

Экотоксиканты и аутоиммунные заболевания человека

© 2011. В. Ю. Охупкина, д.м.н., профессор,
Вятский государственный гуманитарный университет,
e-mail: verona2205@mail.ru

В статье представлен обзор данных литературы, посвящённых проблеме аутоиммунных заболеваний человека и роли загрязнения окружающей среды в развитии и прогрессировании данного вида патологии.

The article reviews the literature on the problem of autoimmune diseases of humans and the role of environmental pollution in the development and progression of this type of pathology.

Ключевые слова: иммунная система, аутоиммунные заболевания, аутоантигены, ксенобиотики

Key words: immune system, autoimmune diseases, auto-antigens, xenobiotics

В настоящее время наряду с общепринятыми критериями здоровья населения (заболеваемость, смертность, оценка физического и функционального состояния организма) всё чаще используются показатели иммунного статуса организма. В силу своей высокой чувствительности иммунная система чутко реагирует на воздействие разнообразных факторов внешней среды, то есть является эффективной индикаторной системой экологически неблагоприятной ситуации.

В последние годы на стыке физиологии, иммунологии и экологии сформировалось новое научное направление – экологическая иммунология, которая изучает особенности функционирования иммунной системы в условиях изменяющейся окружающей среды [1]. В отличие от эпидемиологической иммунологии, она исследует не только распространение заболеваний, обусловленных дефектами или дефицитами иммунитета, но и адаптационные сдвиги в иммунной системе, возникшие под влиянием изменения среды обитания человека и обуславливающие оптимум её функционирования в новых условиях.

Поражение иммунной системы является одним из основных проявлений токсического действия ксенобиотиков на организм человека. Данное свойство токсикантов, получившее название иммунотоксичность, может реализоваться в виде нескольких вариантов: угнетение функций – иммунодепрессия, стимуляция функций – аллергия (сенсibilизация), извращение функций – развитие аутоиммунных реакций против собственных структур организма [2].

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) – группа болезней, в основе которых лежит агрессия собственной иммунной системы против неизменённой ткани организма [3]. По данным разных авторов, к настоящему времени насчитывается от 60–80 до 100 вариантов АИЗ с различной клинической картиной, но общими механизмами патогенеза и принципами лечения [4, 5].

АИЗ являются значимой причиной заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах, поражая до 8% всего населения, и являются третьей наиболее распространённой категорией болезней после рака и сердечных заболеваний [6, 7]. Из-за проблем в разработке и стандартизации эпидемиологических исследований и ограниченности имеющихся данных этот показатель в действительности может быть существенно выше. Социальная и экономическая значимость АИЗ определяется тем, что большинство из них проявляется в молодом возрасте, имеет хроническое течение и наблюдается на протяжении всей жизни человека.

Клинические признаки АИЗ существенно различаются и зависят от возраста, пола, географической распространённости, поражения определённого органа или системы [4, 5]. Общими признаками всех АИЗ являются генетическая предрасположенность, прогрессирующее или рецидивирующее течение, сочетание нескольких аутоиммунных процессов у одного больного, возможность воспроизведения на лабораторных животных, обнаружение в крови аутоантител, аутоагрессивных лимфоцитов, отложение в тканях комплексов «анти-

Основные клинические формы аутоиммунных заболеваний

| Органоспецифические аутоиммунные заболевания | |
|---|---|
| Эндокринные заболевания | Хронический тиреоидит (болезнь Хашимото) |
| | Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) |
| | Полигландулярный синдром I и II типа |
| | Инсулинозависимый сахарный диабет |
| | Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) |
| Заболевания кожи | Обыкновенная пузырчатка |
| | Листовидная пузырчатка |
| | Гнездная алопеция |
| | Буллезный эпидермолиз |
| | Витилиго |
| Заболевания крови | Гемолитическая анемия |
| | Пернициозная анемия |
| | Тромбоцитопеническая пурпура |
| | Иммунная нейтропения |
| | Первичный антифосфолипидный синдром |
| Заболевания нервной системы | Миастения гравис |
| | Рассеянный склероз |
| | Демиелинизирующие полинейропатии |
| | Мультифокальная моторная полинейропатия |
| | Полинейропатия при моноклональной гаммапатии |
| Заболевания печени и желчевыводящих путей | Дегенерация мозжечка |
| | Аутоиммунный гепатит |
| | Первичный билиарный цирроз |
| | Первичный склерозирующий холангит |
| | |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | Болезнь Крона |
| | Болезнь Уиппла |
| | Целиакия |
| Заболевания глаз | Ретробульбарный неврит |
| | Аутоиммунная офтальмопатия |
| | Увеит |
| Заболевания почек | Первичные гломерулонефриты и гломерулупатии |
| | Синдром Гудпасчера |
| Заболевания лёгких | Идиопатические интерстициальные болезни лёгких (фиброзирующие альвеолиты) |
| | Саркоидоз |
| Заболевания сердца | Аутоиммунный миокардит |
| Органонеспецифические (системные) аутоиммунные заболевания | |
| Коллагенозы | Системная красная волчанка |
| | Системная склеродермия |
| | Дерматомиозит, полиомиозит |
| | Синдром Шегрена |
| | Ревматоидный артрит |
| | Анкилозирующий спондилит |
| | Болезнь Бехчета |
| | Смешанное заболевание соединительной ткани |
| Псориаз | |
| Васкулиты | Системный некротический васкулит |
| | Узелковый периартериит |
| | Синдром Черджа-Стросса |
| | Гранулематоз Вегенера |
| | Гигантоклеточный артериит |
| | Болезнь Кавасаки |
| | Облитерирующий тромбангиит |
| | Саркоидоз |
| Криоглобулинемия | |

ген-антитело», терапевтический эффект применения иммунодепрессантов.

К настоящему времени предложено несколько классификаций АИЗ. Общепринятой является классификация, основанная на специфичности образующихся аутоантигенов, согласно которой выделяют органоспецифические и органонеспецифические, или системные, АИЗ [3, 8] (табл.).

Современная концепция аутоиммунитета исходит из того, что умеренный аутоиммунный ответ на свои собственные антигены — это физиологическое явление и необходимое условие нормального функционирования самой иммунной системы, регуляции и синхронизации клеточных функций и морфогенеза. В норме аутоиммунитет ограничен многими регуляторными механизмами. При патологии могут происходить нарушения регуляции аутоиммунного ответа, что приводит к развитию аутоаллергии, то есть АИЗ [8 – 10].

Согласно современным представлениям, АИЗ характеризуются мультифакториальной этиологией [4]. Для развития АИЗ необходима комбинация двух основных групп причин — генетической предрасположенности человека (вклад 30%) и воздействия средовых факторов (вклад 70%) [4].

В пользу того, что генетические факторы служат важной причиной возникновения АИЗ, свидетельствуют семейный характер большинства из них, а также высокий уровень конкордантности заболеваний при сравнении монозиготных и дизиготных близнецов. Конкордантность — степень соответствия физических или клинических данных у близнецовых пар. Близнецовая пара считается конкордантной, если у обоих близнецов проявляется или, наоборот, не проявляется то или иное заболевание или признак.

Ещё одним подтверждением существенного значения генетических факторов в развитии АИЗ являются данные, полученные на лабораторных моделях. В условиях эксперимента АИЗ можно получить спонтанно у животных специально выведенных линий, имеющих идентифицированный генетический дефект, без участия каких-либо других явных инфекционных или токсических пусковых воздействий [4].

Лишь для небольшого числа патологий выявлена связь с дефектом одного конкретного гена. Подавляющее большинство заболеваний имеет полигенный характер нарушений. Теоретически все гены, кодирующие продукты, участвующие в поддержании ауто-

толерантности и регулировании функций иммунной системы (прежде всего гены главного комплекса гистосовместимости), могут быть вовлечены в развитие аутоаллергии [11 – 15].

Индивидуальный гормональный фон организма во многом определяет развитие и течение АИЗ. С данным обстоятельством связывают более высокую частоту встречаемости АИЗ среди женщин, а также развитие патологических процессов в период полового созревания и беременности [16 – 19]. Под действием женских гормонов эстрогенов отмечается угнетение естественной иммуносупрессии, что играет важную роль в патогенезе данной группы болезней.

Однако даже исследования по распространённости АИЗ у монозиготных и дизиготных близнецов убедительно доказывают, что экологические факторы необходимы для развития заболевания. Если бы АИЗ были целиком обусловлены генетическими факторами, то показатель конкордантности у идентичных монозиготных близнецов должен составлять 100%, а у дизиготных близнецов — 50%. Экспериментальные данные показывают, что действительный уровень конкордантности у монозиготных близнецов находится в пределах 10–50%, а у дизиготных — в пределах 2–40% случаев. Низкий уровень конкордантности АИЗ у монозиготных близнецов (менее 50%) служит подтверждением значительной роли средовых этиологических факторов [4].

Многочисленные биотические и абиотические факторы окружающей среды, обычно действуя в комплексе, играют роль модуляторов, способствуя развитию или усугубляя течение патологических иммунных процессов, вызывают мутации генов, кодирующих иммунорегуляторные факторы, изменяют иммунную толерантность и реализацию нормальных иммунных эффекторных механизмов. Поиск таких факторов, а также выяснение характера их действия имеют большое значение для понимания патогенеза АИЗ, а также для улучшения их профилактики и лечения.

Нельзя не отметить, что чрезвычайно важное влияние на развитие АИЗ оказывают биотические факторы внешней среды, провоцирующие каскад патологических реакций с участием иммунной системы. В экспериментах на лабораторных моделях показано, что разнообразные инфекционные агенты самостоятельно могут вызывать АИЗ [20 – 23]. Зачастую несколько различных микроорганизмов приводят к развитию одних и тех же клинических аутоиммунных синдромов, что свидетель-

ствует о наличии у них сходных механизмов воздействия на иммунную систему.

Несомненным фактом является то, что самые разнообразные ксенобиотики, находящиеся в компонентах окружающей среды, играют важнейшую роль в индукции и прогрессировании АИЗ. В развитии подобного рода патологии ведущее значение не всегда принадлежит исходным соединениям, чаще продуктам их превращения в организме. Общий универсальный путь окислительного метаболизма ксенобиотиков с участием нейтрофилов служит источником реактивных метаболитов соединений, которые могут нарушать регуляцию и функционирование иммунной системы в достаточной степени, чтобы вызвать АИЗ.

Значительный вклад в изучение роли экотоксикантов в развитии АИЗ человека внесли экспериментальные исследования, проводимые на модельных лабораторных животных. Существует большая группа моделей индуцированных АИЗ, которые получают на животных, подвергшихся воздействию определённых химических веществ. При этом установлена прямая связь между введением того или иного токсиканта и развивающейся формой заболевания [24]. Прекрасным примером такого рода моделей являются АИЗ, индуцированные воздействием соединений тяжёлых металлов (ТМ) [24]. Аппликация ртути разными путями и в различных формах (в частности, подкожное введение хлорида ртути) вызывает у мышей образование широкого спектра аутоантител к компонентам ядра клетки и развитие заболевания, сходного с системной красной волчанкой человека [24 – 27].

Воздействие на подверженных спонтанному развитию аутоиммунной патологии линейных мышей химическими агентами, в отношении которых известно, что они провоцируют развитие АИЗ у нормальных животных, может существенно изменить течение заболевания. В некоторых случаях подобные экзогенные химические агенты приводят к сокращению сроков развития болезни, а в других – придают спонтанному заболеванию некоторые черты, свойственные ксенобиотик-индуцированным процессам. Так, экспозиция ртутью ускоряет формирование спонтанного заболевания у мышей линии BXSБ, а её введение мышам линии (NZBxNZW) F1 вызывает расширение спектра образующихся аутоантител [28].

Эти наблюдения позволяют предположить, что воздействие экзогенных провоцирующих факторов, во-первых, необходимо для индукции, а во-вторых, существенно влияет

на экспрессию генетически запрограммированного заболевания.

С. А. Куценко [2] указывает, что теоретически можно выделить три ведущих механизма инициации химическими веществами аутоиммунной патологии:

Прямое действие токсиканта на иммунокомпетентные клетки. В результате этого возможны угнетение активности Т-лимфоцитов супрессоров, усиление активности Т-лимфоцитов хелперов, поликлональная активация В-лимфоцитов, нарушение регуляции секреции цитокинов. Так, лекарственный препарат метилдопа, взаимодействуя с Т-лимфоцитами супрессорами, провоцирует развитие аутоиммунной анемии у человека; некоторые металлы (например, ртуть) вызывают неспецифическую стимуляцию поликлональных В-лимфоцитов.

Высвобождение аутоантигенов. Многие ксенобиотики нарушают целостность биологических структур организма и способствуют выходу в кровь тканевых антигенов, с которыми в норме клетки иммунной системы не контактируют. Длительное воздействие некоторых металлов (ртути, золота, марганца, кобальта и т.д.), вызывая хронический воспалительный процесс в тканях, провоцирует развитие аутоиммунных реакций.

Модификация собственных антигенов. Ксенобиотики, взаимодействуя с макромолекулами тканей, могут изменять их конформацию, формировать в них новые антигенные детерминанты, вызывать экспрессию «скрытых» антигенных детерминант. В итоге эти структуры перестают распознаваться иммунной системой как «свои». Примером является действие препарата дигидролазина и соединений ртути на ядерные структуры клетки.

Накопленные эпидемиологические данные свидетельствуют о более высокой распространённости АИЗ в регионах, отличающихся повышенными уровнями химического загрязнения [29]. Установлена значительная роль в возникновении АИЗ ухудшения качества воздуха с накоплением в организме оксидов углерода, азота, серы, углеводов, пылевых частиц, ТМ [29, 30]. Доказано негативное влияние на формирование АИЗ загрязнённой питьевой воды, поскольку существующие современные методики очистки не позволяют освободить её от хлорированных производных бензольного ряда, фенолов, нитратов [31].

Рост в последние годы распространённости индуцированных ТМ аутоиммунных и аллергических заболеваний связывают не толь-

ко с экологическим неблагополучием, но также с широким применением металлов в составе сплавов в стоматологии, внедрением препаратов золота в ревматологическую практику, использованием различных полупроводниковых материалов в бытовой технике. Избыток токсичных и дефицит физиологически необходимых микроэлементов служат отправной точкой либо сопутствуют развитию патологии [32].

Известно, что химические элементы не являются полноценными антигенами, поэтому их иммуотропный эффект неспецифичен [2, 32, 33]. Эффекты многих ТМ обладают сходством и взаимозаменяемостью, а их иммунотоксическое действие зависит от дозы и времени экспозиции [34]. Как правило, ТМ формируют аутоаллергию по типу гиперчувствительности замедленного типа. Хроническое воздействие субтоксических доз ТМ приводит как к индукции образования специфических аутоантигенов, так и неспецифической активации иммунной системы [35, 36]. Вызываемые ими патологические процессы отличаются агрессивностью и системностью, трудно поддаются традиционному лечению, склонны к прогрессированию и нередко связаны с бытовым или профессиональным анамнезом [34].

Хорошо известно об иммунотоксических свойствах ртути, соединения которой даже в очень низких дозах нарушают регуляцию синтеза цитокинов, продукцию интерферонов макрофагами, угнетают клеточный иммунный ответ [36 – 40]. Основным механизмом воздействия соединений ртути связывают с повреждением ядерных структур клеток (главным образом, белка фибрилларина), вследствие чего они приобретают свойства аутоантигенов и на них развивается Т-клеточный иммунный ответ [41 – 43].

Введение солей ртути экспериментальным животным в течение 3-х недель вызывает атрофию тимуса, подавление пролиферации Т-лимфоцитов хелперов, поликлональную активацию В-клеток и образование аутоантител к коллагену, ДНК, миелопероксидазе и ряду других белковых соединений. По данным некоторых авторов [44], способность к развитию АИЗ под влиянием ртути и кадмия генетически обусловлена. Хронические экспозиции малыми дозами ртути у людей могут приводить к такой аутоиммунной патологии, как волчаночно-подобные синдромы, дерматиты, мембранозный гломерулонефрит, склеродермоподобные поражения, пемфигус [45].

Установлена значительная роль бериллия в развитии аутоиммунных процессов при воздействии в концентрациях, превышающих естественные фоновые [32, 46]. Этот металл вызывает заболевания органов дыхания и кожных покровов. Несмотря на то, что бериллий является промышленным ядом и бытовые поражения им редки, не стоит забывать, что он широко применяется в производстве люминесцентных ламп. Бериллий оказывает системное действие на гуморальный иммунный ответ, что приводит к стимуляции продукции иммуноглобулинов классов М и G. Данное соединение опасно из-за его тропности к лимфатической системе и медленной элиминации из организма (период полувыведения более 10 лет). Сходное иммунотоксическое влияние оказывают соединения циркония [32, 45, 46].

Одну из приоритетных ролей в этиологии АИЗ играет никель. Пагубное воздействие никеля и его соединений на организм людей достигло столь опасной величины, что есть основания говорить о глобальном никелевом токсикозе. Ни один химический элемент или соединение не обладают таким же, как никель, комплексом отрицательных воздействий на здоровье при чрезмерном поступлении в организм и его кумуляции. Развивающаяся защитная сенсibilизация постепенно приводит к развитию тяжёлых аутоиммунных реакций, прежде всего в тех органах, где металл накапливается и реализует свои цитотоксические, мутагенные, аллергенные свойства. Аутоаллергическая реакция усиливается за счёт повреждения никелем надпочечников, что приводит к дефициту глюкокортикоидных гормонов, играющих важную роль в регуляции иммунных реакций и воспалительных процессов. Кроме прямого цитотоксического действия металла, он может также оказывать опосредованный катализом эффект в сочетании с уреазой, расщепляющей мочевины и другие азотистые соединения (аллоксан, вапор и др.) [47 – 50].

Никелевые дерматозы являются первым сигнальным симптомом выработавшейся гиперчувствительности организма. Аллергия на никель, которая проявляется зудом или появлением на коже волдырей при контакте со сплавами этого металла, распространена с 30-х годов прошлого века (время начала широкого распространения никельсодержащей маргаритовой продукции) [47, 48].

Среди многих заболеваний, вызванных никелевым токсикозом, особое внимание следует уделить сахарному диабету. Уже более ста лет известно, что поджелудочная железа спо-

собна накапливать в себе никель [51 – 53]. Эта же особенность характерна для мозга, лёгких, эндокринных органов и др.

Пристальное внимание в последние годы уделяется аутоиммунной патологии, вызываемой солями золота. Подобные соединения широко применяются в ревматологии для лечения тяжёлых форм ревматоидного артрита. В экспериментах на животных было показано, что в патогенезе аутоиммунных поражений, индуцированных солями золота, основное значение имеют генерализованная пролиферация лимфоцитов, системное отложение в тканях комплексов «антиген–антитело», образование аутоантител к структурам ядра. Основной формой патологии является поражение почек, нередкой бывает также тромбоцитопения и ряд других аутоиммунных процессов [33, 35, 54, 55]. Сходные клинические проявления отмечаются и при хронической экспозиции солями серебра [55].

После широкого внедрения платиносодержащих каталитических нейтрализаторов в автомобилях отмечается существенное загрязнение окружающей среды соединениями платины. При хронической аппликации гексахлорплатината восприимчивым мышам линии В10.S наблюдалось образование аутоантител к нуклеоплазматическим антигенам и повреждение активных сайтов транскрипции РНК [56].

Нарушение эффектов иммунной системы ТМ может иметь самые неблагоприятные эффекты для здоровья людей. Кадмий и свинец – приоритетные экологические и профессиональные токсиканты. Сами не являясь причиной аутоаллергии, они служат ко-стимуляторами для системной пролиферации Т-лимфоцитов, резко усиливают адаптивный иммунный ответ на неродственные антигены, способствуют развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний [57].

Существуют данные, что такие химические вещества, как винилхлорид, кремневая пыль, анилиновые красители, ароматические углеводороды (бензол, толуол), хлорированные алифатические углеводороды (трихлорэтилен, перхлорэтилен), эпоксидная смола, силикон (протезы груди), зачастую приводят к развитию склеродермоподобных состояний [51].

Среди прочих провоцирующих факторов АИЗ обсуждается роль производственных вредностей (поливинилхлориды, асбест, хром, пестициды), токсических и мутагенных добавок в продуктах питания (нитраты, нитри-

ты, стимуляторы роста, антибиотики), лекарственных препаратов [29, 58].

При изучении влияния хлороорганических пестицидов на развитие аутоиммунных процессов в опытах на мышах восприимчивых линий было выявлено, что механизм их действия связан с эстрогеноподобным эффектом, который обуславливает подавление нормальных механизмов иммуносупрессии и чрезмерную активацию иммунной системы [59, 60].

Хлордан – инсектицид, который в 1950–1970-е годы широко использовался в сельском хозяйстве для защиты растений от вредителей, а в последующем применялся исключительно как термитоцид. Исследования 27 человек, подвергшихся в течение предшествующих 10 лет действию технического хлордана в быту или в связи с профессиональными обязанностями, показали, что, по сравнению с контрольной группой, у них были выявлены значительные нарушения регуляторных процессов в иммунной системе, а также повышение титров аутоантител [61].

Имеются данные о модифицирующем влиянии на процессы аутоантителообразования другого известного соединения – гербицида бромоксирила (3,5-дибромо-4-гидроксибензонитрила) [62, 63]. Существует ряд указаний, что аутоиммунные процессы могут индуцироваться пентахлорфенолом (антисептик, применяемый для защиты древесины от грибкового поражения) [64], гексахлорбензолом [65], нефтепродуктами [66].

У пациентов, которые подверглись воздействию асбеста, развиваются не только заболевания дыхательной системы (силикоз), но и некоторые иммунологические нарушения. В частности, силикоз может сочетаться с таими АИЗ, как системная склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка. Кремнезём-индуцированные аутоиммунные нарушения могут быть объяснены ко-стимулирующим действием данного соединения [67, 68].

Значительное внимание уделяется влиянию на развитие АИЗ различных лекарственных препаратов, широко используемых в повседневной жизни людей [69, 70]. Экспериментальным путём доказана способность прокаида, циклоспорина и гидралазина индуцировать развитие системной красной волчанки, пеницилламина – миастении гравис, метилдопа – гемолитической анемии [71, 72].

Широко применяемый в дерматологии при лечении вульгарных угрей антибиотик тетрациклинового ряда миноциклин явля-

ется причиной развития такой аутоиммунной патологии, как сывороточная болезнь, лекарственно-индуцированная волчанка, аутоиммунный гепатит, системные васкулиты. Механизм его действия связывают с нарушением естественного процесса апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) повреждённых и дефектных клеток организма, служащих впоследствии источником аутоантигенообразования [73 – 76].

Особая опасность экотоксикантов связана с тем, что загрязнение окружающей среды химическими соединениями оказывает воздействие на детей начиная с внутриутробного периода посредством влияния на организм матери. Интенсивное накопление ксенобиотиков происходит уже в плаценте, многие из них проникают в кровоток плода и накапливаются в его органах, предопределяя склонность к развитию в будущем различных аллергических и аутоиммунных патологий [77].

Таким образом, загрязнение окружающей среды играет огромную и ещё недооценённую роль в развитии такой социально значимой патологии человека, как различные аутоиммунные заболевания. Понимание механизмов воздействия на организм ксенобиотиков, приводящих к развитию многообразных нарушений в иммунной системе, необходимо для разработки эффективных профилактических и терапевтических мер, направленных на решение данной проблемы.

Литература

1. Корнев А.В. Ворота для химической атаки – иммунитет // Территория и планирование. 2006. № 1 (3). С. 13–15.
2. Кудченко С.А. Основы токсикологии. Учебное пособие. СПб.: Фолиант, 2004. 720 с.
3. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 432 с.
4. Encyclopedia of life sciences. John Wiley & Sons, 2007. doi: 10.1002/9780470015902.a0020193. www.els.net.
5. Rose N.R. Mechanisms of autoimmunity // Semin. Liver Dis. 2002. V. 22. P. 387–394.
6. Cooper G.S., Stroehla B.C. The epidemiology of autoimmune diseases // Autoimmun Rev. 2003. V. 2. № 3. P. 191–125.
7. Jacobson D.L., Gange S., Rose N.R. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States // Clin. Immunol. Immunopathol. 1997. V. 84. № 3. P. 223–243.
8. Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания: настоящее и будущее. Практикующему неврологу // Международный неврологический журнал. 2008. 6 (22).
9. Autoantibodies and Autoimmunity: Molecular Mechanisms in Health and Disease / Ed. by K. Michael Pollard. Verlag Gmbh & Co. KGaA, Weinheim, 2006. 156 p.
10. Карпин В.А. Частный анализ хронического патологического процесса: аутоиммунные болезни // Успехи современного естествознания. 2005. № 6. С. 21–24.
11. Klein J. The natural history of the major histocompatibility complex. New York: Wiley & Sons, 1987. 346 p.
12. Hill A.V. Immunogenetics and genomics // Lancet. 2001. V. 357. P. 2037–2041.
13. Larsen C.E., Alper C.A. The genetics of HLA-associated disease // Curr. Opin. Immunol. 2004. V. 16. № 5. P. 660–667.
14. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости // Иммунология. 2001. № 3. С. 4–12.
15. Дедов И.И., Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н. Новые возможности генотипирования в прогнозировании вероятности развития аутоиммунных заболеваний // Проблемы эндокринологии. 2007. Т. 53. № 1. С. 40–42.
16. Da Silva J.P. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses // Ann. Rheum. Dis. 1995. V. 54. P. 6–16.
17. Klein S.L. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior // Neurosci. Biobehav. Rev. 2000. V. 24. P. 627–638.
18. Whitacre C.C. Sex differences in autoimmune disease // Nature Immunol. 2001. V. 2. P. 777–780.
19. Fairweather D., Rose N.R. Women and autoimmune diseases // Emerg. Infect. Dis. 2004. V. 10. № 11. P. 321–331.
20. Fairweather D., Kaya Z., Shellam G.R., Lawson C.M., Rose N.R. From infection to autoimmunity // J. Autoimmun. 2001. V. 16. P. 175–186.
21. Fairweather D., Lawson C.M., Chapman A.J. Wild isolates of murine cytomegalovirus induce myocarditis and antibodies that cross-react with virus and cardiac myosin // Immunology. 1998. V. 94. P. 263–270.
22. Wolfgram L.J., Beisel K.W., Herskowitz A. Variations in the susceptibility of *Coxsackievirus* B3-induced myocarditis among different strains of mice // J. Immunol. 1986. V. 136. P. 1846–1852.
23. Neu N., Susan W., Rose N.R. Coxsackievirus-induced myocarditis in mice: cardiac myosin autoantibodies do not cross-react with the virus // Clin. Exp. Immunol. 1987. V. 69. P. 566–574.
24. Reuter R., Tessars G., Vohr H.-W., Gleichmann E., Lührmann R. Mercuric chloride induced autoantibody against U3 small nuclear ribonucleoprotein in susceptible mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. P. 237–241.
25. Hultman P., Bell L.J., Eneström S., Pollard K.M. Murine susceptibility to mercury. I. Autoantibody profiles and systemic immune deposits in inbred, congenic and intra-H-2 recombinant strain // Clin. Immunol. Immunopathol. 1992. V. 65. P. 98–109.

26. Pollard K.M., Chan E.K., Rubin R.L., Tan E.M. Monoclonal autoantibodies to nuclear antigens from murine graft-versus-host diseases // *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1987. V. 44. P. 31–40.
27. Gelpi C., Rodrigues-Sanchez J.L., Martinez M.A. Murine graft vs host disease a model for study of mechanism that generate autoantibodies to RNP // *J. Immunol.* 1988. V. 140. P. 4160–4166.
28. Rofler R., Dixon F.J., Theofilopoulos A.N. Genetic basis for autoantibody production in murine models of systemic autoimmunity // *Contrib. Microbiol. Immunol.* 1989. V. 11. P. 206–230.
29. Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals (Environmental health criteria 236). WHO. 2006. 334 p.
30. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания / Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М.: Миклош, 2004. 540 с.
31. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб.: Фолиант, 2005. 216 с.
32. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.Е. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК, 2000. 537 с.
33. Bigazzi P.E. Autoimmunity and heavy metals // *Lupus.* 1994. V. 3. № 6. P. 449–453.
334. Алексеев С.В., Янушанец О.И., Храмов А.В., Серпов В.Ю. Элементный дисбаланс у детей Северо-Запада России. СПб.: СПбГПМА, 2001. 128 с.
35. Rowley B., Monestier M. Mechanisms of heavy metal-induced autoimmunity // *Mol. Immunol.* 2005. V. 42. № 7. P. 833–838.
36. Bagenstose L.M., Salgame P., Monestier M. Cytokine regulation of a rodent model of mercuric chloride-induced autoimmunity // *Environ Health Perspect.* 1999. V. 107. № 5. P. 807–810.
37. Haggqvist B., Hultman P. Effects of deviating the Th2-response in murine mercury-induced autoimmunity towards a Th1-response // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. V. 134. № 2. P. 202–209.
38. Vas J., Monestier M. Immunology of mercury // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. V. 1143. P. 240–267.
39. Silva I.A., Nyland J.F., Gorman A., Perisse A., Ventura A.M., Santos E.C.O., de Souza J.M., Burek C.L., Rose N.R., Silbergeld E.K. Mercury exposure, malaria, and serum antinuclear/antinucleolar antibodies in amazon populations in Brazil: a cross-sectional study // *Environ. Health.* 2004. V. 3. P. 1–11.
40. Contrino J., Kosuda L.L., Marucha P., Kreutzer D.L., Bigazzi P.E. The in vitro effects of mercury on peritoneal leukocytes (PMN and macrophages) from inbred brown Norway and Lewis rats // *Int. J. Immunopharmacol.* 1992. V. 14. № 6. P. 1051–1059.
41. Kosuda L.L., Hosseinzadeh H., Greiner D.L., Bigazzi P.E. Role of RT6+ T lymphocytes in mercury-induced renal autoimmunity: experimental manipulations of «susceptible» and «resistant» rats // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1994. V. 42. № 3. P. 303–321.
42. Chen M., Rockel T., Steinweger G., Hemmerich P., Risch J., von Mikecz A. Subcellular recruitment of fibrillar to nucleoplasmic proteasomes: implications for processing of a nucleolar autoantigen // *Mol. Biol. Cell.* 2002. V. 10. P. 3576–3587.
43. Vas J., Mattner J., Richardson S., Ndonge R., Gaughan J.P., Howell A., Monestier M. Regulatory roles for NKT cell ligands in environmentally induced autoimmunity // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 10. P. 6779–6788.
44. Haggqvist B., Hultman P. Murine metal-induced systemic autoimmunity: baseline and stimulated cytokine mRNA expression in genetically susceptible and resistant strains // *Clin. Exp. Immunol.* 2001. V. 126. № 1. P. 157–164.
45. Abréu Vélez A.M., Warfvinge G., Herrera W.L., Abréu Vélez C.E., Montoya M.F., Hardy D.M., Bollag W.B., Hashimoto K. Detection of mercury and other undetermined materials in skin biopsies of endemic pemphigus foliaceus // *Am. J. Dermatopathol.* 2003. V. 25. № 5. P. 384–391.
46. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: Алев-В, 2003. 648 с.
47. Мачарадзе Д.Ш. Контактный дерматит на металл (никель) // *Лечащий врач.* 2005. № 4.
48. Ревякина В.А. Аллергия на металл // *АиФ. Здоровье.* 2003. № 14(451).
49. Шудин В.В. Никель и аутоиммунная патология // *Окулист (Санкт-Петербург).* 2004. № 7-8.
50. Сидоренко Г.И., Ицкова А.И. Никель. Гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М.: Медицина, 1980. 176 с.
51. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век, 2004. 272 с.
52. Шудин В.В. Причины диабета найдены. Симферополь: Бизнес-Информ, 2007. 216 с.
53. Шудин В.В. Новые аспекты этиологии и эпидемиологии аутоиммунного сахарного диабета // *Врач-аспирант (Воронеж).* 2006. № 5 (14). С. 445–453.
54. Bigazzi P.E. Metals and kidney autoimmunity // *Environ. Health Perspect.* 1999. V. 107. № 5. P. 753–765.
55. Havarinasab S., Pollard K.M., Hultman P. Gold- and silver-induced murine autoimmunity--requirement for cytokines and CD28 in murine heavy metal-induced autoimmunity // *Clin. Exp. Immunol.* 2009. V. 155. № 3. P. 567–576.
56. Chen M., Hemmerich P., von Mikecz A. Platinum-induced autoantibodies target nucleoplasmic antigens related to active transcription // *Immunobiology.* 2002. V. 206. № 5. P. 474–483.
57. Carey J.B., Allshire A., van Pelt F.N. Immune modulation by cadmium and lead in the acute reporter antigen-popliteal lymph node assay // *Toxicol Sci.* 2006. V. 91. № 1. P. 113–122.
58. Чиркин В.В., Карандашов В.И., Палеев Ф.Н. Иммунореабилитация. М. 2003. 400 с.

59. Sobel E.S., Gianini J., Butfiloski E.J., Croker B.P., Schiffenbauer J., Roberts S.M. Acceleration of autoimmunity by organochlorine pesticides in (NZB x NZW)F1 mice // *Environ Health Perspect.* 2005. V. 113. № 3. P. 323–328.
60. Sobel E.S., Wang F., Butfiloski E., Croker B., Roberts S.M. Comparison of chlordecone effects on autoimmunity in (NZB x NZW) F1 and BALB/c mice // *Toxicology.* 2006. V. 218. № 2-3. P. 81-89.
61. McConnachie P.R., Zahalsky AC. Immune alterations in humans exposed to the termiticide technical chlordane // *Arch. Environ. Health.* 1992. V. 47. № 4. P. 295–301.
62. Semchuk K.M., Rosenberg A.M., McDuffie H.H., Cessna A.J., Pahwa P., Irvine D.G. Antinuclear antibodies and bromoxynil exposure in a rural sample // *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2007. V. 70. № 7 P. 638–657.
63. Semchuk K.M., McDuffie H.H., Senthilselvan A., Dosman J.A., Cessna A.J., Irvine D.G. Factors associated with detection of bromoxynil in a sample of rural residents // *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2003. V. 66. № 2. P.103–132.
64. McConnachie P.R., Zahalsky A.C. Immunological consequences of exposure to pentachlorophenol // *Arch Environ Health.* 1991. V. 46. № 4. P. 2492–53.
65. Dahlgren J., Takhar H., Anderson-Mahoney P., Kotlerman J., Tarr J., Warshaw R. Cluster of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with an oil field waste site: a cross sectional study // *Environ Health.* 2007. V. 6. № 8. P. 23–25.
66. Ezendam J., Staedtler F., Pennings J., Vandebriel R.J., Pieters R., Harleman J.H., Vos J.G. Toxicogenomics of subchronic hexachlorobenzene exposure in Brown Norway rats // *Environ. Health Perspect.* 2004. V. 112. № 7. P. 782–791.
67. Otsuki T., Maeda M., Murakami S., Hayashi H., Miura Y., Kusaka M., Nakano T., Fukuoka K., Kishimoto T., Hyodoh F., Ueki A., Nishimura Y. Immunological effects of silica and asbestos // *Cell Mol. Immunol.* 2007. V. 4. № 4. P. 261–268.
68. Cowie R.L. Silica-dust-exposed mine workers with scleroderma (systemic sclerosis) // *Chest.* 1987. V. 92. P. 260–262.
69. Choquet-Kastylevsky G., Vial T., Descotes J. Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls // *Toxicology.* 2001. V. 158. P. 1–10.
70. Pichler W.J. Drug-induced autoimmunity // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003. № 3. P. 249–253.
71. Brik R., Tenenbaum G., Blank M., Shoenfeld Y., Barzilai D., Bloch K., Vardi P. D-penicillamine-induced autoantibodies in a mouse model // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1995. V. 13. № 4. P. 483–488.
72. Damoiseaux J.G. Cyclosporin A-induced autoimmunity in the rat: central versus peripheral tolerance // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2002. V. 15. № 2. P. 81–87.
73. Eichenfield A.H. Minocycline and autoimmunity // *Curr. Opin. Pediatr.* 1999. V. 11. № 5. P. 447–456.
74. Elkayam O., Yaron M., Caspi D. Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview // *Semin Arthritis Rheum.* 1999. V. 28. № 6. P. 392–397.
75. Van Steensel M.A. Why minocycline can cause systemic lupus – a hypothesis and suggestions for therapeutic interventions based on it // *Med. Hypotheses.* 2004. V. 63. № 1. P. 31–34.
76. Marzo-Ortega H., Baxter K., Strauss R.M., Drysdale S., Griffiths B., Misbah S.A., Gough A., Cunliffe W.J., Emery P.Br. Is minocycline therapy in acne associated with antineutrophil cytoplasmic antibody positivity? A cross-sectional study // *J. Dermatol.* 2007. V. 156. № 5. P. 1005–1009.
77. Артемьева Е.К., Сетко Н.П., Сапрыкин В.Б., Беккер И.П. Функциональные особенности системы «мать–плод–дитя» в условиях антропогенного загрязнения среды обитания // *Микроэлементы в медицине.* 2004. Т. 5. Вып. 4. С. 1–3.