

СЕЛЕКЦИЯ КЛЕТОК В ТИМУСЕ И ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ КЛЕТОК НА ПЕРИФЕРИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССАХ

В.А. Козлов^{1,2}

¹ ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия

² ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Несомненно, что взаимодействия между инфекционными агентами и макроорганизмом носят сложный, до конца еще не изученный характер. Это в первую очередь касается механизмов хронизации инфекционного процесса. Острая инфекция протекает с характеристиками первичного иммунного ответа с проявлением всех его классических фаз, каждая из которых проявляется в виде стадий клинической картины данной конкретной инфекции, со спецификой начала заболевания и последующего выздоровления. Весь процесс формирования иммунного ответа к инфекционному агенту протекает в периферических лимфоидных органах и тканях иммунной системы. В отношении участия иммунной системы в инфекционном процессе, ее роли в данном процессе, остаются, по-видимому, два основных нерешенных вопроса. Каковы механизмы гибели организма в случае острого инфекционного процесса? В чем здесь «вина» иммунной системы? В ее неполноценности или в резком подавлении ее функций, индуцированном агентом, когда она «не успевает» сформировать достаточной силы иммунный ответ? Пока ответа, очевидно, нет. Второй вопрос касается механизмов хронизации инфекционного процесса, хронического течения заболевания. Полученные литературные данные свидетельствуют об интимнейшем вовлечении в инфекционный процесс центрального органа иммунной системы — тимуса, главная функция которого заключается в формировании в организме центральной иммунной толерантности к собственным антигенам, которая осуществляется с помощью процессов позитивной и негативной селекции Т-клеток. Оказалось, что при ряде изученных инфекций под влиянием инфекционного агента, проникшего в тимус, происходят нарушения этих интимных процессов, которые реализуются формированием частичной толерантности к возбудителю и аутоиммунной реактивности. И эти процессы еще усугубляются гомеостатической пролиферацией, в индукции которой также принимает участие инфекционный агент. В обоих случаях это обуславливает снижение выраженности иммунного ответа к данному возбудителю, отягощенного появлением аутоиммунных реакций.

Ключевые слова: инфекция, микроорганизм, позитивная селекция Т-клеток в тимусе, негативная селекция Т-клеток в тимусе, гомеостатическая пролиферация, толерантность, аутоиммунитет.

Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14,
ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии.
Тел.: 8 (383) 222-66-27. Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Contacts:

Vladimir A. Kozlov
630099, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrincevskaya str., 14,
Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology.
Phone: +7 (383) 222-66-27. Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Библиографическое описание:

Козлов В.А. Селекция клеток в тимусе и гомеостатическая пролиферация клеток на периферии при инфекционных процессах // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 629–638. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-629-638

Citation:

Kozlov V.A. T cell thymic selection and peripheral homeostatic proliferation in infectious diseases // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 629–638. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-629-638

T CELL THYMIC SELECTION AND PERIPHERAL HOMEOSTATIC PROLIFERATION IN INFECTIOUS DISEASES

Kozlov V.A.^{a,b}

^a Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. There is no doubt that infectious agents and host undergo multilayered yet not fully understood interactions. This is primarily due to at least mechanisms resulting in chronic course of infectious process. Acute infection proceeds in parallel with primary immune response and its typical phases, each of which manifests as certain stage in clinical picture featured with disease onset and subsequent recovery. A whole process of immune response developing against infectious agent occurs in peripheral lymphoid organs and immune tissues. With regard to the role of immune system in infectious process, two main outstanding issues still remain unanswered: 1) what are the mechanisms of host death in the case of acute infectious process? 2) what is a “fault” of immune system in it? In its inferiority or in abruptly suppressed functions induced by infectious agent, when it “does not have time” to mount an immune response of sufficient power? So far, no answer is still found yet. The second question concerns mechanisms of converting to chronic course of infectious process. The obtained available in publications evidence about an intimately involved thymus as the central immune organ in infectious process of, the main function of which is to ensure developing central immune tolerance to self-antigens accomplished via T-cell positive and negative selection. It turned out that in case of some examined infections due to pathogens, which entered the thymus, such intimate events such as partial tolerance to pathogens and autoimmune reactivity are altered. Moreover, these processes are further aggravated by homeostatic proliferation, which is also induced by an infectious agent. In both cases, it accounts for decreased magnitude of immune response against a certain pathogen, burdened by emergence of autoimmune reactions.

Key words: infection, microorganism, T cell thymic positive and negative selection, homeostatic proliferation, tolerance, autoimmunity.

С точки зрения классической иммунологии острый инфекционный процесс это простой, классический первичный иммунный ответ на «инфекционный» антиген со всеми его, опять же классическими, фазами развития: индуктивной, фазой экспоненциального роста, фазой плато с переходом в фазу регрессии, снижения величины ответа практически до нуля с одновременным формированием популяции клеток памяти. Нами была выделена еще одна фаза перед индуктивной, обозначенная как директивная фаза. Необходимость такого выделения была продиктована полученными данными о том, что в первые часы после встречи с антигеном в иммунной системе происходят те морфофункциональные события, которые директивно и будут определять величину будущего иммунного ответа.

В случае повторной встречи макроорганизма с этим же антигеном иммунная система формирует классический вторичный иммунный ответ со всеми его фазами развития и характеристиками. Примером такого вторичного иммунного ответа является специфический ответ вакцинированного макроорганизма на инфекцию в случае повторной встречи с тем же вирусным или бактериальным антигеном.

Это если случай классический. К сожалению, довольно часто острая инфекция заканчивается переходом в хроническое течение. Почему? В принципе, на этот вопрос ответ может быть только один — виновата иммунная система, которая не смогла эффективно справиться

с «наплывом» антигенного материала и выжившие микроорганизмы (вирусы, бактерии и др.) формируют патологическое состояние в макроорганизме, специфическое для данного, конкретного возбудителя. Тогда возникает следующий вопрос: каковы механизмы снижения функциональной активности иммунной системы до иммунодефицитного состояния, которое и обуславливает хронизацию инфекционного процесса?

Учитывая морфофункциональное разделение иммунной системы в организме на центральные (тимус и костный мозг) и периферические (селезенка, лимфатические узлы, Пейеровы бляшки и др.) органы, следует разделить и механизмы формирования иммунодефицитного состояния на центральные и периферические. Что касается последних, то они достаточно подробно изучены и описаны. Это подразумевает участие в иммуносупрессивных механизмах различного рода регуляторных клеток с функцией подавления активности иммунокомпетентных клеток эффекторов. Таких клеток описано уже более 20 видов. В первую очередь это касается регуляторных клеток Treg, Tr1, Th3. Активно задействованы в супрессорных механизмах при различных патологиях клетки-супрессоры миелоидного происхождения, Vreg, макрофаги, дендритные клетки (ДК), стволовые мезенхимальные клетки, эритробласты. Имеющиеся данные о ведущей роли в патогенезе самых различных заболеваний (рак, атеросклероз, аутоиммунные

и аллергические заболевания, хронические инфекции) нарушений нормального функционирования иммунной системы позволяют говорить о, возможно, главном вкладе в эти механизмы изменений в согласованном действии гомеостатической системы иммуносупрессорных клеток. Описана их повышенная активность при опухолевых процессах и хронических инфекциях, но активность их снижена при атеросклерозе, аутоиммунных и аллергических заболеваниях [1, 3, 4, 5]. Важно подчеркнуть, что при многих хронических инфекциях определяется численное увеличение и повышение супрессорной активности тех же Treg, что, несомненно, является важнейшим фактором формирования хронизации процесса [2]. Возвращаясь к началу статьи, можно сказать, что клетки-супрессоры подавляют первичный или вторичный иммунный ответы, скорее всего, действуя в процессе индуктивной их фазы.

Сказанное выше относится к периферии иммунной системы, где протекает иммунный ответ к антигену от начала и до конца: от индукции ответа до появления иммунокомпетентных клеток-эффекторов. Но вопрос-то, касающийся функции тех же Treg при инфекционном процессе остается открытым. С одной стороны, активность Treg при инфекции необходима для подавления воспалительного процесса, который является патогенетическим сопровождением любой инфекции. Это позитивная роль Treg в данных условиях. Но вот если супрессорная активность регуляторных клеток выходит за рамки необходимого уровня, то начинает проявляться ингибирующее действие Treg на активность иммунокомпетентных клеток-эффекторов, отвечающих за полноценный иммунный ответ к инфекционному агенту [13, 31, 38].

Тогда и переходит острая фаза инфекционного процесса в хроническую со всеми вытекающими отсюда патогенетическими и терапевтическими последствиями. Описаны две основные субпопуляции клеток Treg. Одна из них возникает в тимусе (Foxp3⁺ Treg тимусного происхождения, или tTreg) из клеток, проходящих негативный отбор с высоким родством TCR к аутоантигенам и часть из них подвергается делеции, а часть дифференцируется в Treg. Механизмы этих выборочных, судьбоносных для клеток процессов пока еще не достаточно изучены. Вторая субпопуляция индуцируется (Foxp3⁺ Treg периферийного происхождения, или pTreg) на «иммунной» периферии из наивных CD4⁺Foxp3⁻ клеток с помощью различных механизмов [30].

Следовательно, что касается «иммунной» периферии, где формируется иммунный от-

вет к инфекционному началу, то выхода из начала инфекции может быть три: оптимальный иммунный ответ — выздоровление; субоптимальный — хронизация заболевания; слабый или отсутствие иммунного реагирования — гибель организма. В последнем случае к гибели организма может приводить (или приводит) гиперфункция клеток-супрессоров, обуславливающая полное подавление активности иммунокомпетентных клеток-эффекторов, отвечающих за формирование иммунитета. Вполне вероятно, что за состояние гиперсупрессии в организме при инфекциях могут отвечать сами возбудители: вирусы, бактерии и др. Имеются данные, что многие бактерии либо продуцируют вещества с иммуносупрессорной активностью, либо содержат субстанции в своей белковой оболочке, которые и могут формировать иммуносупрессивную обстановку в организме еще во время директивной фазы иммунного ответа за счет индукции активности клеток-супрессоров [6, 21, 35].

Процессы селекции Т-клеток в тимусе как основа формирования толерантности к аутоантигенам

Но только ли периферия отвечает за слабый иммунный ответ к той или иной инфекции? Все больше накапливается данных, что тимус, как центральный орган иммунной системы, по-видимому, вносит существенный вклад в процесс хронизации инфекционного заболевания. В настоящее время известно, что процессы дифференцировки Т-клеток в тимусе подразделяются на две стадии, связанные с позитивной селекцией тимоцитов, когда отбираются и остаются живыми только CD4⁻CD8⁻ клетки с TCR, распознающими аутоантигены, презентированными кортикальными эпителиальными клетками тимуса. Остальные клетки подвергаются делеции и погибают. В корковом веществе тимуса CD4⁺CD8⁻ клетки дифференцируются в CD4⁺CD8⁺, а затем в мозговом веществе последние дифференцируются в CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, мигрирующие на периферию. Но перед этим в тимусе они проходят стадию негативной селекции, когда отбираются клетки, экспрессирующие TCR с незначительной аффинностью к аутоантигенам, а клетки с высокой степенью аффинности либо гибнут, либо дифференцируются в Treg [37]. В принципе, в мозговом веществе тимуса формируются основные механизмы центральной иммунной толерантности, когда гибнут клетки с потенциальной аутоагрессивностью и одновременно возникают регуляторные клетки с функцией подавления активности этих аутоагрессивных,

эффекторных лимфоцитов с потенциальной способностью к индукции аутоиммунной патологии.

Для предотвращения возможности индуцировать аутоиммунные реакции два гена — *Aire* и *Fezf2*, экспрессированные в эпителиальных клетках тимуса, отвечают одновременно и за гибель клеток с высокой аффинностью TCR к аутоантигенам, и за отбор Т-клеток со слабой аффинностью их рецепторов к аутоантигенам. Именно эти клетки и мигрируют из тимуса на периферию и отбирают эпитопы аутоантигенов для презентации Т-клеткам в тимусе [37]. Но что интересно: тот же *Aire* ген принимает участие в процессах дифференцировки в тимусе Treg из наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [30]. Не является ли это страховочным процессом возможной миграции на периферию клеток с высокоаффинным Т-клеточным рецептором?

По всей вероятности, в норме мигрируют из тимуса только клетки однопозитивные, то есть CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки. Дважды позитивные тимоциты в тимусе дифференцируются, и они не должны и не мигрируют на периферию. Это в норме. А при патологии? Хотя у новорожденных мышей определяются дважды позитивные Т-клетки на периферии, но авторы предполагают возможность вмешательства в этот процесс каких-либо событий, обуславливающих развитие впоследствии аутоиммунной патологии у таких животных [7].

Очевидно, что при различного рода инфекциях в тимусе происходят изменения, обуславливающие нарушения в процессах созревания и миграции тимоцитов, изменения в процессе формирования иммунной толерантности. Имеются данные об атрофии тимуса при инфекциях, обусловленных *Human immunodeficiency virus*, *Simian immunodeficiency virus*, *Influenza virus*, *Lymphocytic choriomeningitis virus*, *Human cytomegalovirus*, *Measles virus*, *Salmonella enterica*, *Toxoplasma gondii* и многих других. Показано, что размеры атрофии тимуса коррелируют с вирулентностью возбудителя [28]. Следует подчеркнуть, что инфекция влияет на тимус двумя путями: локальным и системным. Под локальным путем подразумевается прямое инфицирование тимуса микроорганизмами. Системный путь отражает результаты действия инфекции на организм вне тимуса совместно с глюкокортикоидами и другими провоспалительными молекулами, попавшими в кровь. Описано появление на периферии CD4⁺CD8⁺ Т-клеток при инфекциях, вызванных *P. berghei*, HIV, вирусами гепатитов В и С (HBV и HCV) [26, 39]. Было обнаружено, что у мышей, инфицированных *Trypanosoma cruzi* (возбудитель болезни Шагаса у человека, известной под названием «американский трипаносомоз»), на периферии реги-

стрируется наличие незрелых, дважды позитивных CD4⁺CD8⁺ Т-клеток. Предполагается, что за этот феномен, на фоне атрофии тимуса и снижения продукции гормона тимулина, отвечают механизмы увеличения содержания фибронектина, ламинина и хемокинов CXCL12, CCL4 во внеклеточном матриксе тимуса с одновременным увеличением экспрессии на тимоцитах рецепторов к хемокинам CXCR4 и CCR5, к фибронектину и ламинину, таких как VLA-4, VLA-5, VLA-6, где особое значение имеет увеличение экспрессии VLA-4. Кооперация этих тимоцитов с измененным матриксом и является причиной повышенной миграции незрелых клеток из органа. Очевидно, стимулирующее влияние фибронектина на миграцию клеток усиливается цитокином TNF α , уровень которого в тимусе повышен при данной инфекции у мышей [29]. На один из механизмов повышенной миграции незрелых тимоцитов из тимуса претендует повышение продукции галектина-3 стромальными клетками и увеличение его экспрессии на тимоцитах. Известно, что галектины из семейства белков, связывающих β -галактозиды, модулируют такие процессы, как адгезия клеток, миграция, пролиферация и апоптоз. Показана четкая связь между увеличением содержания галектина-3 в корковом и мозговом веществе тимуса и миграцией из тимуса незрелых CD4⁺CD8⁺ Т-клеток на периферию [34]. По-видимому, инфекция в данном случае обуславливает также нарушение механизмов индукции толерантности к аутоантигенам. Об этом свидетельствует развитие аутоиммунного миокардита у животных [9, 22, 32], возможно, за счет «не презентации» соответствующих аутоантигенов в тимусе и миграции на периферию Т-клеток с аутоагрессией против антигенов сердца. Что касается CD4⁺CD8⁺ Т-клеток, мигрировавших из тимуса при данной инфекции (клетки-«мигранты»), то оказалось, что они на периферии приобретают характеристики эффекторных клеток, экспрессируют мРНК IFN γ , обладают цитотоксической активностью и, возможно, участвуют в развитии аутоиммунного миокардита [25].

Вполне вероятно, что феномен развития аутоиммунной патологии при данной инфекции связан с изменениями в характеристиках популяции Treg как в тимусе (tTreg), так и на периферии (pTreg). Отмечается снижение содержания обеих субпопуляций регуляторных клеток на фоне увеличенной доли tTreg в тимусе среди CD4⁺ Т-клеток [14]. Предполагается, что, по сравнению с наивными Т-клетками, tTreg менее чувствительны к изменению условий в тимусе, обуславливающих увеличение миграции тимоцитов на периферию при данной инфекции. Интересно, что атрофия тимуса,

появление на периферии незрелых CD4⁺CD8⁺ Т-клеток-«мигрантов» из тимуса, снижение активности супрессорного звена Т-клеток протекает на фоне подавления выхода из костного мозга предшественников Т-клеток [33]. Следует предположить, что эти данные могут свидетельствовать о дополнительном механизме нарушений функциональной активности тимуса, индуцированном инфекцией. Помимо негативного участия Treg в индукции аутоиммунного процесса при данной инфекции, именно снижение активности клеток-супрессоров лежит в основе хронизации инфекции в силу нехватки супрессоров для подавления воспалительного процесса.

По-видимому, два основных вывода следуют из представленных данных. Инфекционные агенты влияют на функцию тимуса, стимулируя миграцию на периферию незрелых тимоцитов и ингибируя миграцию в тимус предшественников Т-клеток из костного мозга на фоне изменения формирования популяции Treg в тимусе. При этом в тимусе нарушаются механизмы формирования центральной толерантности и на периферию мигрируют Т-клетки с определенной, повышенной степенью аутоагрессивности, не прошедшие процесс негативной селекции. Последние становятся потенциальной основой индукции аутоиммунной патологии при различных инфекциях. При этом страдает так же процесс дифференцировки Treg в тимусе. Кроме этого механизма, инфекция может индуцировать развитие аутоиммунных реакций и другим путем: за счет наличия молекулярной мимикрии между эпитопами возбудителя и тканевых антигенов, а первый стимулирует не только специфические Т-клетки, но и клетки-«мигранты» из тимуса с низким уровнем аффинности Т-клеточного рецептора, которые в норме не реагируют на аутоантигены, но начинают реагировать после стимуляции патогеном [11].

Процессы формирования центральной, «инфекционной» толерантности в тимусе, индуцированные внедрившимся патогеном

Помимо механизмов подавления иммунного ответа к инфекционным агентам на периферии иммунной системы с помощью популяции супрессорных Treg, накапливаются данные об участии тимуса в этих механизмах. Обнаружено, что многие вирусы, бактерии, грибки, паразиты проникают в тимус и вызывают изменения функциональной активности тимуса. Важнейшим фактором является то, что в тимусе формируются механизмы централь-

ной, патоген-специфической Т-клеточной толерантности, также приводящие к снижению иммунного ответа.

Было показано, что у мышей, инфицированных бактериями *Mycobacterium avium*, Т-клетки не способны формировать эффективный иммунный ответ к микроорганизмам на периферии, хотя при этом они сохраняли нормальный иммунный ответ к другим антигенам. В тимусе инфицированных животных микобактерии определялись в дендритных клетках мозгового вещества и кортико-медуллярной области, отвечающих за клональную делецию Т-клеток. Делается предположение, что в данных условиях формируется толерантность по центральному типу к антигенам микобактерий со значительным снижением на периферии специфической, эффекторной активности Т-клеток-«мигрантов» из тимуса [27]. Заражение мышей MLV в неонатальный период обуславливает инфицирование как тимоцитов, так и тимических стромальных клеток. При этом Т-клетки становятся толерантными к антигенам вируса [19]. Инфицирование *in utero* HBV индуцирует толерантность к вирусу [24], и такие дети становятся хроническими носителями вируса [36]. Скорее всего, толерантность в указанных случаях развивается в результате инфицирования стромальных клеток тимуса [19, 20].

Возможны два пути появления чужеродных антигенов в тимусе. Во-первых, вирусы и бактерии могут оказаться в тимусе, преодолев сосудистый барьер, где они будут фагоцитироваться местными ДК с последующей их презентацией. Во-вторых, Т-клетки с рецепторами для соответствующих эпитопов будут элиминироваться под действием механизмов негативной селекции.

По-видимому, более важным является второй путь доставки в тимус чужеродного антигенного материала. В основе его лежит способность, прежде всего, ДК с фагоцитированным антигеном мигрировать в тимус с последующей презентацией и индукцией негативной селекции. Скорее всего, основным поставщиком являются плазмацитоидные ДК (пДК), которые при внутривенном введении мышам, будучи нагруженными пептидным антигеном, индуцировали в тимусе делецию Т-клеток, экспрессирующих трансгенный Т-клеточный рецептор. За счет этого, как и в случаях с аутоантигенами формируется центральная толерантность к чужеродному антигену [8]. Следует отметить, что до 50% ДК в тимусе являются клетками вентимусного происхождения и попадают в тимус из циркуляции [10]. Показано, что «мигранты»-незрелые пДК являются индукторами функционально активных Treg на периферии. Можно видеть, что пДК двояким образом участвуют в процессе формирования иммунной толерант-

ности к чужеродным антигенам. На периферии они индуцируют супрессорные Treg, а в тимусе они отвечают за создание иммунной толерантности центрального происхождения к одному и тому же антигену. Это очень важно учитывать при возможном терапевтическом, антисупрессорном вмешательстве. Важнейшей характеристикой пДК, мигрирующих в тимус, является экспрессия молекул хемокинового рецептора CCR9 и интегрина $\alpha 4$. Данные молекулы отвечают как за миграцию клеток в тимус, так и за индукцию Treg на периферии. Показано, что стимуляция TLR на ДК продуктами микробного происхождения подавляет экспрессию указанных молекул и, следовательно, ингибирует их миграцию в тимус и снижает их способность индуцировать супрессорные клетки [15, 17]. В принципе, не очень понятна роль данного механизма в развитии инфекционного процесса. Инфекционный агент как бы одновременно индуцирует в макроорганизме механизмы, работающие против него. Очевидно, следует подумать об иной интерпретации данного механизма. Однако, если учесть подавление способности пДК индуцировать Treg в подобных ситуациях, тогда можно «оправдать» данный механизм инфекционного агента, направленный на снижение противовоспалительной активности регуляторных клеток в самом начале взаимодействия микро- и макроорганизма на периферии для успешного развития инфекционного процесса.

Помимо ДК, играющих роль возможных транспортеров антигенов микроорганизмов в тимус, эту функцию могут выполнять и Т-клетки, попадающие в тимус с периферии [16].

Полученные данные свидетельствуют о том, что число Treg-«мигрантов» из тимуса постепенно уменьшается на периферии с увеличением возраста. Это снижение Treg более выражено по сравнению с конвенциональными Т-клетками. Оказалось, что Treg с периферии реэмигрируют в тимус и у мышей, и у человека, где они оказывают негативное влияние на дифференцировку новых Treg в тимусе за счет снижения уровня ИЛ-2, который «реэмигранты» используют для поддержания своей жизнедеятельности в тимусе, который необходим для дифференцировки клеток-аборигенов тимуса. Кстати, в тимусе они находятся достаточно продолжительное время. С возрастом процесс реэмиграции возрастает параллельно со снижением образования новых Treg в тимусе [38]. Можно предположить, что снижение уровня Treg на периферии является одним из механизмов хронизации воспалительного сопровождения инфекционных заболеваний. При этом сам процесс уменьшения содержания Treg на периферии состоит из двух составляющих. С одной

стороны, регистрируется снижение миграции вновь образованных Treg из тимуса. С другой стороны, «реэмигранты» Treg тормозят образование новых регуляторных клеток в тимусе, усугубляя естественное снижение миграции, связанное с возрастными изменениями.

Инфекция как возможный индуктор аутоиммунной патологии

Выше уже говорилось о том, что нарушения процессов миграции из тимуса, индуцированные микроорганизмами *T. cruzi*, являются морфофункциональной основой формирования у мышей аутоиммунного миокардита [28], где атрофия тимуса является одним из важнейших признаков инфицирования тимуса патогеном. Следует напомнить, что атрофия тимуса сопровождает многие инфекции, такие как корь, бешенство, гепатит С, цитомегаловирус, ВИЧ [18] и, как правило, это сопровождается формированием иммунодепрессивного состояния. Не исключено, что при всех этих инфекциях активируются аутоиммунные реакции. По крайней мере, это можно четко видеть на примере участия вируса Коксаки В4 в патогенезе диабета I типа. Показано, что вирус проникает в клетки и вызывает повреждение и гибель α - и β -клеток островков поджелудочной железы. Из погибших клеток высвобождаются аутоантигены, на которые реагируют Т-клетки эффекторы на периферии, так как они (аутоантигены) были слабо представлены в тимусе (например, Igf2 — инсулин-родственный пептид) и соответствующие клетки не были деплецированы в тимусе, к ним формировалась только слабовыраженная толерантность. К тому же, в результате проникновения вируса в тимус развивалась толерантность уже к самому вирусу на фоне снижения активности Treg, уменьшения содержания в тимусе $CD4^+CD8^+$, возможно с усилением их миграции на периферию. Индукция толерантности к вирусу, в свою очередь, обуславливает уменьшение выраженности иммунного ответа к вирусу на периферии с повышением цитопатической активности вируса в отношении клеток поджелудочной железы [23]. Круг замкнулся: вирус вызывает гибель клеток поджелудочной железы; начинается формирование аутоиммунного ответа на эти аутоантигены; вирус, попадая в тимус, индуцирует состояние толерантности к нему; снижается иммунный ответ к вирусу; усиливается гибель клеток поджелудочной железы; возрастает интенсивность аутоиммунной реакции на аутоантигены. Клетки-мишени поджелудочной железы попадают под двойной «обстрел»: на них действуют и вирус, и аутоагрессивные Т-лимфоциты. Следует подумать

о том, как терапевтическим образом разорвать порочный круг, индуцированный в данном случае вирусом Коксаки В4, чтобы избавиться от этого достаточно грозного заболевания с помощью комплексного воздействия на иммунную систему.

Гомеостатическая пролиферация и инфекция

Не секрет, что многие и многие вирусные и бактериальные инфекции вызывают лимфопению. Причем лимфопению двоякую: как на периферии (тотальная лимфопения), и, если так можно выразиться, в тимусе (тимусная лимфопения). Смысл разделения на эти два вида состоит в том, что механизмы клеточной реконституции будут, по-видимому, различаться между собой. Восстановление клеточности в тимусе, очевидно, пойдет тремя путями: за счет клеток — предшественников тимоцитов, сохранившихся в тимусе после индукции атрофии; за счет усиленной миграции в тимус клеток-предшественников из костного мозга; и, наконец, нельзя исключить возможность реэмиграции в тимус наивных Т-клеток и клеток памяти из периферии. В то же время на периферии восстановление клеточности Т-лимфоцитов, по-видимому, в большей степени будет связано с интенсивностью процесса гомеостатической пролиферации среди Т-лимфоцитов в периферических лимфоидных органах; в зависимости от выраженности атрофии в той или иной степени восстановление будет связано с миграцией клеток из тимуса; и уж совсем исключается восстановление Т-лимфоцитов на периферии за счет предшественников — «мигрантов» из костного мозга, для которых необходимо тимусное микроокружение для возможности дифференцироваться в Т-клетки.

Так что же это такое — процесс восстановления численности Т-клеток при тотальной лимфопении, обозначенный как гомеостатическая пролиферация (ГомПро)? Считается, что ГомПро (homeostatic proliferation) или гомеостатическая периферическая экспансия (homeostatic peripheral expansion) обозначает процесс драматического митотического увеличения зрелых Т-клеток в условиях лимфопении, который у лиц с лимфопенией приводит к значительному росту численности клеток и обуславливает конверсию наивных Т-клеток в Т-клетки памяти. Процесс ГомПро отличается от процесса гомеостатической цикличности (homeostatic cycling) — обновления (реорганизации) наивных Т-клеток или Т-клеток памяти. Данный процесс протекает на периферии при полной насыщенности лимфоидных органов

лимфоцитами. При этом общее количество клеток не увеличивается, и не изменяются фенотипические соотношения наивных и Т-клеток памяти ни в органах, ни в циркуляции [1]. Среди процессов, которые могут вызывать лимфопению с последующей индукцией ГомПро, можно выделить следующие: неонатальная тимэктомия; адаптивный перенос лимфоцитов мышам и человеку, или сублетально облученным, или обработанным цитостатиками; вирусные и бактериальные инфекции; облучение и химиотерапия; токсические воздействия; хронический прием алкоголя; стрессовые факторы; финальная стадия иммунного ответа, когда в течение короткого периода времени гибнет через апоптоз значительное количество эффекторных Т-клеток [2].

Следует понимать, процесс ГомПро и обозначен как гомеостатический, ибо он отвечает за поддержку пула периферических Т-клеток на постоянном уровне, который устанавливается в молодом возрасте, несмотря на временно возникшую лимфопению под действием факторов внутреннего и внешнего происхождения. Важным моментом является и тот факт, что ГомПро является поликлональным процессом и протекает в отсутствие антигенного воздействия извне, в окружение клеточных элементов, презентующих пептиды эндогенного происхождения [2].

Учитывая последние данные необходимо подчеркнуть, что любая инфекция (вирусная или бактериальная), которая сопровождает жизнь каждого человека в течение онтогенеза и которая обуславливает появление лимфопении, будет заканчиваться процессом гомеостатической пролиферации с той или иной интенсивностью. Более того, по-видимому, любая вакцинация, индуцирующая полноразмерный иммунный ответ, также будет реализовываться через процесс ГомПро.

Сама по себе лимфопения, индуцированная инфекцией, является условием повышения пролиферации аутоагрессивных Т-клеток, активность которых, например, реализуется при переносе лимфопеническим мышам-реципиентам, но не нормальным животным. Интересным и, по-видимому, весьма важным, является тот факт, что экспансия тех же CD4⁺ Т-клеток в условиях лимфопении инициируется пептидами, аналогичными тем, которые индуцируют их позитивную селекцию в тимусе, в результате чего на периферии, в условиях лимфопении, пролиферируют только те Т-клетки, которые узнают собственные антигенные молекулы [12]. С одной стороны, в процессе позитивной селекции в тимусе аутопептиды обуславливают гибель клеток, которые их не узнают. С другой стороны, на периферии

эти же пептиды стимулируют пролиферацию Т-клеток. Можно с осторожностью утверждать, что активнее будут пролиферировать те Т-клетки, аффинность рецепторов у которых относительно выше, чем у других, и именно они и будут более вероятными кандидатами на роль индукторов аутоиммунной патологии. И в первую очередь это будет касаться инфекций. Выше уже говорилось о ряде нарушений в самом тимусе, в процессах миграции Т-клеток из тимуса, индуцированных вирусными и бактериальными инфекциями. Несомненно, что эти нарушения будут вносить весомый вклад в аутоиммунное сопровождение инфекционно-го процесса.

По всей вероятности можно предположить следующее. Учитывая данные о вмешательстве инфекционных агентов в процесс негативной селекции в тимусе, в результате которой формируется состояние, очевидно, частичной толерантности к антигенам возбудителя при участии генов «аутоиммунных регуляторов» *Aire* и *Fezf2*, следует думать и том, что и на периферии, где эти гены также функционируют, инфекционные агенты могут также вмешиваться в процесс селекции, усугубляя выраженность толерантности, индуцированную в тимусе. Если это так, то, несомненно, это вносит лепту в хронизацию инфекционного процесса, в формирование вторичного иммунодефицитного состояния.

По-видимому, одним из главных выводов влияния любой инфекции на процесс, происходящий в тимусе и на периферии среди Т-лимфоцитов, будет следующий: «тимусная

лимфопения» будет способствовать формированию неполной, частичной толерантности к возбудителям, возможно не ко всем, а только к проникающим в тимус, что будет заканчиваться снижением интенсивности специфического иммунного ответа к возбудителю и формированием хронизации процесса, вторичного иммунодефицитного состояния. Кроме того, вызванные инфекционным патогеном нарушения морфофункциональных характеристик тимуса будут способствовать индукции системной аутоиммунной патологии. В свою очередь, «тотальная лимфопения» на периферии, в конце концов, будет заканчиваться увеличением олигоклональности в популяции наивных Т-лимфоцитов, на базе чего постепенно формируется иммунодефицитное состояние в отношении тех же опухолевых антигенов, а в самом процессе гомеостатической пролиферации будут все больше и больше накапливаться клетки с агрессивной направленностью против собственных антигенов, что также будет способствовать возникновению аутоиммунной патологии.

В конце концов, почему бы не предположить, что в основе аутоиммунных и онкологических заболеваний лежат инфекции, в течение жизни не раз поражавшие пациентов, которые индуцировали комплексные изменения в тимусе, но реализация этих изменений в индукцию той или иной патологии начинается у разных пациентов в различное время, в зависимости от влияния внешних условий?

Если это так, то роль инфекций в жизни человека значительно усложняется и возрастает.

Список литературы/References

1. Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация как основа неизбежного формирования тотального иммунодефицита // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 5. С. 403–408. [Kozlov V.A. Homeostatic proliferation as a basis for the inevitable formation of total immunodeficiency. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russian)*, 2014, vol. 16, no. 5, pp. 403–408. doi: 10.15789/1563-0625-2014-5-403-408 (In Russ.)]
2. Козлов В.А. Директивная фаза иммунного ответа в проблеме регуляции // Методологические аспекты современной иммунологии. Новосибирск: Наука, 1991. С. 45–51. [Kozlov V.A. Directive phase of the immune response in the problem of regulation. *Novosibirsk: Nauka*, 1991, pp. 45–51. (In Russ.)]
3. Козлов В.А. Клетки-супрессоры — основа иммунопатогенеза атеросклероза // Атеросклероз. 2015. Т. 11, № 2. С. 37–42. [Kozlov V.A. The suppressor cells — the basis of immunopathogenesis of atherosclerosis. *Ateroskleroz = Atherosclerosis*, 2015, vol. 11, no. 2, pp. 37–42. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-7-14 (In Russ.)]
4. Козлов В.А. Клетки-супрессоры — основа иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 1. С. 7–15. Kozlov V.A. Suppressor cells — the basis of immunopathogenesis autoimmune diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 7–15. doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-7-14 (In Russ.)]
5. Козлов В.А. Клетки-супрессоры — основа иммунопатогенеза онкозаболеваний // Вопросы онкологии. 2016. № 3. С. 390–396. [Kozlov V.A. Suppressor cells — the basis of the immunopathogenesis of cancer. *Voprosy onkologii = Problems of Oncology*, 2016, vol. 62, no. 3, pp. 390–396. (In Russ.)]
6. Козлов В.А., Демина Д.В. Регуляторные клетки-супрессоры в иммунопатогенезе аллергических заболеваний // Иммунология. 2017. Т. 38, № 6. С. 327–336. [Kozlov V.A., Demina D.V. Participation of regulatory suppressor cells in the immunopathogenesis of allergic diseases. *Immunologiya*, 2016, vol. 38, iss. 6, pp. 327–336. doi: 10.18821/0206-4952-2017-38-6-327-336 (In Russ.)]
7. Atarashi K., Tanoue T., Oshima K., Suda W., Nagano Y., Nishikawa H., Fukuda S., Saito T., Narushima S., Hase K., Kim S., Fritz J.V., Wilmes P., Ueha S., Matsushima K., Ohno H., Olle B., Sakaguchi S., Taniguchi T., Morita H., Hattori M., Honda K. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 2013, vol. 500, no. 7461, pp. 232–236. doi: 10.1038/nature12331

8. Bomoto A., Kehn P.J., Shevach E.M. Premature escape of double-positive thymocytes to the periphery of young mice. *J. Immunol.*, 1994, vol. 152, pp. 1509–1518.
9. Bonasio R., Scimone M.L., Schaerli P., Grabie N., Lichtman A.H., von Andrian U.H. Clonal deletion of thymocytes by circulating dendritic cells homing to the thymus. *Nat. Immunol.*, 2006, vol. 7, pp. 1092–1100. doi: 10.1038/ni1385
10. Cotta-de-Almeida V., Bonomo A., Mendes-da-Cruz D.A., Riederer I., de Meis J., Lima-Quaresma K.R.F., Vieira-de-Abreu A., Villa-Verde D.M.S., Savino W. Trypanosoma cruzi infection modulates intrathymic contents of Extracellular matrix ligand and receptors and alters thymocyte Migration. *Eur. J. Immunol.*, 2003, vol. 33, pp. 2439–2448. doi: 10.1002/eji.200323860
11. Donskoy E., Goldschneider I. Two developmentally distinct populations of dendritic cells inhabit mouse thymus: demonstration by differential importation of hematogenous precursors under steady state conditions. *J. Immunol.*, 2003, vol. 170, no. 7, pp. 3514–3521. doi: 10.4049/jimmunol.170.7.3514
12. Enouz S., Carrie L., Merkler D., Bevan M.J., Zehn D. Autoreactive T cells bypass negative selection and respond to self-antigen stimulation during infection. *J. Exp. Med.*, 2012, vol. 209, no. 10, pp. 1769–1779. doi: 10.1084/jem.20120905
13. Ernst B., Lee D.S., Chang J.M., Sprent J., Surh C.D. The peptide ligands mediating positive selection in the thymus control T cell survival and homeostatic proliferation in the periphery. *Immunity*, 1999, vol. 11, no. 2, pp. 173–181.
14. Fulton R.B., Meyerholz D.K., Varga S.M. Foxp3⁺ CD4 Regulatory T cells limit pulmonary immunopathology by modulating the CD8 T cell response during respiratory syncytial virus infection. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 4, pp. 2382–2392. doi: 10.4049/jimmunol.1000423
15. Gonzalez F.B., Calmon-Hamaty F., Cordeiro S.N.S., Bussy R.F., Spinelli S.V., D’Attilio L., Bottasso O., Savino W., Cotta-de-Almeida V., Villar S.R., Perez A.R. Trypanosoma cruzi experimental infection impacts on the thymic Regulatory N cell compartment. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2016, vol. 10, no. 1, pp. 1–21. doi: 10.1371/journal.pntd.0004285
16. Hadeiba H., Butcher E.C. Thymus-homing dendritic cells in central tolerance. *Eur. J. Immunol.*, 2013, vol. 43, no. 6, pp. 1425–1429. doi: 10.1002/eji.201243192
17. Hadeida H., Lahl K., Edalati A., Oderup C., Habtezion A., Pachynski R., Nguyen L., Ghodsi A., Adler S., Butcher E.C. Plasmacytoid dendritic cells transport peripheral antigens to the Thymus to promote central tolerance. *Immunol.*, 2012, vol. 36, no. 3, pp. 438–450. doi: 10.1016/j.immuni.2012.01.017
18. Hale J.S., Fink P.J. Back to the thymus: peripheral T cells come home. *Immunol. Cell. Biol.*, 2009, vol. 87, no. 1, pp. 58–64. doi: 10.1038/icb.2008.87
19. Jaidane H., Sané F., Hiar R., Goffard A., Gharbi J., Geenen V., Hober D. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: enterovirus, thymus and type 1 diabetes pathogenesis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, vol. 168, no. 1, pp. 39–46. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04558.x.
20. Korostoff J.M., Nakada M.T., Faas S.J., Blank K.J., Gaulton G.N. Neonatal exposure to thymotropic gross murine leukemia virus Induces virus-specific immunological nonresponsiveness. *J. Exp. Med.*, 1990, vol. 172, no. 6, pp. 1765–1775.
21. Lamontagne L., Jolicoeur P. Low-virulent mouse viruses exhibiting various tropisms in macrophages, T and B cell subpopulations, and thymus stromal cells. *Lab. Anim. Sci.*, 1994, vol. 44, no. 1, pp. 17–24.
22. Leake I. Gut microbiota: selecting Clostridia strains that induce TREG cells from gut microbiota. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, vol. 10, no. 9, p. 504. doi: 10.1038/nrgastro.2013.139
23. Mendes-da-Cruz D.A., Silva J.S., Cotta-de-Almeida V., Savino W. Altered thymocyte migration during experimental acute Trypanosoma cruzi infection: combined role of fibronectin and the chemokines CXCL12 and CCL4. *Eur. J. Immunol.*, 2006, vol. 36, no. 6, pp. 1486–1493. doi: 10.1002/eji.200535629
24. Michaux H., Martens H., Jaidane H., Halouani A., Hober D., Geenen V. How does thymus infection by coxsackievirus contribute to the pathogenesis of type 1 diabetes? *Frontiers in Immunol.*, 2015, vol. 6, pp. 338–343. doi: 10.3389/fimmu.2015.00338
25. Milich D.R., Jones J.E., Hughes J.L., Price J., Raney A.K., McLachlan A. Is function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, vol. 87, no. 17, pp. 6599–6603.
26. Morrot A., Terra-Granado E., Perez A.R., Silva-Barbosa S.D., Milicevic N.M., Farias-de-Oliveira D.A., Berbert L.R., De Meis J., Takiya C.M., Beloscar J., Wang X., Kont V., Peterson P., Bottasso O., Savino W. Chagasic thymic atrophy does not affect negative selection but results in the export of activated CD4⁺CD8⁺ T cells in severe forms of human disease. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2011, vol. 5, no. 8: e1268. doi: 10.1371/journal.pntd.0001268
27. Nascimbeni M., Pol S., Saunier B. Distinct CD4⁺CD8⁺ double-positive T cells in the blood and liver of patients during chronic hepatitis B and C. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 5: e20145. doi: 10.1371/journal.pone.0020145
28. Nobrega C., Roque S., Nunes-Alves C., Coelho A., Medeiros I., Castro A.G., Appelberg R., Correia-Neves M. Dissemination of Mycobacteria to the thymus renders newly generated T cells tolerant to the invading pathogen. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, pp. 351–358. doi: 10.4049/jimmunol.0902152
29. Nunes-Alves C., Nobrega C., Behar S.M., Correia-Neves M. Tolerance has its limits: how the thymus copes with infection. *Trends Immunol.*, 2013, vol. 34, no. 10, pp. 502–510. doi: 10.1016/j.it.2013.06.004
30. Perez A.R., Berbert L.R., Lepletier A., Revelli S., Bottasso O., Silva-Barbosa S.D., Savino W. TNF- α is involved in the abnormal thymocyte migration during experimental trypanosoma cruzi infection and favor the export of immature cells. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 3: e34360. doi: 10.1371/journal.pone.0034360
31. Richards D.M., Delacher M., Goldfarb Y., Kagebein D., Hofer A.-C., Abramson J., Feuerer M. Treg cell differentiation: from thymus to peripheral tissue. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2015, vol. 136, pp. 175–205. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.014
32. Rogers M.C., Lamens K.D., Shafagati N., Johnson M., Oury T.D., Joyce S., Williams J.V. CD4⁺ regulatory T cells exert differential functions during early and late stages of the immune response to respiratory viruses. *J. Immunol.*, 2018, vol. 201, no. 4, pp. 1253–1266. doi: 10.4049/jimmunol.1800096
33. Savino W., Leite-de-Moraes M.C., Hontebeyrie-Joskowicz M., Dardenne M. Studies on thymus in Chagas’ disease. I. Changes in the thymic microenvironment in mice acutely infected with Trypanosoma cruzi. *Eur. J. Immunol.*, 1989, vol. 19, no. 9, pp. 1727–1733. doi: 10.1002/eji.1830190930

34. Savino W., Villa-Verde D.M., Mendes-da-Cruz D.A., Silva-Monteiro E., Perez A.R., Aoki Mdel P., Bottasso O., Guiñazú N., Silva-Barbosa S.D., Gea S. Cytokines and cell adhesion receptor in the regulation of immunity to Trypanosoma cruzi. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2007, vol. 18, no. 1–2, pp. 107–124. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.01.010
35. Silva-Monteiro E., Lorenzato L.R., Nihei O.K., Junqueira M., Rabinovich G.A., Hsu D.K., Liu F.-T., Savino W., Chammas R., Villa-Verde D.M.S. Altered expression of galectin-3 induces cortical thymocyte depletion and premature exit of immature thymocytes during Trypanosoma cruzi infection. *Am. J. Pathol.*, 2007, vol. 170, no. 2, pp. 546–556. doi: 10.2353/ajpath.2007.060389
36. Stephen-Victor E., Karnam A., Fontaine T., Beauvais A., Das M., Hegde P., Prakhar P., Holla S., Balaji K.N., Kaveri S.V., Latgé J.P., Aimaganianda V., Bayry J. Aspergillus fumigatus cell wall α -(1,3)-glucan stimulates regulatory T-cell polarization by inducing PD-L1 expression on human dendritic cells. *J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 216, no. 10, pp. 1281–1294. doi: 10.1093/infdis/jix469
37. Stevens C.E., Beasley R.P., Tsui J., Lee W.C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N. Engl. J. Med.*, 1975, vol. 292, no. 15, pp. 771–774. doi: 10.1056/NEJM197504102921503
38. Takada H., Takayanag H. The mechanisms of T cell selection in the thymus. *Trends Immunol.*, 2017, vol. 38, no. 11, pp. 805–816. doi: 10.1016/j.it.2017.07.010
39. Thiault N., Darrigues J., Adoue V., Gros M., Binet B., Perals C., Leobon B., Fazilleau N., Joffre O.P., Robey E.A., van Meerwijk J.P., Romagnoli P. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat. Immunol.*, 2015, vol. 16, no. 6, pp. 628–634. doi: 10.1038/ni.3150
40. Wang J., Cardoso R., Marreros N., Müller N., Lundström-Stadelmann B., Siffert M., Vuitton D.A., Boué F., Lin R., Wen H., Gottstein B. Foxp3+ Tregs 1 as a potential target for immunotherapy against primary infection with Echinococcus multilocularis eggs. *Infect. Immun.*, 2018, vol. 86, iss. 10: e00542-18. doi: 10.1128/IAI.00542-18
41. Weiss L., Roux A., Garcia S., Demouchy C., Haeffner-Cavaillon N., Kazatchkine M.D., Gougeon M.L. Persistent expansion, in a Human immunodeficiency virus-infected person, of V β -restricted CD4+CD8+ T lymphocytes that express cytotoxicity-associated molecules and are committed to produce interferon- γ and tumor necrosis factor- α . *J. Infect. Dis.*, 1998, vol. 178, iss. 4, pp. 1158–1162. doi: 10.1086/515674

Автор:

Козлов В.А., академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии, г. Новосибирск, Россия; зав. кафедрой клинической иммунологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Новосибирск, Россия.

Author:

Kozlov V.A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Scientific Director, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation; Head of the Department Clinical Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 04.02.2019
Отправлена на доработку 04.03.2019
Принята к печати 17.09.2019

Received 04.02.2019
Revision received 04.03.2019
Accepted 17.09.2019