

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Саидов М.З.

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

Резюме. Клеточный инфильтрат является морфологическим субстратом иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Системная прогрессирующая дезорганизация рыхлой волокнистой соединительной ткани сопровождается утратой толерантности с собственными аутоантигенами, активацией клеток макрофагально-моноцитарного ряда и аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов. Гиперпродукция провоспалительных хемо- и цитокинов, локальные адгезионные лиганд-рецепторные взаимодействия, эндотелиальная реакция и ангиогенез способствуют формированию клеточного инфильтрата, эктопических лимфоидных структур и ГЗТ-гранул *in situ*. Аутоиммунный ответ является следствием последовательных системных и местных молекулярно-клеточных событий, в которых задействованы механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. При интерпретации иммунопатогенеза ревматических заболеваний применяются все модели и схемы, принятые в области фундаментальной иммунологии. Это модель МНС-рестрикции, модель молекулярной мимикрии, или перекрестной (кросс) АГ-презентации, модель срыва центральной или периферической толерантности к ауто-АГ, модель кандидатных «триггеров» аутоиммунных и аутовоспалительных процессов, модель ассоциаций аллелей МНС I и II классов с конкретными, нозологически уникальными, ревматическими заболеваниями.

Ключевые слова: воспаление, ревматические болезни, макрофаги, лимфоциты, цитокины, хемокины, ангиогенез, гранулы, МНС I класса, МНС II класса

PATHOGENETIC VALUE OF CELL INFILTRATE IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Saidov M.Z.

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation

Abstract. Cell infiltrate is a morphological substrate of immunoinflammatory rheumatic diseases. The systemic wide progressive disorganization of loose fibrous connective tissue is accompanied by the loss of

Адрес для переписки:

Саидов Марат Зиявдинович
ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный
медицинский университет»
367000, Россия, Республика Дагестан,
г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
Тел.: 8 (988) 300-90-45.
E-mail: marat.saidov.55@mail.ru

Address for correspondence:

Saidov Marat Z.
Dagestan State Medical University
367000, Russian Federation, Republic of Dagestan,
Makhachkala, Lenin sq., 1.
Phone: 7 (988) 300-90-45.
E-mail: marat.saidov.55@mail.ru

Образец цитирования:

М.З. Саидов «Патогенетическое значение клеточного инфильтрата при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1239-1270.
doi: 10.15789/1563-0625-PVO-2386
© Саидов М.З., 2021

For citation:

M.Z. Saidov "Pathogenetic value of cell infiltrate in immunoinflammatory rheumatic diseases", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1239-1270.
doi: 10.15789/1563-0625-PVO-2386
DOI: 10.15789/1563-0625-PVO-2386

tolerance with its own autoantigenes, activation of macrophagal-monocyte cells and autoreactive clones of T and B lymphocytes. Hyperproduction of pro-inflammatory chemokines and cytokines, local adhesive ligand-receptor interactions, endothelial reaction and angiogenesis contribute to the formation of cell infiltrate, ectopic lymphoid structures and GZT-granulomas *in situ*. The autoimmune response is the result of successive systemic and local molecular cellular events in which the mechanisms of congenital and adaptive immunity are involved. When interpreting immunopathogenesis of rheumatic diseases, all models and schemes adopted in the field of fundamental immunology are used. This is a model of MHC-restrictions, a model of molecular mimicry, or cross of the antigen presentation, a model of disrupting central or peripheral tolerance to auto-antigens, a model of candidate “triggers” of autoimmune and autoinflammatory processes, a model of associations of alleles MHC I and II classes with specific, nosologically unique, rheumatic diseases.

Keywords: inflammation, rheumatic diseases, macrophages, lymphocytes, cytokines, chemokines, angiogenesis, MHC I class, MHC II class

Введение

Более чем двухтысячелетняя история изучения воспаления являет собой пример того, что углубление наших знаний об этом наиболее широко распространенном общепатологическом (типовом) процессе связано с постоянно обновляющимися теоретическими представлениями о патофизиологической сущности этой реакции. В процессе биологической эволюции сформировались уникальные качества воспаления, при которых течение и исход этого патологического процесса зависит от функциональных свойств всех гомеостатических систем организма, прежде всего, иммунной, эндокринной и нервной.

Воспаление представляет собой сосудисто-мезенхимную реакцию на повреждение, направленную на локализацию, инактивацию и ликвидацию флогенов, а также на репарацию клеток и тканей организма. При ревматических заболеваниях неотъемлемым компонентом этих процессов является участие иммунной системы. По И.И. Мечникову, «воспаление является важнейшим проявлением иммунитета организма» [7].

Однако это участие имеет уникальные черты. Реализация основного предназначения иммунной системы, а именно — сохранения структурно-функциональной целостности внутренней среды организма, при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) приобретает характеристики аутоиммунного ответа на продукты дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани со всеми вытекающими из этого последствиями.

В целом взаимоотношения и взаимовлияния воспаления и реакций гиперчувствительности, аутоиммунитета, иммунодефицитных состояний остаются предметом исследований и неослабевающих дискуссий. Совершенно очевидна и практическая значимость указанных проблем.

Индукция иммунного ответа (как врожденного, так и адаптивного) является следствием функциональной активации воспалительных клеток мезенхимного гистогенеза. Отсюда и положение, ставшее аксиомой: иммунологический гомеостаз есть гомеостаз структурный [3].

Кардинальными признаками воспаления являются формирование под воздействием флогенов зон первичной и вторичной альтерации, реакций микроциркуляторного русла, выхода жидкой части крови, биоорганических соединений, электролитов из сосудов в ткани — экссудации, скопление эмигрирующих клеток гематогенного происхождения и активация резидентных клеток *in situ* и исход указанных патологических процессов в виде развития склероза и фиброза или разрешения процесса с полной или неполной регенерацией клеток и тканей. При ревматических заболеваниях все указанные процессы могут находиться на разных стадиях своего развития и эта «разностадийность» обуславливает патоморфологическую картину воспаления на светооптическом уровне.

Эволюционная древность, широкая распространенность, этиологическая и патогенетическая гетерогенность, полиморфизм клинической картины обуславливают выделение различных видов воспаления. Один из них — это хроническое продуктивное воспаление (ХПВ). Исходя из общей схемы воспалительного процесса, ХПВ является третьей стадией воспаления, начинающейся уже на фоне экссудации и эмиграции клеток гематогенного происхождения и характеризующейся ключевым признаком — формированием клеточного воспалительного инфильтрата (КВИ). КВИ является важнейшим патогенетическим звеном при ИВРЗ. Состав инфильтрата формируется из клеток гематогенного происхождения и активированных резидентных клеток *in situ*. К ним принадлежат клетки макрофагаль-

но-моноцитарного гистогенеза (оседлые Мф, моноциты крови), дендритные клетки (плазмитоидные ДК, миелоидные ДК, клетки Лангерганса), Т-лимфоциты, В-лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы крови, фибробласты, тучные клетки. Активация этих клеток, продукция и рецепция ими спектра провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF α , TNF β , IFN α , IFN β , IFN γ и др.), группы провоспалительных хемокинов (СХС-хемокины (CXCL1 – CXCL8), СС-хемокины (CCL1 – CCL16), IL-8 и др., факторов ангиогенеза (ангиогенные ростовые факторы – VEGF-A, ангиопоэтины 1 и 2, TGF- β), фактора роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарного ростового фактора (PDGFR α), а также все типы коллагенов, фибронектин и др. являются движущей силой формирования КВИ [91].

Плацдармом ИВРЗ является рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань. В понимании патогенетической значимости этой ткани при воспалении заметное место отводится работам А.А. Богомольца, в которых он предложил объединить все клетки мезенхимного гистогенеза, способные к фагоцитозу, межклеточной кооперации и имеющие определенную гомеостатическую автономию в «физиологическую систему соединительной ткани» [2]. Другие названия этой системы – «ретикуло-эндотелиальная система» по К.А. Ашоффу, «активная мезенхима» по М. Яффе, «макрофагально-эндотелиальная система», «система мононуклеарных фагоцитов» [1].

Необходимо отметить, что впервые научное обоснование роли «активной мезенхимы» в воспалительных процессах с позиций общей патологии представил основоположник клеточной иммунологии и автор фагоцитарной теории воспаления И.И. Мечников [7].

Важным физиологическим элементом гомеостаза этой ткани являются межклеточные и коллаген-клеточные взаимодействия. Речь идет о клетках-продуцентах всех типов коллагена, эластина и других компонентах матрикса соединительной ткани, о взаимодействии между разными типами мезенхимных клеток и, как следствие, регуляции стромально-паренхиматозных соотношений, осуществляемых посредством сети хемо- и цитокинов. Хорошо документированы, в том числе электронно-микроскопически, макрофагально-лимфоцитарные, макрофагально-нейтрофильные, лимфоцитарно-нейтрофильные, макрофагально-фибробластические, нейтрофильно-фибробластические межклеточные контакты, также отмечено взаимодействие тучных

клеток и эозинофилов с сосудистыми элементами, прежде всего, с эндотелиоцитами и все это происходит в основном в веществе рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани. В подобных межклеточных контактах и соответствующих функциональных следствиях проявляется сопряжение воспаления, регенерации и фиброза [6, 12].

Гистогенетическая гетерогенность КВИ, множественность межклеточных контактов, активное влияние на воспалительный процесс основного вещества и волокнистых структур соединительной ткани, функциональная разнонаправленность активированного состояния каждого типа клеток в составе КВИ и, соответственно, разные патофизиологические следствия для организма в целом, подчеркивают многокомпонентность, полисистемность, полисиндромность и этапность ХПВ. Защитно-репаративная сторона ХПВ есть, по сути, функция системы иммунитета. Наличие практически всех клеток иммунной системы в очаге воспаления, их активированное состояние, межклеточные контакты, секреция и рецепция цитокинов, хемокинов являются свидетельством иммунопатогенеза заболеваний, при которых патоморфологически идентифицируется КВИ.

Уникальность реактивности рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани состоит в том, что воздействие различных флогенов сопровождается однотипной реакцией этой ткани, в каких бы органах она ни располагалась. На основании патоморфологической верификации фибриноидных изменений основного вещества соединительной ткани при различных нозологиях американский патолог Р. Klempereг в 1950 г. предложил объединить их в группу болезней коллагена, или коллагенозов, а поражение соединительной ткани отнести за счет состояния гиперчувствительности иммунной системы организма [81]. Последующие многочисленные работы подтвердили патогенетическую обоснованность подобного объединения и доминирующее значение иммунного воспаления как в *locus morbi*, так и при системных проявлениях.

Наиболее обоснованную, подкрепленную собственными наблюдениями, схему патоморфологических изменений при иммуновоспалительных (коллагеновых) болезнях представили А.И. Струков и А.Г. Берларян [13]. В соответствии с таким подходом общим признаком коллагеновых болезней является системная прогрессирующая дезорганизация рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани с обязательным вовлечением в патологический процесс стенок

сосудов. В настоящее время эти процессы определяются как ремоделирование соединительной ткани. В целом ремоделирование соединительной ткани является интегративным процессом, в который вовлекаются функциональная активность клеток воспалительного инфильтрата, процессы фиброгенеза, неоангиогенеза, дезорганизации внеклеточного матрикса, заживления ран, опухолевого роста [41, 70].

Патоморфологически наиболее ранним признаком дезорганизации соединительной ткани является мукоидное набухание (слизистый отек) основного вещества соединительной ткани вследствие накопления и перераспределения гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов А, В, С, гепарина и др. с признаками разволокнения коллагенового каркаса, повышения гидрофильности ткани и сосудистой проницаемости. При продолжающемся воздействии триггеров патологического процесса очаги дезорганизации обогащаются белками плазмы крови, в том числе фибриногеном, и, в совокупности, указанные биоорганические соединения обуславливают приобретение тканью тинкториальных свойств фибрина. Эта фаза определяется как фаза фибриноидных изменений. Гистохимические исследования биопсийного и операционного материалов дали основания для выделения следующих разновидностей фибриноидных изменений — фибриноид без фибрина, фибриноид с фибрином и фибриноидный некроз. Эта фаза является необратимой и на фоне проявлений дистрофических, некробиотических и некротических изменений соединительной ткани весьма вероятно появление антигенных детерминант, индуцирующих аутоиммунный ответ. Свидетельством подобного взгляда является обязательное присутствие следующей фазы — фазы клеточных реакций, которые можно интерпретировать в том числе и как организацию аутоиммунного ответа на ауто-АГ [126].

Эта фаза носит характер диффузных или очаговых мононуклеарно-клеточных инфильтратов и формирования гранулем различной степени зрелости, которые могут носить гигантоклеточный характер. Гранулемы формируются, начиная с этапа фибриноидных изменений, и характеризуются накоплением активированных макрофагов и веерообразным расположением этих клеток вокруг масс фибриноида и фагоцитозом продуктов дезорганизации основного вещества соединительной ткани. Наиболее явственно описанная картина встречается при ревматической лихорадке, но базисные характеристики представлены в

той или иной мере и форме при всех других ревматических заболеваниях. Патоморфологическая идентификация гранулем при ревматических заболеваниях является свидетельством участия гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) как клеточного типа иммуновоспалительных реакций. Фаза клеточных реакций является фазой реализации иммунопатогенетического аспекта ревматических заболеваний. На светооптическом уровне эта фаза выражается в виде макрофагальной реакции, фагоцитозе клеточного и тканевого детрита, с последующей презентацией антигенного материала лимфоцитам (функции АПК), атрофии лимфоидной ткани с замещением лимфоидных элементов плазматическими клетками (плазматизация лимфоидной ткани), миелоидной метаплазии центров размножения фолликулов лимфатических узлов и селезенки, формированием фолликулоподобных структур, периваскулярной инфильтрации мононуклеарами (лимфоциты, моноциты), что формирует хронический продуктивный панваскулит.

Завершающий этап указанных изменений — развитие процессов фиброза и склероза, при которых ключевое значение приобретает активность фибробластов. Важной характеристикой этого процесса является сочетание сформировавшихся очагов фиброза и склероза с признаками мукоидного набухания и фибриноидных изменений, что свидетельствует о непрерывном, прогрессирующем течении заболевания. Необходимо подчеркнуть, что все изменения, возникающие при коллагенозах в полной мере относятся и к стенкам сосудов, что обуславливает формирование васкулитов. Описанные процессы свойственны таким хроническим системным иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям, как ревматическая лихорадка (РЛ), ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дермато-полимиозиты (ПМ), системные васкулиты (СВ).

Какие же молекулярно-клеточные процессы лежат в основе формирования иммуновоспалительного клеточного инфильтрата при ИВРЗ?

Клеточный инфильтрат при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Морфологическим субстратом ХПВ является КВИ. С позиций общей патологии в формировании КВИ при ИВРЗ ключевая роль принадлежит состоянию гиперреактивности системы соединительной ткани. Еще И.В. Давыдовский писал: «гиперергические реакции различной сложности наблюдаются часто и в процессе «аутоиммуни-

зации» и далее «таким образом, воспалительный процесс в принципе является иммунизаторным» [4]. В ситуации иммуновоспалительного процесса при ревматических заболеваниях гомеостатическая регуляция матрикс-клеточных взаимодействий существенно нарушается. Формируются сложные каскады межклеточных взаимодействий, из которых наиболее патогенетически значимые — это триада: макрофаг-лимфоцит-фибробласт, в которой связующим элементом являются макрофаги (Мф). Мф и гистогенетически близким им клеткам отводится центральная роль в формировании КВИ. Эта роль обусловлена тем, что эволюционно выработанная основная функциональная предназначение Мф, а именно — утилизация отжившего клеточного и тканевого детрита, а также индукция адаптивного АГ-специфического иммунного ответа, в контексте ИВРЗ, трансформируется в презентацию ауто-АГ CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитам и аутоиммунным ответом на продукты дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани [97]. Накопление Мф в очаге воспаления является признаком разгара этого патологического процесса.

КВИ является динамической структурой, отражающей этапность, рецидивирующее течение и исход ИВРЗ. КВИ может принимать организованные и неорганизованные формы. К первым относятся фолликулоподобные структуры и ГЗТ-гранулемы, ко вторым — диффузный клеточный воспалительный инфильтрат. Исход указанных форм КВИ может быть в виде его исчезновения; в виде образования рубца вследствие несбалансированного фиброза; в виде обострения воспаления *in situ* за счет притока лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и других клеток; в виде персистенции воспаления.

В процессах несбалансированного фиброза видное участие принимают активированные Мф. Участие этих клеток выражается в том, что продукция ими фибронектина усиливают аттракцию фибробластов в зоне воспаления и стимулируют их коллагенсинтетическую активность. Кроме этого, важными факторами активации и пролиферации фибробластов является фактор роста фибробластов 2 (FGF2) и тромбоцитарные факторы роста (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D) [40]. Под влиянием этих и других факторов микроокружения фибробласты могут нарабатывать коллаген, но также способны секретировать и коллагеназу, вызывающую деградацию основного вещества соединительной ткани, т.е. имеет место сочетание явлений фиброгенеза и

фиброклазии, обуславливающих несбалансированный фиброз. Отметим роль макрофагальных ферментов. Протеазы макрофагов способны расщеплять любые белковые компоненты матрикса соединительной ткани, влияя на аутоантигенность последних. Однако в зонах прогрессирующего фиброза количество макрофагов, продуцирующих коллагеназу, существенно уменьшается.

Воздействие кандидатных триггеров иммуновоспалительных процессов приводят к первоначальным признакам дезорганизации рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани, связанной с деполимеризацией основного вещества соединительной ткани (протеогликаны), разволокнением коллагенового каркаса, под воздействием в том числе коллагеназ, эластаз и гиалуронидаз, что сопровождается явлением метахромазии, повышением гидрофильности ткани и мукоидным набуханием, повышением сосудистой проницаемости и развитием воспалительного отека. Нарушение структуры коллагеновых и эластических волокон, увеличение уровня фибронектина, продукция провоспалительных хемокинов и факторов роста эндотелиоцитов способствуют усилению воспаления и ангиогенеза [145].

Патоморфология диффузного КВИ на светоптическом уровне при всех ИВРЗ характеризуется определенной унифицированностью клеточного состава. Воспалительный инфильтрат является преимущественно мононуклеарным. В количественном отношении доминирующими клетками в составе КВИ являются лимфоциты, затем идут клетки макрофагально-моноцитарного ряда.

На рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки) представлена общая типичная картина ХПВ при СКВ и при ПМ. Видно, что инфильтрат и при СКВ в дерме, и в поперечнополосатых мышцах при ПМ располагается компактно, довольно выраженный и является мононуклеарным.

Организованная форма инфильтрата в виде гранулемы, или узелка, представлена на рисунке 2 слева (см. 2-ю стр. обложки). В данном случае определяется гранулема в миокарде при РЛ. Видно, что и в этом случае инфильтрат является мононуклеарным, компактным, морфологически идентифицируемым как узелок. Всем ИВРЗ характерно развитие продуктивного васкулита той или иной степени выраженности с периваскулярной локализацией КВИ. На рисунке 2 справа (см. 2-ю стр. обложки) представлена картина мононуклеарной инфильтрации при узелковом полиартериите. Важной особенностью этого препарата

является наличие периваскулярного фибриноидного некроза. Но это явление определяется не всегда. На рисунке 3 (см. 2-ю стр. обложки) справа представлена картина продуктивного васкулита с активным периваскулярным инфильтратом, но без признаков некроза. Одновременное присутствие признаков некроза с последующей организацией этих зон в склеротические и активного мононуклеарного инфильтрата свидетельствует о рецидивирующем характере воспаления при ИВРЗ.

Первыми клетками, реагирующими на воздействие кандидатных триггеров ИВРЗ, являются клетки макрофагально-моноцитарного ряда, дендритные клетки (ДК) и активированные эндотелиоциты. Фагоцитарная активность этих клеток по отношению в том числе к продуктам дезорганизации соединительной ткани является базисной в отношении индукции межклеточной кооперации по типу «фагоциты-лимфоциты» и формирования микроокружения, оптимального для индукции аутоиммунных процессов *in situ*. Фагоцитоз Мф указанных продуктов, а также материала аутологичных клеток, подвергшихся некробиозу и некрозу *in situ*, ограниченный протеолиз фагоцитированного материала обеспечивает включение клеточно-молекулярного механизма антигенной презентации Т-лимфоцитам, в избытке находящихся в составе воспалительного инфильтрата. В очаге ХПВ идут интенсивные процессы неоангиогенеза. Не исключается, что активированные эндотелиоциты могут приобретать в том числе и АГ-презентирующие свойства.

В этих условиях наблюдается известный патоморфологический признак аутоиммунных процессов — плазматизация лимфоидной ткани. В-лимфоциты подвергаются дальнейшему созреванию и превращению в плазматические клетки (CD38⁺) — продуценты ауто-АТ. Одновременно, активированные В-лимфоциты, находящиеся в микроокружении продуктивного воспаления, могут выполнять функции АГ-презентирующих клеток (АПК), внося тем самым свой вклад в прогрессирование аутоиммунного процесса.

Важным является феномен эктопической экспрессии молекул МНС I и II класса на Мф и ДК при ИВРЗ, индуцирующих презентацию ауто-АГ аутоспецифическим клонам Т-лимфоцитов и последующее развитие аутоиммунного ответа [77].

В составе КВИ иммуногистохимически идентифицируются Т-лимфоциты (CD3⁺), Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh CD4⁺ клетки), Т-цитотоксические клетки (CD8⁺), В-лимфоциты (CD20⁺), плазматические клетки

(CD38⁺), макрофаги (CD68⁺), фолликулярные дендритные клетки (ФДК), в меньшем количестве, нейтрофилы (Нф), эозинофилы, тучные клетки [42, 87, 89]. Согласно нашим данным с составе КВИ при ревматоидных синовиитах и при дерматомиозите иммуногистохимически идентифицируются преимущественно Т-клетки (CD3⁺, CD4⁺), В-клетки (CD20⁺), макрофаги (CD68⁺). Также отмечалась тенденция к периваскулярной локализации КВИ и высокий уровень экспрессии ингибитора апоптоза — онкопротеина bcl-2 и маркера ангиогенеза — CD31 [10, 11]. Субпопуляционный состав КВИ имеет дифференциально-диагностическое значение. Так, при полимиозите CD8⁺Т-клетки являются преобладающими в КВИ, тогда как CD4⁺Т-клетки преимущественно проникают в мышечные волокна при дерматомиозите [98].

Необходимо отметить, что активированные мононуклеары непосредственно влияют на активность фибробластов. Эти клетки способны не только стимулировать функции фибробластов (участников КВИ), но и тормозить их, выступая в качестве истинных регуляторов фиброгенеза *in situ*. Так, IFN γ , продуцируемый Th1 CD4⁺ лимфоцитами, макрофагальный IFN β , а также TNF α , способны тормозить коллаген-синтетическую функцию фибробластов [52, 170]. Фенотип клеток в составе КВИ коррелирует с эффективностью лечения, что показано, в частности, при РА [48].

Резидентные Мф, а также Мф, трансформировавшиеся из моноцитов гематогенного происхождения, гетерогенны и разделяются на две субпопуляции — M1 и M2. M1 макрофаги, экспрессирующие мембранные маркеры CD215, CD80 и CD86, являются активными участниками воспаления, продуцируя провоспалительные и другие цитокины (TNF α , TNF β , IL-6, IL-1 β , CCL2, IL-8, IL-12, IL-23, IFN I типа, GM-CSF), способствуют прогрессированию этого процесса, в то время как M2 макрофаги, имеющие фенотип CD206, CD209, продуцируют противовоспалительные цитокины (TNF β , IL-10, IL-4, IL-13), обладают противовоспалительными эффектами и вносят свой вклад в процессы ремоделирования соединительной ткани и репаративной регенерации. Возможны взаимные переходы этих клеток. Поляризация M1/M2 зависит от хемо- и цитокинового окружения и наличия рецепторов к ним [99, 166].

Прямое участие клеток макрофагально-моноцитарного ряда в индукции аутоиммунного ответа продемонстрировано при СКВ. Показано,

что моноциты гематогенного происхождения в составе КВИ способны дифференцироваться в плазматоидные дендритные клетки (пДК), экспрессирующие высокий уровень CD86 и продуцирующие IFN α . Такого рода пДК способны активно презентировать ауто-АГ аутореактивным Т-клеткам [25, 47].

Важный вклад в индукцию аутоиммунного ответа вносит так называемый «дефектный» фагоцитоз, при котором фагоцитированный материал может служить источником ауто-АГ. Основное предназначение фагоцитарной активности – утилизация клеточного и тканевого детрита – при ИВРЗ приобретает новые качественные особенности, трансформирующие АГ-презентирующую функцию Мф в направлении аутоиммунизации. Эти процессы документированы, в частности при СКВ [65].

Неэффективное очищение макрофагами места воспаления от фрагментов клеток, подвергшихся апоптозу, также может служить триггером аутоиммунных процессов. При этом количество Мф (CD68⁺) в составе КВИ может существенно превышать нормативные показатели, что показано при системной склеродермии [66, 97]. Важно, что при этом заболевании М2 макрофаги способствуют активации резидентных фибробластов и прогрессии фиброза за счет продукции трансформирующего фактора роста β (TGF- β), фактора роста эндотелиоцитов (VEGF) и тромбоцитарного ростового фактора (PDGF) [29].

«Дефектный» фагоцитоз показан и при синдроме Шегрена. При этом синдроме фагоцитоз клеток, подвергшихся апоптозу, сопровождается индукцией аутоиммунного ответа, увеличением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN γ , TNF α , IL-1 β), IL-18, хемокинов (CXCL8, CXCL10), VEGF и PDGF [64].

Инфильтрация Мф синовиальной оболочки является одним из важных признаков РА. Патогенетическое значение активированных Мф в составе КВИ при РА определяется способностью этих клеток продуцировать избыточное количество провоспалительных цитокинов, из них ключевой – это TNF α , а также IL-1, IL-6 и IL-12. Иммуногистохимическими методами показано присутствие этих цитокинов в синовии при РА и определена корреляция воспалительного процесса с их уровнем *in situ* [171].

Активация Мф связана с экспрессией поверхностной молекулы CD40, имеющей свойства рецептора. Взаимодействие CD40 с растворимыми и мембран-ассоциированными молекулами CD154 индуцирует продукцию Мф ряда металло-

протеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-11, MMP-12), а также IFN γ -индуцированную продукцию оксида азота. Молекулы CD154, принадлежащие к семейству TNF, в комбинации с IFN γ могут вызвать переход М2 Мф в М1 Мф. Таким образом, взаимодействие CD40/CD154 способствует прогрессированию продуктивного воспаления. Источником CD154 являются активированные CD4⁺ клетки, фибробласты и тромбоциты [105, 169].

Активированные макрофаги/моноциты продуцируют хемокины (СС-хемокины), IL-8, моноцитарный хемоаттрактант (MCP-1), макрофагальный воспалительный протеин (MIP-1 α), провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6, TNF α и иммунорегуляторные цитокины – IL-10, IL-12. Эти растворимые факторы являются патогенетически важными при ХПВ [130].

Представленный спектр растворимых макрофагальных факторов, их специфичность и многофункциональность позволяет привлечь в место формирования КВИ лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и модулировать их активность в соответствии с конкретными условиями микроокружения. Эффекторные Th1 CD4⁺ лимфоциты мигрируют в очаг воспаления и, продуцируя IFN γ , IL-2, TNF α , обеспечивают развитие ГЗТ. На этом этапе возможно взаимодействие этих клеток с макрофагами, фагоцитировавшими продукты дезорганизации основного вещества соединительной ткани. Это взаимодействие опосредуется через молекулу CD40 на поверхности макрофага, а также с участием IFN γ .

Клетки в составе КВИ могут подвергаться некротическим и некробиотическим изменениям. Подобное повреждение клеток сопровождается появлением эндогенных сигналов опасности, называемых аларминами, или DAMP, активирующих фолликулярные дендритные клетки (фДК) и плазматоидные дендритные клетки (пДК). DAMP способны взаимодействовать с рецепторами врожденного иммунитета (TLR-2, TLR-4, TLR-7, TLR-9) на ДК и активировать их. Роль ДК в активации адаптивного иммунитета, ведущего к выработке ауто-АТ, хорошо известна. В эктопических зародышевых центрах при ИВРЗ DAMP – активированные ДК, секретируя провоспалительный цитокиновый каскад, прежде всего IFN I типа, индуцируют процессы продуктивного воспаления, в том числе и иммунный ответ на ауто-АТ. Указанные явления определены при РА, при СКВ и при синдроме Шегрена в слюнных железах [125].

К числу наиболее актуальных эндогенных молекул-аларминов, имеющих несомненное патогенетическое значение при ИВРС, относится высокомолекулярный групповой белок 1, обозначаемый как HMGB1. HMGB1 является негистоновым ядерным белком, освобождающимся из клеток, подвергшихся инфекционному повреждению, некрозу, некробиозу, клеточному стрессу. Взаимодействуя с рецепторами врожденного иммунитета (TLR-2, TLR-4, TLR-7, TLR-9), экспрессирующихся на ДК и Мф, HMGB1 способствует продукции $IFN\alpha$, $IL-1\beta$, $TNF\alpha$ плазматическими ДК и Мф, тем самым способствуя прогрессированию продуктивного воспаления *in situ* и усилению АГ-презентирующей функции ДК и Мф. Кроме этого, имеются данные о том, что HMGB1 способен индуцировать анти-HMGB1-антитела, которые относят к общему классу анти-ядерных ауто-АТ при ревматических заболеваниях [120, 167].

Немаловажным свойством HMGB1 является также способность этого белка активировать тканевые металлопротеиназы (MMP1-9) и тканевой плазминоген, активность которых вносит существенный вклад в дезорганизацию рыхлой волокнистой соединительной ткани. Напомним, что к классу MMP принадлежат ферменты коллагеназы и эластазы. Указанные процессы документированы при СКВ [23], при РА [158], при синдроме Шегрена [51], при полимиозите [162].

На рисунке 3 (см. 2-ю стр. обложки) представлено фото экспрессии HMGB1 при коллаген-индуцированном артрите. Видно, что иммуногистохимически позитивная реакция на HMGB1 определяется на большинстве клеток в составе КВИ.

При интерпретации патогенетической значимости КВИ при ревматических заболеваниях в настоящее время внимание уделяется новому феномену, называемому «внеклеточными ловушками». Первоначально этот феномен был отнесен к сфере антиинфекционного иммунитета, впоследствии появились данные, не всегда однозначные, об участии «внеклеточных ловушек» в аутоиммунных процессах, в том числе и при ревматических заболеваниях — СКВ, РА, васкулитах [76, 83]. В случаях, когда этот процесс осуществляется клетками макрофагально-моноцитарного ряда «внеклеточные ловушки», обозначаются как «метозис». В случаях, когда этот процесс осуществляется Нф, он обозначается как «нетозис». Суть этого феномена сводится к уникальной серии внутриклеточных событий, посредством которых ядерное содержимое, включая хроматин, сме-

шивается с клеточными белками и затем вытесняется из клеток с образованием внеклеточных структур, способных «захватить» и убить микроорганизмы [32, 50].

Процессы нетозиса и метозиса относят к формам программируемой клеточной гибели. Первые публикации касательно нейтрофильных «внеклеточных ловушек» (NET) появились в 2004 году и за этим быстро последовало описание этого феномена и в отношении других клеток — макрофагов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток. Поскольку процесс метозиса имеет некоторые черты сходства с фагоцитарным актом, то была предложена точка зрения, согласно которой при метозисе могут присутствовать процессы внутриклеточного ограниченного протеолиза, связанные с презентацией АГ детерминант. В пользу подобного взгляда выступают данные, свидетельствующие о цитрулинизации ДНК-связанных белков — гистонов в процессе нетозиса и приобретения ими ауто-АГ свойств, в частности при РА [79].

При СКВ функцию нетозиса берет на себя популяция гранулоцитов низкой плотности (LDG), которая отсутствует у здоровых людей. Процесс LDG-нетозиса при СКВ сопровождается появлением ауто-АГ детерминант, способствующих дальнейшему повреждению соединительной ткани, последующей активации пДК и гиперпродукции IFN I типа. Также предполагается, что при СКВ нетозис является неким связывающим звеном между появлением аутоантител при дезорганизации основного вещества соединительной ткани и индукции процесса метозиса, осуществляемыми пДК и выработкой ауто-АТ против ДНК [35, 57].

Клеточные компоненты нетозиса могут активировать В-клетки через BCR-клеточный рецептор и TLR9 рецептор, с последующей продукцией аутоантител против ДНК и кателицидина LL-37 [92]. Показано, что активированные эндотелиоциты также способны прямо стимулировать Нф к нетозису, которые, пребывая в этом состоянии, могут уже сами вызвать повреждение эндотелия [61].

Как видно из представленных результатов исследований, формирование КВИ при ИВРС — это многокомпонентный процесс, направление развития которого зависит от степени и характера дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани, микроокружения, клеточного состава и функциональной активности КВИ, спектра продукции и рецепции провоспалительных цито- и хемокинов и других растворимых факто-

ров. Организация КВИ подвергается определенным закономерностям и характеризуется формированием морфологических форм, имеющих важное патогенетическое значение при ИВРЗ.

Эктопические лимфоидные структуры, или эктопический лимфоидный неогенез, при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Уникальной особенностью исходов КВИ является возможность приобретения клеточным инфильтратом определенных структурированных форм, отражающих в определенной мере нозологическую специфичность ревматических заболеваний и потенциальную возможность индукции аутоиммунного ответа в *locus morbi*. Одновременно эти процессы сочетаются с разностадийностью хронического воспаления, когда в воспаленной ткани определяются признаки мукоидного набухания и фибриноидных изменений с явлениями склероза и фиброза. Морфологическая трансформация КВИ в структуры, напоминающие вторичные лимфоидные органы (лимфатические узлы, пейеровы бляшки, селезенка) получила название «эктопические лимфоидные структуры» (ELS) или «эктопический лимфоидный неогенез». ELS приобретают многие особенности лимфоидных фолликулов вторичных лимфоидных органов, включая компартментализацию зон, богатых Т-клетками и В-клетками, и накопление фолликулярных дендритных клеток (фДК). Наиболее ярко ELS представлены при ревматоидных синовиитах в виде фолликулоподобных структур в субсиновиальном слое [9].

На рисунке 4 (см. 2-ю стр. обложки) в качестве сравнительной иллюстрации представлены фото герминативного центра в интактной небной миндалине слева и герминативный центр фолликулоподобной структуры в синовиальной оболочке при РА справа. Видно, что в общей морфологической организации этих двух структур прослеживается значительная аналогия.

Клеточное микроокружение в ELS широкий спектр продуцируемых и рецептируемых клетками воспалительного инфильтрата провоспалительных цито- и хемокинов, создают оптимальные условия для индукции аутоиммунного ответа *in situ*. CD4⁺Т-лимфоциты, находящиеся в составе КВИ, являются ключевыми клетками в процессах активации В-лимфоцитов, их дифференцировки в плазматические клетки и продукции последними ауто-АТ. Этот факт отражает известный патоморфологический признак иммуновоспалительных ревматических заболеваний, а именно — плазматизация лимфоидной ткани. В условиях ELS функции Т-хелперных клеток

среди всей субпопуляции CD4⁺ клеток берут на себя фолликулярные Т-хелперные клетки (Tfh), несущие фенотип CD4⁺CXCR5⁺Bcl6⁺. Tfh-клетки продуцируют важный иммунорегуляторный фактор IL-21 и хемокин CXCL13. IL-21 — это цитокин, который способствует пролиферации В-клеток в зародышевых центрах (GC) и их дифференцировке в плазматические клетки. IL-21 могут продуцировать и активированные макрофаги в условиях ELS [146].

Продукция Tfh-клетками хемокина CXCL13 и его взаимодействие с хемокиновым рецептором CXCR5 на В-лимфоцитах способствует формированию агрегатов В-лимфоцитов, которые являются важной составляющей ELS. Выраженная экспрессия CXCR5 на В-лимфоцитах в составе воспалительного инфильтрата определяется при ревматоидных синовиитах. Это взаимодействие стимулирует В-лимфоциты к трансформации в плазматические клетки, продуцирующие ауто-АТ локально, в очаге продуктивного воспаления, в условиях ELS [30].

На рисунке 5 (см. 2-ю стр. обложки) представлены лимфоплазмоцитарные инфильтраты при ревматоидном синовите, принимающие формы фолликулоподобных структур и иммуногистохимическую идентификацию хемокина CXCL13 в этих структурах в синовиальной оболочке при РА в крайнем справа фото.

Фолликулоподобные структуры включают в себя макрофаги (CD68⁺), Т-лимфоциты (CD4⁺), В-лимфоциты (CD20⁺), дендритные клетки (CD303⁺). При РА в них определяются большие клеточные агрегаты, включающие скопления фДК, обладающих высокой АГ-презентирующей способностью [122].

На рисунке 6 (см. 2-ю стр. обложки) представлены фото фолликулоподобных структур в синовиальной оболочке при РА. Видно, что эктопические герминативные центры находятся на разных стадиях своего формирования и функционального состояния. Наличие очагов эктопического лимфоидного неогенеза с герминативными центрами позволяют выделить определенные патологические варианты РА [31].

Кроме того, со стадией развития указанных структур (начальные этапы, затем этапы с формированием герминативных центров) хорошо коррелируют с наличием сывороточного ревматоидного фактора (РФ), ревматоидных узелков и, особенно, с тяжестью эрозий суставного хряща. Лимфоидный неогенез при РА определялся в биопсийном материале в 31% случаев [160]. У пациентов с серопозитивным РА могут органи-

зовываться агрегаты Т-клеток в синовиальной ткани. Это часто мелкие или средние агрегаты, хотя у ~ 10-15% пациентов развиваются более организованные агрегаты, имеющие черты сходства с герминативными центрами (GC) [100, 121].

Имеются данные, согласно которым значительная роль в эктопическом лимфоидном неогенезе принадлежит цитокинам семейства TNF, хемокинам CXCL13 и CCL21, адгезионным молекулам MAdCAM [68].

Как указывалось выше, принципиально единые патоморфологические изменения при системной прогрессирующей дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани свойственны всем нозологическим формам ИВРС. Это же касается и лимфоидного неогенеза. В качестве иллюстрации сказанного приводим рисунок 7 (см. 3-ю стр. обложки), где представлены фолликулоподобная структура в синовиальной оболочке при РА слева и фолликулоподобная структура в дерме и в мышечной ткани при СКВ. Видно, что морфологическая организация этих структур при РА и СКВ имеет черты определенного сходства. Важен тот факт, что процент мононуклеаров и нейтрофилов, подвергшихся апоптозу и находящихся в фолликулоподобных структурах при СКВ статистически значимо превышал аналогичные показатели в контрольной группе и коррелировал со степенью тяжести клинического течения СКВ [24].

Лимфоидный неогенез свойственен и для других иммуновоспалительных заболеваний – тиреоидита Хашимото, миастения гравис, *Helicobacter pylori* – индуцированного гастрита [68].

На рисунке 8 (см. 3-ю стр. обложки) представлена картина фолликулоподобной структуры в щитовидной железе при тиреоидите Хашимото слева и аналогичной структуры при дерматомиозите справа. И в этом случае прослеживается структурная аналогия.

Эктопический лимфоидный неогенез документирован при синдроме Шегрена (рис. 9, см. 3-ю стр. обложки).

Видно, что лимфоплазмочитарные инфильтраты в слюнной железе при синдроме Шегрена принимают формы фолликулоподобных лимфоидных структур. При этом в лимфоплазмочитарных инфильтратах большинство клеток составляли $CD4^+ \alpha\beta$ Т-лимфоциты и только 5-15% клеточного инфильтрата относились к В-лимфоцитам, плазматическим клеткам и $CD8^+$ лимфоцитам. Так же как и при РА, при синдроме Шегрена в КВИ интенсивно экспрессируется хемокин CXCL13, обладающий выраженными

свойствами привлекать в очаг провоспалительные клетки. В местах компактного скопления В-лимфоцитов в виде очаговых инфильтратов в слюнных железах при синдроме Шегрена была определена продукция анти-Ro/SSA и анти-La/SSB аутоантител [28, 159].

К числу причин скопления лимфоцитов в очаге воспаления с последующим формированием фолликулоподобных структур при синдроме Шегрена относят и экспрессию аллелей (HLA)-DR, B7.1 и B7.2 на эпителии воспаленных слюнных желез. В лимфоплазмочитарных инфильтратах Т- и В-лимфоциты располагались в отдельных зонах, напоминающих Т-зависимые и В-зависимые зоны во вторичных лимфоидных органах. Присутствие в подобных лимфоплазмочитарных инфильтратах, напоминающих зародышевые центры, признаков АГ-специфической клональной пролиферации В-лимфоцитов и плазматических клеток подтверждает гипотезу эктопического лимфоидного неогенеза и продукции ауто-АТ [149]. Кроме этого, в этих же локусах определялись посткапиллярные вены, выстланные высоким эндотелием, где происходит миграция КВИ в очаг воспаления. Для этого процесса необходима продукция белков семейства TNF, а также хемокинов CXCL13 и CCL21, привлекающих к очагу воспаления Т- и В-лимфоциты [69].

В целом важной особенностью формирования ELS является факт присутствия в них плазматических клеток, продуцирующих ауто-АТ. По литературным данным, это определено также при рассеянном склерозе, при СКВ, при отторжении трансплантатов почек и сердца.

Взаимодействия Т-клеток с В-клетками в условиях ELS могут воспроизводить многие ключевые особенности продуктивных взаимодействий в лимфоидных фолликулах вторичных лимфоидных органов. Это касается соматических гипермутаций, переключения синтеза классов иммуноглобулинов и дифференцировки плазматических клеток, что наблюдается, например, в воспаленной синовиальной оболочке при РА в фолликулоподобных структурах или в тубулоинтерстициальных клеточных агрегатах в почках при волчаночном нефрите [38, 71, 136].

Накопление лимфоцитов и плазматических клеток в хронически воспаленных тканях происходит при многих заболеваниях и для обозначения этих явлений некоторые авторы предлагают термин «лимфоплазматический инфильтрат», который нередко встречается при описаниях патоморфологии биоптатов.

Таким образом, срыв аутоотолерантности и аутоиммунизация при ИВРЗ создают условия для формирования эктопических лимфоидных структур. Структурно-функциональная организация этих структур отражает состояние гиперреактивности иммунной системы, эффекторная фаза которой связана с образованием ауто-АТ и ауто-реактивных Т-лимфоцитов.

ГЗТ-гранулемы при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

По определению «гранулема — это компактная (организованная) совокупность зрелых, активированных мононуклеарных фагоцитов и лимфоцитов, которая необязательно сопровождается дополнительными признаками, такими как некроз» и далее «гранулема отличается от хронического воспалительного инфильтрата характерной организацией зрелых макрофагов в компактную структуру». Макрофаги приобретают вид «эпителиоидных» клеток, которые в силу невыясненных причин могут организовываться в гигантские, многоядерные клетки по типу гигантских клеток Лангханса. Можно сказать, что гранулемы при ИВРЗ являются выражением иммунологической активности КВИ [63, 116].

Несмотря на то, что история изучения гранулем и гранулематозного воспаления насчитывает более 150 лет, патофизиологический и иммунологический смысл этой структуры осознан не до конца. Считается, что в целом предназначение гранулем — это защита от внутриклеточных патогенов и ограничение очага гранулематозного воспаления. Однако идентифицировать этиологически важный патогенный агент в ревматических гранулемах не удастся. Гранулемы при ИВРЗ относят к клеточной гиперергической реакции врожденного и адаптивного иммунитета, вбирающие в себя признаки продуктивного воспаления *in situ*. Гранулемы, или узелки, сравнивают с обоюдоострым мечом, влияющим как на элиминацию этиологического агента, так и на тканевую деструкцию [168].

Кандидатными триггерами ревматических гранулем и аутоиммунного ответа могут быть продукты дезорганизации соединительной ткани, в частности очаги фибриноидного некроза. На рисунке 10 (см. 3-ю стр. обложки) представлена патоморфологическая картина ревматоидного узелка при ревматоидном артрите (слева), а также гранулемы в миокарде при ревматической лихорадке. Видно, что мононуклеарные клетки, прежде всего, клетки макрофагально-моноцитарного ряда и лимфоциты в составе КВИ, четко

располагаются вокруг очагов фибриноидного некроза.

Характерной чертой формирования гранулематозного воспаления при ИВРЗ является присутствие признаков гиперергического клеточного иммунного ответа, или, иными словами, гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в которой центральная роль принадлежит клеткам макрофагально-моноцитарного ряда. К признакам ГЗТ при гранулематозном воспалении при ИВРЗ относят активированное состояние клеток в составе гранулем, их компактное расположение, обеспечивающие межклеточные контакты, прежде всего, макрофагально-лимфоцитарные, трансформация макрофагов в эпителиоидные клетки, продукция широкого спектра провоспалительных цитокинов, провоспалительных хемокинов, ростовых факторов, факторов ангиогенеза, интерферонов. Именно поэтому этот тип гранулем носит название ГЗТ-гранулем.

Этапность формирования ГЗТ-гранулем и клеточный состав определяет спектр провоспалительных хемокинов, источниками которых являются активированные клетки макрофагально-моноцитарного ряда, Т-лимфоциты, эндотелиоциты. В составе гранулем находят макрофаги (CD68⁺), моноциты (CD14⁺), Т-лимфоциты (включая CD4⁺Th1, CD4⁺Th17, CD8⁺), плазмацитоидные и миелоидные дендритные клетки (CD205⁺), В-лимфоциты, естественные киллеры (CD56⁺), нейтрофилы, эозинофилы [114, 116]. Находящиеся в очаге гранулематозного воспаления антиген-специфические CD4⁺ клетки дифференцируются в Th1 CD4⁺ субпопуляцию — эффекторов ГЗТ, с последующей продукцией провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-12, TNF α , IFN γ , провоспалительных хемокинов — IL-8, CC-хемокинов, хемоаттрактантного моноцитарного белка 1 (MCP-1), макрофагального воспалительного протеина 1 α (MIP-1 α), иммунорегуляторных цитокинов — IL-10, IL-12, а также матриксных металлопротеиназ (MMP1-9), витронектина, остеопорина, фибронектина. В продукции указанных растворимых факторов активное участие принимают Мф, ДК и гигантские клетки [102, 103].

Подобный широкий хемо-цитокиновый спектр обеспечивает дополнительное привлечение провоспалительных клеток *in situ*. Стимулом для дифференцировки CD4⁺ клеток в направлении Th1 является продукция клетками макрофагально-моноцитарного ряда IL-12 и IL-18, а также продукция естественными киллерами IFN γ [74, 84].

Подчеркнем важное качество ГЗТ-гранулем. Речь идет о том, что описанная выше последовательность дезорганизации соединительной ткани сопровождается сопряженной клеточной реакцией и на этапе фибриноидных изменений и фибриноидного некроза эта клеточная реакция может приобретать вид ГЗТ-гранулем. Участки дезорганизации соединительной ткани одновременно служат источником ауто-АГ. Заметно усиливаются АГ-зависимые контакты Мф с лимфоцитами. Наиболее ярко эти процессы представлены в гранулемах Ашофа-Талалаева при ревматической лихорадке. Тот факт, что клетки макрофагально-моноцитарного ряда, в типичном выражении, веерообразно располагаются вокруг центрального участка фибриноидного некроза, подчеркивает возможность контакта АПК с продуктами дезорганизации соединительной ткани с потенциально ауто-АГ свойствами.

Сказанное иллюстрируется картиной гранулемы Ашофа-Талалаева при ревматическом миокардите, представленной на рисунке 11 (см. 3-ю стр. обложки), где определяются крупные гиперхромные (активированные) макрофаги, а также лимфоциты, располагающиеся вокруг и в очагах фибриноидного некроза.

На Мф и ДК в очагах иммунного гранулематозного воспаления существенно возрастает экспрессия аллелей локусов МНС II класса — HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, а также маркера CD205. Одновременное присутствие пролиферирующих Т-лимфоцитов формирует возможность индукции аутоиммунного ответа *in situ*. В качестве иллюстрации сказанного приводим снимки препаратов иммунных гранул при болезни Крона. На рисунке 12 (см. 3-ю стр. обложки) видны четкая компактная локализация CD205⁺ клеток в центре иммунных гранул. CD205 — это мембранный маркер, экспрессирующийся на активированных Мф и ДК. В этих же местах также четко визуализируются интрагранулематозные CD3⁺ лимфоциты (зеленый цвет) в тесном контакте с CD205⁺ клетками (красный цвет). Причем CD3⁺ лимфоциты являются пролиферирующими, что документируется по экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki67 [114].

Очевидно, что микроокружение в иммунных гранулемах, межклеточные контакты создают благоприятные условия для аутоиммунного ответа *in situ*.

Гранулемы, свойственные ИВРЗ, морфологически относят к эпителиоидным гранулемам. Формирование таких компактных мононуклеарных инфильтратов обусловлено деятельностью

активированных резидентных макрофагов и эмиграцией в очаг воспаления из посткапиллярных венул, высланных «высокими» эндотелиоцитами 2-го типа, моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов [141].

Гранулемы являются мобильной структурой, отражающей стадию воспаления и, в определенной степени, ее нозологическую специфичность. Пул резидентных (тканевых) макрофагов на несколько порядков превышает их костномозговой резерв [6]. Формирование ГЗТ-гранулем является преимущественно местным процессом. Моноциты, Т- и В-лимфоциты гематогенного происхождения дополняют клеточный состав этих гранул. Активация клеток макрофагально-моноцитарного гистогенеза в составе ГЗТ-гранулем есть в том числе и повышение фагоцитарной активности этих клеток в отношении продуктов дезорганизации соединительной ткани с последующей возможностью выполнения АГ-презентирующей функции и индукцией ауто-иммунного ответа. Можно проследить и некоторую общность структурно-функциональной организации между упомянутыми выше фолликулоподобными (эктопическими) лимфоидными структурами (ELS) и ГЗТ-гранулемами. Эта общность касается, прежде всего, во-первых, идентичности клеточного состава, во-вторых, важной роли макрофагов и их производных в формировании этих патоморфологических структур, в-третьих, спектр продуцируемых провоспалительных цито- и хемокинов практически полностью совпадает, в-четвертых, микроокружение и в том, и в другом случаях создает возможность индукции извращенного аутоиммунного ответа на собственные АГ-детерминанты. Если сравнить картину гранулемы в миокарде при ревматической лихорадке, представленную слева на рисунке 11 (см. 3-ю стр. обложки), с картиной фолликулоподобной структуры в синовиальной оболочке при РА, представленной на рисунке 6 (см. 2-ю стр. обложки) и на рисунке 7 (см. 3-ю стр. обложки) слева, то очевидное сходство этих структур не вызывает сомнений. В процессах формирования ГЗТ-гранул и прогрессировании воспалительного процесса также очевидно значение ангиогенеза *in situ*. В частности, показано, что пролиферация эндотелия капилляров совпадает во времени с пиком мононуклеарной инфильтрации при гранулематозном воспалении [144].

Адгезионные лиганд-рецепторные взаимодействия и эндотелиальная реакция при хроническом продуктивном воспалении

«Точкой отсчета» формирования КВИ является сосудисто-эндотелиальная реакция в ответ

на действие любого триггера, результатом которой является ангиогенез. Ангиогенез — это биологический процесс, посредством которого образуются кровеносные сосуды. Этот процесс сопровождается развитием адгезионных межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий, продукцией и рецепцией цито- и хемокинов, эмиграцией клеток из кровотока и активацией резидентных клеток различного гистогенеза и функционального предназначения *in situ*. Очевидна тесная взаимосвязь и разнонаправленная взаиморегулируемость этих процессов, наиболее демонстративно представленная в виде провоспалительных, аддитивных, синергических и ингибирующих эффектов цито- и хемокинов. В этих условиях создается микроокружение, благоприятствующее индукции процессов иммуногенеза.

В инициации КВИ значительная роль принадлежит активности эндотелиоцитов. Диапедез лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов в очаг воспаления происходит преимущественно в области посткапиллярных венул, выстланных «высокими» эндотелиоцитами 2-го типа. Трансформации эндотелиоцитов в «высокий» эндотелий в частности способствуют продуцируемые активированными Т-лимфоцитами цитокины (IL-1 α , IFN γ , TNF α и др.). Активированные эндотелиоциты экспрессируют спектр адгезионных молекул с различными функциональными свойствами. Лиганд-рецепторные взаимодействия между активированными эндотелиоцитами и клетками крови включают в себя десятки молекул, формируя по аналогии с иммунологическим синапсом — синапс эндотелиально-клеточный.

На активированных эндотелиоцитах экспрессируется следующий спектр адгезионных молекул, обеспечивающих диапедез клеток крови в очаг воспаления, начиная с этапа прилипания и роллинга и заканчивая выходом клетки из сосудистого русла: селектины — Р-селектин (CD62P) и Е-селектин (CD62E); из иммуноглобулинового семейства — молекулы VCAM и их разновидности (VCAM-1(CD106), ELAM-1, ICAM-1(CD54), ICAM-2); CD34 для рецепторов миелоидных клеток; муцин GlyCAM-1.

Рецепторами рециркуляции, или хоминг-рецепторами, на лимфоцитах для указанных молекул являются VLA-4 (CD49d/CD29), LFA-1 (CD11a/CD18), CD44. Кроме этого на лейкоцитах конститутивно экспрессированы L-селектины, рецепторы для Р- и Е-селектинов (PSGL-1). Основной интегрин лимфоцитов LFA-1, пред-

ставлен и на поверхности моноцитов и макрофагов. Интегрин Mac-1 экспрессируется на Мф, а также на других миелоидных и NK-клетках. Третий интегрин этой группы — p150/p95 — маркер ДК, но он также представлен на других клетках миелоидного ряда. β_1 -интегрины (молекулы группы VLA) взаимодействуют с компонентами межклеточного матрикса (фибронектином, ламинином, коллагеном, фибриногеном) и мембранным рецептором VCAM-1 (CD106).

На активированном эндотелии экспрессируются:

VLA-1 (CD49a/CD29), его лиганды — коллаген I-V типов;

VLA-3 (CD49b/CD29), его лиганды — фибронектин, коллаген I-V типов, ламинин;

VLA-5 (CD49e/CD29), его лиганды — фибронектин, витронектин;

VLA-6 (CD49f/CD29), его лиганды — ламинин;

LPAM-1 (CD49d/X), его лиганды — фибронектин;

CD51/CD6, его лиганды — витронектин, фибриноген.

Также на активированном эндотелии экспрессируются рецепторы интегринов — ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102), VCAM-1 (CD106) [124, 133].

Таким образом, все многообразие и специфичность адгезионных взаимодействий активированного эндотелия с клетками крови и межклеточным матриксом обеспечивает процесс эмиграции лейкоцитов из кровяного русла в очаг воспаления, что является важным фактором организации КВИ при ревматических заболеваниях.

Не менее важным фактором организации КВИ и межклеточных взаимодействий *in situ* является экспрессия на активированных эндотелиоцитах аллелей МНС II класса. Показано, что под влиянием IFN γ на эндотелиоцитах в воспалительном очаге аллели HLA-DR экспрессируются на повышенном уровне, тем самым создавая условия для презентации антигенного материала и инициации аутоиммунного ответа [77].

Патогенез ХПВ неразрывно связан с реализацией разнонаправленной функциональной активности спектра провоспалительных цито- и хемокинов, продуцируемых как клетками воспалительного инфильтрата, так и доставляемых гематогенным и лимфогенным путем. Основными цитокинам, влияющим на функции эндотелиоцитов при ХПВ, являются IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α , TNF β , IFN α , IFN β , IFN γ , трансформиру-

ющий фактор роста β (TFG- β). К некоторым из них (IL-1 β и TNF α) эндотелиоциты конститутивно экспрессируют рецепторы. Под влиянием этих цитокинов происходит активация эндотелиоцитов с трансформацией в высокий эндотелий и экспрессией ряда мембранных молекул, включая Р- и Е-селектины, рецепторы L-селектинов и интегринов (ICAM-1, VCAM-1), а также секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Важным свойством провоспалительных цитокинов, в избытке продуцирующихся в очаге продуктивного воспаления при ревматических заболеваниях, является их прокоагулянтная активность. Известны широкие перекрестные связи между иммунной системой и системой гемостаза. При ХПВ, вирусных инфекциях эти связи сопровождаются усилением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Появился даже термин «иммунотромбоз» в связи с вирусом SARS-CoV-2. Результатом подобных процессов является распространенные микротромбы, имеющие существенное патогенетическое значение. IL-6 способствует продукции активированных тромбоцитов с последующей их агрегацией. TNF α и IL-2 увеличивает продукцию ингибитора важного тромболитического фактора — плазминогена (PAI-1) с последующим усилением тромбообразования. IFN γ усиливает продукцию тромбоцитов с тромбогенными эффектами [96].

Известна прокоагулянтная активность IL-1, обусловленная экспрессией на активированном эндотелии фактора III с последующим образованием микротромбов. IL-1 способствует экспрессии адгезионных молекул на эндотелии из группы интегринов и селектинов. Кроме этого, IL-1 стимулирует продукцию эндотелиоцитами сильного вазоконстриктора — эндотелина-1. Другой цитокин — IL-6, способствует пролиферации клеток КВИ. Цитокины из группы TNF и IFN усиливают экспрессию антигенов МНС I и II классов на клетках макрофагально-моноцитарного ряда. К патогенетически важным свойствам TNF α нужно отнести стимуляцию неоангиогенеза и репарацию эндотелиоцитов в очаге воспаления. Сильными стимуляторами неоангиогенеза являются группа провоспалительных СХС-хемокинов (CXCL9 — CXCL16) и самый важный из них — IL-8. Кроме этого, IL-8 способствует привлечению и аттракции нейтрофилов в очаг воспаления и осуществления ими функции так называемых «нейтрофильных ловушек», которые усиливают тромбообразование [101].

Очевидно, что адгезионные лиганд-рецепторные взаимодействия и связанные с этим процессы неоангиогенеза являются важными патогенетическими звеньями развития ХПВ и формирования КВИ. Гетерогенность взаимодействующих клеток и молекул подчеркивает многокомпонентность и взаимозависимость процессов. Исходя из представленной картины, весьма перспективны исследования в области таргетной терапии ИВРЗ, а также разработки методов оценки стадии и активности ИВРЗ.

Провоспалительные хемо- и цитокины при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Хемокины представляют собой семейство небольших (8-10 кДа) хемотактических цитокинов, которые контролируют процессы миграции клеток врожденного и приобретенного иммунитета и являются ключевыми факторами формирования КВИ. В настоящее время идентифицировано более 50 хемокинов и 19 рецепторов хемокинов. Хемокины являются секретруемыми сигнальными белками и классифицируются на четыре основных группы в зависимости от местоположения остатков аминокислоты цистеина: хемокины группы XC (которые содержат один концевой цистеин), хемокины группы CC (которые имеют два соседних концевых цистеина), хемокины группы CXC (которые имеют два цистеина, разделенных одной другой аминокислотой) и хемокины группы CX3C (которые имеют два цистеина, разделенных тремя аминокислотами). Хемокиновые рецепторы представляют собой трансмембранные белки, которые связаны с цитоплазматическими G-белками и регулируют миграцию иммунных клеток. Эти рецепторы разделены на группы CCR, CXCR, XCR и CX3CR [59].

Иммобилизация хемокинов в основном в веществе рыхлой неоформленной соединительной ткани (коллаген адсорбирует хемокины) и на поверхности клеток формирует градиент их концентрации, необходимый для направленной миграции клеток в очаг воспаления. При ИВРЗ высокие уровни хемокинов и их рецепторов индуцируют миграционную активность иммунных клеток в пораженные органы и ткани, включая, Мф, ДК, Т-клетки и В-клетки, Нф [106]. Этому способствует связывание провоспалительных хемокинов с базальной мембраной веноулярного отдела сосудистого русла, выстланного высоким эндотелием, а также с коллагеновыми волокнами (коллаген IV типа), что также формирует градиент хемоаттрактантов и стимулирует хемотаксис клеток в очаг ХПВ [172].

Весьма существенна роль провоспалительных хемокинов как интегративных факторов между врожденным и адаптивным иммунитетом. Так, активация дендритных ДК и Мф в том числе и продуктами дезорганизации соединительной ткани посредством PAMP — рецепторов (TLR, NOD1, NOD2) стимулирует эти клетки к продукции хемокинов групп CXCL, CCL, CCR, привлекающих клетки адаптивного иммунитета — Т- и В-лимфоциты за счет взаимодействия с хемокиновыми рецепторами CCR7 и CXCR4 в очаге воспаления [131].

При РА в сыворотке крови, синовиальной жидкости и непосредственно в синовиальной ткани определяются повышенные уровни хемокинов группы CXС (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8 (IL-8), CXCL9, CXCL10, CXCL12, CXCL13 и CXCL16), хемокинов группы CC (CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21 и CCL25) и хемокинов группы XC (XCL1 и XCL2). Каждый из указанных хемокинов имеет свои функциональные особенности, но их всех объединяет конечные провоспалительные эффекты. Более того, уровень и состав хемокинов, в частности хемоаттрактанта CXCL13, служит маркером активности воспалительного процесса при РА. Основными продуцентами указанных хемокинов являются синовиальные Мф и фибробласты, фолликулярные ДК, синовиальные эндотелиальные клетки и Нф, т.е. все клетки принимающие активное участие в формировании КВИ. В реализации патофизиологических эффектов указанных хемокинов при РА принимают участие рецепторы хемокинов из группы CXCR, включая CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5 и CXCR6 [113].

При СКВ, также как и при РА, определяется увеличение в сыворотке крови и в почках хемокина CXCL13 и уровень этого хемокина коррелирует с активностью заболевания. Продуцентами этого хемокина являются почечные дендритные клетки. Есть данные о повышении при СКВ уровней хемокинов из группы CC и CXС. Кумуляции Т-лимфоцитов в очагах продуктивного воспаления способствуют хемокиновые рецепторы CXCR3-5, CCR1, CCR2, CCR5, CX3CR1, CXCR3 и CCR5, В-лимфоцитов — рецептор CXCR5, а рецепторы CCR1, CCR2 и CX3CR1 регулируют миграцию моноцитов [53].

У пациентов с ССД определяется повышение хемокинов группы CXС (CXCL3-11 и CXCL16) в сыворотке или плазме. Считается, что основными продуцентами этих хемокинов являются плазмацитоидные ДК, локализующиеся в том

числе и в воспаленной коже. Интересно, что при ССД определяется увеличение рецепторов CCR2 и CX3CR1 и эта повышение коррелирует с увеличением выработки CCL2 фибробластами кожи и увеличением выработки CX3CL1 эндотелиальными клетками кожи [18, 36].

При ПМ повышается уровень CXCL9 и CXCL10 хемокинов. Считается, что при этом заболевании продуцентами CXCL10 являются CD68⁺ макрофаги, а также CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоциты, тогда как при дерматомиозите продуцентами этого же хемокина являются CD4⁺Т-лимфоциты и CD68⁺ макрофаги [45].

В мышечных биоптатах больных ПМ определяется повышенная экспрессия следующих хемокинов: CCL2, CCL3, CCL4 и CX3CL1. При дерматомиозите эндотелиальные клетки являются основными продуцентами CCL2, тогда как при полимиозитах макрофаги и CD8⁺Т-лимфоциты могут быть основными клеточными источниками CCL2 и CX3CL1. Что касается хемокиновых рецепторов, то известно, что в мышцах пациентов с ПМ присутствует большое количество Т-клеток с хемокиновым рецептором CXCR3, моноцитов с хемокиновым рецептором CCR2 и макрофагов с хемокиновым рецептором CX3CR1 [46, 151].

Выраженной хемотаксической активностью в отношении, прежде всего, нейтрофилов, а также Т-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, обладает IL-8, принадлежащий к группе провоспалительных CXС хемокинов. Он также инициирует эмиграцию клеток из сосудов в ткань. IL-8 продуцируется активированными эндотелиоцитами макрофагами и моноцитами. Этот провоспалительный хемокин способен связываться к глюкозаминогликанами межклеточного матрикса. Благодаря этому значительная часть IL-8 иммобилизуется, что очень важно для формирования градиента его концентрации в тканях, необходимого для хемотаксиса практически всех клеток воспалительного инфильтрата. Все эффекты продуцируемых хемокинов реализуются за счет взаимодействия с хемокиновыми рецепторами двух основных групп — CCR и CXCR. Все клетки воспалительного инфильтрата экспрессируют указанные рецепторы к хемокинам. Необходимо учитывать, что специфичность хемокиновых рецепторов характеризуется вырожденностью: с одним и тем же рецептором может взаимодействовать до 10 хемокинов

При ИВРЗ продукция провоспалительных цитокинов как в очаге воспаления, так и в системной циркуляции достигает максимальных значений. Речь идет, прежде всего, о таких клас-

сических провоспалительных цитокинах, как IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-8, TNF α , TNF β .

Из цитокинов, патогенетически важных при ИВРЗ и принимающих участие в формировании КВИ, большее внимание уделяется IFN I типа, поскольку интерпретация IFN-зависимых механизмов при ревматических заболеваниях является существенной частью при создании персонализированных схем лечения, связанных с применением многочисленных препаратов интерферонового ряда, в том числе и генноинженерных [8].

К IFN I типа относятся около 17 генетически детерминированных вариантов IFN и наиболее важными из них являются IFN α и IFN β . Основными клетками, продуцирующими IFN α являются плазмцитоподобные ДК, являющиеся активными участниками КВИ, а продуцентами IFN β являются большинство ядросодержащих клеток КВИ — фибробласты, макрофаги, дендритные клетки, синовиоциты, также находящиеся в составе КВИ. Основными индукторами усиленной продукции IFN I типа являются инфекционные агенты (вирусы, бактерии), которые, взаимодействуя с мембранными TLR рецепторами и цитоплазматическими RIG рецепторами всех перечисленных клеток, активируют их и побуждают к усиленному синтезу IFN I типа. Однако не исключается роль продуктов дезорганизации основного вещества соединительной ткани в активации IFN-продуцентов.

В целом группа интерфероновых цитокинов в контексте ИВРЗ выполняет роль координатора врожденного и адаптивного иммунитета. В настоящее время при описании патогенетических механизмов заболеваний, характеризующихся преобладанием активации механизмов врожденного иммунитета, прежде всего РАМП-рецепторов, при отсутствии обнаруживаемых признаков аутореактивности Т- и В-клеток применяют термин «аутовоспаление». В тех же случаях, когда очевидна аутореактивность сенсibilизированных Т- и В-клеток, в том числе и в составе КВИ, говорят об «аутоиммунных заболеваниях» [22].

Конечно, подобное разделение весьма условно, вместе с тем оно применяется с целью определения патогенетического звена, наиболее «чувствительного» к медикаментозной терапии и интерпретации многочисленных данных о селективности иммуотропных средств и воздействий. Подчеркивается значительная роль интерфероновых цитокинов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний. Сывороточным уровням IFN I типа отводится роль биомаркеров

иммуновоспалительных заболеваний и даже вводится понятие «интерферопатий» [21, 43].

В этом отношении весьма важным являются данные, свидетельствующие о том, что ауто-АГ, образовавшиеся в результате деструктивных, воспалительных процессов в рыхлой волокнистой соединительной ткани, взаимодействуют с мембранными TLR7 и TLR9 пДК. Это взаимодействие сопровождается усиленной продукцией пДК IFN I типа, а также провоспалительных цитокинов [104].

Продукция IFN I типа регулируется несколькими поверхностными рецепторами в плазмцитоподобных ДК, включая TLR7 и TLR9. Эти же клетки в составе КВИ, продуцируя в больших количествах IFN I типа и IL-6, способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки — источник ауто-АТ [73, 152].

Внутриклеточный синтез IFN I типа регулирует фактор 5 (IRF5). В свою очередь гиперпродукция IFN I типа усиливает экспрессию TLR рецепторов на клетках макрофагально-моноцитарного типа, способствуя тем самым индукции аутоиммунного ответа и аутовоспаления. Этот механизм показан, в частности, при СКВ [54, 148].

Увеличение уровня IFN I типа как в системной циркуляции, так и в КВИ, способствует прогрессированию и утяжелению воспалительного процесса, включая и местный. При СКВ, РА, болезни Шегрена уровень IFN I типа в сыворотке крови существенно повышен, наряду с повышенным риском развития этих заболеваний [49, 67]. Это повышение обусловлено в том числе и активностью вышеобозначенных клеток *in situ*. В мышечных биоптатах при аутоиммунных миозитах в составе КВИ обнаруживаются пДК активированные Мф и лимфоциты. Эти клетки интенсивно продуцируют IFN I типа, повышающие экспрессию аллелей МНС I класса. Также интерфероны, продуцируемые клетками врожденного и адаптивного иммунитета, вызывают повышенную продукцию нескольких ауто-АГ, специфичных для аутоиммунного миозита и дерматомиозита. К ним относятся TRIM21, MDA5 и IFIT3 [95].

Аналогичную роль при ХВЗ играет и группа цитокинов, принадлежащих к семейству IL-1. Главными продуцентами IL-1 являются клетки КВИ — макрофаги и Th1 CD4⁺ клетки, соответственно. IL-1 β является важным медиатором как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Свою провоспалительную активность этот цитокин реализует за счет активации цитозольных инфламмасом [140]. Рецепторы семейства IL-1 содержат домен, гомологичный цитоплазматиче-

ским доменам всех TLR. Следовательно, воспаление, индуцированное взаимодействием соответствующих лигандов с TLR рецепторами вызывает активацию аналогичных сигнальных активационных путей рецепторов семейства IL-1 [16].

Провоспалительную активность семейство IL-1, впрочем, как и все другие провоспалительные цитокины, реализует как в *locus morbi*, так и в системной циркуляции, обуславливая тем самым патогенетическую связь этих цитокинов между врожденным и адаптивным иммунитетом. Эта связь была продемонстрирована при некоторых моногенных интерферопатиях. Резкое возрастание продукции IL-1 β явилось результатом мутаций в генах цитозольных рецепторов врожденного иммунитета — NLRP3 и NLRC4, TLR5 и семейства рецепторов S100. Эти явления имели место при таких заболеваниях как РА, ювенильный полиартрит, ревматическая лихорадка, подагра, сердечно-сосудистые болезни, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, при опухолях [34, 75, 107].

Таким образом, продукция и рецепция провоспалительных хемо- и цитокинов, широкий спектр адгезионных лиганд-рецепторных взаимодействий обеспечивает миграцию клеток гематогенного происхождения, а также активацию резидентных клеток в очаге воспаления. Эти процессы являются важным патогенетическим звеном формирования КВИ при ИВРЗ, обуславливающих динамику и исход патологического процесса. Таргетное использование ингибиторов провоспалительных хемо-цитокинов является одним из наиболее патогенетически обоснованных способов лечения ИВРЗ.

Ангиогенез и эндотелиальная реакция при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

В широком комплексе процессов, составляющих патогенетический базис формирования КВИ при ИВРЗ, ангиогенез занимает одну из ключевых позиций. Ангиогенез — это биологический процесс, при котором образуются кровеносные сосуды. В условиях ХПВ этот процесс обозначают еще термином неоангиогенез, подчеркивая тем самым участие новообразованных сосудов в индукции и прогрессировании ХВП. Неоангиогенез является строго контролируемым процессом, при котором фундаментальную роль играют пролиферативная активность эндотелиоцитов и функциональные свойства этих клеток, приобретаемые ими при активации. Речь идет о «высоких» эндотелиоцитах 2-го типа посткапиллярных венул. Как отмечалось выше, при выделении «физиологической системы соединитель-

ной ткани», по А.А. Богомольцу, значительная роль отводилась функциональной активности эндотелиоцитов в норме и при патологических процессах. Этим обусловлено существующее до нынешнего времени другое обозначение этой системы — «ретикуло-эндотелиальная система», впервые введенное в начале 20 века немецким патологом К.А. Ашоффом. При ИВРЗ активированные эндотелиоциты, помимо участия в процессах неоангиогенеза, приобретают уникальные качества, связанные в том числе с приобретением ими некоторых свойств АГ-презентирующих клеток. Речь идет о повышении экспрессии этими клетками аллелей МНС II класса под влиянием IFN I типа, провоспалительных хемокинов [129]. Этому способствует формирование фолликулоподобных структур (эктопический лимфоидный неогенез) и клеточное микроокружение, обеспечивающее продукцию и рецепцию провоспалительных цито- и хемокинов. Активное участие в процессах ангиогенеза при РА отводится межклеточным контактам макрофагов и фибробластов и продукции ими IL-6 и IL-8 [56].

Большое влияние на процесс ангиогенеза оказывают продукция и рецепция ангиогенных и ангиостатических факторов, а также соблюдение баланса между ними. В случае доминирования продукции и рецепции ангиогенных факторов «высоких» эндотелиоцитов 2-го типа, последние приобретают свойства, индуцирующие аутоиммунный ответ.

Ангиогенез — это запрограммированный каскад последовательных событий. В зоне воспаления ангиогенные факторы активируют эндотелиоциты, которые, в свою очередь, могут продуцировать протеолитические ферменты, в частности матричные металлопротеиназы (ММП 1-9) и активаторы плазминогена. Это приводит к деградации базальной мембраны сосудов и периваскулярного внеклеточного матрикса. Эндотелиоциты пролиферируют и мигрируют в периваскулярную область и, таким образом, образуются «первичные сосудистые ростки». Дальнейшая трансформация этих ростков приводит к образованию морфологически хорошо идентифицируемых «капиллярных петель» с последующим синтезом новой сосудистой мембраны и капиллярного образования. Эндотелиальные клетки высвобождаются из первичных ростков и петель, образуя вторичные и последующие генерации сосудистых образований [85, 157]. Особенно ярко процесс неоангиогенеза представлен при РА, который считается важным фактором прогрессирования ревматоидного синовита. Подчеркивая

патогенетическую важность этого процесса, некоторые авторы предлагают рассматривать РА в качестве «ангиогенной болезни» [155].

Ангиогенез регулируется сложным каскадом ангиогенных и ангиостатических факторов. Эти факторы могут быть отнесены к различным группам медиаторов системы иммунитета, а перечень и баланс этих факторов существенно разнится при ревматических заболеваниях. Так, при РА, системной склеродермии, СКВ, при полимиозитах, при системных васкулитах к ангиогенным факторам относят:

- ростовые факторы – фактор роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный ростовой фактор (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF). Эти факторы могут освобождаться в процессе дезорганизации соединительнотканного матрикса. К этой же группе относят также фактор роста тромбоцитов (PDGF), тромбоцит-активирующий фактор (PAF), эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста бетта (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста I. VEGF является ключевым регулятором ангиогенеза при воспалении. Он необходим для пролиферации и миграции эндотелиальных клеток. Также этот ростовой фактор стимулирует ангиогенез, индуцируя экспрессию циклооксигеназы 2. VEGF вырабатывается в ответ на стимуляцию цитокинами, такими как TNF α , TNF β и IL-1. VEGF высвобождается периваскулярными клетками и синовиальными фибробластами [80, 134];

- провоспалительные цитокины – IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-15, TNF α . Причем TNF α может регулировать неоангиогенез через систему ангиопоэтина 1 и 2. Другие ангиогенные цитокины включают в себя гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, онкостатин М, фактор ингибирующий миграцию макрофагов [17, 138];

- провоспалительные хемокины и их рецепторы – IL-8 (CXCL8), эпителиально-нейтрофильный активирующий протеин-78 (ENA-78, CXCL5), соединительнотканый активирующий протеин-III (СТАР-III, CXCL6), монокин-индуцированный IFN γ (MIG, CXCL9), моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1, CCL2), макрофагальный воспалительный протеин-1 α (MIP-1 α , CCL3), лимфотаксин (XCL1), RANTES и др. Известно, что хемокины ELR-CXC являются мощными ангиогенными факторами, способными стимулировать хемотаксис эндотелиоцитов, в то время как большинство не-ELR-CXC хемокинов являются сильными ангиостатическими факторами, которые ингибируют хемо-

таксис эндотелиоцитов, вызванный хемокинами ELR-CXC. Хемокины ELR-CXC связываются с рецепторами CXCR2 и CXCR1, в то время как хемокины не-ELR-CXC связываются с рецепторами CXCR3, CXCR4 и CXCR5. Таким образом, хемокины CXC действуют как ангиогенные или ангиостатические факторы в зависимости от наличия мотива ELR [150, 156]. Что же касается хемокиновых рецепторов, участвующих в процессах ангиогенеза, то при РА СКВ определена экспрессия хемокиновых рецепторов на клетках воспалительного инфильтрата группы CXCR1-5, а также группы CCR1-10. При СКВ установлена связь с рецептором CCR4, экспрессирующимся на CD4⁺ клетках. Хемокиновые ангиогенные рецепторы CXCR2 и CXCR4 экспрессируются на активированных эндотелиоцитах. Напротив, экспрессия хемокинового рецептора CXCR3 способствует ингибированию ангиогенеза [62, 112, 119];

- компоненты деградации экстрацеллюлярного соединительнотканного матрикса – коллагена I типа, фибронектина, гепарина, ламинина, протеолитических ферментов (MMP1-9), активаторов плазминогена [143];

- некоторые адгезионные молекулы – VCAM-1, эндотелиальные интегрины β 1, β 2, β 3, тромбоцитарные адгезионные молекулы PECAM, CD31, CD105. Эти молекулы адгезии экспрессируются на активированных эндотелиоцитах [153].

Не меньшее патогенетическое значение имеют ангиостатические факторы. К ним при РА, при системной склеродермии относят TGF- β , IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, IFN α , IFN γ , хемокины группы ELR-CXC [19].

Интересны в этом отношении взаимоотношения между такими ангиогенными факторами, как ангиопоэтины. Если ангиопоэтин 1 способствует неоангиогенезу, то ангиопоэтин 2, ингибируя активность ангиопоэтина 1, снижает интенсивность формирования новых сосудов в месте воспаления. А такие провоспалительные цитокины, как TNF α и IL-1, могут стимулировать выработку ангиогенных хемокинов и факторов роста, также они увеличивают экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах [108, 165].

Как видно, в процесс ангиогенеза вовлечено большое количество разнородных ангиогенных и ангиостатических факторов. Аутокринная и паракринная продукция и рецепция этих факторов всеми видами клеток воспалительного инфильтрата обеспечивает интенсивный ангиогенез в очаге продуктивного воспаления, что способ-

ствует распространению и прогрессированию процесса *in situ*. Баланс между этими факторами вносит свой вклад в направлении течения воспалительного процесса либо в сторону прогрессирования, либо в сторону стабилизации. Кроме этого, медикаментозные влияния на процесс ангиогенеза относят к числу наиболее перспективных лечебных мероприятий при лечении ИВРЗ.

Отметим важную роль в ангиогенезе Мф, находящихся в большом количестве в составе воспалительного инфильтрата. Эти клетки продуцируют ангиогенные хемокины CXCL8, CXCL5, CXCL1, CXCL7, CCL2, TNF, IL-15, IL-18, ангиогенные ростовые факторы – VEGF, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, тромбоцитарный фактор роста и некоторые металлопротеиназы (MMP1-9). Одновременно эти же клетки участвуют в ангиостатических эффектах, продуцируя CXCL10, CXCL9, IFN γ и тканевые ингибиторы металлопротеиназ [154].

Таким образом, формирование КВИ во многом зависит от растворимых факторов ангиогенеза. Эти факторы могут взаимодействовать друг с другом, что приводит к пролонгированию ангиогенеза, но также они могут стимулировать выработку ангиостатических факторов (отрицательная обратная связь).

Аутоантигены как триггеры иммуновоспалительных процессов при ревматических заболеваниях

При интерпретации патогенетической значимости КВИ ключевым моментом является идентификация возможных триггеров как системного, так и местного воспалительного процесса. Не исключено, что с указанными процессами связан первый этап индукция аутоиммунного ответа на полипептиды, кислые и нейтральные мукополисахариды и другие полисахаридно-протеиновые комплексы, которые могут формировать субмикроскопические структуры [13].

Триггерами деполимеризации основного вещества соединительной ткани могут быть, прежде всего, вирусные и бактериальные инфекции, интоксикации, гипоксия и др. Особое внимание уделяется инфекционным агентам, прежде всего в связи с наличием феномена перекрестной реактивности, или молекулярной мимикрии, АГ-детерминант инфекционных агентов (в частности стрептококковые АГ при РЛ) и ауто-АГ соединительной ткани. Кроме этого, инфекции могут повышать экспрессию костимуляторных молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на АПК, CD28 на Т-хелперах, CD40 на В-лимфоцитах, необходимых для презентации ауто-АГ и индукции аутоиммунного ответа. Вирусы, в частности

вирус Эпштейна–Барр, могут стать причиной поликлональной активации В-клеток с двояким эффектом. Во-первых, усилением АГ-презентирующей функции В-клеток и, во-вторых, трансформации клонов В-клеток в плазматические клетки – продуценты ауто-АГ.

Важной характеристикой аутоиммунных заболеваний является утрата толерантности с собственным ауто-АГ и индукция иммунного ответа против ауто-АГ, сопровождающегося альтерацией клеток и тканей организма. Подсчитано, что приблизительно из десятка тысяч потенциальных молекул-мишеней только около 300 могут вызвать деструктивный аутоиммунный ответ. Их отличительной чертой является широкое представительство во многих гистогенетически и функционально различных типах клеток и тканей, и конечно же, в рыхлой волокнистой неформированной соединительной ткани. Диапазон наиболее важных целевых молекул включает в себя: ДНК-белковые комплексы, РНК-белковые комплексы, фосфолипидные белковые комплексы, простые белковые антигены и углеводные антигены [129]. Подобные целевые молекулы обнаруживаются в клеточных ядрах, в цитоплазме, во внутриклеточных органеллах и на клеточной мембране. Неудивительно, что спектр ауто-АГ при ревматических заболеваниях, включающий десятки наименований, направлен, прежде всего, на ядерный материал, несущий генетическую информацию, и на аппарат белкового синтеза, т.е. на базисные биологические системы, обеспечивающие жизнедеятельность организма. Интересной и важной особенностью ауто-АГ при иммуновоспалительных системных заболеваниях является изменения их конформации и кластеризация, связанные с внутриклеточными структурами во время апоптоза [37]. Эти процессы влияют на возможность появления ауто-АГ в клетках воспалительного инфильтрата, в частности в нейтрофилах (например изменения в структуре эластазы, миелопероксидазы, гистонов) при СКВ [57].

Отличительной особенностью кандидатных ауто-АГ при ИВРЗ является наличие цитруллинированных белков (т.е. белков, содержащих в повышенном количестве аминокислоту цитруллин). Цитруллинированные белки являются продуктом посттрансляционной модификации и включать в себя АГ-детерминанты, индуцирующие аутоиммунный ответ. Эти белки (полипептиды) находятся в большом количестве в синовиальной жидкости, а также в находящихся в этой жидкости моноцитах и нейтрофилах [128].

«Цитруллинизация» также характерна, в частности, для клеток воспалительного инфильтрата при ревматоидном синовите. Предполагается, что при эрозивном воспалении синовиальной оболочки при РА «гиперцитруллинизации» КВИ сопровождается усилением цитолитической активности CD8⁺ лимфоцитов. Сенсибилизированные CD8⁺ лимфоциты *in situ* реализуют свой цитолитический потенциал по отношению к ауто-АГ клеток-мишеней синовиальной оболочки за счет перфоринового механизма и с участием системы комплемента. Показано, что наличие активированных цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов, экспрессирующих протеолитический фермент гранзим В (GrB), является одними из лучших предикторов эрозивного синовита при РА [44].

Таким образом, наличие повышенного количества цитруллина на клетках синовиальной оболочки может индуцировать иммуноопосредованные мембранолитические механизмы эрозивного синовита при РА.

Имеются данные, свидетельствующие о значительной роли указанной выше посттрансляционной модификации структуры и цитруллинизации ауто-АГ при РА. Речь идет о презентации ауто-АГ аллелями МНС I и II класса CD4⁺ и CD8⁺ клеткам-эффекторам ревматоидного синовита. Показана статистически значимая ассоциация аллелей HLA-DRB1 с РА. В частности, аминокислотные позиции 11, 13, 71 и 74 полипептидной цепи HLA-DRβ1, кодируемой аллелями SE, вносят наиболее значительный вклад в риск развития ревматоидного синовита [123]. Эти аминокислотные позиции обуславливают феномен перекрестной презентации (антигенной мимикрии). Полипептидная цепь HLA-DRβ1 является высокоцитруллинированной. Выработка ауто-АГ к ауто-АГ в составе полипептидного продукта аллеля HLA-DRβ1 является специфичной для РА [137]. Определен карман Р4 в АГ-связывающей щели белковой молекулы МНС II класса, кодируемой аллелем HLA-DRB1*04: 01, который конформационно наилучшим образом подходит к цитруллинированным антигенным детерминантам [135].

При РА цитруллинированные пептиды могут генерироваться в изобилии, особенно в случае описанных выше иммуноопосредованных мембранолитических механизмов эрозивного синовита при РА [128]. Презентация цитруллинированных антигенных детерминант в составе аллелей HLA-DR может являться ключевым молекулярно-генетическим событием при ин-

дукции аутоиммунного ответа при РА. Есть также свидетельства того, что посттрансляционные модификации конкретных аутоантигенов, могут быть осуществлены путем процессов фосфорилирования и ацетилирования [161].

Приблизительно у 2/3 пациентов с РА определяются ауто-АГ к цитруллинированным белкам [115].

Синовиальные В-клетки продуцируют ауто-АГ, и анализ репертуара В-клеточных рецепторов показывает, что В-клетки памяти, активированные в синовиальных агрегатах, могут дифференцироваться в плазматические клетки локально внутри ткани, даже в отсутствие герминативных центров (GC) в эктопических лимфоидных структурах [71, 100].

Важные данные касаются способности мембранных и цитоплазматических паттерн-распознающих рецепторов клеток врожденного иммунитета – TLR-, NOD- и RIG-рецепторов взаимодействовать с ауто-АГ. Показано, что активация В-лимфоцитов с последующей трансформацией в плазматические клетки, продуцентов ауто-АГ, может быть усилена ауто-АГ, которые связываются с рецептором В-лимфоцитов (BCR) и эндосомными TLR7 и TLR9 [93, 94].

Есть данные о том, что дефицит TLR9 блокирует индукцию ауто-АГ против ДНК на мышинной модели СКВ. Дефицит TLR7 также предотвращает образование ауто-АГ против рибонуклеопротеинов и уменьшает тяжесть течения СКВ [39].

Таким образом, способность к связыванию и активации эндосомных TLR на В-лимфоцитах является важным фактором, определяющим иммуногенность ДНК- и РНК-содержащих ауто-АГ.

Указанная выше способность целевых ауто-АГ взаимодействовать с паттерн-распознающими рецепторами клеток врожденного иммунитета (TLR, NOD и RIG), фагоцитарная активность Мф и ДК по отношению к продуктам деструкции основного вещества соединительной ткани обеспечивает протеолитическую презентацию ауто-АГ Th1 CD4⁺ лимфоцитам в составе аллелей МНС II класса и CD8⁺ лимфоцитам в составе аллелей МНС I класса, находящихся в КВИ. Протеолиз, катализируемый каспазами, катепсинами и гранзимом В (GrB), влияет на связывание аллелей МНС I и II класса с конкретными ауто-АГ в процессе антигенной презентации, что показано при СКВ, миозите и при РА [44].

В экспрессии ауто-АГ при ИВРЗ большое значение придается активности матриксных металлопротеиназ (ММР). ММР представляют собой группу из более чем 20 цинк-содержащих протеи-

наз, взаимодействующих с компонентами основного вещества соединительной ткани и базальных мембран, в число которых входят коллагеназа и эластаза. Они являются активными участниками ремоделирования волокнистой соединительной ткани и приобретения ею ауто-АГ свойств. ММП ответственны за расщепление компонентов экстрацеллюлярного матрикса, потерю протеогликанов, что имеет место, в частности, при суставной деструкции при РА [109]. Протеолитические эффекты этих ферментов сопровождаются деградацией внеклеточного матрикса соединительной ткани и прежде всего коллагенового каркаса, преимущественно коллагена III типа. Эти процессы сопровождаются появлением в очаге воспаления фрагментов коллагена, включающих три аминокислоты — пролин-глицин-пролин (PGP). PGP-фрагменты обладают выраженной хемотактической активностью по отношению к клеткам макрофагально-моноцитарного ряда и нейтрофилов. Накапливаясь в больших количествах в соединительнотканном матриксе, коллагеновые PGP-фрагменты оказывают выраженный провоспалительный эффект. Кроме этого, подобные и другие фрагменты коллаген-эластического каркаса, появляющиеся в результате протеолитического действия всех 9 видов ММП (напомним, что коллагеназа и эластаза относятся к группе ММП) активно фагоцитируются клетками макрофагально-моноцитарного ряда *in situ* с последующей презентацией CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитам в качестве ауто-АГ и индукцией аутоиммунного ответа [27, 86, 90].

В очаге ХПВ существенно усиливается активность ММП-8 и ММП-9. В зависимости от компонента основного вещества соединительной ткани, базальных мембран и синовиальной оболочки суставов, с которым они взаимодействуют, ММП разделяют на коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13), желатиназы А и В (ММП-2, ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-11), матрилизины (ММП-7, ММП-26). Активность ММП-1, ММП-3, ММП-9, ММП-8, ММП-13 индуцируется IL-1 β , TNF α и тканевой гипоксией. Некоторые ММП (ММП-1, ММП-13) продуцируются фибробластами и эндотелиоцитами, принимающими участие в процессах ангиогенеза, в частности при РА [33, 118].

Значительная роль в презентации ауто-АГ принадлежит посттрансляционной модификации структуры ауто-АГ. Наличие конкретных аллелей МНС I и II класса на АГ-презентирующих клетках КВИ обуславливает статистически значимые ассоциации ревматических заболеваний

с аллельными вариантами МНС, определяющих генетическую предрасположенность к ИВРЗ. Эти процессы обеспечивают синхронизированную активацию механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, как *in situ*, так и при системных проявлениях.

Необходимо отметить, что специфичность TLR-, NOD- и RIG -рецепторов на АГ-презентирующих клетках в составе КВИ обеспечивает взаимодействие также и с нуклеиновыми кислотами бактерий и вирусов и биохимическими производными их ДНК и РНК, являющихся одними из основных кандидатов на роль триггеров иммунновоспалительного процесса при ревматических заболеваниях и формирования КВИ. В частности, речь идет о вирусах краснухи, японского энцефалита, простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр [60, 111].

В схемах иммунопатогенеза ревматических заболеваний большое внимание уделяется феномену антигенной перекрестной (кросс) презентации. Речь идет о фагоцитозе и о внутриклеточном ограниченном протеолизе продуктов дезорганизации рыхлой волокнистой соединительной ткани клетками макрофагально-моноцитарного ряда, дендритными клетками различного гистогенеза, клетками Лангерганса. Процессинг пептидов коллагенового каркаса, продуктов деполимеризации основного вещества, некробиотически измененных клеток, вирусных и бактериальных инфекционных агентов в очаге воспаления и последующая презентация в составе молекул МНС I класса активированным CD8⁺Т-лимфоцитам является важным аспектом перекрестной презентации. Активность коллагеназ, эластаз и других металлопротеиназ (ММП), вызывающих разволокнение и деструкцию коллагеновых и эластических волокон, — хорошо документированный факт. На этом этапе формируются перекрест АГ-детерминант рыхлой волокнистой соединительной ткани с измененными ауто-АГ и АГ флогогенных агентов. Некоторые аспекты молекулярных процессов АГ перекреста изучены. В частности, показано, что процессинг упомянутых выше пептидов и внеклеточных белков, доставляемых в эндосомы и фагосомы, происходит за счет цитозольной транслокации эндосомальных антигенов и связывания с протеосомальным комплексом вне эндоплазматического ретикулама (ER), где реализуется классический путь презентации пептидов в комплексе с МНС I класса TCR CD8⁺ клеток [26].

В процессе перекрестной презентации могут участвовать внутриклеточные белки теплового

шока, такие как HSP70 и HSP90. Известно, что клетки, подвергающиеся некробиотическим изменениям, экспрессируют повышенные уровни HSP и являются мишенью для фагоцитирующих клеток. HSP относятся к системе эндогенных сигналов опасности — аларминам (DAMP) и они экспрессируются при некротическом повреждении клеток и клеточном стрессе. Внутриклеточные HSP, такие как HSP70 и HSP90, могут участвовать в цитозольной транслокации эндосомальных антигенов или связываться с протеасомой, позиционируя их для приема пептидов по мере их образования. Распознавание макрофагами ассоциированных с мембраной некротических и некробиотических клеток молекул HSP70 и HSP90 с помощью лектиноподобного окисленного рецептора LDL 1 способствует перекрестному представлению клеточных антигенов [110, 174].

Эффективная перекрестная презентация осуществляется *in vivo* с помощью CD24⁺ дендритных клеток, экспрессирующих костимуляторные молекулы, необходимые для активации CD8⁺ клеток. Экспрессия костимуляторных молекул является результатом активации внутриклеточных сигнальных путей после взаимодействия TLR4- и TLR9-рецепторов с лигандами упомянутых выше продуктов дезорганизации основного вещества соединительной ткани и коллагенового каркаса. Не исключается участие инфекционных, в частности вирусных агентов. ДК привлекаются в очаг воспаления хемокинами CCL3 и CCL4 [127]. Клетки Лангерганса, единственного типа ДК в эпидермисе кожи, также участвуют в АГ перекресте посредством рецепторов XCR1 и CLEC9A [20, 139, 163].

Как отмечалось выше, аутоиммунный ответ при ИВРС может быть обусловлен, в том числе, и перекрестной реактивностью (кросс-реактивностью) АГ-детерминант инфекционных агентов и соединительной ткани. При этом модель молекулярной мимикрии, в которой инфекции (бактерии, вирусы) выступают в качестве кандидатных триггеров, является наиболее обоснованной как с клинической точки зрения, так и подтвержденной многочисленными экспериментальными данными [15, 72]. Известно, что вирусная инфекция, взаимодействуя с TLR рецепторами, экспрессирующихся на плазматитоидных ДК в составе КВИ, является мощным стимулом активации последних и продукции ими провоспалительных цитокинов — IFN I типа, TNF α , TNF β IL- β и др., мобилизации CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитов и других клеток воспалитель-

ного инфильтрата. Подобный механизм изучен в отношении вирусов Эпштейна–Барр, кори, парвовируса B19 при РА, СКВ, синдроме Шегрена, дерматомиозита [117, 147].

Ассоциации с МНС I и II класса при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях

Маркерами активации клеток макрофагально-моноцитарного ряда, дендритных клеток различного гистогенеза, а также эндотелиоцитов в составе КВИ является экспрессия аллелей МНС II класса — HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ. Иммунологический смысл этой активации заключается в том, что клетки указанного гистогенеза могут участвовать в межклеточных контактах и выполнять функции АПК *in situ*. Известно, что аллельные варианты МНС-II класса экспрессируются на синовиоцитах суставов при РА, на клетках тубулярного эпителия почек при СКВ и подобная эктопическая экспрессия аллелей МНС II класса свидетельствует о разгаре аутоиммунных процессов. Как неоднократно указывалось, клеточный состав КВИ, его организация вплоть до формирования фолликулоподобных лимфоидных структур, васкуляризация локуса воспаления, продукция и рецепция цито- хемокинов создают условия для индукции иммунного (аутоиммунного) ответа *in situ*, в том числе и за счет феномена перекрестной презентации. Если говорить с общепатологических позиций, то количественный и качественный состав КВИ, наличие фолликулоподобных лимфоидных структур, наличие ГЗТ-гранулем, интенсивная васкуляризация локуса воспаления при ревматических заболеваниях отвечают необходимым условиям индукции иммунного ответа на любой антигенный триггер *in situ*. В принципе аналогичные условия создаются в лимфоидных органах при индукции АГ-специфического иммунного ответа. Таким образом реализуется общепатологический принцип по И.В. Давыдовскому «иммуногенез через болезнь» [4].

Результаты многочисленных работ по ассоциациям аллелей и гаплотипов МНС-II класса, а также МНС-I класса, с ИВРЗ позволяют обосновать возможность индукции иммунного ответа в месте локализации КВИ на эндогенные АГ детерминанты в составе тех аллелей МНС-II класса, с которыми определена статистически значимая ассоциация при популяционно-иммуногенетических исследованиях. Так, показана статистически значимая ассоциация аллелей локуса HLA-DRB1 с РА. Генотип этого локуса HLA-DRB1*0401/*0404 при РА ассоциирован с повышенным риском заболевания, ранним на-

чалом, серопозитивностью, выраженным поражением суставов и наличием ревматоидных узелков. Молекулярная основа подобной ассоциации обусловлена тем, что последовательность пяти аминокислот в позиции 70-74 β-цепи HLA-DR формирует щель, связывающую в том числе и ауто-АГ синовиальной оболочки. В результате Мф и ДК, на которых экспрессируется указанный генотип, осуществляют АГ-презентирующую функцию с последующим аутоиммунным ответом на собственные АГ-детерминанты синовиоцитов [58, 142].

С подобных позиций можно обосновать ассоциацию аллеля HLA-DRB1*0405 с РА в азиатской популяции и аллеля HLA-DRB1*1402 у коренных американцев. Интересно, что генотип HLA-DRB1*13:01 в европейской популяции ассоциирован с устойчивостью к действию анти-цитруллиновых ауто-АТ, имеющих большое значение в индукции аутоиммунного ответа при РА, о чем говорилось выше [164].

У больных РА с наличием сывороточного ревматоидного фактора и прогрессирующей деструкцией суставного хряща определяется, по литературным данным, статистически значимая ассоциация с аллелем HLA-DRB1*0401, в то время как ассоциации с аллелями HLA-DRB1*0404 и B1*0101 определяются у серонегативных больных РА с более легким течением болезни. Аллели МНС II класса, такие как HLA-DR3 (DRB1*0301) and HLA-DR2 (DRB1*1501) статистически значимо ассоциированы с СКВ у лиц европеоидной популяции. В других исследованиях на европейской популяции с СКВ определены ассоциации гаплотипов МНС II класса, таких как DRB1*1501/DQB1*0602, DRB1*0301/DQB1*0201 и DRB1*0801/DQB1*0402. При системной склерозе (СС) статистически значимые ассоциации определены с аллелями МНС II класса – HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*11 и аллелями МНС I класса – HLA-A*30 и HLA-A*32. При синдроме Шегрена ассоциации определяются с аллелями МНС II класса – HLA-DRB1*15:01 и HLA-DRB1*03:01, а также с аллелями МНС I класса HLA-B*008, HLA-A*024.

Представленные некоторые результаты по популяционно-иммуногенетическим исследованиям иллюстрируют участие АПК в составе КВИ, экспрессирующих конкретную комбинацию аллелей МНС I и II классов, при ИВРЗ. Указанные аллельные варианты МНС, в соответствии с особенностями молекулярной организации (аминокислотная последовательность, вторичная структура полипептидной цепи, сте-

реохимическая организация), комплементарны процессированным продуктам дезорганизации соединительной ткани, что позволяет Мф и ДК презентировать ауто-АГ в составе аллелей МНС I и II класса CD4⁺ и CD8⁺ клеткам с последующей индукцией аутоиммунного ответа. Подобный подход определяет молекулярно-клеточную основу при интерпретации феномена наследственной предрасположенности при ревматических заболеваниях в рамках модели МНС-рестрикции [55].

Заключение

Формирование КВИ – ключевое патогенетическое звено ИВРЗ. КВИ является динамичной структурой, отражающей этапность, рецидивирующее течение и исход ИВРЗ. В процессе хронического воспаления КВИ приобретает разные морфологически идентифицируемые формы. Организованными формами КВИ при ИВРЗ являются фолликулоподобные структуры (лимфоидный неогенез), ГЗТ-гранулемы, неорганизованными формами – диффузный клеточный воспалительный инфильтрат.

Фолликулоподобные структуры и ГЗТ-гранулемы имеют морфо-функциональное сходство с периферическими органами иммунной системы – лимфатическими узлами, пейеровыми бляшками, селезенкой, что создает возможность индукции иммунного ответа на ауто-АГ в очаге воспаления (*locus morbi*).

Та или иная форма КВИ является отражением конкретного этапа иммуновоспалительного процесса. Плацдармом формирования КВИ при ревматических заболеваниях является рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань. Состояние реактивности этой ткани и гистогенетически близких структур, состав активированных клеток воспалительного инфильтрата, состояние межклеточного матрикса формируют микроокружение, благоприятствующее для индукции АГ-специфического иммунного ответа на ауто-АГ *in situ*. Активация клеток макрофагально-моноцитарного ряда, дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, тесный межклеточный контакт между ними создают условия для АГ-презентации, формирования иммунологического синапса (аллели МНС II класса – TCR-CD4⁺ или аллели МНС I класса – TCR-CD8⁺), экспрессии костимуляторных молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на АПК, CD28 на Т-хелперах, CD40 на В-лимфоцитах и генерации ауто-АТ или сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Разволокнение коллагенового и эластического каркаса, дезор-

ганизация основного вещества соединительной ткани, усиление фагоцитарной активности в отношении образовавшегося тканевого детрита, а также в отношении некротически и некробиотически измененных клеток, обуславливают цитоплазматический ограниченный протеолиз фагоцитированного материала и презентацию процессированных продуктов в составе аллелей МНС I и II классов CD4⁺ и CD8⁺ лимфоцитам. Фактором усиления ауто-АГ свойств клеточного и тканевого детрита является гиперцитрулинизация полипептидов, усиливающих цитолитический потенциал CD8⁺ лимфоцитов.

Функцию презентации антигенного материала выполняют находящиеся в избытке в составе КВИ Мф, ДК, а также В-лимфоциты, экспрессирующие молекулы МНС I и II класса, а также костимулирующие молекулы. Избыток всего спектра провоспалительных хемо- и цитокинов, продуцируемых в том числе и самими клетками воспалительного инфильтрата, вносит дополнительный вклад в усиление фагоцитарной активности Мф и ДК, экспрессии костимуляторных молекул на АПК, экспрессии TLR-рецепторов, увеличение васкуляризации и эндотелиальной реакции на воспаление, усиление адгезионных межклеточных взаимодействий. Плазматизация лимфоидной ткани, столь свойственная ИВРЗ, является отражением активности В-лимфоцитов как в качестве АПК, так и в качестве клеток-предшественников плазматических клеток — продуцентов ауто-АТ. Этот этап можно рассматривать как момент запуска клеточного и гуморального иммунного ответа на ауто-АГ. Отметим, что во всех описанных процессах четко определяются и процессы пролиферации клеток макрофагально-моноцитарного ряда и лимфоидных клеток.

Тесная взаимосвязь и взаимозависимость между врожденным и адаптивным иммунитетом при ИВРЗ — хорошо документированный факт. В роли кандидатных триггеров ИВРЗ выступают широко распространенные вирусы, а также ряд факторов риска, известных для группы мультифакториальных заболеваний. Особое место в ряду факторов риска отводится иммуногенетическим факторам, а именно ассоцииро-

ванным с конкретными ревматическими заболеваниями аллелей МНС I и II класса. Эти факты вполне объяснимы, поскольку индивидуальное носительство определенных аллелей МНС I и II класса, их конформационное состояние, стереохимическая комплементарность ауто-антигенов АГ-связывающим щелям аллелей МНС I и II класса детерминирует индукцию клеточного или гуморального иммунного ответа на ауто-АГ хозяина. Комбинаторика аллелей МНС также в определенной степени определяет ответ и на медикаментозную терапию.

В ответе на ауто-АГ задействованы все известные на сегодняшний день механизмы врожденного и адаптивного иммунитета. При интерпретации иммунопатогенеза ревматических заболеваний и формирования КВИ применяются все модели и схемы из области фундаментальной иммунологии. Прежде всего, это модель МНС-рестрикции, модель молекулярной мимикрии, или перекрестной (кросс) АГ-презентации, модель срыва центральной или периферической толерантности к ауто-АГ, модель кандидатных «триггеров» аутоиммунных и аутовоспалительных процессов, модель ассоциаций аллелей МНС I и II классов с конкретными, нозологически уникальными, ревматическими заболеваниями. Обоснованность подобного подхода подтверждается разработкой на этой платформе многочисленных генно-инженерных иммуноотропных противовоспалительных препаратов, обладающих статистически значимыми лечебными эффектами.

Патогенетическое значение КВИ не исчерпывается интерпретацией клеточно-молекулярных процессов, лежащих в основе формирования КВИ. Понимание общепатологических и иммунологических закономерностей ХПВ является основой нозологической классификации ИВРЗ. В ревматологии известны многие перекрестные синдромы, имеющие «размытые» диагностические критерии. Актуальность дальнейшего изучения всех аспектов ХВП при ИВРЗ очевидна, не менее очевидна и востребованность подобных знаний в сфере практической медицины.

Список литературы / References

1. Адо А.А. Патифизиология фагоцитов (краткий очерк истории и современного состояния учения о фагоцитозе). М.: Медгиз, 1961. 295 с. [Ado A.A. Phatophysiology of phagocytes (a brief outline of the history and modern state of the doctrine of phagocytosis). Moscow: Medgiz, 1961. 295 p.]
2. Богомолец А.А. Избранные труды в трех томах. Киев: Издательство Академии наук УССР, 1957. Т. 2. С. 312-323. [Bogomolets A.A. Selected works in three volumes. Publishing house of the Academy of Sciences of the USSR]. Kiev: Publishing House of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, 1957, Vol. 2, pp. 312-323.

3. Воспаление. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Струкова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. С. 219. [Inflammation. A guide for doctors. Ed. V.V. Strukov, V.S. Paukov]. Moscow: Medicine, 1995. p. 219.
4. Давыдовский И.В. Общая патология человека. М.: Медицина, 1969. С. 425, 317. [Davidovskiy I.V. General pathology of a human]. Moscow: Medicine, 1969, pp. 425, 317.
5. Кумар А., Аббас А.К., Фаусто А. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. М.: Логосфера, 2016. Т. 2, 3. [Kumar V., Abbas A.K., Fausto N. Robbins and cotran pathologic basis of disease]. Moscow: Logosphere, 2016, Vol. 2, 3.
6. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. С. 24. [Mayanskiy D.N. Chronic inflammation]. Moscow: Medicine, 1991, p. 24.
7. Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления. М.: АН СССР, 1954. 267 с. [Mechnikov I.I. Lectures on the comparative pathology of inflammation]. Moscow: USSR Academy of Sciences, 1954. 267 p.
8. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные // Научно-практическая ревматология, 2019. Т. 57, № 4. С. 452-461. [Nasonov E.L., Avdeeva A.S. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2019, Vol. 57, no. 4, pp. 452-461. (In Russ.)]
9. Раденска-Лоповок С.Г. Иммуноморфологическая характеристика синовиальной оболочки при ревматических заболеваниях // Архив патологии, 2016. № 4. С. 64-68. [Radenska-Lopovok S.G. Immunomorphological characteristics of the synovial membrane in rheumatic diseases. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology*, 2016, no. 4, pp. 64-68. (In Russ.)]
10. Саидов М.З., Насонова В.А., Османов А.О., Мамаев И.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Иммунофенотипирование клеток воспалительного инфильтрата при ревматоидных синовитах // Иммунология, 2002. Т. 23, № 1. С. 18-22. [Saidov M.Z., Nasonova V.A., Osmanov A.O., Mamaev I.A., Radenska-Lopovok S.G., Nasonov E.L. Immunophenotyping of inflammatory infiltrate cells with rheumatoid synovitis. *Immunologiya = Immunologyia*, 2002, Vol. 23, no. 1, pp. 18-22. (In Russ.)]
11. Саидов М.З., Насонова В.А., Османов А.О., Мамаев И.А., Раденска-Лоповок С.Г., Насонов Е.Л. Иммуногистохимическое изучение клеток воспалительного инфильтрата при дерматомиозите // Иммунология, 2002. Т. 23, № 3. С. 147-152. [Saidov M.Z., Nasonova V.A., Osmanov A.O., Mamaev I.A., Radenska-Lopovok S.G., Nasonov E.L. Immunohistochemical study of inflammatory infiltrate cells in dermatomyositis. *Immunologiya = Immunologyia*, 2002, Vol. 23, no. 3, pp. 147-152. (In Russ.)]
12. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М., Медицина, 1981. 312 с. [Sеров V.V., Shechter A.B. Connecting tissue]. Moscow: Medicine, 1981. 312 p.
13. Струков А.И., Бегларян А.Г. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М.: Медгиз, 1963. 323 с. [Strukov A.I., Beglarian A.G. Pathological anatomy and pathogenesis of collagen diseases]. Moscow: Medgiz, 1963. 323 p.
14. Эйнгрон А.Г. Патологическая анатомия и патологическая физиология. М.: Медицина, 1983. 304 с. [Eingron A.G. Pathological anatomy and pathological physiology]. Moscow: Medicine, 1983. 304 p.
15. Alam J., Yong C.K., Choi Y. Potential role of bacterial infection in autoimmune diseases: a new aspect of molecular mimicry. *Immune Netw.*, 2014, Vol. 14, no. 1, pp. 7-13.
16. Alsina L., Israelsson E., Altman M.C., Dang K.K., Ghandil P., Chaussabel D. A narrow repertoire of transcriptional modules responsive to pyogenic bacteria is impaired in patients carrying loss-of-function mutations in MYD88 or IRAK4. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 12, pp. 1134-1142.
17. Angiolillo A.L., Kanegane H., Sgadari C., Reaman G.H., Tosato G. Interleukin-15 promotes angiogenesis *in vivo*. *Biochem. Biophys. Res. Commu.*, 1997, Vol. 233, no. 1, pp. 231-237.
18. Arai M., Ikawa Y., Chujo S., Hamaguchi Y., Ishida W., Hasegawa M., Mukaida N., Fujimoto M., Takehara K. Chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 regulate skin fibrosis in the mouse model of cytokine-induced systemic sclerosis. *J. Dermatol. Sci.*, 2013, Vol. 69, no. 3, pp. 250-258.
19. Auerbach W., Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. *Pharmac. Ther.*, 1994, Vol. 63, no. 3, pp. 265-311.
20. Bachem A., Hartung E., Guttler S., Mora A., Zhou X., Hegemann A., Plantinga M., Mazzini E., Stoitzner P., Gurka S., Henn V., Mages H.W., Kroczeck A. Expression of XCR1 characterizes the Batf3-dependent lineage of dendritic cells capable of antigen cross-presentation. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 214. doi: 10.3389/fimmu.2012.00214.
21. Banchereau J., Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*, 2006, Vol. 25, no. 3, pp. 383-392.
22. Banchereau R., Cepika A.M., Banchereau J., Pascual V. Understanding human autoimmunity and autoinflammation through transcriptomics. *Annu. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 35, pp. 337-370.

23. Barkauskaite V., Ek M., Popovic K., Harris H.E., Wahren-Herlenius M., Nyberg F. Translocation of the novel cytokine HMGB1 to the cytoplasm and extracellular space coincides with the peak of clinical activity in experimentally UV-induced lesions of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*, 2007, Vol. 16, no. 10, pp. 794-802.
24. Baumann I., Kolowos W., Voll R.E., Manger B., Gaipf U., Neuhuber W.L. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2002, Vol. 46, no. 1, pp. 191-201.
25. Blanco P., Palucka A.K., Gill M., Pascual V., Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science*, 2001, Vol. 294, pp. 1540-1543.
26. Blander J.M. Regulation of the cell biology of antigen cross-presentation. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 36, pp. 717-753.
27. Blissett A.R., Garbellini D., Calomeni E.P., Mihai C., Elton T.S., Agarwal G. Regulation of collagen fibrillogenesis by cell-surface expression of kinase dead DDR2. *J. Mol. Biol.*, 2009, Vol. 385, 902-911.
28. Blokland S.L.M., Hillen M.R., Kruize A.A., Meller S., Homey B., Smithson G.M., Radstake T.R.D.J., van Roon J. Increased CCL25 and T helper cells expressing CCR9 in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome: potential new axis in lymphoid neogenesis. *Arthr. Rheumatol.*, 2017, Vol. 69, no. 10, pp. 2038-2051.
29. Braga T.T., Agudelo J.S., Camara N.O. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. *Front Immunol.*, 2015, Vol. 6, 602. doi: 10.3389/fimmu.2015.00602.
30. Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E., Ellwart J., Sallusto F., Lipp M. Follicular B helper T cells express CXCR chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 11, pp. 1545-1552.
31. Bresnahan B., Pontifex E., Thurlings R.M., Vinkenoog M., Gabalawy H., Fearon U., Fitzgerald O., Gerlag D.M., Rooney T., van de Sande M.G., Veale D., Vos K., Tak P.-P. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. *J. Rheumatol.*, 2009, Vol. 36, no. 8, pp. 1800-1802.
32. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303, pp. 1532-1535.
33. Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.*, 2006, Vol. 11, no. 1, pp. 529-543.
34. Canna S.W., de Jesus A.A., Gouni S., Brooks S.R., Marrero B., Liu Y., DiMattia M.A., Zaal K.J.M., Montealegre Sanchez G.A., Kim H., Chapelle D., Plass N., Huang Y., Villarino A.V., Biancotto A., Fleisher T.A., Duncan J.A., O'Shea J.J., Benseler S., Grom A., Deng Z., Laxer R.M., Golbdach-Mansky R. An activating NLR4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat. Genet.*, 2014, Vol. 46, no. 10, pp. 1140-1146.
35. Carmona-Rivera C., Zhao W., Yalavarthi S., Kaplan M.J. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann. Rheum. Dis.*, 2015, Vol. 74, no. 7, pp. 1417-1424.
36. Carulli M. T., Ong V.H., Ponticos M., Shiwen X., Abraham D.J., Black C.V., Denton C.P. Chemokine receptor CCR2 expression by systemic sclerosis fibroblasts: evidence for autocrine regulation of myofibroblast differentiation. *Arthritis Rheum.*, 2005, Vol. 52, no. 12, pp. 3772-3782.
37. Casciola-Rosen L.A., Anhalt G., Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J. Exp. Med.*, 1994, Vol. 179, no. 4, pp. 1317-1330.
38. Chang A., Henderson S.G., Brandt D., Liu N., Guttikonda R., Hsieh C., Kaverina N., Utset T.O., Meehan S.M., Quigg R.J., Meffre E., Clark R. *In situ* B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 3, pp. 1849-1860.
39. Christensen S.R., Shupe J., Nickerson K., Kashgarian M., Flavell R.A., Shlomchik M.J. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity*, 2006, Vol. 25, no. 3, pp. 417-428.
40. Crawford Y., Kasman I., Yu L., Zhong C., Wu X., Modrusan Z., Kaminker J., Ferrara N. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell*, 2009, Vol. 15, no. 1, pp. 21-34.
41. Crosby J.R., Tappan K.A., Seifert R.A., Bowen-Pope D.F. Chimera analysis reveals that fibroblasts and endothelial cells require platelet-derived growth factor receptor-beta expression for participation in reactive connective tissue formation in adults but not during development. *Am. J. Pathol.*, 1999, Vol. 154, pp. 131-1321.
42. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 29, pp. 621-663.
43. Crow Y.J. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2011, Vol. 1238, no. 1, pp. 91-98.
44. Darrah E., Rosen A. Granzyme B cleavage of autoantigens in autoimmunity. *Cell Death Differ.*, 2010, Vol. 17, no. 4, pp. 624-632.

45. De Paepe B., Creus K.K., De Bleecker J.L. Chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Front. Biosci.*, 2008, Vol. 13, pp. 2548-2577.
46. De Paepe B., Creus K. K., De Bleecker J. L. Role of cytokines and chemokines in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2009, Vol. 21, no. 6, pp. 610-616.
47. Decker P., Kotter I., Klein R., Berner B., Rammensee H.G. Monocyte-derived dendritic cells over-express CD86 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2006, Vol. 45, no. 9, pp. 1087-1095.
48. Dennis G. Jr., Holweg C.T., Kummerfeld S.K., Choy D.F., Setiadi A.F., Hackney J.A., Haverty P.M., Gilbert H., Lin W.Y., Diehl L., Fischer S., Song A., Musselman D., Klearman M., Gabay C., Kavanaugh A., Endres J., Fox D.A., Martin F., Townsend M. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics. *Arthr. Res. Ther.*, 2014, Vol. 16, no. 2, R90. doi: 10.1186/ar4555.
49. Dieguez-Gonzalez R., Calaza M., Perez-Pampin E. Association of interferon regulatory factor 5 haplotypes, similar to that found in systemic lupus erythematosus, in a large subgroup of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2008, Vol. 58, no. 5, pp. 1264-1274.
50. Doster R.S., Rogers L.M., Gaddy J.A., Aronoff D.M. Macrophage Extracellular Traps: A Scoping Review. *J. Innate Immun.*, 2017, Vol. 10, no. 1, pp. 3-13.
51. Ek M., Popovic K., Harris H.E., Naucner C.S., Wahren-Herlenius M. Increased extracellular levels of the novel proinflammatory cytokine high mobility group box chromosomal protein 1 in minor salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 2006, Vol. 54, no. 7, pp. 2289-2294.
52. Eming S.A., Wynn T.A., Martin P. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration. *Science*, 2017, Vol. 356, pp. 1026-1030.
53. Fang C., Luo T., Lin, L. The correlational research among serum CXCL13 levels, circulating plasmablasts and memory B cells in patients with systemic lupus erythematosus: a STROBE-compliant article. *Medicine*, 2017, Vol. 96, no. 48, e8675. doi: 10.1097/MD.00000000000008675.
54. Feng D., Sangster-Guity N., Stone R., Korczeniewska J., Mancl M.E., Fitzgerald-Bocarsly P., Barnes B.J. Differential requirement of histone acetylase and deacetylase activities for IRF5-mediated proinflammatory cytokine expression. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 185, no. 10, pp. 6003-6012.
55. Fernando M.A., Stevens C.R., Walsh E.C., Jager F., Goyette P., Plenge R., Vyse T., Rioux J. Defining the role of the mhc in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet.*, Vol. 4, no. 4, e1000024. doi:10.1371/journal.pgen.1000024.
56. Firestein G.S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum.*, 1996, Vol. 39, no. 11, pp. 1781-1790.
57. Garcia-Romo G.S., Caielli S., Vega B., Connolly J., Allantaz F., Xu Z., Punaro M., Baisch J., Guiducci C., Coffman R.L., Barrat F.J., Banchereau J., Pascual V. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci. Transl. Med.*, 2011, Vol. 3, Iss. 73, 73ra20. doi: 10.1126/scitranslmed.3001201.
58. Gregersen P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1987, Vol. 30, no. 11, pp. 1205-1213.
59. Griffith J.W., Sokol C.L., Luster A.D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 659-702.
60. Gross H., Hennard C., Masouris I., Cassel C., Barth S. Binding of the heterogeneous ribonucleoprotein K (hnRNP K) to the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 (EBNA2) enhances viral LMP2A expression. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 8, e42106. doi: 10.1371/journal.pone.0042106.
61. Gupta A.K., Joshi M.B., Philippova M., Erne P., Hasler P., Hahn S., Resink T.J. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Lett.*, 2010, Vol. 584, pp. 3193-3197.
62. Hase K., Tani K., Shimizu T., Ohmoto Y., Matsushima K., Sone S. Increased CCR4 expression in active systemic Lupus erythematosus. *J. Leukocyte Biol.*, 2001, Vol. 70, no. 5, pp. 749-755.
63. Helming L., Gordon S. Molecular mediators of macrophage fusion. *Trends Cell Biol.*, 2009, Vol. 19, no. 5, pp. 514-522.
64. Hernandez-Molina G., Michel-Peregrina M., Hernandez-Ramirez D.F., Sanchez-Guerrero J., Llorente L. Chemokine saliva levels in patients with primary Sjogren's syndrome, associated Sjogren's syndrome, pre-clinical Sjogren's syndrome and systemic autoimmune diseases. *Rheumatology*, 2011, Vol. 50, no. 7, pp. 1288-1292.
65. Herrmann M., Voll R.E., Zoller O.M., Hagenhofer M., Ponner B.B., Kalden J.R. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1998, Vol. 41, no. 7, pp. 1241-1250.
66. Higashi-Kuwata N., Makino T., Inoue Y., Takeya M., Ihn H. Alternatively activated macrophages (M2 macrophages) in the skin of patient with localized scleroderma. *Exp. Dermatol.*, 2009, Vol. 18, no. 8, pp. 727-729.
67. Higgs B.W., Liu Z., White B., Zhu W., White W., Morehouse C., Brohawn P., Kiener P.A., Richman L., Fiorentino D., Greenberg S.A., Jallal B., Yao Y. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid

arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol. 70, no. 11, pp. 2029-2036.

68. Hjelmström P. Lymphoid neogenesis – *de novo* formation of lymphoid tissue in chronic inflammation through expression of homing chemokines. *J. Leuk. Biol.*, 2001, Vol. 69, pp. 331-339.

69. Hjelmström P., Fjell J., Nakagawa T., Sacca R., Cuff C.A., Ruddle N.H. Lymphoid tissue homing chemokines are expressed in chronic inflammation. *Am. J. Pathol.*, 2000, Vol. 156, no. 4, pp. 1133-1138.

70. Horikawa S., Ishii Y., Hamashima T., Yamamoto S., Mori H., Fujimori T., Shen J., Inoue R., Nishizono H., Itoh H., Majima M., Abraham D., Miyawaki T., Sasahara M. PDGFR α plays a crucial role in connective tissue remodeling. *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 17948. doi: 10.1038/srep17948.

71. Humby F., Bombardieri M., Manzo A., Kelly S., Blades M.C., Kirkham B. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.*, 2009, Vol. 6, e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0060001.

72. Jara L.J., Medina G., Saavedra M.A. Autoimmune manifestations of infections. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2018, Vol. 30, no. 46, pp. 373-379.

73. Jego G., Palucka A.K., Blanck J.P., Chalouni C., Pascual V., Banchereau J. Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity*, 2003, Vol. 19, no. 2, pp. 225-234.

74. Jenkins M.K., Khoruts A., Ingulli E., Mueller D.L., McSorley S.J., Reinhardt R., Itano A., Pape A. *In vivo* activation of antigen-specific CD4 T cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2001, Vol. 19, pp. 23-45.

75. Jesus A.A., Goldbach-Mansky R. IL-1 blockade in autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 2014, Vol. 65, pp. 223-244.

76. Jorch S., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat. Med.*, 2017, Vol. 23, no. 3, pp. 279-287.

77. Jurewicz M.M., Stern L.G. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics*, 2019, Vol. 71, no. 3, pp. 171-187.

78. Kang Y.M., Zhang X., Wagner U. G. Yang H., Beckenbaugh R.D., Kurtin P.J., Goronzy J.J., Weyand C.M. CD8 T Cells are required for the formation of ectopic germinal centers in rheumatoid synovitis. *J. Exp. Med.*, 2002, Vol. 195, no. 10, pp. 1325-1336.

79. Khandpur R., Carmona-Rivera C., Vivekanandan-Giri A., Gizinski A., Yalavarthi S., Knight J.S. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl. Med.*, 2013, Vol. 5, no. 178, 178ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3005580.

80. Kiselyov A., Balakin K.V., Tkachenko S.E. VEGF/VEGFR signaling as a target for inhibiting angiogenesis. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2007, Vol. 16, pp. 83-107.

81. Klemperer P. The concept of collagen diseases. *Am. J. Pathol.*, 1950, Vol. XXVI, no. 4, pp. 505-519.

82. Knecht H., Saremaslani P., Hedinger C. Immunohistological findings in Hashimoto's thyroiditis, focal lymphocytic thyroiditis and thyroiditis de Quervain. *Virchows Arch. A*, 1981, Vol. 393, pp. 215-231.

83. Knight J.S., Carmona-Rivera C., Kaplan M.J. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 380. doi: 10.3389/fimmu.2012.00380.

84. Kobayashi K., Kaneda K., Kasama T. Immunopathogenesis of delayed-type hypersensitivity. *Microsc. Res. Tech.*, 2001, Vol. 53, no. 4, pp. 241-245.

85. Koch A.E. Angiogenesis: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1998, Vol. 41, no. 6, pp. 951-962.

86. Koelink P.J., Overbeek S.A., Braber S., Henricks P.A., Roda M.A., Verspaget H.W., Wolfkamp S.C., te Velde A.A., Jones C.W., Jackson P.L., Blalock J.E., Sparidans R.W., Kruijtz J.A.W., Garssen J., Folkerts G., Kraneveld A.D. Collagen degradation and neutrophilic infiltration: a vicious circle in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2014, Vol. 63, no. 4, pp. 578-587.

87. Kraan M.C., Haringman J.J., Post W.J., Versendaal J., Breedveld F.C., Tak P.P. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology*, 1999, Vol. 38, no. 11, pp. 1074-1080.

88. Krenn V., Souto-Carneiro M.M., Kim H.J., Berek C., Starostik P., König A. Histopathology and molecular pathology of synovial B-lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Histol. Histopathol.*, 2000, Vol. 15, pp. 791-798.

89. Kroenke M.A., Eto D., Locci M., Cho M., Davidson T., Haddad E.K., Crotty S. Bcl6 and Maf cooperate to instruct human follicular helper CD4T cell differentiation. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 8, pp. 3734-3744.

90. Kuivaniemi H., Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, 2019, Vol. 707, pp. 151-171.

91. Kunnumakkara A.B., Sailo B.L., Banik K., Harsha C., Prasad S., Gupta S.C., Bharti A.C., Aggarwal B.B. Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked? *J. Transl. Med.*, 2018, Vol. 16, 14. doi: 10.1186/s12967-018-1381-2.

92. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B., Cao W., Wang Y.-H., Su B., Nestle F.O., Zal T., Mellman I., Schröder J.-M., Liu Y.-J., Gillet M. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007, Vol. 449, pp. 564-569.
93. Lau C.M., Broughton C., Tabor A.S., Akira S., Flavell R.A., Mamula M., Christensen S.R., Shlomchik M.J., Viglianti G.A., Rifkin I.R., Marshak-Rothstein A. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J. Exp. Med.*, 2005, Vol. 202, no. 9, pp. 1171-1177.
94. Leadbetter E.A., Rifkin I.R., Hohlbaum A.M., Beaudette B.C., Shlomchik M.J., Marshak-Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*, 2002, Vol. 416, pp. 603-607.
95. Liao A.P., Salajegheh M., Nazareno R., Kagan J.C., Jubin R.G., Greenberg S.A. Interferon β is associated with type 1 interferon-inducible gene expression in dermatomyositis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, Vol. 70, no. 5, pp. 831-836.
96. Loo J., Spittle D.A., Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*, 2021, Vol. 76, no. 4, pp. 412-420.
97. Ma W.-T., Gao F., Gu K., Chen D.-K. The Role of Monocytes and Macrophages in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140.
98. Malmstrom V., Venalis P., Albrecht I. T cells in myositis. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, no. 6, 230. doi.org/10.1186/ar4116.
99. Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Allavena P., Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.*, 2002, Vol. 23, no. 11, pp. 549-555.
100. Manzo A., Bombardieri M., Humby F., Pitzalis C. Secondary and ectopic lymphoid tissue responses in rheumatoid arthritis: from inflammation to autoimmunity and tissue damage/remodeling. *Immunol. Rev.*, 2010, Vol. 233, pp. 267-285.
101. Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, pp. 621-668.
102. McNally A.K., Anderson J.M. Interleukin-4 induces foreign body giant cells from human monocytes/macrophages. Differential lymphokine regulation of macrophage fusion leads to morphological variants of multinucleated giant cells. *Am. J. Pathol.*, 1995, Vol. 147, no. 5, pp. 1487-1499.
103. McNally A.K., Jones J.A., Macewan S.R., Colton E., Anderson J.M. Vitronectin is a critical protein adhesion substrate for IL-4-induced foreign body giant cell formation. *J. Biomed. Mater. Res.*, 2008, Vol. 86, no. 2, pp. 535-543.
104. Means T.K., Latz E., Hayashi F., Murali M.R., Golenbock D.T., Luster A.D. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J. Clin. Invest.*, 2005, Vol. 115, no. 2, pp. 407-417.
105. Miga A., Masters S., Gonzalez M., Noelle R.J. The role of CD40-CD154 interactions in the regulation of cell mediated immunity. *Immunol. Investig.*, 2000, Vol. 29, no 2, pp. 111-114.
106. Miyabe Y., Lian J., Miyabe C., Luster A.D. Chemokines in rheumatic diseases: pathogenic role and therapeutic implications. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2019, Vol. 15, pp. 731-746.
107. Moghaddas F., Masters S.L. Monogenic autoinflammatory diseases: cytokinopathies. *Cytokine*, 2015, Vol. 74, no. 2, pp. 237-246.
108. Moore B.B., Keane M.P., Addison C.L., Arenberg D.A., Strieter R.M. CXC chemokine modulation of angiogenesis: the importance of balance between angiogenic and angiostatic members of the family. *J. Invest. Med.*, 1998, Vol. 46, no. 4, pp. 113-120.
109. Murphy G., Knauper V., Atkinson S., Butler G., English W., Hutton M., Stracke J., Clark I. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res.*, 2002, Vol. 4, Suppl. 3, pp. S39-S49.
110. Murshid A., Gong J., Calderwood S.K. The role of heat shock proteins in antigen cross presentation. *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, 63. doi: 10.3389/fimmu.2012.00063.
111. Nakhasi H.L., Ramanujam M., Atreya C.D., Hobman T.C., Lee N. Rubella virus glycoprotein interaction with the endoplasmic reticulum calreticulin and calnexin. *Arch. Virol.*, 2001, Vol. 146, pp. 1-14.
112. Nanki T., Hayashida K., El-Gabalawy H., Suson S., Shi K., Girschick H.J., Yavus S., Lipsky P.E. Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4⁺ T-cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium. *J. Immunol.*, 2000, Vol. 165, no. 11, pp. 6590-6598.
113. Nanki T., Shimaoka T., Hayashida K., Taniguchi K., Yonehara S., Miyasaka N. Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005, Vol. 52, no. 10, pp. 3004-3014.
114. Ohtani H. Granuloma cells in chronic inflammation express CD205 (DEC205) antigen and harbor proliferating T lymphocytes: Similarity to antigen-presenting cells. *Pathol. Int.*, 2013, Vol. 63, pp. 85-93.
115. Orr C., Najm A., Biniecka M., McGarry T., Ng C.T., Young F., Fearon U., Veale D.J. Synovial immunophenotype and anti-citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationship to treatment response and radiologic prognosis. *Arthr. Rheumatol.*, 2017, Vol. 69, no. 11, pp. 2114-2123.
116. Pagan A.J., Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annu. Rev. Immunol.*, 2018, Vol. 36, pp. 639-665.

117. Page C., François C., Goëb V., Duverlie G. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. *J. Clin. Virol.*, 2015, Vol. 72, pp. 69-74.
118. Pap T., Shigeyama Y., Kuchen S., Fernihough J.K., Simmen B., Gay R.E. Differential expression pattern of membrane-type matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, Vol. 43, no. 6, pp. 1226-1232.
119. Patel D.D., Zachariah J.P., Whichard L.P. CXCR3 and CCR5 ligands in the rheumatoid arthritis synovium. *Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 98, no. 1, pp. 39-45.
120. Pisetsky D.S., Erlandsson-Harris H., Andersson U. High-mobility group box protein 1 (HMGB1): an alarmin mediating the pathogenesis of rheumatic disease. *Arthritis Res. Ther.*, 2008, Vol. 10, 209. doi:10.1186/ar2440.
121. Pitzalis C., Kelly S., Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2013, Vol. 25, no. 3, pp. 334-344.
122. Randen I., Mellbye O.J., Forre O., Natvig J.B. The identification of germinal centres and follicular dendritic cell networks in rheumatoid synovial tissue. *Scand. J. Immunol.*, 1995, Vol. 41, no. 5, pp. 481-486.
123. Raychaudhuri S., Sandor C., Stahl E.A., Freudenberg J., Lee H.S., Jia X., Alfredsson L., Padyukov L., Klareskog L., Worthington J., Siminovitch K.A., Bae S.-C., Plenge R.M., Gregersen P.K., de Bakker P.I. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat. Genet.*, 2012, Vol. 44, no. 3, pp. 291-296.
124. Reglero-Real N., Colom B., Bodkin J.V., Nourshargh S. Endothelial cell junctional adhesion molecules: role and regulation of expression in inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016, Vol. 36, no. 10, pp. 2048-2057.
125. Rizzo C., Grasso G., Castaniti G., Ciccio F., Guggino G. Primary sjogren syndrome: focus on innate immune cells and inflammation. *Vaccines*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 1-23.
126. Rock K.L., Kono H. The Inflammatory Response to Cell Death. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2008, Vol. 3, pp. 99-126.
127. Rogers G.L., Shirley J.L., Zolotukhin I., Kumar S.P., Sherman A., Perrin G.Q., Hoffman B.E., Srivastava A., Basner-Tschakarjan E., Wallet M.A., Terhorst C., Biswas M., Herzog R.W. Plasmacytoid and conventional dendritic cells cooperate in cross-priming AAV capsid-specific CD8⁺ T cells. *Blood*, 2017, Vol. 129, no. 24, pp. 3184-3195.
128. Romero V., Fert-Bober J., Nigrovic P.A., Darrah E., Haque U.J., Lee D.M., van Eyk J., Rosen A., Andrade F. Immune-mediated pore-forming pathways induce cellular hypercitrullination and generate citrullinated autoantigens in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl. Med.*, 2013, Vol. 5, 209ra150. doi: 10.1126/scitranslmed.3006869.
129. Rosen A., Casciola-Rosen L. Autoantigens as partners in initiation and propagation of autoimmune rheumatic diseases. *Annu. Rev. Immunol.*, 2016, Vol. 34, pp. 395-420.
130. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, Vol. 18, pp. 217-242.
131. Rot A., von Andrian U.H. Chemokines in innate and adaptive host defense: Basic Chemokinese Grammar for Immune Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004, Vol. 22, pp. 891-928.
132. Salomonsson S., Larsson P., Tengner P., Mellquist E., Hjelmstrom P., Wahren-Herlenius M. Expression of the B Cell-attracting chemokine CXCL13 in the target organ and autoantibody production ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjögren's syndrome. *Scand. J. Immunol.*, 2002, Vol. 55, pp. 336-342.
133. Sarelius I.Y., Glading A.J. Control of vascular permeability by adhesion molecules. *Tissue Barriers*, 2015, Vol. 3, no. 1-2, e985954. doi: 10.4161/21688370.2014.985954.
134. Sato N., Beitz J.G., Kato J., Yamamoto M., Clark J.W., Calabresi P., Frackelton A.R. Jr. Platelet-derived growth factor indirectly stimulates angiogenesis *in vitro*. *Am. J. Pathol.*, 1993, Vol. 142, no. 4, pp. 1119-1130.
135. Scally S.W., Petersen J., Law S.C., Dudek N.L., Nel H.J., Loh K.L., Wijeyewickrema L.C., Eckle S.B.G., van Heemst J., Pike R.N., McCluskey J., Toes R.E., La Gruta N.L., Purcell A.W., Reid H.H., Thomas R., Rossjohn J. A molecular basis for the association of the HLA-DRB1 locus, citrullination, and rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 210, no. 12, pp. 2569-2582.
136. Scheel T., Gursche A., Zacher J., Haupl T., Berek C. V-region gene analysis of locally defined synovial B and plasma cells reveals selected B cell expansion and accumulation of plasma cell clones in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2011, Vol. 63, no. 1, pp. 63-72.
137. Schellekens G.A., de Jong B.A., van den Hoogen F.H., van de Putte L.B., van Venrooij W.J. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 101, no. 1, pp. 273-281.
138. Schonbeck U., Brandt E., Petersen F., Flad H.D., Loppnow H., IL-8 specifically binds to endothelial but not to smooth muscle cells. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 154, no. 5, pp. 2375-2383.
139. Segura E., Amigorena S. Cross-presentation by human dendritic cell subsets. *Immunol. Lett.*, 2014, Vol. 158, no. 1-2, pp. 73-78.
140. Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J. Cell Biol.*, 2016, Vol. 213, no. 6, pp. 617-629.

141. Shikama Y., Kobayashi K., Kasahara K., Kara S. Granuloma formation by artificial microparticles *in vitro*. Macrophages and monokines play a critical role in granuloma formation. *Am. J. Pathol.*, 1989, Vol. 134, no. 6, pp. 1189-1199.
142. Silver J., Goyert S.M. Epitopes are the functional units of Ia molecules and form the molecular basis for disease susceptibility, human class II histocompatibility antigens. In: Ferrone S., Solheim B.G., Moller E., editors. HLA class II antigens: a comprehensive review of structure and function. Berlin, Springer. 1985, pp. 32-48.
143. Skotnicki J.S., Zask A., Nelson F.C., Albright J.D., Levin J.I. Design and synthetic considerations of matrix metalloproteinase inhibitors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999, 30: 878, pp. 61-72.
144. Sneller M.C. Granuloma formation, implications for the pathogenesis of vasculitis. *Cleve. Clin. J. Med.*, 2002, Vol. 69, Suppl. 2, pp. SII40-SII43.
145. Sottile J. Regulation of angiogenesis by extracellular matrix. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004, Vol. 1654, pp. 13-22.
146. Spolski R., Leonard W.J. Interleukin-21: basic biology and implications for cancer and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 26, pp. 57-79.
147. Steed A.L., Stappenbeck T.S. Role of viruses and bacteria-virus interactions in autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, Vol. 31, pp. 102-107.
148. Stone R.C., Feng D., Deng J., Singh S., Yang L., Fitzgerald-Bocarsly P., Eloranta. M., Ronnblom L., Barnes B.J. Interferon regulatory factor 5 activation in monocytes of systemic lupus erythematosus patients is triggered by circulating autoantigens independent of type I interferons. *Arthritis Rheum.*, 2012, Vol. 64, no. 3, pp. 788-798.
149. Stott D.I., Hiepe F., Hummel M., Steinhäuser G., Berek C. Antigen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1998, Vol. 102, pp. 938-946.
150. Strieter R.M., Polverini P.J., Kunkel S.L., Arenberg D.A., Burdick M.D., Kasper J., Dzuiba J., van Damme J., Walz A., Marriott D., Chan S.-Y., Rocznik S., Shanafelt A.B. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *J. Biol. Chem.*, 1995, Vol. 270, no. 45, pp. 27348-27357.
151. Suzuki F., Kubota T., Miyazaki Y., Ishikawa K., Ebisawa M., Hirohata S., Ogura T., Mizusawa H., Imai T., Miyasaka N., Nanki T. Serum level of soluble CX3CL1/ fractalkine is elevated in patients with polymyositis and dermatomyositis, which is correlated with disease activity. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, Vol. 14, no. 2, R48. doi: 10.1186/ar3761.
152. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 8, pp. 471-485.
153. Szekanecz Z., Halloran M.M., Haskell C.J. Mediators of angiogenesis: the role of cellular adhesion molecules. *Trends Glycosci. Glycotechnol.*, 1999, Vol. 58, 73.
154. Szekanecz Z., Koch A.E. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2007, Vol. 19, no. 3, pp. 289-295.
155. Szekanecz Z., Koch A.E., Angiogenesis in rheumatoid arthritis. In: Rubanyi G.M., ed. Angiogenesis in health and disease. Marcel Dekker, New York, Basel, 2000, pp 429-450.
156. Szekanecz Z., Koch A.E. Chemokines and angiogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2001, Vol. 13, no. 3, pp. 202-208.
157. Szekanecz Z., Szegedi G., Koch A.E. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *J. Invest. Med.*, 1998, Vol. 46, no. 2, pp. 27-41.
158. Taniguchi N., Kawahara K., Yone K., Hashiguchi T., Yamakuchi M., Goto M., Inoue K., Yamada S., Ijiri K., Matsunaga S., Nakajima T., Komiya S., Maruyama I. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, no. 4, pp. 971-981.
159. Tengnér P., Halse A.-K., Haga H.-J., Jonsson R., Wahren-Herlenius M. Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB auto-antibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.*, 1998, Vol. 41, no. 12, pp. 2238-2248.
160. Thurlings R.M., Wijbrandts C.A., Mebius R.E., Cantaert T., Dinant H.J., Teneke C.T., der Pouw-Kraan M., Verweij C.L., Baeten D., Tak P.P. Synovial Lymphoid Neogenesis Does Not Define a Specific Clinical Rheumatoid Arthritis Phenotype. *Arthritis Rheum.*, 2008, Vol. 58, no. 6, pp. 1582-1589.
161. Turunen S., Huhtakangas J., Nousiainen T., Valkealahti M., Melkko J., Risteli J., Lehenkari P. Rheumatoid arthritis antigens homocitrulline and citrulline are generated by local myeloperoxidase and peptidyl arginine deiminases 2, 3 and 4 in rheumatoid nodule and synovial tissue. *Arthritis Res. Ther.*, 2016, Vol. 18, 239. doi 10.1186/s13075-016-1140-9.
162. Ulfgrén A.K., Grundtman C., Borg K., Alexanderson H., Andersson U., Harris H.E. Lundberg I.E. Down-regulation of the aberrant expression of the inflammation mediator high mobility group box chromosomal protein 1 in muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis treated with corticosteroids. *Arthritis Rheum.*, 2004, Vol. 50, no. 5, pp. 1586-1594.

163. van der Aa E., van Montfoort N., Woltman A.M. BDCA3⁺CLEC9A⁺ human dendritic cell function and development. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2015, Vol. 41, pp. 39-48.
164. van der Woude D., Lie B.A., Lundstrom E., Balsa A., Feitsma A.L., Houwing-Duistermaat J.J., Verduijn W., Nordang G.B.N., Alfredsson L., Klareskog L., Pascual-Salcedo D., Gonzalez-Gay M.A., Lopez-Nevot M.A., Valero F., Roep B.O., Huizinga T.W.J., Kvien T.K., Martín J., Padyukov L., de Vries R.R.P., Toes R.E. Protection against anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis is predominantly associated with HLA-DRB1*1301: a meta-analysis of HLA-DRB1 associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in four European populations. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 62, no. 5, pp. 1236-1245.
165. Veale D.J., Fearon U. Inhibition of angiogenic pathways in rheumatoid arthritis: potential for therapeutic targeting. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2006, Vol. 20, no. 5, pp. 941-947.
166. Vogel D.Y., Glim J.E., Stavenuiter A.W., Breur M., Heijnen P., Amor S., Dijkstra C.D., Beelen R.H. Human macrophage polarization *in vitro*: maturation and activation methods compared. *Immunobiology*, 2014, Vol. 219, no. 9, pp. 695-703.
167. Voll R.E., Urbanaviciute V., Herrmann M., Kalden J.R. High mobility group box 1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2008, no. 10, pp. 26-28.
168. Williams G.T., Williams W.J. Granulomatous inflammation – a review. *J. Clin. Pathol.*, 1983, Vol. 3, no. 7, pp. 723-733.
169. Wu L., Fan J., Matsumoto S., Watanabe T. Induction and regulation of matrix metalloproteinase-12 by cytokines and CD40 signaling in monocyte/macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, Vol. 269, no. 3, pp. 808-815.
170. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*, 2016, Vol. 44, no. 3, 450-462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
171. Yamanaka H. TNF as a target of inflammation in rheumatoid arthritis. *Endocr. Metab. Immune*, 2015, Vol. 15, pp. 129-134.
172. Yang B.G., Tanaka T., Jang M.H., Bai Z., Hayasaka H., Miyasaka M. Binding of lymphoid chemokines to collagen IV that accumulates in the basal lamina of high endothelial venules: its implications in lymphocyte trafficking. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 7, pp. 4376-4382.
173. Young C.L., Adamson T.C., Vaughan J.H., Fox R.I. Immunohistologic characterization of synovial membrane lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1984, Vol. 27, no. 1, pp. 32-39.
174. Zhu H., Fang X., Zhang D., Wu W., Shao M., Wang L., Gu L. Membrane-bound heat shock proteins facilitate the uptake of dying cells and cross-presentation of cellular antigen. *Apoptosis*, 2016, Vol. 21, no. 1, pp. 96-109.

Автор:

Саидов М.З. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

Author:

Saidov M.Z., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation

Поступила 16.07.2021

Принята к печати 29.09.2021

Received 16.07.2021

Accepted 29.09.2021