

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДУЕМЫЕ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ИНДУКЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Сенников С.В., Куликова Е.В., Кнауэр Н.Ю., Хантакова Ю.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Аутоиммунные заболевания и осложнения после трансплантационных операций являются серьезной проблемой здравоохранения, так как зачастую приводят к ухудшению качества жизни, снижению трудоспособности и инвалидизации населения. На сегодняшний день многообещающим методом терапии данных состояний является индукция антиген-специфической толерантности, в процессе формирования которой важное место занимают дендритные клетки. В данном обзоре проведен анализ современных данных по характеристике толерогенных дендритных клеток, по факторам, индуцирующим толерогенные свойства у дендритных клеток, по развитию центральной и периферической толерантности посредством дендритных клеток, по роли толерогенных дендритных клеток в формировании В-регуляторных клеток, а также по молекулярно-клеточным механизмам, которые принимают участие в формировании иммунологической толерантности, зависимой от толерогенных дендритных клеток. Толерогенные дендритные клетки играют ведущую роль в поддержании иммунного гомеостаза путем индукции иммунологической толерантности, механизмы которой связаны с генерацией Т-регуляторных клеток, индукцией анергии или апоптоза Т-клеток. Формирование толерогенных свойств у дендритных клеток происходит под влиянием различных факторов, регулирующих созревание и дифференцировку дендритных клеток и индуцирующих синтез ими противовоспалительных агентов. Благодаря своей способности индуцировать натуральные и периферические Т-регуляторные клетки, дендритные клетки вносят свой вклад в развитие центральной и периферической толерантности в организме. Анализ результатов экспериментальных работ свидетельствует о том, что помимо индукции Т-регуляторных клеток толерогенные дендритные клетки принимают участие в генерации В-регуляторных клеток, которые играют не последнюю роль в формировании толерантности и имеют способность влиять на популяцию Т-регуляторных клеток. Однако механизмы, которые приводят к формированию популяции В-регуляторных клеток под действием толерогенных дендритных клеток, не вполне установлены. Обзор литературных данных показал, что молекулярно-клеточные механизмы индукции иммунологической толерантности посредством толерогенных дендритных клеток и других субпопуляций регуляторных клеток, взаимодействующих друг с другом, во многом схожи. На сегодняшний день роль толерогенных дендритных клеток в поддержании иммунологической толерантности в целом определена, однако некоторые аспекты требуют более глубокого изучения. Последующие экспериментальные исследования приведут к лучшему пониманию механизмов сигнализации и реализации иммунологических функций толерогенных дендритных

Адрес для переписки:

Сенников Сергей Витальевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская,
14, ком. 301-309.
Тел.: 8 (383) 222-19-10.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

Address for correspondence:

Sennikov Sergey V.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14, room 301-309.
Phone: 7 (383) 222-19-10.
Fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: sennikovsv@gmail.com

Образец цитирования:

С.В. Сенников, Е.В. Куликова, Н.Ю. Кнауэр,
Ю.Н. Хантакова «Молекулярно-клеточные механизмы,
опосредуемые дендритными клетками, участвующие
в индукции толерантности» // Медицинская иммунология,
2017. Т. 19, № 4. С. 359-374.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-359-374

For citation:

S.V. Sennikov, E.V. Kulikova, N.Yu. Knauer, Yu.N. Khantakova
“Molecular and cellular mechanisms mediated by dendritic cells
involved in the induction of tolerance”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, Vol. 19, no. 4,
pp. 359-374. doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-359-374

клеток, что предоставит дополнительную информацию для разработки подходов применения толерогенных дендритных клеток для контроля аутоиммунных заболеваний и трансплантационных осложнений.

Ключевые слова: толерогенные дендритные клетки, иммунологическая толерантность, центральная толерантность, периферическая толерантность, T-регуляторные клетки, B-регуляторные клетки

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS MEDIATED BY DENDRITIC CELLS INVOLVED IN THE INDUCTION OF TOLERANCE

Sennikov S.V., Kulikova E.V., Knauer N.Yu., Khantakova Yu.N.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Autoimmune diseases and complications after transplantation operations are major public health problem, as they often lead to deterioration in the quality of life, reduce work capacity and disability in the population. To date, the induction of antigen-specific tolerance is the promising method of therapy. During this process dendritic cells play important role. In this review current data of tolerogenic dendritic cells characterization, of factors inducing tolerogenic properties in dendritic cells, development of central and peripheral tolerance by dendritic cells, role of tolerogenic dendritic cells in the formation of regulatory B cells, molecular and cellular mechanisms that are involved in the formation of an immunological tolerance depending on tolerogenic dendritic cells were analyzed. Tolerogenic dendritic cells play a key role in maintaining of immune homeostasis by inducing immunological tolerance mechanisms which are associated with the generation of regulatory T cells, induction of anergy or apoptosis of T cells. Formation of tolerogenic properties in dendritic cells is occurred by various factors that regulate the maturation and differentiation of dendritic cells and induce anti-inflammatory agents synthesis of them. Because of their ability to induce natural and peripheral regulatory T cells, dendritic cells contribute to the development of the central and peripheral tolerance in the organism. Analysis of the results of experimental work demonstrates that in addition to induction of regulatory T cells tolerogenic dendritic cells participate in generating of regulatory B cells that play a role in the formation of tolerance and have the ability to affect the population of regulatory T cells. However, the mechanisms that lead to the formation of B cell population by tolerogenic dendritic cells have not been completely established yet. Review of published data showed that the molecular and cellular mechanisms of immunological tolerance induction by tolerogenic dendritic cells and other regulatory cell subpopulations interacting with each other are similar to a large extent. Currently, the role of tolerogenic dendritic cells in maintaining of immune tolerance is determined generally, however, some aspects require further investigation. Subsequent experimental studies will lead to a better understanding of the signaling mechanisms and the realization of immunological functions of tolerogenic dendritic cells, which provide additional information for application approaches development of tolerogenic dendritic cells for the control of autoimmune diseases and transplant complications.

Keywords: tolerogenic dendritic cells, immunological tolerance, central tolerance, peripheral tolerance, regulatory T cells, regulatory B cells

Работа поддержана РФФ. Соглашение № 16-15-00086 от 11.01.2016.

Введение

Перспективным направлением в терапии аутоиммунных состояний и трансплантационных осложнений является индукция антиген-специфической толерантности. Применяемая в данный момент при аутоиммунных заболеваниях и трансплантации общая иммуносупрессия под действием фармакологических препаратов является высокоэффективной для предотвращения прогрессирования заболевания и реакции

отторжения, но приводит к серьезным осложнениям. Такое воздействие на организм оказывает неспецифическую токсичность и при длительном применении приводит к развитию онкологических и инфекционных заболеваний [96].

В настоящее время в качестве наиболее эффективного подхода для индукции антиген-специфической толерантности рассматривают возможность формирования толерантности к антигенам гистосовместимости донора или реципиента, или к собственным антигенам. Ключевыми клетками в распознавании и представлении антигена являются дендритные клетки (ДК), которые при определенном воздействии могут

направлять антиген-специфическую иммунную реакцию как по гиперэргическому, так и анэргическому пути [6, 70]. Кроме того, данные клетки связывают врожденный и адаптивный иммунитет и согласуют ответы различных типов клеток [35]. За последнее десятилетие стало ясно, что, помимо их роли в праймировании эффекторных Т-клеточных ответов против вторжения патогенных микроорганизмов, ДК играют решающую роль в развитии ауто толерантности и являются привлекательной мишенью для иммунотерапии [74]. Эти разнонаправленные функции ДК контролируются посредством регуляции созревания ДК, что имеет решающее значение для поддержания иммунного гомеостаза. В данном обзоре обсуждаются механизмы, которые приводят к образованию толДК, механизмы, через которые толДК модулируют Т- и В-клеточные популяции, осуществляя контроль центральной и периферической толерантности, супрессивные механизмы, которые уравнивают активирующие сигналы клеток иммунной системы для сохранения периферической толерантности и лежат в основе новых методов иммунотерапии при аутоиммунных заболеваниях и трансплантационных осложнениях.

Краткая характеристика толерогенных дендритных клеток

Дендритные клетки являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками и представляют собой достаточно разнородную популяцию клеток как по направленности дифференцировки, так и по функциональной активности. Исходя из того, к какому результату приводит активность ДК, условно их можно разделять на иммуногенные и толерогенные ДК. Толерогенные ДК (толДК) описывают как ДК, подавляющие иммунный ответ, причем внутри этой группы также есть определенная гетерогенность. В частности, можно выделять такие классы, как незрелые ДК с толерогенной активностью и «модулированные» ДК, приобретающие толерогенные свойства в результате дополнительной стимуляции [1, 62].

Незрелые ДК обладают свойством индукции анергии и, следовательно, выступают как клетки с толерогенной активностью. Их статус связан с недостаточной экспрессией костимуляторных молекул и молекул МНС II. В то же время для этих клеток характерна более высокая экспрессия PRRs (pathogen recognizing receptors), в частности TLR (toll-like receptors), RLRs (retinoic-acid-inducible gen I (RIG-I)-like receptors), NLRs (nucleic-binding oligomerization domain (NOD) – like receptors), Fcγ-рецепторов, рецепторов комплемента, скавенджер-рецепторов и рецепторов к фосфатидилсерину. Показано, что аллогенные

Т-клетки, культивируемые с незрелыми ДК, могут приобретать рефрактерность к антигенным стимулам, в том числе полученным от зрелых ДК [80].

Другой важный класс толДК – это толДК, полученные в результате какого-либо дополнительного модулирующего воздействия. Эти клетки также характеризуются сниженной экспрессией костимуляторных/коактиваторных молекул, высоким уровнем продукции противовоспалительных цитокинов (главным образом IL-10) и пониженным – провоспалительных цитокинов, а также способностью индуцировать снижение Т-клеточного ответа и генерацию Т-регуляторных клеток.

Существуют и прочие типы ДК с толерогенной активностью. Например, в коже человека описаны CD141⁺ дермальные ДК, частично сохраняющие фенотип незрелой ДК (CD83⁺CD80⁺CD86⁺), также характеризующиеся экспрессией IL-10 и способностью к индукции толерантности. В слизистых оболочках описаны ДК, несущие маркер CD103 и обладающие регуляторной активностью за счет генерации Treg, секреции ретиноевой кислоты, TGF-β и IDO.

Вне зависимости от способа возникновения, толДК играют чрезвычайно важную роль в поддержании иммунного гомеостаза путем индукции иммунологической толерантности, механизмы которой связаны с генерацией Т-регуляторных клеток, ингибированием Т-клеточного ответа и индукцией апоптоза Т-клеток.

Факторы, приводящие к толерогенным свойствам дендритных клеток

Толерогенная активность ДК зависит от степени зрелости и может быть связана с воздействием целого ряда факторов: тканевое микроокружение, патогены микроорганизмов, стимулы от других клеток и т.д. [57]. В итоге толДК не теряют способности к презентации антигена (АГ), но характеризуются снижением экспрессии костимуляторных молекул (CD40, CD80, CD83) и провоспалительных цитокинов (IL-12), повышением экспрессии ингибиторных молекул (PDL1, CD95L, IDO) и противовоспалительных цитокинов (TGF-β, IL-10), а также устойчивостью к воздействию сигналов к созреванию [68].

Активация паттерн-распознающих рецепторов (PRRs) на ДК патогенными микроорганизмами обычно приводит к индукции воспалительного ответа [57]. Однако ряд микробных продуктов, напротив, способствует развитию толерантности. Так, зимозан дрожжевых грибов, продукты *Y. pestis*, *Schistosoma mansoni*, *Bordetella pertussis*, связывающиеся с TLR2, TLR4 или TLR6, продукты *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus casei*, *Mycobacterium*, *H. pylori*, связывающиеся с DC-

SIGN, способны индуцировать регуляторную активность ДК, связанную с индукцией Treg и подавлением Т-клеточной активации. Вероятно, с этим может быть связана возможность ухода от иммунного контроля, однако требуется детальное исследование точных механизмов.

Клетки, формирующие микроокружение ДК, способны создавать условия для генерации ДК с регуляторной активностью [57]. Такого рода активность показана, в частности, для стромы селезенки, легких и печени, а также для опухолевого микроокружения [57]. Секретция стромальными клетками TGF- β и макрофагального колониестимулирующего фактора M-CSF приводит к генерации CD11b^{high}Ia^{low} ДК, обладающих регуляторной активностью. Этот тип ДК способен подавлять пролиферацию Т-клеток за счет секреции NO или PGE2.

Слизистая оболочка кишки может рассматриваться в качестве особого варианта тканевого микроокружения за счет наличия множества факторов, выделяемых собственными клетками организма, бактериями, населяющими ЖКТ, а также поступающих с пищей. Факторы, выделяемые кишечными эпителиоцитами (TSLP, ретиноевая кислота, TGF- β , IL-25) индуцируют толерогенные свойства ДК за счет снижения продукции ими IL-12 и IL-23 и повышения продукции IL-10, приводя к подавлению генерации Th1 клеток и индукции генерации Treg [44, 58].

Вещества, поступающие в организм извне, также могут модулировать активность ДК, при этом эффекты могут быть прямо противоположными. CD103⁺ ДК кишечной слизистой, обладающие толерогенной активностью, экспрессируют на своей поверхности рецептор ароматических углеводородов AhR (aryl hydrocarbon receptor), лигандами которого являются такие ксенобиотики, как бензпирен, диоксины, индол-3-карбинол и его производное, образующееся в ЖКТ в кислых условиях, 3,3 -дииндолилметан (DIM). При использовании таких лигандов AhR, как метиловый эфир 2-(1-Н-индол-3-карбонил)-тиазол-4-овой кислоты (ITE) или VAF347, отмечался положительный эффект на индукцию толерогенных ДК [73]. В то же время другие лиганды, например 3,3 -дииндолилметан (DIM), обладают ингибиторной активностью по отношению к толДК. В эксперименте *in vitro* было показано, что DIM не только ингибирует образование CD11⁺CD103⁺ ДК из клеток костного мозга, но и подавляет экспрессию молекул, связанных с дифференцировкой и функционированием ДК – IDO, транскрипционных факторов Id2 и E2-2. Однако при этом экспрессия TGF- β значимо не менялась. Отмечалось также снижение уровня фосфорилирования белков STAT3

и STAT5, важных участников сигнальных путей, регулирующих дифференцировку ДК [51].

В определенных условиях значимым компонентом окружения ДК могут стать апоптотические клетки. Их распознавание и поглощение может приводить к подавлению презентации АГ и созревания ДК, путем снижения экспрессии костимуляторной молекулы CD86 и IL-12, а также индукции секреции TGF- β и IL-10 [82, 91].

Немаловажным фактором индукции и поддержания толерогенных свойств ДК является контакт с Treg. При делеции Treg отмечалось увеличение числа ДК усиление экспрессии поверхностных маркеров CD40, CD80, CD86 [74]. При этом известно, что для подавления активации ДК Т-регуляторными клетками необходимо наличие прямого взаимодействия TCR и молекул МНС II.

Описано несколько механизмов, благодаря которым Treg способны воздействовать на ДК. Экспрессируемые Т-регуляторными клетками молекулы CTLA-4 и LAG3, взаимодействующие с поверхностными маркерами ДК, приводят к подавлению активации ДК. Так, воздействие CTLA-4 приводит к снижению экспрессии молекул CD80, CD86, стимуляции секреции IDO. LAG3, взаимодействуя с молекулами МНС II на поверхности ДК, также подавляет активацию ДК через вовлечение ингибиторных сигнальных путей. Другой механизм связан с прямым цитотоксическим действием Treg на ДК с участием перфорин-зависимых механизмов. Кроме того, Т-регуляторные клетки секретуют цитокины с иммуносупрессорной активностью (TGF- β), подавляющие активацию ДК.

В настоящее время известно, что Т-регуляторные клетки способны модулировать уровень цитоплазматического цАМФ путем изменения количества периреллюлярного аденозина. Повышение уровня цитоплазматического цАМФ в ДК приводит к подавлению их активации. Более того, Т-регуляторные клетки, характеризующиеся конститутивно высоким уровнем цАМФ в цитоплазме, способны к прямому переносу этих молекул ДК через щелевидные контакты [57].

В поддержании толерогенных свойств ДК могут принимать участие и другие иммунокомпетентные клетки. Инвариантные НКТ-клетки (iNKT) индуцируют образование толДК, секретирующих IL-10 и участвующих в генерации Treg, что в конечном итоге может предотвращать развитие аутоиммунного процесса [57]. Протолерогенный эффект iNKT-клеток осуществляется за счет связывания CD1d и последующей продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10). Следует отметить, что iNKT-клетки способны индуцировать и развитие иммуногенных ДК, их

эффект будет зависеть от той стадии созревания, на которой находится ДК в момент контакта [18].

Говоря о регуляции иммунологической активности ДК, нельзя не упомянуть и об эпигенетической регуляции, в частности об ацетилировании гистонов. Было показано, что ингибирование гистоновых деацетилаз такими агентами, как вальпроат натрия и MS-275, приводит к снижению экспрессии CD1a, маркеров, связанных с стимуляцией и клеточной адгезией (CD40, CD80, CD83), уменьшению миграционной способности ДК и их аллостимуляторной активности, снижению секреции провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-12) [57, 69].

Другим фактором эпигенетической регуляции является действие некодирующих РНК, в частности микроРНК (miRNA) и длинных некодирующих РНК (lncRNA) [57]. В настоящее время известно о вкладе таких miRNA, как miR-155, miR-27, miR-148/152a, miR-22, miR-146a, в созревание и дифференцировку ДК. Показано, что регуляторные ДК характеризуются повышенной экспрессией микроРНК miR-30b, которая связана с усилением продукции IL-10 и NO через Notch1-сигнальный путь [83].

Длинные некодирующие РНК, как было обнаружено, также связаны с регуляцией созревания и активации ДК, модулируя экспрессию генов и трансляцию мРНК, связываясь с малыми РНК и РНК-связывающими белками [92].

Формирование толерогенных свойств у дендритных клеток связано с влиянием разнообразных факторов, механизмы действия которых сводятся к регуляции созревания и дифференцировки ДК и к индукции синтеза ими противовоспалительных агентов.

Развитие центральной и периферической толерантности посредством дендритных клеток, характеристика и формирование Т-регуляторных клеток

Иммунологическая толерантность подразделяется на центральную и периферическую, и в каждую из них толерогенные ДК вносят свой вклад.

Центральная толерантность в решающей степени зависит от тимусных АПК, в том числе от корковых эпителиальных клеток тимуса (сTECs) и эпителиальных клеток мозгового слоя тимуса (mTECs). сTECs играют важную роль в позитивной селекции тимоцитов, но они могут также проводить отрицательный отбор тимоцитов с высокой аутореактивностью, а также способны поддерживать дифференцировку Т-регуляторных клеток [70]. Аналогичным образом mTECs отрицательно отбирают тимоциты с высокой аутореактивностью, а также опосредуют положительную селекцию Т-регуляторных клеток. mTECs уникальны тем, что экспресси-

руют фактор транскрипции AIRE (Autoimmune Regulator), который обуславливает транскрипцию широкого диапазона тканеспецифических генов, экспрессирующихся только в периферических тканях. Соответственно, широкий спектр тканеспецифических антигенов экспрессируется и представляется в mTECs, и эта презентация опосредует негативный отбор и дифференцировку Treg из тимоцитов, специфических для тканеспецифических антигенов. Тем не менее не каждый тканеспецифический антиген экспрессируется в mTECs [60], и даже некоторые среди экспрессирующихся не эффективно представляются на mTECs [49]. Таким образом, вероятно, существуют дополнительные механизмы, которые играют роль в формировании центральной толерантности.

Таким механизмом поддержания толерантности является участие тимусных дендритных клеток. В дополнение к корковым и мозговым эпителиальным клеткам тимуса, дендритные клетки занимают важную часть тимусных АПК. Известно, что презентация антигена в комплексе с МНСII на АПК, имеющих костномозговое происхождение, играет важную роль в негативной селекции. Недавно было показано, что у мышей, имеющих дефицит МНСII в ДК, возникает накопление CD4⁺ тимоцитов [56]. Также, по другим данным, мыши с малым количеством ДК показали значительное увеличение числа CD4⁺ тимоцитов [71], что свидетельствует о важной роли ДК в отрицательной селекции CD4⁺ тимоцитов. Роль ДК в делеции CD8⁺Т-клеток менее понятна. Абляция гена МНСI в АПК, полученных из костного мозга, приводит к некоторому увеличению количества CD8⁺ тимоцитов [87], однако удаление ДК не дает такого эффекта [71].

Роль тимусных ДК в развитии Treg-клеток несомненна, однако до сих пор обсуждается необходимость их присутствия в данном процессе. Мыши, дефицитные по ДК с рождения или во взрослом состоянии, имели количество Treg, сопоставимое с количеством у мышей с достаточным количеством ДК [27, 71]. Мыши, имеющие дефицит по МНСII в АПК, полученных из клеток костного мозга, или ДК, также имели нормальное количество Т-регуляторных клеток [7, 56]. Эти данные привели к утверждению, что ДК не являются необходимыми для развития Treg. Однако оно не согласуется с тем фактом, что ДК способны позитивно отбирать Treg, специфичные к антигенам, которые они представляют.

Механизмы, приводящие к формированию Treg из тимоцитов, широко исследованы. Во-первых, для этого тимоциты должны получить сигнал через TCR [46], а также через костимуляторные рецепторы CD28 [2, 78] и рецепторы

суперсемейства фактора некроза опухоли [61]. Кроме того, они нуждаются в сигнализации от γ -цепи рецепторов таких цитокинов, как IL-2, IL-15 и IL-7 [33, 55].

Ранние исследования показали, что тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) опосредует созревание тимусных ДК, что играет важную роль в развитии Treg [94]. TSLP у человека экспрессируется в тельцах Гассалья, группе эпителиальных клеток в мозговом слое тимуса. Обработка тимусных ДК человека TSLP приводит к усилению экспрессии костимуляторных молекул CD80 и CD86 и такие ДК способны индуцировать дифференцировку Treg. По последним данным, плазмациитоидные ДК человека также экспрессируют рецептор для TSLP после активации и отвечают на его присутствие экспрессией высоких уровней CD80 и CD86, и эффективной индукцией Treg *in vitro* [40]. Эти исследования подтверждают, что TSLP опосредует созревание тимусных ДК путем усиления экспрессии костимуляторных молекул, которые способствуют дифференцировке Treg. Тем не менее, роль TSLP в формировании Treg *in vivo* не была установлена. У мышей, дефицитных по рецептору TSLP, наблюдается нормальное количество Treg в тимусе [65], что может говорить о том, что передача сигналов от TSLP не является существенной для развития Treg, по крайней мере у мышей.

Еще одним кандидатом на роль в образовании Treg является CD70 на ДК [25]. CD70 является членом суперсемейства TNF и экспрессируется в mTECs и тимусных ДК, и его рецептор CD27 экспрессируется в тимоцитах. Генетическая абляция CD70 или CD27 уменьшает количество Treg в тимусе, в то время как посредством передачи сигнала через CD27 развивающиеся Treg избегают апоптоза. Кроме того, CD70 на CD8⁺ ДК способствует дифференцировке Treg *in vitro*. Эти данные позволяют предположить, что взаимодействие ДК с тимоцитами через CD70-CD27 играет существенную роль в развитии Treg. За последнее время появились данные, согласно которым другие члены суперсемейства TNF, такие как GITRL, TNF, и OX40L вносят свой вклад в развитие Treg [61]. Эти молекулы экспрессируются в mTECs и/или тимусных ДК и связываются с соответствующими рецепторами на предшественниках T-регуляторных клеток, что повышает способность последних конкурировать за ограниченное количество IL-2 и пополнять пул Treg в тимусе.

Участие ДК в формировании периферической толерантности также показано во многих исследованиях. Так, доставка антигена ДК при отсутствии воспалительных сигналов приводит к транзентной активации и пролиферации антиген-специфических CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток

с последующим удалением этих Т-клеток и созданием антиген-специфической Т-клеточной толерантности [14, 41]. Одним из важных механизмов индукции такой Т-клеточной периферической толерантности с помощью ДК является отрицательная костимуляция через ингибирующие рецепторы клеточной поверхности семейства CD28, в числе которых PD1 и CTLA-4. Как было установлено, костимуляторные лиганды CD80 и CD86, которые взаимодействуют с CTLA4, а также лиганды PD-L1 и PD-L2, связывающиеся с PD1, экспрессируются на сравнительно более высоком уровне на активированных ДК, чем на ДК при отсутствии воспалительных сигналов [99]. Таким образом, несмотря на важное значение связывания PD1 и CTLA4 на Т-клетках для индукции толерантности с помощью ДК, уровень экспрессии их лигандов на ДК не влияет на сдвиг иммунной системы в сторону толерантности или в сторону возникновения иммунных реакций.

Другой механизм индукции Т-клеточной периферической толерантности ДК вовлекает фермент катаболизма триптофана IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), который экспрессируется ДК. IDO, продуцируемый ДК, способствует Т-клеточной толерантности не только через механизмы, которые зависят от каталитической функции IDO, такие как местное истощение триптофана и продукция кинуренина [10, 66], но также через независимые от каталитической активности сигнальные пути, в которых задействован IDO [72]. Вместе взятые эти механизмы индукции внутренней Т-клеточной периферической толерантности позволяют ДК очищать репертуар наивных Т-клеток антиген-специфическим способом от аутореактивных Т-клеток, которые избежали отрицательной селекции в тимусе.

Помимо роли в формировании Т-клеточной периферической толерантности, ДК являются важным звеном в основной периферической толерантности, которая связана с функцией CD4⁺FoxP3⁺ регуляторных Т-клеток. При этом ДК не только стимулируют образование новых Т-регуляторных клеток, но и модулируют активность уже имеющихся. Хотя, как уже было описано выше, развитие Treg в тимусе у мышей не затрагивается при недостатке ДК [12], поддержание нормального числа Treg на периферии действительно зависит от связывания Т-клеточного рецептора (TCR) и костимуляции по CD80 и CD86, которые экспрессируются на ДК [9, 27]. Кроме того, было обнаружено, что гомеостатическая пролиферация, которая быстро пополняет пул Treg после истощения FoxP3⁺ клеток, зависит от наличия ДК, помимо сигнального пути с уча-

стием интерлейкина-2 (IL-2) [84]. В дополнение к этому ДК могут индуцировать дифференцировку наивных CD4⁺T-клеток *de novo* в Treg на периферии. Эти периферически индуцированные Treg (pTreg) играют немаловажную роль в поддержании T-клеточной толерантности, в частности в барьерных тканях, таких как кожа и слизистые оболочки [47]. Индукция pTreg дендритными клетками как *in vivo* так и *in vitro*, требует присутствия трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [50], и значительно усиливается метаболитом витамина А ретиноевой кислотой [24], и подавляется фрагментами провоспалительных комплементов C3a и C5a [81]. Выделенные из селезенки мыши CD11c⁺ дендритные клетки способствуют генерации CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T-регуляторных клеток в присутствии TGF-β. Полученные клетки подавляют активность аутоиммунных процессов в модели диабета *in vivo*. [59]. Интересно, что ретиноевая кислота, по-видимому, сама по себе не может быть фактором генерации FoxP3⁺T-регуляторных клеток, в то же время Treg, полученные при стимуляции TGF-β и ретиноевой кислотой, более стабиль-

ны, нежели полученные при стимуляции одним TGF-β. Возможно, способность индуцировать pTreg свойственна определенным подтипам ДК, которые могут продуцировать ретиноевую кислоту и находятся в периферических тканях, такие как CD103⁺ ДК в слизистых оболочках [24], принимающих участие в формировании пищевой толерантности [3, 98], CD207⁺ ДК в коже [38], и, таким образом, являются миграционными, а не резидентными ДК лимфатических узлов [43, 88].

Немаловажная роль в формировании Treg отводится цитокину IL-10. Толерогенные дендритные клетки, полученные в протоколах с использованием дексаметазона и витамина D3, секретирующие IL-10, стимулируют появление CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ лимфоцитов [90]. Причем эти ДК не только индуцируют появление Treg1-клеток [34], но и усиливают толерогенный потенциал IL-10-продуцирующих T-регуляторных клеток [3] (рис. 1).

Существуют и другие вероятные способы индукции образования T-лимфоцитов с регуляторной активностью. Например, показано, что взаимодействие ICOS на поверхности CD4⁺

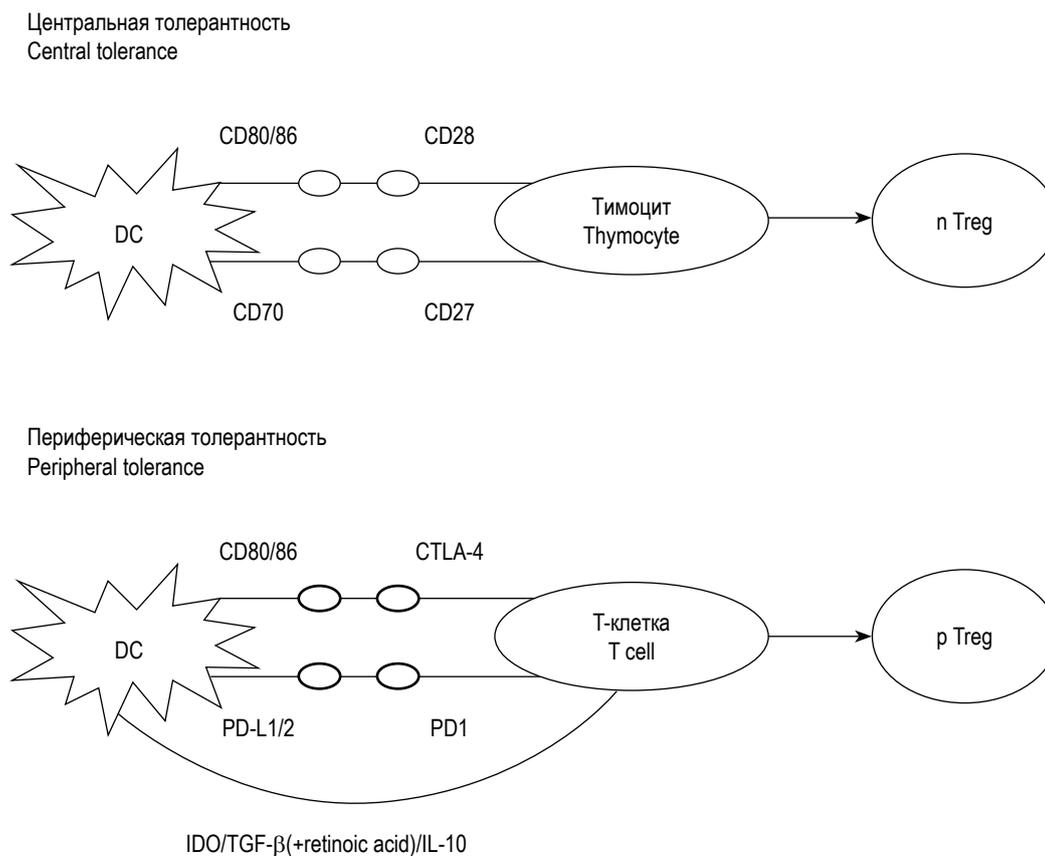


Рисунок 1. Механизмы формирования центральной и периферической толерантности посредством дендритных клеток

Figure 1. Mechanisms of central and peripheral tolerance formation mediated by dendritic cells

лимфоцитов и ICOSL на поверхности ДК приводит к повышению секреции IL-10 CD4⁺ клетками [30].

Другие субтипы Т-клеток с регуляторной активностью также могут быть связаны с эффектами дендритных клеток. Так, плазмацитоидные ДК индуцируют формирование IL-10⁺CCR7⁺CD45RO⁺CD8⁺ клеток с супрессорной активностью в модели рака яичников у человека [95].

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что дендритные клетки являются важным звеном в реализации центральной и периферической толерантности, при которой затрагиваются различные молекулярно-клеточные механизмы, что в конечном счете приводит к индукции натуральных и периферических Т-регуляторных клеток.

Характеристика В-регуляторных клеток и механизмы их формирования толерогенными дендритными клетками

Толерогенные дендритные клетки реализуют свои свойства не только за счет прямых иммуносупрессорных воздействий и индукции регуляторных Т-клеток, но также, по последним данным, за счет индукции В-клеток с регуляторными свойствами (табл. 1).

Первые предположения о наличии В-клеток с супрессорной функцией были высказаны в 1970-е гг. и тогда их регуляторная роль связывалась лишь с продукцией «ингибирующих» антител [93]. В дальнейшем была выделена группа В-клеток, способных продуцировать IL-10, которые не только сами оказывали супрессорное воздействие на иммунный ответ, но и стимулировали генерацию Т-регуляторных клеток [93]. Эту группу клеток стали считать В-регуляторными клетками.

В настоящее время под термином «В-регуляторные клетки» понимается достаточно разнородная группа клеток с различными фенотипическими особенностями. Первоначально человеческие Breg-клетки описывались как CD19⁺CD25⁺ лимфоциты, на поверхности которых также высоко экспрессируются молекулы CD27, CD80. Эти клетки не только характеризовались более высокой способностью к презентации антигена, но и повышенным уровнем продукции IL-10. При этом уровень секреции TGF-β не различался достоверно между CD25-позитивными и негативными субпопуляциями [4]. В литературе популяция IL-10-продуцирующих клеток с фенотипом CD19⁺CD24^{hi}CD27⁺ иногда называется B10-клетками. Показано, что данная субпопуляция способна подавлять секрецию TNFα моноцитами [45]. Активация данной субпопуля-

ции клеток CD40-зависима и связана с воздействием LPS и CpG [64].

Позже была идентифицирована другая группа В-клеток с регуляторной активностью и фенотипом CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} (так называемые незрелые В-клетки). Эти клетки подавляли продукцию IFNγ и TNFα антиCD3-стимулированными Т-хелперами, при этом супрессорная активность зависела от IL-10 и CD80/CD86 костимуляции [13, 93].

CD19⁺CD25^{hi}CD86^{hi}IL-10^{hi}TGF-β^{hi} лимфоциты, выделенные из мононуклеарных клеток периферической крови здоровых доноров, при сокультивировании с аутологичными стимулированными CD4⁺ лимфоцитами снижают их пролиферативную активность. Интересно, что дополнительно отмечалось повышение экспрессии молекул FoxP3 и CTLA-4 Т-регуляторными клетками [48, 93].

В последние годы описаны и другие субпопуляции В-регуляторных клеток: CD19⁺CD1d⁺CD5⁺ клетки, подавляющие Th17-ответ [101]; гранзим-продуцирующие В-клетки CD19⁺CD38⁺CD1d⁺IgM⁺CD147⁺, экспрессирующие IL-10, IDO, CD25 [64]; Breg с фенотипом CD25^{hi}CD71^{hi}CD73^{lo}, продуцирующие противовоспалительные IgG4 при аллергических заболеваниях (иногда называемые Breg 1 типа, Br1), а также IL-10 независимые CD39⁺CD73⁺, чье супрессорное воздействие связано с аденозином.

Транскрипционный фактор FoxP3, считаемый одним из маркеров Т-регуляторных клеток, может экспрессироваться и в В-регуляторных клетках, в связи с чем выделяют субпопуляцию CD19⁺CD5⁺FoxP3⁺В-лимфоцитов [11, 97].

Ранее было показано, что ДК с регуляторной активностью, полученные в протоколе с использованием GM-CSF, IL-4, индуцируют дифференцировку селезеночных В-клеток мыши в IL-10-продуцирующие В-клетки с регуляторной активностью и фенотипом CD19^{hi}FcIIb^{hi}. При этом в процессе дифференцировки В-клеток участвует IFNβ, секретируемый дендритными клетками, важна также передача сигнала через CD40/CD40L-путь [75]. Кроме того, при совместном культивировании неприлипающей фракции мононуклеаров периферической крови и толерогенных дендритных клеток отмечалось повышение числа В-регуляторных клеток. Вероятно, генерация В-регуляторных клеток была связана с секрецией IL-10 толерогенными ДК [90].

В исследовании, проводимом для оценки безопасности введения аутологичных ДК с супрессорной активностью при сахарном диабете 1 типа, было выявлено увеличение числа B220⁺CD11c⁻CD24⁺CD27⁺В-лимфоцитов в периферической

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ТОЛЕРОГЕННЫХ (РЕГУЛЯТОРНЫХ) КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE TOLEROGENIC (REGULATORY) CELL POPULATIONS

Тип Type	Индукция Induction	Маркеры Markers
nTreg (натуральные [естественные] Т-регуляторные клетки) nTreg (natural T regulatory cells)	тимус thymus	CD4, FoxP3, PD-1, LAG-3, CD-25, CTLA-4, ICOS, GITR
pTreg (индуцированные [периферические] Т-регуляторные клетки) pTreg (induced [peripheral] T regulatory cells)	периферия periphery	CD4, FoxP3, PD-1, LAG-3, CD-25, CTLA-4, ICOS, GITR
Tr1 (Т-регуляторные клетки 1 типа) Tr1 (type 1 T regulatory cells)	периферия periphery	CD4, CD49b, PD-1, LAG-3, CTLA-4, ICOS
B10 (В-клетки, продуцирующие IL-10) B10 (B cells producing IL-10)	периферия periphery	CD19, CD24, CD27, IL-10

крови реципиентов в период введения ДК [36]. В связи с обнаружением экспрессии IL-10 и его выявлением на поверхности этих клеток, данные клетки были расценены как вероятные кандидаты на роль В-лимфоцитов с регуляторной активностью, которые проявляли супрессорные свойства в модели аллогенной смешанной культуры лимфоцитов [37]. Позднее в экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что ДК с супрессорной активностью напрямую стимулируют пролиферацию В-регуляторных клеток, и этот процесс предполагает наличие взаимодействия CD40 на поверхности Breg и CD40L на поверхности ДК [37].

Культивирование В-лимфоцитов в присутствии ДК, продуцирующих ретиноевую кислоту, приводит к росту популяции CD19⁺B220⁺CD11c⁻IL-10⁺, содержащей CD19⁺CD24⁺CD27⁺CD38⁺В-лимфоциты с супрессорной активностью, которые также экспрессируют RAR α (retinoic acid receptor alpha) [28]. Обработка CD19⁺ клеток ретиноевой кислотой также приводит к росту числа В-регуляторных клеток, экспрессирующих RAR α , этот эффект отсутствует при обработке антагонистами ретиноевой кислоты [29].

Таким образом, к настоящему времени появились доказательства того, что популяция В-регуляторных клеток играет не последнюю роль в формировании толерантности и может, в том числе, воздействовать на популяцию Т-регуляторных клеток. Генерация В-регуляторных клеток также связана с влиянием толДК, однако точные механизмы этого процесса не вполне установлены.

Молекулы и механизмы, которые принимают участие в толДК-зависимой иммунологической толерантности

Несмотря на разнообразие популяций регуляторных клеток (толерогенные ДК, естественные и индуцированные субпопуляции Treg, Breg), все они обладают схожими механизмами индук-

ции иммуносупрессии: контакт-зависимая, в том числе связанная с модуляцией функций ДК; цитолитическая иммуносупрессия; опосредованная цитотоксичность через цитокины; или изменение метаболического профиля в микроокружении клеток [86].

Для толерогенных ДК характерна индукция толерантности через прямые механизмы – через рецепторы на поверхности самих клеток или секретируемые цитокины, и через опосредованные механизмы – за счет индукции активации и пролиферации Treg и Breg, которые уже осуществляют супрессорную функцию [85] (табл. 2).

В противоположность незрелым ДК, которые способны к индукции толерантности только в отсутствие адекватных костимуляторных сигналов, толДК содержат несколько элементов активной толерантности. Они способны экспрессировать достаточное количество иммуносупрессивных цитокинов, IL-10 и TGF- β , которые оказывают двойной эффект на Т-клетки, так как способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в сторону Treg *in vivo* и *in vitro* [20]. Способность толДК секретировать IL-10 в стабильном состоянии или после активации определяет их эффективность в поляризации дифференцировке в сторону Tr1 при необходимости [53]. Кроме того, секреция IL-10 служит позитивной петлей обратной связи для поддержания толерогенного микроокружения толДК и Treg. Иммуносупрессивный эффект IDO связан со многими клетками, включая Т-клетки и ДК. IDO вызывает голодание активированных Т-клеток за счет истощения триптофана, что приводит к ингибированию пролиферации и возрастанию апоптоза клеток. С другой стороны, IDO необходим для поддержания и функционирования Treg и толДК [23]. Изначально фермент гемоксигеназа-1 (HO-1) был открыт как фактор деградации гема, приводящий к образованию железа, биливердина

ТАБЛИЦА 2. РАЗЛИЧНЫЕ ПРЯМЫЕ И ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТОЛЕРОГЕННЫМИ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ

TABLE 2. DIRECT AND MEDIATED MECHANISMS OF TOLERANCE INDUCTION USED BY TOLEROGENIC DENDRITIC CELLS

Молекулы Molecules	Функция Function
Растворимые факторы индукции толерантности, используемые толДК Soluble factors of tolerance induction used by tolDCs	
IDO	Участвует в катаболизме триптофана, вызывая его истощение, что приводит к снижению количества CD8⁺ эффекторных клеток и увеличению количества активных FoxP3⁺Treg IDO is involved in tryptophan catabolism by induction of its depletion. As a result, decrease of effector CD8 ⁺ cells percentage and increase of FoxP3 ⁺ Treg percentage occur.
IL-10	Иммуносупрессивный цитокин. Снижает активность Th1-клеток и воспалительный ответ за счет увеличения активности Tr1 и толДК Immunosuppressive cytokine. IL-10 decreases activity of Th1 cells and inflammatory response by increasing activity of Tr1 and tolDCs
TGF-β	Иммуносупрессивный цитокин. Снижает созревание ДК, активацию лимфоцитов за счет увеличения экспрессии FoxP3⁺ Treg. Совместно с IL-27 участвует в подавлении активности Th17-клеток Immunosuppressive cytokine. TGF-β reduces maturation of DCs and activation of lymphocytes by increasing FoxP3 ⁺ expression on Tregs. Together with IL-27, TGF-β is involved in inhibition of Th17-cells activity
HO-1	Участвует в катаболизме гемма и регуляции функции ДК и Т-клеток за счет снижения созревания ДК, увеличения продукции IL-10 и активности Treg HO-1 is involved in heme catabolism and regulation of DCs and T-cells function by decrease DCs maturation, increase IL-10 production and stimulation Treg activity
IFN _γ	Плейотропный цитокин, который при определенных условиях оказывает иммуносупрессивное воздействие за счет увеличения синтеза IDO, экспрессии ILT-4 и HLA-G и поддержки функционирования FoxP3⁺Treg Pleiotropic cytokine. Under certain condition, IFN _γ could be immunosuppressive through IDO synthesis induction, ILT-4 and HLA-G expression, and maintenance of FoxP3 ⁺ Treg function
IL-27	Регулирует активность Т- и В-клеток за счет увеличения секреции IL-10 Th1-клетками и Treg, а также подавляет активность Th17-клеток совместно с TGF-β IL-27 regulates the activity T-cells and B-cells through increasing secretion of IL-10 by Th1-cells and Tregs. Together with TGF-β, IL-27 is involved in inhibition of Th17-cells activity
Рецептор-опосредованные механизмы индукции толерантности толДК Receptor-mediated mechanisms of tolerance induction used by tolDCs	
PD-L1	Ингибиторный лиганд, необходимый для регулирования активации/пролиферации Т-клеток. При связывании со своим рецептором PD-1 блокирует Т-клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов, дестабилизирует ДК-Т-клеточный контакт и способствует увеличению активности FoxP3⁺Т-клеток. Количество лиганда увеличивается по мере развития толерантности PD-L1 is inhibitory ligand required for regulation of activation/proliferation T-cells. Interaction with receptor PD-1 leads to prevention of T-cells proliferation and cytokines production, destabilizing of DC-T-cells contact and promotion of FoxP3 ⁺ Tregs activity. Amount of PD-L1 increases as tolerance develops
HLA-G (мембранно-связанный и растворимый) HLA-G (membrane-bound and soluble)	МНС I-ингибиторная молекула, снижает созревание ДК, активность НК и Т-клеток через ILT-2 и ILT-4 сигналинг. Количество HLA-G коррелирует с увеличением активности FoxP3⁺Treg и развитием толерантности MHC-I is an inhibitory molecule. HLA-G reduces the DCs maturation, NK- and T-cells activity through ILT-2 and ILT-4 signaling. Amount of HLA-G correlates with increasing of FoxP3 ⁺ Tregs activity and tolerance developing process
ILT-2 и ILT-4 ILT-2 and ILT-4	Участвует в передаче негативного межклеточного сигнала от HLA-G-лиганда, снижая Т-клеточную пролиферацию и увеличивая образование IL-10-продуцирующих Т-клеток Molecules are involved in negative intercellular signal from HLA-G. As a result, T-cell proliferation is reduced while amount of IL-10-production T-cells is increased
ICOSL (B7-H2)	Костимуляторная молекула, которая регулирует Т-клеточную активацию при взаимодействии с ICOS за счет стабилизации экспрессии IL-10R на поверхности Т-клеток и переключения дифференцировки Т-клеток в сторону Tr1 ICOSL is co-stimulatory molecule that regulates T-cells activation together with ICOS by stabilization of IL-10R expression on T-cells and switching T-cells differentiation towards Tr1

и СО. Однако сейчас показано, что НО-1 является активным фактором индукции толерантности толДК, подавляя развитие Т-клеточного ответа [67]. ДК, которые экспрессируют НО-1 имеют сниженную способность к созреванию, но в то же время способны продуцировать ИЛ-10 [19]. Кроме того, высвобождаемый под воздействием НО-1 СО блокирует передачу сигнала от TLR [79] и поддерживает активность CD4⁺CD25⁺Treg [17]. IFN γ , несмотря на выраженную провоспалительную активность, необходим для функционирования CD4⁺CD25⁺Treg [100]. Кроме того, IFN γ является основным индуктором IDO [26]. ИЛ-27 является важным продуктом секреции толДК, который способствует индукции секреции ИЛ-10 Т-клетками [8, 32].

Кроме иммуносупрессивных цитокинов, ингибиторные молекулы также экспрессируются на поверхности ДК или секретируются в микроокружение, которое ассоциируется с их толерогенными свойствами. Один из них это лиганд PD-L1 который совместно с PD-L2 связывает рецептор PD-1, экспрессирующийся на активированных Т-клетках. При связывании лиганда со своим рецептором происходит блокирование пролиферации и продукции цитокинов Т-клетками [16]. Кроме того, связывание PD-1/PD-L1, препятствует образованию стабильного конъюгата между Т-клетками и нагруженными антигенами ДК, что приводит к возрастанию Т-клеточной гибели [31]. Другим семейством ингибиторных молекул, которые экспрессируются на поверхности толДК, является семейство ИЛТ, которые структурно и функционально связаны с KIR [21, 22]. На поверхности толДК под воздействием ИЛ-10, HLA-G, истощения триптофана и Treg, экспрессируются лиганды ИЛТ-2 и ИЛТ-4 [15, 63, 76, 89]. Рецептором для этих двух лигандов служит HLA-G – неклассическая молекула МНС, которая экспрессируется также на поверхности толДК в мембранно-связанной или секретируемой формой. Известно, что механизм толДК, ассоциированный с HLA-G/ИЛТ-2/ИЛТ-4, ингибирует функционирование и пролиферацию НК-клеток и Т-клеток, а также подавляет созревание ДК [52, 54]. ICOSL – еще одна молекула, которая *de novo* экспрессируется на поверхности толДК,

структурно напоминает важные костимуляторные молекулы CD28 и CTLA-4 [42]. При взаимодействии ICOS/ICOSL происходит усиление продукции ИЛ-10 Т-клетками и индукции образования Tr1 [39].

Таким образом, в настоящее время становится очевидным, что индукция иммунологической толерантности – это сложный процесс, связанный с несколькими ключевыми субпопуляциями клеток, обладающих регуляторными свойствами, действующих через схожие механизмы и находящихся в постоянном взаимодействии друг с другом.

Заключение

Толерогенные ДК участвуют в регуляции иммунного ответа, модулируя функциональную активность Т- и В-клеток антиген-специфическим образом. Таким образом, использование толДК представляется перспективным направлением в терапии аутоиммунных заболеваний и трансплантационных осложнений. Толерогенные ДК оказывают свои эффекты через различные регуляторные механизмы, в том числе индукция анергии, генерация клеток с регуляторными функциями, а также антиген-специфическая делеция активированных Т-клеток. Важно, что применение толДК должно производиться с учетом конкретных патогенетических механизмов при развитии того или иного патологического процесса. На данный момент роль толерогенных ДК в поддержании толерантности до конца не установлена, тем не менее обнадеживающие результаты исследований *in vitro* с использованием толерогенных ДК, полученных из клеток пациентов, моделей аутоиммунных заболеваний и моделей трансплантации у животных, обозначили направление для первых клинических испытаний с применением толерогенных ДК. Дальнейшие экспериментальные исследования приведут к лучшему пониманию механизмов сигнализации и реализации иммунологических функций толерогенных ДК, что предоставит дополнительную информацию для разработки подходов применения толерогенных ДК для контроля аутоиммунных заболеваний и трансплантационных осложнений.

Список литературы / References

1. Сенников С.В., Облеухова И.А. Методы индукции толерогенных дендритных клеток у животных и человека // Иммунология, 2016. Т. 37, № 5. С. 291-296. [Sennikov S.V., Obleukhova I.A. Methods of induction tolerogenic dendritic cells in animals and humans. *Immunologiya = Immunology*, 2016, Vol. 37, no. 5, pp. 291-296. (In Russ.)]
2. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Медицинская иммунология, 2005. Т. 7. № 4. С. 347-354. [Freidlin I.S. Regulatory T-cells: origin and function. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2005, Vol. 7, no. 4, pp. 347-354. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2005-4-347-354.

3. Ahmed M.S., Bae Y.S. Dendritic Cell-based Immunotherapy for Rheumatoid Arthritis: from Bench to Bedside. *Immune Netw.*, 2016, Vol. 16, no. 1, pp. 44-51.
4. Amu S., Tarkowski A., Dörner T., Bokarewa M., Brisslert M. The human immunomodulatory CD25⁺ B cell population belongs to the memory B cell pool. *Scand. J. Immunol.*, 2007, Vol. 66, no. 1, pp. 77-86.
5. Anderson A.E., Isaacs J.D. Tregs and rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol. Port.*, 2008, Vol. 33, no. 1, pp. 17-33.
6. Apostolopoulos V., Pietersz G.A., Tsibanis A., Tsikkinis A., Stojanovska L., McKenzie I.F., Vassilaros S. Dendritic cell immunotherapy: clinical outcomes. *Clin. Transl. Immunology*, 2014, Vol. 3, no. 7, e21. doi: 10.1038/cti.2014.14.
7. Aschenbrenner K., D'Cruz L.M., Vollmann E.H., Hinterberger M., Emmerich J., Swee L.K., Rolink A., Klein L. Selection of Foxp3⁺ regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire⁺ medullary thymic epithelial cells. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 4, pp. 351-358.
8. Awasthi A., Carrier Y., Peron J.P., Bettelli E., Kamanaka M., Flavell R.A., Kuchroo V.K., Oukka M., Weiner H.L. A dominant function for interleukin 27 in generating interleukin 10-producing anti-inflammatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 12, pp. 1380-1389.
9. Bar-On L., Birnberg T., Ki K.W., Jun S. Dendritic cell-restricted CD80/86 deficiency results in peripheral regulatory T-cell reduction but is not associated with lymphocyte hyperactivation. *Eur. J. Immunol.*, 2011, Vol. 41, no. 2, pp. 291-298.
10. Belladonna M.L., Grohmann U., Guidetti P., Volpi C., Bianchi R., Fioretti M.C., Schwarcz R., Fallarino F., Puccetti P. Kynurenine pathway enzymes in dendritic cells initiate tolerogenesis in the absence of functional IDO. *J. Immunol.* 2006, Vol. 177, no. 1, pp. 130-137.
11. Berthelot J.M., Jamin C., Amrouche K., Le Goff B., Maugars Y., Youinou P. Regulatory B cells play a key role in immune system balance. *Joint Bone Spine*, 2013, Vol. 80, no. 1, pp. 18-22.
12. Birnberg T., Bar-On L., Sapoznikov A., Caton M.L., Cervantes-Barragan L., Makia D., Krauthgamer R., Brenner O., Ludewig B., Brockschneider D., Riethmacher D., Reizis B., Jung S. Lack of conventional dendritic cells is compatible with normal development and T cell homeostasis, but causes myeloid proliferative syndrome. *Immunity*, 2008, Vol. 29, no. 6, pp. 986-997.
13. Blair P.A., Noreña L.Y., Flores-Borja F., Rawlings D.J., Isenberg D.A., Ehrenstein M.R., Mauri C. CD19(+) CD24(hi)CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients. *Immunity*, 2010, Vol. 32, no. 1, pp. 129-140.
14. Bonifaz L., Bonnyay D., Mahnke K., Rivera M., Nussenzweig M.C., Steinman R.M. Efficient targeting of protein antigen to the dendritic cell receptor DEC-205 in the steady state leads to antigen presentation on major histocompatibility complex class I products and peripheral CD8⁺ T cell tolerance. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 196, no. 12, pp. 1627-1638.
15. Brenk M., Scheler M., Koch S., Neumann J., Takikawa O., Hacker G., Bieber T., von Bubnoff D. Tryptophan deprivation induces inhibitory receptors ILT3 and ILT4 on dendritic cells favoring the induction of human CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T regulatory cells. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 1, pp. 145-154.
16. Brown J.A., Dorfman D.M., Ma F.R., Sullivan E.L., Munoz O., Wood C.R., Greenfield E.A., Freeman G.J. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 170, no. 3, pp. 1257-1266.
17. Brusko T.M., Wasserfall C.H., Agarwal A., Kapturczak M.H., Atkinson M.A. An integral role for heme oxygenase-1 and carbon monoxide in maintaining peripheral tolerance by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 9, pp. 5181-5186.
18. Caielli S., Conforti-Andreoni C., Di Pietro C., Usuelli V., Badami E., Malosio M.L., Falcone M. On/off TLR signaling decides proinflammatory or tolerogenic dendritic cell maturation upon CD1d-mediated interaction with invariant NKT cells. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 12, pp. 7317-7329.
19. Chauveau C., Remy S., Royer P.J., Hill M., Tanguy-Royer S., Hubert F.X., Tesson L., Brion R., Beriou G., Gregoire M., Josien R., Cuturi M.C., Anegon I. Heme oxygenase-1 expression inhibits dendritic cell maturation and proinflammatory function but conserves IL-10 expression. *Blood*, 2005, Vol. 106, no. 5, pp. 1694-1702.
20. Chen Z.M., O'Shaughnessy M.J., Gramaglia I., Panoskaltsis-Mortari A., Murphy W.J., Narula S., Roncarolo M.G., Blazar B.R. IL-10 and TGF- β induce alloreactive CD4⁺CD25⁺ T cells to acquire regulatory cell function. *Blood*, 2003, Vol. 101, no. 12, pp. 5076-5083.
21. Colonna M., Nakajima H., Cella M. A family of inhibitory and activating Ig-like receptors that modulate function of lymphoid and myeloid cells. *Semin. Immunol.*, 2000, Vol. 12, no. 2, pp. 121-127.
22. Colonna M., Nakajima H., Navarro F., Lopez-Botet M. A novel family of Ig-like receptors for HLA class I molecules that modulate function of lymphoid and myeloid cells. *J. Leukoc. Biol.*, 1999, Vol. 66, no. 3, pp. 375-381.
23. Cook C.H., Bickerstaff A.A., Wang J.J., Nadasdy T., Della Pelle P., Colvin R.B., Orosz C.G. Spontaneous renal allograft acceptance associated with "regulatory" dendritic cells and IDO. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 5, pp. 3103-3112.
24. Coombes J.L., Siddiqui K.R., Arancibia-Carcamo C.V., Hall J., Sun C.M., Belkaid Y., Powrie F. A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J. Exp. Med.*, 2007, Vol. 204, no. 8, pp. 1757-1764.

25. Coquet J.M., Ribot J.C., Bąbała N., Middendorp S., van der Horst G., Xiao Y., Neves J.F., Fonseca-Pereira D., Jacobs H., Pennington D.J., Silva-Santos B., Borst J. Epithelial and dendritic cells in the thymic medulla promote CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cell development via the CD27-CD70 pathway. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, no. 4, pp. 715-728.
26. Curti A., Trabanelli S., Salvestrini V., Baccarani M., Lemoli R.M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 11, pp. 2394-2401.
27. Darrasse-Jeze G., Deroubaix S., Mouquet H., Victora G.D., Eisenreich T., Yao K.H., Masilamani R.F., Dustin M.L., Rudensky A., Liu K., Nussenzweig M.C. Feedback control of regulatory T cell homeostasis by dendritic cells *in vivo*. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 9, pp. 1853-1862.
28. Di Caro V., Phillips B., Engman C., Harnaha J., Trucco M., Giannoukakis N. Involvement of suppressive B-lymphocytes in the mechanism of tolerogenic dendritic cell reversal of type 1 diabetes in NOD mice. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 1, e83575. doi: 10.1371/journal.pone.0083575.
29. Di Caro V., Phillips B., Engman C., Harnaha J., Trucco M., Giannoukakis N. Retinoic acid-producing, ex-vivo-generated human tolerogenic dendritic cells induce the proliferation of immunosuppressive B lymphocytes. *Clin. Exp. Immunol.*, 2013, Vol. 174, no. 2, pp. 302-317.
30. Ezzelarab M., Thomson A.W. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation. *Semin. Immunol.*, 2011, Vol. 23, no. 4, pp. 252-263.
31. Fife B.T., Pauken K.E., Eagar T.N., Obu T., Wu J., Tang Q., Azuma M., Krummel M.F., Bluestone J.A. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. *Nat. Immunol.*, 2009, Vol. 10, no. 11, pp. 1185-1192.
32. Fitzgerald D.C., Zhang G.X., El-Behi M., Fonseca-Kelly Z., Li H., Yu S., Saris C.J., Gran B., Ciric B., Rostami A. Suppression of autoimmune inflammation of the central nervous system by interleukin 10 secreted by interleukin 27-stimulated T cells. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 12, pp. 1372-1379.
33. Fontenot J.D., Rasmussen J.P., Gavin M.A., Rudensky A.Y. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, no. 11, pp. 1142-1151.
34. Fryer M., Grahammer J., Khalifian S., Furtmüller G.J., Lee W.P., Raimondi G., Brandacher G. Exploring cell-based tolerance strategies for hand and face transplantation. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 11, no. 11, pp. 1189-1204.
35. García-González P., Ubilla-Olguín G., Catalán D., Schinnerling K., Aguillón J.C. Tolerogenic dendritic cells for reprogramming of lymphocyte responses in autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.*, 2016, Vol. 15, no. 11, pp. 1071-1080.
36. Giannoukakis N., Phillips B., Finegold D., Harnaha J., Trucco M. Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2011, Vol. 34, no. 9, pp. 2026-2032.
37. Giannoukakis N., Trucco M. A role for tolerogenic dendritic cell-induced B-regulatory cells in type 1 diabetes mellitus. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2012, Vol. 19, no. 4, pp. 279-287.
38. Williams M., Crozat K., Henri S., Tamoutounour S., Grenot P., Devilard E., de Bovis B., Alexopoulou L., Dalod M., Malissen B. Skin-draining lymph nodes contain dermis-derived CD103(-) dendritic cells that constitutively produce retinoic acid and induce Foxp3(+) regulatory T cells. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 10, pp. 1958-1968.
39. Guillonnet C., Aubry V., Renaudin K., Seveno C., Usal C., Tezuka K., Anegón I. Inhibition of chronic rejection and development of tolerogenic T cells after ICOS-ICOSL and CD40-CD40L co-stimulation blockade. *Transplantation*, 2005, Vol. 80, no. 2, pp. 255-263.
40. Hanabuchi S., Ito T., Park W.R., Watanabe N., Shaw J.L., Roman E., Arima K., Wang Y.H., Voo K.S., Cao W., Liu Y.J. Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FoxP3⁺ regulatory T cells in human thymus. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 6, pp. 2999-3007.
41. Hawiger D., Inaba K., Dorsett Y., Guo M., Mahnke K., Rivera M., Ravetch J.V., Steinman R.M., Nussenzweig M.C. Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions *in vivo*. *J. Exp. Med.*, 2001, Vol. 194, no. 6, pp. 769-779.
42. Hutloff A., Dittrich A.M., Beier K.C., Eljaschewitsch B., Kraft R., Anagnostopoulos I., Kroczeck R.A. ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28. *Nature*, 1999, Vol. 397, no. 6716, pp. 263-266.
43. Idoyaga J., Fiorese C., Zbytniuk L., Lubkin A., Miller J., Malissen B., Mucida D., Merad M., Steinman R.M. Specialized role of migratory dendritic cells in peripheral tolerance induction. *J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 123, no. 2, pp. 844-854.
44. Iliev I.D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G.M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*, 2009, Vol. 58, no. 11, pp. 1481-1489.
45. 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., Hall R.P., St Clair E.W., Tedder T.F. Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells. *Blood*, 2011, Vol. 117, no. 2, pp. 530-541.
46. Jordan M.S., Boesteanu A., Reed A.J., Petrone A.L., Hohenbeck A.E., Lerman M.A., Najj A., Caton A.J. Thymic selection of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells induced by an agonist self-peptide. *Nat. Immunol.*, 2001, Vol. 2, no. 4, pp. 301-306.

47. Josefowicz S.Z., Niec R.E., Kim H.Y., Treuting P., Chinen T., Zheng Y., Umetsu D.T., Rudensky A.Y. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. *Nature*, 2011, Vol. 482, no. 7385, pp. 395-399.
48. Kessel A., Haj T., Peri R., Snir A., Melamed D., Sabo E. Human CD19(+)CD25(high) B regulatory cells suppress proliferation of CD4(+) T cells and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T regulatory cells. *Autoimmun. Rev.*, 2012, Vol. 11, no. 9, pp. 670-677.
49. Koble C., Kyewski B. The thymic medulla: a unique microenvironment for intercellular self-antigen transfer. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 7, pp. 1505-1513.
50. Kretschmer K., Apostolou I., Hawiger D., Khazaie K., Nussenzweig M.C., von Boehmer H. Inducing and expanding regulatory T cell populations by foreign antigen. *Nat. Immunol.*, 2005, Vol. 6, no. 12, pp. 1219-1227.
51. Lan Z., Ge W., Arp J., Jiang J., Liu W., Gordon D., Healey D., DeBenedette M., Nicolette C., Garcia B., Wang H. Induction of kidney allograft tolerance by soluble CD83 associated with prevalence of tolerogenic dendritic cells and indoleamine 2,3-dioxygenase. *Transplantation*, 2010, Vol. 90, no. 12, pp. 1286-1293.
52. Le Fric G., Laupeze B., Fardel O., Sebti Y., Pangault C., Guilloux V., Beauplet A., Fauchet R., Amiot L. Soluble HLA-G inhibits human dendritic cell-triggered allogeneic T-cell proliferation without altering dendritic differentiation and maturation processes. *Hum. Immunol.*, 2003, Vol. 64, no. 8, pp. 752-761.
53. Levings M.K., Gregori S., Tresoldi E., Cazzaniga S., Bonini C., Roncarolo M.G. Differentiation of Tr1 cells by immature dendritic cells requires IL-10 but not CD25⁺CD4⁺ Tr cells. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 3, pp. 1162-1169.
54. Liang S., Baibakov B., Horuzsko A. HLA-G inhibits the functions of murine dendritic cells via the PIR-B immune inhibitory receptor. *Eur. J. Immunol.*, 2002, Vol. 32, no. 9, pp. 2418-2426.
55. Lio C.W., Hsieh C.S. A two-step process for thymic regulatory T cell development. *Immunity*, 2008, Vol. 28, no. 1, pp. 100-111.
56. Liston A., Nutsch K.M., Farr A.G., Lund J.M., Rasmussen J.P., Koni P.A., Rudensky A.Y. Differentiation of regulatory Foxp3⁺ T cells in the thymic cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, Vol. 105, no. 33, pp. 11903-11908.
57. Liu J., Cao X. Regulatory dendritic cells in autoimmunity: a comprehensive review. *J. Autoimmun.*, 2015, Vol. 63, pp. 1-12.
58. Liu Y.J., Soumelis V., Watanabe N., Ito T., Wang Y.H., Malefyt Rde W., Omori M., Zhou B., Ziegler S.F. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 25, pp. 193-219.
59. Luo X., Tarbell K.V., Yang H., Pothoven K., Bailey S.L., Ding R., Steinman R.M., Suthanthiran M. Dendritic cells with TGF-beta1 differentiate naive CD4⁺CD25⁻ T cells into islet-protective Foxp3⁺ regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2007, Vol. 104, no. 8, pp. 2821-2826.
60. Lv H., Havari E., Pinto S., Gottmukkala R.V., Cornivelli L., Raddassi K., Matsui T., Rosenzweig A., Bronson R.T., Smith R., Fletcher A.L., Turley S.J., Wucherpfennig K., Kyewski B., Lipes M.A. Impaired thymic tolerance to alpha-myosin directs autoimmunity to the heart in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 2011, Vol. 121, no. 4, pp. 1561-1573.
61. Mahmud S.A., Manlove L.S., Schmitz H.M., Xing Y., Wang Y., Owen D.L., Schenkel J.M., Boomer J.S., Green J.M., Yagita H., Chi H., Hogquist K.A., Farrar M.A. Costimulation via the tumor-necrosis factor receptor superfamily couples TCR signal strength to the thymic differentiation of regulatory T cells. *Nat. Immunol.* 2014, Vol. 15, no. 5, pp. 473-481.
62. Mahnke K., Schmitt E., Bonifaz L., Henk A., Jonuleit H. Immature, but not inactive: the tolerogenic function of immature dendritic cells. *Immunol. Cell Biol.*, 2002, Vol. 80, no. 5, pp. 477-483.
63. Manavalan J.S., Rossi P.C., Vlad G., Piazza F., Yarilina A., Cortesini R., Mancini D., Suciuc-Foca N. High expression of ILT3 and ILT4 is a general feature of tolerogenic dendritic cells. *Transpl. Immunol.*, 2003, Vol. 11, no. 3-4, pp. 245-258.
64. Mauri C., Menon M. The expanding family of regulatory B cells. *Int. Immunol.*, 2015, Vol. 27, no. 10, pp. 479-486.
65. Mazzucchelli R., Hixon J.A., Spolski R., Chen X., Li W.Q., Hall V.L., Willette-Brown J., Hurwitz A.A., Leonard W.J., Durum S.K. Development of regulatory T cells requires IL-7/Ralpha stimulation by IL-7 or TSLP. *Blood*, 2008, Vol. 112, no. 8, pp. 3283-3292.
66. Mellor A.L., Munn, D.H. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 4, no. 10, pp. 762-774.
67. Moreau A., Hill M., Thebault P., Deschamps J.Y., Chiffolleau E., Chauveau C., Moullier P., Anegon I., Alliot-Licht B., Cuturi M.C. Tolerogenic dendritic cells actively inhibit T cells through heme oxygenase-1 in rodents and in nonhuman primates. *FASEB J.*, 2009, Vol. 23, no. 9, pp. 3070-3077.
68. Morelli A.E., Thomson A.W. Dendritic cells: regulators of alloimmunity and opportunities for tolerance induction. *Immunol. Rev.* 2003, Vol. 196, pp. 125-146.
69. Nencioni A., Beck J., Werth D., Grünebach F., Patrone F., Ballestrero A., Brossart P. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity. *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, no. 13, pp. 3922-3941.
70. Oh J., Shin J.S. The Role of Dendritic Cells in Central Tolerance. *Immune Netw.*, 2015, Vol. 15, no. 3, pp. 111-120.

71. Ohnmacht C., Pullner A., King S.B., Drexler I., Meier S., Brocker T., Voehringer D. Constitutive ablation of dendritic cells breaks self-tolerance of CD4 T cells and results in spontaneous fatal autoimmunity. *J. Exp. Med.*, 2009, Vol. 206, no. 3, pp. 549-559.
72. Pallotta M.T., Orabona C., Volpi C., Vacca C., Belladonna M.L., Bianchi R., Servillo G., Brunacci C., Calvitti M., Biciato S., Mazza E.M., Boon L., Grassi F., Fioretti M.C., Fallarino F., Puccetti P., Grohmann U. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a signaling protein in long-term tolerance by dendritic cells. *Nat. Immunol.*, 2011, Vol. 12, no. 9, pp. 870-878.
73. Park J.H., Choi A.J., Kim S.J., Jeong S.Y. 3,3'-Diindolylmethane Inhibits Flt3L/GM-CSF-induced-bone Marrow-derived CD103(+) Dendritic Cell Differentiation Regulating Phosphorylation of STAT3 and STAT5. *Immune Netw.*, 2015, Vol. 15, no. 6, pp. 278-290.
74. Probst H.C., Muth S., Schild H. Regulation of the tolerogenic function of steady-state DCs. *Eur. J. Immunol.*, 2014, Vol. 44, no. 4, pp. 927-933.
75. Qian L., Qian C., Chen Y., Bai Y., Bao Y., Lu L., Cao X. Regulatory dendritic cells program B cells to differentiate into CD19hiFcyIIbhi regulatory B cells through IFN- β and CD40L. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 3, pp. 581-591.
76. Ristich V., Liang S., Zhang W., Wu J., Horuzsko A. Tolerization of dendritic cells by HLA-G. *Eur. J. Immunol.*, 2005, Vol. 35, no. 4, pp. 1133-1142.
77. Ronet C., Hauyon-La Torre Y., Revaz-Breton M., Mastelic B., Tacchini-Cottier F., Louis J., Launois P. Regulatory B cells shape the development of Th2 immune responses in BALB/c mice infected with Leishmania major through IL-10 production. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 2, pp. 886-894.
78. Salomon B., Lenschow D.J., Rhee L., Ashourian N., Singh B., Sharpe A., Bluestone J.A. B7/CD28 costimulation is essential for the homeostasis of the CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells that control autoimmune diabetes. *Immunity*, 2000, Vol. 12, no. 4, pp. 431-440.
79. Soares M.P., Bach F.H. Heme oxygenase-1: from biology to therapeutic potential. *Trends Mol. Med.*, 2009, Vol. 15, no. 2, pp. 50-58.
80. Steinman R.M., Hawiger D., Nussenzweig M.C. Tolerogenic dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2003, Vol. 21, pp. 685-711.
81. Strainic M.G., Shevach E.M., An F., Lin F., Medof M.E. Absence of signaling into CD4(+) cells via C3aR and C5aR enables autoinductive TGF-beta1 signaling and induction of Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat. Immunol.*, 2012, Vol. 14, no. 2, pp. 162-171.
82. Stuart L.M., Lucas M., Simpson C., Lamb J., Savill J., Lacy-Hulbert A., Inhibitory effects of apoptotic cell ingestion upon endotoxin-driven myeloid dendritic cell maturation. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 168, no. 4, pp. 1627-1635.
83. Su X., Qian C., Zhang Q., Hou J., Gu Y., Han Y., Chen Y., Jiang M., Cao X. miRNomes of haematopoietic stem cells and dendritic cells identify miR-30b as a regulator of Notch1. *Nat. Commun.*, 2013, Vol. 4, p. 2903.
84. Suffner J., Hochweller K., Kuhnle M.C., Li X., Kroczeck R.A., Garbi N., Hammerling G.J. Dendritic cells support homeostatic expansion of Foxp3⁺ regulatory T cells in Foxp3.LuciDTR mice. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, no. 4, pp. 1810-1820.
85. Švajger U., Rožman P. Tolerogenic dendritic cells: molecular and cellular mechanisms in transplantation. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, Vol. 95, no. 1, pp. 53-69.
86. van Herk E.H., Te Velde A.A. Treg subsets in inflammatory bowel disease and colorectal carcinoma. Characteristics, role and therapeutic targets. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016, Vol. 31, no. 8, pp. 1393-1404.
87. van Meerwijk J.P., Marguerat S., Lees R.K., Germain R.N., Fowlkes B.J., MacDonald H.R. Quantitative impact of thymic clonal deletion on the T cell repertoire. *J. Exp. Med.*, 1997, Vol. 185, no. 3, pp. 377-383.
88. Vitali C., Mingozzi F., Broggi A., Barresi S., Zolezzi F., Bayry J., Raimondi G., Zanoni I., Granucci F. Migratory, and not lymphoid-resident, dendritic cells maintain peripheral self-tolerance and prevent autoimmunity via induction of iTreg cells. *Blood*, 2012, Vol. 120, no. 6, pp. 1237-1245.
89. Vlad G., Piazza F., Colovai A., Cortesini R., Della Pietra F., Suciuc-Foca N., Manavalan J.S. Interleukin-10 induces the upregulation of the inhibitory receptor ILT4 in monocytes from HIV positive individuals. *Hum. Immunol.*, 2003, Vol. 64, no. 5, pp. 483-489.
90. Volchenkov R., Karlsen M., Jonsson R., Appel S. Type 1 regulatory T cells and regulatory B cells induced by tolerogenic dendritic cells. *Scand. J. Immunol.*, 2013, Vol. 77, no. 4, pp. 246-254.
91. Voll R.E., Herrmann M., Roth E.A., Stach C., Kalden J.R., Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature*, 1997, Vol. 390, no. 6658, pp. 350-351.
92. Wang P., Xue Y., Han Y., Lin L., Wu C., Xu S., Jiang Z., Xu J., Liu Q., Cao X. The STAT3-binding long noncoding RNA Inc-DC controls human dendritic cell differentiation. *Science*, 2014, Vol. 344, no. 6181, pp. 310-313.
93. Wang Y., Han X. B Cells with Regulatory Function in Human Disease. *Autoimmune Dis. Ther. Approaches*, 2014, Vol. 1, no. 2, pp. 9-17.
94. Watanabe N., Wang Y.H., Lee H.K., Ito T., Wang Y.H., Cao W., Liu Y.J. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in human thymus. *Nature*, 2005, Vol. 436, no. 7054, pp. 1181-1185.
95. Wei S., Kryczek I., Zou L., Daniel B., Cheng P., Mottram P., Curiel T., Lange A., Zou W. Plasmacytoid dendritic cells induce CD8⁺ regulatory T cells in human ovarian carcinoma. *Cancer Res.*, 2005, Vol. 65, no. 12, pp. 5020-5026.

96. Wolach O., Shpilberg O., Lahav M. Neutropenia after rituximab treatment: new insights on a late complication. *Curr. Opin. Hematol.*, 2012, Vol. 19, no. 1, pp. 32-38.
97. Xing C., Ma N., Xiao H., Wang X., Zheng M., Han G., Chen G., Hou C., Shen B., Li Y., Wang R. Critical role for thymic CD19⁺CD5⁺CD1d^{hi}IL-10⁺ regulatory B cells in immune homeostasis. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 97, no. 3, pp. 547-556.
98. Yamazaki S., Steinman R.M. Dendritic cells as controllers of antigen-specific Foxp3⁺ regulatory T cells. *J. Dermatol. Sci.*, 2009, Vol. 54, no. 2, pp. 69-75.
99. Yamazaki T., Akiba H., Iwai H., Matsuda H., Aoki M., Tanno Y., Shin T., Tsuchiya H., Pardoll D.M., Okumura K., Azuma M., Yagita H. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 10, pp. 5538-5545.
100. Zhang J. Yin and yang interplay of IFN- γ in inflammation and autoimmune disease. *J. Clin. Invest.* 2007, Vol. 117, no. 4, pp. 871-873.
101. Zhang M., Zheng X., Zhang J., Zhu Y., Zhu X., Liu H., Zeng M., Graner M.W., Zhou B., Chen X. CD19(+) CD1d(+)CD5(+) B cell frequencies are increased in patients with tuberculosis and suppress Th17 responses. *Cell Immunol.*, 2012, Vol. 274, no. 1-2, pp. 89-97.

Авторы:

Сенников С.В. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Куликова Е.В. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Кнауэр Н.Ю. — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Хантакова Ю.Н. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Sennikov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Kulikova E.V., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Knauer N.Yu., Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Khantakova Yu.N., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 13.01.2017

Отправлена на доработку 26.01.2017

Принята к печати 09.02.2017

Received 13.01.2017

Revision received 26.01.2017

Accepted 09.02.2017