

КЛЕТКИ-СУПРЕССОРЫ – ОСНОВА ИММУНОПАТОГЕНЕЗА АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Козлов В.А.

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

Резюме. Обсуждается проблема иммунопатогенеза аутоиммунной патологии. Главное внимание уделяется проблеме участия в патогенезе аутоиммунных заболеваний клеток супрессоров различного происхождения (Treg, мезенхимальные стволовые клетки, клетки-супрессоры миелоидного происхождения). Большое значение в патогенезе придается процессу гомеостатической пролиферации лимфоцитов. Литературные данные свидетельствуют о том, что при аутоиммунной патологии регистрируется снижение функциональной активности обозначенных выше популяций клеток-супрессоров, включая Treg, мезенхимальные стволовые клетки, клетки-супрессоры миелоидного происхождения. Именно на фоне снижения активности клеток-супрессоров появляются клоны аутоагрессивных цитотоксических лимфоцитов, синтезируются аутоантитела, которые и обуславливают формирование аутоиммунной патологии. При этом следует учитывать, что все эти процессы протекают на фоне изменений в иммунной системе, индуцированных гомеостатической пролиферацией лимфоидных клеток.

Ключевые слова: аутоиммунные реакции, клетки-супрессоры, гомеостаз, пролиферация лимфоцитов

SUPPRESSOR CELLS – THE BASIS OF IMMUNOPATHOGENESIS AUTOIMMUNE DISEASES

Kozlov V.A.

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

Abstract. The issues of immune pathogenesis in autoimmune pathology are discussed in this review. The main attention is drawn to potential pathogenetic role of various suppressor cell populations, including T-regulatory cells, mesenchymal stem cells, myeloid lineage-derived suppressors. Homeostatic lymphocyte proliferation is considered to be of great importance for pathogenesis of autoimmune disorders. Recent data from literature suggest that the autoimmune diseases are characterized by reduced activity of the mentioned suppressor cell populations, thus being a possible prerequisite for development of autoaggressive clones of cytotoxic lymphocytes, increased synthesis of autoantibodies leading to evolving autoimmune pathology. It should be, however, noted, that all these processes are accompanied by changes in the immune system induced by homeostatic proliferation of lymphoid cells.

Keywords: autoimmunity, suppressor cells, homeostasis, lymphocyte proliferation

Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-66-27.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Address for correspondence:

Kozlov Vladimir A.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Novosibirsk, Russian Federation
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaia str., 14.
Phone: 7 (383) 222-66-27.
Fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Козлов, «Клетки-супрессоры – основа
иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний»
// Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 1. С. 7-14.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-7-14

© Козлов В.А., 2016

For citation:

V.A. Kozlov, "Suppressor cells – the basis of immunopathogenesis
autoimmune diseases", Medical Immunology (Russia)
/Meditsinskaya Immunologiya, 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 7-14.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-7-14

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-1-7-14>

Многие заболевания протекают на фоне измененных функций иммунной системы организма. Одно из этих изменений характеризуется снижением функций иммунорегуляторных клеток, или иммуносупрессией. Тогда иммуносупрессия — это снижение функций иммунной системы, это подавление активности фагоцитов, это уменьшение выработки антител, это снижение цитотоксической активности клеток иммунной системы.

На уровне организма — это хронические воспалительные процессы любой органной локализации, это ослабленный вакцинальный иммунитет, это повышенная чувствительность к инфекции, это развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний, это увеличенная вероятность развития опухоли, раннего развития атеросклероза и, наконец, ускоренное приближение старости. Следовательно, аутоиммунные заболевания также относятся к заболеваниям воспалительного генеза. Принципиальным различием между всеми этими патологическими состояниями является различный уровень супрессии функций иммунной системы: при одних формируется состояние «гиперфункции» супрессорных механизмов (например, злокачественная опухоль), а при других — их «гипофункция» (например, аутоиммунная патология).

Известно, что специфическая эффекторная функция иммунной системы в организме реализуется, по существу, двумя популяциями им-

мунокомпетентных клеток: цитотоксическими Т-лимфоцитами и антителопродуцирующими клетками В-клеточного происхождения, отвечающими за выработку антител, принадлежащих к различным классам иммуноглобулинов. Что интересно, если неспецифической цитотоксичностью обладают клетки различного происхождения (естественные киллеры, макрофаги, дендритные клетки, моноциты, эозинофилы), то продукция антител является неотъемлемой функцией только антителообразующих клеток.

Совсем по-другому обстоят дела с регуляторными клетками различного происхождения. Нарисунке 1 представлена схема дифференцировки стволовых клеток двух различных популяций: полипотентных стволовых кроветворных клеток (ПСКК) и мезенхимальных (МСК), стромальных стволовых клеток. Клеточные представители всех направлений дифференцировки ПСКК на определенной стадии процесса обладают супрессорной активностью в отношении эффекторных клеток иммунной системы и принимают активное участие в формировании специфического иммунного ответа, определяя его величину. Свойствами иммуносупрессии обладают: эритробласты [2], миелобласты — предшественники нейтрофилов и макрофагов, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги. То же самое относится и к клеткам, происходящим из МСК. Например, фибробласты при определенных условиях могут подавлять пролиферацию лимфоцитов

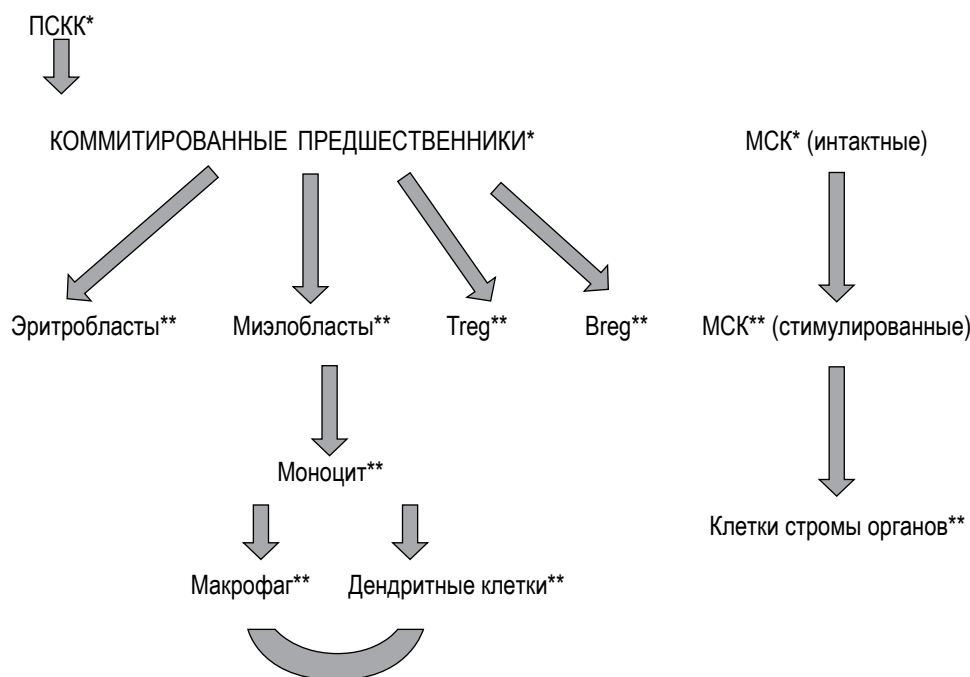


Рисунок 1. Клетки с иммуносупрессорной активностью в процессе дифференцировки ПСКК (полипотентные стволовые кроветворные клетки) и МСК (мезенхимальные стволовые клетки)

Примечание. * — клетки, не обладающие супрессорной активностью;

** — клетки, обладающие супрессорной активностью.

[20, 22]. Сами МСК также обладают супрессорной активностью, но только после стимуляции их различными цитокинами [16]. Кстати, эта характеристика МСК является их принципиальным отличием от другой популяции стволовых клеток, от ПСКК, описание супрессорной активности которых отсутствует в литературе. Это вновь поднимает нерешенный вопрос о происхождении МСК. Их иммуносупрессорная активность вместе с их способностью презентировать антиген [11] может говорить о том, что они являются либо потомками клетки-предшественника, пока еще не идентифицированной, либо они все-таки потомки ПСКК.

Из таблицы 1 можно видеть, что количество клеток, обладающих иммуносупрессорной активностью во много раз превышает количество эффекторных клеток, реализующих специфические клеточный и гуморальный иммунные ответы. И если последние являются лимфоцитами Т- и В-клеточного происхождения, то клетки-супрессоры принадлежат к разным клеточным популяциям, относящимся к различным росткам лимфо- и гемопоэза.

С точки зрения иммунопатогенеза аутоиммунные заболевания следует рассматривать, используя два положения современной иммунологии. С одной стороны, наличие достаточно большого разнообразия аутоантител у больных данных патологий свидетельствует о превалировании активности Th2-клеток, а наличие признаков аутоцитотоксичности говорит о преимущественной активности Th1-клеток. Но в то же время все это свидетельствует, несомненно, о недостаточной функциональной активности клеток-супрессоров как классических представителей данной популяции клеток (Treg, клетки-супрессоры миелоидного происхождения), так и тех клеточных субпопуляций, которые временно, в зависимости от сложившихся условий внутри иммунной системы, приобретают иммуносупрессивные свойства (макрофаги, дендритные

клетки, мезенхимальные стволовые клетки и др.). Например, что касается ревматоидного полиартрита, течение заболевания протекает на фоне повышенной активности клеток Th1, которая выражается в повышенной продукции таких провоспалительных молекул, как IL-1, IL-6, TNF α , PGE2, IFN γ . Именно последний, например, отвечает за индукцию таких супрессорных молекул воспалительной направленности, как неоптерин (продукт метаболизма GTP-cyclohydrolase-1) и IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase). Иммуносупрессивный эффект IDO реализуется путем снижения уровня внеклеточного триптофана, необходимого для пролиферации клеток, включая лимфоциты, а также за счет продуктов катаболизма триптофана, с ведущей ролью среди них кинуренина [35]. И вновь необходимо подчеркнуть, что такая повышенная активность популяции Th1-клеток не обходится без снижения количества и качества функционирования иммунокомпетентных клеток-супрессоров самого различного генеза. Показано, что количество CD4⁺CD25^{high}CD127^{low/-}Treg снижено у больных РА по сравнению со здоровыми донорами [24]. В норме у здоровых доноров их количество определяется как 1-5% от общего числа CD4⁺Т-клеток в периферической крови. Считается, что одним из механизмов снижения активности Treg при РА является негативное действие на них TNF α с его ведущей ролью в патогенезе данного заболевания. Эти данные подтверждаются увеличением уровня Treg у больных РА после проведения терапии антителами к данному цитокину [38]. Кроме того, у этих же больных регистрируется снижение уровня IL-35, оказывающего стимулирующее влияние на активность Treg [30].

Несомненно, участие в аутоиммунных процессах и регуляторных В-клеток, или Breg (B10). Основопологающие доказательства базируются на экспериментальных данных. Достаточно многочисленные исследования свидетельствуют о патогенетической роли Breg в развитии аутоим-

ТАБЛИЦА 1. ОБЩЕЕ ЧИСЛО КЛЕТОК С ИММУНОСУПРЕССОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Т-клетки	11
В-клетки	1
Макрофаги	1(M2)
Дендритные клетки	1
Нейтрофилы	1(H2)
СМК	1 (стимулированные)
КСМП (клетки-супрессоры миелоидного происхождения)	3 (гранулоидные, моноцитарные, IL-1-индуцированные)
Фибробласты стромы органов	1
Эндотелиальные клетки	1
Эритроидные клетки-супрессоры	1

мунной патологии на мышах. Показано, что любой способ уменьшения содержания этих клеток в эксперименте приводит к ускорению развития у мышей целого ряда патологических состояний, включая энцефаломиелит, ревматоидный полиартрит, системную красную волчанку и др. И в то же время введение мышам с аутоиммунными патологиями Vreg-клеток в достаточном количестве обуславливает явный терапевтический эффект. Главный иммуносупрессивный механизм Vreg основан на их способности продуцировать IL-10 [10, 40]. Несмотря на имеющиеся литературные данные об увеличении содержания в периферической крови Vreg при различных аутоиммунных патологиях, ряд данных свидетельствует о снижении супрессорной функции этих клеток, о понижении их чувствительности к стимулирующим эффектам со стороны, например, тех же Т-клеток [23].

В последнее время широко обсуждается проблема иммуносупрессивной активности мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Изучены многие и многие супрессивные механизмы этих клеток, которые включают в себя подавление пролиферации Т- и В-лимфоцитов, пролиферации НК-клеток, подавление дифференцировки дендритных клеток из моноцитов, подавление продукции целого ряда цитокинов [21, 32]. Описаны терапевтические эффекты вводимых МСК больным животным с целым рядом аутоиммунных патологий, в основе которых и лежит иммуносупрессивная активность этих клеток [15]. Но в то же время имеются данные, свидетельствующие об изменении супрессорной активности МСК при аутоиммунных патологиях в сторону уменьшения ее выраженности. Это было описано для ревматоидного артрита в эксперименте, где, по-видимому, TNF α выступает в роли ингибитора супрессорной активности МСК и стимулятора их миграции в полость суставов, где в отсутствие супрессорной активности МСК могут выступать в роли индуктора воспаления в суставе. Проведение анти-TNF α иммунотерапии нормализовало нарушенные функции МСК [7, 25]. Одним из механизмов снижения супрессорной активности МСК является подавление в них экспрессии Jagged-1 (лиганда для Notch рецептора на Т-клетках), индуцированное лигандами для TLR3 и TLR4. Сниженная способность МСК подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов была описана у больных с апластической анемией, с иммунной тромбоцитопенической пурпурой и с миелодиспластическим синдромом [4, 26, 33].

Одним из важнейших механизмов индукции аутоиммунной патологии является процесс гомеостатической пролиферации Т-лимфоцитов [1, 37]. Литературные данные свидетельствуют

о том, что в процессе онтогенеза иммунная система человека претерпевает неоднократно изменения количественного и качественного состава клеток, формирующих данную гомеостатическую систему. И прежде всего, это касается лимфоцитов, как основной морфофункциональной составляющей иммунного гомеостаза. Уже через год после рождения начинается возрастная инволюция тимуса у человека, связанная с уменьшением количества лимфоцитов в данном органе. Самые различные факторы эндогенного (стресс, иммунный ответ, травма) и экзогенного (различные физические и химические факторы характера) обуславливают уменьшение числа лимфоцитов (как Т-, так и В-) в организме. Размеры этого снижения напрямую зависят от происхождения фактора, от его интенсивности и продолжительности действия и, конечно же, от возраста самого организма. Естественно, в организме существуют механизмы восстановления численности лимфоцитов, без которых каждое незначительное воздействие, индуцирующее снижение числа лимфоцитов, заканчивалось бы глубокой лимфопенией, формированием выраженного иммунодефицитного состояния.

Принято считать, что гомеостатическая пролиферация (ГПр) (homeostatic proliferation, или homeostatic peripheral expansion) обозначает процесс драматического митотического увеличения зрелых Т-клеток в условиях лимфопении любого генеза, являясь процессом, с помощью которого Т-клетки в лимфопеническом организме делятся в отсутствие чужеродного антигена, чтобы количественно восстановить пул лимфоцитов на периферии. Считается, что для наивных (naïve) Т-клеток необходим постоянный подпороговый сигнал от контакта Т-клеточных рецепторов (ТКР) с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ПЛГКГС), чтобы персистировать в состоянии покоя. При отсутствии такого сигнала Т-клетки постепенно погибают через апоптоз. В то же время при индукции лимфопении эти же сигналы становятся сигналами для ГПр на всем пространственно-временном протяжении процесса, вплоть до восстановления пула лимфоцитов. Необходимо подчеркнуть, что именно взаимодействие ТКР и ПЛГКГС лежит в основе формирования процесса ГПр для наивных Т-клеток. Важным это представляется потому, что последний протекает без участия чужеродных антигенов и что здесь, по-видимому, мы имеем дело с основополагающим механизмом возникновения аутоиммунных заболеваний. Получается, что в процессе ГПр в иммунной системе накапливаются клетки, способные реагировать против собственных антигенов, обуславливая возможность формирования аутоиммунной патологии. Почему

же тогда в процессе гомеостатической пролиферации не срабатывают регуляторные Т-клетки-супрессоры (Treg)? Предполагается, что либо они менее чувствительны к лимфопении и позднее начинают пролиферировать с более медленным темпом пролиферации, либо IL-7, главный лимфокин, отвечающий за пролиферативную активность наивных CD4⁺T-клеток в процессе ГПР, подавляет пролиферацию Treg, либо задействованы оба эти механизма [1]. Интересно, что недостаточность функциональной активности супрессорных Treg сопровождается как процесс ГПР, который совсем не обязательно закончится индукцией аутоиммунной патологии, так и само аутоиммунное заболевание, при котором данный факт является одним из основных патологических механизмов развития заболевания. Важно еще раз подчеркнуть, что существует убедительная ассоциация между гомеостатической пролиферацией лимфоцитов, индуцированной лимфопенией, и развитием аутоиммунного заболевания. При этом одна лимфопения еще не является абсолютной необходимостью для развития заболевания. Дополнительным фактором будут являться нарушения в продукции IL-7 и IL-15, которые выступают в роли индукторов пролиферации лимфоцитов [27]. Что касается количественных и качественных изменений в популяциях клеток-супрессоров при аутоиммунной патологии, то имеются убедительные данные об уменьшении количества Treg при аутоиммунных патологиях у мышей, об их ведущей роли в развитии заболевания. В отношении аутоиммунных заболеваний у человека литературные данные свидетельствуют об изменении их количества в периферической крови при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, рассеянном склерозе. Ударение делается на снижение супрессорной активности самих Treg за счет увеличения экспрессии CD127 маркера, снижения экспрессии CTLA-4 и PD-1 молекул, активно участвующих в супрессорных механизмах Treg [14, 39]. Небезынтересными данными представляются результаты о снижении активности Treg при колите воспалительного генеза на фоне подавленной экспрессии у них Nrp1 (neuropilin-1) маркера, индуктора стабильного состояния Treg, взаимодействующего с Sema4a (semaphorin-4a) молекулами на тех же дендритных клетках [13]. Помимо снижения активности самих Treg отмечается уменьшение чувствительности клеток-эффекторов иммунной системы к действию клеток-регуляторов, где большое значение придается таким провоспалительным цитокинам, как TNF α и IL-6. Последнему отводится роль фактора, индуцирующего передифференцировку Treg в проаутоиммунные Th17-клетки, что также является одним из меха-

низмов уменьшения содержания регуляторных Treg-клеток при аутоиммунной патологии на фоне возрастающего количества IL-17 Т-клеток. При системной красной волчанке (СКВ) регистрируется снижение продукции IL-2, крайне необходимого для поддержания пролиферативной активности Treg [8, 29]. Вполне вероятно, что на фоне снижения активности Treg повышается продукция IFN α , который участвует в механизмах презентации аутоантигенов и индукции образования аутоантител при той же СКВ [6], в то время как Treg ингибируют процесс презентации антигена дендритными клетками [34]. Особо следует обратить внимание на экспериментальные данные, полученные на мышах с различными аутоиммунными заболеваниями, которые практически однозначно свидетельствуют о положительном терапевтическом и профилактическом эффекте вводимых Т-регуляторных клеток. Это было показано на таких моделях, как СКВ, РА, рассеянный склероз, диабет 1-го типа и др.

В последнее время в литературе уделяется большое внимание роли клеток-супрессоров миелоидного происхождения (КСМП) в патогенезе многих заболеваний, включая аутоиммунную патологию. Популяцию этих супрессоров разделяют на две субпопуляции: моноцитарного и гранулоцитарного происхождения. По существу, КСМП являются стадиями дифференцировки соответствующих дифференцировочных направлений коммитированных предшественников. Накоплены четкие данные об их определяющей роли в подавлении активности иммунокомпетентных клеток при опухолевом росте [18]. Что касается аутоиммунной патологии, то определенно можно говорить о наличии их при данных заболеваниях, о возможности подавления развития аутоиммунных процессов с помощью введения этих клеток в эксперименте [12, 13, 17]. И в то же время имеются противоречивые данные об изменении их количества при этих патологиях. Несомненно одно: необходимо изучать проблему роли КСМП в патогенезе аутоиммунных заболеваний, проблему возможного использования их в клеточной иммунотерапии.

Следовательно, можно думать, что в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний лежат не только, а может быть, не столько механизмы реализации активности аутоагрессивных клеток Т- и В-клеточного происхождения, которые, естественно, вносят существенный вклад в развитие заболевания, реагируя на собственные антигены. По-видимому, надо приходить к убеждению, что основной вклад в патогенез аутоиммунных заболеваний вносят механизмы, нарушающие нормальное функционирование иммунокомпетентных клеток-супрессоров, по-

давяя их супрессорную активность, что и приводит к появлению и формированию клонов аутоагрессивных клеток иммунной системы.

Как видно из таблицы 1, около 10 субпопуляций Т-лимфоцитов обладают супрессорной функцией и с помощью различных механизмов могут подавлять активность иммунокомпетентных клеток-эффекторов, подавлять реакцию иммунной системы на различного рода антигенные воздействия, включая вирусы, бактерии, опухолевые клетки и т.д. В данных случаях клетки-супрессоры осуществляют регуляторные механизмы для количественного ограничения роста клеток-эффекторов до оптимальных параметров, необходимых для уничтожения вирусов, бактерий, раковых клеток. Однако, имеется другая биологическая задача у всего разнородного семейства клеток-супрессоров, которая, может быть, наиглавнейшая, — это не дать реагировать клеткам-эффекторам и клеточного, и гуморального звеньев, против своих собственных аутоантигенов, т.е. исключить возможность нарушения иммунной толерантности к собственным антигенам. Учитывая большое разнообразие клеток с иммуносупрессорной активностью, следует, возможно, говорить о наличии в организме клеточной системы из супрессорных элементов, которая (система) отвечает за механизмы толерантности клеток иммунной системы к аутоантигенам, за неразвитие в организме аутоиммунной патологии.

Следует считать доказанным, что в организме имеются механизмы, отвечающие за подавление активности клеток-супрессоров, принимая во внимание негативное действие на Treg того же TNF α . Однако одним из таких специфических клеточных механизмов могут быть описанные цитотоксические лимфоциты с активностью против IDO-экспрессирующих клеток, а, следовательно, подавляющих интенсивность индуцированной супрессии. При этом, помимо уменьшения количества классических Treg, регистрируется увеличение продукции IL-6 и IL-17, последний из которых играет ведущую роль в формировании патологического процесса при РА, а первый принимает участие в передифференцировке Treg в Th17 с последующим уменьшением числа Treg. Кроме того, обнаружена, опять же, активность иммунной системы против таких характерных для клеток-супрессоров молекул, как PD-L1 и FoxP3 [3, 5], что также имеет отношение к снижению функции клеток-супрессоров. Сейчас уже разрабатываются методы терапии опухолевой патологии с помощью введения этих противосупрессорных цитотоксических лимфоцитов [3]. В исследованиях регистрируется еще один меха-

низм подавления активности иммунокомпетентных клеток-эффекторов, основанный на индукции Т-клеток против эрготопов, подобных CD25 и HSP60, экспрессирующихся с высоким уровнем только на активированных Т-лимфоцитах.

Функция этих антиэрготопических Т-клеток заключается в ограничении возможной сверхвеличины любого иммунного ответа, включая ответ к аутоантигенам. Оказывается, что и этот супрессорный механизм работает не достаточно активно при аутоиммунных процессах [36]. Был обнаружен сниженный антиэрготопический ответ у крыс на модели адьювантного, аутоиммунного артрита и пациентов с рассеянным склерозом [19, 28].

Получается, что ослабление функции иммунокомпетентных клеток-супрессоров отвечает за формирование патологического, аутоиммунного процесса. С другой стороны, возникшие аутоагрессивные, цитотоксические клеточные элементы начинают работать как против регуляторных клеток, индуцирующих развитие клеток-супрессоров, способствуя углублению патологического процесса, так и против самих эффекторных, супрессорных клеток. Тогда терапия должна быть направлена, прежде всего, на стимуляцию функций многочисленных клеток-супрессоров с целью реформирования состояния новой иммунной толерантности к собственным антигенам организма, которое было до начала заболевания. Можно думать, что снижение активности клеток-супрессоров разного генеза способствует нарушению механизмов иммунологической толерантности с последующим формированием аутоиммунной патологии. Это с одной стороны, а с другой — указанное снижение ложится в основу появления клонов клеток также аутоагрессивных, но уже не против тканевых антигенов, а против аутоантигенных субстанций, так или иначе связанных с клетками, участвующими в формировании супрессивных механизмов. «Сниженная эффективность супрессии индуцирует аутоагрессию и, одновременно, антисупрессию».

Следовательно, аутоиммунная патология характеризуется снижением активности клеток, представляющих собой супрессорную систему в организме. И поэтому всю иерархию аутоиммунных заболеваний, к которым относят более 80 синдромов и болезней, следует отнести к заболеваниям с гипofункцией иммуносупрессорных механизмов. Отсюда — разработка новых методов терапии должна базироваться на способах стимуляции активности клеток-супрессоров различного генеза. Достойное место здесь должна занять клеточная иммунотерапия, основанная на кли-

ническом применении самих клеток-супрессоров, полученных в достаточном количестве в условиях *in vitro*. При этом необходимо учитывать, в случае использования для иммунотерапии ау-

тологических клеток-супрессоров, что функциональная активность последних, как правило, снижена, и следует искать способы восстановления ее до контрольных значений хотя бы.

Список литературы / References

1. Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация лимфоцитов в аспекте иммунопатогенеза различных заболеваний // Иммунология, 2006. Т. 27, № 6. С. 378-382. [Kozlov V.A. Homeostatic lymphocyte proliferation in immunopathogenesis aspect of different diseases. *Immunologiya = Immunology*, 2006, Vol. 27, no. 6, pp. 378-382. (In Russ.)]
2. Цырлова И.Г., Кашлакова Н.В., Козлов В.А. Влияние клеток «эритропоэтической» селезенки на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов // Иммунология, 1986. № 4. С. 27-29. [Tsyrova I.G., Kashlakova N.V., Kozlov V.A. Influence of the "erythropoietic" spleen cells on T- and B-lymphocyte proliferation. *Immunologiya = Immunology*, 1986, no. 4, pp. 27-29. (In Russ.)]
3. Andersen M.H. Potential roles of self-reactive T cells in autoimmunity: lesson from cancer immunology. *J. Immunol. Res.*, 2014, Vol. 60, no. 2-3, pp. 156-164.
4. Bacigalupo A., Valle M., Podesta M., Pitto A., Zocchi E., De Flora A., Pozzi S., Luchetti S., Frassoni F., Van Lint M.T., Piaggio G. T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia. *Exp. Hematology*, 2005, Vol. 33, no. 7, pp. 819-827.
5. Becker J.C., Straten P.Th., Andersen M.H. Self-reactive T cells: suppressing the suppressors. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2014, Vol. 63, no. 4, pp. 313-319.
6. 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, no. 5546, pp. 1540-1543.
7. Bouffi C., Djouad F., Mathieu M., Noel D., Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and rheumatoid arthritis: risk or benefit. *Rheumatology*, 2009, Vol. 48, no. 10, pp. 1185-1189.
8. Buckner J.H. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 12, pp. 849-859.
9. Candando K.M., Lykken J.M., Tedder T.F. B10 cell regulation of health and disease. *Immunological Reviews*, 2014, Vol. 259, pp. 259-272.
10. Chan J.L., Tang K.C., Patel A.P., Bonilla L.M., Pierobon N., Ponzo N.M., Rameshwar P. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon- γ . *Blood*, 2006, Vol. 107, pp. 4817-4824.
11. Cripps J.G., Gorham J.D. MDSC in autoimmunity. *Int. Immunopharmacol.*, 2011, Vol. 11, no. 7, pp. 789-793.
12. Crook K.R., Jin M., Weeks M.F., Rampersad R.R., Baldi R.M., Glekas A.S., Shen Y., Esserman D.A., Little P., Schwartz T.A., Liu P. Myeloid-derived suppressor cells regulate T cell and B cell responses during autoimmune disease. *J. Leukocyte Biology*, 2015, Vol. 97, no. 3, pp. 573-582.
13. Delgoffe G.M., Woo S-R., Turnis M.E., Gravano D.M., Guy C., Overacre A.E., Bettini M.L., Vogel P., Finkelstein D., Bonnevier J., Workman C.J., Vignali D.A. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis. *Nature*, 2013, Vol. 501, pp. 252-256.
14. Dilek N., Porier N., Hulin P., Mary C., Ville S., Vie H., Clemenceau B., Blanche G. Targeting CD28, CTLA-4 and PD-L1 costimulation differentially controls immune synapses and function of human regulatory and conventional T-cells. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 12, pp. 1-14.
15. Djouad F., Bouffi C., Ghannam S., Noel D., Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: innovative therapeutic tools for rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2009, Vol. 5, pp. 392-399.
16. Fan H., Zhao G., Liu L., Liu F., Gong W., Liu X., Yang L., Wang J., Hou Y. Pre-treatment with IL-1 β enhances the efficacy of MSC transplantation in DSS-induced colitis. *Cellular and Molecular Immunology* 2012, Vol. 9, pp. 473-481.
17. Fujii W., Ashihara E., Hirai H., Nagahara H., Kajitani N., Fujioka K., Murakami K., Seno T., Yamamoto A., Ishino H., Kohno M., Maekawa T., Kawahito Y. Myeloid-derived suppressor cells play crucial roles in the regulation of mouse collagen-induced arthritis. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, pp. 1073-1081.
18. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 9, no. 3, pp. 162-74.
19. Hafler D.A., Buchsbaum M., Weiner H.L. Decreased autologous mixed lymphocyte reaction in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunology*, 1985, Vol. 9, pp. 339-347.
20. Haniffa M.A., Wang X-N., Holtick U., Rae M., Isaacs J.D., Dickinson A.M., Hilkens C.M.U., Collin M.P. Adult human fibroblasts are potent immunoregulatory cells and functionally equivalent to mesenchymal stem cells. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, pp. 1595-1604.
21. Herrero C., Perez-Simon J.A. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2010, Vol. 43, no. 5, pp. 425-430.
22. Jones S., Horwood N., Cope A., Dazzi F. The antiproliferative effect of mesenchymal stem cells is a fundamental property shared by all stromal cells. *J. Immunol.*, 2007, Vol. 179, no. 5, pp. 2824-2831.

23. Kalampokis I., Yoshizaki A., Tedder T.F. IL-10-producing regulatory B cells (B10 cells) in autoimmune disease. *Arthritis Research and Therapy*, 2013, Vol. 15, Suppl. 1, pp. 1-12.
24. Kawashiri S.-Y., Kawashiri A., Okada A., Koga T., Tamai M., Yamasaki S., Nakamura H., Origuchi T., Ida H., Eguchi K. CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2011, Vol. 38, no. 12, pp. 2517-2521.
25. Liotta F., Angeli R., Cosmi L., Fili L., Manuelli C., Frosali F., Mazzinghi B., Maggi L., Pasini A., Lisi V., Santarlasci V., Consoloni L., Angelotti M.L., Romagnani P., Parronchi P., Krampera M., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells*, 2008, Vol. 26, no. 1, pp. 279-289.
26. Liu L.H., Chen B., Sun Z., Ye L.P., Shi B., Jin J.G., Zhao C.H. Immuno-suppressive effects on T cells mediated by mesenchymal stem cells from patients with myelodysplastic syndrome. *J. Exp. Hematology*, 2008, Vol. 16, no. 2, pp. 299-304.
27. Marleau A.M., Sarvetnick N. T cell homeostasis in tolerance and immunity. *J. Leuk. Biology*, 2005, Vol. 78, no. 3, pp. 575-584.
28. Mimran A., Cohen I.R. Regulatory T cells in autoimmune diseases: anti-ergotypic T cells. *Int. Rev. Immunol.*, 2005, Vol. 24, no. 3-4, pp. 159-179.
29. Miyara M., Gorochov G., Ehrenstein M., Musset L., Sakaguchi S., Amoura Z. Human FoxP3⁺ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2011, Vol. 10, no. 12, pp. 744-755.
30. Nakano S., Morimoto S., Suzuki S., Tsushima H., Yamanaka K., Sekigawa I., Takasaki Y. Immunoregulatory role of IL-35 in T cells of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2015, 1-9 pii: keu528.
31. Nie H., Zheng Y., Li R., Guo T.B., He D., Fang L., Liu X., Xiao L., Chen X., Wan B., Chin Y.E., Zhang J.Z. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF α in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 3, pp. 322-328.
32. Noel D., Djouad F., Bouffi C., Mrugala D., Jorgensen C. Multipotent mesenchymal stromal cells and immune tolerance. *Leukemia and Lymphoma*, 2007, Vol. 48, no. 7, pp. 1283-1289.
33. Perez-Simon J.A., Tabera S., Sarasquete M.E., Diez-Campelo M., Canchado J., Sánchez-Abarca L.I., Blanco B., Alberca I., Herrero-Sánchez C., Cañizo C., San Miguel J.F. Mesenchymal stem cells are functionally abnormal in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Cytotherapy*, 2009, Vol. 11, no. 6, pp. 698-705.
34. Peterson R.A. Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicologic Pathology*, 2012, Vol. 40, no. 2, pp. 186-204.
35. Prendergast G.C., Metz R., Muller A.J., Merlo L.M., Mandik-Nayak L. IDO2 in Immunomodulation and Autoimmune Disease. *Front Immunol.*, 2014, no. 5, p. 585.
36. Quintana F.J., Cohen I.R. Anti-ergotypic immunoregulation. *Scand. J. Immunol.*, 2006, Vol. 64, no. 3, pp. 205-210.
37. Surh C.D., Sprent J. Homeostasis of naive and memory T cells. *Immunity*, 2008, Vol. 29, no. 6, pp. 848-862.
38. Valenca X., Stephens G., Goldbach-Mansky R., Wilson M., Shevach E.M., Lipsky P.E. TNF downmodulation the function of human CD4⁺CD25^{hi} T-regulatory cells. *Blood*, 2006, Vol. 108, no. 1, pp. 253-261.
39. Vogel I., Kasran A., Cremer J., Kim Y.-J., Boon L., Van Gool S.W., Ceuppens J.L. CD28/CTLA/B7 costimulatory pathway blockade affects regulatory T-cell function in autoimmunity. *Eur. J. Immunol.*, 2015, pp. 1-10.
40. Yoshizaki A., Miyagaki T., DiLillo D.J., Matsushita T., Horikawa M., Kountikov E.I., Spolski R., Poe J.C., Leonard W.J., Tedder T.F. Regulatory B cells control T cell autoimmunity through IL-21-dependent cognate interactions. *Nature*, 2012, Vol. 491, no. 7423, pp. 264-268.
41. Yi H., Guo C., Yu X., Zuo D., Wang X.Y. Mouse CD11b⁺Gr-1⁺ myeloid cells can promote Th17 cell differentiation and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 189, no. 9, pp. 4295-4304.

Автор:

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Author:

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 13.05.2015

Отправлена на доработку 25.06.2015

Принята к печати 29.06.2015

Received 13.05.2015

Revision received 25.06.2015

Accepted 29.06.2015