

УДК 571.27; 616-092.19

DOI: 10.14427/jipai.2024.3.86

## Врождённый и тренированный иммунитет при аутоиммунных заболеваниях

О.В. Морозова<sup>1,2,3</sup>, Т.П. Оспельникова<sup>1,4</sup><sup>1</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства России, Москва<sup>3</sup> Московский физико-технический институт, Долгопрудный<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

## Innate and trained immunity in autoimmune diseases

O.V. Morozova<sup>1,2,3</sup>, T.P. Ospelnikova<sup>1,4</sup><sup>1</sup> National Research Center of Epidemiology and Microbiology of N.F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, Moscow<sup>2</sup> Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow<sup>3</sup> Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia<sup>4</sup> Federal State Budget Scientific Institution Research Institute of Vaccines and Sera of I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

### Аннотация

Несмотря на эволюционно древние механизмы распознавания «своего» и «чужого», позитивную и отрицательную селекцию лимфоцитов против собственных биомолекул и антигенов матери в процессе эмбриогенеза, нарушения сложной системы врождённого и адаптивного иммунитета наряду с иммунологической памятью о предшествующих экзогенных и эндогенных стимулах могут вызывать аутоиммунные патологии. Цель: анализ цитокинов при аутоиммунных заболеваниях человека. Для системных и органоспецифических аутоиммунных заболеваний характерны повышенные уровни провоспалительных цитокинов. Повторные стимуляции рецепторов врождённого иммунитета экзогенными и эндогенными лигандами вызывают ускоренную и усиленную экспрессию генов цитокинов. Неспецифический тренированный иммунитет может приводить к срыву иммунологической толерантности к аутоантигенам вследствие случайного совпадения пространственных конформаций лигандов для рецепторов врождённого иммунитета. Длительное применение интерферона при лечении аутоиммунного рассеянного склероза может индуцировать образование связывающих и нейтрализующих антител, что приводит к резистентности и необходимости смены терапии.

### Ключевые слова

Врождённый иммунный ответ, тренированный иммунитет, цитокины, интерфероны, аутоиммунные заболевания.

### Summary

Despite the evolutionarily ancient mechanisms of recognition of "own" and "foreign" materials, positive and negative selection of lymphocytes against the own biomolecules and mother's antigens *in utero*, disturbance of cytokine production with immunological memory about previous exogenous and endogenous stimuli can cause autoimmune pathologies. Our goal was to analyze cytokines in human autoimmune diseases. Systemic and organ-specific autoimmune diseases are characterized by elevated levels of proinflammatory cytokines. Repeated stimulations of innate immunity receptors with exogenous and endogenous ligands cause fast and enhanced expression of cytokine genes. Nonspecific trained innate immunity can lead to disruption of immunological tolerance to autoantigens due to the accidental coincidence of spatial conformations of ligands for innate immunity receptors. Long-term treatment of autoimmune multiple sclerosis with interferon could induce binding and neutralizing antibodies, which leads to resistance and the need for a therapy change.

### Keywords

Innate immune response, trained immunity, cytokines, interferons, autoimmune diseases.

## Введение

Распознавание «своего» и отторжение «не своего» возникает на ранних этапах эволюции. У эубактерий выявление бактериофагов основано на коротких палиндромных повторах (clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)), встроенных в особый кластер бактериального генома (CRISPR-касета) и транскрибируемых в длинные молекулы РНК, содержащие все повторы. После гидролиза длинных РНК на короткие фрагменты направляющие РНК помогают комплексу белков деградировать комплементарные фрагменты геномов бактериофагов. При инфекциях новыми бактериофагами коллекции в CRISPR-кассете пополняются для защиты бактерий от новых угроз.

У древних эукариот преобладали клеточные механизмы распознавания «своего» и «чужого», следовательно, Т-клеточный иммунитет старше гуморального. У губок видоспецифичные поверхностные гликопротеины предотвращают образование гибридных колоний с некрозом в зоне агрегации чужеродных клеток (рис. 1). Кораллы также отторгают клетки других видов кораллов, но объединяются с клетками своего вида. У вторичнополостных червей фагоциты осуществляют отторжение аллотрансплантатов и выделяют бактерицидные факторы. Иглокожие также имеют специализированные фагоцитарные клетки,

развитую иммунную память и аналоги цитокинов. У оболочников появляется главный комплекс гистосовместимости (major histocompatibility complex (МНС)). У членистоногих и моллюсков преобладают гуморальные защитные факторы, включая компоненты системы комплемента. У челюстноротых позвоночных (рыб *Gnathostomata*) впервые в эволюции возникает адаптивный иммунитет с переменными рецепторами лимфоцитов (variable lymphocyte receptors (VLRs)) (рис. 1). Доля позвоночных с адаптивным специфическим иммунитетом не превышает 1-3% от суммарного биоразнообразия видов на Земле (рис. 1). Антитела, Т-клеточные рецепторы и молекулы МНС млекопитающих определяют гистосовместимость, при этом их переменность значительно превышает информационную ёмкость генома (в среднем  $\sim 3 \times 10^9$  нуклеотидных пар) вследствие случайной генетической рекомбинации между переменными и консервативными фрагментами генов.

## Механизмы иммунологической толерантности у млекопитающих и человека

При онтогенезе, повторяющем филогенез, иммунологическая толерантность организма к собственным молекулам, а также клеткам и антигенам матери возникает в процессе эмбрионального развития. «Позитивная селекция»

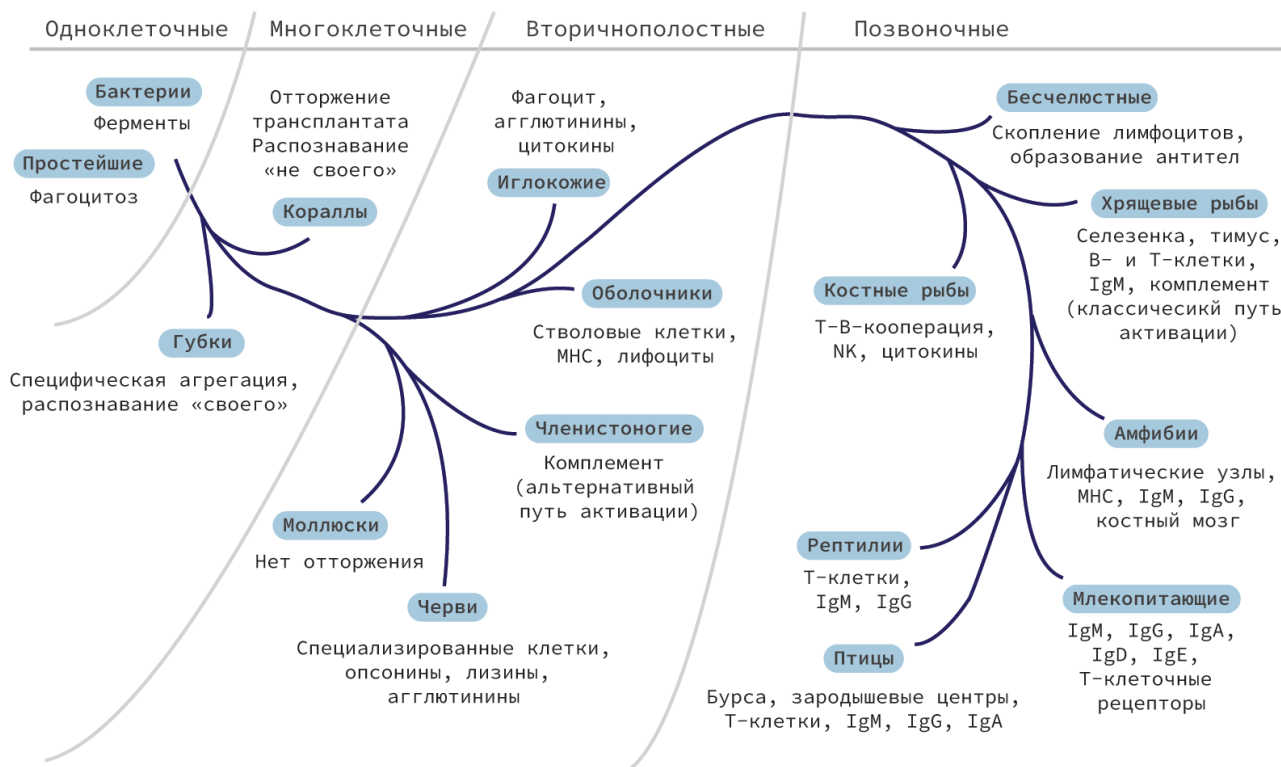


Рис. 1. Эволюция систем распознавания «своего» и «не своего»

в поверхностных слоях (корковом веществе) тимуса обеспечивает отбор Т-лимфоцитов, которые узнают «свои» молекулы МНС на мембранах клеток. «Отрицательная селекция» в мозговом веществе (“medulla”) тимуса вызывает апоптоз лимфоцитов, рецепторы которых связываются с собственными белками, гликопротеинами и липидами [1]. Лимфоциты, узнающие пептиды, полученные при протеолитическом гидролизе собственных белков, в щели Бюркмана МНС I и II типов на поверхностях своих антигенпрезентирующих клеток, уничтожаются в тимусе и не поступают в общую систему циркуляции, что обеспечивает иммунологическую толерантность. Все оставшиеся лимфоциты распознают только чужеродные антигены и клетки.

У здоровых людей образование антител, направленных к дефектным клеткам организма, является нормальным физиологическим процессом, необходимым для защиты от инфекционных, онкологических и конформационных заболеваний [2]. Аутоиммунные реакции направлены на удаление инфицированных, трансформированных и стареющих клеток. Более того, при защите от чужеродных антигенов иммунная система неизбежно повреждает окружающие ткани организма посредством апоптоза [2,3]. Таким образом, не все повреждения тканей под действием иммунной системы являются патологиями.

### **Врождённый и адаптивный иммунитет**

Взаимозависимые защитные системы организма включают иммунную, нервную и эндокринную. Защита от окружающей среды также обеспечивается с помощью физических, химических и биологических барьеров, секреции антимикробных пептидов и ферментов-гидролаз. Важная особенность эволюционно древних защитных систем – сохранение информации о предшествующих угрозах для своевременной мобилизации при возможных последующих контактах. Врождённый иммунный ответ развивается после взаимодействия с чужеродными антигенами или другими сигналами опасности в течение первых минут или часов и характеризуется широкой специфичностью.

На мембранах, в цитоплазме и эндосомах иммунных клеток расположены рецепторы, узнающие молекулярные структуры (pattern recognition receptors (PRR)), характерные для патогенов (pathogen-associated molecular patterns (PAMP)), или эндогенных сигналов опасности (алармины (alarmins)) (damage-associated molecular patterns

(DAMP)), которые образуются при стрессе, травмах или некрозе.

В результате связывания рецепторов PRR с лигандами PAMP/DAMP экспрессия генов цитокинов начинается через 5-10 мин. после проникновения возбудителей инфекций или продукции аларминов [4]. В зависимости от способа презентации экзогенных антигенов PAMP или собственных сигналов опасности DAMP происходит поляризация врождённого иммунитета [5]. Для первичного адаптивного иммунитета требуется 7-10 дней. Узкая специфичность ограничена молекулами гомологичных антигенов и опосредуется Т- и В-лимфоцитами в результате их отбора и клональной экспансии [6,7]. Следует отметить, что врождённый и адаптивный иммунитет – не изолированные защитные системы организма, взаимодействуют для устранения патогенов и нейтрализации повреждающих агентов, что необходимо для восстановления целостности тканей [7].

### **Тренированный врождённый иммунитет**

Иммунологическая память не является исключительной особенностью адаптивного специфического иммунитета, при котором разнообразие клонов Т- и В-лимфоцитов осуществляется посредством рекомбинаций между участками генов, кодирующих Т-клеточные рецепторы и иммуноглобулины, с последующей клональной экспансией специфических лимфоцитов. В середине XX века была обнаружена неспецифическая память врождённого иммунитета [8,9].

У растений при отсутствии иммунной системы ацетилирование гистонов в регуляторных промоторных участках геномов приводит к эпигенетическому перепрограммированию, что обеспечивает системную приобретённую устойчивость к повторному заражению [10]. У беспозвоночных также отсутствует адаптивный иммунитет [11]. У комаров *Anopheles gambiae* инфекция плазмодием вызывает защиту не только от повторного заражения плазмодиями, но и повышенную устойчивость к бактериальным инфекциям. У мучных червей при введении бактериальных липополисахаридов зарегистрирован защитный эффект при вторичных инфекциях неродственными бактериями [12].

В результате иммунизации вакциной Bacille-Calmette-Guérin (BCG) против туберкулёза неспецифический защитный эффект регистрировали *in vitro* или *ex vivo* для макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, *in vivo* в экспериментах с животными и у вакцинированных добровольцев

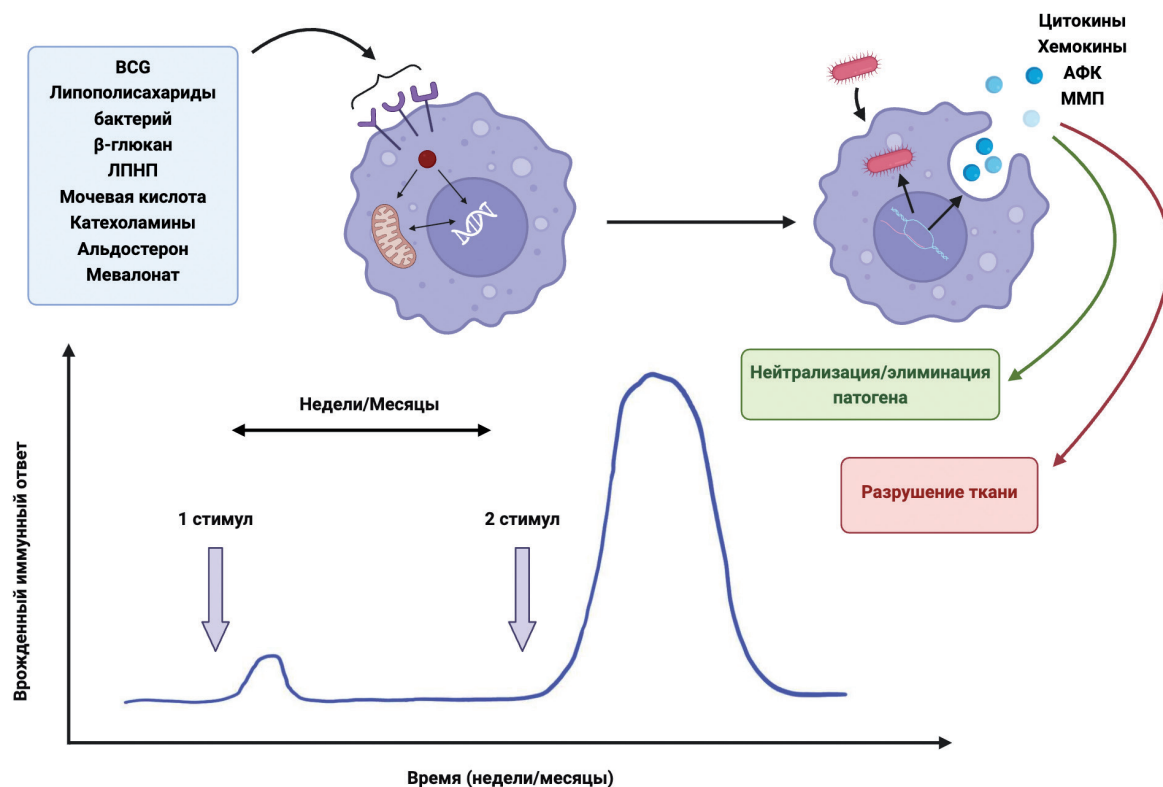
[13], при вирусных, бактериальных, грибковых инфекциях и онкологических заболеваниях [8,14], а также при внутриутробном заражении вирусом гепатита В [15].

Клетки врождённого иммунитета, включая моноциты, макрофаги, натуральные киллеры, нейтрофилы и микроглию, способны сохранять память о предшествующих контактах с антигенами, о травмах, нарушениях метаболизма и гомеостаза [7] независимо от функций Т- и В-лимфоцитов. Кроме этого, неиммунные эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также клетки гладкой мускулатуры сосудов способны к иммунологической памяти. Термин «тренированный иммунитет» (ТИ) (trained innate immunity) был предложен Netea с соавторами для феномена стойкого повышения врождённой иммунной защиты в отношении широкого спектра инфекционных агентов или эндогенных стимулов, вызванного предварительными контактами с патогенами [16,17]. Эффект неспецифической памяти объясняет механизмы и стабильность защитного действия неспецифических стимулов, которые либо содержат лиганды для рецепторов врождённого иммунитета (табл. 1), либо усиливают проведение сигналов через эти рецепторы (рис. 2).

Индукция ТИ включает последовательные стадии: 1) прямой контакт эндогенных или экзогенных стимулов с соответствующими рецепторами врождённого иммунитета PRR (табл. 1); 2) эпигенетические (метилование и ацетилирование гистонов в регуляторных областях промоторов и энхансеров генов цитокинов) и метаболические (с преобладанием аэробного гликолиза, повышением потребления глюкозы, активацией ферментов гликолиза, ростом концентраций fumarата и ацетил-кофермента А, увеличением соотношения  $NAD^+/NADH$ , с одновременным снижением базального дыхания, уменьшением концентраций молочной кислоты) изменения клеток; 3) увеличение продукции цитокинов, активных форм кислорода и протеаз для элиминации PAMP и DAMP [7,18] (рис. 2).

При повторной стимуляции иммунных и неиммунных клеток индуцируется долговременный повышенный иммунный ответ. ТИ отличается от вторичного адаптивного специфического иммунитета.

1) При ТИ вторичный усиленный ответ не ограничен исходным стимулом, а направлен против различных экзогенных и эндогенных индукторов. При повторной стимуляции экзогенными



**Рис. 2. Схема тренированного врождённого иммунитета**

BCG – вакцина от туберкулёза; ММП – матриксные металлопротеиназы; ЛПС – липополисахариды; АФК – активные формы кислорода; ЛПНП – липопротеины низкой плотности (в соответствии с [7]).

антигенами и эндогенными лигандами неспецифические реакции индуцируются раньше и экспрессия генов врождённого иммунитета достигает более высоких значений (рис. 2) [14].

- 2) Повышенные уровни экспрессии генов цитокинов при ТИ поддерживаются благодаря эпигенетическим, транскрипционным и метаболическим изменениям в циркулирующих и резидентных клетках иммунной системы, в стволовых клетках и предшественниках иммунных клеток из костного мозга [7]. Эпигенетические модификации включают метилирование и ацетилирование гистонов. Изменения метаболизма направлены на усиление гликолиза.
- 3) Период времени ТИ короче, чем пожизненный специфический иммунитет в результате инфекции или вакцинации, и обычно варьирует от недель до нескольких месяцев, иногда до 1-5 лет [7,19] (рис. 2).

К стимулам ТИ относятся PAMP (вирусные двухцепочечные РНК, липополисахариды грамотрицательных бактерий, хитин, мурамилдипептид, простейшие (табл. 1, рис. 2)) и DAMP (мочевая кислота, окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), включая окисленный

холестерин, катехоламины, и гормоны (альдостерон)), а также повышенная физическая активность. Необходимо отметить, что низкие дозы липополисахаридов вызывают ТИ, в то время как высокие дозы приводят к долговременной иммунологической толерантности [20].

Индукция моноцитов низкими дозами липополисахаридов через 1 неделю после стимуляции  $\beta$ -глюканом приводит к метилированию гистонов. Эти эпигенетические изменения гистонов обеспечивают открытую конформацию хроматина в участках промоторов и энхансеров транскрипции генов провоспалительных цитокинов, активацию экспрессии генов и усиление продукции цитокинов TNF $\alpha$ , IL1, IL6 и IFN $\gamma$ . Метаболические изменения моноцитов  $\beta$ -глюканом при ТИ включают переход к аэробному гликолизу, повышенным уровням гликолитических ферментов, следовательно, и к повышенным уровням потребления глюкозы, пониженному базальному уровню дыхания, образованию молочной кислоты и повышенному соотношению NAD $^{+}$  к NADH. Введение мышам ингибитора киназы млекопитающих (mammalian target of rapamycin (mTOR)) метформина и инсерционная инактивация гена фактора транскрипции (hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF-1 $\alpha$ )) приводят

**Таблица 1. Рецепторы врожденного иммунитета (PRR) и их лиганды**

Рецептор	Лиганды (PAMP/DAMP)
TLR1	Триациллипептиды, модулин <i>Mycobacteria tuberculosis</i> , DAMP
TLR2	Липопротеиды большинства патогенов, диацил и триацил-липепептиды грамположительных бактерий, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, порины <i>Neisseria</i> spp., атипичные липополисахариды, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> spp., цитомегаловирус, зимозан, DAMP
TLR3	Вирусная двухцепочечная РНК
TLR4	Липополисахарид (эндотоксин) грамположительных бактерий, белок теплового шока HSP60, маннуроновые кислоты, флаволипиды, тейхуроновые кислоты, пневмолизин, оболочечный белок респираторно-синцитиального вируса, DAMP
TLR5	Флагеллин бактерий
TLR6	Диациллипептиды грамположительных бактерий, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан
TLR7	Одноцепочечная РНК
TLR8	Одноцепочечная РНК
TLR9	Неметилированные CpG-мотивы бактериальной ДНК
TLR10	Неизвестен, предполагается бактериальная природа [Guan Y., 2010]
TLR11	Уропатогенные бактерии
NOD1	Пептидогликаны
NOD2	Пептидогликаны
Маннозный	Углеводы и гликопротеиды с высоким содержанием маннозы
«Мусорщики» (Scavenger)	Липополисахарид, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты, модифицированные липопротеины низкой плотности

к отсутствию ТИ. Метаболические изменения, такие как повышенные концентрации фумарата или ацетилкофермента А (ацетил-СоА), способствуют эпигенетическим модификациям – метилированию и ацетилированию гистонов [21].

ТИ обеспечивает более эффективную защиту от инфекций, улучшает протективный эффект иммунизации. Вакцинация детей от кори обеспечивает снижение смертности от разных причин на 30%. Живые аттенуированные вакцины (вакцина от туберкулеза BCG, вакцины от полиомиелита, от оспы и др.) вызывают сильный и долговременный врожденный и адаптивный иммунитет благодаря эпигенетическим, метаболическим и функциональным изменениям клеток врожденного иммунитета [14,22]. Инактивированная вакцина Иммуновак ВП-4 производства НПО «Микроген» (Россия) состоит из 4 условно-патогенных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*) [23]. Больным атопической бронхиальной астмой в ремиссии на фоне базисной терапии вводили ВП-4 комбинированным назально-подкожным способом [24]. В результате отмечено увеличение активности IFN, продуцируемых лейкоцитами крови, и снижение заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями в течение года ( $p < 0,05$ ) [24].

Нарушения ТИ могут приводить к развитию иммунозависимых заболеваний, включая хроническое воспаление и аутоиммунные заболевания, сердечно-сосудистые патологии и нейродегенеративные конформационные протеинопатии [14].

### Нарушения иммунитета при аутоиммунных заболеваниях

Активация иммунной системы при вирусных и бактериальных инфекциях, пассивной и активной иммунизации, при стрессах, под действием неблагоприятных экологических факторов может приводить к срыву иммунологической толерантности из-за возможных перекрестных реакций [25].

Нарушения «отрицательной селекции» лимфоцитов против аутоантигенов приводят к срыву иммунологической толерантности. Аутоантитела и аутореактивные Т-клетки вызывают аутоиммунные заболевания (АИЗ). Повышенные уровни цитокинов (табл. 2) могут приводить к хроническому воспалению, цитокиновому шторму и полиорганной недостаточности. При генетической предрасположенности, инфекциях, повреждениях эпителия слизистых оболочек и кожных покровов, а также сопутствующих эпигенетических изменениях [26] возможны воспалительные и аутоиммунные патологии (табл. 2) [7].

Наряду с инфекционными агентами химические и физические факторы, а также старение, участвуют в этиопатогенезе АИЗ через эпигенетические изменения [2,27,28]. Дефицит супрессорных клеток вызывает или приводит к неконтролируемому иммунному ответу. При этом IFN и IFN-стимулируемые гены (interferon-stimulated gene (ISG)) регулируют дифференцировку Т-хелперов Th1, Th2, Th17 [29].

АИЗ являются хроническими заболеваниями, характеризующимися прогрессирующим пораже-

**Таблица 2. Цитокины при аутоиммунных заболеваниях**

Аутоиммунное заболевание	Цитокины в сыворотке крови	Ссылки
Рассеянный склероз	<b>IL10, IL31, IL33, IL17A, IL17F, IL21, IL31, IFN<math>\beta</math>, IL8, IL10, IL6, IFN<math>\alpha</math> и IFN<math>\gamma</math></b>	[30,33,34]
Ревматоидный артрит	<b>IL1 <math>\beta</math>, IL2, IL6, IL17, TNF<math>\alpha</math>; IL18, IFN<math>\gamma</math>, IL4, IL13</b>	[29,31,35,36]
Системная красная волчанка	<b>IL4, IL6, IL8, IL12, GM-CSF, MCP-1, MIP-1<math>\beta</math>, RANTES, IFN<math>\alpha</math>/b, TNF<math>\alpha</math>, BAFF/BLyS</b> <i>IL1<math>\beta</math>, IL1<math>\alpha</math>, IL2, IL9, IL10, G-CSF, IFN<math>\gamma</math>, MIP-1<math>\alpha</math>, TNF<math>\alpha</math>, FGF, PDGF-BB, VEGF</i>	[29,31,37]
Болезнь Бехчета	<b>IL1, IL6, IL8, IL4, TNF<math>\alpha</math>, IL2, IFN<math>\gamma</math>, IL12, IL13, IL15, IL17</b> <i>IFN<math>\gamma</math>, MCP-1, IP-10, MIP-1<math>\alpha</math>, SDF-1<math>\alpha</math>, TGF-<math>\beta</math>1; IL18, GRO-<math>\alpha</math>, RANTES, TGF-<math>\beta</math>2, IL4</i>	[31,38,39]
Болезнь Шегрена	<b>BAFF, IFN<math>\gamma</math>, IL4, IFN<math>\alpha</math>, IL6, IL8</b>	[31,40,41]
Псориаз	<b>IL1<math>\beta</math>, IL6, IL10, IL2, IL8, IL12, IL15, IL17, IL22, IL23, TNF<math>\alpha</math>, IFN<math>\gamma</math>, IFN<math>\alpha</math></b>	[42,43]

Примечание: TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониястимулирующий фактор; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический протеин; MIP-1 $\alpha$ /1 $\beta$  – макрофаговые воспалительные белки; IFN – интерфероны; TGF $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета; BAFF – В-клеточный активирующий фактор. Жирным шрифтом обозначены повышенные уровни цитокинов; курсивом – пониженные.

нием органов [26]. При АИЗ аутоантитела могут быть направлены против одного или нескольких аутоантигенов в клетках одного органа (органоспецифические), такие как рассеянный склероз (РС); тиреотоксикоз; вульгарная пузырчатка, или буллёзный дерматоз; миокардит; псориаз и др. При системных АИЗ аутоантитела направлены против собственных молекул из различных тканей и органов, к системным АИЗ относятся ревматические заболевания (ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ); язвенный колит; глютенная энтеропатия и др. [30].

Заболеваемость АИЗ ассоциируют с различными генетическими локусами. Важная роль в формировании генетической предрасположенности принадлежит более 200 генам хромосомы 6 человека, кодирующим МНС класса II и системе лейкоцитарных антигенов человека (Human Leukocyte Antigens (HLA). Установлена корреляция между риском развития АИЗ и системой HLA: DR1 и DR4 locus и ревматоидный артрит (РА); DR2 (РС), DR3 (СКВ), DR5 (тиреоидит Хашимото), DQ2/8 (диабет I типа) [2].

Повышенная концентрация IFN $\alpha$  в сыворотке крови способствует развитию системных АИЗ, включая СКВ, миозит, системный склероз, синдром Шегрена, РА, РС [31–33] у пациентов и лабораторных мышей (табл. 2). Аутоиммунные нейровоспалительные заболевания представляют группу заболеваний, возникающих в нервной системе с воспалением и повреждением тканей. Интерлейкины IL1, IL6 и IL17 ассоциированы с нейровоспалительными заболеваниями [34].

Количественное определение мРНК в лимфоцитах крови больных РС посредством обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией с гибридизационно-флуоресцент-

ной детекцией продуктов в реальном времени показало повышенные ( $p < 0,05$ ) количества IFN I и III типов, а также высокие концентрации белков IFN $\beta$  и IFN $\gamma$  в сыворотке крови [45]. Некоторые вирусы обладают иммуномодулирующими свойствами и могут вызывать развитие АИЗ [25,46–49]. В частности вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus (EBV)) и вирус герпеса человека типа 4 являются факторами риска развития АИЗ, в частности РС [49]. Также цитомегаловирус (cytomegalovirus (CMV)), вирус иммунодефицита человека (human immunodeficiency virus (HIV)) и Т-лимфотропный вирус человека 1 (human T lymphotropic virus 1 (HTLV-1)),  $\beta$ -коронавирус SARS-CoV-2 могут вызывать развитие АИЗ [30,47,50]. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать «цитокиновый шторм» с активацией макрофагов, что может приводить к АИЗ [30,50–52]. Вследствие молекулярной мимикрии вируса SARS-CoV-2 и аутоантигенов, а также возможных перекрёстных серологических реакций у пациентов с COVID-19 возможен срыв иммунологической толерантности с развитием АИЗ [30,50–53]. При сложном течении COVID-19 обнаружены аутоантитела к IFN типа I [54]. Длительная терапия препаратами IFN $\beta$  (особенно IFN $\beta$ -1b) при РС может индуцировать связывающие и нейтрализующие антитела [55].

Таким образом, при незрелом адаптивном иммунитете в эмбриональный, пренатальный и неонатальный периоды неспецифический врождённый тренированный иммунный ответ обеспечивает эффективную защиту от инфекций, аларминов и факторов стресса, однако может вызывать хроническое воспаление у пожилых людей. Нарушения врождённого, тренированного и адаптивного иммунитета могут вызывать иммунозависимые заболевания.

## Литература

1. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
2. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
3. Сибиряк С.В., Капулер О.М., Курчатова Н.Н., и др. Апоптоз и иммунная система. Медицинский вестник. 2006;127-133.
4. Лебедева О.П., Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(3):3-17. doi:10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1.
5. Оспельникова Т.П., Морозова О.В. Сравнительный анализ цитокинов при острых респираторных инфекциях и аллергической бронхиальной астме. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2019;4:28-36. doi:10.14427/jipai.2019.4.28.
6. Nedeva C. Inflammation and Cell Death of the Innate and Adaptive Immune System during Sepsis. *Biomolecules*. 2021;11(7):1011. doi:10.3390/biom11071011.
7. Kleimann P, Irschfeld LM, Grandoch M, et al. Trained Innate Immunity in Animal Models of Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(4):2312. doi:10.3390/ijms25042312.
8. Old L, Clarke DA, Benacerraf B. Effect of bacillus Calmette-Guerin infection on transplanted tumours in the mouse. *Nature*. 1959;184:291–292. doi:10.1038/184291a0.
9. Blanden RV, Lefford MJ, Mackaness GB. The host response to Calmette-Guerin bacillus infection in mice. *J. Exp. Med*. 1969;129:1079–1107. doi:10.1084/jem.129.5.1079.
10. Slaughter A, Daniel X, Flors V, et al. Descendants of primed arabidopsis plants exhibit resistance to biotic stress. *Plant Physiol*. 2012;158:835–843. doi:10.1104/pp.111.191593.

11. Kurtz J. Specific memory within innate immune systems. *Trends in immunology*. 2005;26:186–192. doi:10.1016/j.it.2005.02.001.
12. Moret Y, Siva-Jothy MT. Adaptive innate immunity? Responsive-mode prophylaxis in the mealworm beetle, *tenebrio molitor*. *Proc. Biol. Sci.* 2003; 270: 2475–2480. doi: 10.1098/rspb.2003.2511.
13. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):89–100.e5. doi:10.1016/j.chom.2017.12.010.
14. Domínguez-Andrés J, Dos Santos JC, Bekkering S, et al. Trained immunity: adaptation within innate immune mechanisms. *Physiol. Rev.* 2023;103(1):313–346. doi:10.1152/physrev.00031.2021.
15. Hong M, Sandalova E, Low D, et al. Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers. *Nat. Commun.* 2015;6:6588. doi:10.1038/ncomms7588.
16. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011;9(5):355–361. doi:10.1016/j.chom.2011.04.006.
17. Funes SC, Rios M, Fernández-Fierro A, et al. Trained Immunity Contribution to Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Front Immunol.* 2022;13:868343. doi:10.3389/fimmu.2022.868343.
18. Морозова О.В., Оспельникова Т.П., Леонова А.Ю., и др. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета при инфекциях, вызванных респираторными РНК-содержащими вирусами. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):123–132. doi:10.20953/1729-9225-2021-3-123-132.
19. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(6):375–388. doi:10.1038/s41577-020-0285-6.
20. Lajqi T, Braun M, Kranig SA, et al. LPS Induces Opposing Memory-like Inflammatory Responses in Mouse Bone Marrow Neutrophils. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18): 9803. doi:10.3390/ijms22189803.
21. Bekkering S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, et al. Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2021;39:667–693. doi:10.1146/annurev-immunol-102119-073855.
22. Mora VP, Loaiza RA, Soto JA, et al. Involvement of trained immunity during autoimmune responses. *J. Autoimmun.* 2023;137:102956. doi:0.1016/j.jaut.2022.102956.
23. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Ахматова Н.К., и др. Поликомпонентная вакцина Иммуновак-ВП-4 и иммунотерапевтическая концепция ее использования для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019;1:43–49. doi:10.36233/0372-9311-2019-1-43-49.
24. Лизогуб Н.В., Осипова Г.Л., Оспельникова Т.П., и др. Влияние поликомпонентной вакцины иммуновак ВП-4 на систему врожденного иммунитета у больных атопической бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2006;4:53–57. doi:10.18093/0869-0189-2006-4-53-57.
25. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019;11(8):762. doi:10.3390/v11080762.
26. Hartmann FI, Bendall SC. Immune monitoring using mass cytometry and related high-dimensional imaging approaches. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020;16(2):87–99. doi:10.1038/s41584-019-0338-z.
27. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: ФОЛИАН, 2008.
28. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. Витебск. 2006.
29. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science*. 2010;327(5969):1098–1102. doi:10.1126/science.1178334.
30. Kocivnik N, Velnar T. A Review Pertaining to SARS-CoV-2 and Autoimmune Diseases: What Is the Connection? *Life (Basel)*. 2022;12(11):1918. doi:10.3390/life12111918.
31. Kamal D, Moudgil and Divaker Choubey. Cytokines in Autoimmunity: Role in Induction, Regulation, and Treatment. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011;31(10):695–703.
32. Ospelnicova TP, Morozova OV, Isaeva EI, et al. Innate and Adaptive Immunity during Long-term Treatment of Multiple Sclerosis with Interferon Beta 1a. *Journal of General and Emergency Medicine*. 2017;2(2):014.
33. Beignon AS, Galeotti C, Menager MM, et al. Trained immunity as a possible newcomer in autoinflammatory and autoimmune diseases pathophysiology. *Frontiers in Medicine*. 2023. doi:10.3389/fmed.2022.1085339.
34. Khan AW, Farooq M, Hwang M-J, et al. Autoimmune Neuroinflammatory Diseases: Role of Interleukins. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(9):7960. doi:10.3390/ijms24097960.
35. Баранова Н.С., Грись М.С., Баранов А.А., и др. Клиническое значение определения цитокинов у пациентов с рассеянным склерозом и взаимосвязь с герпетической инфекцией. *Вестник РГМУ. Научный медицинский журнал РНИМУ им. Н.И. Пирогова*. 2023;4:51–65. doi:10.24075/brsmu.2023.032.
36. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., и др. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5(4):349–358. doi:10.15789/2220-7619-2015-4-349-358.
37. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диагнотрова М.А., и др. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;2:71–82. doi:10.14412/1995-4484-2010-1420.
38. Хощанов Е.Е., Айнабекова Б.А., Исильбаева А.А., и др. Иммуномаркеры ревматоидного артрита. *Наука и Здравоохранение*. 2022;24(4):146–156. doi:10.34689/SH.2022.24.4.019.
39. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Верижникова Ж.Г., и др. Взаимосвязь профилей антинуклеарных антител и цитокинов при системной красной волчанке. *Медицинский алфавит*. 2019;3(22):37–42. doi:10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-37-42.
40. Сорожкина Е.С., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В., и др. Особенности системной продукции цитокинов при болезни Бехчета, протекающей в ассоциации с увеитом и без глазных поражений. *Медицинская иммунология*. 2021;23(5):1079–1088. doi:10.15789/1563-0625-FOS-2341.
41. Свинцицкая И.С., Волков К.Ю., Тыренко В.В., и др. Опыт применения генно-инженерного биологического препарата в лечении пациентки с болезнью Шегрена. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2020;4(8):529–534. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-8-529-534.
42. Григорьев С.С., Бейкин Я.Б. Диагностические возможности определения цитокинового профиля в сыворотке крови и ротовой жидкости у больных с синдромом Шегрена. *Уральский медицинский журнал*. 2008;50(10):24–26.
43. Камилов Ф.Х., Муфазалова Н.А., Капулер О.М., и др. Цитокиновый дисбаланс в иммунопатогенезе псориаза. *Фундаментальные исследования*. 2015;1-5:1065–1071.
44. Павлова О.В. Новые аспекты патогенетической терапии псориаза. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2005;6:36–39.
45. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Исаева Е.И., и др. Анализ интерферонов I, II и III типов, интерлейкина 23 и противовирусного белка МхА при рассеянном склерозе. *Молекулярная медицина*. 2017;15(3):32–36.
46. Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus:



a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Euro Surveill.* 2022;27(4):2001619. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.4.2001619.

47. Fernandes de Souza WD, Fonseca DMD, Sartori A. COVID-19 and Multiple Sclerosis: A Complex Relationship Possibly Aggravated by Low Vitamin D Levels. *Cells.* 2023;12(5):684. doi:10.3390/cells12050684.

48. Shih HI, Chi CY, Tsai PF, et al. Re-examination of the risk of autoimmune diseases after dengue virus infection: A population-based cohort study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2023;17(3):e0011127. doi:10.1371/journal.pntd.0011127.

49. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023;21(1):51-64. doi:10.1038/s41579-022-00770-5.

50. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102792. doi:10.1016/j.autrev.2021.102792.

51. Halpert G, Shoenfeld Ye. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(12):102695. doi:10.1016/j.autrev.2020.102695.

52. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021;33:155-162. doi:10.1097/BOR.0000000000000776.

53. Тимофеева А.М., Седых С.Е., Невинский Г.А. Инфекция SARS-CoV-2 как фактор риска развития аутоиммунной патологии. *Молекулярная медицина.* 2022;5:3-9. doi:10.29296/24999490-2022-05-01.

54. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020. doi:10.1126/scienceabd4585.

55. Оспельникова Т.П., Лиждвой В.Ю. Нейтрализующие антитела служат маркерами эффективности терапии рассеянного склероза препаратами интерферона бета. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2018; 118 (8):153-154.

### Сведения об авторах

Морозова Ольга Владимировна – д.б.н., в.н.с. ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 16; ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М Лопухина ФМБА России, 119435, Москва, Малая Пироговская ул., д. 1а; Московский физико-технический институт, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д.9. E-mail: omorozova2010@gmail.com. ORCID: 0000-0001-9630-0777.

Оспельникова Татьяна Петровна – к.м.н., зав. лаб. интерферонов, в.н.с. ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, 105064, Москва, Малый Казенный пер. д.5А; ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18. E-mail: ospelnikovat@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1580-6096.

Поступила 31.08.2024.