

УДК 616.98:616.72-002

## ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (литературный обзор)

Э.Ж. БИТАНОВА, А.С. ТАРАБАЕВА, Д. ЕРБОЛАТ, Д.В. ГОРЯЧЕВА

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.



Битанова Э.Ж.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой системное заболевание соединительной ткани со сложным аутоиммунным патогенезом. В обзоре рассматриваются новейшие мировые данные (2016, 2017 гг.) о факторах иммунопатогенеза ревматоидного артрита. Представлены современные взгляды на вклад факторов врождённого иммунитета, таких как нетоз и аутофагия, клеток врождённого и адаптивного иммунитета, а также антител в разрезе возможностей для разработки и применения патогенетических методов лечения РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, иммунитет, лимфоидные фолликулярные структуры, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, АЦЦП.

**Для цитирования:** Битанова Э.Ж., Тарабаева А.С., Ерболат Д., Горячева Д.В. Дисрегуляция иммунных механизмов как основная причина ревматоидного артрита (литературный обзор) // Медицина (Алматы). – 2018. - №3 (189). – С. 32-42

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ИММУНДЫ МЕХАНИЗМДЕРДІҢ РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ ДИСРЕГУЛЯЦИЯСЫНЫҢ НЕГІЗГІ СЕБЕБІ РЕТІНДЕ

Э.Ж. БИТАНОВА, А.С. ТАРАБАЕВА, Д. ЕРБОЛАТ, Д.В. ГОРЯЧЕВА  
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті,  
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Ревматоидті артрит күрделі аутоиммунды патогенезі бар дәнекер тіннің жүйелі ауруы. Бұл ғылыми шолуда ревматоидты артриттің иммунопатогенезі туралы соңғы (2016, 2017 жж.) әлемдік деректер қарастырылды. Туа біткен иммунитетке қатысты, мысалы нетоз және аутофагия, туа біткен және адаптивті иммунитеттің жасушалары, сонымен қатар РА емдудің патогенетикалық әдістерін өзінде антиденелерді қолданудағы заманауи көзқарастар ұсынылған.

**Негізгі сөздер:** ревматоидты артрит, иммунитет, лимфоидты фолликулярлы құрылым, Т-лимфоциттер, В-лимфоциттер, АЦЦП.

### S U M M A R Y

#### DYSREGULATION OF IMMUNE MECHANISMS AS A BASIC CAUSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

EZh BITANOVA, AS TARABAEVA, D ERBOLAT, DV GORYACHEVA  
Asfendiarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Rheumatoidjy arthritis is a systemic disease of connective tissue with a complex autoimmune pathogenesis. The review considers the latest world data (2016, 2017) on the factors of immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Presented views on the contribution of factors of innate immunity, such as netosis and autophagy, cells of innate and adaptive immunity, as well as antibodies in the context of opportunities for the development and application of pathogenetic methods of RA treatment.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, immunity, lymphoid follicular structures, T-lymphocytes, B-lymphocytes, АСПА

**For reference:** Bitanova EZh, Tarabaeva AS, Erbolat D, Goryacheva DV. Dysregulation of immune mechanisms as a basic cause of rheumatoid arthritis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;3 (189):32-42 (In Russ.)

**Контакты:** Битанова Эльмира Женьжановна, канд. мед. наук, заведующая кафедрой Общей иммунологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова г. Алматы, Төле би, 88, индекс 050000.  
E-mail: elmira.bitanova@mail.ru

**Contacts:** Elmira Zh. Bitanova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department General Immunology of Asfendiarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Tole bi str., 88, index 050000.  
E-mail: elmira.bitanova@mail.ru

Поступила: 06.03.2018

**В** последние годы особый интерес был уделен вкладу образования нейтрофильной внеклеточной ловушки (NET - neutrophil extracellular trap) - нетозу в нарушение иммунологической толерантности и поддержание аутоиммунитета и воспаления в РА. Нетоз является важным защитным механизмом нейтрофилов, который имеет место на ранней стадии воспалительного каскада. NET сдерживают вторжение патогенных микроорганизмов и способствуют деградации вирулентных факторов и уничтожению

микроорганизмов с помощью повышения концентрации антимикробных гранулированных пептидов. Этот процесс состоит из высвобождения внутриклеточных компонентов, включая ДНК, гистоны и массив белков, которые вместе создают сетчатую структуру вне клетки. Компоненты NET и их воздействие на иммунную систему могут варьировать при различных аутоиммунных заболеваниях. Было выявлено, что при РА нейтрофилы из периферической крови и спинномозговой жидкости демонстрируют повышенный нетоз

как без, так и при стимуляции сывороточными антителами или воспалительными цитокинами. Повышенный спонтанный нетоз при РА связан с усиленной выработкой активных форм кислорода и повышением экспрессии нейтрофильной эластазы и миелопероксидазы, ядерной транслокацией аргинин-деаминазы-4 (PAD4), опосредованной PAD4 цитруллинизацией H3 и измененной ядерной морфологией. Среди NET-компонентов был описан ряд цитоплазматических и внеклеточных цитруллинированных антигенов, считающихся мишенями АЦЦП. Эти компоненты могут быть мишенью для формирования аутоантител и иммунных комплексов и выступать в качестве индукторов дальнейшего нетоза при РА, а также при ювенильном идиопатическом артрите [1].

Корсиеро и др. представили новые доказательства того, что В-клетки, проходящие дифференцировку в синовиальных эктопических лимфоидных структурах (ЭЛС), в суставах пациентов с РА зачастую имеют специфичность к белкам, которые образуются при нетозе синовиальных нейтрофилов, включая гистоны. Они продемонстрировали, что при этом 40% синовиальных В-клеток из ЭЛС проявляют реактивность против цитруллинированных гистонов, главным образом H2A и H2B (citH2A/H2B). Выявлено, что анти-citH2A/H2B реактивные рекомбинантные моноклональные антитела-gmAbs РА селективно распознаются с помощью NET периферической крови и/или нейтрофилов суставов при РА. В то время как не анти-citH2A/H2B-отрицательные ими не распознаются. Таким образом, NET может представлять собой источник цитруллинированных антигенов, пополняющий аутоиммунную реакцию АЦЦП в синовиальной оболочке РА [2].

Параллельно с исследованиями на людях проводились исследования патогенной роли NET в РА в анималистических моделях. Пападаки и др. продемонстрировали, что NET участвуют не только во врожденных, но и в адаптивных механизмах иммунитета. Фактически они показали, что NET способствуют развитию патогенного IFN- $\gamma$ -производящего Th1 иммунного ответа путем модуляции активации и созревания дендритных клеток (DC). В частности, они предоставили доказательства прямой иммуногенной способности NET увеличивать ко-стимулирующую молекулу DC, CD80 и CD86, а также секрецию провоспалительного цитокина IL6 [3]. До сих пор неясно, какие механизмы участвуют в распознавании NET DC, но постулируется роль Toll-подобного рецептора-9 (TLR9) в этом процессе. Ингибирование нетоза в модели *in vivo* с использованием Cl-амидина (pan-PAD ингибитор) значительно уменьшало тяжесть артрита и замедляло начало заболевания, усиливая гипотезу о прямой связи между цитруллинизацией и нетозом в РА.

Одновременно с нетозом аутофагия рассматривается в качестве ведущего клеточного механизма, участвующего в патогенезе РА [4]. Это эндогенный процесс, необходимый для преобразования органелл, поддержания клеточного гомеостаза и регуляции клеточного цикла. Данный процесс, по-видимому, способствует прогрессированию различных ревматических заболеваний, включая РА. Во время аутофагии части цитоплазмы и органеллы инкапсулируются в двухслойные вакуоли, называемые аутофагосомами, которые затем сливаются с лизосомами, чтобы разрушить поглощенный материал, используя кислые гидролазы. Ис-

пользуя системы *in vitro*, Сорис и др. продемонстрировали роль аутофагии в генерации цитруллиновых пептидов. После лечения с помощью индукторов аутофагии - туникамицина или рапамицина происходит активация PAD4 с последующей белковой цитруллинизацией и образованием виментина,  $\alpha$ -енолазы и филагрина в качестве основных цитруллинированных белков [5]. Этот клеточный механизм, по-видимому, также имеет место в отношении Т-клеток. Ван Луздрег и др. исследовали, является ли аутофагия дисрегуляцией в CD4<sup>+</sup> Т-клетках пациентов РА, что приводит к нарушению гомеостаза данных клеток. Они продемонстрировали, что скорость аутофагии значительно увеличивается в CD4<sup>+</sup> Т-клетках у пациентов с РА и повышенная аутофагия также является особенностью активированных *in vitro* CD4<sup>+</sup> Т-клеток. Повышенная резистентность к апоптозу, наблюдаемая в CD4<sup>+</sup> Т-клетках у пациентов с РА, была значительно изменена при ингибировании аутофагии [6]. Исходя из этих вновь полученных результатов исследований, детальное понимание механизмов аутофагии в РА и ее роли в развитии заболевания может быть использовано для разработки более эффективных терапевтических подходов.

#### Клетки врожденного иммунитета

Наиболее тесное взаимодействие между резидентными клетками и врожденными иммунными клетками происходит во время хронического воспаления синовиальной оболочки РА. Это приводит к структурным изменениям синовиальной ткани и последующему разрушению суставов. Помимо нейтрофилов, миелоидные клетки, по-видимому, играют важную роль в индукции и прогрессировании воспалительных процессов [7].

Стимуляция рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R) с помощью колониестимулирующего фактора-1 (CSF1), также известного как макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), способствует выживанию, пролиферации и дифференциации миелоидных клеток, включая моноциты, макрофаги и остеокласты. CSF1 играет важную роль в разрушении суставов, поскольку он необходим для остеокластогенеза и TNF-индуцированного остеолита. Недавно IL34 был показан в качестве ещё одного лиганда CSF1R. CSF1 и IL34 разделяют структурную, но не последовательную гомологию, и имеют в основном перекрывающиеся эффекты на передачу сигналов через CSF1R, регуляцию выживаемости моноцитов, поляризацию макрофагов и остеокластогенез. Проведённые недавно исследования показали, что уровни IL34 повышаются как в сыворотке, так и синовиальной жидкости пациентов с РА, и сильно связаны с уровнями ревматоидного фактора (RF) и АЦЦП. Недавно был предложен способ использования особенностей сигнальных путей CSF1 и IL34 через CSF1R при РА, блокируя CSF1R с использованием специфических антител, которые предотвращают связывание как CSF1, так и IL34, можно уменьшить воспаление у людей и мышинных моделей РА [8]. Анти-CSF1R-антитела значительно снижают уровень производства IL6 и других воспалительных медиаторов в синовиальных эксплантах РА, а также набухание лапы и разрушение суставов в модели на животном. В то же время нейтрализация непосредственно CSF1 или IL34 не оказывала заметного влияния на экспрессию воспалительных генов в синовиальной ткани РА, подтверждая

гипотезу о том, что эти два цитокина являются резервными в индуцировании процессов дифференцировки и выживания популяции тканевых макрофагов. Эти результаты позволили авторам сформулировать гипотезу о том, что вмешательство в связывание CSF1R с CSF1 и IL34 является возможно новой терапевтической стратегией для РА.

Хорошо известно, что баланс костной ткани контролируется системой «RANK / RANKL / OPG / OPGL», регулируемой цитокинами, такими как TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$  и IL6. Эти медиаторы, по-видимому, стимулируют остеокластогенез посредством регуляции рецепторного активатора капа-В-лиганда ядерного фактора (RANKL) и пониженной регуляции остеопротегерина (OPG) в остеобластах. Вследствие гиперактивности остеокластов при РА хроническое воспаление приводит к прогрессирующему разрушению суставов и резорбции кости. Активированные фолликулярные лимфоидные структуры вместе с активированными Т и В клетками, моноцитами и макрофагами инициируют дифференциацию остеокластов посредством активации RANKL / RANK. Во время процесса потери костной массы при РА, по предположению авторов, участвует провоспалительный цитокин IL15, индуцирующий остеокластогенез в синергии с RANKL. При этом показано, что IL15 не влияли на дифференцировку остеокластов линии клеток макрофагов RAW264.7 (RAW) мыши самостоятельно, тогда как при условии совместной стимуляции этих клеток как с IL15, так и с RANKL, наблюдалась значительная активация генов, характеризующих дифференцирование остеокластов и остеокластогенез [9].

Также механизмы врожденного иммунитета, вероятно, участвуют в дифференцировке остеокластов через TLR. Общеизвестно, что TLR экспрессируются в суставах, пораженных РА, что сопровождается повышенными уровнями эндогенных TLR4-лигандов (например, иммунных комплексов Tenascin-C, S100A8 / A9, цитруллинированных фибриногенов (cFb)) в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Однако, их роль в патогенезе этого заболевания понята ещё не полностью. Недавно было продемонстрировано, что воспаление суставов и эрозия костей в животной модели РА частично связаны с активацией TLR4 различными TLR4-лигандами, возникающими на разных стадиях заболевания. Установлено, что уровень эндогенных TLR4-лиганд, в частности Tenascin-C, увеличивается в циркуляции на ранней фазе мышинных моделей. Кроме того, уровень Tenascin-C положительно коррелировал с клиническими показателями на 56-й день. S100A8/A9 (иммунные комплексы цитруллинированного фибриногена (cFb)) увеличивался с 28-го дня, достигая пика на 42-й день и положительно коррелировал с выраженностью суставного воспаления. Анти-cFb-антитела были увеличены во время поздней фазы мышинной модели РА и положительно коррелировали как с воспалением суставов, так и повреждением хряща [10]. Кроме того, показана возможность предотвращения клинических и гистологических признаков артрита путём блокирования активации TLR4 на ранней стадии РА, используя нейтрализующее моноклональное антитело против TLR4. Параллельно было показано, что иммунные комплексы Tenascin-C и cFb способствуют дифференциации остеокластов *in vitro*.

В совокупности эти результаты демонстрируют непосредственное участие активации TLR4 в патогенезе РА и дифференциации остеокластов, поддерживая гипотезу о потенциальной возможности таргетного использования TLR4 при РА, особенно у пациентов с высоким уровнем эндогенных TLR4-лигандов.

Клетки врождённого иммунитета тесно связаны с резидентными клетками и играют активную роль в развитии РА. В синовиальной ткани РА фолликулярные лимфоидные структуры (ФЛС) имеют большое значение в инвазивном разрушении суставов. Во время хронического воспаления они стимулируются для миграции из пораженной синовиальной оболочки в здоровые ткани, что способствует распространению артрита и разрушению отдаленных суставов. Они вторгаются во внеклеточную матрицу (ECM) и секретируемые матриксные металлопротеиназы (ММП), что способствует разрушению хрящей и костных тканей и приводит к обострению повреждения суставов. Активация ФЛС при РА может быть вызвана прямым воздействием цитокинов (например, TNF- $\alpha$  и IL6), межклеточными контактами или активацией TLR2, TLR4 и TLR3. После активации эти клетки оказывают провоспалительную активность путем синтеза цитокинов, хемокинов, простаноидов и оксида азота (NO). Могут быть задействованы множественные пути передачи сигнала, в частности, фосфорилирование белкового тирозина, являющееся результатом сбалансированного действия белковых тирозинкиназ (PTKs) и фосфатаз (PTPs). Недавно было установлено, что трансмембранная фосфатаза RPTPк, кодируемая геном RTPRK имеет высокую экспрессию в этом случае. Поскольку RTPRK является геном-мишенью-TGF $\beta$ , его сверхэкспрессия в ФЛС при РА может объясняться увеличением производства TGF $\beta$ . Таким образом, RPTPк способствует инвазивности пораженной РА ФЛС путем регулирования фосфорилирования ингибирующего Y527 Src, усиливая таким образом реакцию на тромбоцитарный фактор роста (PDGF), TNF и IL1. Фактически, RPTP-дефицит ФЛС при РА демонстрирует резкое снижение распространения, миграции, инвазивности и производства хемокинов. Более того, ингибирование RPTPк у пациентов с РА, имеющих высокую экспрессию RTPRK в ФЛС, могло бы уменьшить тяжесть заболевания [11]. Можно предположить, что значительная деграция ФЛС при РА во многом зависит от их способности формировать инвадосомы - богатые активом структуры, которые концентрируют ММП на очаговых участках деграции ECM. Было показано, что в животной модели РА формация инвадосом и способность к деструкции хряща синовиальных клеток зависят от аутокринной активации, которая включает TGF $\beta$ , которые стимулируют ФЛС для высвобождения провоспалительных цитокинов и ММП. Этот эффект, по-видимому, усиливается за счет активации подачи сигнала рецепторной тирозинкиназы (RTK). Шарбоне и др. продемонстрировали, что рецептор PDGF (PDGFR), экспрессируемый ФЛС, способствует образованию инвадосом и деграции матрицы посредством активации пути PI3K / АКТ. Активация PDGFR фосфорилированием особенно повышается в ФЛС и синовиальных тканях и включает повышенную регуляцию изоформы PDGF-B, индуцированной TGF $\beta$ . Действительно, среди изоформ PDGF только PDGF-B был значительно повышен

на ФЛС и был связан с клетками, активно образующими инвадосомы путем активации пути PI2K / АКТ [12].

Наряду с ФЛС и остеокластами тучные клетки играют важную роль в воспалительных процессах при РА. Как известно, в зрелом состоянии они встроены в рыхлую соединительную ткань и играют важную роль в воспалении, фиброзе и ангиогенезе. Их роль в патогенезе РА была широко исследована, но некоторые аспекты их патологического поведения в развитии болезни все еще неясны. Недавние данные показывают, что тучные клетки участвуют в доклинической фазе артрита, по крайней мере, в животной модели РА. В исследовании показано, что тучные клетки, по-видимому, влияют на адаптивный иммунный ответ во время развития артрита, вызывая более сильный противовоспалительный Т-клеточный ответ. Ван дер Фельден и др., изучая роль этих клеток на разных этапах РА у мышей с нокаутированными тучными клетками, показали, что истощение тучных клеток при развившемся артрите не повлияло на клиническую картину, тогда как истощение, вызванное во время доклинической фазы, привело к значительному улучшению течения артрита. Это сопровождалось снижением циркуляции CD4<sup>+</sup> Т-клеток и моноцитов, а также уровней IL6 и IL17, но не влияло на титр коллагенспецифических антител. Кроме того, спленциты мышей с нокаутированными тучными клетками, стимулированные коллагеном II типа, демонстрировали снижение IL17 и увеличение выработки IL10 [13]. В совокупности все эти результаты подтверждают тесное взаимодействие структурных клеток с клетками врожденного иммунитета в патогенезе РА. Следовательно, имеется возможность таргетирования определенных путей передачи сигналов между ними для влияния на патогенез заболевания.

#### Адаптивный иммунный ответ

##### *Т-лимфоциты*

Помимо врожденной иммунной системы, адаптивный иммунитет также играет ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний. В частности, в развитии РА имеет большое значение дисрегуляция адаптивного иммунного ответа. На сегодняшний день не подвергается сомнению, что дисбаланс эффекторных и регуляторных лимфоцитов, приводящих к aberrантной аутоиммунной реакции, является признаком патогенеза РА. Что касается Т-лимфоцитов, то в недавних данных был выделен еще один аспект взаимодействия между этой субпопуляцией Т-лимфоцитов и клетками врожденной иммунной системы. Рейнольдс и др. описали, как моноциты от здоровых доноров могут дифференцироваться в недавно описанный подтип дендритных клеток (DC) - воспалительные дендритные клетки (INFDC) после стимуляции гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), в основном вырабатываемым CD4<sup>+</sup> Т-клетками, популяция которых увеличивается под влиянием IL12 [14]. Помимо CD4<sup>+</sup> Th1 клеток, несколько других популяций Т-клеток играют активную роль в патогенезе РА. Например, установлена роль Th17 в индукции и поддержании воспалительного процесса при РА. Однако механизмы, приводящие к их aberrантному размножению и активации, все еще не полностью выяснены. В кровотоке пациентов с РА установлены повышенные уровни IL23,

ключевого цитокина для коммитирования Th17 [15]. Кроме того, указывается, что недавно обнаруженный гликопротеин VSTM1-v2, активно экспрессируемый ПКМК при РА, способен стимулировать дифференциацию и активацию клеток Th17 и положительно коррелирует с уровнями IL17, болезненностью суставов, степенью оседания эритроцитов (ESR) и уровнем С-реактивного белка (CRP) при РА [16]. Вместе с тем установлено, что экспрессия  $\gamma$ т ретиноевого орфан-рецептора (ROR) на Т-клетках и, следовательно, дифференцировка в сторону Th17 могут быть индуцированы недавно идентифицированной субпопуляцией циркулирующих клеток, полученных из костного мозга, называемых фиброцитами. Эти клетки являются предшественниками ФЛС, способны вырабатывать IL6, ключевой цитокин в процессе дифференцировки Th17 и могут быть активированы Th17. Показательно, что доля фиброцитов выше в периферической крови у пациентов с РА по сравнению с здоровыми субъектами, что указывает на активную роль этих клеток в патогенезе РА [17]. В дополнение к IL17, IL21 и IL22 через сложную сеть внутриклеточных сигналов Th17 также вырабатывают ROR $\gamma$ т, преобразователь сигналов и активатор STAT3 и IRF4. Ингибитор белка активированного STAT3 (PIAS3), физиологический ингибитор STAT3, снижается в ПКМК при РА по сравнению с соответствующими показателями у здоровых лиц. Интересно отметить, что при этом на ПКМК активно экспрессируется miR-301a-3p - микроРНК регулирующая PIAS3 [18]. Вместе с тем, продукция IL17 может быть усилена также недавно описанной хелперной субпопуляцией Th9, посредством секреции IL9 и стимуляции пролиферации Т-клеток путем фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [19]. IL17 также может препятствовать хондрогенному потенциалу мезенхимальных стволовых клеток в хрящах при РА, восстанавливаемых путем блокирования IL17 и TNF- $\alpha$  [20].

Интересной и своеобразной особенностью клеток Th17 является их вариабельность по отношению к различным фенотипам Т-клеток, таким как Th1 или Treg. Уменьшение содержания Th17 в периферической крови, наблюдаемое при РА, может быть результатом сдвига популяции Th17 в сторону Th1 или Treg [21]. Последняя гипотеза подтверждается наблюдением более высоких пропорций двухполюсных (DP) Т-клеток ROR $\gamma$ т + FoxP3 + (forkhead box P3) в периферической крови при РА. Это наблюдение еще более усложняет понимание роли Treg в патогенезе РА. Недавние результаты продемонстрировали повышение уровней стабилизирующего белка Treg-програнулина, коррелирующего с активностью заболевания и воспалительными маркерами [22]. Однако большинство исследований, проведенных в течение последнего года, согласны с тем, что Treg поддерживают супрессорную активность у пациентов с РА, что указывает на ключевую роль этих клеток в регуляции адаптивного иммунитета при РА [23, 24].

Другая популяция Т-клеток, участвующая в патогенезе РА, представлена Thf-клетками, которые физиологически обнаруживаются во вторичных лимфоидных структурах и герминальных центрах. Thf-клетки характеризуются поверхностной экспрессией рецептора CXС-хемокин-5 (CXCR5) и способны вырабатывать его лиганд CXCL13, хемокин, который осуществляет эктопический лимфоид-

ный неогенез. Этот хемокин может быть также выработан CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами, лишенными поверхностного рецептора CXCR5, который экспрессируется на наивных Т-лимфоцитах после стимуляции TGFβ [25]. Кроме CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, было доказано участие роль CD8<sup>+</sup> и CD4-CD8-клеток в патогенезе РА. У пациентов с CMV(цитомегаловирус) + РА была обнаружена более высокая доля клеток CD8<sup>+</sup>, экспрессирующих Ig-подобный рецептор - (LIR)-1 лейкоцитарного иммуноглобулина, который отвечает за поддержание CMV-инфекции в скрытом состоянии в сравнении с субъектами CMV без РА и его содержание коррелировало с активностью болезни [26]. Наконец, клетки CD4-CD8- γδТ, известные своим потенциальным толерогенным эффектом во время беременности, были связаны с часто возникающей ремиссией спонтанного заболевания у беременных женщин. Предполагают, что у беременных женщин с РА циркулирующие TNF-α<sup>+</sup> и IFNγ<sup>+</sup> γδТ-лимфоциты снижаются по сравнению с аналогичными показателями небеременных женщин [27].

#### *В-лимфоциты и аутоантитела*

Как известно, патогенная роль В-лимфоцитов в РА заключается в выработке аутоантител, в основном нацеленных на цитруллинированные белки. Большое количество пептидов, вырабатываемых плазматическими клетками, приводит к накоплению «неправильных» белков в грубом эндоплазматическом ретикулуме (RER). Одним из факторов, ответственных за устранение этих белков, остановку их образования и разрушение ДНК, является ген GADD34 (growth arrest and DNA damage-inducible gene), активирующийся в циркулирующих В-лимфоцитах у пациентов с РА. GADD34 коррелирует с циркулирующим АЦЦП, который отображает гликозилированные аминокислотные остатки в их вариабельном домене и влияет на их связывание с цитруллинированными антигенами [28]. Такая посттрансляционная модификация, вероятно, возникающая из-за соматической гипермутации, представляет собой преимущество, позволяющее судить о роли отдельных субпопуляций В-лимфоцитов [29]. АЦЦП может появиться за несколько лет до начала РА. До настоящего времени не уточнена локализация, где PAD-опосредованная белковая цитруллинизация стимулирует В-клетки, чтобы инициировать производство АЦЦП. Недавно было продемонстрировано, что ФЛС при РА может производить четыре различных изоформа PAD [30]. Среди них PAD2 увеличивается в свободной от клеток синовиальной жидкости и коррелирует с анти-CCP сывороткой и активностью заболевания [31].

Благодаря LC-MALDI-TOF, Ван и др. идентифицировали 83 высокоцитруллинированных аутоантигена в синовиальной жидкости у пациентов с РА в сравнении с контрольной группой. Кроме того, они продемонстрировали, что участки цитруллинированных PAD2 и PAD4 различаются в РА по сравнению с контрольной группой. АЦЦП также представляет собой мост между генетическим фоном, факторами окружающей среды и развитием РА [32]. Ган и др. обнаружили значительную связь диетического потребления омега-3 жирных кислот с позитивностью АЦЦП у здоровых людей с повышенным риском развития РА (FDR) [33]. Аналогичным образом Глант и др. охарактеризовали структуру и локализацию цитруллинированного протеогликана агрекана (CitPG), наиболее распространенной

макромолекулы суставного хряща [34]. Другая работа этих же авторов [35] лучше охарактеризовала антицитруллинированные фибриногенные (cit-Fib) антитела. Они продемонстрировали большую специфичность этих антител при РА в сравнении с псориатическим артритом (PsA) и анкилозирующим спондилоартритом (AS). Связь между аутоантителами cit-Fib и аллелем риска R620W RPTN22 подтверждает гипотезу об изменении регуляции В-клеток, таких как аутореактивные В-клетки, как свидетельство отклонения от толерантности. Сиалилирование было предложено как функция РА-ассоциированного IgG у людей и мышинных моделей артрита. В мышинной модели генетическая блокада сиалилирования в активированных В-клетках приводит к обострению воспаления суставов. С другой стороны, искусственное сиалилирование антител коллагена II антигена, включая АЦЦП, не только ослабляет артритогенную активность, но также подавляет развитие РА у мышей, которым вводили антитела. Напротив, сиалилирование другого IgG не предотвращает признаков заболевания в этой модели животных [36].

Недавно были описаны некоторые новые механизмы, связанные с цитруллинизацией АЦЦП. Например, считается, что способность возбудителя пародонтальной болезни бактерии *Porphyromonas gingivalis* индуцировать цитруллинизацию через выработку PAD, имеет соответствующее значение в патогенезе РА. В подтверждение этих наблюдений сообщалось о связи между анти-RgpB IgG, антителами, направленными на фактор вирулентности возбудителя, и развитием РА, а также связь между производными АЦЦП, производными от *Porphyromonas gingivalis*, и активностью РА [37, 38, 39].

Вклад молекулярной мимикрии между микробными антигенами и аутоантигенами в РА, вероятно, не ограничивается *Porphyromonas gingivalis*. HSP70-связывающий Ig белок (BiP) является кандидатом-аутоантигеном в РА и разделяет значительную последовательность с микобактериальным HSP70 (MycHSP70), который в основном проявляется в последовательностях связывания общих эпитопов HLA-DR4. MycHSP70 показал иммуногенность в РА как на человеческих, так и на животных моделях [40].

Вместе с тем изучаются и другие перспективные РА-ассоциированные подмножества аутоантител, например, направленные против карбамилированных остатков (анти-CarP), которые распознают гомоцитруллинирование лизинов [41]. Однако точная связь между этими новыми антителами и АЦЦП еще не полностью понята. Введение анти-CarP антител позволило исследователям идентифицировать новые биомаркеры, патогномичные для болезни или связанные с клиническими аспектами артрита. Идентификация органоспецифичного антигена или эпитопа, полученного из патогена, может выявить этиологию заболевания. Исследование Turunen et al. показало, что можно индуцировать класс уреидоспецифических антител, направленных как на цитруллинированные, так и на гомоцитруллинированные антигены у кроликов, иммунизированных пептидами, связанными с коллагеном типа II, даже в пептидных последовательностях, отличных от тех, которые использовались для первоначальной иммунизации [42].

Спустя десятилетия после открытия RF остаётся откры-

тым вопрос о его специфической функции в патогенезе РА, а также его взаимодействии с АЦЦП. Показан повышенный риск развития РА у здоровых лиц с положительностью любого из трех изотипов RF (IgM, IgG или IgA) в комбинации с любым АЦЦП [43]. Однако роль этих антител в механизмах, участвующих в патогенезе РА, вероятно, различна, и это подтверждается изменениями их уровней после терапии. Недавнее исследование Ианнон и др. показало, что уровни АЦЦП могут изменяться в течении РА, независимо от используемого биологического препарата и клинического ответа на терапию [44].

Хотя В-клетки и считаются частью адаптивной иммунной системы, подтип В1 не дифференцируется в клетки памяти и вырабатывает полиреактивные иммуноглобулины, называемые природными антителами (nIg), которые в основном относятся к классу М. Они вызывают различные физиологические функции, но также проявляют провоспалительные и противовоспалительные свойства. Интересно, что у пациентов с РА обнаружены повышенные уровни антигалактозил-углеводного эпитопа (анти-Gal) nIgM [45] и снижена секреция защитного nIgM, индуцированного гипоксически-индуцируемым фактором (HIF) -1 $\alpha$  [46]. Наконец, IgD пациентов с РА, по-видимому, усиливают пролиферацию ПКМК, активацию Т- и В-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов [47].

Помимо изучения производства аутоантител большое внимание уделяется другим функциям В-клеток при РА. Увеличение экспрессии белка В-клеточной лимфомы (Bcl)-2, по-видимому, способствует уменьшению апоптоза В-клеток, что способствует их размножению и патогенной активности [48]. Исследование *in vitro* обнаружило интересный факт, что В-лимфоциты здоровых субъектов могут взаимодействовать с ФЛС, индуцируя высвобождение IL6, IL8 и MMP3, тем самым индуцируя РА-подобный деструктивный фенотип. С другой стороны, ФЛС может препятствовать В-клеткам уменьшать их пролиферацию, секрецию иммуноглобулинов и выработку провоспалительных цитокинов [49].

В-клетки также могут экспрессировать RANKL, который усиливается в РА после связывания В-клеточного рецептора (BCR) и стимуляции IFN $\gamma$ . Кроме того, совместные культуры В-клеток и моноцитов показали RANKL-зависимое увеличение остеокластогенеза. Эти результаты пролили дополнительный свет на влияние В-клеток на повреждение костей [50, 51]. Этот эффект, по-видимому, также проявляется косвенно посредством секреции различных иммуноглобулинов. Лу и др. показали положительную корреляцию между титром антител в сыворотке, содержащей белок 60 цитруллинированного теплового шока (citHSP60) уровнем повреждения костной ткани. Анти-citHSP60 антитела могут быть способны индуцировать апоптоз в человеческих клетках остеобластной саркомной линии клеток (Saos-2) после связывания их цитруллинированного антигена, экспрессируемого на клеточной мембране Saos-2. Эти результаты подразумевают активную роль АЦЦП и поверхностно-выраженного citHSP60 остеобласта в патогенезе РА [52].

#### *Цитокины и хемокины*

Множество растворимых медиаторов вносит вклад на разных уровнях в регуляцию как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов во время РА. Среди них

TNF- $\alpha$  является основным цитокином, участвующим в воспалительной реакции РА, тогда как разрушение хряща и кости, главным образом, управляется IL1. В дополнение к TNF- $\alpha$  и IL1 особое внимание было обращено на IL6. Этот цитокин, вырабатываемый различными клетками, в основном активированными макрофагами и ФЛС, обладает как провоспалительными, так и противовоспалительными свойствами. Был замечен высокий уровень IL6 как в периферической крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА, и сообщалось о соотношении его уровней с разрушением сустава. Действительно, IL6, вероятно, участвует в разрушении суставов, воздействуя на нейтрофилы и преокеклясты, в которых способствует дифференциации либо зависимых от RANKL, либо RANKL-независимых механизмов. IL6 также действует в синергизме с IL1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  при выработке фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), основного проангиогенного медиатора, способствующего поддержанию синовита. IL6 не только играет ключевую роль в регулировании врожденного иммунитета, но также играет важную роль в модуляции адаптивного иммунного ответа. Этот цитокин индуцирует образование клеток Th17 из наивных Т-клеток, действуя в синергизме с TGF $\beta$  и ингибируя TGF $\beta$ -индуцированную дифференциацию Treg (iTreg). В нормальных же условиях, как известно, Th17 и Treg находятся в динамическом равновесии («инь/янь») [53]. В результате недавнего исследования было выявлено, что транскрипционный фактор «инь/янь» (YY1) может регулировать баланс клетки Th17 и клетки Treg через сигнальный путь IL6. Этот фактор транскрипции, связанный с развитием и прогрессированием рака, либо активирует, либо репрессирует транскрипцию гена, в зависимости от стимулов. Сверхэкспрессия YY1 в РА была обнаружена как у человека, так и у животных моделей (мышей DBA/1J). Его активность в основном связана с воздействием на промоторную область гена IL6, тогда как IL6 и сигнальные пути JAK/Stat были значительно ингибированы обработкой лентивирусом YY1 shRNA (LV-YY1-shRNA). Блокирование активности IL6 с помощью LV-YY1-shRNA снижает регуляцию клеток Th17 и улучшает воспаление и прогрессирование заболевания у мышей вследствие подавления сигнального пути IL6 [54].

Среди представителей семейства IL-6/IL12 (суперсемейство IL2) IL27 был недавно предложен в качестве другого медиатора, участвующего в патогенезе РА. Этот цитокин секретируется макрофагами, эпителиальными клетками и DC под воздействием IFN $\gamma$ , и его рецептор присутствует в В-клетках, CD4 $^+$  Т-клетках, NK-клетках, тучных клетках и моноцитах. IL27 может индуцировать моноциты для высвобождения IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL18 и IL12, и это может способствовать дифференцировке Th1 из наивных CD4 $^+$  Т-лимфоцитов, которые могут секретировать IL10 и IL17. Поэтому, модулируя экспрессию IL10 и IL17, IL27 может способствовать дифференцировке клеток Treg и оказывать широкое ингибирующее действие на клетки Th1, Th2 и Th17. Кроме того, IL27 ингибирует образование зрелых остеокластов из пре-остеокластов, подавляя экспрессию кальциневрин-зависимого 1 NFAT, что, в свою очередь, снижает регуляторную сигнализацию RANK. Недавно была высказана гипотеза об ассоциации IL27 с активностью болезни и реакцией на терапию [55]. Фактически, повышение уровня

IL27 в циркуляции пациентов с РА положительно коррелирует с активностью болезни и, по-видимому, уменьшается после лечения иммунодепрессантами. Таким образом, этот цитокин может быть потенциальным биомаркером активности болезни и ответом на терапию в РА.

В семействе IL1 IL33 играет двойную роль, одновременно являясь сигналом тревоги и выступая в качестве стимула Th2-ответа, оказывающего как положительную, так и отрицательную регуляцию воспалительных процессов в зависимости от тканевой среды. Повышенные уровни IL33 были обнаружены в сыворотке, синовиальной ткани и культивируемых ФЛС, однако его роль в патогенезе заболевания выяснена не полностью. Например, экзогенный IL33 может ингибировать артрит в мышечной модели, и мыши, дефицитные по IL33 рецептору ST2, проявляют пониженную восприимчивость к артриту, тогда как болезнь не модифицируется у мышей с дефицитом IL33. Недавние данные показали, что отсутствие IL33 не влияет на сдвиг T-клеток к субпопуляции Th1, Th17 или Treg [56]. Оценивая две мышечные модели хронических воспалительных заболеваний, РА и имиквимод (IMQ)-индуцированный псориаз, Асари и др. показали, что, как артрит, так и псориаз развиваются независимо от экспрессии IL33 и не влияют на частоты клеток Treg, Th1 и Th17 на обеих моделях животных.

Среди цитокинов семейства IL12 противовоспалительный цитокин IL35 способен ослабить артрит у мышей с РА, и это, по-видимому, обусловлено его стимулирующим эффектом на Treg и подавляющим действием на клетки Th17. Из-за его роли в опухолевом ангиогенезе некоторые исследователи предположили, что IL35 может также играть роль в ангиогенных процессах во время РА. В моделях *in vitro* и *ex vivo* IL-35 может уменьшить синовиальную неоваскуляризацию и воспаление, вмешавшись в перекрестные реакции VEGF/Ang2. Его ингибирующее действие на экспрессию Ang2 и нарушение трансдукции сигнала Ang2/Tie2, по-видимому, являются объяснением снижения регуляции ангиогенеза и воспаления в синовиальной ткани [57].

Наконец, ряд других растворимых медиаторов, таких как растворимые молекулы адгезии, были недавно идентифицированы как потенциальные модуляторы РА. Рас-

творяемая форма интегрин CD18 (sCD18), секретируемая лейкоцитами, снижается при РА и способна конкурировать с ее мембранным аналогом для связывания с ICAM-1 [58].

Буте и др. обнаружили при РА различные изоформы IL36 (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  и IL-36 $\gamma$ ), провоспалительные цитокины, которые, как известно, участвуют в патогенезе псориаза. В мышечных моделях и синовиальной оболочке пациентов с РА уровни IL-36 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и их антагонистов (IL-36Ra и IL-38) были повышены и коррелировали с уровнями IL1 $\beta$ , CCL3, CCL4 и M-CSF, но не с цитокинами Th17. В то же время данные исследователи констатируют различия в отношении этих цитокинов и их антагонистов среди пациентов с РА и другими хроническими заболеваниями, такими как болезнь Крона и псориаз, а также в некоторых подгруппах пациентов с РА. Обоснование этих различных профилей экспрессии в настоящее время обсуждается, и требуют дальнейших исследований [59].

## ВЫВОД

В патогенезе РА участвуют несколько процессов. Нарушение врожденного и адаптивного иммунного ответа происходит на разных стадиях заболевания. Врожденные и адаптивные иммунные клетки, растворимые медиаторы, молекулы адгезии и аутоантитела способствуют развитию воспаления и структурных изменений суставов и внутренних органов. Понимание механизмов, лежащих в основе патогенеза РА, позволит разработать новые, более эффективные подходы к лечению РА.

## Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Giaglis S., Hahn S., Hasler P. "The NET outcome": are neutrophil extracellular traps of any relevance to the pathophysiology of autoimmune disorders in childhood? // *Front Pediatr.* – 2016. – Vol. 4. – P. 97
- 2 Corsiero E., Bombardieri M., Carlotti E. et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75 – P. 1866-1875
- 3 Papadaki G., Kambas K., Choulaki C. et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate Th1-mediated autoimmune responses in rheumatoid arthritis by promoting DC maturation // *Eur J Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 2542-2554
- 4 Zhong Z., Sanchez-Lopez E., Karin M. Autophagy, NLRP3 inflammasome and autoinflammatory/immune diseases // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 12-16

## REFERENCES

- 1 Giaglis S, Hahn S, Hasler P. "The NET outcome": are neutrophil extracellular traps of any relevance to the pathophysiology of autoimmune disorders in childhood? *Front Pediatr.* 2016;4:97
- 2 Corsiero E, Bombardieri M, Carlotti E, et al. Single cell cloning and recombinant monoclonal antibodies generation from RA synovial B cells reveal frequent targeting of citrullinated histones of NETs. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1866-75
- 3 Papadaki G, Kambas K, Choulaki C, et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate Th1-mediated autoimmune responses in rheumatoid arthritis by promoting DC maturation. *Eur J Immunol.* 2016;46:2542-54
- 4 Zhong Z, Sanchez-Lopez E, Karin M. Autophagy, NLRP3 inflammasome and autoinflammatory/immune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:12-6
- 5 Sorice M, Iannuccelli C, Manganelli V, et al. Autophagy generates citrullinated peptides in human synoviocytes: a pos-

- 5 Sorice M., Iannuccelli C., Manganelli V. et al. Autophagy generates citrullinated peptides in human synoviocytes: a possible trigger for anti-citrullinated peptide antibodies // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Vol. 55. – P. 1374-1385
- 6 van Loosdregt J., Rossetti M., Spreafico R. et al. Increased autophagy in CD4+ T cells of rheumatoid arthritis patients results in Tcell hyperactivation and apoptosis resistance // *Eur J Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 2862-2870
- 7 Avci A.B., Feist E., Burmester G.R. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 39-44
- 8 Garcia S, Hartkamp L.M., Malvar-Fernandez B. et al. Colony-stimulating factor (CSF) 1 receptor blockade reduces inflammation in human and murine models of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 75
- 9 Okabe I., Kikuchi T., Mogi M. et al. IL-15 and RANKL play a synergistically important role in osteoclastogenesis // *J Cell Biochem.* – 2017. – Vol. 118. – P. 739-747
- 10 Kiyeko G.W., Hatterer E., Herren S. et al. Spatiotemporal expression of endogenous TLR4 ligands leads to inflammation and bone erosion in mouse collagen-induced arthritis // *Eur J Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 2629-2638
- 11 Stanford S.M., Aleman Muench G.R., Bartok B. et al. TGFβ responsive tyrosine phosphatase promotes rheumatoid synovial fibroblast invasiveness // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 295-302
- 12 Charbonneau M., Lavoie R.R., Lauzier A. et al. Platelet-derived growth factor receptor activation promotes the prodestructive invadosome-forming phenotype of synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis // *J Immunol.* – 2016. – Vol. 196. – P. 3264-3275
- 13 van der Velden D., Lagraauw H.M., Wezel L. et al. Mast cell depletion in the preclinical phase of collagen-induced arthritis reduces clinical outcome by lowering the inflammatory cytokine profile // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 138
- 14 Reynolds G., Gibbon J.R., Pratt A.G. et al. Synovial CD4+ T-cell-derived GM-CSF supports the differentiation of an inflammatory dendritic cell population in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 899-907
- 15 Zaky D.S., El-Nahrery E.M. Role of interleukin-23 as a biomarker in rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity // *Int Immunopharmacol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 105-8
- 16 Wang D., Li Y., Liu Y. et al. Expression of VSTM1-v2 is increased in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and is correlated with disease activity // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11: e0146805
- 17 Galligan C.L., Keystone E.C., Fish E.N. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis // *J Autoimmun.* – 2016. – Vol. 69. – P. 38-50
- 18 Tang X., Yin K., Zhu H. et al. Correlation between the expression of microRNA-301a-3p and the proportion of Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis // *Inflammation.* – 2016. – Vol. 39. – P. 759-767
- 19 Kundu-Raychaudhuri S., Abria C., Raychaudhuri S.P. IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis // *Cytokine.* – 2016. – Vol. 79. – P. 45-51
- 20 Schminke B., Trautmann S., Mai B. et al. Interleukin 17 inhibits progenitor cells in rheumatoid arthritis cartilage // *Eur J Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 440-5
- sible trigger for anti-citrullinated peptide antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1374-85
- 6 van Loosdregt J, Rossetti M, Spreafico R, et al. Increased autophagy in CD4+ T cells of rheumatoid arthritis patients results in Tcell hyperactivation and apoptosis resistance. *Eur J Immunol.* 2016;46:2862-70
- 7 Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting GM-CSF in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;3:39-44
- 8 Garcia S, Hartkamp LM, Malvar-Fernandez B, et al. Colony-stimulating factor (CSF) 1 receptor blockade reduces inflammation in human and murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:75
- 9 Okabe I, Kikuchi T, Mogi M, et al. IL-15 and RANKL play a synergistically important role in osteoclastogenesis. *J Cell Biochem.* 2017;118:739-47
- 10 Kiyeko GW, Hatterer E, Herren S, et al. Spatiotemporal expression of endogenous TLR4 ligands leads to inflammation and bone erosion in mouse collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol.* 2016;46:2629-38
- 11 Stanford SM, Aleman Muench GR, Bartok B, et al. TGFβ responsive tyrosine phosphatase promotes rheumatoid synovial fibroblast invasiveness. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:295-302
- 12 Charbonneau M, Lavoie RR, Lauzier A, et al. Platelet-derived growth factor receptor activation promotes the prodestructive invadosome-forming phenotype of synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 2016;196:3264-75
- 13 van der Velden D, Lagraauw HM, Wezel L, et al. Mast cell depletion in the preclinical phase of collagen-induced arthritis reduces clinical outcome by lowering the inflammatory cytokine profile. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:138
- 14 Reynolds G, Gibbon JR, Pratt AG, et al. Synovial CD4+ T-cell-derived GM-CSF supports the differentiation of an inflammatory dendritic cell population in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:899-907
- 15 Zaky DS, El-Nahrery EM. Role of interleukin-23 as a biomarker in rheumatoid arthritis patients and its correlation with disease activity. *Int Immunopharmacol.* 2016;31:105-8
- 16 Wang D, Li Y, Liu Y, et al. Expression of VSTM1-v2 is increased in peripheral blood mononuclear cells from patients with rheumatoid arthritis and is correlated with disease activity. *PLoS One.* 2016;11:e0146805
- 17 Galligan CL, Keystone EC, Fish EN. Fibrocyte and T cell interactions promote disease pathogenesis in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2016;69:38-50
- 18 Tang X, Yin K, Zhu H, et al. Correlation between the expression of microRNA-301a-3p and the proportion of Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2016;39:759-67
- 19 Kundu-Raychaudhuri S, Abria C, Raychaudhuri SP. IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis. *Cytokine.* 2016;79:45-51
- 20 Schminke B, Trautmann S, Mai B, et al. Interleukin 17 inhibits progenitor cells in rheumatoid arthritis cartilage. *Eur J Immunol.* 2016;46:440-5
- 21 Kotake S, Nanke Y, Yago T, et al. Elevated ratio of Th17 cell-derived Th1 cells (CD161(+)/Th1 cells) to CD161(+)/Th17 cells in peripheral blood of early-onset rheumatoid arthritis patients. *Biomed Res Int.* 2016;2016:418602
- 22 Chen J, Li S, Shi J, et al. Serum progranulin unrelated with Breg cell levels, but elevated in RA patients, reflecting high disease activity. *Rheumatol Int.* 2016;36:359-64



- 21 Kotake S., Nanke Y., Yago T. et al. Elevated ratio of Th17 cell-derived Th1 cells (CD161(+)/Th1 cells) to CD161(+)/Th17 cells in peripheral blood of early-onset rheumatoid arthritis patients // *Biomed Res Int.* – 2016. – Vol. 2016:418602
- 22 Chen J., Li S., Shi J. et al. Serum progranulin unrelated with Breg cell levels, but elevated in RA patients, reflecting high disease activity // *Rheumatol Int.* – 2016. – Vol. 36. – P. 359-64
- 23 Walter G.J., Fleskens V., Frederiksen K.S. et al. Phenotypic, functional, and gene expression profiling of peripheral CD45RA+ and CD45RO+D4+CD25+CD127 (low) treg cells in patients with chronic rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 103-116
- 24 Zaragoza B., Chen X., Oppenheim J.J. et al. Suppressive activity of human regulatory T cells is maintained in the presence of TNF // *Nat Med.* – 2016. – Vol. 22. – P. 16-17
- 25 Kobayashi S., Watanabe T., Suzuki R. et al. TGF- $\beta$  induces the differentiation of human CXCL13-producing CD4(+) T cells // *Eur J Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 360-371
- 26 Rothe K., Quandt D., Schubert K. et al. Latent cytomegalovirus infection in rheumatoid arthritis and increased frequencies of cytolytic lir-1+cd8+ t cells // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 337-346
- 27 Tham M., Schlör G.R., Yerly D. et al. Reduced pro-inflammatory profile of  $\gamma\delta$ T cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 26
- 28 Clavarino G., Adriouach S., Quesada J.L. et al. Unfolded protein response gene GADD34 is overexpressed in rheumatoid arthritis and related to the presence of circulating anti-citrullinated protein antibodies // *Autoimmunity.* – 2016. – Vol. 49. – P. 172-178
- 29 Rombouts Y., Willemze A., van Beers J.J. et al. Extensive glycosylation of ACPA IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 578-585
- 30 Olivares-Martínez E., Hernándezramírez D.F., Núñez-Álvarez C.A. et al. The amount of citrullinated proteins in synovial tissue is related to serum anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels // *Clin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35. – P. 55-61
- 31 Damgaard D., Senolt L., Nielsen C.H. Increased levels of peptidylarginine deiminase 2 in synovial fluid from anti-CCP-positive rheumatoid arthritis patients: Association with disease activity and inflammatory markers // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55. – P. 918-927
- 32 Wang F., Chen F.F., Gao W.B. et al. Identification of citrullinated peptides in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using LC-MALDI-TOF/TOF // *Clin Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35. – P. 2185-2194
- 33 Gan R.W., Young K.A., Zerbe G.O. et al. Lower omega-3 fatty acids are associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in a population at risk for future rheumatoid arthritis: a nested casecontrol study // *Rheumatology (Oxford).* – 2016. – Vol. 55. – P. 367-376
- 34 Glant T.T., Ocsko T., Markovics A. et al. Characterization and localization of citrullinated proteoglycan aggrecan in human articular cartilage // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11:e0150784
- 35 Joshua V., Schobers L., Titcombe P.J. et al. Antibody responses to de novo identified citrullinated fibrinogen peptides in rheumatoid arthritis and visualization of the corresponding B cells // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 284
- 23 Walter G.J., Fleskens V., Frederiksen K.S. et al. Phenotypic, functional, and gene expression profiling of peripheral CD45RA+ and CD45RO+D4+CD25+CD127 (low) treg cells in patients with chronic rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:103-16
- 24 Zaragoza B, Chen X, Oppenheim JJ, et al. Suppressive activity of human regulatory T cells is maintained in the presence of TNF. *Nat Med.* 2016;22:16-7
- 25 Kobayashi S, Watanabe T, Suzuki R, et al. TGF- $\beta$  induces the differentiation of human CXCL13-producing CD4(+) T cells. *Eur J Immunol.* 2016;46:360-71
- 26 Rothe K, Quandt D, Schubert K, et al. Latent cytomegalovirus infection in rheumatoid arthritis and increased frequencies of cytolytic lir-1+cd8+ t cells. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:337-46
- 27 Tham M, Schlör GR, Yerly D, et al. Reduced pro-inflammatory profile of  $\gamma\delta$ T cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:26
- 28 Clavarino G, Adriouach S, Quesada JL, et al. Unfolded protein response gene GADD34 is overexpressed in rheumatoid arthritis and related to the presence of circulating anti-citrullinated protein antibodies. *Autoimmunity.* 2016;49:172-8
- 29 Rombouts Y, Willemze A, van Beers JJ, et al. Extensive glycosylation of ACPA IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:578-85
- 30 Olivares-Martínez E, Hernándezramírez DF, Núñez-Álvarez CA, et al. The amount of citrullinated proteins in synovial tissue is related to serum anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels. *Clin Rheumatol.* 2016;35:55-61
- 31 Damgaard D, Senolt L, Nielsen CH. Increased levels of peptidylarginine deiminase 2 in synovial fluid from anti-CCP-positive rheumatoid arthritis patients: Association with disease activity and inflammatory markers. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:918-27
- 32 Wang F, Chen FF, Gao WB, et al. Identification of citrullinated peptides in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis using LC-MALDI-TOF/TOF. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2185-94
- 33 Gan RW, Young KA, Zerbe GO, et al. Lower omega-3 fatty acids are associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in a population at risk for future rheumatoid arthritis: a nested casecontrol study. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:367-76
- 34 Glant TT, Ocsko T, Markovics A, et al. Characterization and localization of citrullinated proteoglycan aggrecan in human articular cartilage. *PLoS One.* 2016;11:e0150784
- 35 Joshua V, Schobers L, Titcombe PJ, et al. Antibody responses to de novo identified citrullinated fibrinogen peptides in rheumatoid arthritis and visualization of the corresponding B cells. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:284
- 37 Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheum.* 2016;68:604-13
- 38 Li S, Yu Y, Yue Y. Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and porphyromo-

- 36 Ohmi Y., Ise W., Harazono A. et al. Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis // *Nat Commun.* – 2016. – Vol. 7: 11205
- 37 Kharlamova N., Jiang X., Sherina N. et al. Antibodies to porphyromonas gingivalis indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology // *Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 68. – P. 604-613
- 38 Li S., Yu Y., Yue Y. Autoantibodies from single circulating plasmablasts react with citrullinated antigens and porphyromonas gingivalis in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 614-626
- 39 Angelotti F. et al. One year in review 2017: pathogenesis of RA // *Clin Exp Rheumatol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 368-378
- 40 Shoda H., Hanata N., Sumitomo S. et al. Immune responses to Mycobacterial heat shock protein 70 accompany self-reactivity to human BiP in rheumatoid arthritis // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 22486
- 41 Alessandri C., Bartosiewicz I., Pendolino M. et al. Anti-carbamylated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: lack of correlation with anti-cyclic citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor // *Clin Exp Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 824-30
- 42 Turunen S., Koivula M.K., Risteli L. et al. Ureido group-specific antibodies are induced in rabbits immunized with citrulline- or homocitrulline-containing antigens // *Autoimmunity.* – 2016. – Vol. 49. – P. 459-465
- 43 Brink M., Hansson M., Mathsson-Alm L. et al. Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 43
- 44 Iannone F., Tampoia M., Giannini M. et al. Changes in anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes serum levels in patients with rheumatoid arthritis following treatment with different biological drugs // *Clin Exp Rheumatol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 424-429
- 45 Nguyen T.G., McKelvey K.J., March L.M. et al. Aberrant levels of natural IgM antibodies in osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in comparison to healthy controls // *Immunol Lett.* – 2016. – Vol. 170. – P. 27-36
- 46 Hu F., Liu H., Xu L. et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  perpetuates synovial fibroblast interactions with T cells and B cells in rheumatoid arthritis // *Eur J Immunol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 742-751
- 47 Wu Y., Chen W., Chen H. et al. The elevated secreted immunoglobulin D enhanced the activation of peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11: e0147788
- 48 Yang J., Zhao S., Yang X. et al. Inhibition of B-cell apoptosis is mediated through increased expression of Bcl-2 in patients with rheumatoid arthritis // *Int J Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 19. – P. 134-140
- 49 Störch H., Zimmermann B., Resch B. et al. Activated human B cells induce inflammatory fibroblasts with cartilage-destructive properties and become functionally suppressed in return // *Ann Rheum Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 924-932
- 50 Meednu N., Zhang H., Owen T. et al. Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68. – P. 805-816
- 51 Ota Y., Niuro H., Ota S. et al. Generation mechanism nas gingivalis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:614-26
- 39 Angelotti F, et al. One year in review 2017: pathogenesis of RA. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:368-78
- 40 Shoda H, Hanata N, Sumitomo S, et al. Immune responses to Mycobacterial heat shock protein 70 accompany self-reactivity to human BiP in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2016;6:22486
- 41 Alessandri C, Bartosiewicz I, Pendolino M, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: lack of correlation with anti-cyclic citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33:824-30
- 42 Turunen S, Koivula MK, Risteli L, et al. Ureido group-specific antibodies are induced in rabbits immunized with citrulline- or homocitrulline-containing antigens. *Autoimmunity.* 2016;49:459-65
- 43 Brink M, Hansson M, Mathsson-Alm L, et al. Rheumatoid factor isotypes in relation to antibodies against citrullinated peptides and carbamylated proteins before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:43
- 44 Iannone F, Tampoia M, Giannini M, et al. Changes in anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor isotypes serum levels in patients with rheumatoid arthritis following treatment with different biological drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:424-9
- 45 Nguyen TG, McKelvey KJ, March LM, et al. Aberrant levels of natural IgM antibodies in osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients in comparison to healthy controls. *Immunol Lett.* 2016;170:27-36
- 46 Hu F, Liu H, Xu L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  perpetuates synovial fibroblast interactions with T cells and B cells in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2016;46:742-51
- 47 Wu Y, Chen W, Chen H, et al. The elevated secreted immunoglobulin D enhanced the activation of peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2016;11: e0147788
- 48 Yang J, Zhao S, Yang X, et al. Inhibition of B-cell apoptosis is mediated through increased expression of Bcl-2 in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:34-40
- 49 Störch H, Zimmermann B, Resch B, et al. Activated human B cells induce inflammatory fibroblasts with cartilage-destructive properties and become functionally suppressed in return. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:924-32
- 50 Meednu N, Zhang H, Owen T, et al. Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:805-16
- 51 Ota Y, Niuro H, Ota S, et al. Generation mechanism of RANKL(+) effector memory B cells: relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:67
- 52 Lu MC, Yu CL, Yu HC, et al. Anti-citrullinated protein antibodies promote apoptosis of mature human Saos-2 osteoblasts via cell surface binding to citrullinated heat shock protein 60. *Immunobiology.* 2016;221:76-83
- 53 Lin J, He Y, Chen J, et al. Datasets of YY1 expression in rheumatoid arthritis patients. *Data Brief.* 2016;9:1034-38
- 54 Lin J, He Y, Chen J. A critical role of transcription factor YY1 in rheumatoid arthritis by regulation of interleukin-6. *J Autoimmun.* 2016. Epub 2016 Nov 6.
- 55 Lai X, Wang H, Cao J, et al. Circulating IL-27 is elevated

- of RANKL(+) effector memory B cells: relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 67
- 52 Lu M.C., Yu C.L., Yu H.C. et al. Anti-citrullinated protein antibodies promote apoptosis of mature human Saos-2 osteoblasts via cell surface binding to citrullinated heat shock protein 60 // *Immunobiology.* – 2016. – Vol. 221. – P. 76-83
- 53 Lin J., He Y., Chen J. et al. Datasets of YY1 expression in rheumatoid arthritis patients // *Data Brief.* – 2016. – Vol. 9. – P. 1034-1038
- 54 Lin J., He Y., Chen J. A critical role of transcription factor YY1 in rheumatoid arthritis by regulation of interleukin-6 // *J Autoimmun.* – 2016. Epub 2016 Nov 6.
- 55 Lai X., Wang H., Cao J. et al. Circulating IL-27 is elevated in rheumatoid arthritis patients // *Molecules.* – 2016. – Vol. 21(11). pii: E1565
- 56 Athari S.K., Poirier E., Biton J. et al. Collagen-induced arthritis and imiquimod-induced psoriasis develop independently of interleukin-33 // *Arthritis Res Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 143
- 57 Jiang S., Li Y., Lin T. et al. IL-35 inhibits angiogenesis through VEGF/Ang2/Tie2 pathway in rheumatoid arthritis // *Cell Physiol Biochem.* – 2016. – Vol. 40. – P. 1105-1116
- 58 Kragstrup T.W., Jalilian B., Keller K.K. et al. Changes in soluble CD18 in murine autoimmune arthritis and rheumatoid arthritis reflect disease establishment and treatment response // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11: e0148486
- 59 Boutet M.A., Bart G., Penhoat M. et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36 $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease // *Clin Exp Immunol.* – 2016. – Vol. 184. – P. 159-173
- in rheumatoid arthritis patients. *Molecules.* 2016;21(11). pii: E1565
- 56 Athari SK, Poirier E, Biton J, et al. Collagen-induced arthritis and imiquimod-induced psoriasis develop independently of interleukin-33. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:143
- 57 Jiang S, Li Y, Lin T, et al. IL-35 inhibits angiogenesis through VEGF/Ang2/Tie2 pathway in rheumatoid arthritis. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40:1105-16
- 58 Kragstrup TW, Jalilian B, Keller KK, et al. Changes in soluble CD18 in murine autoimmune arthritis and rheumatoid arthritis reflect disease establishment and treatment response. *PLoS One.* 2016;11: e0148486
- 59 Boutet MA, Bart G, Penhoat M, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36 $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 2016;184:159-73