

УДК 616.1/.9-092:612.017
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>

Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека

Козлов В.А.

*Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ)
Россия, 630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14*

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается определяющая роль иммунопатогенеза основных заболеваний современного человека (рак, атеросклероз, аутоиммунные, аллергические и инфекционные заболевания). В этом отношении вводится понятие «иммунная парадигма». Представлены доказательства, что любая патология связана с классическим иммунным ответом к антигену, будь то ауто- или ксеноантиген, со всеми стадиями его развития и параллельным изменением состояния иммунной толерантности: ее «полома» (в случаях аутоиммунных и аллергических заболеваний и атеросклероза) и установления (при онкологических и инфекционных заболеваниях). Вместе с тем подчеркивается, что в основе иммунопатогенеза лежит недостаточная или повышенная функция иммунокомпетентных регуляторных клеток с супрессорной активностью. Вводится понятие «иммуносупрессорная доминанта». Обсуждается необходимость принципиальных изменений в терапии указанных заболеваний, где ведущее место должны занять молекулярные и клеточные методы иммунотерапии с разработкой комплексных подходов к их применению.

Ключевые слова: иммунопатогенез, рак, аллергия, инфекция, атеросклероз, регуляторные клетки-супрессоры, молекулярная и клеточная иммунотерапия.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Козлов В.А. Иммунная парадигма и иммуносупрессорная доминанта в патогенезе основных заболеваний современного человека. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 7–17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>.

УДК 616.1/.9-092:612.017
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>

Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of the modern man

Kozlov V.A.

*Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology (RIFCI)
14, Yadrintsevskaya Str., Novosibirsk, 630099, Russian Federation*

✉ Козлов Владимир Александрович, e-mail: vakoz40@yandex.ru.

ABSTRACT

The article discusses the determining role of immunopathogenesis of the main diseases of the modern man (cancer, atherosclerosis, autoimmune, allergic and infectious diseases). In this regard, the concept of «immune paradigm» is introduced. There is evidence that any pathology is based on the classical immune response to the antigen, whether auto- or xenoantigen, with all stages of its development and parallel changes in the state of immune tolerance: its breakdown in cases of autoimmune and allergic diseases and atherosclerosis; its establishment in cases of cancer and infectious diseases. In the meantime, it is emphasized that the immunopathogenesis is based on insufficient or increased function of immunocompetent regulatory cells with suppressive activity. Here the concept of «immunosuppressive dominant» is introduced. Finally, we discuss the need for fundamental changes in treatment of these diseases, with a focus on molecular and cellular immunotherapy methods and development of integrated approaches to their application.

Key words: immunopathogenesis, cancer, allergic, infection, atherosclerosis, immunoregulatory suppressor cells, methods of molecular and cellular immunotherapy.

Conflict of interest. The author declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The author states that no funding has been received for the study.

For citation: Kozlov V.A. Immune paradigm and immunosuppressive dominance in the pathogenesis of major diseases of modern man. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 7–17. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-7-17>.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло уже более 100 лет с момента проведения первой вакцинации для индукции полноценного иммунного ответа и защиты макроорганизма от инфекции. Существовало предположение, что иммунитет основан на реакции организма на бактериальный антиген. Далее была доказана роль иммунной системы в реакции на антиген и создании иммунитета к инфекционному агенту. Но главное значение имеет антиген, на который иммунная система реагирует формированием либо антител (есть антиген – образуется антитело), либо цитотоксических лимфоцитов.

Речь идет об иммунитете на основе классического иммунного ответа с фазами его развития, с участием всех популяций клеток иммунной системы, включая клетки-эффекторы и регуляторные клетки. Позднее пришло понимание первичного и вторичного иммунного ответа, иммунной памяти, дозы антигена и путей его введения в организм. Здесь все было относительно ясно: антиген-индуцированный иммунный ответ, который защищает макроорганизм от инфекции (как в случае профилактической вакцинации).

За последние 60–70 лет накопилось огромное число данных об иммунопатогенезе основных заболеваний человека, таких как аутоиммунные и аллергические заболевания, атеросклероз и, наконец, онкология. Было неоспоримо доказано

участие иммунной системы в механизмах развития данных видов патологии. Однако во всех этих исследованиях оказалось размытым понятие о классическом иммунном ответе с его понятными характеристиками. Изучалась и изучается роль отдельных клеточных популяций иммунокомпетентных клеток, различных иммунорегуляторных молекул в развитии заболеваний и нарушений иммунитета, имеющих отношение к патологии. Но при этом результаты исследований не сопоставлялись с вкладом антигена (антигенов) в обнаруженные изменения активности клеток иммунной системы.

АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Нет особой необходимости говорить о распространенности в мире аутоиммунных заболеваний, которыми болеют несколько сотен миллионов человек. Только в США таких больных более 20 млн. Среди всех соматических патологий человека аутоиммунные заболевания были, пожалуй, первыми, патогенез которых, как установлено, связан с нарушениями в системе иммунного гомеостаза. По мере накопления знаний возрастало и количество известных антигенов, индуцирующих развитие заболевания, в том числе аутоантигенов, на которые иммунная система формирует иммунный ответ со всеми негативными для макроорганизма последствиями. В роли аутоантигенов выступают β -клетки поджелудочной железы,

коллаген 2-го типа, цитруллиновые белки, топоизомераза 1, $\beta(2)$ -гликопротеин, dsДНК и многие клеточные и субклеточные субстанции различных органов и тканей.

С точки зрения иммунопатогенеза, аутоиммунные заболевания следует рассматривать, используя два положения из современной иммунологии. С одной стороны, наличие у больных с аутоиммунной патологией достаточно большого разнообразия аутоантител, активации эффекторной функции цитотоксических лимфоцитов и клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, свидетельствует об увеличении активности Т-хелперов: Th1, Th2, Th17. С другой стороны, все это указывает на недостаточную функциональную активность классических клеток-супрессоров (Treg, клетки-супрессоры миелоидного происхождения), а также субпопуляций клеток, которые временно в зависимости от сложившихся условий внутри иммунной системы приобретают иммуносупрессивные свойства (макрофаги, дендритные клетки, мезенхимальные стволовые клетки и др.). Что касается ревматоидного полиартрита, течение заболевания протекает на фоне повышенной активности клеток Th1, которая выражается в повышенной продукции провоспалительных молекул (интерлейкина (IL) 1, IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF α), простагландина E2, интерферона γ (IFN γ)). Именно IFN γ отвечает за индукцию супрессорных молекул воспалительной направленности, таких как неоптерин (продукт метаболизма GTP-cyclohydrolase-1) и indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Иммуносупрессивный эффект IDO реализуется путем снижения уровня внеклеточного триптофана, необходимого для пролиферации клеток, включая лимфоциты, а также за счет продуктов катаболизма триптофана (кинуренина и др.) [1].

Необходимо подчеркнуть, что повышенная активность популяции клеток Th1 сочетается с дефицитом количества и качества функционирования иммунокомпетентных клеток-супрессоров самого различного генеза. Показано, что количество CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/- Treg снижено у больных ревматоидным артритом (РА) [2]. В норме у здоровых доноров их количество определяется как 1–5% от общего числа CD4⁺ Т-клеток в периферической крови. Считается, что одним из механизмов снижения активности Treg при РА является негативное действие на них TNF α , играющего важнейшую роль в патогенезе данного заболевания. Эти данные подтверждаются увеличением уровня Treg у больных РА после проведе-

ния терапии антителами к данному цитокину [3]. Кроме того, у этих же больных регистрируется снижение уровня IL-35, оказывающего стимулирующее влияние на активность Treg [4].

Несомненно участие в аутоиммунных процессах регуляторных В-клеток, или Breg [5]. Основными доказательствами базируются на экспериментальных данных. Достаточно многочисленные исследования свидетельствуют о патогенетической роли Breg в развитии аутоиммунной патологии у мышей. Показано, что любой способ уменьшения содержания этих клеток в эксперименте приводит к ускорению развития у мышей целого ряда заболеваний, включая энцефаломиелит, ревматоидный полиартрит, системную красную волчанку и др. И в то же время введение мышам с аутоиммунными патологиями клеток Breg в достаточном количестве обуславливает явный терапевтический эффект. Главный иммуносупрессивный механизм Breg основан на их способности продуцировать IL-10 [5, 6].

Несмотря на сведения об увеличении содержания в периферической крови Breg при различных видах аутоиммунной патологии, некоторые данные литературы свидетельствуют о снижении супрессорной функции этих клеток, их чувствительности к стимулирующим эффектам со стороны Т-клеток [7].

В последнее время широко обсуждается проблема иммуносупрессивной активности мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Изучены супрессивные механизмы этих клеток, которые включают в себя подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, угнетение дифференцировки дендритных клеток, секреции целого ряда цитокинов [8, 9]. Описаны терапевтические эффекты МСК, вводимых больным животным с аутоиммунной патологией, в основе которой лежит иммуносупрессивная активность этих клеток [10]. Но в то же время имеются данные, свидетельствующие о снижении супрессорной активности МСК при аутоиммунных заболеваниях. Это было описано для РА в эксперименте, где TNF α выступает в роли ингибитора супрессорной активности МСК и стимулятора их миграции в полость суставов с развитием воспаления. Проведение анти-TNF- α иммунотерапии нормализовало нарушенные функции МСК [11, 12]. Одним из механизмов снижения супрессорной активности МСК является подавление в них экспрессии Jagged-1 (лиганда для Notch рецептора на Т-клетках), индуцированное лигандами для рецепторов TLR3 и TLR4. Сниженная способность МСК подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов описана

у больных с апластической анемией, иммунной тромбоцитопенической пурпурой и миелодиспластическим синдромом [13–15].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аллергия является типовым патологическим процессом, который характеризуется сверхчувствительностью иммунной системы организма на антиген (аллерген) при повторном его воздействии. Что такое аллерген с точки зрения иммунологии? Несомненно, это тот же самый антиген со своими особенными, специфическими характеристиками, на который, как и положено, организм отвечает продукцией специфических антител или развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). В мире каждый 3–5-й человек имеет тот или иной вид аллергических реакций. Это очень много. И если при инфекции синтез антител против микробных антигенов спасает организм от заболевания, то при аллергии синтез антител против аллергена обуславливает развитие болезни. И еще, почему из двух человек, живущих в одних и тех же условиях, один становится аллергиком, а второй остается здоровым? В настоящее время имеются основания утверждать, что главным условием возможности развития аллергической патологии является снижение супрессорной активности регуляторных Т-клеток, что приводит к продукции аллергенного иммуноглобулина (Ig) E [16].

Учитывая часто регистрируемый дисбактериоз при аллергопатологии, следует принять во внимание участие кишечника в процессе формирования популяции индуцированных Treg (iTreg). Бактерии-симбионты, особенно *Clostridia strains*, принимают активное участие в индукции iTreg в кишечнике. Показано, что короткоцепочечные жирные кислоты, продукты бактериальной ферментации пищевых волокон, продуцированные различными бактериями, способствуют накоплению iTreg с участием трансформирующего фактора роста β (TGF β), из которых butyrate ингибирует гистоновую деацетилазу и повышает ацетиляцию гистона H3 в промоторе и области CNS локуса Foxp3, способствуя индуцированию iTreg. Помимо бактерий в процессе накопления iTreg в кишечнике непосредственное участие принимают CD103+ ДК в *lamina propria*, продуцирующие и TGF β , и метаболит витамина А (retinoic acid) [17], снижение секреции которых у аллергобольных будет вносить весомый вклад в гипоиммуносупрессивное состояние при данной патологии.

В качестве одного из факторов, поддерживающих воспалительный процесс при бронхиальной

астме, могут выступать эритроциты. При астме в эритроцитах обнаружены качественные и количественные изменения протеинов их мембраны. Показано, что отсутствие протеина полосы 4.2 может индуцировать повреждение целостности мембраны эритроцитов, а присутствие галектина-3 – вести к активации воспалительных клеток [18].

Литературные сведения позволяют сделать заключение общего характера об аллергопатологии как об иммунном ответе с наличием нарушений в механизмах его регуляции. Здесь имеется антиген (аллерген), который индуцирует, например, гуморальный иммунный ответ с участием антигенпрезентирующих клеток. При этом индукция ответа завершается продукцией антител. Естественно, в процессе формирования ответа принимают участие все основные и вспомогательные клетки: Th1, Th2, Th17, Treg и др. Однако главное отличие гиперергического ответа заключается в том, что организм не должен отвечать на антиген (аллерген) гиперпродукцией IgE, а он отвечает. Почему только у больного? По крайней мере, на данном этапе знаний можно говорить о ведущей причине этого состоявшегося ответа, которая заключается в ослаблении иммуносупрессорной активности регуляторных клеток, в частности Treg. Они есть, они участвуют в формировании ответа, но их активности недостаточно, чтобы оказать ингибирующее влияние на процесс образования антителообразующих клеток, продуцирующих IgE.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

В настоящее время принято считать, что атеросклероз индуцируется хроническим воспалительным процессом в пределах стенки артериальных сосудов в ответ на эндогенные, модифицированные антигенные структуры, в частности на окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые стимулируют как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ. Сначала стартуют механизмы врожденного иммунитета, и после активации моноцитов и макрофагов подключается адаптивный иммунитет с презентацией антигена антигенпрезентирующими клетками эффекторному Т-лимфоциту. Предпочтение при этом отдается Th1-ответу с повышением продукции провоспалительных цитокинов IFN γ , IL-12, IL-18. Особая роль принадлежит IFN γ с его стимулирующим влиянием на активность моноцитов, макрофагов, дендритных клеток и ингибирующим эффектом на пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках сосудов и продукцию коллагена, в сочетании с активацией металлопротеиназ

с последующим утончением фиброзных образований в стенке сосудов [19].

Атеросклероз, с точки зрения иммунопатогенеза, можно рассматривать как вариант аутоиммунной патологии. Почему? Дело в том, что при данной патологии, как и при аутоиммунных заболеваниях, иммунная система работает против собственных, сосудистых аутоантигенов, модифицированных гиперхолестеролемией [20]. В качестве аутоантигенов при атеросклерозе могут выступать окисленные ЛПНП, белки теплового шока (HSP60), ангиотензин-конвертирующий фермент [21].

Что касается роли регуляторных клеток в иммунопатогенезе атеросклероза, то показано, что делеция Treg обуславливает ускоренное развитие атеросклероза, а введение этих клеток подавляет данный процесс [22]. Подобного рода результаты на мышах получены и с другими субпопуляциями регуляторных клеток Th3 (продуцируют TGF β) и Tr1 (продуцируют IL-10). Во всех ситуациях, когда нейтрализуются эффекты данных супрессорных цитокинов (введение нейтрализующих антител или растворимых рецепторов, генетические дефекты), регистрировалось ускоренное развитие атеросклероза на фоне инфильтрации активированными T-лимфоцитами участков сосудистой альтерации. Наряду с этим отмечалось снижение содержания коллагена, увеличение продукции провоспалительных цитокинов при изменении активности иммунной системы в сторону Th1-клеток. Воздействия, связанные с повышением продукции TGF β и IL-10 у мышей, однозначно обуславливали торможение развития атеросклероза [23], уменьшая размеры атеросклеротического повреждения и модифицируя объем бляшек.

Интересно, что снижение содержания и функциональной активности Treg в селезенке атеросклеротических ApoE-KO мышей было зарегистрировано до развития признаков атеросклеротического поражения сосудов [22, 24]. При этом обнаружено, что окисленные ЛПНП ингибируют экспрессию Foxp3 в Treg, подавляя их супрессорную активность [24]. Возможно, это является одним из ведущих механизмов снижения активности Treg при атеросклерозе, который работает в противовес другому механизму, стимулирующему накопление Treg с помощью кинуренина, продукта метаболизма триптофана, уровень которого при воспалительных процессах любого генеза повышается значительно. Повышенный метаболизм триптофана связан с возрастанием активности фермента IDO, за индукцию экспрессии

которого отвечает в основном IFN γ , играющий весомую роль в иммунопатогенезе атеросклероза [25, 26]. Однако при атеросклерозе определяется и другой, существенный механизм подавления супрессорной активности Treg. С одной стороны, при атеросклерозе повышен уровень гомоцистеина. С другой стороны, гомоцистеин подавляет супрессорную активность Treg [27]. Повышение уровня гомоцистеина в крови является патогенным фактором в образовании атеросклеротических бляшек. В культуре макрофагов человека показано, что ангидрид гомоцистеина вызывает агрегацию и преципитацию ЛПНП и образование пенистых клеток после фагоцитоза гомоцистеинилированных ЛПНП агрегатов культивируемыми макрофагами. Сейчас формируется, и не без оснований, гомоцистеиновая теория атеросклероза и болезней старости [28].

Имеются данные о вкладе ангиотензин-конвертирующего фермента (превращает ангиотензин 1 в ангиотензин 2) в процесс регуляции активности Treg, которая возрастает на фоне введения ингибиторов данного фермента [21]. Возможно, что за этот эффект ингибиторов фермента отвечает ангиотензин 2, уровень которого снижается при действии блокаторов. Показано, что в определенных условиях ангиотензин 2 на фоне его гипертензивного действия через специфические рецепторы стимулирует пролиферацию T-клеток и их накопление в стенке сосудов, а также, что очень важно, индуцирует синтез TNF α в T-клетках. Существуют убедительные данные об ингибирующем влиянии TNF α на супрессорную активность Treg [29]. Следует отметить, что блокада ангиотензинового рецептора 1 предотвращает развитие коллаген-индуцированного артрита у животных, тормозя развитие уже развившейся патологии [21]. Перенос Treg в эксперименте предотвращает развитие гипертензии, индуцированной введением ангиотензина II [30].

Помимо описанных выше классических регуляторных клеток с супрессорной активностью в иммунопатогенезе атеросклероза играет роль еще одна субпопуляция регуляторных клеток. Так, описаны CD4 $^+$ T-клетки, экспрессирующие latency-associated peptide (LAP), который является аминокислотным доменом пептида прекурсора TGF β , остается нековалентно связанным с пептидом TGF β после распада и образует латентный TGF β -комплекс. Показано, что клетки LAP $^+$ с супрессорной активностью обладают антиатерогенным эффектом в экспериментах на мышах за счет подавления Th1-, Th2- иммунных ответов. Возможно, что именно клетки LAP $^+$ включены

в процесс индукции и экспансии CD4+CD25+ клеток, продуцирующих активный TGF β с его иммуносупрессорным эффектом [31].

Относительно мишеней, на которые реагируют разные субпопуляции супрессорных клеток, имеются данные, что против сохранных, наивных эпитопов любых аутоантигенов, включая окисленные ЛПНП, реагируют натуральные Treg, а против модифицированных аутоантигенов – iTreg. Данное заключение базируется на том, что из тимуса на периферию мигрируют и предшественники эффекторных Т-клеток с определенной степенью аутоагрессивности, и наивные Treg с задачей не дать последним «сломать» иммунную толерантность и индуцировать аутоиммунную патологию. Индуцированные Treg накапливаются в организме против чужеродных и модифицированных собственных антигенов. Последние распознаются иммунной системой как чужеродные с формированием иммунного ответа, направленного на их ликвидацию и выброс из организма с сохранением толерантности к наивным молекулам.

Таким образом, атеросклероз следует признать заболеванием, в патогенезе которого лежат нарушения функций самых различных клеток иммунной системы с развитием аутоагрессии против собственных молекул благодаря снижению иммуносупрессорной активности регуляторных клеток. В связи с этим терапия атеросклероза должна быть направлена на подавление активности клеток иммунной системы против аутоантигенов.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Наиболее обсуждаемой в настоящее время гипотезой возникновения опухоли в организме является «иммунное редактирование опухоли» (cancer immunoediting). Подразумевается три фазы иммунного ответа на развитие опухоли: ликвидация (elimination), равновесие (equilibrium), бегство (escape). Не все здесь ясно. Особенно непонятна фаза равновесия. Можно ли ее зафиксировать? То есть следует думать, что в одно и то же время клетки опухоли растут и размножаются, а эффекторные иммунокомпетентные клетки убивают опухолевые клетки? Вряд ли такое может происходить одновременно. Скорее всего, равновесие – это уже есть «убегание» либо на фоне формирования резистентности опухолевых клеток к цитотоксическому действию эффекторных лимфоцитов, либо на фоне развивающихся иммуносупрессивных механизмов, индуцированных со стороны опухолевых клеток. Ранее нами было выдвинуто предположение, что иммунная

система при встрече с опухолевыми клетками сначала стимулирует их деление до определенного количественного состояния, а уже потом приступает к их ликвидации. За этот промежуток времени опухолевые клетки продуцируют целый ряд биологически активных субстанций, необходимых для существования макроорганизма. Можно предположить, что фаза равновесия является отражением запаздывания или неформирования цитотоксических механизмов на фоне еще продолжающих действие стимулирующих эффектов со стороны клеток иммунной системы.

Как бы то ни было, самое главное, что при росте опухоли фаза убегания обусловлена развитием иммуносупрессии в отношении опухолевых клеток. По существу, речь идет о развитии иммунной толерантности к опухолевым антигенам. При этом в данном процессе принимают участие практически все основные «действующие лица» развивающейся трагедии. Здесь и макрофаги, которые становятся опухоль-ассоциированными, дендритные клетки, приобретшие толерогенные свойства, конечно же, классические Treg, и клетки-супрессоры миелоидного происхождения. Естественно, что все эти клетки активно продуцируют специфические для них супрессивные молекулы, включая TGF β , PGE₂, IDO, аргиназу 1 и др. Показано, что клетки большинства опухолей также продуцируют отдельные иммуносупрессивные молекулы, которые способствуют накоплению в самой опухоли тех же Treg. При этом представляется достаточно важным то, что супрессорная активность местных Treg в опухоли гораздо выше активности Treg из периферической крови или других тканей того же пациента [32]. Усилению активности Treg в опухоли могут способствовать клетки, участвующие в локальном воспалении и продуцирующие цитокины типа IFN γ . Последний индуцирует экспрессию на опухолевых и иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, лиганды типа PD-L1 [32].

Не менее значимый интерес представляют данные о том, что при определенных условиях антиген-специфические Treg могут индуцировать формирование опухоль-специфической, локальной иммунной толерантности [33]. При этом, например при раке прямой кишки, определяются Treg, специфичные для нескольких антигенов, ассоциированных с опухолью, таких как карциноэмбриональный антиген, теломераза, антигены HER2/neu и MUC-1. Это свидетельствует, что местная толерантность носит глобальный характер ко многим опухоль-ассоциированным антигенам в данной конкретной опухоли [34]. Опухоль и ее микро-

окружение активно участвуют в процессе привлечения в опухоль Treg. Продуцируя хемокины CCL17 и CCL22, опухолевые клетки обуславливают увеличение миграции Treg в опухоль, где они на месте подавляют активность клеток-эффекторов. Клетки колоректального рака синтезируют хемокин CCL5, который обуславливает не только повышение миграции в опухоль Treg, но и стимулирует их способность убивать противоопухолевые CD8+ Т-клетки апоптозом [35].

В чем все же заключается главная причина различий в иммуносупрессорных механизмах при разных иммунопатологических процессах: аллергии, аутоиммунитете, атеросклерозе, опухолевом росте? Почему в первых трех случаях отмечается гипофункция супрессорного аппарата, в четвертом – гиперфункция? Во всех случаях присутствует антиген, который индуцирует иммунный ответ, всегда сопровождающийся активацией механизмов супрессии, и который заканчивается формированием разной патологии. Может быть, все дело в характеристиках антигенов, индуцирующих иммунный ответ?

Следует принимать во внимание, что определенные опухолевые антигены, используемые в качестве вакцины, могут стимулировать накопление не только специфических противоопухолевых клеток-эффекторов, но и обуславливать увеличение популяции Treg, которые негативно влияют на формирование вакцинального противоопухолевого иммунитета. Кроме всего прочего, сами опухолевые клетки и дендритные клетки (ДК) из лимфатических узлов, дренирующих опухоль, продуцируют TGFβ, который способствует пролиферации Treg.

К ВОПРОСУ О СУПРЕССОРНОЙ ДОМИНАНТЕ

Представленные выше данные литературы однозначно свидетельствуют об иммунопатогенезе как о базисной основе развития всех основных неинфекционных заболеваний человека. С уверенностью, как само собой разумеющееся, следует утверждать, что патогенез инфекционных заболеваний напрямую связан с иммунной системой, с ее способностью или неспособностью формировать иммунный ответ против возбудителя. Представляется архиважным подчеркнуть, что неполноценное функционирование иммунной системы во многом определяется активностью иммунорегуляторных клеток самого различного генеза. Здесь Т- и В-лимфоциты, макрофаги M2, стволовые мезенхимальные и дендритные клетки, клетки-супрессоры миелоидного происхождения,

эритробласты, фибробласты и другие клеточные элементы. Еще многое не известно о супрессорных механизмах и принципах взаимодействия всех супрессорных клеток между собой. В то же время необходимо осознавать, что иммунологическая парадигма базируется на существовании иммуносупрессорной догмы развития болезни. Именно функциональная активность супрессорных клеток определяет иммунопатогенез конкретной патологии, когда аутоиммунные и аллергические заболевания, атеросклероз развиваются на фоне низкой активности клеток-супрессоров, а онкозаболевания – при их гиперфункции.

К ВОПРОСУ ОБ ИММУНОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С БАЗИСНЫМ ИММУНОПАТОГЕНЕЗОМ

Представляется логичным считать, что основополагающей терапией заболеваний, в основе которых лежат нарушения в нормальном функционировании иммунной системы, должна стать иммунотерапия. По-видимому, можно говорить о том, что любой лекарственный препарат, любые методы физиотерапии, радиационные и химиотерапевтические воздействия в той или иной степени влияют на функции иммунной системы. К сожалению, не представляется возможным подробно изучить иммуномодулирующие эффекты огромного количества лекарственных препаратов различной направленности действия, используемых человечеством в терапии основных заболеваний. Вне всяких сомнений, подобного рода знания оказали бы существенное влияние на эффективность лечения любого, именно любого, заболевания, особенно при их комплексном использовании.

В последние десятилетия сформировался новый вид «вселенской» терапии, обозначаемой как иммунотерапия, с использованием лекарственных препаратов биологического происхождения, оказывающих влияние на функции иммунной системы. Как правило, эти препараты либо являются производными клеток иммунной системы (например, цитокины, антитела и др.), либо состоят из клеток иммунной системы с разными функциями, хотя и их терапевтический эффект реализуется через продукцию широкого спектра факторов. Исходя из этого, иммунотерапию условно можно разделить на две составляющие: молекулярную и клеточную. Первую можно разделить на регуляторные (цитокины, ростовые факторы, растворимые рецепторы) и эффекторные молекулы (антитела, цитолитические). Клеточная иммунотерапия базируется на использовании всего разнообразия клеточных элементов иммунной системы, включая

ДК и макрофаги, Т- и В-лимфоциты, НК- и мезенхимальные стволовые клетки.

Наибольшее распространение в терапевтической клинике получило применение моноклональных антител (моАт). В основе действия моАт лежат иммунные механизмы «антиген – антитело». Терапевтические моАт уже активно используются: в кардиологии при артериальной гипертензии (анти- α IIb/IIIa), инфаркте и атеросклерозе; неврологии при болезни Альцгеймера (AZD3102); офтальмологии при макулярной дистрофии (анти-VEGF A) и неоваскуляризации сетчатки (анти-SF1); при терапии остеопороза (анти-RANKL), системного склероза, келоидов, постоперационных рубцов, идиопатического фиброза легких (анти-TGF β 1), пневмосклероза (анти-CTGF), гиперпаратиреоидизма (анти-PtH), мышечной дистрофии (анти-GDF-8) и т.д. Особенно часто моАт применяются в онкологии и при лечении аутоиммунных заболеваний. Более 70 оригинальных продуктов из моАт используется в современной практической медицине, и их количество неуклонно возрастает [36].

Значительные успехи достигнуты в терапии многих заболеваний с помощью применения цитокинов: TNF α , IL-6, IL-1, IL-2, IL-12/IL-23, IL-17A, IL-10 [37–39]. В последние годы все больше внимания в клинике уделяется иммунотерапии с применением клеточных технологий. Данный метод имеет ряд существенных преимуществ. Так, терапия моАт, цитокинами и растворимыми рецепторами требует длительного, многокурсового их использования, что в силу их плеiotропных и конкордантных механизмов их действия приводит к побочным эффектам. При применении методов клеточной иммунотерапии побочных эффектов не возникает, так как все воздействия на них моАт, цитокинов или гормонов осуществляется вне организма. Главное в этом случае – это специфичность иммунного ответа на конкретный антиген, а не иммунную систему в целом.

К настоящему времени наибольшее распространение получила терапия опухолевых заболеваний дендритными клетками [40]. Эти же клетки, на наш взгляд, представляют интерес для терапии аутоиммунных заболеваний, так как с их помощью можно индуцировать толерантность к тем аутоантигенам, которые являются индукторами развития аутоиммунной патологии в результате «полома» механизмов толерантности [41]. Активно внедряются в клиническую практику мезенхимальные стволовые клетки в качестве клеток-супрессоров для лечения аутоиммунных заболеваний и профилактики реакции «транс-

плантат против хозяина» при пересадке аллогенных стволовых клеток в лечении гемобластозов [42, 43]. Для стимуляции регенеративных процессов при различного рода повреждениях органов и тканей применяются субпопуляции макрофагов M2 [44, 45], для подавления активности аутоагрессивных Т-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях – Т-регуляторные клетки [30, 46], а также клетки с направленностью против идиотипов Т-клеточных рецепторов и клеточных эргодипов аутоагрессивных Т-клеток [47–50].

В настоящее время в клинической практике достаточно широко применяются методы молекулярной и клеточной иммунотерапии, основанной на использовании биологических препаратов. Однако следует подчеркнуть, что, несмотря на положительные эффекты проводимой иммунотерапии отдельными препаратами, о полном выздоровлении больных с ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, раком прямой кишки и другими говорить не приходится. Иммунопатогенез этих заболеваний является многокомпонентным, с нарушением нормального функционирования различных звеньев иммунной системы. Следовательно, иммунотерапия должна быть комплексной. Например, стимуляция противоопухолевого иммунитета с помощью ДК, сенсibilизированных опухолевым антигеном, должна сочетаться с воздействиями, подавляющими активность Treg. При аутоиммунной патологии, напротив, индукция толерантности с помощью толерогенных ДК должна сочетаться с активирующим действием на Treg. Следует полагать, только сочетанная иммунотерапия позволит в первом случае сломать иммунную толерантность к опухолевым антигенам, во втором – восстановить толерантность к аутоантигенам и тем самым в обоих случаях добиться излечения пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплен огромный фактический материал о ведущей роли нарушений функций иммунной системы в патогенезе основных заболеваний человека. Эти изменения главным образом касаются популяции клеток с супрессорной активностью. При опухолевом росте их активность резко возрастает, а при аутоиммунной патологии – подавляется. Коль скоро иммунная парадигма и супрессорная доминанта принимаются как данность, то ведущее место в лечении больных с этой патологией должна занимать иммунотерапия, эффективность которой при лечении опухолевых и аутоиммунных заболеваний в ряде случаев можно считать доказанной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Prendergast G.C., Metz R., Muller A.J., Merlo L.M., Mandik-Nayak L. IDO2 in immunomodulation and autoimmune disease. *Front Immunol.* 2014; 5: 585. DOI: 0.3389/fimmu.2014.00585.
2. Kawashiri S.-Y., Kawashiri A., Okada A., Koga T., Tamai M., Yamasaki S., Nakamura H., Origuchi T., Ida H., Eguchi K. CD4+CD25highCD127low/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011; 38 (12): 2517–2521. DOI: 10.3899/jrheum.110283.
3. Valencia X., Stephens G., Goldbach-Mansky R., Wilson M., Shevach E.M., Lipsky P.E. TNF downmodulation the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. *Blood.* 2006; 108 (1): 253–261. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4567.
4. Nakano S., Morimoto S., Suzuki S., Tsushima H., Yamanaka K., Sekigawa I., Takasaki Y. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54 (8): 1498–1506. DOI: 10.1093/rheumatology/keu528.
5. Chan J.L., Tang K.C., Patel A.P., Bonilla L.M., Pierobon N., Ponzo N.M., Rameshwar P. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon- γ . *Blood.* 2006; 107 (12): 4817–4824. DOI: 10.1182/blood-2006-01-0057 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1895812/>.
6. Yoshizaki A., Miyagaki T., DiLillo D.J., Matsushita T., Horikawa M., Kountikov E.I., Spolski R., Poe J.C., Leonard W.J., Tedder T.F. Regulatory B cells control T cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature.* 2012; 491 (7423): 264–268. DOI: 10.1038/nature11501.
7. Kalampokis I., Yoshizaki A., Tedder T.F. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune diseases. *Arthritis Research & Therapy.* 2013; 15 (1): 1. DOI: 10.1186/ar3907.
8. Herrero C., Perez-Simon J.A. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010; 43 (5): 425–430. PMID: 20490429. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490429>.
9. Noël D., Djouad F., Bouffi C., Mrugala D., Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. *Leukemia & Lymphoma.* 2007; 48 (7): 1283–1289. DOI: 10.1080/10428190701361869.
10. Djouad F., Bouffi C., Ghannam S., Noël D., Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009; 5 (7): 392–399. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.104. <http://www.nature.com/articles/nrrheum.2009.104>
11. Bouffi C., Djouad F., Mathieu M., Noël D., Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and rheumatoid arthritis: risk or benefit. *Rheumatology.* 2009; 48 (10): 1185–1189. DOI: 10.1093/rheumatology/kep162.
12. Liotta F., Angeli R., Cosmi L., Film L., Manuelli C., Frosali F., Mazzinghi B., Maggi L., Pasini A., Lisi V., Santarlasci V., Consoloni L., Angelotti M.L., Romagnani P., Parronchi P., Krampera M., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells.* 2008; 26 (1): 279–289. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0454.
13. Bacigalupo A., Valle M., Podesta M., Bacigalupo A., Valle M., Podesta M., Pitto A., Zocchi E., De Flora A., Pozzi S., Luchetti S., Frassoni F., Van Lint M.T., Piaggio G. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. *Exp. Hematology.* 2005; 33 (7): 819–827. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.05.006.
14. Liu L.H., Chen B., Sun Z., Ye L.P., Shi B., Jin J.G., Zhao C.H. Immuno-suppressive effects on T cells mediated by mesenchymal stem cells from patients with myelodysplastic syndrome. *J. Exp. Hematology.* 2008; 16 (2): 299–304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18426653>.
15. Perez-Simon J.A., Tabera S., Sarasquete M.E., Diez-Campelo M., Canchado J., Sánchez-Abarca L.I., Blanco B., Alberca I., Herrero-Sánchez C., Cacizo C., San Miguel J.F. Mesenchymal stem cells are functionally abnormal in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Cytotherapy.* 2009; 11 (6): 1–8. DOI: 10.3109/14653240903051558.
16. Eusebio M., Kuna P., Kraszula L., Kurczyk M., Pietruczuk M. Allergy-related changes in levels of CD8+CD25+Foxp3 (bright) Treg cells and Foxp3 mRNA expression in peripheral blood: the role of IL-10 or TGF- β . *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2014; 28 (3): 461–470. PMID: 25316133 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316133>.
17. Kanamori M., Nakatsukasa H., Okada M., Lu Q., Yoshimura A. Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications. *Trends Immunol.* 2016; 37 (11): 803–811. DOI: 10.1016/j.it.2016.08.012.
18. Gupta P., Vijaeen V.K., Bansal S.K. Changes in protein profile of erythrocyte membrane in bronchial asthma. *J. Asthma.* 2012; 49 (2): 129–133. DOI: 10.3109/02770903.2011.649873.
19. Taleb S., Tedgui A., Mallat Z. Adaptive T cell immune responses and atherogenesis. *Current Opinion in Pharmacology.* 2010; 10: 197–202. DOI: 10.1016/j.coph.2010.02.003.
20. Nilsson J., Hansson G.K. Autoimmunity in atherosclerosis: a protective response losing control? *J. Intern. Med.* 2008; 263: 464–478. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01945.x.
21. Platten M., Youssel S., Hur E.M., Ho P.P., Han M.H., Lanz T.V., Phillips L.K., Goldstein M.J., Bhat R., Raine C.S., Sobel R.A., Steinman L. Blocking angiotensin-converting enzyme induces potent regulatory T cells and modulates Th1- and Th17-mediated autoimmunity. *PNAS.* 2009; 106 (35): 14948–14953. DOI: 10.1073/pnas.0903958106.
22. Ait-Oufella H., Salomon B.L., Potteaux S., Robertson A.K., Gourdy P., Zoll J., Merval R., Esposito B.,

- Cohen J.L., Fisson S., Flavell R.A., Hansson G.K., Klatzmann D., Tedgui A., Mallat Z. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat. Med.* 2006; 12 (2): 178–180. DOI: 10.1038/nm1343.
23. Taleb S., Tedgui A., Mallat Z. Regulatory T-cell immunity and its relevance to atherosclerosis *J. Intern. Med.* 2008; 263 (5): 489–499. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.01944.x.
24. Mor A., Philips M.R., Pillinger M.H. The role of Ras signaling in lupus T lymphocytes: biology and pathogenesis. *Clin. Immunol.* 2007; 125 (3): 215–223. DOI: 10.1016/j.clim.2007.08.008.
25. McLaren J.E., Ramji D.P. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009; 20 (2): 125–135. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.11.003.
26. Mezrich J.D., Fechner J.H., Zhang X., Johnson B.P., Burlingham W.J., Bradfield C.A. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells. *J. Immunol.* 2010; 185 (6): 3190–3198. DOI: 10.4049/jimmunol.0903670. <http://www.jimmunol.org/content/185/6/3190>.
27. Feng J., Zhang Z., Kong W., Liu B., Xu Q., Wang X. Regulatory T cells ameliorate hyperhomocysteinaemia-accelerated atherosclerosis in apoE^{-/-} mice. *Cardiovascular Res.* 2009; 84: 155–163. DOI: 10.1093/cvr/cvp182.
28. McCully K.S. Homocysteine metabolism, atherosclerosis and diseases of aging. *Compr. Physiol.* 2016; 6: 471–505. DOI: 10.1002/cphy.c150021 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26756640>.
29. Wang J., van Dongen H., Scherer H.U., Huizinga T.W.J., Toes R.E. Suppressor activity among CD4, CD25 T cells is discriminated by membrane-bound tumor necrosis factor. *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58 (6): 1609–1618. DOI: 10.1002/art.23460.
30. Barhoumi T., Kasal D.A., Li M.W., Barhoumi T., Kasal D.A., Li M.W., Shbat L., Laurant P., Neves M.F., Paradis P., Schiffrin E.L. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension.* 2011; 57 (3): 469–476. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162941.
31. Sasaki N., Yamashita T., Takeda M., Shinohara M., Nakajima K., Tawa H., Usui T., Hirata K-i. Oral anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2009; 120: 1996–2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863431.
32. Bardhan K., Anagnostou T., Boussiotis V.A. The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol.* 2016; 7: 1–17. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00550 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5149523/>.
33. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 295–307. DOI: 10.1038/nri1806
34. Byrne W.L., Mills K.H., Lederer J.A., O'Sullivan G.C. Targeting regulatory T cells in cancer. *Cancer Res.* 2011; 71 (22): 6915–6920. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1156. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/22/6915>.
35. Chang L.Y., Lin Y.C., Mahalingam J., Huang C.T., Chen T.W., Kang C.W., Peng H.M., Chu Y.Y., Chiang J.M., Dutta A., Day Y.J., Chen T.C., Yeh C.T., Lin C.Y. Tumor-derived chemokine CCL5 enhances TGF- β -mediated killing of CD8(+) T cells in colon cancer by T-regulatory cells. *Cancer Res.* 2012; 72 (5): 1092–1102. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-2493. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/72/5/1092>.
36. Becker D.M., Jones S.D., Levine H.L. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs.* 2015; 7 (1): 9–14. DOI: 10.4161/19420862.2015.989042.
37. Amedei A., Prisco D., D'Elia M.M. The use of cytokines and chemokines in the cancer immunotherapy. *Recent. Pat. Anticancer. Drug. Discov.* 2013; 8 (2): 126–142. PMID: 22894642. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894642>.
38. Holdsworth S.R., Gan P.Y. Cytokines: names and numbers you should care about. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10 (12): 2243–2254. DOI: 10.2215/cjn.07590714. <http://cjasn.asnjournals.org/content/10/12/2243>.
39. Mullen L., Adams G., Layward L., Vessillier S., Annenkov A., Mittal G., Rigby A., Sclanders M., Baker D., Gould D., Chernajovsky Y. Latent cytokines for targeted therapy of inflammatory disorders. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11 (1): 101–110. DOI: 10.1517/17425247.2014.863872.
40. Sennikov S.V., Khantakova J.N., Kulikova E.V., Obleshkova I.F., Shevechenko J.A. Modern strategies and capabilities for activation of the immune response against tumor cells. *Tumour Biol.* 2017; 39 (5): 98380. DOI: 10.1177/1010428317698380.
41. Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н. Молекулярно-клеточные механизмы, опосредуемые дендритными клетками, участвующими в индукции толерантности. *Медицинская иммунология.* 2017; 19 (4): 359–374. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-359-374 [Sennikov S.V., Kulikova E.V., Knauer N.Yu., Khantakova Yu.N. Molecular and cellular mechanisms mediated by dendritic cells involved in the induction of tolerance. *Medical Immunology.* 2017; 19 (4): 359–374 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-359-374.
42. Zhang L., Yu J., Wei W. Advance in Targeted Immunotherapy for Graft-Versus-Host Disease. *Front Immunol.* 2018; 16 (9): 1087. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01087.
43. Liu M., Han Z.C. Mesenchymal stem cells: biology and clinical potential in type 1 diabetes therapy. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12 (4): 1155–1168. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00288.x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865657/>.
44. Derecki N.C., Quinlan K.V., Kipnis J. Alternatively activated myeloid (M2) cells enhance cognitive function in immune compromised mice. *Brain Behav. Immun.* 2011; 25 (3): 379–385. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.11.009.

45. Chernykh E., Shevela E., Kafanova M., Sakhno L., Polovnikov E., Ostanin A. Monocyte-derived macrophages for treatment of cerebral palsy: a study of 57 cases. *Journal of Neurorestoratology*. 2018; 6: 41–47. DOI: 10.2147/jn.s158843.
46. Sicard A., Boardman D.A., Levings M.K. Taking regulatory T-cell therapy one step further. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018. Jul 30. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000566. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00075200-900000000-99107>.
47. Seledtsova G.V., Ivanova I.P., Shishkov A.A., Seledtsov V.I. Immune responses to polyclonal T-cell vaccination in patients with progressive multiple sclerosis. *J. Immunotoxicol*. 2016; 13 (6): 879–884. DOI: 10.1080/1547691X.2016.1223767.
48. Wu Y., Zhang Y., Xu X., Lv P., Gao X. Anti-idiotypic regulatory responses induced by vaccination with DNA encoding murine TCR Valpha5 and Vbeta2. *Cell. Mol. Immunol*. 2007; 4 (4): 287–293. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764619>.
49. Karussis D., Shor H., Yachnin J., Lanxner N., Amiel M., Baruch K., Keren-Zur Y., Haviv O., Filippi M., Petrou P., Hajag S., Vourka-Karussis U., Vaknin-Dembinsky A., Khoury S., Abramsky O., Atlan H., Cohen I.R., Abulafia-Lapid R. T cell vaccination benefits relapsing progressive multiple sclerosis patients: a randomized, double-blind clinical trial. *PLoS One*. 2012; 7 (12): e50478. DOI: 10.1371/journal.pone.0050478. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522721/>.
50. Ильина Н.А., Гойман Е.В., Кудяева О.Т., Колесникова О.П., Кожевников В.С. Антиэрготипический ответ: влияние на иммунный ответ и развитие аутоиммунной патологии в эксперименте. *Медицинская иммунология*. 2011; 13 (1): 29–34. [Ilyina N.A., Goiman E.V., Kudaeva O.T., Kolesnikova O.P., Kozhevnikov V.S. Anti-ergotypic response: role in normal immune response and autoimmune pathology in the experimental model. *Medical Immunology*. 2011; 13 (1): 29–34 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2011-1-29-34.

Сведения об авторе

Козлов Владимир Александрович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, вице-президент Российского научного общества иммунологов, научный руководитель НИИФКИ, г. Новосибирск.

(✉) Козлов Владимир Александрович, e-mail: vakoz40@yandex.ru.

Author information

Kozlov Vladimir A., DM, Professor, Academician of RAS, Scientific Adviser of RIFCI, Vice-president of the Russian Society for Immunology, Novosibirsk, Russian Federation.

(✉) Kozlov Vladimir A., e-mail: vakoz40@yandex.ru.

Received 26.10.2018

Accepted 17.12.2018

Поступила в редакцию 26.10.2018

Подписана в печать 17.12.2018