

УДК 571.27

В-клеточное звено в регуляции аутоиммунных заболеваний

А. В. Соколов¹, А. А. Шмидт¹, Я. А. Ломакин^{1,2*}¹Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10²Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

*E-mail: yasha.l@bk.ru

Поступила в редакцию 06.12.2017

Принята к печати 21.06.2018

РЕФЕРАТ Антителонезависимые эффекторские функции В-клеточного звена играют важную роль в развитии и подавлении иммунного ответа. За последние 15 лет накопился большой объем данных о цитокиновой регуляции воспаления В-лимфоцитами. В обзоре проанализированы механизмы подавления воспалительного ответа субпопуляциями регуляторных В-клеток в норме и при развитии аутоиммунных патологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА В-клетки, интерлейкин-10, интерлейкин-35, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, Breg, CD19+CD24(hi)-CD38(hi).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АПК – антигенпрезентирующие клетки; ГКГС – главный комплекс гистосовместимости; ИЛ – интерлейкин; РА – ревматоидный артрит, РС – рассеянный склероз; Breg – регуляторные В-клетки; Treg – регуляторные Т-клетки; СКВ – системная красная волчанка; ЦНС – центральная нервная система, ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

ВВЕДЕНИЕ

В-клетки являются одним из центральных элементов гуморального иммунитета. Традиционно считалось, что основная роль В-клеток заключается в продукции антител, однако в дальнейшем было выявлено их непосредственное участие и в клеточном иммунитете. В-лимфоциты участвуют в активации Т-клеток путем презентации антигена, костимуляции и выработке цитокинов; влияют на противомикробные защитные механизмы и воспалительные процессы в тканях организма; также они выступают в роли регуляторных клеток, которые управляют и клеточными, и гуморальными иммунными ответами.

Предположения о существовании В-клеток, способных к подавлению иммунного ответа, высказывались уже в семидесятые годы прошлого столетия. Группа профессора Джеймса Турка обнаружила, что удаление В-клеток из пула спленоцитов морской свинки приводит к невозможности ингибирования реакции гиперчувствительности замедленного типа (delayed-type hypersensitivity, ДТН) [1]. Однако охарактеризовать это наблюдение с молекулярной или биохимической точки зрения на тот момент не представлялось возможным, поэтому исследования были приостановлены. И только спустя 20 лет впервые были достоверно описаны регуляторные

свойства В-клеток при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) – животной модели рассеянного склероза у человека. Иммунизация генетически модифицированных мышей с делецией В-лимфоцитов (линия В10.PL μ MT) пептидом основного белка миелина (ОБМ) приводила к развитию острой и более тяжелой формы ЭАЭ. Патологический процесс протекал неконтролируемо, не наблюдалось спонтанной ремиссии, характерной для мышей линии В10.PL, продуцирующих зрелые В-клетки [2]. За последние 10 лет в изучении иммуносупрессорных В-клеток достигнут большой прогресс. Стало известно, что регуляторные В-клетки (B regulatory cell, Breg) способны влиять на дифференцировку Т-клеток, смещая ее в сторону регуляторного фенотипа [3]. С тех пор регуляторная функция В-лимфоцитов была показана и на животных моделях аутоиммунного колита, ревматоидного артрита, аутоиммунного диабета и системной красной волчанки (СКВ) [4–6].

МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ В-КЛЕТОК

Впервые само понятие регуляторных В-клеток было сформулировано совсем недавно S. Fillatreau [4] при описании вырабатывающих интерлейкин-10

(ИЛ-10) В-клеток (В10-клеток), способных уменьшать клинические проявления ЭАЭ. Как один из противовоспалительных цитокинов, ИЛ-10 регулирует иммунные реакции и влияет в основном на антигенпрезентирующие клетки, уменьшая экспрессию провоспалительных цитокинов и молекул, участвующих в презентации антигена (ГКГС I, ГКГС II, молекулы адгезии и др.), а также ингибирует пролиферацию и CD4⁺ Т-лимфоцитов [5]. Последующие эксперименты по удалению популяции В10-лимфоцитов у мышей также выявили корреляцию с уменьшением количества Treg, ассоциированной к тому же с избыточной пролиферацией провоспалительных Т-клеток после индукции аутоиммунного ответа [6]. Продуцируя ИЛ-10, Breg подавляют дифференцировку Т-хелперных клеток типа 1 (Т helper 1, Th1) и Т-хелперов 17 (Т helper 17, Th17), понижая выработку провоспалительных цитокинов дендритными клетками [7]. Таким образом, выработка ИЛ-10, как наиболее широко изученный В-клеточный регуляторный механизм, часто используется для выявления новых субпопуляций Breg. Тем не менее в последнее время появляется все больше данных и о других механизмах, с помощью которых Breg контролируют развитие иммунного ответа, таких, как выработка TGF- β (трансформирующий фактор роста- β), ИЛ-35, IgM, IgG4, воздействие на Т-лимфоциты путем прямых межклеточных взаимодействий и т.д. (таблица). При этом часто выявляют регуляцию иммунных процессов с использованием одновременно нескольких механизмов – например, путем продукции как ИЛ-10, так и TGF- β , оба из которых по большому счету ингибируют Т-клеточный ответ [8]. Показано, что активированные липополисахаридом (ЛПС) В-клетки, несмотря на повышенный уровень экспрессии ИЛ-10, способствуют апоптозу CD4⁺ и инактивации CD8⁺ эффекторных Т-клеток именно за счет продукции TGF- β [9, 10]. Особое внимание стоит обратить и на ИЛ-35 – еще один охарактеризованный совсем недавно ключевой иммунорегуляторный цитокин, вырабатываемый Breg. У генетически модифицированных мышей, В-клетки которых не экспрессируют субъединицы ИЛ-35, развивалась острая форма ЭАЭ. В случае воспаления, вызванного *Salmonella typhimurium*, отсутствие экспрессии ИЛ-35 В-клетками приводило к увеличению пролиферации Th1 и повышению количества макрофагов в селезенке [11]. В другом независимом исследовании показано, что стимулированные ИЛ-35 В-клетки вырабатывали ИЛ-35 и могли ингибировать экспериментальный увеит при адоптивном переносе [12]. Доказана важная роль Breg в поддержании баланса и функций естественных киллерных Т-лимфоцитов

типа 1 (invariant natural killers, iNKT), необходимых для поддержания толерантности к антигенам организма при аутоиммунных заболеваниях [13].

Как видно из *таблицы*, упомянутые механизмы действуют в основном на субпопуляции Т-лимфоцитов с провоспалительными свойствами, ингибируя их дифференцировку и развитие, тем не менее наблюдаются и другие эффекты Breg (например, ослабление активации системы комплемента и удаление апоптотических телец), которые в итоге также ведут к снижению силы иммунных реакций [14].

В функционировании Breg принимают участие такие молекулы, как CD40, TLR, В-клеточный рецептор, CD19, CD1d и др. [14]. Мембранный рецептор CD40, активированный соответствующим лигандом (CD40L, присутствующий на мембране эффекторных Т-клеток), способен стимулировать каскадные реакции. Тем самым CD40 вовлечен в развитие В-клеток памяти, переключение классов иммуноглобулинов и формирование герминативных центров. Его участие в функционировании регуляторных В-клеток показано на В-лимфоцитах мыши и человека. Активация В-клеток в присутствии лиганда или активированных Т-клеток инициировала выработку ИЛ-10 и способствовала началу процесса регенерации при ЭАЭ; и наоборот, блокирование рецептора или его элиминация (CD40^{-/-}) делали невозможным синтез ИЛ-10.

Известно, что Толл-подобные рецепторы (TLR) распознают большое разнообразие молекулярных эпитопов и играют важную роль в передаче сигналов во врожденном и адаптивном иммунитете. Стимуляция TLR соответствующими антигенами увеличивает выживаемость мышей в моделях СКВ и ЭАЭ в сравнении с контрольной группой, не получавшей стимулирующий агент; при этом наблюдается также уменьшение пролиферации Т-клеток и выделение ими провоспалительных цитокинов [40]. В *in vitro* исследованиях на В-клетках селезенки и периферической крови человека стимуляция антигенами TLR индуцировала выработку ИЛ-10, наибольший эффект вызывала стимуляция липополисахаридом и CpG (лиганды TLR4 и TLR9 соответственно) [22]. Изучена также роль BCR, CD19 и других поверхностных маркеров В-клеток в индукции регуляторного фенотипа. Показано, что активация рецепторов приводит к выработке ИЛ-10, а также к снижению силы клинических проявлений исследуемых заболеваний на животных моделях. Отсутствие же этих молекул заметно нарушает способность В-клеток регулировать иммунные реакции [14]. Повышенный уровень экспрессии В- и Т-лимфоцитарного аттенюатора (BTLA) или лиганда рецептора программиру-

Механизмы функционирования В-регуляторных клеток

Регуляторный механизм	Эффект	Экспериментально подтверждено на В-клетках	
		мыши	человека
Выработка ИЛ-10	Ингибирование пролиферации CD4 ⁺ Т-лимфоцитов	✓ [15]	✓ [3]
	Ингибирование дифференцировки Т-хелперов 1 и 17	✓ [4, 16]	✓ [3, 17]
	Индукция пролиферации Т-регуляторных клеток	✓ [18–21]	✓
	Ингибирование выработки ФНО-α ¹ моноцитами		✓ [22]
	Ингибирование цитотоксической активности Т-лимфоцитов		✓ [23]
	Ингибирование дифференцировки Т-фолликулярных хелперов (Т _{FH}) и В-клеток		✓ [24]
Выработка TGF-β	Ингибирование дифференцировки Т-хелперов 1 и АПК	✓ [9, 11]	
	Индукция пролиферации Т-регуляторных клеток	✓ [24, 25]	✓ [26]
	Регуляция активности макрофагов	✓ [27]	
	Ингибирование дифференцировки Т-фолликулярных хелперов (Т _{FH}) и В-клеток		✓ [24]
Выработка ИЛ-35	Ингибирование активации макрофагов и провоспалительных Т-лимфоцитов	✓ [11]	
Выработка IgM	Индукция удаления апоптотических телец	✓ [28]	
	Подавление аллергического ответа Т-хелперов 2	✓ [29]	
Межклеточные взаимодействия	Ингибирование пролиферации CD4 ⁺ Т-лимфоцитов	✓ [30, 31]	✓ [32]
GITRL ²	Индукция пролиферации Т-регуляторных клеток	✓ [33]	
Выработка IgG4	Ослабление активации системы комплемента		✓ [34]
Экспрессия BTLA ³	Индукция пролиферации и активация Т-регуляторных клеток	✓ [35]	
	BTLA/HVEM ⁴ Взаимодействие?		
	Ингибирование Т-клеточной активации? Ингибирование В-клеточной пролиферации?		✓ [36]
Экспрессия PD-L1 ⁵	Подавление воспалительного ответа путем ингибирования Т-фолликулярных хелперов (Т _{FH}) и уменьшения выработки антител		✓ [37]
	Индукция пролиферации Т-регуляторных клеток?		✓ [38]
	Ингибирование CD8 ⁺ ? Ингибирование CD4 ⁺ ? Ингибирование АПК?		✓ [23, 39]

¹ – ФНО-α, фактор некроза опухолей α;

² – GITRL (glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor-related ligand) – лиганд глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухолей;

³ – BTLA, В- и Т-лимфоцитарный аттенуатор;

⁴ – HVEM (herpes virus entry mediator) – медиатор входа вируса герпеса;

⁵ – PD-L1 (Programmed death-1-ligand) – лиганд программируемой гибели клеток-1.

емой смерти (PD-L1) на определенных популяциях В-регуляторных клеток может приводить к уменьшению воспалительного ответа путем ингибирования эффекторных Т- и В-клеток через взаимодействие с HVEM или PD-рецептором соответственно [23, 35, 41]. Приведенные примеры показывают, насколько улучшилось понимание множественных ролей В-регуляторных клеток при условии, что Breg способны взаимодействовать со многими клетками иммунной системы для обеспечения подавления иммунного ответа (рис. 1). Нарушение функций В-регуляторных клеток и их количества чаще всего связано с аутоиммунными заболеваниями.

Становится понятным, что функционирование данной субпопуляции лимфоцитов должно строго контролироваться организмом, начиная с восприятия ими провоспалительных сигналов в своем микроокружении и заканчивая жестким контролем их дифференцировки и развития. Тем не менее, до сих пор неизвестно, всегда ли субпопуляция Breg присутствует в организме или ее развитие индуцируется сигналами извне. Хотя очевидно, что В-лимфоциты выполняют множество функций и в здоровой иммунной системе, и при заболеваниях, они играют как патологическую, так и защитную роль в аутоиммунных процессах, инфекции и аллергии [42].

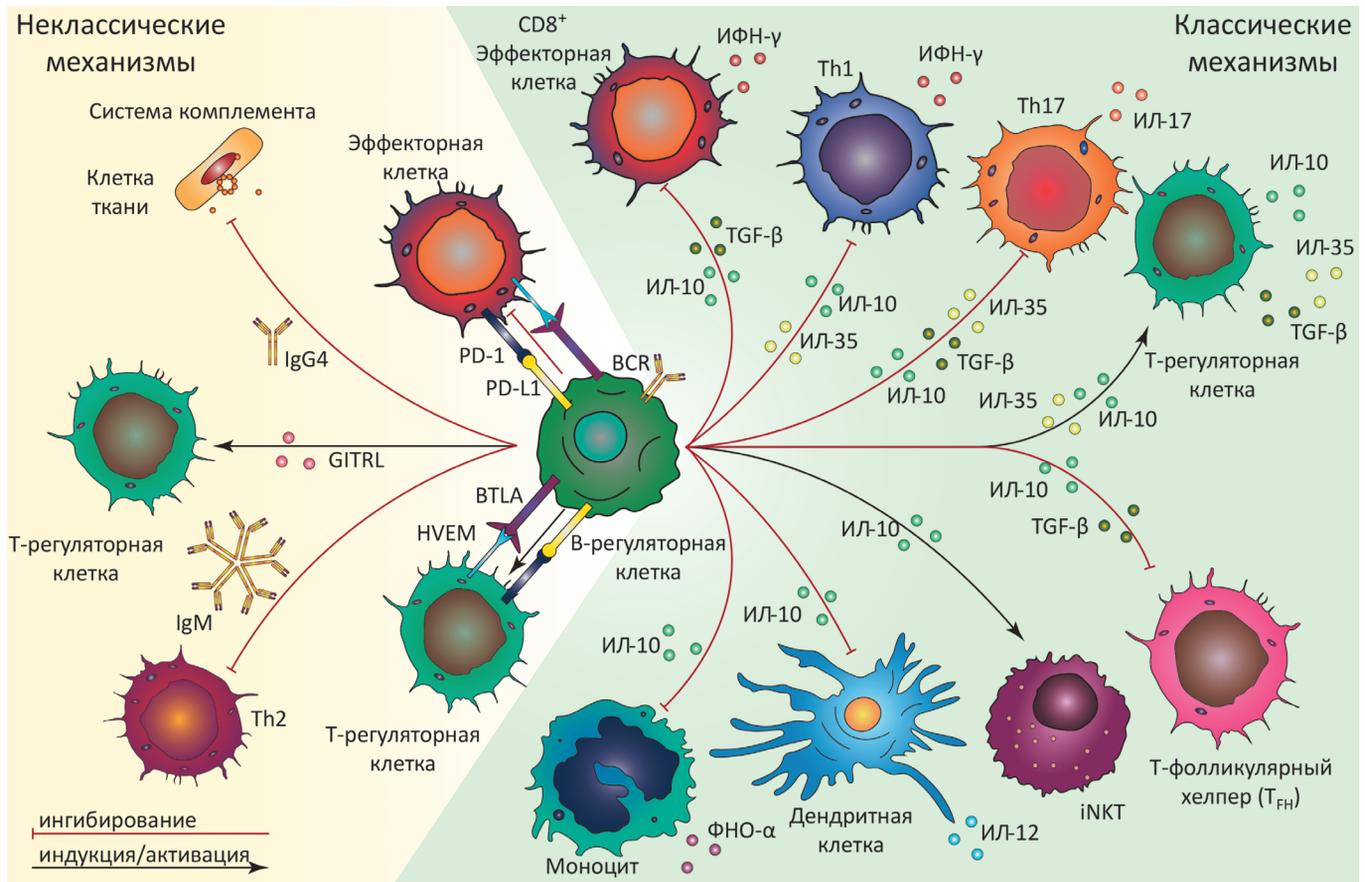


Рис. 1. Механизмы функционирования В-регуляторных клеток, их влияние на клетки иммунной системы. Регуляторные В-клетки продуцируют противовоспалительные цитокины, индуцирующие образование регуляторных Т-клеток и поддерживающие функционирование инвариантных естественных киллерных Т-лимфоцитов (iNKT) – обозначено черными стрелками. Продуцируемые Breg интерлейкины (ИЛ) ингибируют дифференцировку Т-фолликулярных хелперов, Т-хелперов 1 и 17, ингибируют цитотоксическую активность Т-лимфоцитов (CD8⁺), ингибируют выработку провоспалительных цитокинов моноцитами и дендритными клетками (красные стрелки). Также регуляторные В-клетки уменьшают воспаление путем прямого межклеточного контакта, через экспрессию В- и Т- лимфоцитарного аттенюатора (BTLA), лигандов рецептора программируемой смерти (PD-L1), выработкой IgM, IgG4 и др.

ФЕНОТИП И ПРОИСХОЖДЕНИЕ В-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Другой важный вопрос при изучении В-регуляторных клеток – определение их фенотипа. На сегодняшний день описано множество различающихся субпопуляций Breg, сходных фенотипически и функционально. Обусловлены ли наблюдаемые между этими субпопуляциями отличия влиянием иммунологического окружения или действительно изначально существуют линии В-регуляторных клеток различного происхождения до сих пор не ясно. У мышей популяции В-регуляторных клеток составляют до 5% от общего пула В-клеток в селезенке и лимфатических узлах, при этом при развитии воспалительных ответов (например, при ЭАЭ [43],

индуцированном коллагеном артрите [21] или гельминтозе [44]) их количество значительно возрастает. У мышей выделяют три основных субпопуляции В-регуляторных клеток: T2-MZP (transitional 2 marginal-zone precursor) CD19⁺CD21^{high}CD23^{high}IgM^{high} [31], CD19⁺CD5⁺CD1d^{high} [45], Tim-1⁺ В-клетки [46]. У человека B10-клетки составляют менее 1–2% от общего числа В-клеток крови. Среди Breg человека можно выделить CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}CD1d^{hi} и CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺ [22]. Как связано между собой развитие и дифференцировка данных субпопуляций не установлено. Хотя идентификация выработки ИЛ-10 была хорошим подходом к определению супрессорных В-клеток, многие поверхностные молекулы-маркеры, необходимые для более точной

характеристики субпопуляции, могут по-разному экспрессироваться при активации иммунного ответа, что затрудняет изучение Breg в различных экспериментальных условиях, часто ведущих к изменению фенотипа подтипов Breg. Решением данной проблемы может стать идентификация Breg-специфичного транскрипционного фактора, с помощью которого можно ответить на вопрос, принадлежат ли данные клетки к одной линии развития. На сегодня можно предположить две модели развития Breg. Согласно одной из них, регуляторные В-клетки, подобно Treg, представляют собой обособленную линию В-клеток со специфичным набором факторов контроля экспрессии генов, ответственных за их способность к подавлению иммунных реакций. Вторая теория заключается в том, что в ответ на определенные стимулы В-лимфоциты подвергаются фенотипическим перестройкам для подавления местного воспаления. Несмотря на исследования, проведенные на мышах и человеке, обнаружить специфичный транскрипционный фактор пока не удалось. Невозможность идентификации подобного рода маркеров, а также гетерогенность фенотипов Breg указывают на то, что супрессорные В-клетки не являются отдельной линией развития, т.е. любая В-клетка потенциально может дифференцироваться в регуляторную под воздействием внешних факторов [8]. Показано даже, что в дополнение к ранее описанным субпопуляциям Breg, плазмобласты могут также подавлять воспалительные реакции. У мышей, лишенных плазмобластов путем генетического удаления транскрипционных факторов *Irf4* и *Prdm1* (*Blimp1*), необходимых для дифференцировки плазматических клеток, развивалась острая форма ЭАЭ [7]. Это не первый случай, когда В-клетки, вырабатывающие антитела, выполняют также регуляторную функцию: $CD138^+$ плазматические клетки, продуцирующие ИЛ-10 и ИЛ-35, подавляли провоспалительные реакции при ЭАЭ и инфекции, вызванной *Salmonella enterica* [11]. Более того, ранее были описаны В10-клетки в селезенке, которые подвергались дифференцировке в продуцирующие антитела плазмобласты после стимуляции как *in vivo*, так и *in vitro* [47]. Были высказаны идеи о наличии связи между $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$ В-клетками, выполняющими регуляторные функции и секретирующими ИЛ-10 плазмобластами у человека. Такое предположение наводит на мысль о сходном векторе дифференцировки – развитии в плазматические клетки – Breg в организме мышей и человека. Идея о том, что вырабатывающие антитела клетки являются также регуляторами иммунных реакций, плохо сочетается с современным представлением о том, что плазматические клетки вызывают воспалительный ответ, продуцируя анти-

тела, которые часто бывают патогенными в контексте аутоиммунных заболеваний или аллергии. Поэтому возможно, что определенная субпопуляция плазмобластов вырабатывает антитела и тем самым поддерживает возможность регуляции воспалительных реакций. Такое предположение подтверждается данными о том, что дефицит *Vcl6* – транскрипционного фактора, необходимого для пролиферации В-клеток в герминальных центрах, не влиял на развитие регуляторных плазмобластов [7].

Согласно недавним исследованиям, незрелые В-клетки, зрелые В-клетки и плазмобласты способны к дифференцировке в ИЛ-10-продуцирующие Breg в организме мышей и человека. Это подтверждает предположение о том, что для дифференцировки регуляторных В-клеток необходим не специфичный транскрипционный фактор, а скорее среда, в которой находится В-лимфоцит. Таким образом, поиск стимулов, необходимых для приобретения В-клеткой регуляторных функций, становится важным для оценки происхождения Breg. Тем не менее, недавно показано, что и провоспалительные цитокины могут вызывать дифференцировку регуляторных В-клеток, вырабатывающих ИЛ-10 [8].

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ В-КЛЕТОК В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Существуют убедительные доказательства того, что количество Breg и их способность к подавлению иммунного ответа возрастают при воспалении. Известно, что они присутствуют у «наивных» мышей, но число их увеличивается при развитии некоторых аутоиммунных заболеваний [31, 48]. Более того, установлено, что Breg участвуют в подавлении воспаления при аутоиммунных патологиях, например, в отсутствие Breg в животной модели РС развиваются более тяжелые и острые формы ЭАЭ [4, 6]. Недавно было показано, что количество регуляторных В-клеток увеличивается в ответ на выделение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 после индукции артрита [49]. Выделение этих цитокинов у мышей с артритом контролируется сообществом бактерий в кишечнике. Ранее роль микробиоты уже была показана при дифференцировке проартритогенных Th17 [50]. У выросших в нестерильных условиях мышей, В-клетки которых не экспрессируют ИЛ-1R1 или ИЛ-6R, развивается острая форма артрита [49]. Таким образом, можно предположить, что пролиферация Breg повышается в ответ на ИЛ-1 β и ИЛ-6 для предотвращения неконтролируемой амплификации провоспалительных лимфоцитов, таких, как Th17. Другие воспалительные цитокины, необходимые для дифференциации фенотипа Th17 – ИЛ-21 и гранулоцитарно-макрофагальный

колониестимулирующий фактор (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) вместе с ИЛ-15, – также играют важную роль в развитии Breg [51, 52]. Идентифицированы различные источники цитокинов, которые могут вызвать повышение выработки ИЛ-10 В-клетками. Миелоидные клетки лимфатических сосудов и селезенки, продуцирующие ИЛ-6 и ИЛ-1 β , ответственны за увеличение количества Breg при артрите, в то время как CD4⁺ Т-клетки селезенки, вырабатывающие ИЛ-21, активируют Breg при экспериментальном артрите [49, 52]. С другой стороны, введение мышам противовоспалительного цитокина ИЛ-35 увеличивало популяцию В-клеток, экспрессирующих ИЛ-10 и ИЛ-35, и тем самым подавляло развитие увеита [53]. Однако стоит учитывать, что ИЛ-35 не экспрессируется постоянно, а индуцируется в ответ на воспаление [54].

Хотя перечисленные цитокины явно играют важную роль в пролиферации Breg, нельзя забывать о том, что при развитии иммунного ответа В-клеточные рецепторы (B-cell receptor, BCR) необходимы также для индукции Breg. У мышей линии MD4, BCR которых специфичен к куриному лизоциму (HEL – hen egg lysozyme), нарушена активация Breg при развитии ЭАЭ. Было показано, что химерные животные с В-клетками MD4 или В-клетками, неспособными к продукции ИЛ-10, развивают более тяжелые формы ЭАЭ и не способны к восстановлению [4]. Также В-клетки MD4 выделяют меньше ИЛ-10, а число самих В10-клеток меньше, чем у мышей дикого типа [45, 55]. О важности правильного узнавания BCR в Breg свидетельствуют результаты, полученные с использованием мышей со специфичной делецией молекул стромального взаимодействия 1 (STIM-1, stromal interaction molecule 1) и STIM-2 в В-клетках. Эти молекулы необходимы для регуляции поступления кальция в цитозоль В-клеток после взаимодействия BCR с антигеном. У мышей, В-лимфоциты которых лишены STIM-1 и STIM-2, наблюдается снижение продукции ИЛ-10 после стимуляции аутоантигеном МОГ (миелин-олигодендроглиоцитарный гликопротеин) [56]. Эти данные показывают, что антигенспецифичное узнавание В-клеточного рецептора важно для функционирования и пролиферации Breg. В ответ на распознавание В-клеточного рецептора при развитии иммунного ответа В-клетки могут дифференцироваться в регуляторные или вырабатывающие антитела клетки.

Значимость воспалительного ответа в дифференцировке Breg поднимает вопрос о месте их созревания. На сегодняшний день в большинстве работ изучали популяции В-клеток в селезенке. Однако Breg выявлены также в лимфатических

сосудах, близких к месту воспаления, при колите и ЭАЭ [7, 48]. Более того, регуляторные В-клетки могут развиваться и приобретать способность к подавлению иммунного ответа вне селезенки, а именно, в лимфатических сосудах (при этом удаление селезенки не влияет на их появление) [7]. Все эти данные поддерживают теорию, согласно которой Breg индуцируются под влиянием воспалительного окружения, что противоречит ранее опубликованным результатам, характеризующим селезенку как основное место развития регуляторных В-клеток.

В-КЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ПАТОЛОГИЙ

Рассеянный склероз (РС)

Популяция регуляторных В-клеток также участвует в патогенезе РС, занимающего особое место в списке аутоиммунных патологий и являющегося одним из наиболее социально и экономически значимых неврологических заболеваний современности. РС возникает в основном у лиц среднего возраста, за 10–15 лет приводит к практически полной потере трудоспособности, а при недостаточно эффективном и своевременном лечении и к летальному исходу. Длительное время ведущая роль в развитии РС отводилась Т-клеточному звену иммунитета. Однако в настоящее время существует множество данных, указывающих на важную роль В-клеток в патогенезе РС [57, 58]. У пациентов даже обнаружены каталитические антитела, гидролизующие основной белок миелина – один из знаковых аутоантигенов РС [59, 60]. И хотя этиология РС до сих пор не до конца ясна, в качестве факторов, связанных с его возникновением, наряду с генетической предрасположенностью, гормональным статусом и климатическими условиями, особое внимание уделяется бактериальным и вирусным инфекциям. Считается, что молекулярная мимикрия и кросс-реактивность могут лежать в основе механизмов вирусной индукции заболевания. Еще в 2003 г. было показано кросс-реактивное узнавание моноклональным Т-клеточным рецептором ядерного антигена вируса Эпштейна–Барр (EBNA) и аутоантигенного пептида основного белка миелина (ОБМ) [61]. Позже обнаружили и подтвердили наличие кросс-реактивности и у аутоантител к белку LMP1 вируса Эпштейна–Барр и ОБМ [62, 63]. При ЭАЭ Breg могут ингибировать аутоиммунные Т-клеточные ответы, замедляя дифференцировку провоспалительных Т-хелперов 1, специфичных к аутоантигенам ЦНС [57]. Отсутствие же Breg приводит к обострению реакций иммунной системы. Как уже упоминалось ранее, у мышей с ЭАЭ, лишенных В10-клеток,

развивалась острая форма болезни без ремиссии [4]. Регуляторные функции В-клеток, вырабатывающих ИЛ-10, подтверждены результатами исследования, в котором адоптивный перенос В-клеток дикого типа уменьшал тяжесть проявлений ЭАЭ, в отличие от переноса В-лимфоцитов ИЛ-10^{-/-} от мышей линии μMT. В данном эксперименте В-клетки мышей первой группы вырабатывали ИЛ-10. Недавно охарактеризовали связь между В- и Т-регуляторными клетками в развитии патологии при ЭАЭ [43]. Адоптивно перенесенные В10-клетки действительно прямо влияли на патогенез ЭАЭ, как и в работе М. Янга [64] при этом их количество увеличивалось в селезенке, но не в ЦНС,

что соответствует представлениям о наличии у них регуляторных функций. Более того, перенос активированных антигеном В10-клеток в мышей дикого типа сильно замедлял инициацию ЭАЭ, однако В10-лимфоциты не могли ингибировать дальнейшую прогрессию ЭАЭ. В то же время количество регуляторных Т-клеток в ЦНС заметно увеличивалось при развитии заболевания, и этот процесс влиял на течение ЭАЭ на поздних стадиях. На основании этих данных можно предположить, что Breg играют ведущую роль на ранних стадиях болезни, в то время как Treg выполняют регуляторные функции при дальнейшем развитии заболевания.

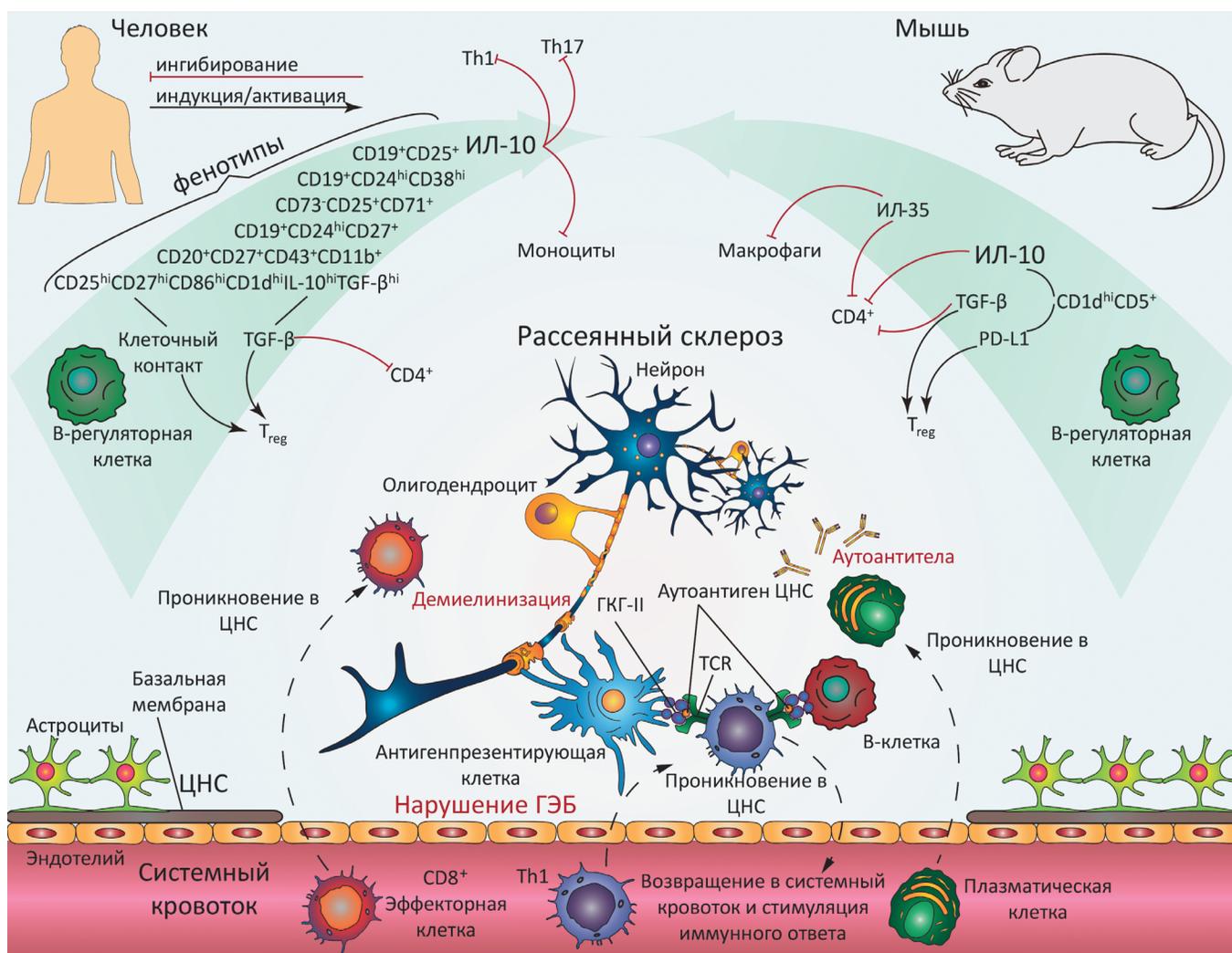


Рис. 2. Участие регуляторных В-клеток в патогенезе рассеянного склероза. При развитии заболевания В-клеточное звено наряду с продукцией аутоантител, презентацией аутоантигенов и активацией Т-клеточного ответа способно подавлять развитие аутоиммунной реакции. В мышиных моделях и у пациентов с РС выявлены различные субпопуляции регуляторных В-клеток с соответствующими поверхностными маркерами. В большинстве случаев иммуносупрессирующая функция Breg выполняется за счет продукции ИЛ-10, ИЛ-35, TGF-β и прямых межклеточных взаимодействий

На модели ЭАЭ показано, что регуляторные В-клетки вовлечены в развитие патологического процесса. Уровни продукции ИЛ-10 В-лимфоцитами периферической крови больных РС впервые были определены в 2007 г. [65]. Как в группе с рецидивно-ремиттирующим, так и со вторично-прогрессирующим РС выявлен значительно более низкий уровень выработки ИЛ-10 В-клетками, стимулированными в присутствии лиганда CD40, чем у здоровых доноров. Аналогичный эффект наблюдали при стимуляции В-клеток CpG [66]. Таким образом, установлено нарушение выработки ИЛ-10 и функций регуляторных В-клеток из периферической крови пациентов РС. Показано, что, помимо продукции ИЛ-10, регуляторные В-клетки вовлечены в развитие РС путем продукции ИЛ-35 и TGF- β , а также способны увеличивать экспрессию Foxp3 и CTLA-4 в регуляторных Т-клетках в результате прямого клеточного контакта [11, 32].

Таким образом, В-клетки могут выполнять двойственные функции в развитии процесса демиелинизации (возможно как положительное, так и отрицательное влияние на иммунные реакции), однако их роль в патогенезе РС хорошо прослеживается (рис. 2).

Системная красная волчанка (СКВ)

Системная красная волчанка – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся широким спектром клинических проявлений. Опасность СКВ заключается в возможности одновременного поражения многих жизненно важных органов, что приводит либо к смерти, либо к хроническому ухудшению здоровья [67]. На разных стадиях заболевания, зачастую еще до возникновения клинических симптомов, наблюдается повышение титра аутореактивных антител, таких, как анти-ДНК-, анти-ядерные-, анти-Ro-, анти-La-, анти-Sm-, анти-RNP- и анти-фосфолипидные антитела [68, 69]. При этом обнаружение аутореактивных антител не считается достаточным критерием для начала развития заболевания, следовательно, важную роль могут играть и другие факторы – генетические и экзогенные [67]. Причины СКВ до сих пор неясны, хотя существующая точка зрения о большом вкладе апоптоза в патогенез позволяет объяснить, почему иммунная система реагирует преимущественно на внутренние антигены. Аутоантигены высвобождаются клетками, которые подверглись апоптозу и некрозу. Нарушения в устранении апоптотических клеток, описанные при данном заболевании, могут приводить к их аномальному поглощению макрофагами. Те, в свою очередь, представляют ранее внутриклеточные антигены Т- и В-клеткам, запуская тем самым аутоиммунный процесс [70]. Цитокиновый

статус организма также влияет на развитие заболевания. У большинства пациентов с активной формой СКВ наблюдается повышение экспрессии интерферона-альфа (ИФН- α), который может усиливать функционирование антигенпрезентирующих клеток и активацию Т-клеток [71].

Известно, что регуляторные В-клетки важны для подавления СКВ (рис. 3). На мышинных моделях показано, что две независимые популяции регуляторных В-клеток – CD1d^{hi}CD5⁺ и CD21^{hi}CD23^{hi} T2 MZP – играют защитную роль при развитии заболевания, а их активация способствует выживанию животных [20, 72]. При этом вопрос о участии регуляторных В-клеток в патогенезе СКВ у человека остается открытым. Показано, что количество регуляторных В-клеток при развитии патологии возрастает [22] и даже коррелирует с тяжестью заболевания [73]. Однако противовоспалительное функционирование популяции CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} нарушается по мере развития заболевания [17].

Ревматоидный артрит (РА)

Ревматоидный артрит – заболевание с неизвестной этиологией, которое проявляется поражением соединительной ткани и суставов в результате аутоиммунного воспалительного ответа. В патогенезе ревматоидного артрита участвует множество клеток иммунной системы, а также различные цитокины и метаболиты арахидоновой кислоты. Роль В-клеток в данном заболевании ассоциируется прежде всего с продукцией аутоантител к Fc-домену IgG (ревматоидные факторы), а также аутоантител к циклическому цитруллинированному пептиду, карбамилированным белкам и др. [74, 75]. Роль же регуляторных В-клеток долгое время оставалась недостаточно изученной.

Основными эффекторными молекулами регуляторных В-клеток при развитии РА являются ИЛ-10, ИЛ-35, а также TGF- β . ИЛ-10 – типичный противовоспалительный цитокин, его влияние на течение ревматоидного артрита принято считать благоприятным, так как он ингибирует действие аутоиммунных Th17 и снижает продукцию ИЛ-17 клетками иммунной системы, препятствуя разрушению сустава [76–79]. ИЛ-35 – еще один иммуносупрессорный цитокин, однако данные о его влиянии на течение ревматоидного артрита противоречивы. В одних исследованиях выявлено протективное действие ИЛ-35 на развитие РА путем уменьшения продукции ИЛ-17 и ИФН- γ , а также ингибирования VEGF [80, 81]. В других предполагается, что ИЛ-35 обладает провоспалительным действием и напрямую участвует в патогенезе данного заболевания, причем его концентрация в плазме крови снижается при лечении

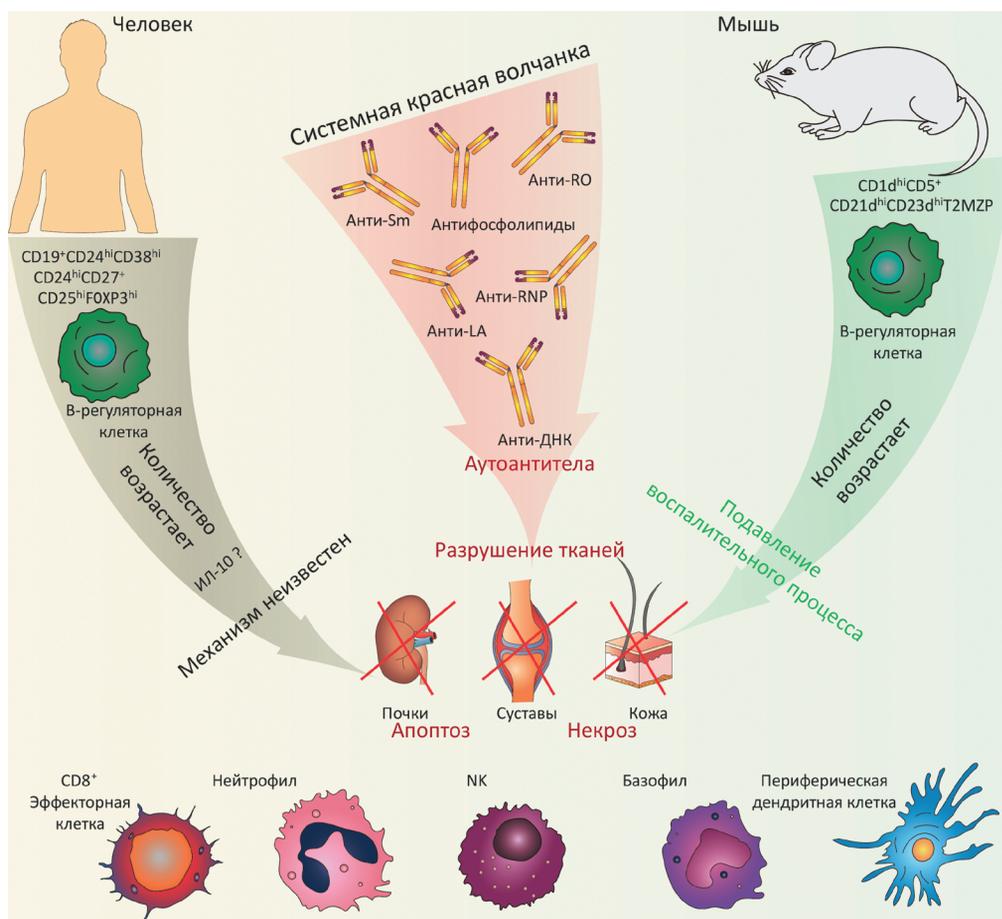


Рис. 3. Участие регуляторных В-клеток в развитии системной красной волчанки. При развитии заболевания В-клетки наряду с продукцией аутоантител к внутриядерным аутоантигенам участвуют и в регуляции аутоиммунного воспаления. В мышинных моделях и у пациентов с СКВ выявлены различные субпопуляции регуляторных В-клеток с соответствующими маркерами, количество которых увеличивается в ходе болезни. В животных моделях выявлена протективная роль Breg. У больных СКВ механизм участия Breg в развитии воспаления пока полностью не известен

[82, 83]. Действие TGF- β нельзя назвать однозначно иммуносупрессорным и благоприятным при РА, хотя этот цитокин и характерен, например, для регуляторных Т-клеток и усиливает экспрессию их основного регулятора – транскрипционного фактора FOXP3 [84]. На животных моделях РА (коллаген-индуцированный артрит у мышей и крыс, иммунизированных коллагеном типа 2, а также трансгенные по ФНО- α мыши) обнаружено значительное повышение уровня TGF- β по сравнению с неиммунизированными контрольными животными. Более того, повышение количества данного цитокина сопровождалось привлечением и неправильной дифференцировкой мезенхимальных стволовых клеток и преостеобластов в субхондральной зоне костного мозга, что способствовало дегенерации сустава. При этом ингибирование TGF- β уменьшало количество этих клеток в данной зоне, снижало гипертрофию хондроцитов и замедляло дегенерацию сустава [85]. Однако в аналогичном исследовании ингибирование TGF- β в мышинной модели РА (коллаген-индуцированный артрит) практически ни на что не влияло. При этом в лимфоидных клетках из образцов тканей пациен-

тов с РА была зафиксирована повышенная активность этого цитокина [86]. В параллельных исследованиях показано, что у пациентов с РА количество регуляторных клеток CD19(+)TGF β (+) Bregs ниже, чем у здоровых доноров [87].

Оценка прямого влияния регуляторных В-клеток на течение ревматоидного артрита является непростой задачей, так как при РА, как и при других аутоиммунных заболеваниях, существуют популяции Breg, которые различаются поверхностными маркерами. При этом, по-видимому, фенотипически различные Breg могут выполнять разные функции в патогенезе РА (рис. 4). Показано, что уровень CD19⁺CD5⁺CD1d^{hi} снижен при РА. При этом гранзимпродуцирующие В-клетки CD19⁺CD5⁺GzmB⁺ могут быть участниками патогенеза данного заболевания [88]. Обнаружено, что уровень ИЛ-10⁺ В-клеток при ревматоидном артрите остается таким же, как у здоровых доноров. Однако индукция таких клеток из CD19⁺ В-лимфоцитов, отобранных у больных пациентов, при помощи CpG дезокси-олигонуклеотида и CD40L происходит легче, чем у здоровых доноров. При этом обнаружена отрица-

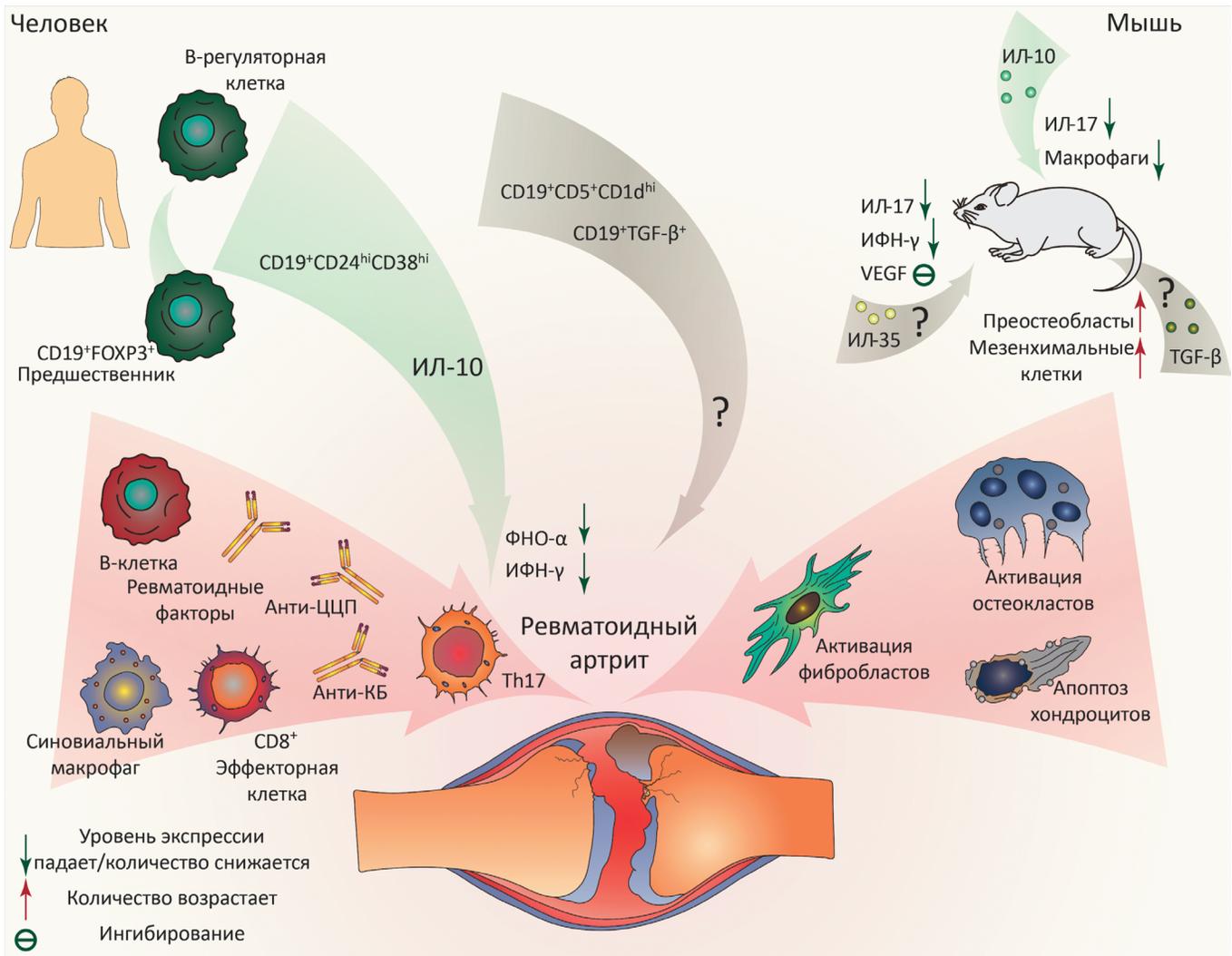


Рис. 4. Участие регуляторных В-клеток в развитии ревматоидного артрита. При развитии РА В-клетки наряду с продукцией аутоантител участвуют и в регуляции аутоиммунного воспаления. У пациентов с РА обнаружены три основных субпопуляции регуляторных В-клеток. $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$ участвуют в подавлении воспалительного ответа путем ингибирования активности Th17 и снижения уровня ИФН- γ и ФНО- α ИЛ-10-зависимым путем. Механизм и роль субпопуляций $CD19^+CD5^+CD1d^{hi}$ и $CD19^+TGF-\beta^+$ в развитии РА до сих пор точно не установлены. На животных моделях показана протективная роль ИЛ-10. Участие ИЛ-35 и TGF- β остается под вопросом

тельная корреляция между количеством индуцированных ИЛ-10⁺ В-клеток и тяжестью заболевания согласно индексу DAS28 (disease activity score in 28 joints) [89]. Анализ потенциальных предшественников ИЛ-10⁺ В-клеток – популяций $CD19^+TGF-\beta^+$ и $CD19^+FOXP3^+$, выявил снижение численности обеих популяций у пациентов с ревматоидным артритом. Однако только FOXP3⁺-популяция обратнo коррелировала с тяжестью заболевания [87]. Показано также, что ИЛ-10⁺ В-клетки нельзя рассматривать как отдельную популяцию, а число таких клеток обратнo коррелирует с тяжестью заболевания,

особенно, в течение первых 5 лет после постановки диагноза [90]. Обнаружено, что $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$ В-клетки ингибируют продукцию ИФН- γ и ФНО- α CD4⁺ Т-клетками. Более того, $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$ препятствуют дифференцировке CD4⁺ Т-клеток в Th1 и Th17, ассоциированные с ревматоидным артритом. Количество регуляторных В-клеток этого фенотипа снижено в активной фазе заболевания [3]. Противоречивые результаты получены при изучении $CD19^+CD24^{hi}CD38^{hi}$ В-клеток. Уровень этих клеток повышен при ревматоидном артрите, что опять же указывает на разнообра-

зие регуляторных В-клеток и их различные функции [91]. Отметим, что повышение концентрации клеток нельзя однозначно расценивать как сигнал того, что они способствуют прогрессии заболевания, поскольку это можно трактовать как компенсаторную реакцию организма. Предполагается, что ИЛ-10⁺ В-клетки составляют часть популяции CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} В-клеток, и эти данные соответствуют ранее полученным результатам [17, 91]. Если сравнивать популяцию CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} со всеми CD19⁺ В-клетками, то в этой популяции повышено количество ИЛ-10-продуцирующих клеток [17, 91]. Не найдено закономерности между уровнем ИЛ-10⁺ В-клеток и концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке больных ревматоидным артритом, но количество этих клеток обратно пропорционально длительности симптомов и числу пораженных (опухших) суставов. Отметим обнаруженную гетерогенность ИЛ-10⁺ В-клеток, часть которых продуцировала меньше ИЛ-10 и слабее ингибировала пролиферацию CD3⁺ лимфоцитов [91].

Общая картина исследований регуляторных В-клеток при РА скорее свидетельствует о их иммуносупрессорной роли. Однако, принимая во внимание результаты описанных выше работ, можно сделать вывод, что регуляторные В-клетки весьма гетерогенны (даже в рамках одной популяции) и далеко не всегда однозначно влияют на течение ревматоидного артрита. Проведение дополнительных исследований позволит точно сказать о функции регуляторных В-клеток в патогенезе ревматоидного артрита. Отметим, что оценка влияния этих клеток затрудне-

на не только их гетерогенностью, но также их малым числом и комплексным действием их эффекторных молекул.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие ключевая роль регуляторных элементов В-клеточного звена в поддержании иммунотолерантности, контроле и подавлении воспалительного ответа была подтверждена в многочисленных независимых исследованиях. Некоторая разрозненность данных и отсутствие однозначного фенотипического портрета этих клеток во многом обусловлены большой гетерогенностью их субпопуляций. Несмотря на множество вопросов о точном механизме регуляции, очевидно, что нарушения в количестве и функционировании Breg могут приводить к возникновению целого ряда иммунологических патологий, среди которых особенно выделяется рак, аутоиммунные и хронические инфекционные заболевания. Таким образом, дальнейшее выяснение роли В-клеточного звена в регуляции воспалительного ответа поможет не только понять этиологию аутоиммунных патологий, но и разработать подходы к терапевтическому использованию регуляторных В-клеток. ●

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-74-30019 «Структурные и кинетические особенности презентации антигенов как ключ к пониманию механизмов индукции аутоиммунных патологий и лимфомогенезиса».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Katz S.I., Parker D., Turk J.L. // Nature. 1974. V. 251. № 5475. P. 550–551.
- Wolf S.D., Dittel B.N., Hardardottir F., Janeway C.A. // J. Exp. Med. 1996. V. 184. № 6. P. 2271–2278.
- Flores-Borja F., Bosma A., Ng D., Reddy V., Ehrenstein M.R., Isenberg D.A., Mauri C. // Sci. Transl. Med. 2013. V. 5. № 173. P. 173ra123.
- Fillatreau S., Sweeney C.H., McGeachy M.J., Gray D., Anderton S.M. // Nat. Immunol. 2002. V. 3. № 10. P. 944–950.
- Couper K.N., Blount D.G., Riley E.M. // J. Immunol. 2008. V. 180. № 9. P. 5771–5777.
- Carter N.A., Vasconcellos R., Rosser E.C., Tulone C., Muñoz-Suano A., Kamanaka M., Ehrenstein M.R., Flavell R.A., Mauri C. // J. Immunol. 2011. V. 186. № 10. P. 5569–5579.
- Matsumoto M., Baba A., Yokota T., Nishikawa H., Ohkawa Y., Kayama H., Kallies A., Nutt S.L., Sakaguchi S., Takeda K., et al. // Immunity. 2014. V. 41. № 6. P. 1040–1051.
- Rosser E.C., Mauri C. // Immunity. 2015. V. 42. № 4. P. 607–612.
- Tian J., Zekzer D., Hanssen L., Lu Y., Olcott A., Kaufman D.L. // J. Immunol. 2001. V. 167. № 2. P. 1081–1089.
- Parekh V.V., Prasad D.V., Banerjee P.P., Joshi B.N., Kumar A., Mishra G.C. // J. Immunol. 2003. V. 170. № 12. P. 5897–5911.
- Shen P., Roch T., Lampropoulou V., O'Connor R.A., Stervbo U., Hilgenberg E., Ries S., Dang V.D., Jaimes Y., Daridon C., et al. // Nature. 2014. V. 507. № 7492. P. 366–370.
- Wang R.X., Yu C.R., Dambuzza I.M., Mahdi R.M., Dolinska M.B., Sergeev Y.V., Wingfield P.T., Kim S.H., Egwuagu C.E. // Nat. Med. 2014. V. 20. № 6. P. 633–641.
- Bosma A., Abdel-Gadir A., Isenberg D.A., Jury E.C., Mauri C. // Immunity. 2012. V. 36. № 3. P. 477–490.
- Rincón-Arévalo H., Sanchez-Parra C.C., Castaño D., Yassin L., Vásquez G. // Int. Rev. Immunol. 2016. V. 35. № 2. P. 156–176.
- Wei B., Velazquez P., Turovskaya O., Spricher K., Aranda R., Kronenberg M., Birnbaumer L., Braun J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. № 6. P. 2010–2015.
- Lampropoulou V., Hoehlig K., Roch T., Neves P., Calderón Gómez E., Sweeney C.H., Hao Y., Freitas A.A., Steinhoff U., Anderton S.M., et al. // J. Immunol. 2008. V. 180. № 7. P. 4763–4773.
- Blair P.A., Noreña L.Y., Flores-Borja F., Rawlings D.J., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R., Mauri C. // Immunity. 2010. V. 32. № 1. P. 129–140.
- Mann M.K., Maresz K., Shriver L.P., Tan Y., Dittel B.N. // J. Immunol. 2007. V. 178. № 6. P. 3447–3456.
- Wei B., McPherson M., Turovskaya O., Velazquez P.,

- Fujiwara D., Brewer S., Braun J. // *Clin. Immunol.* 2008. V. 127. № 3. P. 303–312.
20. Watanabe R., Ishiura N., Nakashima H., Kuwano Y., Okochi H., Tamaki K., Sato S., Tedder T.F., Fujimoto M. // *J. Immunol.* 2010. V. 184. № 9. P. 4801–4809.
21. Mauri C., Gray D., Mushtaq N., Londei M. // *J. Exp. Med.* 2003. V. 197. № 4. P. 489–501.
22. Iwata Y., Matsushita T., Horikawa M., Dilillo D.J., Yanaba K., Venturi G.M., Szabolcs P.M., Bernstein S.H., Magro C.M., Williams A.D., et al. // *Blood.* 2011. V. 117. № 2. P. 530–541.
23. Siewe B., Wallace J., Rygielski S., Stapleton J.T., Martin J., Deeks S.G., Landay A. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 4. P. e92934.
24. Huang X., Moore D.J., Mohiuddin M., Lian M.M., Kim J.I., Sonawane S., Wang J., Gu Y., Yeh H., Markmann J.F., et al. // *Transplantation.* 2008. V. 85. № 5. P. 675–680.
25. Lee K.M., Stott R.T., Zhao G., SooHoo J., Xiong W., Lian M.M., Fitzgerald L., Shi S., Akrawi E., Lei J., et al. // *Eur. J. Immunol.* 2014. V. 44. № 6. P. 1728–1736.
26. Nouël A., Pochard P., Simon Q., Ségalen I., Le Meur Y., Pers J.O., Hillion S. // *J. Autoimmun.* 2015. V. 59. P. 53–60.
27. Reyes J.L., Wang A., Fernando M.R., Graepel R., Leung G., van Rooijen N., Sigvardsson M., McKay D.M. // *J. Immunol.* 2015. V. 194. № 1. P. 364–378.
28. Mizoguchi A., Mizoguchi E., Smith R.N., Preffer F.I., Bhan A.K. // *J. Exp. Med.* 1997. V. 186. № 10. P. 1749–1756.
29. Shimomura Y., Mizoguchi E., Sugimoto K., Kibe R., Benno Y., Mizoguchi A., Bhan A.K. // *Int. Immunol.* 2008. V. 20. № 6. P. 729–737.
30. Yanaba K., Bouaziz J.D., Haas K.M., Poe J.C., Fujimoto M., Tedder T.F. // *Immunity.* 2008. V. 28. № 5. P. 639–650.
31. Evans J.G., Chavez-Rueda K.A., Eddaoudi A., Meyer-Bahlburg A., Rawlings D.J., Ehrenstein M.R., Mauri C. // *J. Immunol.* 2007. V. 178. № 12. P. 7868–7878.
32. Kessel A., Haj T., Peri R., Snir A., Melamed D., Sabo E., Toubi E. // *Autoimmun. Rev.* 2012. V. 11. № 9. P. 670–677.
33. Ray A., Basu S., Williams C.B., Salzman N.H., Dittel B.N. // *J. Immunol.* 2012. V. 188. № 7. P. 3188–3198.
34. van de Veen W., Stanic B., Yaman G., Wawrzyniak M., Söllner S., Akdis D.G., Rückert B., Akdis C.A., Akdis M. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. V. 131. № 4. P. 1204–1212.
35. Huarte E., Jun S., Rynda-Apple A., Golden S., Jackiw L., Hoffman C., Maddaloni M., Pascual D.W. // *J. Immunol.* 2016. V. 196. № 12. P. 5036–5046.
36. Piancone F., Saresella M., Marventano I., La Rosa F., Zoppis M., Agostini S., Longhi R., Caputo D., Mendozzi L., Rovaris M., et al. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 29699.
37. Khan A.R., Hams E., Floudas A., Sparwasser T., Weaver C.T., Fallon P.G. // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 5997.
38. Guan H., Wan Y., Lan J., Wang Q., Wang Z., Li Y., Zheng J., Zhang X., Shen Y., Xie F. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 35651.
39. Siewe B., Stapleton J. T., Martinson J., Keshavarzian A., Kazmi N., Demarais P.M., French A.L., Landay A. // *J. Leukoc. Biol.* 2013. V. 93. № 5. P. 811–818.
40. Buenafe A.C., Bourdette D.N. // *J. Neuroimmunol.* 2007. V. 182. № 1–2. P. 32–40.
41. Xiao X., Lao X.M., Chen M.M., Liu R.X., Wei Y., Ouyang F.Z., Chen D.P., Zhao X.Y., Zhao Q., Li X. F., et al. // *Cancer Discov.* 2016. V. 6. № 5. P. 546–559.
42. Bao Y., Cao X. // *J. Autoimmun.* 2014. V. 55. P. 10–23.
43. Matsushita T., Horikawa M., Iwata Y., Tedder T.F. // *J. Immunol.* 2010. V. 185. № 4. P. 2240–2252.
44. Mangan N.E., van Rooijen N., McKenzie A.N., Fallon P.G. // *J. Immunol.* 2006. V. 176. № 1. P. 138–147.
45. Yanaba K., Bouaziz J.D., Matsushita T., Tsubata T., Tedder T.F. // *J. Immunol.* 2009. V. 182. № 12. P. 7459–7472.
46. Ding Q., Yeung M., Camirand G., Zeng Q., Akiba H., Yagita H., Chalasani G., Sayegh M.H., Najafian N., Rothstein D.M. // *J. Clin. Invest.* 2011. V. 121. № 9. P. 3645–3656.
47. Maseda D., Smith S.H., DiLillo D.J., Bryant J.M., Candando K.M., Weaver C.T., Tedder T.F. // *J. Immunol.* 2012. V. 188. № 3. P. 1036–1048.
48. Mizoguchi A., Mizoguchi E., Takedatsu H., Blumberg R.S., Bhan A.K. // *Immunity.* 2002. V. 16. № 2. P. 219–230.
49. Rosser E.C., Oleinika K., Tonon S., Doyle R., Bosma A., Carter N.A., Harris K.A., Jones S.A., Klein N., Mauri C. // *Nat. Med.* 2014. V. 20. № 11. P. 1334–1339.
50. Wu H.J., Ivanov I.I., Darce J., Hattori K., Shima T., Umesaki Y., Littman D.R., Benoist C., Mathis D. // *Immunity.* 2010. V. 32. № 6. P. 815–827.
51. Rafei M., Hsieh J., Zehntner S., Li M., Forner K., Birman E., Boivin M.N., Young Y.K., Perreault C., Galipeau J. // *Nat. Med.* 2009. V. 15. № 9. P. 1038–1045.
52. Yoshizaki A., Miyagaki T., DiLillo D. J., Matsushita T., Horikawa M., Kountikov E.I., Spolski R., Poe J.C., Leonard W.J., Tedder T.F. // *Nature.* 2012. V. 491. № 7423. P. 264–268.
53. Wang B., Dai S., Dong Z., Sun Y., Song X., Guo C., Zhu F., Wang Q., Zhang L. // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 1. P. e87787.
54. Li X., Mai J., Virtue A., Yin Y., Gong R., Sha X., Gutchigian S., Frisch A., Hodge I., Jiang X., et al. // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 3. P. e33628.
55. Miles K., Heaney J., Sibinska Z., Salter D., Savill J., Gray D., Gray M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. № 3. P. 887–892.
56. Matsumoto M., Fujii Y., Baba A., Hikida M., Kurosaki T., Baba Y. // *Immunity.* 2011. V. 34. № 5. P. 703–714.
57. von Büdingen H.C., Palanichamy A., Lehmann-Horn K., Michel B.A., Zamvil S.S. // *Eur. Neurol.* 2015. V. 73. № 3–4. P. 238–246.
58. Blauth K., Owens G.P., Bennett J.L. // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 565.
59. Ponomarenko N.A., Durova O.M., Vorobiev I.I., Belogurov A.A., Kurkova I.N., Petrenko A.G., Telegin G.B., Suchkov S.V., Kiselev S.L., Lagarkova M.A., et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. № 2. P. 281–286.
60. Belogurov A.A., Kurkova I.N., Friboulet A., Thomas D., Misikov V.K., Zakharova M., Suchkov S.V., Kotov S.V., Alehin A.I., Avalle B., et al. // *J. Immunol.* 2008. V. 180. № 2. P. 1258–1267.
61. Wekerle H., Hohlfeld R. // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. № 2. P. 185–186.
62. Lomakin Y., Arapidi G.P., Chernov A., Ziganshin R., Tcyganov E., Lyadova I., Butenko I.O., Osetrova M., Ponomarenko N., Telegin G., et al. // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. P. 777.
63. Gabibov A.G., Belogurov A.A., Lomakin Y.A., Zakharova M.Y., Avakyan M.E., Dubrovskaya V.V., Smirnov I.V., Ivanov A.S., Molnar A.A., Gurtsevitch V.E., et al. // *FASEB J.* 2011. V. 25. № 12. P. 4211–4221.
64. Yang M., Deng J., Liu Y., Ko K.H., Wang X., Jiao Z., Wang S., Hua Z., Sun L., Srivastava G., et al. // *Am. J. Pathol.* 2012. V. 180. № 6. P. 2375–2385.
65. Duddy M., Niino M., Adatia F., Hebert S., Freedman M., Atkins H., Kim H.J., Bar-Or A. // *J. Immunol.* 2007. V. 178. № 10. P. 6092–6099.
66. Hirotoni M., Niino M., Fukazawa T., Kikuchi S., Yabe I., Hamada S., Tajima Y., Sasaki H. // *J. Neuroimmunol.* 2010. V. 221. № 1–2. P. 95–100.
67. D’Cruz D.P., Khamashta M.A., Hughes G.R. // *Lancet.* 2007. V. 369. № 9561. P. 587–596.
68. Arbuckle M.R., McClain M.T., Rubertone M.V., Scofield R.H.,

- Dennis G.J., James J.A., Harley J.B. // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 349. № 16. P. 1526–1533.
69. McClain M.T., Arbuckle M.R., Heinlen L.D., Dennis G.J., Roebuck J., Rubertone M.V., Harley J.B., James J.A. // *Arthritis Rheum.* 2004. V. 50. № 4. P. 1226–1232.
70. Munoz L.E., Gaipl U.S., Franz S., Sheriff A., Voll R.E., Kalden J.R., Herrmann M. // *Rheumatology (Oxford)*. 2005. V. 44. № 9. P. 1101–1107.
71. Hua J., Kirou K., Lee C., Crow M.K. // *Arthritis Rheum.* 2006. V. 54. № 6. P. 1906–1916.
72. Blair P.A., Chavez-Rueda K.A., Evans J.G., Shlomchik M.J., Eddaoudi A., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R., Mauri C. // *J. Immunol.* 2009. V. 182. № 6. P. 3492–3502.
73. Vadasz Z., Peri R., Eiza N., Slobodin G., Balbir-Gurman A., Toubi E. // *J. Immunol. Res.* 2015. V. 2015. Article ID 254245.
74. Burmester G.R., Feist E., Dörner T. // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014. V. 10. № 2. P. 77–88.
75. Verheul M.K., Fearon U., Trouw L.A., Veale D.J. // *Clin. Immunol.* 2015. V. 161. № 1. P. 2–10.
76. Ye L., Wen Z., Li Y., Chen B., Yu T., Liu L., Zhang J., Ma Y., Xiao S., Ding L., et al. // *Arthritis Res. Ther.* 2014. V. 16. № 2. P. R96.
77. Heo Y.J., Joo Y.B., Oh H.J., Park M.K., Heo Y.M., Cho M.L., Kwok S.K., Ju J.H., Park K.S., Cho S.G., et al. // *Immunol. Lett.* 2010. V. 127. № 2. P. 150–156.
78. Greenhill C.J., Jones G.W., Nowell M.A., Newton Z., Harvey A.K., Moideen A.N., Collins F.L., Bloom A.C., Coll R.C., Robertson A.A., et al. // *Arthritis Res. Ther.* 2014. V. 16. № 4. P. 419.
79. Verhoef C.M., van Roon J.A., Vianen M.E., Bijlsma J.W., Lafeber F.P. // *J. Rheumatol.* 2001. V. 28. № 9. P. 1960–1966.
80. Nakano S., Morimoto S., Suzuki S., Tsushima H., Yamanaka K., Sekigawa I., Takasaki Y. // *Rheumatology (Oxford)*. 2015. V. 54. № 8. P. 1498–1506.
81. Wu S., Li Y., Yao L., Lin T., Jiang S., Shen H., Xia L., Lu J. // *Int. Immunopharmacol.* 2016. V. 34. P. 71–77.
82. Filková M., Vernerová Z., Hulejová H., Prajzlerová K., Veigl D., Pavelka K., Vencovský J., Šenolt L. // *Cytokine*. 2015. V. 73. № 1. P. 36–43.
83. Šenolt L., Šumová B., Jandová R., Hulejová H., Mann H., Pavelka K., Vencovský J., Filková M. // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 7. P. e0132674.
84. Lu L., Barbi J., Pan F. // *Nat. Rev. Immunol.* 2017. V. 17. № 11. P. 703–717.
85. Xu X., Zheng L., Bian Q., Xie L., Liu W., Zhen G., Crane J.L., Zhou X., Cao X. // *J. Bone Miner Res.* 2015. V. 30. № 11. P. 2033–2043.
86. Gonzalo-Gil E., Criado G., Santiago B., Dotor J., Pablos J. L., Galindo M. // *Clin. Exp. Immunol.* 2013. V. 174. № 2. P. 245–255.
87. Guo Y., Zhang X., Qin M., Wang X. // *J. Thorac. Dis.* 2015. V. 7. № 3. P. 471–477.
88. Cui D., Zhang L., Chen J., Zhu M., Hou L., Chen B., Shen B. // *Clin. Exp. Med.* 2015. V. 15. № 3. P. 285–292.
89. Kim J., Lee H.J., Yoo I.S., Kang S.W., Lee J.H. // *Yonsei Med. J.* 2014. V. 55. № 5. P. 1354–1358.
90. Daien C.I., Gailhac S., Mura T., Audo R., Combe B., Hahne M., Morel J. // *Arthritis Rheumatol.* 2014. V. 66. № 8. P. 2037–2046.
91. Zheng Z., Li X., Ding J., Feng Y., Miao J., Luo X., Wu Z., Zhu P. // *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 12. № 3. P. 4584–4591.