec P., Natvig J. B. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J. Immunol.* 1999; 162 (3): 1246–51.

56. *Matuszewicz D., Kivisäkk P., He B., Kostulas N., Ozenci V., Fredrikson S., Link H.* Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 1999; 5 (2): 101–4.
57. *Teunissen M. B., Koozen C. W., de Waal Malefyt R., Wierenga E. A., Bos J. D.* Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 111 (4): 645–9.
58. *Mangan P. R., Harrington L. E., O'Quinn D. B., Helms W. S., Bullard D. C., Elson C. O., Hatton R. D., Wahl S. M., Schoeb T. R., Weaver C. T.* Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature.* 2006; 441 (7090): 231–4.
59. *Veldhoen M., Hocking R. J., Atkins C. J., Locksley R. M., Stockinger B.* TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity.* 2006; 24 (2): 179–89.
60. *Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T. B., Oukka M., Weiner H. L., Kuchroo V. K.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441 (7090): 235–8.
61. *Zheng S. G., Wang J., Horwitz D. A.* Cutting edge: Foxp3+CD4+CD25+ regulatory T cells induced by IL-2 and TGF-beta are resistant to Th17 conversion by IL-6. *J. Immunol.* 2008; 180 (11): 7112–6.
62. *Jäger A., Kuchroo V. K.* Effector and regulatory T-cell subsets in autoimmunity and tissue inflammation. *Scand. J. Immunol.* 2010; 72 (3): 173–84.
63. *Shepherd C., Navarro S., Wangchuk P., Wilson D., Daly N. L., Loukas A.* Identifying the immunomodulatory components of helminths. *Parasite Immunol.* 2015; 37 (6): 293–303.
64. *Feuerer M., Hill J. A., Mathis D., Benoist C.* Foxp3+ regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes. *Nat. Immunol.* 2009; 10 (7): 689–95.
65. *Vignali D. A., Collison L. W., Workman C. J.* How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (7): 523–32.
66. *Ho I. C., Glimcher L. H.* Transcription: tantalizing times for T cells. *Cell.* 2002; 109 Suppl: 109–20.
67. *Singh R. R.* IL-4 and many roads to lupuslike autoimmunity. *Clin. Immunol.* 2003; 108 (2): 73–9.
68. *Elliott D. E., Metwali A., Leung J., Setiawan T., Blum A. M., Ince M. N., Bazzone L. E., Stadercker M. J., Urban J. F. Jr., Weinstock J. V.* Colonization with Heligmosomoides polygyrus suppresses mucosal IL-17 production. *J. Immunol.* 2008; 181 (4): 2414–9.
69. *Hübner M. P., Shi Y., Torrero M. N., Mueller E., Larson D., Soloviova K., Gondorf F., Hoerauf A., Killoran K. E., Stocker J. T., Davies S. J., Tarbell K. V., Mitre E.* Helminth protection against autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice is independent of a type 2 immune shift and requires TGF-β. *J. Immunol.* 2012; 188 (2): 559–68.
70. *Hübner M. P., Stocker J. T., Mitre E.* Inhibition of type 1 diabetes in filaria-infected non-obese diabetic mice is associated with a T helper type 2 shift and induction of FoxP3+ regulatory T cells. *Immunology.* 2009; 127 (4): 512–22.
71. *Osada Y., Shimizu S., Kumagai T., Yamada S., Kanazawa T.* Schistosoma mansoni infection reduces severity of collagen-induced arthritis via down-regulation of pro-inflammatory mediators. *Int. J. Parasitol.* 2009; 39 (4): 457–64.
72. *Pineda M. A., McGrath M. A., Smith P. C., Al-Riyami L., Rzepecka J., Gracie J. A., Harnett W., Harnett M. M.* The parasitic helminth product ES-62 suppresses pathogenesis in collagen-induced arthritis by targeting the interleukin-17-producing cellular network at multiple sites. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (10): 3168–78.
73. *Saunders K. A., Raine T., Cooke A., Lawrence C. E.* Inhibition of autoimmune type 1 diabetes by gastrointestinal helminth infection. *Infect Immun.* 2007; 75 (1): 397–407.
74. *Wu Z., Nagano I., Asano K., Takahashi Y.* Infection of non-encapsulated species of Trichinella ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis involving suppression of Th17 and Th1 response. *Parasitol. Res.* 2010; 107 (5): 1173–88.
75. *Zaccone P., Burton O., Miller N., Jones F. M., Dunne D. W., Cooke A.* Schistosoma mansoni egg antigens induce Treg that participate in diabetes prevention in NOD mice. *Eur. J. Immunol.* 2009; 39 (4): 1098–107.
76. *Zaccone P., Burton O. T., Gibbs S. E., Miller N., Jones F. M., Schramm G., Haas H., Doenhoff M. J., Dunne D. W., Cooke A.* The S. mansoni glycoprotein ω-1 induces Foxp3 expression in NOD mouse CD4+ T cells. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41 (9): 2709–18.
77. *Zaccone P., Fehérvári Z., Jones F. M., Sidobre S., Kronenberg M., Dunne D. W., Cooke A.* Schistosoma mansoni antigens modulate the activity of the innate immune response and prevent onset of type 1 diabetes. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33 (5): 1439–49.
78. *Лейкина Е. С.* Основные достижения в изучении иммунологии гельминтозов. *Паразитология.* 1976; 2: 115–25. [*Leykina E. S.* The main achievements in the study of immunology of helminthoses. *Parazitologiya.* 1976; 2: 115–25. (In Russian)]
79. *Elliott D. E., Li J., Blum A., Metwali A., Qadir K., Urban J. F. Jr., Weinstock J. V.* Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003; 284 (3): 385–91.
80. *Summers R. W., Elliott D. E., Urban J. F. Jr., Thompson R., Weinstock J. V.* Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut.* 2005; 54 (1): 87–90.
81. *Correale J., Farez M.* Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2007; 61 (2): 97–108.
82. *Ludin P., Nilsson D., Mäser P.* Genome-wide identification of molecular mimicry candidates in parasites. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e17546.
83. *Кей А. Б.* Роль эозинофилов в физиологических и патологических процессах. В кн.: *Томпсон Р. Л.*, ред. Последние достижения в клинической иммунологии. М.: Медицина; 1982: 159–200. [*Key A. B.* The role of eosinophils in physiological and pathological processes. In: *Thompson R. L.*, ed. Recent Advances in Clinical Immunology. Moscow: Meditsina; 1982: 159–200. (In Russian)]
84. *Чурилов Л. П.* Иммунный ответ при паразитозах. В кн.: *Общая патофизиология с основами иммунопатологии.* 5-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015: 444–5. [*Churilov L. P.* The immune response in parasitic diseases. In: *General Pathophysiology with the Fundamentals of Immunopathology.* 5th ed. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015: 444–5. (In Russian)]
85. *McInnes I. B., Leung B. P., Harnett M., Gracie J. A., Liew F. Y., Harnett W.* A novel therapeutic approach targeting articular inflammation using the filarial nematode-derived phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62. *J. Immunol.* 2003; 171: 2127–33.
86. *Goodridge H. S., McGuinness S., Houston K. M., Egan C. A., Al-Riyami L., Alcocer M. J., Harnett M. M., Harnett W.* Phosphorylcholine mimics the effects of ES-62 on macrophages and dendritic cells. *Parasite Immunol.* 2007; 29 (3): 127–37.
87. *Harnett M. M., Kean D. E., Boitelle A.* The phosphorylcholine moiety of the filarial nematode immunomodulator ES-62 is responsible for its anti-inflammatory action in arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 518–23.
88. *Lowry P.* 1-O-alkenyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine may be a novel posttranslational modification used by the placenta. *Biopolymers.* 2011; 96 (2): 189–92.
89. *Page N. M., Woods R. J., Lowry P. J.* A regulatory role for neurokinin B in placental physiology and pre-eclampsia. *Regul. Pept.* 2001; 98 (3): 97–104.
90. *Ben-Ami Shor D., Bashi T., Lachnisch J., Fridkin M., Bizzaro G., Barshak I., Blank M., Shoenfeld Y.* Phosphorylcholine-tuftsin compound prevents development of dextran sulfate-sodium-salt induced murine colitis: implications for the treatment of

- human inflammatory bowel disease. *J. Autoimmun.* 2015; 56: 111–7.
91. *Bashi T., Blank M., Ben-Ami Shor D., Fridkin M., Versini M., Gendelman O., Volkov A., Barshak I., Shoenfeld Y.* Successful modulation of murine lupus nephritis with tuftsin-phosphorylcholine. *J. Autoimmun.* 2015; 59: 1–7.
 92. *Bashi T., Shovman O., Fridkin M., Volkov A., Barshack I., Blank M., Shoenfeld Y.* Novel therapeutic compound tuftsin-phosphorylcholine attenuates collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 2016; 184 (1): 19–28.
 93. *Rzepecka J., Pineda M. A., Al-Riyami L., Rodgers D. T., Huggan J. K., Lumb F. E., Khalaf A. I., Meakin P. J., Corbet M., Ashford M. L., Suckling C. J., Harnett M. M., Harnett W.* Prophylactic and therapeutic treatment with a synthetic analogue of a parasitic worm product prevents experimental arthritis and inhibits IL-1 β production via NRF2-mediated counter-regulation of the inflammasome. *J. Autoimmun.* 2015; 60: 59–73.
 94. *Dinarello C. A., Simon A., van der Meer J. W.* Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2012; 11 (8): 633–52.
 95. *Velupillai P., Harn D. A.* Oligosaccharide-specific induction of interleukin 10 production by B220+ cells from schistosoma-infected mice: a mechanism for regulation of CD4+ T-cell subsets. *PNAS.* 1994; 91 (1): 18–22.
 96. *Zhu B., Trikudanathan S., Zozulya A. L., Sandoval-Garcia C., Kennedy J. K., Atochina O., Norberg T., Castagner B., Seeberger P., Fabry Z., Harn D., Khoury S. J., Guleria I.* Immune modulation by Lacto-N-fucopentose III in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Immunol.* 2012; 142 (3): 351–61.
 97. *Finlay C. M., Stefanska A. M., Walsh K. P., Kelly P. J., Boon L., Lavelle E. C., Walsh P. T., Mills K. H.* Helminth Products Protect against Autoimmunity via Innate Type 2 Cytokines IL-5 and IL-33, Which Promote Eosinophilia. *J. Immunol.* 2016; 196 (2): 703–14.
 98. *Sanin D. E., Mountford A. P.* Sm16, a major component of *Schistosoma mansoni* cercarial excretory/secretory products, prevents macrophage classical activation and delays antigen processing. *Parasit. Vectors.* 2015; 8: 1.
 99. *Sarter K., Kulagin M., Schett G., Harris N. L., Zaiss M. M.* Inflammatory arthritis and systemic bone loss are attenuated by gastrointestinal helminth parasites. *Autoimmunity.* 2017; 13: 1–7.
 100. *Klotz C., Ziegler T., Figueiredo A. S., Rausch S., Hepworth M. R., Obsivac N., Sers C., Lang R., Hammerstein P., Lucius R., Hartmann S.* A helminth immunomodulator exploits host signaling events to regulate cytokine production in macrophages. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (1): e1001248.
 101. *Ziegler T., Rausch S., Steinfelder S., Klotz C., Hepworth M. R., Kühl A. A., Burda P. C., Lucius R., Hartmann S.* A novel regulatory macrophage induced by a helminth molecule instructs IL-10 in CD4+ T cells and protects against mucosal inflammation. *J. Immunol.* 2015; 194 (4): 1555–64.
 102. *Reyes J. L., Lopes F., Leung G., Mancini N. L., Matisz C. E., Wang A., Thomson E. A., Graves N., Gilleard J., McKay D. M.* Treatment with Cestode Parasite Antigens Results in Recruitment of CCR2+ Myeloid Cells, the Adoptive Transfer of Which Ameliorates Colitis. *Infect. Immun.* 2016; 84 (12): 3471–83.
 103. *Laan L. C., Williams A. R., Stavenhagen K., Giera M., Kooij G., Vlasakov I., Kalay H., Kringel H., Nejsum P., Thamsborg S. M., Wuhrer M., Dijkstra C. D., Cummings R. D., van Die I.* The whipworm (*Trichuris suis*) secretes prostaglandin E2 to suppress proinflammatory properties in human dendritic cells. *FASEB J.* 2017; 31 (2): 719–31. DOI: 10.1096/fj.201600841R.
 104. *Шенфельд И., Мерони П. Л., Чурилов Л. П., ред.* Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ; 2017. 416. [*Shoenfeld Y., Meroni P. L., Churilov L. P., eds.* Guide on Autoimmune Diseases for the General Practice. Saint Petersburg: Medkniga-ELBI; 2017. 416. (In Russian)]
 105. *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: 81. DOI: 10.1186/s12916-015-0306-7.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор 14.W03.31.0009 от 13.02.2017) 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.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хлебникова Елизавета Юрьевна — студентка мед. факультета, лаборант-исследователь лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(963)5501660, e-mail: elizavetakhlebnikova@gmail.com

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), чл.-корр. 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

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

ACKNOWLEDGEMENTS

The work is supported by a 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 the writing of this article and declare no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Khlebnikova Elizaveta Yu. — student of medical faculty, laboratory assistant researcher, Laboratory of autoimmunity mosaic. Saint Petersburg State University, 7–9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(963)5501660, e-mail: elizavetakhlebnikova@gmail.com

Churilov Leonid P. — M. D., Ph. D. (Medicine), Academician of the International 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 autoimmunity mosaic, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya nab., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

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