

Ю.Д. Курочкина, М.А. Королев



Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

Роль дендритных клеток в патогенезе ревматических заболеваний: обзор литературы

Дендритные клетки (ДК) являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками, способными как стимулировать иммунный ответ, так и подавлять иммунное воспаление. В последнее время все больше изучается роль ДК в патогенезе аутоиммунных заболеваний, а также исследуется возможность их применения в качестве маркеров диагностики и методов лечения. Показано, что в патогенезе различных заболеваний доминирующая роль отводится различным субпопуляциям ДК. Так, патогенез ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита связывают с активностью миелоидных ДК и их способностью презентовать артритогенные пептиды Т-лимфоцитам. В то же время в патогенезе системной красной волчанки и системного склероза определяющую роль играют плазмацитоидные ДК. В обзоре представлены результаты последних зарегистрированных исследований по клиническому применению ДК при различных аутоиммунных заболеваниях, а также современные представления об их функциональных особенностях и роли в течении аутоиммунных заболеваний. Существующие данные подтверждают возможность их применения, а также безопасность ДК в лечении различных заболеваний.

Ключевые слова: дендритные клетки, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит

Для цитирования: Курочкина Ю.Д., Королев М.А. Роль дендритных клеток в патогенезе ревматических заболеваний: обзор литературы. Вестник РАМН. 2021;76(4):394–401. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1486>

394

Общие представления о свойствах дендритных клеток

Дендритные клетки (ДК) являются широко известной популяцией антигенпрезентирующих клеток (АПК), играющих важную роль в поддержании иммунного ответа [1]. Впервые ДК были описаны Паулем Лангергансом в 1868 г. как эпителиальные клетки кожи, имеющие отростчатую морфологию [2]. Дальнейшим исследованием этих клеток занимались Р. Стейнман и З. Кох, описавшие их как клетки, обладающие фагоцитарной активностью [3].

Дендритные клетки имеют костномозговое происхождение и в зависимости от своего «предшественника» классифицируются на миелоидные (мДК) и плазмацитоидные (пДК). В настоящее время существуют данные, что обе популяции ДК имеют общего миелоидного предшественника [4, 5]. Миелоидные ДК характеризуются фенотипом

CD11c+ CD123– и специализируются преимущественно на презентации антигена и активации Т-лимфоцитов [6]. Плазмацитоидные ДК характеризуются фенотипом CD11c– CD123+, их основной функцией является продукция интерферонов I и III типов [7, 8].

В условиях «равновесия» ДК представляют собой незрелые клетки со слабой способностью к презентации антигена, низкой экспрессией костимуляторных молекул и низким уровнем продукции провоспалительных цитокинов [9]. При стимуляции компонентами клеточной стенки бактерий вирусными частицами через паттерн-распознающие рецепторы запускается процесс созревания ДК. Зрелые ДК характеризуются высоким уровнем экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС II), костимуляторных молекул (CD83/CD86) и продукцией провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6, IL-1b, IL-17 и др.), а также способностью индуцировать иммунный ответ

Yu.D. Kurochkina, M.A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Affiliated Branch of Siberian Division of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Role of Dendritic Cells in the Rheumatic Diseases Pathogenesis: Review

Dendritic cells (DCs) are professional antigen presenting cells that can stimulate immune response as suppress immune inflammation. Recently the role of DCs in the pathogenesis of autoimmune diseases and the possibility of their application as diagnostic markers and methods of treatment has been studied more and more. It was shown that subpopulations DCs play different role in pathogenesis various autoimmune diseases. Thus, pathogenesis of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis is associated with activity of myeloid DCs and their possibility to present arthritogenic peptides to T-cells. While plasmacytoid DCs are more important in pathogenesis systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. The review presents the results of the latest registered clinical trials about applications DCs in different autoimmune diseases as well as current ideas about functional features DCs during autoimmune diseases. The existing data confirm their possible use as well as the safety of DC in treatment.

Keywords: dendritic cells, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis

For citation: Kurochkina YuD, Korolev MA. Role of Dendritic Cells in the Rheumatic Diseases Pathogenesis: Review. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):394–401. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1486>

[10]. Кроме того, в процессе созревания увеличивается плотность экспрессии рецептора CCR7, обуславливающего способность ДК мигрировать в периферические лимфатические узлы. Зрелые ДК презентуют антиген в комплексе с МНС II Т-клеткам через Т-клеточный рецептор (TCR), после чего происходит дифференцировка Т-клеток в эффекторные клетки. Также ДК способны индуцировать цитотоксический иммунный ответ, презентуя антиген в комплексе с МНС I. Показано, что ДК способны индуцировать дифференцировку В-лимфоцитов, а также активировать NK-клетки [11].

Помимо иммуностимулирующих свойств, ДК также обладают способностью индуцировать иммунологическую толерантность. Ингибирующее воздействие на Т-лимфоциты обусловлено способностью ДК индуцировать апоптоз и анергию Т-клеток [12]. На сегодняшний день описано несколько механизмов, обуславливающих индукцию вышеперечисленных феноменов. К ним относят способность ДК продуцировать индолеамин-2,3-диоксигеназу (IDO) — фермент, участвующий в деградации триптофана по кинурениновому пути с образованием токсичного для Т-клеток кинуренина [13, 14]. Также ДК способны индуцировать популяцию Т-регуляторных клеток (как Tg 1-го типа, так и CD4+ CD25+ Foxp3+ клеток), продуцирующих IL-10 [15, 16].

В настоящее время все больше работ посвящено изучению возможности индукции толерогенных свойств ДК для использования их в качестве ДК-вакцин при различных аутоиммунных заболеваниях. Например, опубликованы результаты первой фазы клинических испытаний с использованием ДК у пациентов с рассеянным склерозом [17]. ДК генерировали стандартно с применением GM-CSF и IFN- α , для получения толерогенных свойств применяли дексаметазон, а также нагружали антиген-специфичными пептидами. Полученные ДК характеризовались высокой продукцией IL-10, а также способностью индуцировать Tg1. Авторами изучалась безопасность исследуемой вакцины, по результатам исследования серьезных нежелательных явлений зафиксировано не было [17]. Описаны результаты исследований толерогенных ДК и у пациентов с диабетом 1-го типа. ДК генерировали из CD14+ клеток с использованием витамина D₃ и дексаметазона в качестве толерогенного стимула [18]. ДК вводили внутривенно и оценивали безопасность проводимой терапии. Большинство нежелательных явлений (гиперемия в месте введения, аллергический ринит, зубная боль) были невыраженными, серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было [18].

В настоящее время ДК активно изучаются и в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний, в частности при ревматоидном артрите (РА), анкилозирующем спондилите (АС), системной красной волчанке (СКВ), системном склерозе (СС) и др. При этом все большее внимание ДК привлекают в качестве потенциальных новых биомаркеров заболевания, а также изучается возможность генерации толерогенных ДК для лечения больных с аутоиммунными заболеваниями [19–21]. В своем обзоре S. Ness et al. [21] осветили существующие представления о свойствах ДК и их роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Авторы подробно изложили различные подходы к генерации толерогенных ДК и описали свойства ДК, получаемых в присутствии различных толерогенных стимулов. Кроме того, авторами подробно представлены все зарегистрированные на сегодняшний

день клинические исследования по применению регуляторных ДК при иммуновоспалительных заболеваниях (ревматоидный артрит, болезнь Крона, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз и др.), что подтверждает важность исследуемой проблемы. В настоящее время для восстановления иммунологической толерантности при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях обсуждаются подходы с использованием различных иммунокомпетентных клеток, в том числе мезенхимальных стволовых клеток (МСК), Т-регуляторных и др. МСК все больше изучаются в патогенезе аутоиммунных заболеваний, а также рассматривается возможность терапии различных патологий с использованием МСК, что отражено в обзорах различных авторов [22, 23]. Поскольку патогенез любого иммуновоспалительного ревматического заболевания представляет собой последовательное взаимодействие клеток иммунной системы, начиная с презентации антигена ДК, а также включая активацию МСК, Т-регуляторных клеток, моноцитов и др., нельзя говорить о преимуществах какого-либо клеточного препарата. Применение ДК представляется более простым на практике, поскольку выделение МСК требует наличия липоаспирата костного мозга/плаценты, что является более инвазивным и технически сложным. Кроме того, считается, что ДК способны приобретать антиген-специфические свойства при прямом контакте с антигеном, что возможно при введении ДК в полость сустава. МСК же обычно вводятся внутривенно, причем большая их часть может оседать в легочной ткани из-за их большого размера [24, 25]. Более простой метод выделения и генерации ДК с толерогенными свойствами, хорошо изученные свойства ДК, позволяющие судить о толерогенном фенотипе, а также имеющиеся исследования в области применения ДК при аутоиммунных заболеваниях объясняют наш интерес с точки зрения применения их в клинической практике.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит является хроническим заболеванием, при котором основной патологический процесс локализован в синовиальной оболочке различных групп суставов. Отсутствие адекватной терапии приводит к формированию стойких деформаций и глубокой инвалидизации пациента [26]. Основным участком первичного воспаления является синовиальная оболочка, где сконцентрированы все иммунокомпетентные клетки, участвующие в патогенезе заболевания. Так, ранее считалось, что РА является Th1-опосредованной патологией. В настоящее время доказана роль не только Th1, но и Th17-лимфоцитов. Оба типа этих клеток продуцируют провоспалительные цитокины: IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 и др. Активация Т-клеток происходит после презентации антигенов дендритными клетками, В-лимфоцитами, макрофагами. У пациентов с РА в синовиальной оболочке доминирующей является субпопуляция мДК, продуцирующая большое количество провоспалительных цитокинов и поддерживающих активное воспаление [27]. При этом пДК периферической крови отводятся иммуносупрессивная роль [28], хотя показано, что пДК синовиальной оболочки способны к высокой продукции IFN- γ [29]. В связи с этим в последнее время все больше изучается роль пДК в патогенезе РА в качестве клеток, продуцирующих интерфероны I типа [20].

В своем обзоре Е.Л. Насонов и А.С. Авдеева [30] подробно описали роль интерферонов I типа в патогенезе различных ревматических заболеваний, в том числе РА, а также представили литературные данные о взаимосвязи между уровнем IFN I типа и клиническим ответом на проводимую терапию. Так, повышенный уровень IFN I типа может служить прогностическим маркером ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [31, 32].

Т.Н. Ramwadhoebe et al. изучили соотношение субпопуляций мДК и пДК в периферической крови и в лимфатических узлах у больных РА и здоровых доноров [33]. Авторы продемонстрировали преобладание мДК над пДК у пациентов с РА как в периферической крови, так и в лимфоидной ткани. Кроме того, у больных РА по сравнению с донорами исходно определялось более высокое содержание ДК. М.А. Королев и соавт. также изучили содержание мДК и пДК в периферической крови у пациентов с РА в сравнении с больными остеоартритом как патологией с низким уровнем системного воспаления и показали преобладание количества мДК. Также в этой работе продемонстрировано, что на фоне терапии и достижения хорошего клинического ответа количество мДК у больных РА снижалось до значений пациентов с остеоартритом [34]. F.A.H. Cooles et al. в своей работе, наоборот, продемонстрировали снижение относительного содержания различных субпопуляций ДК у больных РА в сравнении с донорами [35]. F. Santiago-Schwarz et al. показали, что в синовиальной жидкости пациентов с РА в сравнении с больными остеоартритом выявлено большое количество зрелых мДК, что может служить как маркером заболевания, так и терапевтической мишенью [36].

Несмотря на наличие высокоспецифичных иммунологических маркеров РА, в настоящее время большое внимание уделяется изучению дополнительных серологических маркеров раннего РА [37–39]. В этой связи ДК рассматриваются как биомаркеры различных аутоиммунных заболеваний или в качестве предиктора осложнений иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Так, например, дискутируется роль пДК в качестве биомаркера развития атеросклероза при аутоиммунной патологии [40]. Рядом авторов обсуждается возможность использования мДК в качестве потенциального биомаркера раннего РА [34].

В других работах [41] продемонстрированы свойства ДК у больных РА, а именно снижение количества зрелых как миелоидных, так и плазматоидных ДК в совокупности с измененной функциональной активностью изучаемых клеток.

Тщательное изучение роли ДК в патогенезе РА послужило обоснованием к практическому применению толерогенных ДК. В настоящее время существует огромный спектр препаратов, позволяющих достичь хорошего клинического ответа и низкой активности заболевания. Однако довольно часто проводимая терапия сопряжена с высоким инфекционным риском [42] или с формирующейся резистентностью к проводимому лечению [43]. Кроме того, по существующим данным, у 30% больных РА наступает ремиссия, однако у 50% случается обострение в случае прекращения терапии [19, 44], что обуславливает необходимость изучения возможных клеточных методов терапии РА, таких как ДК и МСК [19]. Рядом авторов продемонстрирована возможность генерации ДК с толерогенными свойствами *in vitro* [45, 46]. В настоящее время, по данным интернет-ресурса clinicaltrials.gov, заре-

гистрировано 3 клинических исследования по изучению ДК в лечении РА.

Первым клиническим исследованием с применением толерогенных ДК было исследование вакцины Rheumovax ([clinicaltrials.gov identifier: NCT00396812](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00396812)). ДК генерировали с использованием ингибитора NF- κ B, а в качестве антигена использовали комплекс цитруллинированных пептидов. ДК вводили пациентам с РА внутривенно в дозе 1×10^6 или 5×10^6 клеток. Вакцина была безопасна и хорошо переносилась пациентами. Через месяц терапии было зарегистрировано снижение количества CD4+ CD25+ CD127+ Т-клеток и увеличение содержания Т-регуляторных клеток (CD4+ CD25+high CD127-). Снижение лабораторной активности (С-реактивный белок) было достоверно зафиксировано у пациентов, получавших более высокую дозу ДК, при этом клиническое улучшение согласно индексу DAS28 было зафиксировано лишь у части пациентов [47].

Другим клиническим исследованием, изучающим возможность применения толерогенных ДК, является исследование AUTODECRA (NCT01352858). ДК генерировали из моноцитов периферической крови в течение 7 дней в присутствии GM-CSF и IL-4, а также витамина D₃ и дексаметазона как толерогенных стимулов. В качестве антигена использовали аутологичную синовиальную жидкость. ДК характеризовались низкой экспрессией костимуляторных молекул, сниженной секрецией IL-12, а также повышенной секрецией IL-10 [48]. ДК вводили внутрисуставно путем артроскопии в дозе: 1×10^6 , 3×10^6 , 1×10^7 клеток. После лечения в периферической крови значимых изменений содержания Т-регуляторных клеток, а также про- и противовоспалительных цитокинов не было выявлено. Терапия ДК переносилась хорошо и была относительно безопасна. Авторы указывают весь спектр нежелательных явлений, зафиксированных в исследовании: общая слабость, симптомы ОРВИ, усиление боли в суставах, а также развитие синовита в контралатеральном суставе. Из всех 37 зарегистрированных нежелательных явлений для 15 связь с исследуемым методом лечения указана как возможная. Все приведенные нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести, что позволяет судить о безопасности изучаемого метода лечения [48].

Анкилозирующий спондилит

Другой распространенной ревматической патологией является анкилозирующий спондилит (АС). АС — это хроническое заболевание с преимущественным поражением суставов позвоночника, а также вовлечением других органов и систем (глаз, периферических суставов, энтезисов). Распространенность АС в популяции составляет около 0,5–1% и чаще встречается у лиц молодого трудоспособного возраста. При этом хроническое воспаление приводит к анкилозированию суставов позвоночника, ограничению функциональной активности и ранней инвалидизации пациентов, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза заболевания и возможных новых терапевтических подходов. Давно известна роль HLA-B27 в течении заболевания. HLA-B27 является аллелью главного комплекса гистосовместимости I типа (MHC I), описанной еще в 1973 г. [49]. Считается, что около 90% пациентов с АС выступают носителями HLA-B27, при этом само заболевание развивается только у 1–2% позитивных людей. Согласно одной из теорий,

HLA-B27 презентует артритогенные пептиды CD8+ Т-лимфоцитам. Взаимодействие Т-лимфоцитов с HLA-B27-пептидным комплексом приводит к их активации и поддержанию аутоиммунного воспаления [50]. Также существует гипотеза микробной мимикрии, согласно которой некоторые антигены микробных агентов схожи по структуре с аутоантигенами и способны, взаимодействуя с HLA-B27, активировать CD8+ Т-лимфоциты. Тяжелые цепи HLA-B27 с помощью дисульфидных связей способны образовывать димерные комплексы, которые обнаруживаются в слизистой оболочке кишечника и синовиальной оболочке пациентов с АС. Эти комплексы также присутствуют на поверхности ДК и активируют Т-лимфоциты к продукции IL-17 [51]. В настоящее время оси IL23/IL17 придается большое значение в патогенезе АС [52]. У пациентов с АС выявлено высокое содержание IL-17 в сыворотке крови, а также присутствие IL-17+ Т-лимфоцитов в фасеточных суставах [53]. Высокий уровень IL-17 обуславливает активацию остеокластов и развитие остеопороза, в то время как IL-23 способствует остеопролиферации с формированием синдесмофитов и анкилозирования [54].

ДК в патогенезе АС участвуют в презентации антигена, активации Т-лимфоцитов и их дифференцировке в Th17. В ряде работ показано, что у пациентов с АС наблюдается снижение пула циркулирующих CD14+ CD16+ клеток, продуцирующих IL-1 β и IL-6 [55], что, в свою очередь, приводит к активации Th17 и гиперпродукции IL-17. При этом CD14+ ДК индуцируют Th1-ответ. A. Talpin et al. в 2014 г. для подтверждения роли ДК в патогенезе АС и их функциональных особенностей генерировали ДК из моноцитов периферической крови больных АС в присутствии GM-CSF и IL-4 [56]. Авторы показали, что ДК пациентов с АС обладают сниженной способностью стимулировать пролиферацию аллогенных Т-лимфоцитов в смешанной культуре лейкоцитов. Кроме того, с помощью метода ПЦР авторы продемонстрировали усиленную экспрессию генов, ответственных за поддержание воспаления (*ADAMTS15*, *F13A1*, *SELL*) в культуре ДК больных АС по сравнению с донорами. Подтверждением важной роли ДК в патогенезе АС также является исследование L. Pang et al. [57], в котором авторы изучали влияние терапии анти-TNF- α -препаратом (этанерцепт) на функциональные свойства Т-клеток и количество мДК в периферической крови. Показано, что терапия этанерцептом вызывает снижение количества IFN- γ - и IL-2-продуцирующих клеток, а также МНСII+ мДК. Малое количество работ по свойствам ДК в периферической крови у больных АС обуславливает необходимость дальнейшего их изучения для использования в качестве потенциального биомаркера заболевания.

В последнее время активно изучается влияние микробиоты кишечника на свойства ДК. Считается, что эпителиальные клетки кишечника совместно с кишечной микробиотой способны поддерживать толерогенный фенотип ДК и индуцировать Т-регуляторные клетки [58]. Возможно, этот факт и обуславливает взаимосвязь между особенностями состава кишечной микробиоты и активностью АС [59].

В отличие от ревматоидного артрита, возможность клинического применения ДК при АС гораздо менее изучена. В настоящее время единственным клиническим исследованием, зарегистрированным на clinicaltrials.gov, является исследование, посвященное изучению генети-

ческих особенностей, обуславливающих развитие АС (GENOSPA, NCT02525042). В этом исследовании «случай-контроль» у пациентов с АС из моноцитов периферической крови генерировали ДК в присутствии GM-CSF и IL-4, после чего проводился транскриптомный анализ РНК. В настоящее время, по данным сайта, статус исследования значится как закрытый, однако публикаций по его результатам не представлено.

Системная красная волчанка

Другой ревматической патологией с доказанной ролью ДК в патогенезе заболевания является системная красная волчанка (СКВ). СКВ — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [60]. Особенностью патогенеза СКВ является облигатное антителообразование преимущественно В-клетками. При этом СКВ считается патологией с участием клеточного ответа. Хорошо известно, что важную роль в индукции заболевания играют IFN I типа, способные индуцировать созревание моноцитов и стимулировать продукцию антител В-лимфоцитами. При этом подавление экспрессии генов IFN I типа у экспериментальных животных приводит к более легкому течению СКВ [61, 62]. На основании этих знаний все больше изучается роль моноклональных антител к рецепторам IFN I типа, в частности анифролумаба. По результатам II фазы клинических исследований по изучению анифролумаба у пациентов с СКВ продемонстрировано снижение активности заболевания, уменьшение кожных проявлений, а также показана возможность снижения дозы глюкокортикоидов [63–65].

Поскольку пДК являются активными продуцентами IFN I, их влияние на течение СКВ находит все большее подтверждение [66]. Показано, что у пациентов с СКВ определяются сниженное количество пДК в периферической крови и их повышенная концентрация в поврежденных тканях [67]. Считается, что пДК могут активироваться антителами к ДНК через Fc γ RIIa и TLR9 [68], а также быть устойчивыми к супрессивному действию глюкокортикоидов [69]. Усиленная экспрессия Fc γ R на поверхности пДК показана у больных СКВ, при этом отмечается повышенная экспрессия активационных (ITAM) Fc γ R. Кроме того, соотношение активационных к ингибирующим (ITIM) Fc γ R коррелировало с активностью СКВ согласно индексу SLEDAI, что может рассматриваться в качестве маркера заболевания и предиктора тяжелого течения [70].

Возможность генерации ДК с толерогенными свойствами была продемонстрирована S.C. Funes et al. на мышинных моделях [71]. Толерогенные ДК вводили мышам, позитивным по антинуклеарным антителам, на протяжении 70 дней. После окончания лечения отмечалось снижение уровня антител, а также снижение активности СКВ согласно опроснику активности заболевания на лабораторных животных. Иммунологически же было выявлено увеличение содержания Т-регуляторных клеток [71].

Возможность генерации ДК с толерогенными свойствами показана не только в мышинных моделях, но и у человека. В своем исследовании авторы генерировали ДК из периферической крови больных СКВ в присутствии

GM-CSF и IL-4, в качестве антигена использовали апоптотические аутологичные Т-лимфоциты. Полученные ДК характеризовались низким уровнем экспрессии костимуляторных молекул, низкой продукцией IL-6 и IL-12, при этом значимых изменений в концентрации IL-10 выявлено не было. Кроме того, толерогенные ДК характеризовались достоверно сниженной способностью индуцировать пролиферацию аллогенных Т-лимфоцитов, а также обладали стабильным фенотипом при воздействии дополнительными дозревающими стимулами [72]. При этом в настоящее время клинических исследований по применению толерогенных ДК у больных СКВ пока не зарегистрировано.

Системный склероз

Одним из менее изученных и труднее всего поддающихся терапии заболеваний является системный склероз (СС). Основные патоморфологические процессы при системном склерозе — это фиброз и васкулопатия (спазм периферических сосудов, приводящий к ишемии и формированию некрозов). Фиброз является следствием активации фибробластов под воздействием IL-6, TGF-β и IL-4, роль же ДК менее изучена. В коже пациентов с СС выявлено большое количество ДК, продуцирующих IFN-α и CXCL4, поддерживающих хроническое воспаление. Кроме того, пДК пациентов с СС характеризуются повышенной экспрессией CXCL4, что коррелирует с тяжестью заболевания и может использоваться в качестве диагностического маркера [73, 74]. Обязательным критерием СС является присутствие антител к компонентам ядра, в частности к топоизомеразе, что ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и развитием легочного фиброза. В мышинных моделях введение ДК, нагруженных антителами к топоизомеразе, приводило к развитию легочного фиброза, ассоциированного с высокой экспрессией IL-17A и CXCL4 [75].

На мышинных моделях с блеомицин-индуцированным фиброзом показано, что уменьшение количества пДК приводит к уменьшению кожного счета, а также улучшению функции легких [76], в то время как блокирование TGF-β приводит к уменьшению накопления ДК в легочной ткани [77]. В настоящее время существуют и клинические данные по использованию моноклонального антитела к TGF-β — абирузумаба. Согласно данным clinicaltrials.gov (NCT02745145), препарат проходит II фазу клинического исследования по оценке безопасности и эффективности у пациентов с системным склерозом и поражением легких.

Поскольку развитие легочного фиброза, легочной артериальной гипертензии и прогрессирующие нарушения функции внешнего дыхания являются частыми проявлениями СС, большое количество работ российских авторов посвящено изучению особенностей течения легочного фиброза при СС, а также исследованию препаратов, обладающих антифиброзным действием [78,

79]. В настоящее время существуют данные клинических исследований по применению иматиниба (ингибитора тирозинкиназы, применяющегося в онкологии и гематологии) для лечения легочного фиброза в рамках СС. Считается, что тирозинкиназа необходима для дифференцировки пДК в присутствии M-CSF [80]. У пациентов с легочным фиброзом на фоне СС, получавших иматиниб в течение года, отмечалось снижение количества пДК в бронхоальвеолярном лаваже при отсутствии изменений в периферической крови, что также коррелировало с улучшением течения легочного фиброза [81]. При этом ограничение применения иматиниба в лечении СС обусловлено большим количеством нежелательных явлений, зафиксированных в ходе клинического исследования [81]. Однако на сегодняшний день для лечения пораженных легких, ассоциированных с СС, зарегистрирован другой препарат из группы ингибиторов тирозинкиназы — нинтеданиб, который начинает активно внедряться в клиническую практику.

Заключение

Таким образом, патогенез любого ревматического заболевания ассоциирован с активностью дендритных клеток. Как можно видеть, при одних заболеваниях основную роль играют миелоидные ДК, при других патологический процесс обусловлен активностью плазматоцитодных ДК. Существующие данные обосновывают возможность дальнейшего изучения ДК в прикладном клиническом аспекте. В настоящее время активно разрабатываются два подхода к изучению роли ДК при ревматических заболеваниях: как потенциальные биомаркеры ранней диагностики аутоиммунных заболеваний и разработка технологии лечения аутоиммунных заболеваний с использованием ДК с толерогенными свойствами. Имеющиеся данные подтверждают возможность дальнейшего изучения для применения ДК в клинической практике.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена в рамках исполнения бюджетного проекта НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН по теме № 0324-2019-0046-С-02.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Ю.Д. Курочкина — поисково-аналитическая работа, написание статьи, подготовка рукописи к публикации; М.А. Королев — аналитическая работа, прочтение и одобрение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Shortman K, Naik SH. Steady-state and inflammatory dendritic-cell development. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(1):19–30. doi: <https://doi.org/10.1038/nri1996>
- Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv f Pathol Anat.* 1868;44(2–3):325–337. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01959006>
- Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med.* 1973;137(5):1142–1162.
- Merad M, Sathe P, Helft J, et al. The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady

- State and the Inflamed Setting. *Annu Rev Immunol.* 2013;31(1):563–604. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074950>
5. Satpathy AT, Wu X, Albring JC, Murphy KM. Re(de)fining the dendritic cell lineage. *Nat Immunol.* 2012;13(12):1145–1154. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2467>
 6. Cheong C, Matos I, Choi J-H, et al. Microbial Stimulation Fully Differentiates Monocytes to DC-SIGN/CD209+ Dendritic Cells for Immune T Cell Areas. *Cell.* 2010;143(3):416–429. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.039>
 7. Rhodes JW, Tong O, Harman AN, Turville SG. Human Dendritic Cell Subsets, Ontogeny, and Impact on HIV Infection. *Front Immunol.* 2019;10:1088. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01088>
 8. Mbongue J, Nicholas D, Firek A, Langridge W. The Role of Dendritic Cells in Tissue-Specific Autoimmunity. *J Immunol Res.* 2014;2014:857143. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/857143>
 9. Trombetta ES, Mellman I. Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. *Annu Rev Immunol.* 2005;23(1):975–1028. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104538>
 10. Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell.* 2001;106(3):255–258. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00449-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00449-4)
 11. Hochweller K, Striegler J, Hämmerling GJ, Garbi N. A novel CD11c.DTR transgenic mouse for depletion of dendritic cells reveals their requirement for homeostatic proliferation of natural killer cells. *Eur J Immunol.* 2008;38(10):2776–2783. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.200838659>
 12. Naranjo-Gómez M, Raich-Regué D, Oñate C, et al. Comparative study of clinical grade human tolerogenic dendritic cells. *J Transl Med.* 2011;9(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-89>
 13. Mellor A. Indoleamine 2,3 dioxygenase and regulation of T cell immunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(1):20–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.232>
 14. Terness P, Bauer TM, Röse L, et al. Inhibition of Allogeneic T Cell Proliferation by Indoleamine 2,3-Dioxygenase-expressing Dendritic Cells. *J Exp Med.* 2002;196(4):447–457. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20020052>
 15. Maldonado RA, von Andrian UH. How Tolerogenic Dendritic Cells Induce Regulatory T Cells. *Advances in Immunology.* Alt FW, Austen KF, Honjo T, et al., eds. Academic Press; 2010. P. 111–65. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380995-7.00004-5>
 16. Cassani B, Villablanca EJ, De Calisto J, et al. Vitamin A and immune regulation: Role of retinoic acid in gut-associated dendritic cell education, immune protection and tolerance. *Mol Aspects Med.* 2012;33(1):63–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.11.001>
 17. Zubizarreta I, Flórez-Grau G, Vila G, et al. Immune tolerance in multiple sclerosis and neuromyelitis optica with peptide-loaded tolerogenic dendritic cells in a phase I trial. *Proc Natl Acad Sci.* 2019;116(17):8463–8470. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1820039116>
 18. Nikolic T, Zwaginga JJ, Uit Beijerse BS, et al. Safety and feasibility of intradermal injection with tolerogenic dendritic cells pulsed with proinsulin peptide — for type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):470–472. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30104-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30104-2)
 19. Mosanya CH, Isaacs JD. Tolerising cellular therapies: what is their promise for autoimmune disease? *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):297–310. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214024>
 20. Cauwels A, Tavernier J. Tolerizing Strategies for the Treatment of Autoimmune Diseases: From *ex vivo* to *in vivo* Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:674. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00674>
 21. Ness S, Lin S, Gordon JR. Regulatory Dendritic Cells, T Cell Tolerance, and Dendritic Cell Therapy for Immunologic Disease. *Front Immunol.* 2021;12:633436. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.633436>
 22. Riazifar M, Mohammadi MR, Pone EJ, et al. Stem Cell-Derived Exosomes as Nanotherapeutics for Autoimmune and Neurodegenerative Disorders. *ACS Nano.* 2019;13(6):6670–6688. doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b01004>
 23. Luque-Campos N, Contreras-López RA, Jose Paredes-Martínez M, et al. Mesenchymal Stem Cells Improve Rheumatoid Arthritis Progression by Controlling Memory T Cell Response. *Front Immunol.* 2019;10:798. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00798>
 24. Chen Y, Yu Q, Hu Y, Shi Y. Current Research and Use of Mesenchymal Stem Cells in the Therapy of Autoimmune Diseases. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(7):579–582. doi: <https://doi.org/10.2174/1574888X14666190429141421>
 25. Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al. Pulmonary Passage is a Major Obstacle for Intravenous Stem Cell Delivery: The Pulmonary First-Pass Effect. *Stem Cells Dev.* 2009;18(5):683–692. doi: <https://doi.org/10.1089/scd.2008.0253>
 26. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2009;373(9664):659–672. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60008-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60008-8)
 27. Moret FM, Hack CE, van der Wurff-Jacobs KM, et al. Intra-articular CD1c-expressing myeloid dendritic cells from rheumatoid arthritis patients express a unique set of T cell-attracting chemokines and spontaneously induce Th1, Th17 and Th2 cell activity. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R155. doi: <https://doi.org/10.1186/ar4338>
 28. Kavousanaki M, Makrigiannakis A, Boumpas D, Verginis P. Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans: Induction of interleukin-10 and producing Treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):53–63. doi: <https://doi.org/10.1002/art.25037>
 29. Lande R, Giacomini E, Serafini B, et al. Characterization and Recruitment of Plasmacytoid Dendritic Cells in Synovial Fluid and Tissue of Patients with Chronic Inflammatory Arthritis. *J Immunol.* 2004;173(4):2815–2824. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.4.2815>
 30. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные // *Научно-практическая ревматология.* — 2019. — Т. 55. — № 4. — С. 452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: new evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452–461. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-452-461>
 31. Thurlings RM, Boumans M, Tekstra J, et al. Relationship between the type I interferon signature and the response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3607–3614. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27702>
 32. Raterman HG, Vosslander S, de Ridder S, et al. Interferon type I signature may predict non response upon rituximab in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R95. doi: <https://doi.org/10.1186/ar3819>
 33. Ramwadhoebe TH, Ramos MI, Maijer KI, et al. Myeloid Dendritic Cells Are Enriched in Lymph Node Tissue of Early Rheumatoid Arthritis Patients but not in At Risk Individuals. *Cells.* 2019;8(7):756. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8070756>
 34. Королев М.А., Курочкина Ю.Д., Банщикова Н.Е., и др. Особенности субпопуляционного состава дендритных клеток у больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология.* — 2019. — Т. 13. — № 3. — С. 39–44. [Korolev MA, Kurochkina YD, Bانشchikova NE, et al. Features of the subpopulation composition of dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(3):39–44. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-39-44>
 35. Cooles FAH, Anderson AE, Skelton A, et al. Phenotypic and Transcriptomic Analysis of Peripheral Blood Plasmacytoid and Conventional Dendritic Cells in Early Drug Naïve Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2018;9:755. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00755>
 36. Santiago-Schwarz F, Anand P, Liu S, Carsons SE. Dendritic Cells (DCs) in Rheumatoid Arthritis (RA): Progenitor Cells and

- Soluble Factors Contained in RA Synovial Fluid Yield a Subset of Myeloid DCs That Preferentially Activate Th1 Inflammatory-Type Responses. *J Immunol.* 2001;167(3):1758–1768. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.3.1758>
37. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):437–446. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0627-z>
 38. Verheul MK, Böhringer S, Delft MAM, et al. Triple Positivity for Anti-Citrullinated Protein Autoantibodies, Rheumatoid Factor, and Anti-Carbamylated Protein Antibodies Conferring High Specificity for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1721–1731. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40562>
 39. Savvateeva E, Smoldovskaya O, Feyzkhanova G, Rubina A. Multiple biomarker approach for the diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(1):17–28. doi: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1775545>
 40. Grassia G, MacRitchie N, Platt AM, et al. Plasmacytoid dendritic cells: Biomarkers or potential therapeutic targets in atherosclerosis? *Pharmacol Ther.* 2013;137(2):172–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.10.001>
 41. Фалалеева С.А., Курилин В.В., Шкаруба Н.С., и др. Характеристика подтипов дендритных клеток периферической крови у больных ревматоидным артритом // *Медицинская иммунология.* — 2013. — Т. 15. — № 4. — С. 343–350. [Falaleeva SA, Kurilin VV., Shkaruba NS, et al. Subtype characteristics of dendritic cells from peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Medical Immunology (Russia).* 2014;15(4):343–350. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-4-343-350>
 42. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1212–1212. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204960>
 43. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии // *Научно-практическая ревматология.* — 2018. — Т. 56. — № 3. — С. 263–271. [Nasonov EL, Olyunin YA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):263–271. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>
 44. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(8):1428–1437. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209201>
 45. Stoop JN, Harry RA, von Delwig A, et al. Therapeutic effect of tolerogenic dendritic cells in established collagen-induced arthritis is associated with a reduction in Th17 responses. *Arthritis Rheum.* 2010;62(12):3656–3665. doi: <https://doi.org/10.1002/art.27756>
 46. García-González P, Morales R, Hoyos L, et al. A short protocol using dexamethasone and monophosphoryl lipid A generates tolerogenic dendritic cells that display a potent migratory capacity to lymphoid chemokines. *J Transl Med.* 2013;11(1):128. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-128>
 47. Benham H, Nel HJ, Law SC, et al. Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype–positive rheumatoid arthritis patients. *Sci Transl Med.* 2015;7(290):290ra87. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9301>
 48. Bell GM, Anderson AE, Diboll J, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells for rheumatoid and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):227–234. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208456>
 49. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;301(7809):904–907. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)91360-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)91360-3)
 50. Faham M, Carlton V, Moorhead M, et al. Discovery of T Cell Receptor β Motifs Specific to HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):774–784. doi: <https://doi.org/10.1002/art.40028>
 51. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis — recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(6):359–367. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.56>
 52. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(4):359–367. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000301>
 53. Appel H, Maier R, Wu P, et al. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(3):R95. doi: <https://doi.org/10.1186/ar3370>
 54. Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, et al. The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates. *Immunol Lett.* 2018;196:52–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.014>
 55. Wright PB, McEntegart A, McCarey D, et al. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. *Rheumatology.* 2016;55(1):120–132. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev245>
 56. Talpin A, Costantino F, Bonilla N, et al. Monocyte-derived dendritic cells from HLA-B27+ axial spondyloarthritis (SpA) patients display altered functional capacity and deregulated gene expression. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):417. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0417-0>
 57. Pang L, Wang L, Suo T, et al. Tumor Necrosis Factor- α Blockade Leads to Decreased Peripheral T Cell Reactivity and Increased Dendritic Cell Number in Peripheral Blood of Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2220–2228. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080219>
 58. Bertolini TB, Biswas M, Terhorst C, et al. Role of orally induced regulatory T cells in immunotherapy and tolerance. *Cell Immunol.* 2021;359:104251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104251>
 59. Liu G, Hao Y, Yang Q, Deng S. The Association of Fecal Microbiota in Ankylosing Spondylitis Cases with C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8884324. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8884324>
 60. Системная красная волчанка // *Ревматология: Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 113–141. [Sistemnaya krasnaya volchanka. *Revmatologiya: Russian clinical guidelines.* Nasonov EL, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 113–141. (In Russ.)]*
 61. Santiago-Raber M-L, Baccala R, Haraldsson KM, et al. Type-I Interferon Receptor Deficiency Reduces Lupus-like Disease in NZB Mice. *J Exp Med.* 2003;197(6):777–788. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20021996>
 62. Jørgensen TN, Roper E, Thurman JM, et al. Type I interferon signaling is involved in the spontaneous development of lupus-like disease in B6.Nba2 and (B6.Nba2 \times NZW)F1 mice. *Genes Immun.* 2007;8(8):653–662. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364430>
 63. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376–386. doi: <https://doi.org/10.1002/art.39962>
 64. Casey KA, Guo X, Smith MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE. *Lupus Sci Med.* 2018;5(1):e000286. doi: <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000286>
 65. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В., и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии // *Научно-практическая ревматология.* — 2020. — Т. 58. — № 1. — С. 5–14. [Solovyev SK, Aseeva EA, Popkova TV,

- et al. Systemic lupus erythematosus: new horizons for diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):5–14. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-5-14>
66. Rönnblom L, Alm GV. A Pivotal Role for the Natural Interferon α -producing Cells (Plasmacytoid Dendritic Cells) in the Pathogenesis of Lupus. *J Exp Med*. 2001;194(12):F59–F64. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.194.12.f59>
 67. Blomberg S, Eloranta ML, Cederblad B, et al. Presence of cutaneous interferon- α producing cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(7):484–490. doi: <https://doi.org/10.1191/096120301678416042>
 68. Means TK, Latz E, Hayashi F, et al. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest*. 2005;115(2):407–417. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI23025>
 69. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells (pDCs). *Blood*. 2010;116(18):3389–3397. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282913>
 70. Carreño LJ, Pacheco R, Gutierrez MA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus is associated with an altered expression of low-affinity Fc γ receptors and costimulatory molecules on dendritic cells. *Immunology*. 2009;128(3):334–341. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03138.x>
 71. Funes SC, Ríos M, Gómez-Santander F, et al. Tolerogenic dendritic cell transfer ameliorates systemic lupus erythematosus in mice. *Immunology*. 2019;158(4):322–339. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.13119>
 72. Obrique J, Vega F, Torres A, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells derived from monocytes of systemic lupus erythematosus patients and healthy donors show a stable and immunosuppressive phenotype. *Immunology*. 2017;152(4):648–659. doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12806>
 73. Ah Kioon MD, Tripodo C, Fernandez D, et al. Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. *Sci Transl Med*. 2018;10(423):eaam8458. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aam8458>
 74. Volkmann ER, Tashkin DP, Roth MD, et al. Changes in plasma CXCL4 levels are associated with improvements in lung function in patients receiving immunosuppressive therapy for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):305. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1203-y>
 75. Mehta H, Goulet P-O, Nguyen V, et al. Topoisomerase I peptide-loaded dendritic cells induce autoantibody response as well as skin and lung fibrosis. *Autoimmunity*. 2016;49(8):503–513. doi: <https://doi.org/10.1080/08916934.2016.1230848>
 76. Kafaja S, Valera I, Divekar AA, et al. pDCs in lung and skin fibrosis in a bleomycin-induced model and patients with systemic sclerosis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e98380. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98380>
 77. Chakraborty K, Chatterjee S, Bhattacharyya A. Modulation of CD11c+ lung dendritic cells in respect to TGF- β in experimental pulmonary fibrosis. *Cell Biol Int*. 2017;41(9):991–1000. doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.10800>
 78. Ананьева Л.П., Тюрин И.Е., Конева О.А., и др. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии) // *Современная ревматология*. — 2021. — Т. 15. — Прил. 1. — С. 1–62. [Ananyeva LP, Tyurin IE, Koneva OA, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1S):1–62. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62>
 79. Ананьева Л.П. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом) // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — № 1. — С. 87–95. [Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):87–95. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-87-95>
 80. Fancke B, Suter M, Hochrein H, O’Keefe M. M-CSF: a novel plasmacytoid and conventional dendritic cell poietin. *Blood*. 2008;111(1):150–159. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-05-089292>
 81. Khanna D, Saggar R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3540–3546. doi: <https://doi.org/10.1002/art.30548>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Курочкина Юлия Дмитриевна, к.м.н. [Yuliya D. Kurochkina, MD, PhD]; адрес: 630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6 [address: 6, Arbuzova str., Novosibirsk, 630117, Russia]; e-mail: juli_k@bk.ru, SPIN-код: 4897-2330, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7080-777X>

Королев Максим Александрович, к.м.н. [Maxim A. Korolev, MD, PhD]; e-mail: kormax@bk.ru, SPIN-код: 5494-7355, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>