

ФЕНОМЕН МОЛЕКУЛЯРНОЙ (ЭПИТОПНОЙ) МИМИКРИИ ПРИ ЛАЙМ - АРТРИТЕ

Л.П. Анянзева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Аутоиммунные заболевания и инфекции

Причины развития аутоиммунитета при ревматических болезнях справедливо относят к актуальным проблемам ревматологии. Ревматоидный артрит, системная красная волчанка - яркие примеры аутоиммунных болезней, сущность которых активно изучается специалистами разных областей, но этиология и патогенез остаются пока недостаточно понятыми.

Аутоиммунным заболеванием называют состояние, при котором иммунная система начинает воспринимать свои ткани как чужеродные и атакует их [1]. Что же заставляет иммунную систему, призванную защищать организм от чужеродного, стать агрессором против собственных тканей? Почему нормальные аутореактивные клетки, которые обычно сдерживаются с помощью регуляторных механизмов, активизируются? Одной из причин возникновения аутоиммунитета считаются инфекции, при этом аутоиммунные реакции рассматриваются как "побочный продукт" иммунного ответа на инфекционный агент [2]. Модели на животных дают прямые доказательства того, что некоторые инфекции могут инициировать определенные аутоиммунные болезни. Например, на моделях хламидийной инфекции и вируса простого герпеса показано, что Т-клетки, специфичные к микробным антигенам, индуцируют у экспериментальных животных тканеспецифичную деструкцию [3, 30].

В клинике имеются многочисленные примеры установленных или вероятных ассоциаций между инфекциями и аутоиммунитетом: гемолитические стрептококки группы А и ревматическая лихорадка, Коксаки вирусы В3 и миокардит, трипаносомоз и болезнь Чагаса; различные вирусы и множественный склероз; Коксаки вирусы В4, цитомегаловирус, корь и диабет I типа и другие [11,20].

Механизмы, с помощью которых инфекционные агенты могут активировать аутолимфоциты и вызывать аутоиммунные реакции, делят на два больших класса - антигенспецифические и антигеннеспецифические. Антигенспецифическую активацию считают одним из важнейших механизмов аутоиммунитета. Полагают, что в основе этого механизма лежит феномен молекулярной мимикрии. Гипотеза предполагает, что антигенная детерминанта (эпитоп) на одном из бактериальных пептидов имеет структурное сходство с антигенной детерминантой белка хозяина. При этом различия эпитопов все же есть и такие, что иммунная система распознает бактериальный эпитоп как чужой и реагирует на него выработкой специфических антител и размножением специфических Т-клеток. В последующем иммунный ответ, инициированный микроорганизмом, участвует в перекрестных реакциях с близкими по структуре эпитопами собственных тканей, что приводит к повреждающим реакциям. Полагают, что основную роль при этом играют CD4+ Т-лимфоциты.

Концепция молекулярной мимикрии появилась около 20 лет назад. В эксперименте было показано, что развитие энцефаломиелиита у крыс могло быть индуцировано инъекцией полипептида вируса гепатита В. Этот полипептид из 10 аминокислот (ICGYGSLPQE) содержал участок, почти идентичный фрагменту основного миелинового белка (ICGYGSLPQE). Совпадение наблюдалось по 6 последовательно расположенным аминокислотам [12].

Несмотря на то, что и в эксперименте, и в клинике имеется достаточно много примеров возникновения аутоиммунных реакций после инфекций, строгих доказательств, что именно молекулярная мимикрия является причиной конкретной аутоиммунной болезни, в литературе очень мало.

Для обоснованного суждения об аутоиммунной природе того или иного заболевания необходимо, чтобы было удовлетворено несколько требований. Для аутоиммунных болезней эти требования были впервые сформулированы L.Witebsky [1], и их можно сравнить с постулатами Коха, установленными в отношении инфекционных болезней. Согласно постулатам L.Witebsky, необходимо получить объективные доказательства как возникновения собственно аутоиммунных реакций, так и того, что они играют главную или существенную патогенетическую роль в развитии болезни. Доказательства, на основании которых болезнь рассматривается как аутоиммунная, недавно были модифицированы и применены к концепции молекулярной мимикрии [5,19,20].

Постулаты, на основании которых подтверждается феномен эпитопной мимикрии:

1. Необходимо доказать ассоциацию между инфекцией и клинически определенным воспалительным состоянием. Чтобы установить аутоиммунную природу воспаления, нужно подтвердить, что оно продолжается в отсутствие инициирующего микроорганизма.
2. Эпитоп микроорганизма и эпитоп собственного белка макроорганизма должны быть идентифицированы.
3. Должно быть доказано непосредственное вовлечение обоих эпитопов в развитие аутоиммунной болезни.
4. Подтверждение перекрестного реагирования между инфекционным и аутоэпитопами. Инфекционная антигенная детерминанта должна вызывать Т-клеточный иммунный ответ, который дает перекрестную реакцию с собственным белком. При этом важно знать, являются ли перекрестно-реагирующие Т-клетки существенным компонентом иммунного ответа, вызванного инфекцией, и возвра-

НЕКОТОРЫЕ ИЗВЕСТНЫЕ АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ИНФЕКЦИОННЫМИ АГЕНТАМИ И АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Group A streptococcus	Ревматическая лихорадка, Гломерулонефрит
Streptococcus viridans	Васкулит кожи и слизистых
Borrelia burgdorferi	Болезнь Лайма
HIV	ДМ-ПМ*, с-м Рейтера, псориаз, различные аутоантитела
HBV	Узелковый полиартериит
HCV	Смешанная криоглобулинемия
Clamidia, Yersinia, Salmonella, Shigella	Болезнь Рейтера
Klebsiella sp.	Анкилозирующий спондилит
E.coli	Язвенный колит
Coxsackie B virus	Кардиомиопатии
Trypanosoma cruzi	Болезнь Чагаса

*ДМ-ПМ - дерматомиозит-полимиозит HIV - human immunodeficiency virus

HBV - hepatitis B virus HCV -hepatitis C virus

стает ли их количество во время аутоиммунной фазы болезни.

5. Необходимо подтверждение того, что Т-клетки, активированные микробами и перекрестно-реагирующие с микробным и собственными эпитопами, могут провоцировать и необходимы для развития аутоиммунной болезни. Этот постулат доказывается моделированием с помощью аутоиммунизации животных причинным аутоантигеном, а также при помощи передачи болезни или ведущего патологического синдрома другому организму посредством переноса Т-лимфоцитов, взятых от больной особи в экспериментальных условиях это осуществляется при использовании сингенных доноров и реципиентов).

На основании этих критериев можно различить механизмы, которые способствуют эпитопной мимикрии, от разнообразных антигеннеспецифических реакций.

Изучение феномена молекулярной мимикрии при хроническом Лайм-артрите

Новый пример развития феномена эпитопной мимикрии получен недавно при изучении Лайм-артрита (ЛА). Предположение о развитии этого феномена возникло в процессе тщательных клинических наблюдений за течением лаймского боррелиоза, а полученные доказательства убедительно обоснованы.

Лаймский боррелиоз (болезнь Лайма - БЛ) - инфекционное трансмиссивное полиорганное заболевание. Заражение происходит при присасывании инфицированного клеща. Поражаются разные органы и системы человека, наиболее типично поражение кожи, суставов, нервной системы, реже - сердца, печени. Возбудители - спирохеты рода боррелий, относящихся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Из 13 известных генотипов этого комплекса патогенны для человека три из них - *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii* [4,6]. Предполагают, что определенные генотипы боррелий вызывают разные клинические проявления. Так показано, что при инфицировании генотипом *B. burgdorferi sensu stricto* у 50-60% нелеченных пациентов развивается воспаление суставов, получившее название ЛА. Он характеризуется короткими атаками моно-олигоартрита с объективными признаками припухлости суставов. Иногда артрит принимает подострое или хроническое течение. Имеются прямые и косвенные доказательства инфицирования синовиальной воспаленных суставов боррелией, полученные при исследовании синовиальной жидкости и синови от больных ЛА. Так, при БЛ у людей было продемонстрировано присутствие *Borrelia burgdorferi* в процессе развития артрита как в самом суставе, так и в других биологических средах и тканях. Живые боррелии у больных ЛА были выделены и культивированы из синовиальной жидкости [22]. Боррелии обнаруживались при световой микроскопии биоптата воспаленной синови [8] и визуализировались при электронной микроскопии [28].

Следует отметить, что культивация возбудителя из тканей при ЛА - большая редкость. В то же время специфическая ДНК боррелии идентифицировалась в синовиальной жидкости и (чаще) в биоптатах синови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) у большинства больных с ЛА до лечения антибиотиками [16,17]. Показано, что ДНК боррелии может присутствовать в суставе и после ее гибели, достигнутой в результате антибиотикотерапии. При этом антигенный материал боррелии выявляется именно в синови, а не в СЖ [18]. Деградация возбудителя в воспаленной синови с образованием продуктов его распада косвенно подтверждается обнаружением антигенов боррелии с помощью моноклональных антиборрелиозных антител [21]. К косвенным доказательствам инфекционной природы ЛА можно отнести факт обнаружения при этом заболевании локальной продукции антител к *Borrelia burgdorferi* в синовиальной оболочке [10]. В большинстве случаев лечение антибиотиками приводит к купированию суставного синдрома. На основании этого факта и имеющихся прямых доказательств инфицирования синови ЛА считают инфекционным артритом.

В патогенезе ЛА, как и при сифилитическом артрите, основную роль играет не повреждающее действие инфекции, а возникающие ответные иммунопатологические реакции. У пациентов с нелеченным артритом развивается иммунный ответ на многие боррелиозные иммуногенные белки. Как и при других инфекциях, сначала появляются антитела класса IgM, затем - класса IgG. Ранний ответ обычно ассоциируется с ответом на белки весом 41 килодальтон (kDa), 23 и 45 kDa. В процессе развития инфекции появляется иммунный ответ на р39, р93 и другие белки боррелии. Через несколько месяцев или даже лет примерно у 70% пациентов с ЛА хронического течения появляются IgG антитела к белкам наружной мембраны боррелии (outer surface proteins, Osp) весом 31 kDa (OspA) и 34 kDa (OspB). Обычно этот ответ появляется после периода коротких атак артрита, примерно в начале более продолжительных и затяжных его эпизодов [14], т.е. при переходе в хроническое течение.

Длительные проспективные наблюдения показали, что у 10% пациентов ЛА, вызванным *B. burgdorferi sensu stricto*, суставной синдром (преимущественно в коленных суставах) продолжает персистировать, несмотря на адекватную терапию антибиотиками, и через год-два приобретает характер хронического. Этот вариант артрита получил название "Лайм-артрит, устойчивый к терапии антибиотиками" (antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis) [24]. Оказалось, что пациенты с этим субтипом артрита имеют целый ряд особенностей.

Особенности пациентов с Лайм-артритом, устойчивым к терапии антибиотиками (по А.С.Стере)

□ При резистентном артрите боррелиозная ДНК в синови или синовиальной жидкости после антибиотикотерапии не определяется, хотя она обнаруживалась до лечения.

□ В тот период болезни, когда антибиотики оказываются неэффективными (развитие хронизации), в крови обнаруживается высокий уровень антител к OspA.

□ Клеточный и гуморальный иммунный ответ на OspA коррелирует с тяжестью и пролонгированным течением артрита.

□ OspA-Т-специфические клетки из синовиальной жидкости реагируют на OspA, в то время как клетки больных с другими вариантами артрита не реагируют.

□ Большинство больных являются носителями аллелей HLA-DRB1*0401, 0404, 0101, которые, как известно, ассоциируются с ревматоидным артритом.

Переход болезни в хроническое течение, неэффективность антибиотикотерапии и иммуногенетические ассоциации позволили предположить, что в патогенезе инфекционного артрита появляются новые механизмы - возможно, аутоиммунные реакции, которые поддерживают воспаление в суставе после очевидной эрадикации инфекции.

Известно, что молекулы DR4 имеют общий участок (эпитоп - полипептид из 8 аминокислот), почти одинаковый для всех аллелей (одинаковы все или не менее 6 аминокислот). Установлено, что именно этот общий эпитоп образует своеобразный паз с характерной пространственной структурой для антигенного пептида. Можно предположить, что если антигенпрезентирующий макрофаг у больных с резистентным артритом имеет идентичное по структуре место связывания с антигеном, то и сам антиген у всех должен быть однотипным. Полагали, что для поддержания артрита требуется некий "артритогенный" антиген (бактериальный? аутоантиген?). Было высказано предположение о развитии при этом варианте артрита феномена молекулярной мимикрии и начат поиск перекрестного эпитопа. Этот поиск начался около 5 лет назад, и в 2000-2001гг эпитоп был идентифицирован. Каковы же были направления поиска?

□ Так как у пациентов с резистентным артритом выявлялся особый иммунный ответ к OspA, представлялось пер-

спективным искать перекрестный эпитоп в составе этого белка.

□ Эпитоп-кандидат должен представляться антиген-презентирующей клеткой только через HLA-DRB1*0401.

□ Для Т-клеток вовлеченные в перекрестное реагирование антигенные детерминанты должны быть линейными пептидами длиной от 8 до 15 аминокислотных остатков.

Доказательства молекулярной мимикрии при Лайм-артрите.

Для поиска перекрестного эпитопа белок OspA, последовательность аминокислот в котором известна, был разделен по всей длине на равные части, состоящие из 20 аминокислот. В результате были синтезированы 25 полипептидов, при этом каждый представлял собой участок OspA из 20 аминокислотных остатков, 10 из которых перекрещивались с предыдущим "отрезком" OspA. При изучении иммунного ответа к этой серии полипептидов оказалось, что при резистентном артрите иммунный ответ развивается всего к 4-5 таким отрезкам OspA. В то же время у больных с курабельным артритом иммунный ответ развивается к 1-2 эпитопам этого белка и только в некоторых случаях. У носителей HLA-DRB1*0401 наиболее выраженный ответ при резистентном артрите был выявлен к полипептиду OspA 154-173, в меньшей степени OspA 214-233 [7]. В то же время с помощью компьютерного алгоритма было предсказано, что наиболее эффективно в процессе представления антигена с HLA-DRB1*0401 должен связываться участок белка OspA из 9 аминокислот в позиции 165-173 (YVLEGTLLTA), и в 1998г. этот иммунодоминантный пептид был идентифицирован в составе бактериального OspA [13]. Расчеты полностью подтвердились в опытах на трансгенных мышах и при изучении реактивности Т-лимфоцитов от больных людей. Так, при инъекционном введении OspA165-173 трансгенным мышам DRB1*0401 первичный антительный ответ развивался именно к доминанте 165-173. Когда Т-клетки от больных с артритом, носителей HLA-DRB1*0401, *in vitro* инкубировали с этим же полипептидом OspA, наиболее выраженная реакция была именно на доминанту 165-173. Эти исследования подтвердили, что доминанта OspA165-173 представляется с участием HLA-DRB1*0401.

Следующим шагом был запрос в базу данных Genebank Database найти идентичный участок (или сходный по строению эпитоп) в составе человеческого белка. Кандидатов было найдено всего два, при этом один из эпитопов не рестриктировался HLA-DRB1*0401. Второй близкий по строению эпитоп был найден в составе одного из белков, относящихся к семейству интегринов. Этот пептид расположен экстрацеллюлярно в интерактивной области hLFA. Он опосредует связывание со своими лигандами, которыми являются внутриклеточные молекулы адгезии ICAM-1. В составе этого белка, обозначающегося в литературе как функциональный антиген лейкоцитов- hLFA-1 α (human lymphocyte functional antigen), был определен участок L 332-340 из 9 аминокислотных остатков (YVIEGTSKQ), пять из которых были идентичны аминокислотам бактериального эпитопа [13]. Никакого другого человеческого белка с такой близкой последовательностью аминокислот на фрагменте и связывающегося с HLA-DR4 нет. Таким образом, теоретически был найден общий эпитоп в составе бактериального полипептида и белка хозяина, который может быть основанием развития для молекулярной мимикрии.

Согласно компьютерному алгоритму, указанный человеческий эпитоп так, как и OspA 165-173, должен в высокой степени связываться с HLA-DRB1*0401 [9], что и было в последующем подтверждено специально проведен-

Примечание. У этих мышей все CD4+ Т-клетки - рестриктированы HLA-DRB1*0401, т.к. другие молекулы HLA класса II не экспрессируются. Мыши дефицитны по собственным молекулам HLA класса II и экспрессируют только химерные человеческие HLA-DRB1*0401 молекулы.

ными экспериментами. Так, от трансгенных HLA-DRB1*0401 мышей, иммунизированных OspA165-184, была получена панель OspA -реактивных Т - клеточных гибридом, 10 % из которых секретировали IL-2 в ответ на hLFA-1 α L 326-345, что доказывало способность последнего связываться с Т-клеточным рецептором (TCR) и стимулировать OspA -специфические клонированные Т-клеточные гибридомы.#

Было показано, что Т-клетки из синовиальной жидкости от больных с резистентным артритом одинаково реагировали как с OspA165-173, так и hLFA-1 α , в то время как лимфоциты от больных с другими формами хронического артрита и носители этих же аллелей HLA-DR таких свойств не проявляли [7,13].

Современные технические методы позволили выделить от больных (носителей HLA-DRB1*0401) с резистентным ЛА клоны CD4+ Т-клеток, избирательно реактивных к OspA 164-175. При стимуляции даже небольшими количествами полипептида OspA 164-175 клетки этих клонов выделяли большое количество интерферона γ (ИНФ γ) и несколько меньшее - интерлейкинов-4 и 13. Было показано, что в синовиальной жидкости больных резистентным ЛА таких клонов может содержаться больше (от 0.005 до 3%), чем в крови (от 0.005 до 0,1%) [13]. Примерно половина полученных клонов также реагировала на стимуляцию hLFA 326-345. При этом клетки выделяли меньшее количество ИНФ γ (в сравнении со стимуляцией бактериальным эпитопом), но большее количество ИЛ-13 [27].

Таким образом, было доказано, что клон Т-клеток, полученный из единственной OspA -специфичной Т-клетки, способен пролиферировать и секретировать цитокины в ответ на аутоантиген - LFA-1 α 326-345, что подтверждает роль молекулярной мимикрии при резистентном ЛА. Важен также тот факт, что природа пептида определяет качество и количество сигнала, поступающего на Т-клеточный рецептор. Так, пептид OspA165-173 является полным агонистом рецептора и индуцирует энергичный ответ даже в низких концентрациях, указывая на высокоаффинитивное TCR распознавание. Напротив, hLFA 326-345 индуцирует менее эффективное взаимодействие, проявляя качества частичного агониста. Стимуляция Т-клеточного рецептора частичным агонистом индуцирует несколько другой профиль цитокиновой секреции и, соответственно, минимальную пролиферацию. Возможно, ИЛ13 из LFA-1 α 326-345 - стимулированных Т-клеток может быть необходимым для персистирующего воспаления при хроническом ЛА, резистентном к антибиотикотерапии.

Насколько описанный случай OspA - hLFA-1 α эпитопной мимикрии, ответственной за инициацию антибиотикорезистентного ЛА, соответствует современным критериям аутоиммунной болезни? Если соотнести имеющиеся данные с постулатами Witebsky, можно считать уровень доказательства достаточно высоким.

Хорошо документирована ассоциация между инфекцией, вызванной *Borrelia burgdorferi sensu stricto* и возникновением ЛА, резистентного к лечению антибиотиками.

□ Доказано, что иммунный ответ к OspA выявляется к моменту начала хронизации артрита, при этом микроба в синовии уже нет.

□ Идентифицирован общий эпитоп OspA 165-173 - hLFA-1 α (L332-340)

□ Дуально реагирующие Т-клетки были обнаружены именно у больных ЛА, резистентным к лечению антибиотиками, но не у больных, ответивших на антибиотикотерапию. Наибольшая концентрация дуально реагирующих клеток отмечена в месте поражения - воспаленной синовии.

□ Согласно пятому постулату Witebsky необходимо подтверждение того, что Т-клетки, активированные микробными антигенами и перекрестно-реагирующие с микробным и собственными эпитопами, могут провоцировать и необходимы для развития аутоиммунной болезни. В прак-

тику здравоохранения США в 1998г была внедрена антиборрелиозная вакцина на основе рекомбинантного OspA, которая оказалась эффективной для предупреждения БЛ. Факт эффективности вакцины доказывает значение полипептида OspA для возникновения болезни. Но еще более значимым оказался тот факт, что вакцина может индуцировать у человека развитие артрита [21]. (Случаи развития артрита после вакцинации от БЛ произвели настолько глубокое впечатление на американское общество, что вакцину, на создание и производство которой были потрачены огромные средства, перестали покупать, и в марте 2002 г она была снята с продажи.)

Все эти недавно полученные факты позволили назвать резистентный ЛА моделью аутоиммунного заболевания человека и предположить сценарии развития эпипопной мимикрии при этом варианте ЛА [5, 25, 27]. Схематично цепь событий можно представить следующим образом.

В процессе боррелиозной инфекции в воспаленном суставе в некоторых случаях может возникать усиленная экспрессия OspA. После представления макрофагами у генетически чувствительных индивидов (носителей HLA-DR4) в синовии происходит активная пролиферация OspA165-173 реактивных Т-клеток, которые синтезируют ИНФ- γ . Повышение концентрации ИНФ- γ в суставе приводит к усиленной экспрессии на Т-клетках и макрофагах (антигенпрезентирующих клетках) как HLA - молекул II класса, так и hLFA-1a и его лиганда ICAM-1. Некоторые Т-клетки синовии в этом провоспалительном окружении могут быть стимулированы не только OspA165-173, но и перекрестно реагирующим эпитопом hLFA-1a332-340. После элиминации боррелии в синовии какое-то время сохраняется высокая концентрация избыточно экспрессированного аутоантигена hLFA-1a332-340, который (являясь частичным агонистом TCR) связывается OspA-реактивными Т-клетками и продолжает их активировать. При этом возникает несколько иной цитокиновый профиль, который, возможно, способствует персистенции воспаления.

Описанный механизм молекулярной OspA - hLFA-1a мимикрии редко реализуется при Европейском варианте ЛА. Известно, что в США циркулирует только один патогенный генотип возбудителя - *B.burgdorferi sensu stricto*, в то время как в Европе - все три известных патогена, причем *B.burgdorferi sensu stricto* реже, чем другие. Когда сравнили между собой иммунодоминантные эпитопы OspA165-

173 у всех патогенных генотипов, оказалось, что между ними имеются заметные различия. Так, последовательность аминокислотных остатков в *B.b.sensu stricto* OspA 165-173 (Y V L E G T L T A) наиболее близка к hLFA-1a L332-340 (Y V I E G T S K Q) по сравнению с *B.garinii* 160-168 (F A L E G T L T A) и *B.afzelii* 165-173 (F T L E G K V A N). Способность связываться с HLA-DRB1*0401 у OspA165-173 от *B. afzelii*, *B. garinii* оказалась значительно слабее, чем у *B.burgdorferi sensu stricto*. Эти различия в последовательностях OspA165-173 могут объяснить, почему резистентный артрит описан пока только в США для *B.burgdorferi sensu stricto* [25].

Все вышеприведенные факты были получены при изучении аллели HLA-DRB1*0401. Как уже отмечалось выше, среди пациентов с устойчивым к антибиотикотерапии ЛА чаще, чем при других вариантах артрита, встречаются также аллели DRB1*0404 и DRB1*0101. При изучении этих аллелей оказалось, что бактериальный антиген OspA165-173 связывается с молекулами DRB1*0404 и DRB1*0101 так же активно, как и с DRB1*0401, а вот у человеческого антигена hLFA-1a L330-342 способность связываться с молекулой DRB1*0404 выражена слабее, а с DRB1*0101 он не связывается совсем [26]. Важно подчеркнуть, что клинические проявления и течение артрита у носителей разных аллелей практически идентичны. Эти недавно полученные данные вынуждают признать, что hLFA-1a L330-342 может обсуждаться как кандидат в аутоантигены только у носителей DRB1*0401 и, соответственно, не может быть ответственным за развитие антибиотикорезистентного артрита у носителей DRB1*0101. Логично также предположить, что кандидат в перекрестно реагирующие аутоантигены должен быть одинаковым у всех больных антибиотикорезистентным артритом, и тогда им не может быть hLFA-1a L330-342 [26]. Таким образом, проблема молекулярной мимикрии при ЛА пока еще далека от окончательного разрешения. В то же время можно признать, что сегодня антибиотикорезистентный ЛА у носителей DRB1*0401 - единственная форма хронического воспалительного артрита, при котором известны причинный агент, специфическая иммуногенетическая чувствительность, перекрестно-реагирующий спирохетозный антиген и аутоантиген. Такие пациенты встречаются очень редко. Но именно их исключительность может подтвердить искомое предположение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М., Медицина, 1999, 521, 581
2. Ройт А., Дж.Бростофф, Д.Мейл. Иммунология, пер. с англ. М., Мир, 2000, 519-521
3. Bachmaier K, Neu N, de la Maza M. et al. Chlamidia infection and heart disease linked through antigenic mimicry. Science, 1999, 283, 1335
4. Baranton G., Postic D., Saint-Girons L. et al. Delineation of *Borrelia sensu stricto*, *Borrelia garinii* sp.nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. Inter. J. Syst. Bacteriol., 1992, 42, 378-383
5. Benoist Ch., Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good in the case for T cell epitope mimicry? Nature immunology, 2001, 2, 979-801
6. Canica M.M., Nato F., Du Merle L. et al. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp.nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Scand.J.Infect. Dis., 1993, 25, 441-448
7. Chen J., Field J.A., Glickstein L. et al. Association of antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis with T cell responses to dominant epitopes of Outer Surface Protein A of *Borrelia burgdorferi*. Arthr. Rheum., 1999, 42, 9, 1813-1822
8. De Koning, Bosma R.B. Demonstration of spirochetes

- in patients with Lyme disease with a modified silver stain. J. Med. Microbiol., 1987, 23, 261-267
9. Hammer J, Gallazzi F, Bono E. et al. Peptide bindings specificity of HLA-DR4 molecules: correlation with rheumatoid arthritis association. J.Exp. Med., 1995, 181, 1747
10. Hirsch U, Waldenlind L, Onica D. Local immunoglobulin production in sinovial tissue in patients with Lyme borreliosis. Clin.Exp. Rheumatol., 1991, 9, 119-123
11. Ferri C, Zignego A.L. Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia. Curr. Opin. Rheumatol., 2000, 12, 53-60
12. Fujinami RS, Oldstone MBA. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. Science, 1985, 230, 1043-1045
13. Gross D. M., Forsthuber T., Tary-Lehmann M. et al. Identification of LFA-I as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. Science, 1998, 281, 703-706
14. Kalish R.A., Leong J.M., Steere A.C. Association of treatment resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi*. Infect.Immunol., 1993, 61, 2774-2779
15. Meyer A.L, Trollmo C, Crawford F. et al. Direct enu-

- meration of *Borrelia*-reactive CD4 T cells *ex vivo* by using MHC class II tetramers. *Proc.Natl.Acad. Sci.USA*, 2000, 97, 11433-11438
16. Nielsen SL, Yong KK, Barbour AG. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by the polymerase chain reaction. *Mol. Cell Probes*, 1990, 4(1), 7309
 17. Nocton J.J., Dressler F, Rutledge B.J., et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *New Engl. J. Med.*, 1994, 330, 229-234
 18. Piem S, Burmester GR, Kamradt T. et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* by polymerase chain reaction in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients with persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 118-121
 19. Rose N.R, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited) *Immunol. Today*, 1993, 14, 426-430
 20. Rose N.R., McKay I.R. Molecular mimicry: a critical look at exemplary instances in human diseases. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2000, 57, 542-551
 21. Rose C.D., Fawcett P.T., Gigney K.M. Arthritis following recombinant Outer Surface Protein A (OspA) vaccination for Lyme Disease. *J.Rheumatol.*, 2001, 28, 2555-2557
 22. Snyderman D.R., Schenkein D.P., Bererdi V.P. *Borrelia burgdorferi* in joint fluid in chronic Lyme arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1986, 104, 798-800.
 23. Steere A.C., Duray P.H., Butcher E.C. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme synovitis: comparison with rheumatoid synovium and tonsillar lymphoid tissue. *Arthr.Rheum.*, 1988, 31, 487-95
 24. Steere A.C, Levin R.E., Mollow P.J. et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 878-888
 25. Steere A.C, Gross D, Meyer A.L. et al. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *J. Autoimmun.*, 2000, 16, 263-268
 26. Steere A.C, Ben Falk, Drouin E.E. et al. Binding of Outer Surface Protein A and human lymphocyte function-associated antigen 1 peptides to HLA-DR molecules associated with antibiotic treatment resistant Lyme arthritis. *Arth. Rheum.*, 2003, 48, 2, 534-540
 27. Trollmo K, Meyer A.L, Steere A.C, et al. Molecular mimicry in Lyme arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 is a partial agonist for Outer Surface Protein A-reactive T cells. *J.Immunol.*, 2001, 166, 5286-5291
 28. Valesova M., Transky K., Hulinska D. et al. Detection of *Borrelia* in synovial tissue from a patient with Lyme borreliosis by electron microscopy. *J. Rheumatol.*, 1989, 16(11), 1502-1505
 29. Witebsky L. The question of self-recognition by the host and problems of autoantibodies and their specificity. *Cancer Res.*, 1961, 21, 1216-1222
 30. Zhao Z.S., Granucci F., Yeh L.P. et al. Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1: autoimmune disease after viral infection. *Science*, 1998, 279, 1344

Поступила 05.03.04