

В.А. Рябкова<sup>1</sup>, Л.П. Чурилов<sup>1</sup>, И. Шенфельд<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Университет Тель-Авива, Тель-Хашомер, Израиль<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

# Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний

Аутоиммунитет является мультифакториальными заболеваниями со сложным патогенезом. Понятие «мозаика аутоиммунитета», конкретизирующее общепатологические представления о концепции аддитивно-полигенного наследования с пороговым эффектом по действию ряда внешних причинных факторов, применительно к сфере аутоиммунологии было представлено научному сообществу 30 лет назад И. Шенфельдом и Д.А. Айзенбергом. С тех пор к «мозаике» постоянно добавляются новые элементы. Среди внешних факторов, способных избыточно стимулировать иммунную систему, внося свой вклад в развитие аутоиммунных реакций, особое внимание исследователей привлекают химические вещества, широко используемые в фармакологии и медицине. В данном обзоре освещена динамика развития аутоиммунных заболеваний, т.е. их патогенез рассматривается как многоэтапный процесс, в рамках которого также становится возможным объяснить повышенный риск развития лимфом при аутоиммунной патологии. При описании этого многоэтапного процесса уделено внимание следующим аспектам: генетическая основа нарушений аутоиммунитета; экологические иммуностимулирующие факторы риска развития аутоиммунитетов; взаимодействие генетических и средовых факторов; стадия субклинического заболевания с присутствием аутоантител; механизмы, лежащие в основе лимфоматоза при аутоиммунной патологии. Мы считаем, что создание общей модели патогенеза аутоиммунных заболеваний является первым шагом к их успешному лечению.

**Ключевые слова:** аутоиммунитет, генетика, лимфома, адьювант, ингибиторы иммунных контрольных точек

**Для цитирования:** Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2020;75(3):204–213. doi: 10.15690/vramn1276.

## Введение

Основная функция иммунной системы состоит далеко не только в том, чтобы различать «свое» и «чужое» и обеспечивать развитие иммунного ответа против «чужого». Эта система является средством формирования и поддержания многоклеточности в онтогенезе [1]. В последние десятилетия стало очевидно, что слабая аутореактивность является необходимым условием иммунного гомеостаза

[2]. Многоклеточность делает неизбежной борьбу за существование между клетками одного и того же организма, но иммунная система регулирует этот процесс, а ее роль может быть уподоблена домохозяйке, обеспечивающей установленный порядок. Однако, как однажды заметил Ф.М. Бернет, для того чтобы обеспечить быстрое создание клонального разнообразия и субклональное аффинное созревание носителей антигенраспознающих рецепторов, иммунные клетки должны быть сами «пло-

V.A. Rybkova<sup>1</sup>, L.P. Churilov<sup>1</sup>, Y. Shoenfeld<sup>1, 2, 3</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> Tel-Aviv University School of Medicine, Tel-Hashomer, Israel<sup>3</sup> The First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University),  
Moscow, Russian Federation

## Hyperstimulation of the Immune System as a Cause of Autoimmune Diseases

The pathogenesis of autoimmune diseases is very complex and multi-factorial. The concept of “Mosaics of Autoimmunity” was introduced to the scientific community 30 years ago by Y. Shoenfeld and D.A. Isenberg, and since then new tiles to the puzzle are continuously added. This concept specifies general pathological ideas about the multifactorial threshold model for polygenic inheritance with a threshold effect by the action of a number of external causal factors as applied to the field of autoimmunology. Among the external factors that can excessively stimulate the immune system, contributing to the development of autoimmune reactions, researchers are particularly interested in chemical substances, which are widely used in pharmacology and medicine. In this review we highlight the autoimmune dynamics — i.e. a multistep pathogenesis of autoimmune diseases and the subsequent development of lymphoma in some cases. In this context several issues are addressed — namely, genetic basis of autoimmunity; environmental immunostimulatory risk factors; gene/environmental interaction; pre-clinical autoimmunity with the presence of autoantibodies; and the mechanisms, underlying lymphomagenesis in autoimmune pathology. We believe that understanding the common model of the pathogenesis of autoimmune diseases is the first step to their successful management.

**Keywords:** autoimmunity, genetics, lymphoma, adjuvants, autoantibodies

**For citation:** Rybkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Hyperstimulation of the immune system as a cause of autoimmune diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(3):204–213. doi: 10.15690/vramn1276.

хими парнями», т.е. быть склонными к гипермутации и потенциально к лимфомагенезу. Кроме того, иммунная система не сможет контролировать многоклеточность организма, если способность распознавать «свое» и отвечать на «свое» будет полностью исключена. Следовательно, функционирование иммунной системы приводит к некоторому риску развития лимфом и аутоиммунной патологии и, вероятно, со схожими патогенетическими звеньями для обоих процессов. В условиях повышенного/измененного антигенного давления или намеренной прямой стимуляции иммунной системы гомеостатический статус нарушается и организм становится уязвимым для возникновения аутоиммунных заболеваний [3]. Однако, хотя различные агенты с иммуностимулирующими свойствами широко представлены в окружающей среде, аутоиммунные расстройства развиваются только у ограниченной группы людей. Роль факторов окружающей среды, которые обуславливают предрасположенность к возникновению и прогрессированию аутоиммунных заболеваний при стимуляции иммунной системы, и генетических факторов риска представлена в концепции мозаики аутоиммунитета [4, 5]. Годы, прошедшие после создания этой концепции, расширили наше понимание аутоиммунитета, и в первоначальную модель были включены различные новые факторы [6]. В настоящей статье компоненты аутоиммунной мозаики рассматриваются в контексте прогрессирования заболевания от предрасположенности к аутоиммунной патологии через гиперактивацию иммунной системы и продукцию аутоантител/аутореактивных клеток до клинически выраженного аутоиммунного заболевания, а в некоторых случаях — до развития лимфом.

### Иммуногенетика аутоиммунных заболеваний

За исключением редких моногенных расстройств, для большинства аутоиммунных заболеваний характерен сложный патогенез с тесным взаимодействием между множественными генетическими и средовыми факторами [7]. Локусы системы человеческих лейкоцитарных антигенов (human leukocyte antigen, HLA) известны как наиболее сильные генетические предрасполагающие факторы в этиологии нескольких аутоиммунных заболеваний [8]. Однако механизм, объясняющий эти ассоциации, до сих пор полностью не расшифрован. Основной функцией продуктов гена HLA служит представление антигенов иммунокомпетентным клеткам. Генетическая структура главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) характеризуется высоким уровнем неравновесного сцепления по сравнению с остальной частью генома, что влечет за собой технические проблемы в идентификации в ней однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNPs), аллелей и аминокислот. Тем не менее биочипы высокой плотности, которые были созданы в последние годы, позволили тонко картировать локусы и улучшить понимание связи между генами MHC и некоторыми аутоиммунными заболеваниями [9]. Расшифровка механизма ассоциации HLA и конкретного заболевания дополнительно осложняется тем фактом, что причинно значимые антигены плохо охарактеризованы для большинства аутоиммунных расстройств [9]. Среди немногих исключений — глютен, непереносимость которого лежит в основе целиакии — аутоиммунного заболевания,

ассоциированного с аллелями MHC класса II HLA–DQ2 и DQ8 [10]. Глютен дезаминируется тканевой трансглутаминойзой так, что он идеально вписывается в карманы связывания определенного гетеродимера DQ, ассоциированного с развитием целиакии (кодируемого гаплотипами DQ2.2, DQ2.5 и DQ8) [9]. Тонкое генетическое картирование MHC позволило идентифицировать четыре положения аминокислот в генах DQ как наиболее сильные независимые ассоциации с повышенным риском развития целиакии [11]. Еще одним примером служит ревматоидный артрит, при котором АТ к циклическому цитруллинированному пептиду могут быть обнаружены за годы до клинических симптомов заболевания, но только у субъектов с определенными аллелями HLA–DR, являющимися маркерами риска развития ревматоидного артрита (например, HLA–DRB1\*04:01 и \*04:04) [12]. Цитруллинированные антигены связываются преимущественно с HLA–DRB1-молекулами, имеющими общую последовательность эпитопов β-цепей, участвующих в образовании антигенсвязывающей бороздки, что приводит к активации аутореактивных Т-клеток и, следовательно, к экспансии В-лимфоцитов, секретирующих аутоантитела [10].

Крупный прорыв в стратегии выявления генетических факторов, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний, произошел около 2007 г., когда стало возможным проведение полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) [13]. Полногеномные исследования привели к открытию более 300 SNP, связанных с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний [14]. Некоторые из них соответствуют иммуноассоциированным генам, продукты которых участвуют в активации лимфоцитов (рецепторы лимфоцитов и ко-стимуляторные сигнальные пути, например, продукты генов PTPN22, CTLA-4, CD2, CD58), функционировании системы интерферонов (например, продукты генов IFIH1, IRF5, PRDM1) и других цитокинов (например, продукты генов IL7R, IL10, IL2/IL21, IL23R, TNFAIP3, STAT4 и т.д.) [15]. Однако почти для всех локусов знания о молекулярно-генетических механизмах патогенеза аутоиммунных расстройств остаются ограниченными, поскольку риск, связанный с большинством отдельных выявленных SNP, измеряется скромными величинами и большинство из них находится в некодирующих областях генома [14]. Такие варианты могут оказывать влияние на регуляцию генов [13], но усилия по исследованию роли потенциальных «причинно значимых» генов затрудняются сложностью иммунной системы человека, состоящей из сотен различных типов и подтипов клеток, которые могут пребывать в разных функциональных состояниях. Функциональные аннотации генома разных типов клеток и их различных состояний, связанных с аутоиммунными заболеваниями, могут дать основную информацию о том, как запускаются и поддерживаются аутоиммунные реакции [14]. Результаты GWAS также показали, что около 50% генетических факторов риска для отдельных аутоиммуннопатий пересекаются у различных заболеваний [13]. Это также верно для генов системы HLA: например, было показано, что специфические полиморфизмы в HLA–DRB1 являются общими для нескольких аутоиммунных болезней [16]. Эти общие генетические факторы риска могут объяснить высокий уровень коморбидности между различными аутоиммуннопатиями. Они также могут лежать в основе феномена перехода у одного и того же индивида от одного аутоиммунного заболевания к другому, который был описан как «калейдоскоп аутоиммунитета»

и предполагает, что некоторые аутоиммунные недуги не индуцируются аутоантигензависимыми механизмами, а, скорее, являются следствием генетически обусловленного нарушения регуляции иммунного ответа [17].

### Средовые факторы риска: механизмы иммуностимуляции

Имуностимуляция определяется как усиленный иммунный ответ, который может определять развитие разнообразных нарушений иммунологической реактивности, таких как аллергические и аутоиммунные заболевания [18]. В данном разделе описано несколько наиболее распространенных факторов окружающей среды, связанных с возникновением аутоиммунной патологии, и рассмотрены механизмы их иммуностимулирующего воздействия.

#### Инфекционные агенты

Имуностимулирующая активность инфекционных агентов выгодна макроорганизму, поскольку обеспечивает более сильный иммунный ответ и способствует устранению патогенных микроорганизмов. Однако в некоторых случаях активация иммунной системы при инфекционном процессе имеет следствием нарушение иммунологической толерантности и развитие аутоиммунных заболеваний [19, 20]. Классическими механизмами, которые, согласно современным представлениям, могут определять развитие аутоиммунных заболеваний при инфекциях, являются: молекулярная мимикрия, расширение спектра эпитопов, неспецифическая активация аутореактивных клонов лимфоцитов в провоспалительной среде (bystander effect) и поликлональная активация большого количества Т-клеток суперантигенами [20]. В последнее время подчеркивается ключевая роль врожденного иммунитета в индукции аутоиммунитета путем запуска адаптивного иммунного ответа [21, 22]. Ключевыми элементами этого взаимодействия служат паттерн-распознающие рецепторы (pattern-recognizing receptors, PRR), которые экспрессируются большинством клеток врожденной иммунной системы, распознают консервативные молекулярные паттерны, общие для различных микроорганизмов, и запускают созревание дендритных клеток, которые становятся способными индуцировать Т-клеточный ответ [23]. В литературе имеются сведения о том, что длительная воспалительная реакция в ответ на инфекционные агенты играет важную роль в инициации и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, для которых характерен хронический характер воспаления [22]. Многие патогенные микроорганизмы, персистирующие внутриклеточно, способны искажать механизмы иммунной регуляции в сторону снижения эффективности врожденного иммунитета, например, путем изменения механизмов, зависящих от витамина D и его рецептора, и таким образом косвенно способствовать аутоиммунитету [24]. Почти все аутоиммунные заболевания ассоциированы, как минимум, с одним инфекционным агентом [25]. Для некоторых из них существует сильная связь с конкретным патогеном, например с *Campylobacter jejuni* при синдроме Гийена–Барре или с *Streptococcus pyogenes* при ревматизме [26]. Тем не менее для большинства аутоиммунных заболеваний характерны причинно-следственные связи с несколькими микроорганизмами и, напротив, один и тот же микроорганизм может быть связан с несколькими аутоиммунными нарушениями [20]. Эти факты подтверждают

предположение, что не какая-то определенная инфекция, а скорее «бремя инфекций», перенесенных человеком с детского возраста или персистирующих, определяет индукцию аутоиммунной патологии [25]. Концепция этого предположения может быть расширена в контексте многоэтапной гипотезы развития патологического аутоиммунитета путем включения других агентов с иммуностимулирующими свойствами (см. ниже).

#### Адьюванты

Помимо антигенспецифической активации иммунных клеток, инфекционные агенты могут также обеспечивать неспецифический иммуностимулирующий второй сигнал, необходимый для индукции иммунного ответа. Способность индуцировать такой второй сигнал получила название «адьювантный эффект» [27]. В настоящее время иммунная система человека подвергается воздействию постоянно растущего разнообразия химических веществ (как органических, так и неорганических), которые так же, как и инфекционные агенты, оказывают адьювантное действие. Спектр этих веществ включает соли алюминия, гидроксид алюминия, силикон, сквален, минеральные масла, гваякол, взвешенные в воздухе частицы различной природы и т.д. [28, 29]. Некоторые адьювантоподобные вещества синтезируются в организме и при определенных условиях могут вырабатываться в избытке, что усиливает аутоиммунные реакции (например, пролактин при гиперпролактинемии) [30]. Аутоиммунные последствия воздействия адьювантов были обобщены в рамках концепции «аутоиммунный/воспалительный синдром, вызванный адьювантами (ASIA) / синдром Шенфельда» в 2011 г. [31]. Концепция ASIA подразумевает, что одни и те же принципы патогенеза (гиперстимуляция иммунной системы у людей с предрасполагающими к аутоиммунитету генетическими вариантами и изменениями экспрессии определенных генов) могут быть характерны как для определенно аутоиммунных заболеваний, так и для еще не выделенных в отдельные нозологические единицы, хотя и конкретно очерченных симптомокомплексов, которые отмечаются у ряда индивидов после воздействия различных адьювантов [32]. Международный реестр синдрома ASIA, созданный в 2011 г., к январю 2019 г. насчитывал 500 пациентов [33].

#### Адьюванты в составе вакцин

Адьюванты добавляют в состав вакцин для усиления иммуногенности, поскольку иммуногенность живых аттенуированных или инактивированных микроорганизмов и их антигенов, используемых во многих вакцинах, недостаточна для индукции быстрого, полиспецифичного и сильного иммунного ответа [34]. На сегодняшний день разрешенные к применению адьюванты включают соли алюминия (Al), масляные эмульсии (MF59, скваленовый AS03 и AF03), виросомы и AS04 — комбинацию гидроокиси алюминия и монофосфорил-липиды А [35]. Адьюванты, присутствующие в вакцинах, могут индуцировать неспецифическую активацию иммунной системы, связанную с активацией работы инфламмосом и синтезом провоспалительных цитокинов, с последующей клональной экспансией аутореактивных лимфоцитов, которая может быть дополнительно усилена при наличии дефектных регуляторных клеток иммунной системы у генетически предрасположенных к аутоиммунитету лиц [36, 37]. Этот эффект неспецифической активации аутореактивных клонов аналогичен описанному для инфекционных агентов. Первоначально считалось, что со-

единения алюминия, которые чаще всего используются в качестве адъювантов в составе вакцин, выполняют свою функцию, образуя депо в месте инъекции, и таким образом увеличивают продолжительность влияния антигена на иммунную систему [38]. Однако накопленные данные свидетельствуют о том, что алюминий оказывает свои адъювантные эффекты путем активации системы комплемента и поглощения антигена специализированными антигенпрезентирующими иммунными клетками, а также путем запуска Th2- и В-клеточного иммунного ответа [38]. Исследования на животных моделях показали, что алюминий-содержащие адъюванты сами по себе и без адсорбированного антигена обладают способностью управлять иммунным ответом и вызывать неблагоприятные иммунные и нейровоспалительные реакции [39, 40]. Практическое значение этих результатов связано с тем, что при проведении некоторых клинических испытаний вакцин в качестве плацебо используются адъюванты на основе алюминия, что не позволяет адекватно оценить безопасность вакцин [41].

### Силиконовые имплантаты молочных желез

Силикон долгое время считался биологически инертным веществом и поэтому использовался для производства различных медицинских изделий, в том числе эстетических имплантатов [42]. Тем не менее в экспериментах на лабораторных животных было показано, что силикон обладает адъювантным эффектом и увеличивает риск развития и/или обостряет уже имеющиеся аутоиммунные заболевания [43]. Это подтверждается обнаружением значительно более высоких концентраций общих IgG и IgM, антисиликоновых антител, некоторых видов аутоантител (в частности, к ганглиозидам и разным типам коллагена) в сыворотке пациентов с силиконовыми имплантатами молочных желез [44, 45] и образованием провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови и макрофагами человека при стимуляции силиконом *in vitro* [46, 47]. Доказательства хронической стимуляции иммунной системы также включают обнаружение макрофагов, нагруженных полиуретаном, который используется для покрытия некоторых типов имплантатов, в биопсиях из регионарных лимфатических узлов пациентов [48]. Наконец, у женщин с силиконовыми имплантатами молочных желез анализ клеточного состава в капсуле вокруг имплантатов показал преобладание фенотипов Th1/Th17 и нарушение подавления этих внутрикапсулярных Т-клеток регуляторными Т-клетками [49]. Было предложено несколько механизмов адъювантного действия силикона. Гидрофобные поверхности, такие как силикон, как правило, адсорбируют большее количество белков по сравнению с гидрофильными, а также денатурируют белки и изменяют их конформацию [50]. Увеличение доли аутоантител с измененной конформацией может быть причиной аутоиммунного ответа [46]. Другим возможным механизмом служит перекрестная реактивность между силиконом и протеогликанами соединительной ткани, которые содержат мостики R(1)–O–Si–O–R(2) или R(1)–O–Si–O–Si–O–R(2) в своей структуре [51]. Силиконовые грудные имплантаты гипотетически могут изменять метаболизм такого мощного иммунорегуляторного фактора, как пролактин, что находится в стадии исследования [52].

### Взвешенные частицы

Взвешенные частицы (particulate matter, PM) — это сложная смесь твердых и жидких частиц, которая под-

нимается в воздух при сжигании угля, древесины, бензина, дизельного или ископаемого топлива, при трении протекторов автомобилей о дорожное покрытие, а также из природных источников (пыль, дым лесных и степных пожаров, вулканические выбросы и др.) [53, 54]. Взвешенные частицы представляют собой ключевой компонент загрязнения воздуха и состоят из различных химических элементов и соединений, включая органический углерод, элементарный углерод, нитраты, сульфаты и микроэлементы-металлы (например, железо, ванадий, никель) [55]. Имеются данные о связи воздействия взвешенных частиц с развитием и обострением аутоиммунных заболеваний, включая хронический тиреоидит Хасимото, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и системную красную волчанку [56–58]. Например, заболеваемость сахарным диабетом 1 типа в различных регионах России различается в 26 раз и положительно коррелирует со степенью воздействия факторов автомобильно-дорожного комплекса, включая частицы, упомянутые выше [59]. Среди механизмов, связывающих загрязнение атмосферного воздуха и аутоиммунные расстройства, основное внимание уделяется системному действию медиаторов воспаления, оксидативному удару и вызываемым ими эпигенетическим модификациям [60]. Взвешенные частицы также могут действовать как адъювант, в том числе индуцировать иммунный ответ против антигенов, неиммуногенных при других условиях, что было показано как при обследовании людей, подвергающихся воздействию загрязненного атмосферного воздуха, так и при экспериментах на лабораторных животных [53, 61]. Исследования как *in vivo*, так и *in vitro* показали, что воздействие взвешенных частиц вызывает повышение системного уровня провоспалительных цитокинов, созревание антигенпрезентирующих клеток и активацию CD4+ и CD8+ Т-клеток, что и лежит в основе иммуностимулирующей активности взвешенных частиц [56, 58, 62–64]. Вызвав оксидативный/нитрозативный удар, взвешенные частицы способны привести к формированию нео/аутоантигенов, которые могут быть представлены активированными антигенпрезентирующими клетками — Т-лимфоцитам и запустят аутоиммунный процесс. Имеются данные о том, что легкие могут быть местом инициации патологического аутоиммунитета при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите и рассеянном склерозе [65]. В соответствии с этим предположением, взвешенные частицы индуцируют цитруллинирование белка в ткани легких [63, 66] (что предположительно связано с их способностью вызывать местный хронический воспалительный процесс) и ассоциированы с выявлением антител против цитруллинированных белков в крови обследованных лиц [67].

### Ингибиторы иммунных контрольных точек

В некоторых случаях стимуляция иммунной системы связана с лечением определенных заболеваний, например в онкологии — при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Несколько различных препаратов этой группы, которые представляют собой блокирующие антитела против таких мишеней, как CTLA-4, PD-1 и лиганд PD-1 (PD-L1), было одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения около десятка различных опухолей, среди которых меланома и другие виды новообразований кожи, рак легких, рак почки, лимфома, опухоли головы и шеи, гепатоцеллюлярная карци-

нома [68]. CTLA-4 и PD-1 в основном экспрессируются на Т-клетках, и взаимодействие их с соответствующими лигандами на антигенпрезентирующих клетках передает ингибирующий сигнал, который препятствует активации Т-клеток. Несмотря на революционное значение ингибиторов контрольных точек в онкологии, их применение может иметь серьезные побочные эффекты, связанные с чрезмерной активацией иммунной системы, которые в совокупности известны под названием «иммуноопосредованные побочные эффекты» (immune-related adverse events, irAEs). Они возникают у 25% пациентов, получающих анти-PD-1 препараты, и у 85% пациентов, получающих анти-CTLA-4 препараты [69, 70]. Самые разные системы органов с различной частотой и степенью тяжести поражаются при иммуноопосредованных побочных эффектах. Наиболее распространенные из них — дерматологические, желудочно-кишечные, эндокринные, респираторные расстройства и поражение печени [71]. Особый интерес представляет экспрессия CTLA-4 клетками аденогипофиза, что, вероятно, лежит в основе развития тяжелого гипофизита у пациентов, получавших терапию ингибиторами контрольных точек [72]. Практически все случаи воспаления гипофиза, даже неаутоиммунные, вызывают отек стелля гипофиза и, таким образом, тормозят нормальный ингибирующий гипоталамический контроль секреции пролактина из-за блокады пролактостатических сигналов, распространяющихся через локальную портальную систему. Соответственно, такое проявление иммуноопосредованных побочных эффектов, как гипофизит, может способствовать развитию широкого спектра аутоиммунных расстройств через скрытую гиперпролактинемия. Имеются данные, что конкретные аутоиммунные ревматологические заболевания, такие как синдром Шёгрена, ревматоидный артрит, иммуноопосредованный васкулит или системная красная волчанка, также могут быть вызваны терапией ингибиторами контрольных точек [73, 74]. Причиной же большинства смертельных случаев при применении этих препаратов являются аутоиммунные пневмонит, гепатит, энцефалит и миокардит [75]. Известно, что некоторые аутореактивные Т- и В-клетки избегают гибели во время негативной селекции [76]. Несколько молекулярных механизмов ограничивают активность этих клеток на периферии, в том числе ингибирующие сигналы, передающиеся через иммунные контрольные точки CTLA-4 и PD-1 [77]. Блокада этих контрольных точек на аутореактивных Т-клетках приводит к потере иммунологической толерантности. Другой механизм периферического контроля аутореактивности связан с Т-регуляторами. Нарушение их функции вносит вклад в развитие иммуноопосредованных побочных эффектов, поскольку ингибиторы CTLA-4 и PD-1 способствуют эффективному противоопухолевому иммунному ответу, по крайней мере частично, путем блокирования опосредованного Т-регуляторами подавления иммунной реактивности [78].

### Взаимодействие генов и окружающей среды

Механизм взаимодействия между генетическими особенностями индивидов и факторами окружающей среды часто представляет собой «недостающее звено» в понимании патогенеза аутоиммунных заболеваний. Однако в некоторых случаях механизм такого взаимодействия был раскрыт. Классическим примером является цели-

акция: как уже упоминалось, повышенный риск заболевания обусловлен сочетанием генетических и средовых факторов (определенные аллели HLA-DQB1 и глутен). Схожий механизм, возможно, объясняет и связь с развитием аутоиммунных заболеваний некоторых инфекционных агентов, чьи пептиды, имеющие структурную общность с антигенами человеческого организма, могут вызывать конкретные аутоиммунные заболевания в зависимости от способности инфицированного индивидуума представлять различные эпитопы в контексте различных молекул HLA [19]. Иногда связь между генами и иммуностимулирующими агентами более сложна. Например, недавно было обнаружено, что вирус Эпштейна–Барр способен изменять экспрессию генов, связанных с аутоиммунитетом, в инфицированном В-лимфоците [79]. Авторы показали, что белковые комплексы, содержащие продукт гена EBNA2 вируса Эпштейна–Барр, и факторы транскрипции клеток человеческого организма связываются с регуляторными областями генов, ассоциированных с риском развития ряда аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, сахарный диабет 1 типа и ювенильный идиопатический артрит). В отношении аутоиммунитета, спровоцированного лекарственными препаратами, была обнаружена связь между определенными аллелями HLA и развитием иммуноопосредованных побочных эффектов терапии ингибиторами контрольных точек [80]. В этом исследовании аллель HLA-DRB1\*11:01 был достоверно ассоциирован с зудом, а носители HLA-DQB1\*03:01 были более склонны к развитию колита во время лечения. Применение знаний о соотношении генотипа и фенотипа также окажется очень значимым для разработки модели генетической предрасположенности к побочному действию вакцин [81]. Накоплены сведения о том, что на уровень антител, индуцируемых введением вакцин, оказывают влияние разные генетические варианты (как в системе HLA, так и вне ее) [82, 83]. До настоящего времени ассоциация между определенными вариантами генов, связанных с функцией иммунной системы, и побочными эффектами была установлена только для нарколепсии, возникающей в результате применения вакцины против пандемического гриппа Pandemrix (аллель HLA-DQB\*06:02), и для системных побочных эффектов вакцинации против оспы (варианты генов IL1, IL4, IL18, MTHFR и IRF1) [81]. Механизм, предложенный для объяснения связи между генетическим фактором и развитием нарколепсии при вакцинации Pandemrix, схож с описанным выше для инфекционных агентов: определенные пептиды, входящие в состав вакцины, которые имеют общие эпитопы с аутоантигенами человека, могут вызывать аутоиммунные реакции в случае представления в контексте конкретных молекул HLA [81, 84].

### От утраты иммунологической толерантности до клинически выраженного аутоиммунного заболевания

Наличие в крови тех или иных аутоантител не позволяет говорить о наличии аутоиммунного заболевания, но может являться его предвестником. Во многих исследованиях получены данные о присутствии в крови пациентов специфических аутоантител за несколько лет до клинического начала различных аутоиммунных заболеваний (таковы, например, первичный билиарный

холангит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, рассеянный склероз, целиакия, аутоиммунная болезнь Аддисона, системный склероз и синдром Шёгрена) [85, 86]. Было высказано предположение, что переход от доклинической к клинической фазе заболевания обусловлен иммуностимулирующими факторами окружающей среды, которые потенциально могут привести к увеличению риска неспецифической активации предрасполагающих в небольшом количестве аутореактивных клеток и их экспансии [86]. Эта гипотеза многоэтапного патогенеза может объяснить стохастический характер развития аутоиммунных заболеваний [87]. Хорошим примером аутоиммунных реакций стохастической природы могут служить иммуноопосредованные побочные эффекты терапии ингибиторами контрольных точек, которые способны развиться как после первой дозы препарата, так и спустя более 18 мес после начала иммунотерапии и даже через несколько месяцев после ее окончания [77].

### От аутоиммунного заболевания к лимфоме

В большинстве случаев канцерогенез представляет собой ступенчатый процесс, в котором часто можно выделить стадии гиперплазии, дисплазии и в конечном итоге неоплазии, т.е. опухолевого роста [88]. Подобно другим типам новообразований, патогенез лимфом также является многоэтапным процессом, при котором происходит накопление множественных генетических и молекулярных повреждений, ведущих к отбору злокачественного клона [89]. Аутоиммунные заболевания являются установленным фактором риска развития лимфом, увеличивая их риск, согласно разным работам, в 2–37 раз [90]. В крупном совмещенном аналитическом исследовании Международного консорциума по эпидемиологии лимфом (InterLymph) аутоиммунные заболевания, опосредованные преимущественно В-лимфоцитами (такие как ревматоидный артрит или системная красная волчанка), были связаны с повышенным риском развития нескольких вариантов лимфом, в частности диффузной В-крупноклеточной лимфомы и В-клеточной лимфомы маргинальной зоны [91]. В то же время аутоиммунные болезни, опосредованные преимущественно Т-клеточными реакциями (например, целиакия), были связаны с риском развития Т-клеточной лимфомы [91]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что, вероятно, существуют специфические для клеточных подтипов механизмы лимфомагенеза, которые еще предстоит выяснить [90]. По крайней мере при некоторых аутоиммунных заболеваниях была выявлена связь между выраженностью хронического воспалительного процесса и тяжестью заболевания, с одной стороны, и повышенным риском развития лимфом, с другой [92]. В связи с этим высказывалось предположение, что хроническая активация В- или Т-лимфоцитов является основным фактором, предрасполагающим к развитию лимфом в этих условиях, а среди механизмов хронической активации указывались: 1) прямая стимуляция аутоантигенами/микроорганизмами; 2) неспецифическая активация в провоспалительном окружении; 3) мутации в генах соответствующих молекулярных путей, ведущие к постоянной активации лимфоцитов.

Прогрессирование воспалительной реакции в стенке тонкой кишки при целиакии через стадии олиго- и моно-

клональных Т-клеточных инфильтратов до агрессивной Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с энтеропатией, может служить моделью многошагового патогенеза лимфом при аутоиммунных заболеваниях [92]. Подобная цепь событий наблюдается и при синдроме Шёгрена (от хронической антигенной стимуляции В-клеток через лимфоэпителиальный сиалоаденит с поликлональной, а впоследствии — моноклональной экспансией В-клеток до лимфомы) [92]. В данном случае основным механизмом хронической активации В-клеток считается прямая стимуляция иммунными комплексами, содержащими аутоантигены, В-лимфоцитов, продуцирующих ревматоидный фактор, серопозитивность по которому является одним из наиболее сильных предикторов развития лимфом при синдроме Шёгрена [93]. Интересно, что синдром Шёгрена может являться частью спектра ASIA [94], в патогенезе которого ключевым элементом выступает хроническая стимуляция иммунной системы, предположительно объясняющая и развитие лимфом в некоторых случаях [95, 96]. Помимо хронической стимуляции лимфоцитов были предложены и другие механизмы, связывающие аутоиммунные и лимфопролиферативные заболевания [97]. В частности, были описаны общие молекулярные пути и гены, и высказано предположение, что обе группы заболеваний могут быть следствием многоступенчатого процесса накопления (как в клетках зародышевой линии, так и в соматических клетках) мутаций, которые устраняют контрольные точки, ингибирующие в норме неконтролируемую пролиферацию В-клеток (в том числе аутореактивных) [87].

Что касается иммуностимулирующих факторов, обсуждаемых в разделе «Средовые факторы риска...», некоторые лимфотропные вирусы, такие как вирус Эпштейна–Барр и Т-лимфотропный вирус человека 1, а также другие микроорганизмы, связанные с хронической антигенной стимуляцией (такие как *Helicobacter pylori* и вирус гепатита С), приводят к увеличению риска развития неходжкинской лимфомы [98]. Также было показано, что адьюванты могут не только служить триггерами аутоиммунных реакций, но и вызывать лимфопролиферативные заболевания в случае длительного воздействия [99]. Та же способность присуща, как это ни парадоксально, иммуносупрессанту циклоспорину А: снижая синтез ИЛ-2 и экспрессию его рецептора, он оказывает иммуносупрессорный эффект в отношении цитотоксических и хелперных лимфоцитов, однако на Т-регуляторах, высокоаффинных к ИЛ-2, его действие почти не сказывается, и в условиях превалирования их эффектов учащаются новообразования, в том числе лимфомы [100].

### Заключение

Около 30 лет назад было замечено, что аутоиммунные заболевания имеют общие факторы риска, которые объединила концепция «мозаики аутоиммунитета» [4, 5]. С тех пор наше понимание компонентов мозаики стало более глубоким, что отражено в данном обзоре. Например, появление GWAS позволило выявить множественные SNP (как в системе HLA, так и в других генах), связанные с предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям. В результате изучения факторов окружающей среды было сформулировано представление о нескольких аутоиммуногенных механизмах, включая молекулярную мимикрию, модификацию нео/аутоантигенов, неспецифическую активацию аутореактивных

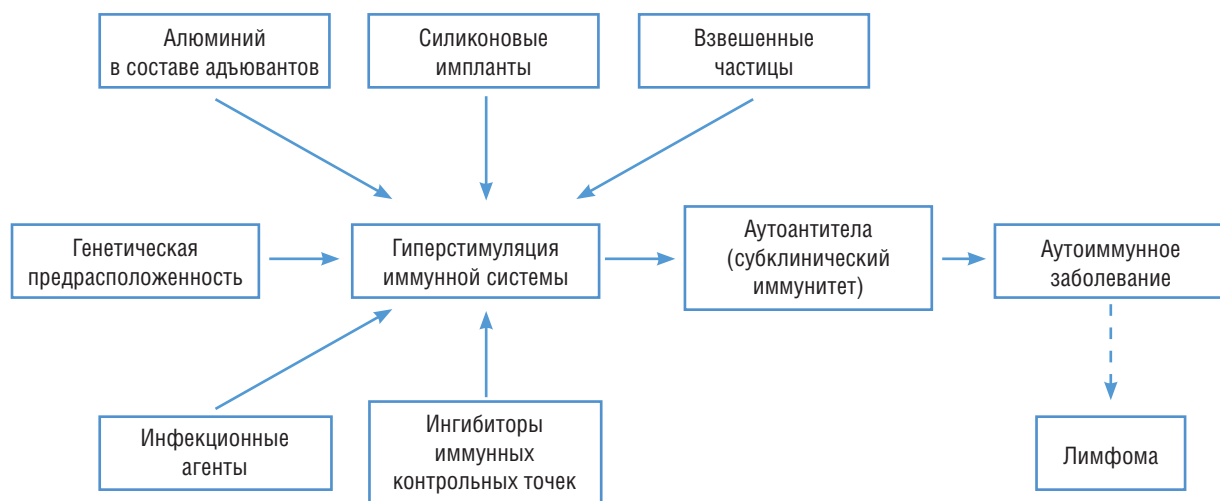


Рис. Общая модель патогенеза аутоиммунных заболеваний

клонов лимфоцитов и модуляцию иммунной реактивности, при помощи которых средовые факторы могут запускать аутоиммунные процессы [101]. В настоящее время ширится использование веществ, обладающих свойствами адъювантов, а также появляются новые лекарственные препараты, механизм действия которых состоит в усилении иммунного ответа. Это позволяет оценить роль иммуностимуляции в запуске аутоиммунных процессов с эпидемиологической и клинической точек зрения. Выяснение взаимодействия генетических и средовых факторов может помочь более полно охарактеризовать структуру этиологии аутоиммунных заболеваний и выявить основные молекулярные пути, лежащие в основе их патогенеза [102]. Кроме того, в данном обзоре обозначено несколько важных аспектов естественной истории развития аутоиммунных заболеваний. Длительный латентный период субклинического аутоиммунитета с серопозитивностью по специфическим аутоантителам соответствует многоэтапной концепции патогенеза, позволяющей объяснить, почему клинически выраженное аутоиммунное заболевание иногда возникает спустя годы после воздействия потенциального

триггера. Наконец, рассмотрены возможные механизмы связи между аутоиммунными и лимфопролиферативными заболеваниями. Общая модель патогенеза аутоиммунных заболеваний, которая обсуждается в этой статье, представлена на рис. 1.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Участие авторов.** В.А. Рябкова, Л.П. Чурилов, И. Шенфельд — поисково-аналитическая работа и написание текста; Л.П. Чурилов, И. Шенфельд — редактирование.

**Выражение признательности.** Все лица, внесшие вклад в написание рукописи, перечислены как соавторы.

### ЛИТЕРАТУРА

- Metchnikoff E. La lutte pour l'existence entre les diverses parties de l'organisme. *Rev Sci.* 1892;11:324.
- Zaichik AS, Churilov LP, Utekhin VJ. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology.* 2008;15:191–207. doi: 10.1016/J.PATHOPHYS.2008.07.002.
- Poletaev A, Boura P. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease. *Hippokratia.* 2011;15:295–298.
- Shoenfeld Y, Isenberg DA. The mosaic of autoimmunity. *Immunol Today.* 1989;10:123–126. doi: 10.1016/0167-5699(89)90245-4.
- Shoenfeld Y, Isenberg D. The mosaic of autoimmunity. Holland: Elsevier; 1989.
- Perricone C, Shoenfeld Y. Mosaic of autoimmunity: the novel factors of autoimmune diseases. Academic Press; 2019.
- Kochi Y. Genetics of autoimmune diseases: perspectives from genome-wide association studies. *Int Immunol.* 2016;28:155–161. doi: 10.1093/intimm/dxw002.
- Yamamoto K, Okada Y. Shared genetic factors and their causality in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1449–1451. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215099.
- Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol.* 2017;18:76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1.
- Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases. *Rheumatol Ther.* 2018;5:5–20. doi: 10.1007/s40744-018-0100-z.
- Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet.* 2015;47:577–578. doi: 10.1038/ng.3268.
- Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol.* 2014;31:24–30. doi: 10.1016/j.coi.2014.08.005.
- Jonkers IH, Wijmenga C. Context-specific effects of genetic variants associated with autoimmune disease. *Hum Mol Genet.* 2017;26:R185–192. doi: 10.1093/hmg/ddx254.
- Gutierrez-Arcelus M, Rich SS, Raychaudhuri S. Autoimmune diseases — connecting risk alleles with molecular traits of the immune system. *Nat Rev Genet.* 2016;17:160–174. doi: 10.1038/nrg.2015.33.

15. Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*. 2010;140:791–797. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.003.
16. Arango M-T, Perricone C, Kivity S, Cipriano E, Ceccarelli F, Valesini G, et al. HLA-DRB1 the notorious gene in the mosaic of autoimmunity. *Immunol Res*. 2017;65:82–98. doi: 10.1007/s12026-016-8817-7.
17. Shoenfeld Y, Ehrenfeld M, Perry O. The kaleidoscope of autoimmunity – from genes to microbiome. *Clin Immunol*. 2019;199:1–4. doi: 10.1016/j.clim.2018.12.003.
18. Roggen EL, Corsini E, van Loveren H, Luebke R. Immunotoxicity testing: implementation of mechanistic understanding, key pathways of toxicological concern, and components of these pathways. In: Kleinjans J, ed. *Toxicogenomics-Based Cell. Model.*, Academic Press; 2014, p. 57–65. doi: 10.1016/B978-0-12-397862-2.00004-8.
19. Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2009;155:1–15. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x.
20. Arango M-T, Shoenfeld Y, Cervera R, Anaya J-M. Chapter 19 Infection and autoimmune diseases. In: Anaya J, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., eds. *Autoimmun. From Bench to Bedside*, Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013, p. 855.
21. Toubi E, Vadasz Z. Innate immune-responses and their role in driving autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2019;18:306–311. doi: 10.1016/J.AUTREV.2018.10.005.
22. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, Tonon M, Zen M, Bassi N, et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol*. 2010;87:385–395. doi: 10.1189/jlb.0709517.
23. Jain A, Pasare C. Innate control of adaptive immunity: beyond the three-signal paradigm. *J Immunol*. 2017;198:3791–3800. doi: 10.4049/jimmunol.1602000.
24. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. The human microbiome and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:234–240. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835cedbf.
25. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity — friends or foes? *Trends Immunol*. 2009;30:409–414. doi: 10.1016/j.it.2009.05.005.
26. Rose NR. Introduction. *Infect. Autoimmun.*, Elsevier; 2015, p. 1–12. doi: 10.1016/B978-0-444-63269-2.09987-6.
27. Rose NR. The adjuvant effect in infection and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:279–282. doi: 10.1007/s12016-007-8049-7.
28. Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun*. 2013;47:1–16. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.004.
29. Li N, Wang M, Bramble LA, Schmitz DA, Schauer JJ, Sioutas C, et al. The adjuvant effect of ambient particulate matter is closely reflected by the particulate oxidant potential. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1116–1123. doi: 10.1289/ehp.0800319.
30. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2012;11:A465–470. doi: 10.1016/J.AUTREV.2011.11.009.
31. Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. “ASIA” — Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011;36:4–8. doi: 10.1016/j.jaut.2010.07.003.
32. Segal Y, Dahan S, Sharif K, Bragazzi NL, Watad A, Amital H. The value of autoimmune syndrome induced by adjuvant (ASIA) — shedding light on orphan diseases in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2018;17:440–448. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.037.
33. Watad A, Bragazzi NL, McGonagle D, Adawi M, Bridgewood C, Damiani G, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and auto-inflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol*. 2019;203:1–8. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.007.
34. Del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM. Correlates of adjuvanticity: a review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol*. 2018;39:14–21. doi: 10.1016/J.SMIM.2018.05.001.
35. Pellegrino P, Clementi E, Radice S. On vaccine’s adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2015;14:880–888. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.014.
36. Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicol Lett*. 2011;203:97–105. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.03.001.
37. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13:215–224. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003.
38. Djuricic S, Jakobsen JC, Petersen SB, Kenfelt M, Gluud C. Aluminium adjuvants used in vaccines versus placebo or no intervention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi: 10.1002/14651858.CD012805.
39. Varela-Martínez E, Abendaño N, Asín J, Sistiaga-Poveda M, Pérez MM, Reina R, et al. Molecular signature of aluminum hydroxide adjuvant in ovine PBMCs by integrated mRNA and microRNA transcriptome sequencing. *Front Immunol*. 2018;9:2406. doi: 10.3389/fimmu.2018.02406.
40. Inbar R, Weiss R, Tomljenovic L, Arango M-T, Deri Y, Shaw CA, et al. Behavioral abnormalities in female mice following administration of aluminum adjuvants and the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil. *Immunol Res*. 2017;65:136–149. doi: 10.1007/s12026-016-8826-6.
41. Exley C. Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine*. 2011;29:9289. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.062.
42. Levy Y, Baytner-Zamir R. Silicone and autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Vaccines Autoimmun.*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2015, p. 79–86. doi: 10.1002/9781118663721.ch7.
43. Cohen Tervaert JW, Colaris MJ, Van Der Hulst RR. Silicone breast implants and autoimmune rheumatic diseases: myth or reality. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:348–354. doi: 10.1097/BOR.0000000000000391.
44. Soriano A, Butnaru D, Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:151–154.
45. Hajdu SD, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2011;41:203–211. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02389.x.
46. Vijaya Bhaskar TB, Ma N, Lendlein A, Roch T. The interaction of human macrophage subsets with silicone as a biomaterial. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61:119–133. doi: 10.3233/CH-151991.
47. Miro-Mur F, Hindié M, Kandhaya-Pillai R, Tobajas V, Schwartz S, Alijotas-Reig J. Medical-grade silicone induces release of pro-inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells without activating T cells. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2009;90B:510–520. doi: 10.1002/jbm.b.31312.
48. Katzin WE, Centeno JA, Feng L-J, Kiley M, Mullick FG. Pathology of lymph nodes from patients with breast implants. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:506–511. doi: 10.1097/01.pas.0000155145.60670.e4.
49. Wolfram D, Rabensteiner E, Grundtman C, Böck G, Mayerl C, Parson W, et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:327e–337e. doi: 10.1097/PRS.0b013e31823aeacf.
50. Wilson CJ, Clegg RE, Leavesley DI, Percy MJ. Mediation of biomaterial-cell interactions by adsorbed proteins: a review. *Tissue Eng*. 2005;11:1–18. doi: 10.1089/ten.2005.11.1.
51. Schwarz K. A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides. *Proc Natl Acad Sci*. 1973;70:1608–1612. doi: 10.1073/pnas.70.5.1608.



52. Zolotykh VG, Kim AY, Shoenfeld Y, Churilov LP. Galactorrhea following silicone breast implant placement. *Isr Med Assoc J* 2019;21:523.
53. Gawda A, Majka G, Nowak B, Marcinkiewicz J. Air pollution, oxidative stress, and exacerbation of autoimmune diseases. *Cent J Immunol*. 2017;42:305–312. doi: 10.5114/ceji.2017.70975.
54. Penkała M, Ogrodnik P, Rogula-Kozłowska W. Particulate matter from the road surface abrasion as a problem of non-exhaust emission control. *Environments*. 2018;5:9. doi: 10.3390/environments5010009.
55. Yang Y, Pun VC, Sun S, Lin H, Mason TG, Qiu H. Particulate matter components and health: a literature review on exposure assessment. *J Public Heal Emerg*. 2018;2:14–21. doi:10.21037/jphe.2018.03.03.
56. O'Driscoll CA, Mezrich JD. The aryl hydrocarbon receptor as an immune-modulator of atmospheric particulate matter-mediated autoimmunity. *Front Immunol*. 2018;9:2833. doi: 10.3389/fimmu.2018.02833.
57. Bernatsky S, Smargiassi A, Barnabe C, Svenson LW, Brand A, Martin R V, et al. Fine particulate air pollution and systemic autoimmune rheumatic disease in two Canadian provinces. *Environ Res*. 2016;146:85–91. doi: 10.1016/j.envres.2015.12.021.
58. Faustini A, Renzi M, Kirchmayer U, Balducci M, Davoli M, Forastiere F. Short-term exposure to air pollution might exacerbate autoimmune diseases. *Environ Epidemiol*. 2018;2:e025. doi: 10.1097/EE9.0000000000000025.
59. Soprun L, Akulin I, Utekhin V, Gvozdetkiy A, Churilov L. Urbanization-related factors of the incidence of Type I diabetes mellitus. *Biosfera*. 2019;10:282–292. doi: 10.24855/biosfera.v10i4.464.
60. Zhao C-N, Xu Z, Wu G-C, Mao Y-M, Liu L-N, Qian-Wu, et al. Emerging role of air pollution in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2019;18:607–614. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.010.
61. Li N, Wang M, Bramble LA, Schmitz DA, Schauer JJ, Sioutas C, et al. The adjuvant effect of ambient particulate matter is closely reflected by the particulate oxidant potential. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1116–1123. doi: 10.1289/ehp.0800319.
62. Pfeffer PE, Ho TR, Mann EH, Kelly FJ, Sehlstedt M, Pourazar J, et al. Urban particulate matter stimulation of human dendritic cells enhances priming of naive CD8 T lymphocytes. *Immunology*. 2018;153:502–512. doi: 10.1111/imm.12852.
63. Kulvinskiene I, Raudoniute J, Bagdonas E, Ciuzas D, Poliakovaite K, Stasiulaitiene I, et al. Lung alveolar tissue destruction and protein citrullination in diesel exhaust-exposed mouse lungs. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125:bcpt.13213. doi: 10.1111/bcpt.13213.
64. Wu W, Jin Y, Carlsten C. Inflammatory health effects of indoor and outdoor particulate matter. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:833–844. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.981.
65. Valesini G, Gerardi MC, Iannuccelli C, Pacucci VA, Pendolino M, Shoenfeld Y. Citrullination and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015;14:490–497. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.013.
66. Colasanti T, Fiorito S, Alessandri C, Serafino A, Andreola F, Barbati C, et al. Diesel exhaust particles induce autophagy and citrullination in Normal Human Bronchial Epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2018;9:1073. doi: 10.1038/s41419-018-1111-y.
67. Bernatsky S, Smargiassi A, Joseph L, Awadalla P, Colmegna I, Hudson M, et al. Industrial air emissions, and proximity to major industrial emitters, are associated with anti-citrullinated protein antibodies. *Environ Res*. 2017;157:60–63. doi: 10.1016/j.envres.2017.04.035.
68. Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: a review. *Semin Cancer Biol*. 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.012.
69. Toxicities associated with checkpoint inhibitor immunotherapy 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy> (accessed: 11.12.2019).
70. Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: a review. *Semin Cancer Biol*. 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.06.012.
71. Myers G. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a brief review. *Curr Oncol*. 2018;25. doi: 10.3747/co.25.4235.
72. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:R107–118. doi: 10.1530/EJE-19-0169.
73. Tocut M, Brenner R, Zandman-Goddard G. Autoimmune phenomena and disease in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018;17:610–616. doi: 10.1016/J.AUTREV.2018.01.010.
74. Benfaremo D, Manfredi L, Luchetti MM, Gabrielli A. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr Drug Saf*. 2018;13:150–164. doi: 10.2174/1574886313666180508122332.
75. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:563–580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.
76. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716–724. doi: 10.1038/ni.3731.
77. Khan Z, Hammer C, Guardino E, Chandler GS, Albert ML. Mechanisms of immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade: using germline genetics to develop a personalized approach. *Genome Med*. 2019;11:39. doi: 10.1186/s13073-019-0652-8.
78. Kumar P, Saini S, Prabhakar BS. Cancer immunotherapy with check point inhibitor can cause autoimmune adverse events due to loss of Treg homeostasis. *Semin Cancer Biol*. 2019. doi: 10.1016/j.semcancer.2019.01.006.
79. Harley JB, Chen X, Pujato M, Miller D, Maddox A, Forney C, et al. Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity. *Nat Genet*. 2018;50:699–707. doi: 10.1038/s41588-018-0102-3.
80. Hasan Ali O, Berner F, Bomze D, Fässler M, Diem S, Cozzio A, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2019;107:8–14. doi: 10.1016/J.EJCA.2018.11.009.
81. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:935–947. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249.
82. Linnik JE, Egli A. Impact of host genetic polymorphisms on vaccine induced antibody response. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:907–915. doi: 10.1080/21645515.2015.1119345.
83. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 2015;100:190–209. doi: 10.1016/j.phrs.2015.08.003.
84. Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I, Partinen M. Narcolepsy associated with pandemic vaccine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18:43. doi: 10.1007/s11910-018-0851-5.
85. Pérez D, Gilburd B, Cabrera-Marante Ó, Martínez-Flores JA, Serano M, Naranjo L, et al. Predictive autoimmunity using autoantibodies: screening for anti-nuclear antibodies. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:1771–1777. doi: 10.1515/cclm-2017-0241.
86. Ma W-T, Chang C, Gershwin ME, Lian Z-X. Development of autoantibodies precedes clinical manifestations of autoimmune diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017;83:95–112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003.
87. Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell*. 2007;130:25–35. doi: 10.1016/j.cell.2007.06.033.
88. Weinstein IB. Carcinogenesis. *Encycl. Cancer*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008, p. 503–504. doi: 10.1007/978-3-540-47648-1\_843.

89. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:6351–6357. doi: 10.1200/JCO.2005.05.012.
90. Kleinstern G, Maurer MJ, Liebow M, Habermann TM, Koff JL, Allmer C, et al. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J.* 2018;8:73. doi: 10.1038/s41408-018-0105-4.
91. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008;111:4029–3038. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974.
92. Baecklund E, Smedby KE, Sutton L-A, Askling J, Rosenquist R. Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders — what are the driving forces? *Semin Cancer Biol.* 2014;24:61–70. doi: 10.1016/j.semcancer.2013.12.001.
93. Goules AV., Tzioufas AG. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmun Rev.* 2019;18:137–143. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.007.
94. Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun.* 2014;51:10–16. doi: 10.1016/j.jaut.2014.03.003.
95. Cohen Tervaert JW. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (ASIA; Shoenfeld's syndrome): a new flame. *Autoimmun Rev.* 2018;17:1259–1264. doi: 10.1016/j.autrev.2018.07.003.
96. Bragazzi N, Watad A, Adawi M, Amital H, Aljadeff G, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity: why do we develop autoantibodies, autoimmune diseases and lymphomas. *Isr Med Assoc J.* 2017;19:403–405.
97. Edward BM. Autoimmunity and lymphoma: a brief review. *J Rheum Dis Treat.* 2018;4. doi: 10.23937/2469-5726/1510062.
98. Suarez F, Lecuit M. Infection-associated non-Hodgkin lymphomas. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:991–997. doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.020.
99. Butnaru D, Shoenfeld Y. Adjuvants and lymphoma risk as part of the ASIA spectrum. *Immunol Res.* 2015;61:79–89. doi: 10.1007/s12026-014-8622-0.
100. Durnian JM, Stewart RMK, Tatham R, Batterbury M, Kaye SB. Cyclosporin-A associated malignancy. *Clin Ophthalmol.* 2007;1:421–430.
101. Selmi C, Bin Gao B, Gershwin ME. The long and latent road to autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2018;15:543–546. doi: 10.1038/s41423-018-0018-y.
102. Ellis JA, Kemp AS, Ponsonby A-L. Gene-environment interaction in autoimmune disease. *Expert Rev Mol Med.* 2014;16:e4. doi: 10.1017/erm.2014.5.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шенфельд Йегуда**, д.м.н., профессор, академик Израильской академии естественных и гуманитарных наук [*Yehuda Shoenfeld*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Центр аутоиммунных заболеваний имени Ш. и П. Заблудович, медцентр им. Х. Шеба, Тель-Хашомер 5265601, Израиль [**address:** Chaim Sheba Medical Center, The Zabudowicz Center for Autoimmune Diseases, Tel Hashomer 5265601, Israel]; **e-mail:** shoefel@post.tau.ac.il, **SPIN-код:** 5950-3930, **ORCID:** 0000-0003-2802-4090

**Рябкова Варвара Александровна** [*Varvara A. Ryabkova*]; **e-mail:** varvara-ryabkova@yandex.ru, **SPIN-код:** 8991-9240, **ORCID:** 0000-0001-6973-9901

**Чурилов Леонид Павлович**, к.м.н., профессор, [*Leonid P. Churilov*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** elpach@mail.ru, **SPIN-код:** 8879-0875, **ORCID:** 0000-0001-6359-0026