

# АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В КОНТЕКСТЕ ТЕКУЩЕЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБСТАНОВКИ

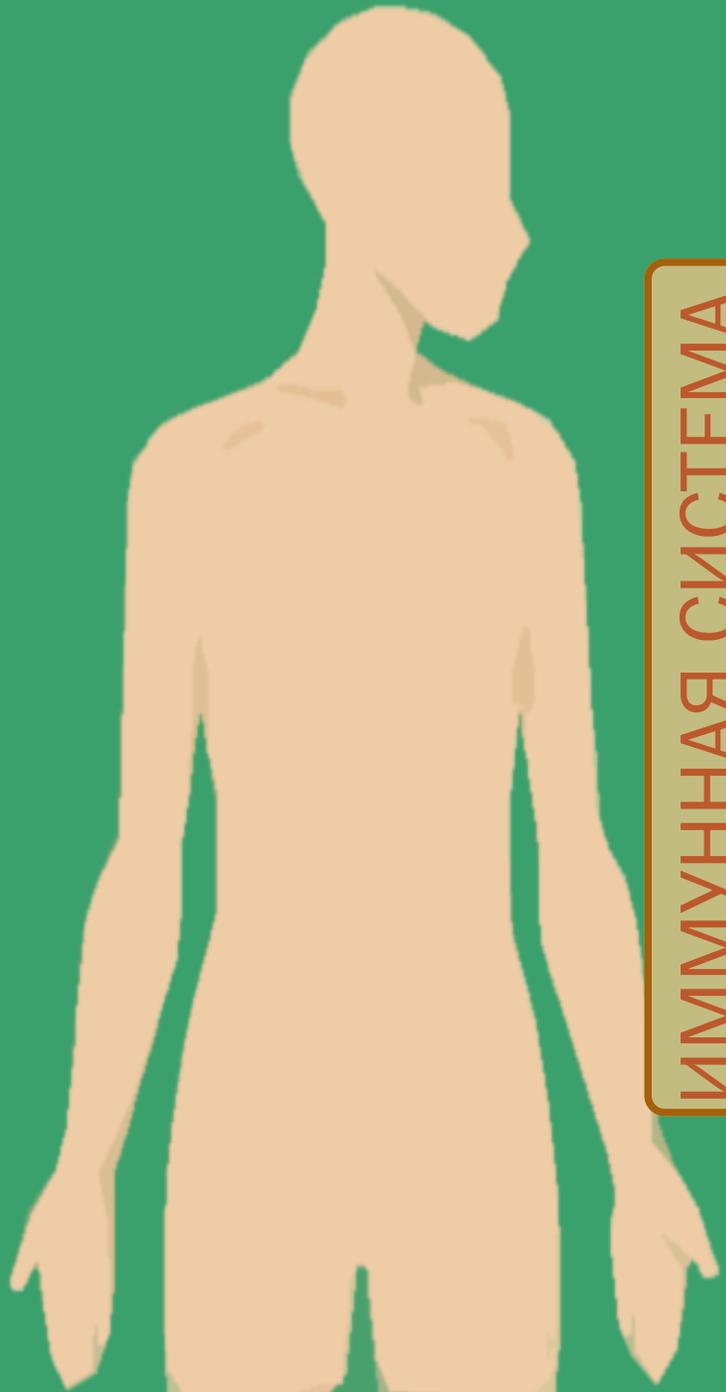
Докладчик: Байкатов Амир Тимурович

# Аутоиммунные заболевания (АИЗ)

- Группа из примерно 100 заболеваний имеющих общесистемный характер
- Затрагивают от 3 до 7 процентов населения (в России и США, 2019г.)
- Распространены среди женского пола, входят в число 10 основных причин смерти женщин до 65 лет
- Развиваются вследствие патологической выработки аутоиммунных антител или размножения аутоагрессивных клонов лимфоцитов
- Проявляются под воздействием комбинации генетических, экологических и гормональных факторов

# Примеры подтверждённых взаимосвязей вирусных инфекций с аутоиммунными заболеваниями

Заболевание	Вирус	Предположительный механизм	Исследование
Аутоантитела при синдроме приобретенного иммунодефицита	Вирус Иммунодефицита Человека	Неспецифическая клеточная активация	Root-Bernstein et al., 2017
Аутоиммунный энцефалит	Вирус простого Герпеса	Молекулярная мимикрия	Bradshaw et al., 2015
Синдром Гийена-Барре	Вирус Зика	Молекулярная мимикрия	Lucchese and Kanduc, 2016
Рассеянный склероз	Вирус Эпштейна-Барра	Молекулярная мимикрия	Guan et al., 2019
Ревматоидный артрит	Цитомегаловирус	Распространение эпитопа	Pera et al., 2017
Синдром Шегрена	Вирус гепатита С	Неспецифическая клеточная активация	Ramos-Casals et al., 2005
Системная красная волчанка	Цитомегаловирус	Распространение эпитопа	Chen et al., 2015
Системная красная волчанка, волчаночный нефрит	Вирус Денге	Распространение эпитопа	Steed and Stappenbeck, 2014



ИММУННАЯ СИСТЕМА

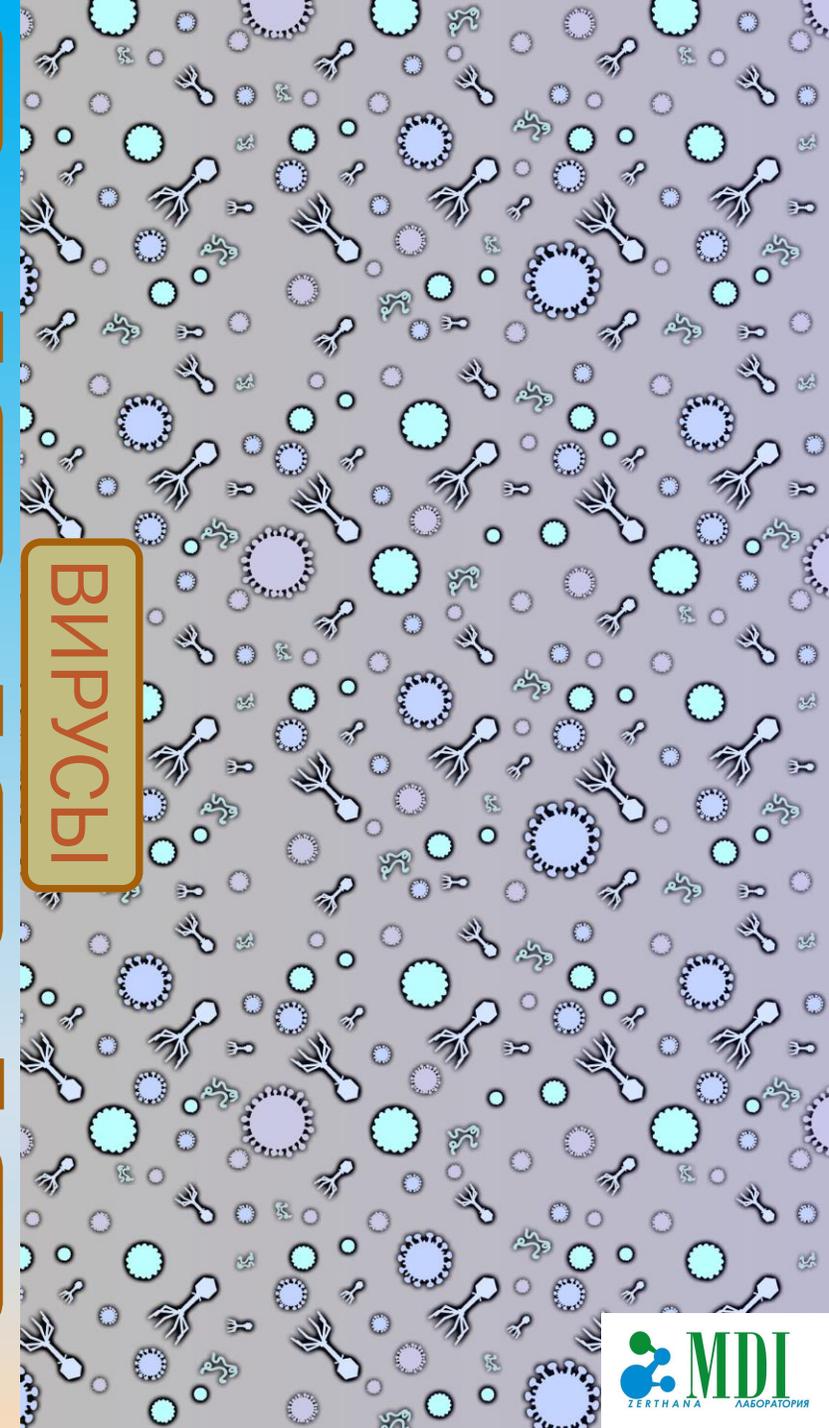
ФАКТОРЫ

гиперстимуляция

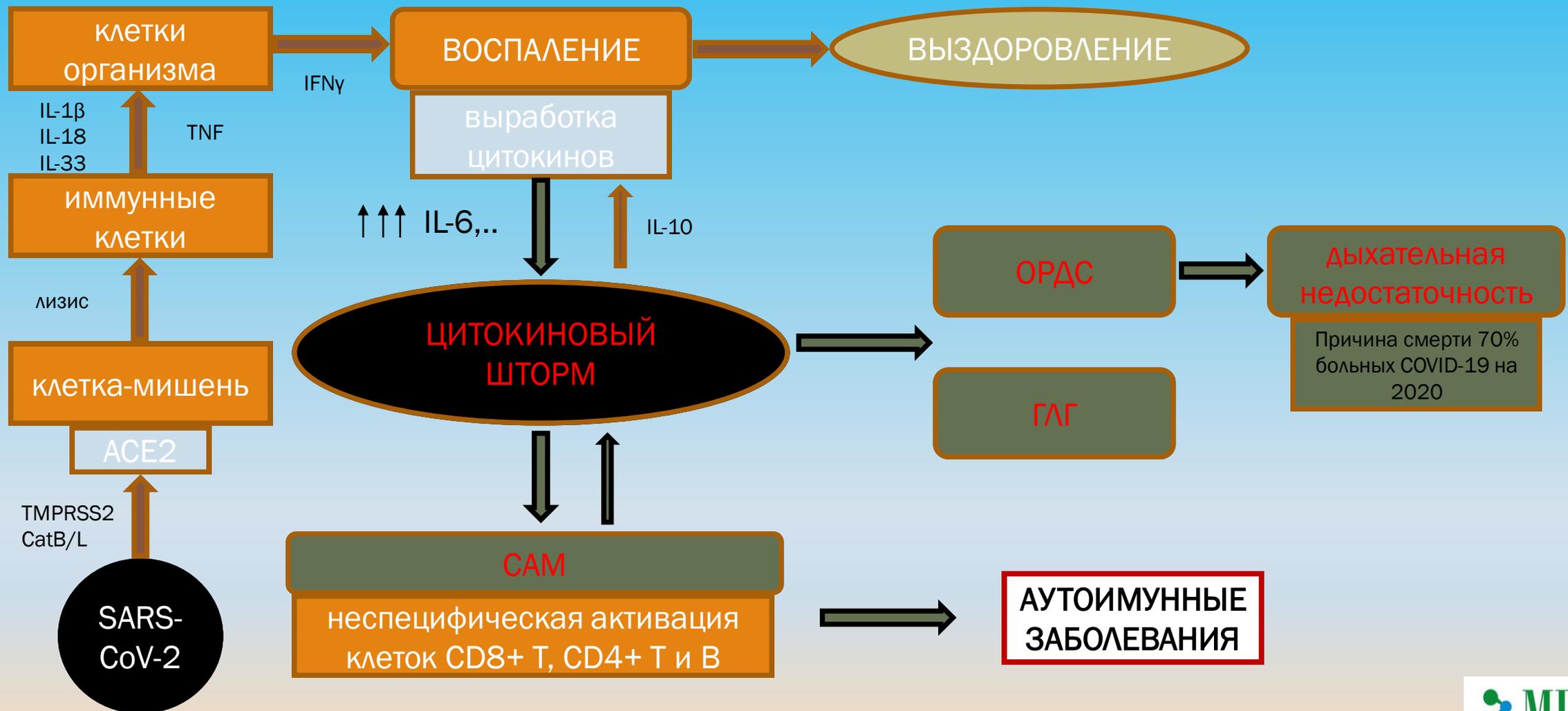
молекулярная  
мимикрия

нетозы

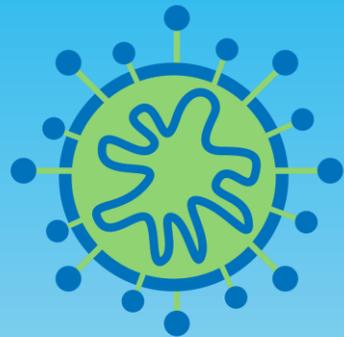
ВИРУСЫ



# Гиперстимуляция



# Молекулярная мимикрия



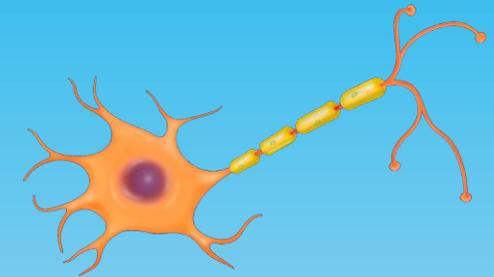
общие для SARS-CoV-2 и человека белковые маркеры и их эпитопы

DAB1  
AIFM  
SURF1



**СAM**  
специфическая активация макрофагов с или без участия Т и В клеток

Синдром Гийена - Барре  
(быстро прогрессирующая воспалительная полинейропатия)

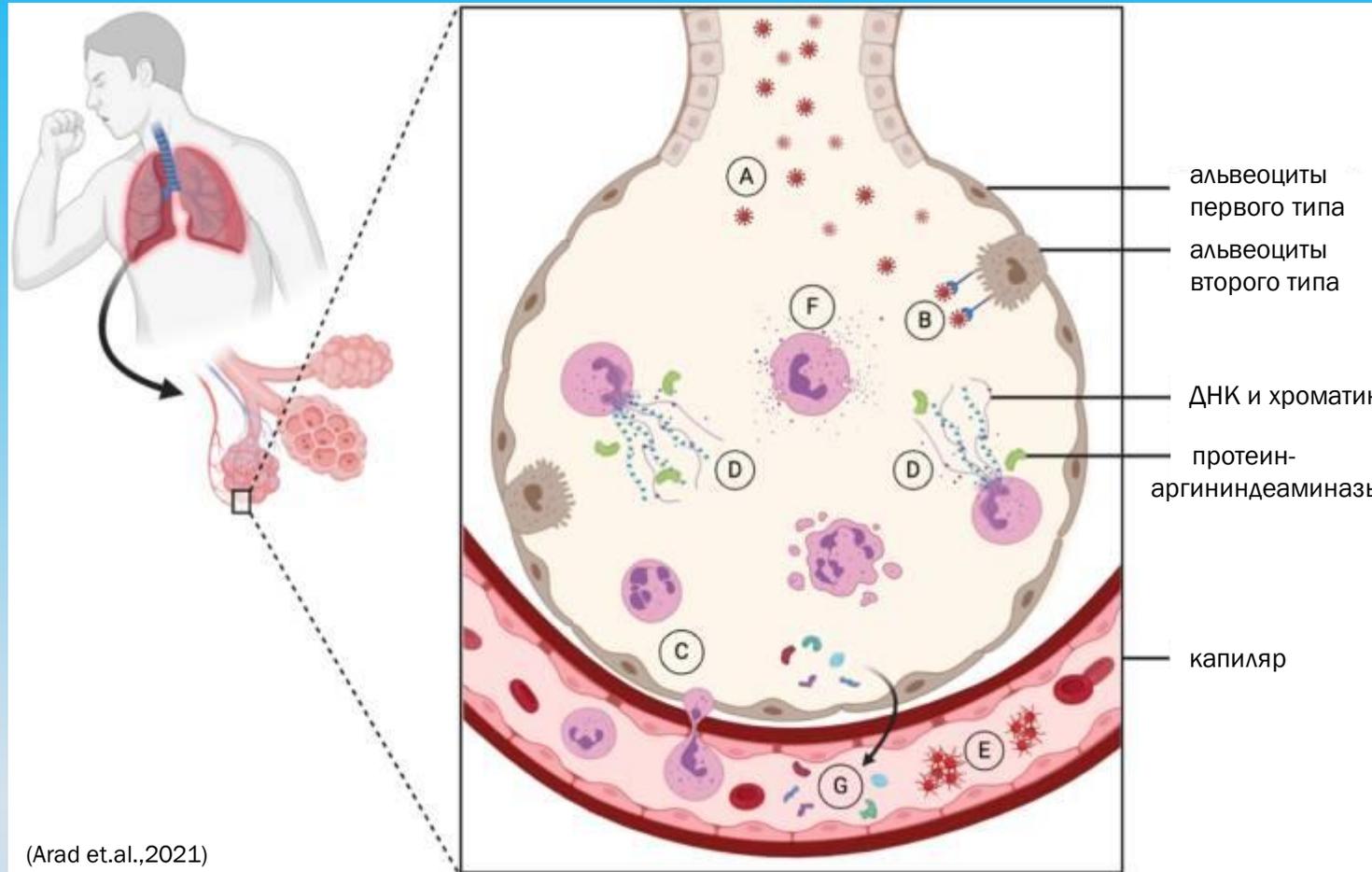


кросс - реактивность гомологичных последовательностей

**АУТОИМУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

preBötC  
пре-комплекс Ботзингера в стволе мозга человека

# Нетозы



- **A** – инфицирование альвеол SARS-CoV-2
- **B** – связывание SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом-2 пневмоцитов 2 типа
- **C** – нейтрофилы переходят в альвеолы
- **D** – активация и высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов (НЕТоз)
- **E** – усиление агрегации тромбоцитов, вызванное НЕТозом
- **F** – дегрануляция нейтрофильных цитокинов и протеаз
- **G** – модификация собственных белков при цитруллировании, индуцированном протеин-аргининдеимидазами

**АУТОИММУННЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

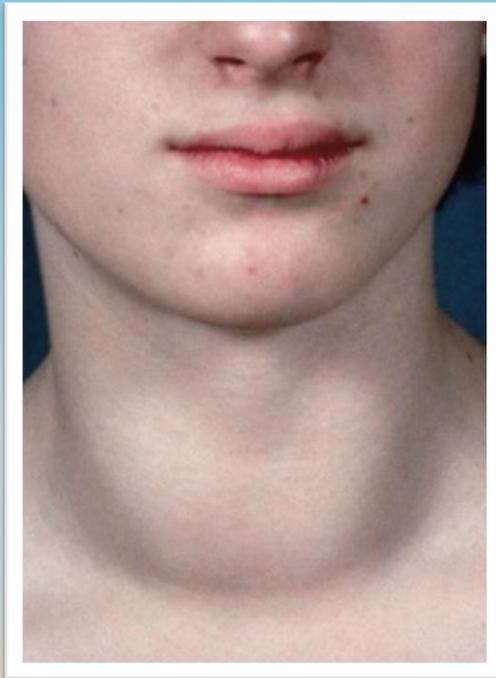
# Разновидности аутоиммунных заболеваний

- Органоспецифические аутоиммунные расстройства

(тиреоидит Хасимото, болезнь Крона, целиакия, язвенный колит, болезнь Аддисона и т.д.)

- Системные аутоиммунные заболевания

(СКВ, ревматоидный артрит, диффузная и локализованная склеродермия, аутоиммунные васкулиты и т.д.)

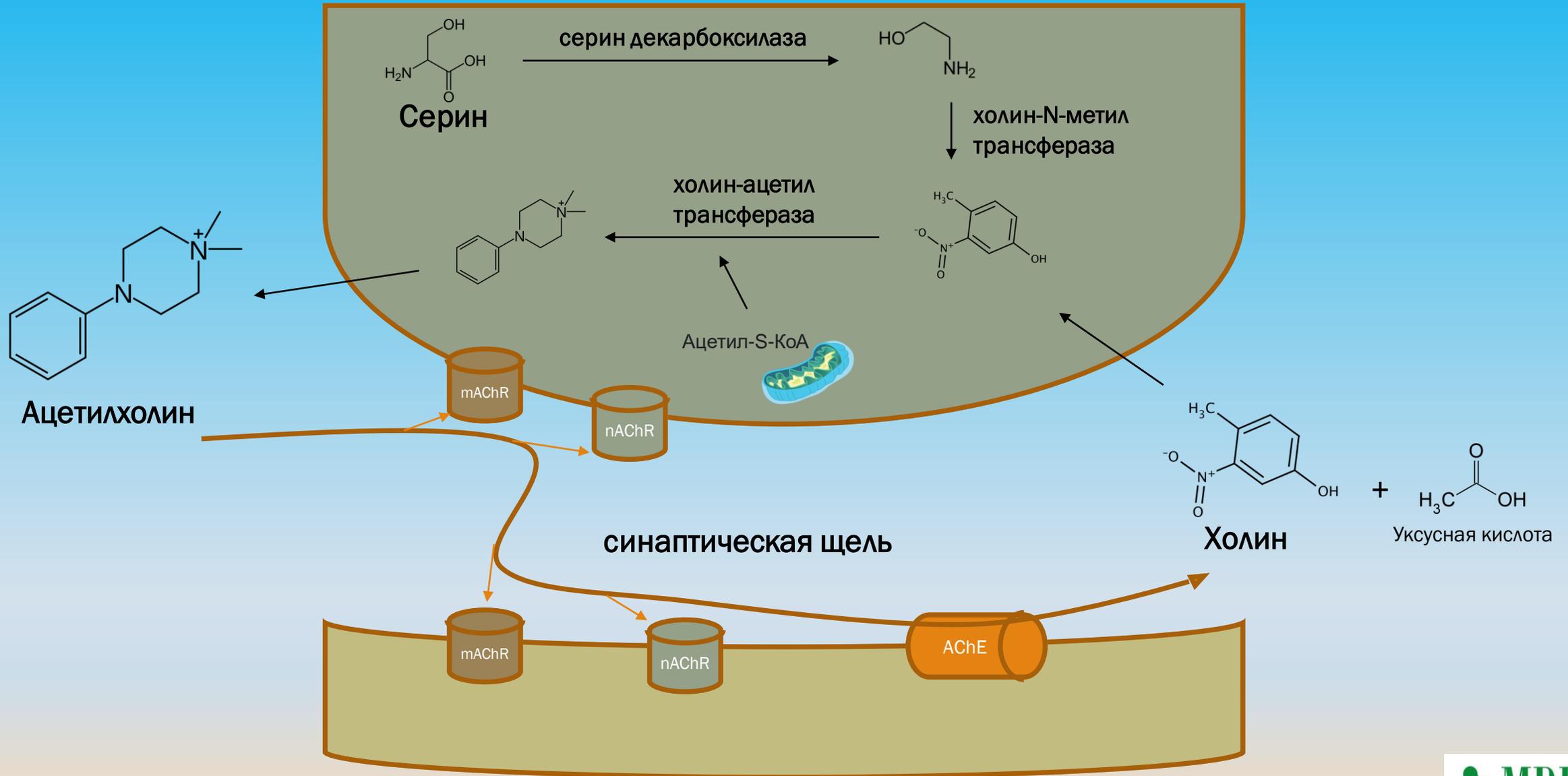


# Миастения Гравис как пример АИЗ

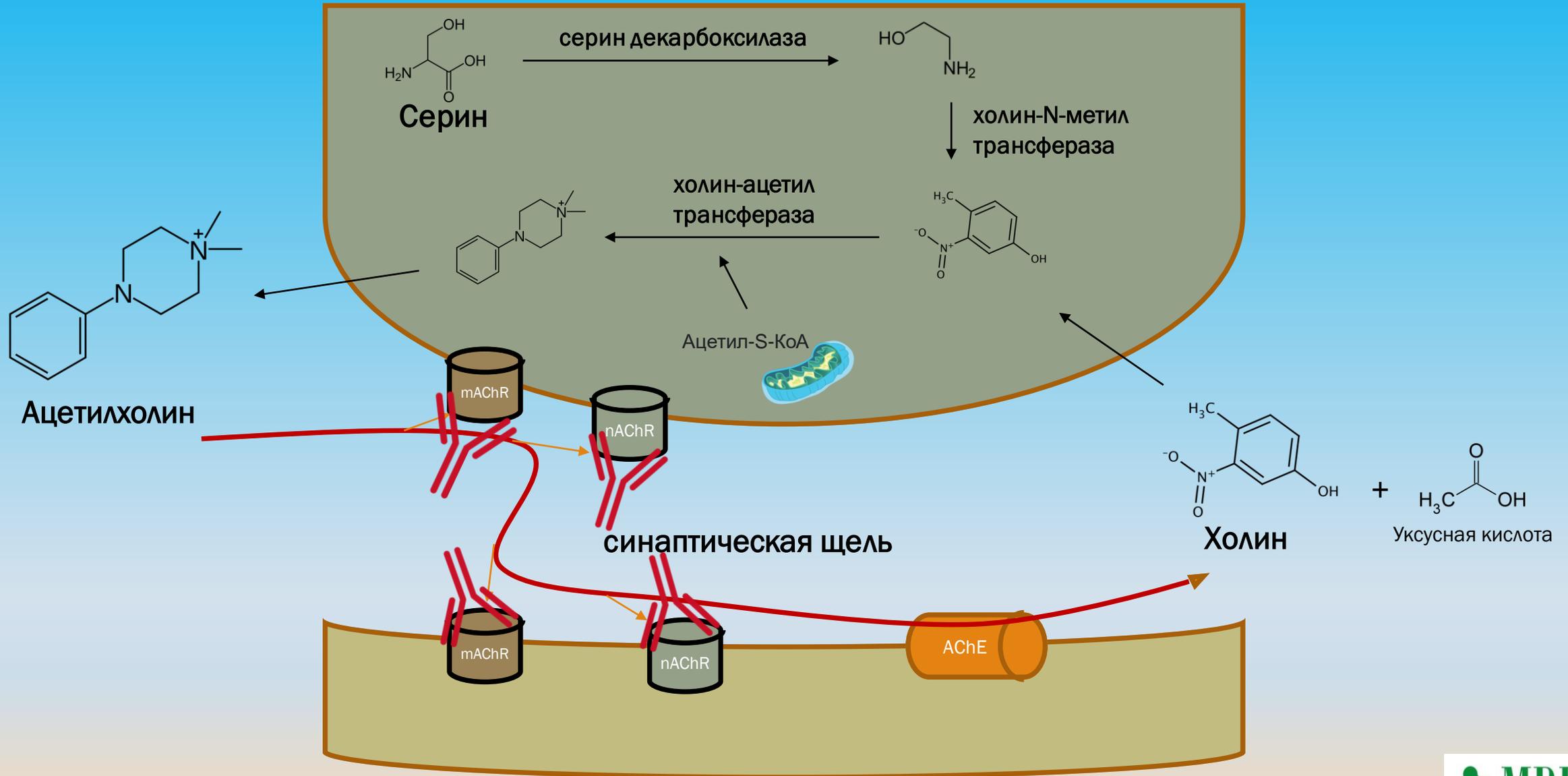
- Классический пример аутоиммунного заболевания, опосредованного антителами
- Характерный симптом - утомляемая слабость скелетных мышц, птоз, диплопия
- Может приводить к дизартрии, дисфагии и миастеническому кризу
- Была описана Томасом Уиллисом, врачом из Оксфорда, в 1672 году
- Поражает холинергическую – наиболее изученную нейромодуляторную систему
- Эффекты изучались с помощью экстрактов *Amanita muscaria* и *Nicotiniana tabacum*
- В 1914 Генри Дэйл описал подавление мускариновых реакций атропином и никотиновых – ядом кураре



# Холинергическая система



# Холинергическая система при AChR МГ



# Международные критерии диагностики АИЗ

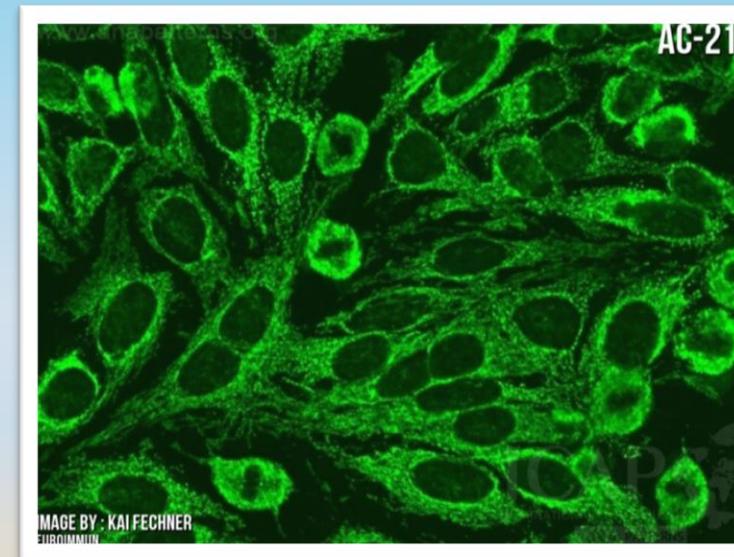
- АНА - маркеры аутоиммунного воспаления при серологической диагностике АИЗ
- Метод непрямой иммунофлюоресценции (нРИФ)
- Исследование АНА на клеточном субстрате HEp-2 – золотой стандарт для нРИФ
- Стандартизированная номенклатура паттернов HEp-2
- Обнаружение антител специфическими дополнительными тестами (иммуноблот, ELISA)

# ИРИФ

- Клеточный субстрат – моноклональные срезы тканей или клеточные линии
- В материале множество антигенов, что приводит к различным вариантам «окрашивания» морфологических структур
- Необходимость обученного персонала для оценки окрашенных структур



AC-1  
Гомогенный тип  
свечения



AC-21  
Цитоплазматический  
тип свечения «АМА»

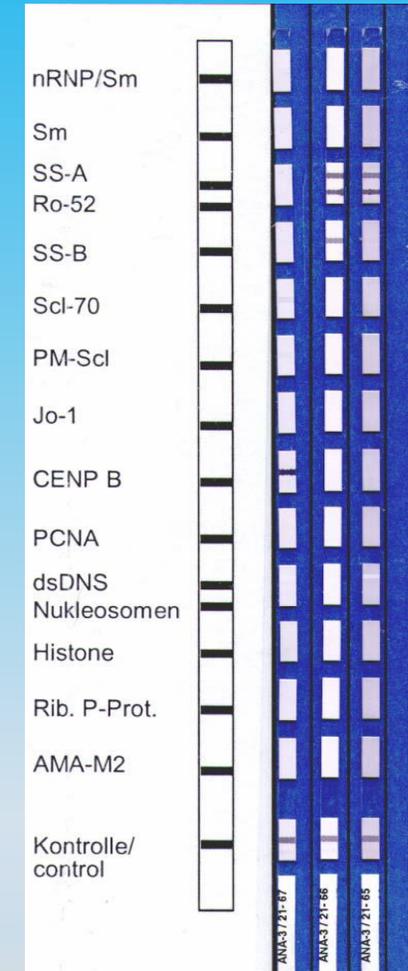
# Дифференциальная диагностика

## Иммуноблоттинг (лайн-блот)

- Используются очищенные белки, нанесенные на мембрану
- Широкий спектр антигенов в одной реакции - «мультиплексный анализ»
- Используется как тест-подтверждение

## Иммуноферментный анализ (ELISA)

- Используется очищенный/синтезированный антиген
- Невысокая стоимость, простота и объективность в оценке результата
- Используется для подтверждения и мониторинга



# Взаимосвязь SARS-CoV-2 и АИЗ



# Библиография

- Bradshaw, M., Pawate, S., Lennon, V., Bloch, K. and Brown, K., 2015. Herpes simplex virus 1 encephalitis associated with voltage-gated calcium channel autoimmunity. *Neurology*, 85(24), pp.2176-2177.
- Cárdenas-Roldán, J., Rojas-Villarraga, A. and Anaya, J., 2013. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 11(1).
- Chen, J., Zhang, H., Chen, P., Lin, Q., Zhu, X., Zhang, L. and Xue, X., 2015. Correlation between systemic lupus erythematosus and cytomegalovirus infection detected by different methods. *Clinical Rheumatology*, 34(4), pp.691-698.
- Colangelo, C., Shichkova, P., Keller, D., Markram, H. and Ramaswamy, S., 2019. Cellular, Synaptic and Network Effects of Acetylcholine in the Neocortex. *Frontiers in Neural Circuits*, 13.
- Dotan, A., Muller, S., Kanduc, D., David, P., Halpert, G. and Shoenfeld, Y., 2021. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 20(4), p.102792.
- Halder, N. and Lal, G., 2021. Cholinergic System and Its Therapeutic Importance in Inflammation and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 12.
- Koneczny, I. and Herbst, R., 2019. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. *Cells*, 8(7), p.671.
- Lucchese, G. and Kanduc, D., 2016. Zika virus and autoimmunity: From microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmunity Reviews*, 15(8), pp.801-808.
- Pera, A., Broadley, I., Davies, K. and Kern, F., 2017. Cytomegalovirus as a Driver of Excess Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. *Circulation Research*, 120(2), pp.274-277.
- Ramos-Casals, M., Loustaud-Ratti, V., De Vita, S., Zeher, M., Bosch, J., Toussiroit, E., Medina, F., Rosas, J., Anaya, J. and Font, J., 2005. Sjögren Syndrome Associated With Hepatitis C Virus. *Medicine*, 84(2), pp.81-89.
- Rodríguez, Y., Novelli, L., Rojas, M., De Santis, M., Acosta-Ampudia, Y., Monsalve, D., Ramírez-Santana, C., Costanzo, A., Ridgway, W., Ansari, A., Gershwin, M., Selmi, C. and Anaya, J., 2020. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, 114, p.102506.
- Root-Bernstein, R., 2017. Human Immunodeficiency Virus Proteins Mimic Human T Cell Receptors Inducing Cross-Reactive Antibodies. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10), p.2091.
- Steed, A. and Stappenbeck, T., 2014. Role of viruses and bacteria-virus interactions in autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 31, pp.102-107.
- Tobón, G., Pers, J., Cañas, C., Rojas-Villarraga, A., Youinou, P. and Anaya, J., 2012. Are autoimmune diseases predictable?. *Autoimmunity Reviews*, 11(4), pp.259-266.
- Wang, E., Mao, T., Klein, J., Dai, Y., Huck, J., Jaycox, J., Liu, F., Zhou, T., Israelow, B., Wong, P., Coppi, A., Lucas, C., Silva, J., Oh, J., Song, E., Perotti, E., Zheng, N., Fischer, S., Campbell, M., Fournier, J., Wylie, A., Vogels, C., Ott, I., Kalinich, C., Petrone, M., Watkins, A., Obaid, A., Moore, A., Casanovas-Massana, A., Lu-Culligan, A., Nelson, A., Nunez, A., Martin, A., Geng, B., Odio, C., Harden, C., Todesca, C., Jensen, C., Kim, D., McDonald, D., Shepard, D., Courchaine, E., White, E., Silva, E., Kudo, E., Delullis, G., Rahming, H., Park, H., Matos, I., Nouws, J., Valdez, J., Lim, J., Rose, K., Anastasio, K., Brower, K., Glick, L., Sharma, L., Sevanian, L., Knaggs, L., Minasyan, M., Batsu, M., Kuang, M., Nakahata, M., Linehan, M., Askenase, M., Simonov, M., Smolgovsky, M., Sonner, N., Naushad, N., Vijayakumar, P., Martinello, R., Datta, R., Handoko, R., Bermejo, S., Prophet, S., Bickerton, S., Velazquez, S., Rice, T., Khoury-Hanold, W., Peng, X., Yang, Y., Cao, Y., Strong, Y., Dela Cruz, C., Farhadian, S., Schulz, W., Ma, S., Grubaugh, N., Ko, A., Iwasaki, A. and Ring, A., 2021. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*.
- Zhang, Y., Yu, H., Dong, R., Ji, X. and Li, F., 2021. Application Prospect of Artificial Intelligence in Rehabilitation and Management of Myasthenia Gravis. *BioMed Research International*, 2021, pp.1-6.
- Zvadínov, R., Guan, Y., Jakimovski, D., Ramanathan, M. and Weinstock-Guttman, B., 2019. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regeneration Research*, 14(3), p.373.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ