

АУТОРЕАКТИВНЫЕ АНТИТЕЛА В НОРМЕ И ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

В.З. Кривицкая

ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В кратком обзоре литературы представлены данные последних двух десятилетий, позволившие сформировать новый взгляд на роль аутоиммунных процессов в жизнедеятельности организма человека. Рассмотрен вопрос о регуляторных и протективных свойствах аутореактивных нормальных антител, а также их роли в формировании эффективного адаптивного противовирусного иммунного ответа. Обсуждается проблема возможных аутоиммунных осложнений некоторых вирусных заболеваний и противовирусной вакцинации.

Ключевые слова: аутореактивные антитела, нормальные антитела, полиспецифичность, врожденный иммунитет, адаптивный иммунный ответ, вирусные инфекции, противовирусная вакцинация.

В настоящее время наблюдается все возрастающий интерес к аутоиммунным процессам, рассматриваемым с точки зрения их участия в физиологической регуляции жизнедеятельности организма, а также их роли в патогенезе различных заболеваний, в том числе вирусной этиологии. За последние два десятилетия в понятие аутоиммунитета были внесены радикальные изменения, позволяющие расценивать аутоиммунные механизмы не только как строго патологические. Представления о противовирусном иммунном ответе дополнились аутоиммунной составляющей, включающей антитела (АТ) к антигенам (АГ) хозяина.

У человека ранний гуморальный адаптивный иммунный ответ на чужеродные АГ наблюдается со стороны IgM, который является наиболее эволюционно консервативным классом иммуноглобулинов (Ig), доставшимся млекопитающим в наследство от хрящевых рыб. После синтеза IgM, происходит переключение на синтез АГ-специфичных АТ классов G, A и E, что сопровождается их аффинным созреванием в результате соматических гипермутаций в генах Ig В-лимфоцитов. Помимо АТ, синтезированных в процессе адаптивного иммунного ответа, в сыворотках людей изначально присутствуют «нормальные» (natural) АТ, являющиеся неотъемлемой составляющей врожденного иммунитета и взаимодействующие с чужеродными АГ даже в тех случаях, когда организм никогда ранее не подвергался их воздействию. Нормаль-

ные АТ секретируются главным образом долгоживущими В-лимфоцитами субпопуляции В1 (CD19⁺CD5⁺), которые дифференцируются в течение внутриутробного и неонатального развития и локализуются у взрослых людей в плевральной и перитонеальной полостях. В-лимфоциты, обеспечивающие адаптивный иммунный ответ на чужеродные АГ, включая инфекционные агенты, относятся к субпопуляции В2 (CD19⁺CD5⁻). В1- и В2-лимфоциты отличаются филогенетически, фенотипически и функционально. Лимфопоэз В2-клеток происходит в костном мозге, а иммуногенез — в фолликулах периферических лимфоидных органов. В2-лимфоциты продуцируют высокоаффинные гипермутированные монореактивные АГ-специфичные АТ, синтез которых носит в основном Т-зависимый характер. В отличие от них В1-клетки редко достигают герминативных центров, продуцируют АТ в основном Т-независимым путем, а их геном, как правило, не претерпевает соматических мутаций, приводящих к аффинному созреванию Ig. В большинстве случаев нормальные АТ принадлежат к классу М. Поскольку они не являются гипермутированными, для них характерна низкоаффинная связь с АГ, что, однако, компенсируется высокой авидностью благодаря пентамерной структуре IgM. В отличие от АТ, синтезируемых В2-клетками и направленных к строго определенным иммуногенным антигенным детерминантам, нормальные АТ взаимодействуют с эволюционно консервативными шаблонами

Автор:

Кривицкая В.З., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Адрес для переписки:

Кривицкая Вера Зорьевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17, ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ.
Тел./факс: (812) 499-15-72 (служебн.); 8 921 886-37-95 (моб.).
E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru

поступила в редакцию 12.08.2013
отправлена на доработку 13.08.2013
принята к печати 16.08.2013

© Кривицкая В.З., 2013

(patterns), присущими вирусам, бактериям и паразитам, а также зачастую структурно сходными с хозьяйскими АГ. Этими свойствами объясняются особенности нормальных АТ — полиспецифичность (широкий спектр реагирования с самыми различными структурами) и аутореактивность. В отличие от В1, В2-клетки проходят очень строгий отбор, приводящий к интенсивной элиминации аутоспецифичных клонов [6, 11, 22].

Нормальные АТ способны интенсивно взаимодействовать с небелковыми АГ: нуклеиновыми кислотами, фосфолипидами, углеводами, а также несложно организованными конформационными эпитопами, например, повторяющимися α -спиралями вторичной структуры белков [50, 63]. В сыворотках здоровых людей выявлены АТ к широкому спектру ауто-АГ: ДНК, РНП, гистонам, фосфолипидам [63]. IgM, реагирующие с фосфатидилхолином, широко представлены в клетках различных тканей, выявлены у 85% обследованных клинически здоровых лиц [12]. Ауто-АТ к тиреоглобулину и миозину найдены в крови 5–20% здоровых детей в возрасте 5–15 лет [51]. К нормальным Ig относится также непатогенный IgM-ревматоидный фактор (IgM-РФ), представляющий собой АТ класса М, взаимодействующие с Fc-фрагментом аутологических молекул IgG. У здоровых людей частота выявления клеток, продуцирующих IgM-РФ, достаточно велика — 1–2% всего пула циркулирующих лимфоцитов [55]. При этом физиологический уровень нормальных IgM в крови здоровых людей увеличивается с возрастом в результате постоянного воздействия на врожденную иммунную систему чужеродных и собственных АГ. Так, в крови клинически здоровых детей старше 3 лет и взрослых доноров с большой частотой (40–64%) регистрировали наличие как IgM-РФ, так и IgM к поверхностным структурам нормальных клеток человека. У детей первых трех лет жизни этот показатель был значимо ниже (20–25%) [1].

Полиреактивные нормальные IgM являются необходимой составляющей иммунологического гомеостаза и выполняют у млекопитающих функцию первой линии защиты до начала синтеза высокоаффинных АГ-специфичных АТ. Например, эти Ig эффективно опсонизируют и нейтрализуют попавшие в организм патогены за счет присоединения к липополисахаридам и фосфолипидам их оболочек. Образующиеся при этом IgM-содержащие иммунные комплексы (ИК) поглощаются макрофагами в лимфатических узлах и селезенке, причем значительно более эффективно, чем свободные АГ [8].

У здорового человека ежедневно отмирает около 10^{11} клеток. Способность нормальных IgM присоединяться к нео-АГ апоптотных клеток (экспонированному на внешней стороне клеточной мембраны фосфатидилсерину, видоизмененным фосфорилхолином), играет немаловажную роль в элиминации погибших клеток и предотвращении их некроза, чреватого выбросом боль-

шого количества свободных ауто-АГ и гипервоспалением [30]. При дефиците нормальных IgM у мышей наблюдаются дефекты в устранении претерпевших апоптоз клеток и усиленный синтез высокоаффинных антинуклеарных IgG, что ассоциировано с развитием аутоиммунного волчанкоподобного синдрома [9].

У пациентов с онкологическими заболеваниями, также как и у здоровых людей, выявлены нормальные IgM, взаимодействующие с широким спектром видоизмененных углеводов на поверхности малигнизированных клеток, и избирательно вызывающие их гибель за счет активации комплемента и/или АТ-зависимой клеточноопосредованной цитотоксичности [11].

Непатогенный IgM-РФ также играет защитную роль в физиологических условиях, образуя крупные плохо растворимые ИК с Fc-компонентом комплекса (патоген + АГ-специфичные IgG), которые быстро уничтожаются мононуклеарными фагоцитами [55].

Помимо защиты нормальные IgM выполняют регуляторные функции. Они могут связывать ауто-АГ и презентировать их незрелым В-лимфоцитам, способствуя тем самым сохранению аутоотолерантности в результате негативной селекции аутоспецифичных В-клеток. Нормальные АТ необходимы для формирования эффективного адаптивного иммунитета, в том числе противовирусного, принимают участие в селекции АГ-специфичных В-лимфоцитов и способствуют Т-зависимому синтезу АГ-специфичных IgG [4]. В модельных экспериментах на мышах показано, что нормальные IgM стимулируют синтез нейтрализующих противовирусных IgG при гриппозной инфекции [5].

Один из предполагаемых механизмов влияния нормальных АТ на адаптивный иммунный ответ заключается в том, что образованные ими IgM-содержащие ИК связывают С3-фрагмент комплемента, который в свою очередь присоединяется к рецепторам комплемента (CD21/CD35) на фолликулярных дендритных клетках лимфатических узлов. В результате этих взаимодействий антиген в составе ИК презентруется В- и Т-клеткам, что индуцирует Т-зависимый синтез высокоаффинных АГ-специфичных IgG [8]. В дополнение к этому В-лимфоциты, экспрессирующие на своей мембране IgM-РФ в качестве иммуноглобулиновых рецепторов, взаимодействуют с Fc-фрагментом молекул IgG в составе ИК (IgG+АГ) и представляют АГ Т-лимфоцитам. При этом АГ-специфичные В-клетки, в отличие от РФ-продуцирующих, не могут эффективно презентировать АГ, входящие в состав ИК [55].

Экзогенные нормальные АТ используются в терапии некоторых заболеваний. Препараты для внутривенного вливания, приготовленные из плазмы здоровых доноров и обогащенные содержанием нормальных IgM, были успешно применены в клинической практике для лечения гнойно-септических инфекций, а также

в экспериментах по устранению воспалительных и аутоиммунных проявлений у лабораторных животных. Терапевтический эффект препарата основан на его мощных противовоспалительных и толерогенных свойствах: способности ингибировать активность комплемента, блокировать дифференцировку и созревание дендритных клеток (ДК), способствовать синтезу супрессорных регуляторных Т-клеток, а также проявлять комплемент- и антителозависимую клеточную цитотоксичность, что предотвращает повреждение ткани в процессе воспаления [28].

Помимо нормальных IgM, которые являются необходимой составляющей врожденного иммунитета, синтез аутореактивных АТ классов М и G может быть результатом адаптивного иммунного ответа вследствие нарушения иммунологической толерантности (кратковременной или пролонгированной). Такие процессы наблюдаются, например, в результате бесконтрольного высвобождения большого количества ауто-АГ (внутриклеточных компонентов и продуктов их протеолиза) при обширных повреждениях ткани, в том числе при вирусном поражении, из-за массового апоптоза и/или некроза клеток. Ауто-АГ, которые в норме не распознаются иммунной системой, могут приобретать иммуногенность в результате модификаций, происходящих при гибели клеток: фрагментации, экспозиции скрытых (cryptic) эпитопов, посттрансляционных модификаций мембранных компонентов (гиперфосфорилирование, метилирование, изменение структуры сахаров в составе гликопротеинов, экспонирование на поверхности апоптотных клеток отрицательно заряженных фосфолипидов) [44, 61].

В настоящее время общепризнанно, что вирусные заболевания могут сопровождаться аутоиммунным воспалением. При этом неясным остается вопрос о том, какой же тип антител принимает в нем участие — полиреактивные нормальные или АГ-специфические ауто-АТ, появившиеся в результате нарушения ауто толерантности. Патогенетическую значимость ауто-АТ при вирусных инфекциях еще предстоит оценить.

Имеющиеся в литературе данные касаются преимущественно инфекций, склонных к персистенции и/или хронизации. Длительное воспаление, наблюдаемое при хронических вирусных заболеваниях, способствует увеличению экспрессии молекул МНС-I на клетках хозяина, что приводит к усилению деструктивной активности цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и высвобождению большого количества свободных клеточных ауто-АГ, презентруемых В-лимфоцитами или эпителиальными клетками Т-лимфоцитам. Такое состояние связано с повышенным риском развития патологических аутоиммунных состояний. Ауто-АТ различной направленности выявлены у пациентов, инфицированных ВИЧ, вирусами Эпштейна-Барр (ВЭБ), Коксаки, герпеса 1 типа, ветряной

оспы, цитомегаловирусом (ЦМВ), парвовирусом В19, вирусами гепатита В и С, папилломавирусами [17]. Активность IgM-РФ повышена у людей при краснухе, паротите, герпетических инфекциях [56].

Сведения об аутореактивных процессах при острых вирусных инфекциях, включая респираторные, ограничиваются немногочисленными исследованиями, результаты которых зачастую противоречивы. Так, ауто-АТ классов М и G к ДНК, актину, миозину, тиреоглобулину, IFN α были выявлены в крови 50–90% взрослых пациентов с респираторной аденовирусной инфекцией или гриппом В [51]. Другим исследователям не удалось обнаружить ауто-АТ в крови и секретах детей с гриппом, парагриппом и аденовирусной инфекцией [52, 56]. Иммуноблотинг сывороток грудных детей с респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекцией показал наличие АТ к нормальным клеточным АГ в 67% случаев в сравнении с 16% при ротавирусной инфекции [20]. Опубликованы данные, полученные при обследовании небольшой группы пациентов, о том, что в назальных секретах детей с документированной РСВ-инфекцией, осложненной бронхиолитом, присутствуют антинуклеарные ауто-IgA. При этом у детей, больных гриппом, не наблюдали синтеза таких АТ [52].

В НИИ гриппа (Санкт-Петербург) был проведен сравнительный анализ ответа IgM-РФ, а также аутореактивных IgM и IgG, взаимодействующих с поверхностными структурами нормальных клеток человека, с обследованием большой выборки пациентов разных возрастных групп, перенесших ОРВИ различной этиологии. Показано, что у детей первых трех лет жизни частота сероконверсий ауто-IgM была невысокой (0–16%) вне зависимости от этиологии респираторного заболевания (гриппа А, В, РСВ-, аденовирусной или парагриппозной инфекций). У старших детей и взрослых, перенесших РСВ- или аденовирусную инфекцию, частота конверсий аутореактивных IgM составляла 36–37% и была в 1,4–5,3 раз выше, чем при ОРВИ иной этиологии. При этом у тех же пациентов природные ауто-IgG были отмечены только в случае РСВ-инфекции (16–34% сероконверсий) [1, 2]. Эти данные на клиническом материале подтверждают закономерность, выявленную на основании результатов модельных экспериментов с лабораторными животными: вирусиндуцируемый аутореактивный В-клеточный ответ не является результатом только лишь неспецифической активации иммунной системы. Напротив, различные вирусы стимулируют образование своего характерного набора аутореактивных АТ, что указывает на наличие АГ-специфичной составляющей в механизме их синтеза [33].

Поверхностные белки многих патогенов образуют высокоорганизованные структуры, повторяющиеся эпитопы которых эффективно сшивают В-клеточные рецепторы, инициируя

быстрый Т-независимый синтез противовирусных IgM. В модельных экспериментах на примере инфекции, вызванной у мышей вирусом везикулярного стоматита, было показано, что образованные ИК (вируспецифические IgM+вирус) приводило к синтезу у мышей антиидиотипических и антиаллотипических анти-IgM IgG. При этом при введении животным ИК, содержащих IgG (IgG+вирус), не наблюдалось синтеза аутореактивных анти-антител [19]. Роль анти-АТ в патогенезе заболевания не ясна. Предполагается их роль в регуляции синтеза АТ.

В модельных экспериментах были расшифрованы некоторые механизмы, с помощью которых вирусы способны инициировать аутоиммунные реакции: молекулатная и/или иммунологическая мимикрия (в основе которой лежит не начальное структурное или конформационное подобие ауто- и чужеродных АГ, а сходство с аутоструктурами, приобретенное в результате процессинга и презентации чужеродных АГ); бесконтрольное высвобождение большого количества ауто-АГ в результате сильного повреждения тканей и гибели клеток; дисрегуляция активности цитокинов; так называемая bystander активация лимфоцитов памяти [21].

Молекулярная антигенная мимикрия рассматривалась ранее как наиболее вероятная причина возникновения аутоиммунных состояний при вирусном инфицировании. Многие вирусы, включая ЦМВ, ЭБВ, вирусы герпеса 1 типа, ветряной оспы, гепатита В, Коксакивирусы В2, В3, В4 имеют в составе своих белков аминокислотные последовательности, мимикрирующие под структуру детерминант хозяйских АГ [36]. Однако все больше накапливается данных, свидетельствующих в пользу того, что одной лишь молекулярной мимикрии недостаточно для развития аутоиммунных заболеваний. Для этого требуются дополнительные условия, способствующие потере ауто толерантности.

Bystander активация представляет собой процесс неспецифической реактивации Т- и/или В-лимфоцитов памяти под действием воспалительных факторов, индуцированных вирусами, и происходит в обход специфической рецепторной стимуляции. В результате наблюдается активация лимфоцитов, специфичных к неродственным патогенам и/или обладающих аутореактивностью. Эксперименты на мышах показали, что лимфотропные вирусы семейства γ -герпесвирусов вызывают поликлональную стимуляцию В-лимфоцитов и синтез IgG, реагирующих с двунилевой клеточной ДНК и коллагеном II типа (основным структурным компонентом хрящевых тканей суставов). Вирус Сендай такого действия на животных не оказывал [58].

Все вирусы в той или иной степени индуцируют синтез про- и противовоспалительных факторов, некоторые из которых (IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β , TNF α , интерфероны) контролируют как

вирусное воспаление, так и аутоиммунные процессы. Дисбаланс активности этих медиаторов является одним из основных факторов потери ауто толерантности при инфекционных заболеваниях.

Интерфероны (IFN), синтез которых индуцируют вирусы в инфицированном организме, могут стать причиной аутореактивных проявлений. Так, IFN γ является мощным индуктором секреции IL-1 β . Гиперактивность IL-1 β способствует прохождению «деструктивных» аутоиммунных процессов в результате увеличения экспрессии Fas-рецепторов на поверхности клеток. Повреждение ткани ЦТЛ по механизму взаимодействия Fas/FasL приводит к массивному выбросу свободных ауто-АГ, их усиленной презентации В-клеткам и синтезу ауто-АТ [49].

Иммунные комплексы, образованные ауто-АТ и клеточным материалом, высвобождающимся при некрозе клеток, вызванном вирусным поражением, являются мощным индуктором длительного синтеза IFN α плазматоидными ДК, что может также инициировать аутоиммунные процессы. По современным представлениям одной из причин возникновения инсулинзависимого сахарного диабета 1 типа у генетически предрасположенных лиц после перенесенной Коксаки-вирусной инфекции является bystander активация аутореактивных Т-лимфоцитов, разрушающих β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, вызванная длительной секрецией вирус-индуцированного IFN α [57].

Установленная связь между интерферонами и аутоиммунитетом вызвала в западной литературе активную дискуссию о безопасности лечения ими вирусных заболеваний. Например, долгосрочное лечение экзогенным IFN α пациентов с хроническим гепатитом В или С представляет значимый риск развития у них аутоиммунных тиреоидитов и поражений печени [15].

IL-6 играет ключевую роль в механизмах, снижающих толерогенные свойства АГ-презентирующих клеток [53]. Известно, что повышенный уровень IL-6 коррелирует с усилением воспалительных процессов, тяжестью заболевания и синтезом патогенных ауто-АТ при различных аутоиммунных заболеваниях — ревматоидном артрите, системном склерозе, системной красной волчанке [25, 38].

Аутоиммунные проявления при некоторых вирусных заболеваниях также связывают с IL-6, который резко повышает вероятность неспецифической поликлональной стимуляции В-лимфоцитов под действием вирусных АГ. Так, появление ауто-АТ, включая ревматоидный фактор, у пациентов с парвовирусной В19 инфекцией связано с усилением локального синтеза IL-6 [29]. Основным стимулятором синтеза высокоспецифичных противовирусных АТ является IFN γ , а не IL-6. Гиперактивность IL-6 ассоциирована с повреждением легочной ткани, клинической тяжестью и наличием осложнений

при аденовирусной [27], парагриппозной [31], гриппозной [26] и РСВ инфекциях [42] у людей, что может быть одной из возможных причин появления ауто-АГ при этих заболеваниях.

TGF- β , наоборот, блокирует синтез ауто-IgM и ауто-IgG к тканевым АГ, стимулируя активацию Т-супрессоров, которые оказывают ингибирующее действие на функционирование Т-, В-лимфоцитов и макрофагов [24].

В аутоиммунных процессах, сопутствующих инфекциям, важная роль отведена Toll-like рецепторам (TLR), трансмембранным белкам, экспрессирующимся на плазматической или эндосомальных мембранах самых различных типов клеток (ДК, моноцитов/макрофагов, В-лимфоцитов, фибробластов, эпителиальных, эндотелиальных, тучных клеток). TLR опосредуют сигнал иммунологической опасности (danger signaling), поскольку они первыми взаимодействуют с экзогенными или модифицированными эндогенными антигенами. Такие АГ высвобождаются при повреждении тканей, некротической гибели клеток и распознаются TLR как «не свое». Результатом этого является быстрый синтез провоспалительных цитокинов, включая IFN I типа, а также активация клеток врожденной иммунной системы — макрофагов, ДК, тучных клеток, моноцитов, нейтрофилов. Опосредованное TLR воспаление инициирует формирование адаптивного протективного иммунного ответа. Однако гиперэкспрессия TLR на клетках-эффекторах может провоцировать дальнейшее повреждение тканей [14].

ДК играют ключевую роль в формировании и регуляции адаптивного иммунитета, также же, как и аутоиммунных процессов, представляя антигены Т-лимфоцитам иммуногенным или толерогенным образом. В норме они инициируют иммунный ответ к чужеродным АГ, но предотвращают активацию Т-клеток аутоантигенами. При отсутствии острого воспаления или инфекции ДК в своем большинстве являются незрелыми, способными эндцитировать АГ, но не стимулировать Т-клетки. При этом не происходит формирования АГ-специфичного иммунного ответа. Захват ауто-АГ из погибших клеток незрелыми ДК обуславливает аутоотолерантность за счет делеции клонов Т-лимфоцитов, специфичных к ауто-АГ. В условиях сильного локального воспаления активация антигенами патогенов TLR на поверхности ДК вызывает быстрое одновременное созревание большого их числа, выражающееся в усилении экспрессии МНС, костимулирующих молекул и продукции цитокинов. Если при этом в очаге воспаления присутствует значительное количество ауто-АГ (при обширных деструктивных процессах, сопутствующих, например, вирусному поражению, когда макрофаги не справляются с быстрой уборкой погибших клеток), может происходить захват ауто-АГ зрелыми стимулированными вирусом ДК и презентация этих АГ Т-лимфоцитам.

В результате наблюдается формирование адаптивного иммунного ответа на ауто-АГ [39, 41].

Таким образом, при одновременном присутствии ауто-АГ и лигандов, активирующих ДК в результате взаимодействия с их TLR, вероятность нарушения аутоотолерантности резко повышается. При этом лигандами для TLR могут служить вирусные компоненты. Двухцепочечная РНК (промежуточный продукт репликации вирусов), геномная вирусная одноцепочечная РНК, фрагменты ДНК взаимодействуют с TLR3, TLR7 и TLR9 соответственно. Пептидогликаны (смешанные углевод-белковые полимеры) и липополисахариды, входящие в состав оболочек некоторых вирусов (гриппа, РСВ), являются лигандами для TLR2 и TLR4 соответственно.

Примером вовлечения TLR в патогенез аутоиммунного заболевания служит аутоиммунный миокардит, вызванный вирусом Коксаки группы В. Острая фаза вирусной инфекции характеризуется небольшой деструкцией миоцитов сердца, причина которой заключается в непосредственном цитопатическом действии реплицирующего вируса. Однако эта кратковременная (1–2 недели) фаза сменяется длительным хроническим аутоиммунным процессом, не связанным непосредственно с вирусом — инициатором заболевания, но зависимым от противовирусного иммунного ответа хозяина. Эта фаза характеризуется синтезом патогенных аутореактивных IgG, взаимодействующих с миоцином и разрушающих нормальные клетки миокарда. Инфицирование мышцей вирусом Коксаки В с одновременным введением агонистов TLR4 (липополисахаридов), приводит к потере аутоотолерантности, синтезу ауто-АГ и аутоиммунному миокардиту, независимо от величины вирусной нагрузки. При этом синтез антимиозиновых IgG значительно снижен в случае вирусной инфекции без стимуляции TLR4. Одно из возможных объяснений этого явления заключается в том, что стимуляция TLR4 на антиген-презентирующих клетках (макрофагах и ДК) значительно усиливает секрецию ими IL-6, который сильно снижает их толерогенные свойства из-за блокирования взаимодействия рецепторов CD40 на поверхности антиген-презентирующих клеток с CD154 на Т-лимфоцитах [53].

Еще одним результатом чрезмерной активации TLR, наблюдаемой при сильном воспалении, является гиперсекреция недавно открытых факторов из семейства TNF, стимулирующих Т-независимую активацию В-клеток — APRIL (a proliferation-inducing ligand) и BAFF (B-cell activating factor). BAFF и APRIL необходимы для нормального созревания, функционирования и дифференцировки В-клеток. Однако избыточный их синтез чреват потерей аутоотолерантности В-клетками, синтезом ауто-АГ и развитием аутоиммунных проявлений. Повышенный уровень BAFF и APRIL коррелирует с синтезом ауто-АГ при аутоиммунных заболеваниях (системной

красной волчанке, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе), а также при заболеваниях, вызванных некоторыми вирусами (гепатита С, ВИЧ, ВЭБ) [40, 45].

Синтез антинуклеарных АТ, содержание которых прямо коррелировало с активностью BAFF и APRIL в назальных секретах, был выявлен также у детей с документированной тяжелой РСВ-инфекцией (но не гриппом). В дополнение к этому в бронхиальном и альвеолярном эпителии детей, умерших от РСВ-инфекции, был выявлен высокий уровень экспрессии рецепторов для BAFF и APRIL [52]. При этом известно, что РСВ интенсивно стимулирует экспрессию TLR2 и TLR4 на антиген-презентирующих клетках [46].

Синтез BAFF макрофагами, ДК и нейтрофилами активируется под действием интерферонов I типа (IFN-alpha, IFN-beta), а также агонистов TLR. Со своей стороны BAFF усиливает экспрессию TLR. Триада TLR, IFN-I и BAFF создает «амплификационную петлю», которая способствует потере аутоотолерантности В-клетками и синтезу ауто-АТ [45]. Представленные данные формируют новый взгляд на проблему индуцируемого вирусами аутоиммунитета у предрасположенных лиц.

В норме синтез ауто-АТ при вирусных инфекциях не ассоциирован с развитием системных аутоиммунных заболеваний [44]. Тем не менее, вирусы могут выступать в качестве инициаторов развития аутоиммунных состояний при неблагоприятных условиях (наличии хронических соматических заболеваний, обуславливающих длительное воспаление и/или иммунодефицит, дефектов иммунной системы, генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям, гиперфункции некоторых гормонов, например пролактина) [39, 41, 54]. В некоторых случаях заболевания, обусловленные вирусами паротита, Коксаки, краснухи, ЭБВ, ЦМВ, парвовирусами, предшествуют возникновению аутоиммунного инсулинзависимого сахарного диабета I типа [13]. Гепатит В и С сопровождается у некоторых пациентов аутоиммунным васкулитом и гломерулонефритом [3]. Парвовирусная В19 инфекция часто предшествует развитию антифосфолипидного синдрома [59]. Иммунная тромбоцитопения у пациентов, инфицированных ВИЧ-I, ассоциирована с высоким уровнем высокоаффинных IgM и IgG, взаимодействующих с тромбоцитарным гликопротеином GPIIa [37].

При этом показано, что аутореактивные АТ класса G обладают, как правило, значительно большим патогенным потенциалом, чем АТ класса M, за исключением патогенного IgM-РФ. У предрасположенных лиц развитие аутоиммунных заболеваний, в том числе ассоциированных с вирусными инфекциями, характеризуется переключением синтеза низкоаффинных ауто-IgM на образование высокоаффинных ауто-IgG [64]. Так, введение иммунокомпетентным мышам моноклонального IgG, специфичного к ДНК,

вызывало у них аутоиммунный гломерулонефрит. В то время как введение анти-ДНК-IgM не приводило к таким нарушениям [16, 32].

Появление IgG к кардиолипину, одному из фосфолипидов мембраны митохондрий, связано с развитием венозных и артериальных тромбозов, а также привычным невынашиванием беременности, что определяется как антифосфолипидный синдром. Наличие IgG такой направленности — характерный признак аутоиммунного заболевания системной красной волчанки. Антикардиолипиновые АТ с большой частотой выявляют также в крови больных при некоторых вирусных заболеваниях: при СПИДе (47%), гепатите А (92%), гепатите В (42%), гепатите С (17%). Однако в перечисленных случаях они относятся преимущественно к IgM (и в меньшей степени к IgA) и их патогенность не является столь строго детерминированной, как для антикардиолипидных антител класса IgG при волчанке [23].

В одной из немногих работ, анализирующих связь между ауто-АТ и тяжестью ОРВИ, показано, что у пациентов с РСВ-инфекцией, протекающей с осложнениями (обструкцией респираторного тракта или пневмонией), частота сероконверсий аутореактивных IgG была значительно выше (в 1,7–3,8 раза), чем у больных с неосложненным течением инфекции. При этом наблюдалась прямая связь между активностью ауто-IgG (но не ауто-IgM) и РСВ-специфических IgE, что указывает на потенциально патогенный характер аутореактивных АТ класса G и возможную их роль в возникновении IgE-зависимой аллергии, развивающейся на антигены РСВ [2].

Воспаление, вызванное даже самыми обычными вирусами, может быть причиной обострения аутоиммунных заболеваний. Гриппозная инфекция у больных с синдромом Шегрена (Sjogren) способствует синтезу ауто-АТ (коротко живущих IgM и долго живущих IgG), специфичных к кардиолипину, что провоцирует обострение основного заболевания [60].

Аутореактивные АТ у здоровых людей и больных аутоиммунными заболеваниями могут быть направлены к одному и тому же АТ. Однако только в последнем случае они являются патогенными. Этот феномен можно объяснить тем, что происхождение, регуляция и свойства непатогенных и патогенных ауто-АТ различны. Так, например, популяция В-клеток, синтезирующих IgM-РФ, очень гетерогенна. Более чем у 70% пациентов с ревматоидным артритом выявлены высокие титры IgM к Fc-фрагменту собственных молекул IgG. Патологическое действие РФ при артрите обусловлено воспалением синовиальной ткани, вызванное активированием в суставных жидкостях комплемента под действием ИК (РФ+IgG). При этом РФ из сывороток здоровых людей и больных артритом отличается по характеру связывания с различными субклассами IgG. IgM-РФ, полученный от здоровых доноров, в 100% случаев реагирует с IgG4, который очень слабо связывает

C1q компонент комплемента. С меньшей частотой (40–100%) наблюдается реакция с IgG1 и IgG2 и редко — с IgG3 (5–15%), в то время как патогенный IgM-РФ из крови больных артритом взаимодействует главным образом с IgG3 — классом Ig, наиболее эффективно взаимодействующим с комплементом. В этой связи ИК, включающие IgG3, обладают наибольшим «воспалительным потенциалом». Предполагается, что патогенный РФ, ассоциированный с ревматическими заболеваниями, продуцируется под действием антигенно измененных молекул Ig [10].

Взаимодействие антифосфолипидных АТ с кардиолипином у больных системной красной волчанкой зависит от наличия кофактора — бета-2-гликопротеина-I. При заболеваниях вирусной этиологии (СПИД, гепатит А, В и С) такое взаимодействие не является кофактор-зависимым [23].

АТ, ассоциированные с некоторыми аутоиммунными заболеваниями (антитиреоидные АТ при аутоиммунном тиреоидите Хашимото, АТ к фактору VIII при аутоиммунной гемофилии), обладают выраженной гидролитической активностью, функционируя как сайт-специфические протеазы, в то время как нормальные АТ той же направленности не обладают такой активностью [34].

В то же время расшифрованы некоторые патологические механизмы с участием непатогенных по своей сути ауто-АТ. Например, аутореактивные нормальные IgM, взаимодействующие с модифицированными клеточными АГ (нео-АГ), образованными при гибели поврежденных клеток, могут вызывать деструкцию здоровой ткани за счет мощного локального активирования иммунными комплексами системы комплемента [62] и/или клеточно-опосредованной цитотоксичности. При вирусных инфекциях ИК, состоящие из ауто-АГ, покрытых нормальными АТ, стимулируют активность макрофагов, гиперфункция которых чревата повреждением как инфицированной, так и неинфицированной ткани в очаге вирусного поражения [43].

В связи с признанием возможности аутоиммунного воспаления при вирусных инфекциях в литературе активно обсуждается вопрос об аутоиммунных осложнениях вакцинации. Основанием для начала дискуссии послужили результаты тотальной вакцинации против «свиного» гриппа А(H1N1), проведенной в США в 1976 г. Статистически значимо была показана связь между вакцинацией и 4–8-кратным увеличением частоты регистрации синдрома Гийена–Барре (СГБ) через 6–8 недель после прививки. Несмотря на то, что это осложнение наблюдали не чаще 1 случая на 100 000 привитых, программа вакцинации была закрыта [18]. В основе СГБ, наблюдаемого после гриппозной инфекции или вакцинации, лежат аутоиммунные механизмы, характеризующиеся демиелинизацией периферических нервов и повреждением аксонов, что

опосредовано аутореактивными Т-клетками и АТ, которые взаимодействуют с ганглиозидами на аксональных или шванновских клетках [47]. Дальнейшие исследования 90-х годов не показали статистически значимой связи между иммунизацией сезонными гриппозными вакцинами и случаями проявления СГБ [35].

С вакцинацией против гепатита В связывают повышенный риск развития системной красной волчанки, рассеянного склероза, демиелинизирующей нейропатии и энцефалопатии, системного васкулита, тромбоцитопении. Вакцина против папилломавируса ассоциирована со случаями выявления инсулинзависимого диабета 1 типа, артрита, васкулита, системной красной волчанки.

Тем не менее, надо отметить, что аутоиммунные проявления после вакцинации — событие достаточно редкое. Спорным является вопрос о том, что их провоцирует — вирусная составляющая вакцины или адьювант (например гидроокись алюминия) [48].

Поскольку патогенные свойства ауто-АТ и их синтез во многом детерминирован генетически, например взаимодействием ауто-АГ с МНС II [7], весьма вероятно, что даже при наличии сопутствующих неблагоприятных факторов аутоиммунные осложнения при вирусных инфекциях и вакцинации затрагивают главным образом генетически предрасположенных лиц.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что аутореактивные полиспецифические нормальные АТ являются неотъемлемой составляющей врожденного иммунитета, необходимы для поддержания иммунологического гомеостаза, выполняют защитные и регуляторные функции и в норме не связаны с развитием аутоиммунных заболеваний. Однако в некоторых случаях при неблагоприятных обстоятельствах, способствующих потере ауто толерантности (в условиях сильного/длительного воспаления, при повреждающем внешнем воздействии, наличии иммунной недостаточности, генетической предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям) наблюдается синтез ауто-АТ, возможно, функционально отличных от нормальных и обладающих патогенными свойствами. В дополнение к этому, в экстремальных для организма условиях непатогенные по своей природе нормальные АТ также могут быть задействованы в патологических механизмах.

При острых вирусных заболеваниях потеря ауто толерантности является временной, но может, тем не менее, обуславливать осложненное течение заболевания. Риск возникновения аутоиммунных заболеваний повышен в случае инфицирования некоторыми вирусами, склонными к хронизации/персистенции, особенно для генетически предрасположенных лиц, поскольку иммуногенность ауто-АГ из погибших клеток значительно увеличивается в условиях сильного/длительного воспаления.

Список литературы

1. Кривицкая В.З., Сверлова М.В., Суховецкая В.Ф., Львов Н.И., Васильева И.А., Соминина А.А. Выявление аутореактивных антител класса М у пациентов с респираторными вирусными инфекциями // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10, № 2–3. — С. 229–238.
2. Кривицкая В.З. Характеристика аутореактивных антител класса IgG у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 2. — С. 21–27.

Ссылки 3–64 см. в References (с. 308–310). See References for numbers 3–64 at pp. 308–310.

Infekciã i immunitet (Infection and Immunity)
2013, vol. 3, no. 4, pp. 301–310

REVIEWS

AUTOREACTIVE ANTIBODIES IN A HEALTHY HUMAN AND IN PATIENTS WITH VIRAL INFECTIONS

Krivitskaya V.Z.

Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. This brief review presents the data obtained during the last two decades which allow to create a new view on autoimmunity. Regulatory and protective characteristics of autoreactive natural antibodies and their role in development of effective adaptive antiviral immune response are discussed. The article considers the problem of possible autoimmune complications due to some viral infections and antiviral vaccination.

Key words: autoreactive antibodies, natural antibodies, polyspecificity, innate immunity, adaptive immune response, viral infections, antiviral vaccination.

Author:

Krivitskaya V.Z. ✉, PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Biotechnology, Research Institute of Influenza, 197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str., 15/17.
Phone/fax: (812) 499-15-72 (office); +7 921 921 886-37-95 (mobile). E-mail: vera.kriv@influenza.spb.ru

References

1. Krivitskaya V.Z., Sverlova M.V., Sukhovetskaya V.F., L'vov N.I., Vasil'eva I.A., Somnina A.A. Vyyavlenie autoreaktivnykh antitel klassa M u patsientov s respiratornymi virusnymi infektsiyami [Detection of autoreactive immunoglobulin M in patients affected by respiratory viral infections]. *Meditinskaya immunologiya — Medical Immunology*, 2008, vol. 10, no. 2–3, pp. 229–238.
2. Krivitskaya V.Z. Harakteristika autoreaktivnykh antitel klassa IgG u patsientov s ostrymi respiratornymi virusnymi infektsiyami [Autoreactive immunoglobulin G antibody response in patients with acute respiratory viral infections]. *Tsitokiny i vospalenie — Cytokines and Inflammation*, 2011, vol. 10, no. 2, pp. 21–27.
3. Adeyi O.A. Vascular and glomerular manifestations of viral hepatitis B and C: a review. *Semin. Diagn. Pathol.*, 2009, vol. 26, no. 2, pp. 116–121.
4. Baker N., Ehrenstein M. Cutting edge: selection of B lymphocyte subsets is regulated by natural IgM. *J. Immunol.*, 2002, vol. 169, no. 12, pp. 6686–6690.
5. Baumgarth N., Herman O., Jager G., Brown L., Herzenberg L., Chen J. B-1 and B-2 cell-derived immunoglobulin M antibodies are nonredundant components of the protective response to influenza virus infection. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 192, no. 2, pp. 271–280.
6. Baumgarth N., Tung J., Herzenberg L. Inherent specificities in natural antibodies: a key to immune defense against pathogen invasion. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2005, vol. 26, no. 4, pp. 347–362.
7. Bhol K., Natarajan K., Nagarwalla N., Mohimen A., Aoki V., Ahmed A.R. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: a model for autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, vol. 92, no. 11, pp. 5239–5243.
8. Boes M., Esau C., Fischer M., Schmidt T., Carroll M., Chen J. Enhanced B-1 cell development, but impaired IgG antibody responses in mice deficient in secreted IgM. *J. Immunol.*, 1998, vol. 160, pp. 4776–4787.
9. Boes M., Schmidt T., Linkemann K., Beaudette B., Marshak-Rothstein A., Chen J. Accelerated development of IgG autoantibodies and autoimmune disease in the absence of secreted IgM. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, vol. 97, no. 3, pp. 1184–1189.
10. Bonagura V., Agostino N., Borretzen M., Thompson K., Natvig J., Morrison S. Mapping IgG epitopes bound by rheumatoid factors from immunized controls identifies disease-specific rheumatoid factors produced by patients with rheumatoid arthritis. *J. Immunol.*, 1998, vol. 160, no. 5, pp. 2496–2505.
11. Brändlein S., Pohle T., Ruoff N., Wozniak E., Müller-Hermelink H.-K., Vollmers H. Natural IgM antibodies and immunosurveillance mechanisms epithelial cancer cells in humans. *Cancer Res.*, 2003, vol. 63, pp. 7995–8005.
12. Cabiedes J., Cabral A., Lopez-Mendoza A., Cordero-Esperon A., Huerta M., Alarcon-Segovia D. Characterization of anti-phosphatidylcholine polyreactive natural autoantibodies from normal human subjects. *J. Autoimmun.*, 2002, vol. 18, no. 2, pp. 181–190.

13. Craig M.E., Nair S., Stein H., Rawlinson W.D. Viruses and type 1 diabetes: a new look at an old story. *Pediatr. Diabetes*, 2013, vol. 14, no. 3, pp. 149–158.
14. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of Toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2010, vol. 42, no. 4, pp. 506–518.
15. Dumoulin F., Leifeld L., Sauerbruch T., Spengler U. Autoimmunity induced by interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Biomed. Pharmacother.*, 1999, vol. 53, no. 5–6, pp. 242–254.
16. Ehrenstein M., Katz D., Griffiths M., Papadaki L., Winkler T., Kalden J., Isenberg D. Human IgG anti-DNA antibodies deposit in kidneys and induce proteinuria in SCID mice. *Kidney Int.*, 1995, vol. 48, no. 3, pp. 705–711.
17. Ercolini A.M., Miller S.D. The role of infections in autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, vol. 155, no. 1, pp. 1–15.
18. Evans D., Cauchemez S., Hayden F.G. «Prepandemic» immunization for novel influenza viruses, «swine flu» vaccine, Guillain–Barré syndrome, and the detection of rare severe adverse events. *J. Infect. Dis.*, 2009, vol. 200, no. 3, pp. 321–328.
19. Fehr T., Bachmann M.F., Bucher E., Kalinke U., Di Padova F.E., Lang A.B., Hengartner H., Zinkernagel R.M. Role of repetitive antigen patterns for induction of antibodies against antibodies. *J. Exp. Med.*, 1997, vol. 185, no. 10, pp. 1785–1792.
20. Forster J., Maier O., Löbber J., Kaufmehl K., Streckert H.J., Werchau H. Prevalence of antibodies against HEp-2 cell antigen in infants and children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Infection*, 1996, vol. 24, no. 6, pp. 407–411.
21. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, vol. 19, no. 1, pp. 80–94.
22. Grönwall C., Vas J., Silverman G.J. Protective Roles of Natural IgM Antibodies. *Front. Immunol.*, 2012, vol. 3, article 66.
23. Guglielmone H., Vitozzi S., Elbarcha O., Fernandez E. Cofactor dependence and isotype distribution of anticardiolipin antibodies in viral infections. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, vol. 60, no. 5, pp. 500–504.
24. Hahm K., Im Y., Lee C., Parks W., Bang Y., Green J., Kim S. Loss of TGF-beta signaling contributes to autoimmune pancreatitis. *J. Clin. Invest.*, 2000, vol. 105, no. 8, pp. 1057–1065.
25. Hasegawa M., Fujimoto M., Takehara K., Sato S. Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J. Dermatol. Sci.*, 2005, vol. 39, no. 1, pp. 1–7.
26. Kaiser L., Fritz R., Straus S., Gubareva L., Hayden F. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J. Med. Virol.*, 2001, vol. 64, no. 3, pp. 262–268.
27. Kajon A., Gigliotti A., Harrod K. Acute inflammatory response and remodeling of airway epithelium after subspecies B1 human adenovirus infection of the mouse lower respiratory tract. *J. Med. Virol.*, 2003, vol. 71, no. 2, pp. 233–244.
28. Kaveri S.V. Intravenous immunoglobulin: exploiting the potential of natural antibodies. *Autoimmun Rev.*, 2012, vol. 11, no. 11, pp. 792–794.
29. Kerr J., Barah F., Matthey D., Laing I., Hopkins S., Hutchinson I., Tyrrell D. Circulating tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *J. Gen. Virol.*, 2001, vol. 82, pt. 12, pp. 3011–3019.
30. Kim J. Identification of a human monoclonal natural IgM antibody that recognizes early apoptotic cells and promotes phagocytosis. *Hybridoma (Larchmt)*, 2010, vol. 29, no. 4, pp. 275–281.
31. Kobayashi N., Bagheri N., Nedrud J., Strieter R., Tomino Y., Lamm M., Emancipator S. Differential effects of Sendai virus infection on mediator synthesis by mesangial cells from two mouse strains. *Kidney Int.*, 2003, vol. 64, no. 5, pp. 1675–1684.
32. Korganow A.S., Ji H., Mangialaio S., Duchatelle V., Pelanda R., Martin T., Degott C., Kikutani H., Rajewsky K., Pasquali J.L., Benoist C., Mathis D. From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins. *Immunity*, 1999, vol. 10, no. 4, pp. 451–461.
33. Krebs P., Kurrer M.O., Kremer M., De Giuli R., Sonderegger I., Henke A., Maier R., Ludewig B. Molecular mapping of autoimmune B cell responses in experimental myocarditis. *J. Autoimmun.*, 2007, vol. 28, no. 4, pp. 224–233.
34. Lacroix-Desmazes S., Moreau A., Sooryanarayana, Bonnemain C., Stieltjes N., Pashov A., Sultan Y., Hoebeke J., Kazatchkine M.D., Kaveri S.V. Catalytic activity of antibodies against factor VIII in patients with hemophilia A. *Nat. Med.*, 1999, vol. 5, no. 9, pp. 1044–1047.
35. Lasky T., Terracciano G.J., Magder L., Koski C.L., Ballesteros M., Nash D., Clark S., Haber P., Stolley P.D., Schonberger L.B., Chen R.T. The Guillain–Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N. Engl. J. Med.*, 1998, vol. 339, no. 25, pp. 1797–1802.
36. Lawson C. Evidence for mimicry by viral antigens in animal models of autoimmune disease including myocarditis. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2000, vol. 57, no. 4, pp. 552–560.
37. Li Z., Nardi M.A., Karpatkin S. Role of molecular mimicry to HIV-1 peptides in HIV-1-related immunologic thrombocytopenia. *Blood*, 2005, vol. 106, no. 2, pp. 572–576.
38. Liang B., Gardner D., Griswold D., Bugelski P., Song X. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody inhibits autoimmune responses in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Immunology*, 2006, vol. 119, no. 3, pp. 296–305.
39. Liu K., Iyoda T., Saternus M., Kimura Y., Inaba K., Steinman R.M. Immune tolerance after delivery of dying cells to dendritic cells in situ. *J. Exp. Med.*, 2002, vol. 196, no. 8, pp. 1091–1097.
40. Mackay F., Silveira P.A., Brink R. B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signaling. *Curr. Opin. Immunol.*, 2007, vol. 19, no. 3, pp. 327–336.
41. Martin D.A., Elkon K.B. Autoantibodies make a U-turn: the toll hypothesis for autoantibody specificity. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 202, no. 11, pp. 1465–1469.
42. McNamara P., Flanagan B., Selby A., Hart C., Smyth R. Pro- and anti-inflammatory responses in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur. Respir. J.*, 2004, vol. 23, no. 1, pp. 106–112.
43. Meite M., Leonard S., Idrissi M., Izui S., Masson P., Coutelier J. Exacerbation of autoantibody-mediated hemolytic anemia by viral infection. *J. Virol.*, 2000, vol. 74, no. 13, pp. 6045–6049.
44. Mevorach D., Zhou J.L., Song X., Elkon K.B. Systemic exposure to irradiated apoptotic cells induces autoantibody production. *J. Exp. Med.*, 1998, vol. 188, no. 2, pp. 387–392.

45. Moisini I., Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, vol. 158, no. 2, pp. 155–163.
46. Murawski M.R., Bowen G.N., Cerny A.M., Anderson L.J., Haynes L.M., Tripp R.A., Kurt-Jones E.A., Finberg R.W. Respiratory syncytial virus activates innate immunity through Toll-like receptor 2. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, no. 3, pp. 1492–1500.
47. Nachamkin I., Shadomy S.V., Moran A.P., Cox N., Fitzgerald C., Ung H., Corcoran A.T., Iskander J.K., Schonberger L.B., Chen R.T. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 198, no. 2, pp. 226–233.
48. Orbach H., Agmon-Levin N., Zandman-Goddard G. Vaccines and autoimmune diseases of the adult. *Discov. Med.*, 2010, vol. 9, no. 45, pp. 90–97.
49. Paolieri F., Salmaso C., Battifora M., Montagna P., Pesce G., Bagnasco M., Richiusa P., Galluzzo A., Giordano C. Possible pathogenetic relevance of interleukin-1 beta in «destructive» organ-specific autoimmune disease (Hashimoto's thyroiditis). *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1999, vol. 876, pp. 221–228.
50. Pashov A., Kenderov A., Kyurkchiev S., Kehayov I., Hristova S., Lacroix-Desmazes S., Giltiy N., Varamballi S., Kazatchkine M., Kaveri S. Autoantibodies to heat shock protein 90 in the human natural antibody repertoire. *Internat. Immunol.*, 2002, vol. 14, no. 5, pp. 453–461.
51. Portocala R., Spyrou N., Lambropoulou V., Pateraki E. The presence of both antiviral and antiself antibodies in sera from patients with adenovirus and influenza B. *Virologie*, 1988, vol. 39, no. 3, pp. 207–216.
52. Reed J.L., Welliver T.P., Sims G.P., McKinney L., Velozo L., Avendano L., Hintz K., Luma J., Coyle A.J., Welliver R.C. Innate immune signals modulate antiviral and polyreactive antibody responses during severe respiratory syncytial virus infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, vol. 199, no. 8, pp. 1128–1138.
53. Richer M.J., Fang D., Shanina I., Horwitz M.S. Toll-like receptor 4-induced cytokine production circumvents protection conferred by TGF-beta in coxsackievirus-mediated autoimmune myocarditis. *Clin. Immunol.*, 2006, vol. 121, no. 3, pp. 339–349.
54. Saha S., Tieng A., Pepeljugoski K.P., Zandman-Goddard G., Peeva E. Prolactin, systemic lupus erythematosus, and autoreactive B cells: lessons learnt from murine models. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2011, vol. 40, no. 1, pp. 8–15.
55. Roosnek E., Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen-antibody complexes by rheumatoid factor B cells. *J. Exp. Med.*, 1991, vol. 173, no. 2, pp. 487–489.
56. Salonen E.M., Vaheri A., Suni J., Wager O. Rheumatoid factor in acute viral infections: interference with determination of IgM, IgG, and IgA antibodies in an enzyme immunoassay. *J. Infect. Dis.*, 1980, vol. 142, no. 2, pp. 250–255.
57. Sané F., Moumna I., Hober D. Group B coxsackieviruses and autoimmunity: focus on type 1 diabetes. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 7, no. 3, pp. 357–366.
58. Sangster M., Topham D., D'Costa S., Cardin R., Marion T., Myers L., Doherty P. Analysis of the virus-specific and nonspecific B cell response to a persistent B-lymphotropic gammaherpesvirus. *J. Immunol.*, 2000, vol. 164, no. 4, pp. 1820–1828.
59. Tzang B.S., Lee Y.J., Yang T.P., Tsay G.J., Shi J.Y., Tsai C.C., Hsu T.C. Induction of antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome-like autoimmunity in naive mice with antibody against human parvovirus B19 VP1 unique region protein. *Clin. Chim. Acta*, 2007, vol. 382, no. 1–2, pp. 31–36.
60. Ulvestad E., Kanestrøm A., Tengné P., Gjerde S., Sundal J., Haga H.J. Anti-cardiolipin autoantibodies and pulmonary embolism. A case for a common cause. *Scand. J. Rheumatol.*, 2000, vol. 29, no. 5, pp. 330–333.
61. Utz P.J., Anderson P. Posttranslational protein modifications, apoptosis, and the bypass of tolerance to autoantigens. *Arthritis Rheum.*, 1998, vol. 41, no. 7, pp. 1152–1160.
62. Zhang M., Carroll M.C. Natural IgM-mediated innate autoimmunity: a new target for early intervention of ischemia-reperfusion injury. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2007, vol. 7, no. 10, pp. 1575–1582.
63. Zhen Q., Xie Ch., Wu T., Mackay M., Aranow C., Putterman C., Mohan Ch. Identification of autoantibody clusters that best predict lupus disease activity using glomerular proteome arrays. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, no. 12, pp. 3428–3439.
64. Zhou Z.H., Tzioufas A.G., Notkins A.L. Properties and function of polyreactive antibodies and polyreactive antigen-binding B cells. *J. Autoimmun.*, 2007, vol. 29, no. 4, pp. 219–228.

Received 12.08.2013

Revision received 13.08.2013

Accepted 16.08.2013