

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДТИПОВ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Фалалеева С.А., Курилин В.В., Шкаруба Н.С.,
Чумасова О.А., Сизиков А.Э., Сенников С.В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск, Россия

Резюме. В работе была проведена характеристика миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток в периферической крови условно здоровых доноров и больных ревматоидным артритом. Оценено относительное количество подтипов дендритных клеток, степень зрелости и способность реагировать на факторы созревания (агонисты Toll-подобных рецепторов 4, 7 и 8). Полученные результаты показали, что у больных ревматоидным артритом достоверно снижено количество плазмоцитоидных дендритных клеток в периферической крови. Выявлен значительно более низкий уровень экспрессии CD83, CD80 на подтипах дендритных клеток у больных ревматоидным артритом по сравнению с условно здоровыми донорами. У больных ревматоидным артритом отмечена достоверно высокая экспрессия CCR7 на плазмоцитоидных дендритных клетках периферической крови. В ответ на стимуляцию экспрессия маркеров созревания (CD83, CD80, CCR7) на миелоидных дендритных клетках больных ревматоидным артритом возросла до значений условно здоровых доноров. В то же время в ответ на стимуляцию созревания на плазмоцитоидных дендритных клетках больных ревматоидным артритом уровень экспрессии CCR7 значительно превышал значения контрольной группы, экспрессия CD83 и CD80 увеличилась до значений условно здоровых доноров.

Таким образом, было обнаружено значительное снижение относительного количества миелоидных и плазмоцитоидных ДК периферической крови, экспрессирующих маркеры зрелых дендритных клеток (CD83, CD80), у больных РА. При стимуляции созревания *in vitro* количество миелоидных и плазмоцитоидных ДК, экспрессирующих CD83 и CD80, увеличилось до значений в контрольной группе. У больных РА выявлено достоверно большее количество плазмоцитоидных ДК, экспрессирующих CCR7, что может говорить об измененной функциональной активности дендритных клеток периферической крови у больных РА.

Ключевые слова: дендритные клетки (миелоидные, плазмоцитоидные), созревание, ревматоидный артрит

Адрес для переписки:

Сенников Сергей Витальевич
д.м.н., профессор, заведующий лабораторией
молекулярной иммунологии
ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН
630099, Россия, г. Новосибирск,
ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-19-10.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: sennikov_sv@mail.ru

Авторы:

Фалалеева С.А. — аспирант ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск
Курилин В.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск
Шкаруба Н.С. — к.м.н., врач-ревматолог клиники иммунопатологии ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск
Чумасова О.А. — к.м.н., врач-ревматолог клиники иммунопатологии ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск
Сизиков А.Э. — к.м.н., заведующий отделением ревматологии клиники иммунопатологии ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск
Сенников С.В. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии ФГБУ «НИИ клинической иммунологии» СО РАМН, г. Новосибирск

Поступила 20.01.2013

Принята к печати 31.01.2013

SUBTYPE CHARACTERICS OF DENDRITIC CELLS FROM PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Falaleeva S.A., Kurilin V.V., Shkaruba N.S.,
Chumasova O.A., Sizikov A.E., Sennikov S.V.

Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Characteristics of myeloid and plasmacytoid dendritic cells from peripheral blood were studied in healthy donors and patients with rheumatoid arthritis (RA). We evaluated relative amounts of dendritic cell by their subtypes, degree of their maturity, and ability to respond to the maturation factors (toll-like receptor 4, 7 and 8 agonists). The results of *in vitro* experiments have shown that the patients with rheumatoid arthritis exhibited a significant reduction in numbers of plasmacytoid dendritic cells from peripheral blood. A sufficient decrease in CD83, CD80 expression on dendritic cell subtypes in RA patients was significantly less, than in healthy donors. In patients with RA, a significant increase in the number of CCR7-expressing plasmacytoid dendritic cells was shown in peripheral blood. In stimulated cultures, maturation of dendritic cells expressing maturation markers (CD83, CD80, CCR7) proved to be increased up to normal values. It should be noted that the counts of plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood of RA patients expressing CCR7 was significantly higher than among healthy donors. Meanwhile, expression of CD83 and CD80 increased to values of healthy donors.

Hence, we have found a significant reduction in relative counts of blood-derived myeloid and plasmacytoid dendritic cells expressing markers of mature dendritic cells (CD83, CD80) in patients with rheumatoid arthritis. Upon stimulated *in vitro* maturation, the counts of myeloid and plasmacytoid dendritic cells expressing CD83 and CD80 increased to the values corresponding to those of control group. RA patients showed significantly higher numbers of plasmacytoid dendritic cells expressing CCR7. This could indicate some changes in functional activity of dendritic cells in peripheral blood of patients with RA. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 4, pp 343-350)

Keywords: dendritic cells, myeloid, plasmacytoid, maturation, rheumatoid arthritis

Address for correspondence:

Sennikov Sergey V.
PhD, MD, Professor, Chief, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 222-19-10.
Fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: sennikov_sv@mail.ru

Authors:

Falaleeva S.A., PhD Candidate, Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk
Kurilin V.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk
Shkaruba N.S., PhD (Medicine), Rheumatologist, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk
Chumasova O.A., PhD (Medicine), Rheumatologist, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk
Sizikov A.E., PhD (Medicine), Chief, Department of Rheumatology, Clinics of Immunopathology, Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk
Sennikov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Laboratory of Molecular Immunology, Research Institute of Clinical Immunology, Russian Academy of Medical Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk

Received 20.01.2013

Accepted 31.01.2013

Введение

В настоящее время широко изучаются механизмы развития и поддержания аутоиммунного процесса при ряде заболеваний, в частности при ревматоидном артрите. В основном внимание уделяется изучению содержания различных про- и противовоспалительных цитокинов, подтипов лимфоцитов (Т-хелперы, цитотоксические и регуляторные лимфоциты) и их функциональной активности. Ранее показано, что среди клеток иммунной системы в патогенезе ревматоидного артрита (РА) значительную роль играют дендритные клетки (ДК) [13]. Показано изменение их дифференцировки (созревания) и регуляторной активности при РА в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке, то есть непосредственно в очаге воспалительного аутоиммунного процесса. РА является системным заболеванием, вовлекающим в патологический процесс многие органы и ткани организма. Соответственно, системная оценка функционального состояния дендритных клеток является оптимальным подходом для изучения их роли в нарушении регуляции при РА. Одной из систем организма, быстро реагирующей на любые изменения, в том числе патологические, является кроветворная и иммунная системы. Известно, что предшественники дендритных клеток (их подтипов) по мере дифференцировки выходят из костного мозга и поступают в циркуляцию кровеносного русла. В периферической крови выделяют два основных подтипа дендритных клеток, имеющих различных предшественников в костном мозге и несущих на своей поверхности специфические маркеры: миелоидные и плазмоцитоидные дендритные клетки. В крови условно здоровых индивидуумов дендритные клетки, независимо от подтипа, имеют незрелый фенотип (низкий уровень экспрессии CD83, CD80, CCR7). Миелоидные ДК имеют мощный потенциал для захвата антигенов, что позволяет им эффективно стимулировать Т-клетки [1], плазмоцитоидные дендритные клетки являются основными продуцентами $IFN\alpha/\beta$. Миелоидные дендритные клетки, которые экспрессируют $CD1b/c^+$, $CD16^+$, $CD141(BDCA3)^+$ и $CD1a^+$, являются основными продуцентами IL-12, что имеет решающее значение для активации Т-хелперов 1 типа. Действительно при РА миелоидные ДК способны секретировать этот цитокин, а также ряд других воспалительных цитокинов, таких как IL-15 и IL-18. У больных РА $CD1c^+$ миелоидные ДК присутствуют в периферической крови, синовиальной жидкости и в синовиальной оболочке [5]. Количество плазмоцитоидных незрелых ДК $CD123^+/CD303(BDCA2)^+/CD304(BDCA4)^+$ очень мало, они не имеют миелоидных маркеров

и дифференцируются *in vitro* в зрелые ДК после стимуляции с CD40L вирусной и бактериальной ДНК [6].

Существует ряд работ, посвященных изучению количества подтипов ДК в периферической крови при ревматоидном артрите, но отсутствуют однозначные данные по способности реагировать ДК на факторы, стимулирующие созревание [5].

Чувствительность к факторам дифференцировки ДК может определять характер и степень нарушений иммунной регуляции при РА. Известно, в норме циркулирующие ДК по мере созревания характеризуются увеличением экспрессии на клеточной мембране CD83, CD80 и CCR7, которые определяют последующую их миграцию в лимфоузлы и регуляции дифференцировки наивных Т-клеток.

В связи с этим, для понимания механизмов нарушений регуляции иммунных процессов при РА, **целью работы** являлась оценка количественных и качественных показателей подтипов дендритных клеток (миелоидные и плазмоцитоидные) в периферической крови больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы

Материалом для исследования являлась периферическая венозная кровь 13 больных ревматоидным артритом, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении клиники иммунопатологии ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН (г. Новосибирск). Средний возраст пациентов составлял $61,2 \pm 3,6$ года. Активность заболевания была оценена с помощью индекса DAS28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов) и составила $6,38 \pm 0,51$ ($M \pm m$). Контрольную группу составили 12 условно здоровых доноров сопоставимого возраста.

Относительное количество и фенотипическую характеристику подтипов дендритных клеток периферической крови (миелоидные и плазмоцитоидные) оценивали в общем пуле мононуклеарных клеток по прямому и боковому светорассеиванию с помощью метода проточной цитофлуориметрии на приборе BD FACS Aria («BD Biosciences», США). Популяцию дендритных клеток и их подтипов выделяли с применением негативной селекции по линейным маркерам CD3, CD14, CD19 и позитивной селекции по маркерам HLA-DR, CD11c, CD123 («BD Biosciences», США). Подтипы дендритных клеток периферической крови характеризовали следующим фенотипом: миелоидные дендритные клетки ($CD3^+CD14^+CD19^-HLA-DR^+CD11c^+CD123^-$), плазмоцитоидные дендритные клетки ($CD3^+CD14^+CD19^-HLA-DR^+CD11c^-CD123^+$). Зрелость

подтипов дендритных клеток оценивали по экспрессии на них поверхностных маркеров — CD83, CD80, CCR7 («BD Biosciences», США). Работы по фенотипированию ДК проводились с помощью метода проточной цитофлуориметрии на приборе BD FACS Aria («BD Biosciences», США) с применением моноклональных антител, меченных флуорохромом, к определяемому маркеру.

Подготовка пробы цельной крови для анализа на проточном цитофлуориметре заключалась в предварительном мечении соответствующими антителами к поверхностным маркерам в течение 20 мин при комнатной температуре в темном месте. После инкубации кровь лизировали с помощью коммерческого буфера BD FACS Lysing Solution («BD Biosciences», США) согласно инструкции фирмы-производителя.

Для оценки способности к индукции экспрессии маркеров созревания (CD83, CD80, CCR7) на миелоидных и плазматоцитодных дендритных клетках использовали агонисты специфических Toll-подобных рецепторов (TLR) — R848 (Resiquimod [«BioVision», США]) и LPS (*E. coli* 0114:B4 [«Sigma», США]). R848 — селективный лиганд для TLR7/8, который наряду с LPS (TLR4) стимулирует увеличение экспрессии CD80, CD83 и CCR7 [3]. После добавления стимуляторов (R848 20 нг/млн лейкоцитов крови, LPS 25 нг/млн лейкоцитов крови) пробы цельной крови инкубировали в течение 4 часов в атмосфере 5% CO₂ при температуре 37 °C. Затем оценивали экспрессию поверхностных маркеров на миелоидных и плазматоцитодных ДК аналогично, как и до стимуляции. Анализ содержания целевых популяций миелоидных и плазматоцитодных дендритных клеток проводили с помощью проточного цитофлуориметра «BD FACS Aria» и программного обеспечения «FACS Diva».

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Достоверность различий между сравниваемыми величинами определяли с помощью критериями Вилкоксона и Манна–Уитни ($p < 0,05$). Данные на рисунках представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты

Определение общего относительного количества дендритных клеток периферической крови (миелоидные и плазматоцитодные ДК) в группах условно здоровых доноров и больных РА не выявило значимых различий (1,73% vs 1,12%). Наряду с этим были выявлены существенные изменения в соотношении подтипов ДК у больных РА по сравнению с контролем. Так, соотношение миелоидных и плазматоцитодных ДК достоверно превышало контрольные значения в 6,18 раза

(в группе условно здоровых доноров и больных РА соотношение составляло, соответственно, 1,65 и 10,2), что указывает на существенный количественный дисбаланс подтипов ДК в периферической крови больных РА. При анализе в разных группах относительного количества миелоидных и плазматоцитодных ДК было установлено, что выявленное изменение соотношения подтипов ДК обусловлено преимущественно за счет значительного снижения уровня плазматоцитодных ДК в периферической крови больных РА (в 6,3 раза по сравнению с контролем) (рис. 1).

Несмотря на отсутствие достоверных различий по относительному количеству миелоидных дендритных клеток между больными РА и условно здоровыми донорами, исходно миелоидные ДК больных РА характеризовались достоверно более низким уровнем экспрессии CD83 и CD80, что указывает на менее зрелое состояние циркулирующих миелоидных ДК у больных РА. Наряду с этим, плазматоцитодные ДК больных РА также имеют более низкую экспрессию CD83 и CD80 на клеточной мембране по сравнению с контрольной группой. Кроме того, процент плазматоцитодных ДК, экспрессирующих рецептор CCR7, был достоверно выше по сравнению с условно здоровыми донорами (рис. 2-4).

Известно, что при развитии патологических процессов регуляторная активность дендритных клеток может изменяться как в сторону подавления, так и в сторону активации иммунных реакций. В связи с этим, чтобы оценить способность миелоидных и плазматоцитодных дендритных клеток реагировать на стимуляторы, которые индуцируют их созревание, использовали агонисты TLR. В проведенном эксперименте индуцировали созревание миелоидных и плазматоцитодных ДК периферической крови через TLR 4, 7 и 8. Было показано на образцах крови условно здоровых доноров, что после инкубации со стимуляторами (R848 и LPS) достоверно увеличивается процент миелоидных и плазматоцитодных дендритных клеток, экспрессирующих CD83, CD80 и CCR7, по сравнению с пробами без стимуляции. Это демонстрирует адекватность выбранных стимуляторов и их дозировки для индукции созревания подтипов дендритных клеток в периферической крови. При проведении аналогичного теста в пробах крови больных РА было обнаружено достоверное увеличение относительного количества миелоидных и плазматоцитодных ДК, экспрессирующих CD83, CD80 и CCR7, по сравнению с образцами без стимуляции. Уровень экспрессии CD83 и CD80 на миелоидных и плазматоцитодных ДК больных РА после стимуляции не имел достоверных различий по сравнению с аналогичной группой условно здоровых доно-

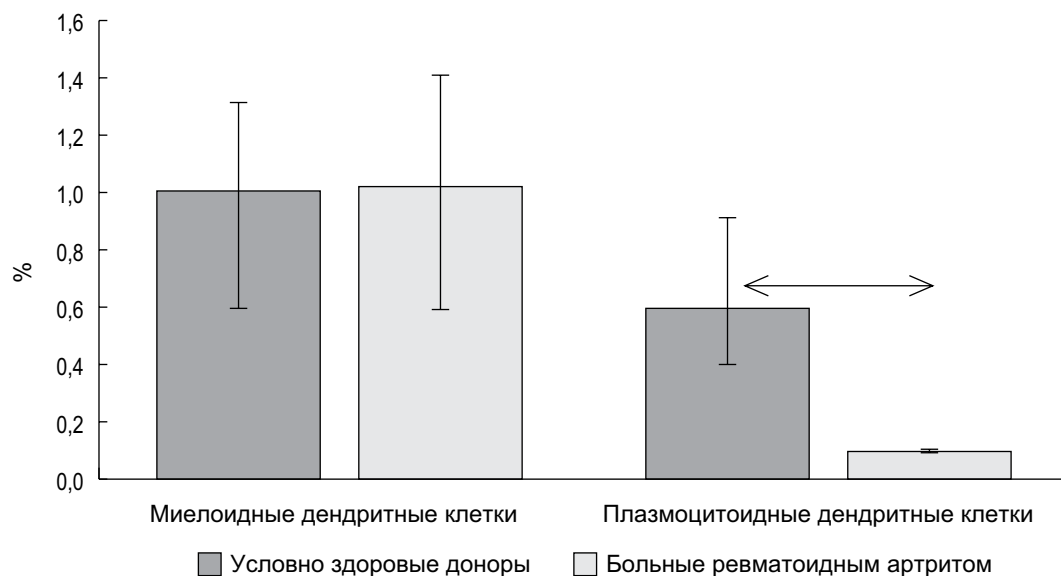


Рисунок 1. Относительное количество миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток в периферической крови условно здоровых доноров и больных ревматоидным артритом (n = 12)

Примечание. Стрелками указаны достоверные различия (p < 0,05).

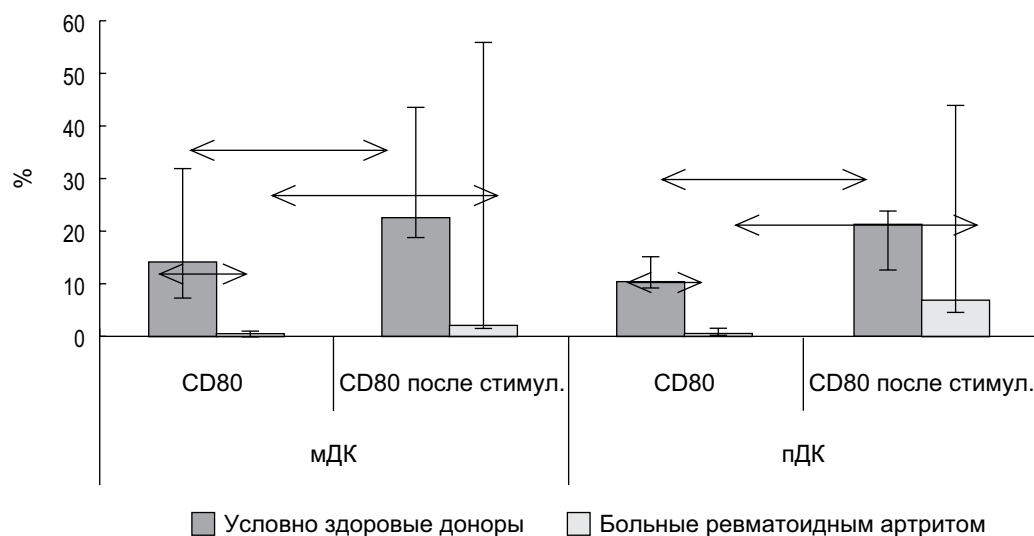


Рисунок 2. Относительное количество миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток, экспрессирующих маркер CD80 (n = 12)

Примечание. мДК – миелоидные ДК; пДК – плазмоцитоидные ДК; стрелками указаны достоверные различия (p < 0,05).

ров. Было отмечено, что в ответ на стимуляцию количество плазмоцитоидных ДК в образцах крови больных РА, экспрессирующих хемокиновый рецептор (CCR7), было достоверно больше по сравнению с аналогичной группой условно здоровых доноров.

Обсуждение

В результате проведенной работы были получены данные, которые подтверждают ряд ранее

проведенных исследований количества миелоидных и плазмоцитоидных ДК периферической крови у больных РА, в частности увеличение соотношения миелоидных и плазмоцитоидных ДК по сравнению с условно здоровыми донорами [5]. Ранее показано, что у здоровых индивидуумов соотношение миелоидных и плазмоцитоидных ДК в периферической крови составляет 1,5–2 [5]. В нашей работе соотношение миелоидных к плазмоцитоидным ДК у больных РА превыша-

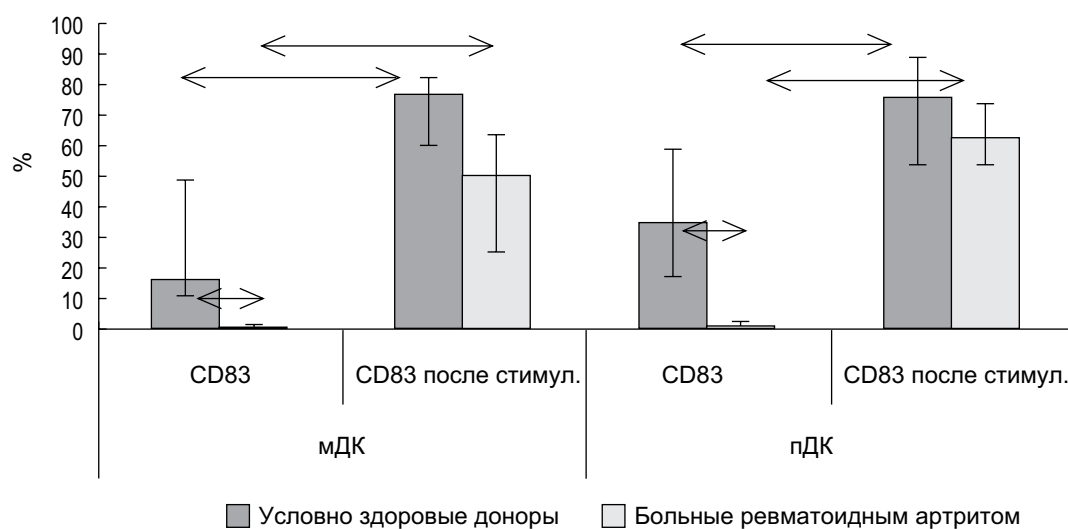


Рисунок 3. Относительное количество миелоидных и плазматоидных дендритных клеток, экспрессирующих маркер CD83 (n = 12)

Примечание. мДК – миелоидные ДК; пДК – плазматоидные ДК; стрелками указаны достоверные различия ($p < 0,05$).

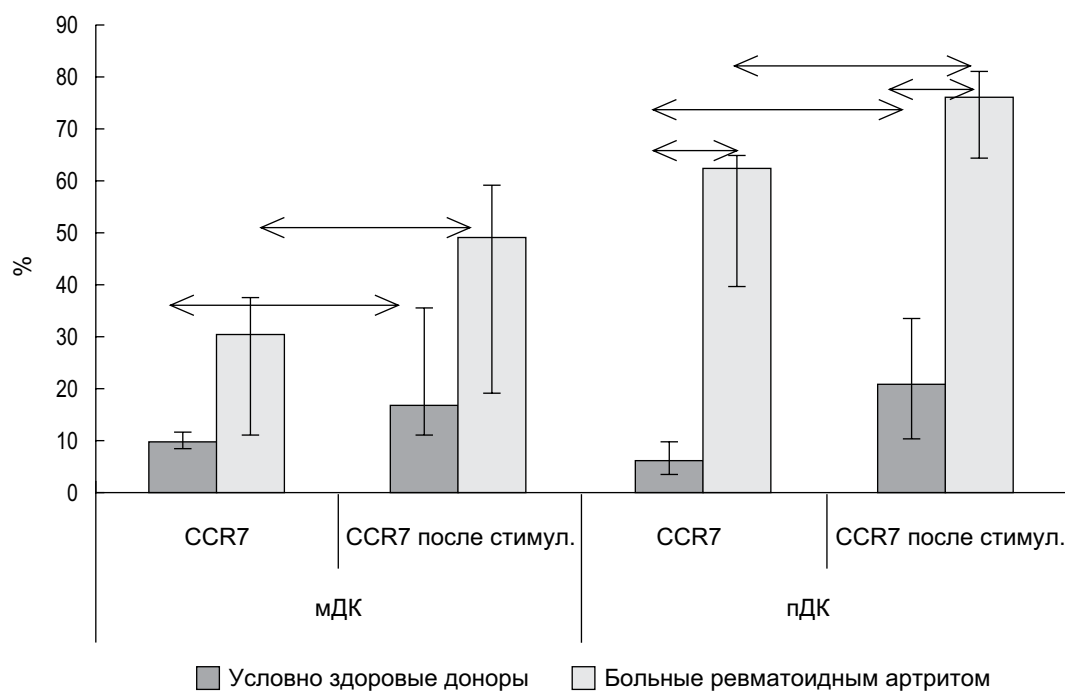


Рисунок 4. Относительное количество миелоидных и плазматоидных дендритных клеток, экспрессирующих маркер CCR7 (n = 10)

Примечание. мДК – миелоидные ДК; пДК – плазматоидные ДК; стрелками указаны достоверные различия ($p < 0,05$).

ло значения условно здоровых доноров и составляло 6,18. В то же время в нашей работе показано, что относительное содержание дендритных клеток у больных РА достоверно не отличается от значений контрольной группы.

В работах ряда исследователей было показано уменьшение количества ДК в периферической

крови больных РА, как за счет уменьшения миелоидных, так и плазматоидных ДК, увеличение соотношения миелоидных к плазматоидным ДК было обусловлено не только уменьшением количества плазматоидных ДК, но также увеличением количества миелоидных ДК [5]. При сравнении с этими работами можно подтвердить,

что у больных РА в периферической крови изменяется соотношение миелоидных и плазмоцитоподобных ДК преимущественно за счет уменьшения количества плазмоцитоподобных ДК, что может иметь патогенетическое значение. Известно, что плазмоцитоподобные ДК способны влиять (стимулировать) на иммунный ответ по Т-хелперам 1 и 2 типа, что обусловлено продукцией интерферонов I типа [9].

Полученные данные об изменении соотношения подтипов ДК и низкой экспрессии CD83, CD80 на них, а также высокой экспрессии CCR7 на плазмоцитоподобных ДК периферической крови у больных РА могут быть обусловлены механизмами общего воспалительного процесса. Он характеризуется высоким содержанием провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β), хемокинов и острофазовых белков в периферической крови и увеличением количества активированных лейкоцитов [2]. При этом в нашей работе показана низкая экспрессия маркеров зрелости на миелоидных ДК больных РА при сохранной экспрессии хемокинового рецептора (CCR7), который характеризует миграционную способность дендритных клеток. Можно предположить, что поступившие из костного мозга в циркуляцию дендритные клетки больных ревматоидным артритом с «незрелым» фенотипом мигрируют в лимфоузлы и в регион активного воспалительного процесса [12]. Показано, что достоверно низкое значение количества плазмоцитоподобных ДК в периферической крови у больных РА сочетается со статистически значимым увеличением плазмоцитоподобных ДК, экспрессирующих CCR7, что может указывать на более активную миграционную активность плазмоцитоподобных ДК и их вовлеченность в развитие патологического иммунного процесса у больных РА.

Результаты оценки созревания дендритных клеток больных РА в ответ на агонисты TLR указывают на способность исходно менее зрелых миелоидных и плазмоцитоподобных ДК адекватно реагировать на факторы созревания. Увеличение количества плазмоцитоподобных ДК, экспрес-

сирующих CCR7, в образцах крови больных РА в присутствии стимуляторов созревания может свидетельствовать о более высокой миграционной способности как исходных плазмоцитоподобных ДК, так и в ответ на факторы дифференцировки в зрелые формы ДК. Учитывая полученные данные и результаты исследований количества плазмоцитоподобных ДК в синовиальной жидкости у больных РА [4], можно предположить, что плазмоцитоподобные ДК периферической крови, с высокой экспрессией фактора миграции и сохранной способностью к созреванию, активно поступают в лимфоузлы и очаг воспаления (синовиальная оболочка и синовиальная жидкость) [7]. Плазмоцитоподобные ДК могут во многом определять специфику аутоиммунного воспалительного процесса (инфильтрация синовиальной оболочки CD8⁺ лимфоцитами и NK-клетками, выраженный экссудативный процесс, увеличение циркулирующих антител к компонентам соединительной ткани) [8, 10, 11].

Таким образом, было обнаружено значительное снижение относительного количества миелоидных и плазмоцитоподобных ДК периферической крови, экспрессирующих маркеры зрелых дендритных клеток (CD83, CD80), у больных РА. При стимуляции созревания *in vitro* количество миелоидных и плазмоцитоподобных ДК, экспрессирующих CD83 и CD80, увеличилось до значений в контрольной группе. У больных РА выявлено достоверно большее количество плазмоцитоподобных ДК, экспрессирующих CCR7, что может говорить об измененной функциональной активности дендритных клеток периферической крови у больных РА.

Благодарности

Работа поддержана ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 гг.» (Соглашение № 8790).

Список литературы (References)

1. Banchereau J., Briere F., Caux C., Davoust J., Lebecque S., Liu Y.J., Pulendran B., Palucka A.K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2000, vol. 18, pp. 767-811.
2. Banchereau J., Pascual V., Palucka A.K. Autoimmunity through cytokine-induced dendritic cell activation. *Immunity*, 2004, vol. 20, pp. 539-550.
3. Charles J., Domizio J.D., Salameire D., Bendriss-Vermare N., Aspori C., Muhammad R., Lefebvre C., Plumas J., Leccia M.-T., Chaperot L. Characterization of circulating dendritic cells in melanoma: role of CCR6 in plasmacytoid dendritic cell recruitment to the tumor. *J. Invest. Dermatology*, 2010, vol. 130, pp. 1646-1656.
4. Cavanagh L.L., Boyce A., Smith L., Padmanabha J., Filgueira L., Pietschmann P., Thomas R. Rheumatoid arthritis synovium contains plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Res. Ther.*, 2005, vol. 7, pp. r230-r240.

5. Jongbloed S.L., Lebre M.C., Fraser A.R., Gracie J.A., Sturrock R.D., Tak P.P., McInnes I.B. Enumeration and phenotypical analysis of distinct dendritic cell subsets in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2006, vol. 8, no. 1, r15 p.
6. Lebre M.C., Tak P.P. Dendritic cell subsets: their roles in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol. Port.*, 2008, vol. 33, no. 1, pp. 35-45.
7. Lebre M.C., Tak P.P. Dendritic cells in rheumatoid arthritis: which subset should be used as a tool to induce tolerance? *Hum. Immunol.*, 2009.
8. Lutzky V., Hannawi S., Thomas R. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Dendritic cells. *Arthritis. Res. Ther.*, 2007, vol. 9, 219 p.
9. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006, vol. 6, pp. 823-835.
10. Radstake T.R., van Lent P.L., Pesman G.J., Blom A.B., Sweep F.G., Ronnelid J., Adema G.J., Barrera P., van den Berg W.B. High production of proinflammatory and Th1 cytokine by dendritic cells from patients with rheumatoid arthritis, and down regulation upon FcγR triggering. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 63, no. 6, pp. 696-702.
11. Sakaguchi N., Takahashi T., Hata H., Nomura T., Tagami T., Yamazaki S., Sakihama T., Matsutani T., Negishi I., Nakatsuru S., Sakaguchi S. Altered thymic T-cell selection due to a maturation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature*, 2003, vol. 426, pp. 454-460.
12. van Krinks C.H., Matyszak M.K., Gaston J.S. Characterization of plasmacytoid dendritic cells in inflammatory arthritis synovial fluid. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, vol. 43, no. 4, pp. 453-460.
13. Wenink M.H., Han W., Toes R.E., Radstake T.R. Dendritic cells and their potential implication in pathology and treatment of rheumatoid arthritis. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009, vol. 188, pp. 81-98.