

Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита (обзор литературы)

Волков М.Ю.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Михаил Юрьевич Волков; volkov.mikhail.yu@gmail.com

Contact: Mikhail Volkov; volkov.mikhail.yu@gmail.com

Поступила 14.01.16

Несмотря на большие достижения в изучении патогенеза ревматоидного артрита (РА), позволившие создать принципиально новый класс фундаментально обоснованных терапевтических агентов, многие иммунологические аспекты остаются не до конца изученными. Одним из важных вопросов патогенеза не только РА, но и всех ревматических заболеваний является роль механизмов врожденного иммунитета в развитии аутоиммунного воспаления. Открытие паттерн-распознающих рецепторов (ПРР) позволило фундаментальной иммунологии сделать большой шаг вперед в понимании того, каким образом реализуются данные механизмы. Изучение мембранных и эндосомальных Toll-подобных рецепторов (ТПР) — наиболее обширной и хорошо изученной группы ПРР — является перспективным направлением современной ревматологии. Важно отметить, что стимулировать ТПР способны некоторые молекулярные агенты, присутствие которых в ткани ассоциировано с ее повреждением. Они получили название молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (МПАП). В статье представлен обзор литературы, посвященный механизмам реализации ТПР-опосредованных сигнальных путей, различным аспектам роли отдельных ТПР и МПАП в индукции и поддержании аутоиммунного воспаления при РА, а также перспективам таргетной терапии, направленной на ингибирование некоторых ТПР и МПАП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; врожденный иммунитет; паттерн-распознающие рецепторы; Toll-подобные рецепторы; молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением; аутоиммунное воспаление. **Для ссылки:** Волков М.Ю. Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):78-85.

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS AND THEIR ENDOGENOUS LIGANDS IN THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID ARTHRITIS: A REVIEW OF LITERATURE Volkov M.Yu.

Despite great advances in the study of the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), which could design a radically new class of fundamentally sound therapeutic agents, many immunological aspects remain fully unstudied. The role of innate immunity mechanisms in the development of autoimmune inflammation is one of the important issues in the pathogenesis of not only RA, but also all rheumatic diseases. The discovery of pattern recognition receptors (PRRs) has allowed fundamental immunology to make a great stride toward understanding how these mechanisms are implemented. The study of membranous and endosomal Toll-like receptors (TLRs), the most extensive and well-studied group of PRRs, is a promising area of modern rheumatology. It is significant to note that some molecular agents, the presence of which in tissue is associated with its damage, are able to stimulate TLRs. They have received the name damage-associated molecular patterns (DAMPs). The paper provides a review of the literature on the mechanisms of TLR-mediated signaling pathways, on different aspects of a role of individual TLRs and DAMPs in the induction and maintenance of autoimmune inflammation in RA, and on prospects for targeted therapy aimed at inhibiting some TLRs and DAMPs. **Keywords:** rheumatoid arthritis; innate immunity; pattern recognition receptors; Toll-like receptors; damage-associated molecular patterns; autoimmune inflammation.

For reference: Volkov M.Yu. Role of Toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(1):78-85 (In Russ.). doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-78-85>

Открытие Toll-подобных рецепторов и их роль в организме

Открытие механизмов реализации врожденного иммунитета является важнейшим достижением последних десятилетий в иммунологии. Одним из его ключевых компонентов считаются так называемые паттерн-распознающие рецепторы (ПРР), именно их функция обуславливает избирательность и сложность реакций иммунной системы на первый контакт с патологическими агентами. Наиболее многочисленной и хорошо изученной группой ПРР являются Toll-подобные рецепторы (ТПР), расположенные как на мембране клетки, так и на внутренней поверхности эндосом. Патологические агенты, активирующие ПРР, можно разделить на две основные

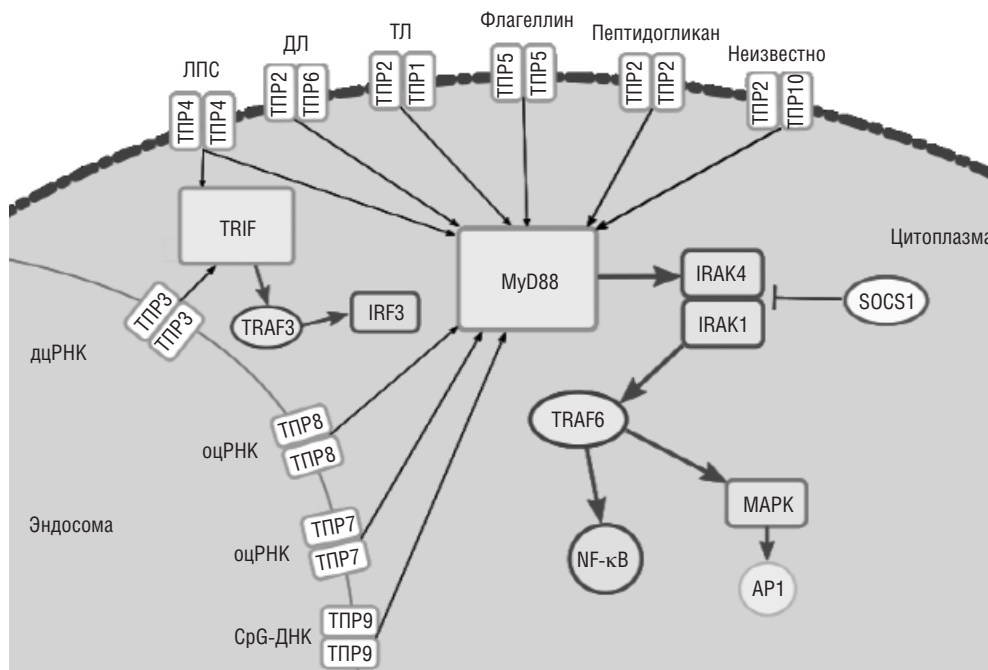
группы: агенты, связанные с различными видами инфекций, или патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), и агенты, связанные с патологической гибелью клеток и разрушением межклеточного матрикса, или молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (МПАП). Получены данные относительно участия активации ТПР МПАП в патогенезе аутоиммунных заболеваний, в частности ревматоидного артрита (РА).

ТПР получили свое название из-за близкого родства с генами *Toll*, имеющимися у *Drosophila melanogaster* [1]. Открытие в 1991 г. влияния генов *Toll* на устойчивость дрозофил к грибковой инфекции удостоилось Нобелевской премии 2011 г. В последние

годы широкое распространение получило изучение участия ТПР в реакциях врожденного иммунитета как животных, так и человека. На данный момент у млекопитающих открыто 14 ТПР, у человека — 10. У всех ТПР схожая структура, однако различные ТПР имеют свои специфические лиганды, разные пути активации и локализацию в клетке. ТПР экспрессируются на клетках различного типа (фибробласты, эпителиальные, эндотелиальные клетки и клетки миелоидного кровяного ростка). Сами рецепторы имеют комплексное строение и состоят из трех участков: в проксимальной зоне, расположенной наиболее близко к наружной поверхности клетки или внутренней поверхности эндосомы, находится N-концевая область аминокислотной последовательности, с которой и связывается лиганд; также у рецептора есть переходный участок, отвечающий за фиксацию рецептора к белкам клеточной мембраны или эндоплазматического ретикулума, и дистальный участок, который контактирует с цитоплазмой клетки и представляет собой домен TIR (Toll/IL1-рецептор; Toll/ИЛ1-рецептор), названный так из-за структурного сходства ТПР и рецепторов цитокинов семейства интерлейкина 1 (ИЛ1). Функция последнего заключается в осуществлении взаимодействия между ТПР и сигнальными молекулами нисходящих путей [2]. ТПР1, 2, 4, 5, 6, 10 расположены на поверхности клеток, а ТПР3, 7, 8, 9 являются внутриклеточными и локализуются на эндосомах (см. рисунок).

ТПР функционируют в виде димеров, т. е. в комплексе с другим ТПР: ТПР2 образует как гомодимеры, так и гетеродимеры с ТПР1, ТПР6 или ТПР10, в то время как ТПР3, 4, 5, 7, 8, 9 образуют гомодимеры. Первым звеном ТПР-опосредованных сигнальных путей являются адапторные белки, к которым относятся: MyD88 (Myeloid differentiation primary response gene 88; ген основного ответа миелоидной дифференцировки 88) и TRIF (TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta; содержащий TIR-участок адаптор, индуцирующий бета-интерферон). ТПР3 — единственный рецептор данного семейства, использующий исключительно TRIF, в то время как активация остальных ТПР связана с MyD88. Исключением является ТПР4, активирующий оба механизма: сначала MyD88 на мембране клетки и впоследствии TRIF, локализованный на эндосоме [2, 3]. Благодаря связыванию данных адапторных белков с TIR-доменом становится возможным следующий шаг на пути передачи сигнала.

Вторым звеном активации сигнального пути ТПР является активация IRAK (interleukin-1 receptor associated kinase; ассоциированной с рецептором ИЛ1 киназы). За передачу сигнала отвечают IRAK1 и IRAK4. На третьем этапе активированную киназу связывает TRAF (tumour necrosis factor receptor associated factor; фактор, ассоциированный с рецептором ФНО), а точнее его домен TRAF6. В дальнейшем происходит активация, с одной стороны, NF-κB, с другой — MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы).



Сигнальные пути ТПР (см. пояснения в тексте). ЛПС — липополисахарид; ДЛ — диацетилованные пептиды; ТЛ — триацетилованные пептиды; дцРНК — двухцепочечная РНК; оцРНК — одноцепочечная РНК; CpG-ДНК — неметилированные участки ДНК, содержащие цитозин-гуанин; MyD88 — Myeloid differentiation primary response gene 88 (ген основного ответа миелоидной дифференцировки 88); TRIF — TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta (содержащий TIR-участок адаптор, индуцирующий бета-интерферон — β-ИФН); IRAK1 — interleukin-1 receptor associated kinase 1 (ассоциированная с рецептором ИЛ1 киназа 1); TRAF — tumour necrosis factor receptor associated factor (фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли — ФНО); IRF3 — interferon regulatory factor 3 (регуляторный фактор ИФН3); SOCS1 — suppressor of cytokine signaling proteins 1 (супрессор цитокиновых сигнальных белков 1); NF-κB — ядерный фактор κB; MAPK — mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа); AP-1 — activating protein 1 (активирующий белок 1)

инкиназы) и AP1 (activating protein 1; активирующий белок 1), а также регуляторных факторов интерферонового ответа IRF1, IRF5, IRF7. Механизм TRIF-опосредованного сигнального пути связан преимущественно с активацией IRF3 посредством TRAF3. В клетке находится система, осуществляющая контроль сигнальных путей ТПР, и ключевую роль в ней играют SOCS (suppressors of cytokine signaling proteins; супрессоры цитокиновых сигнальных белков). В частности, известно, что SOCS1, наиболее хорошо изученный представитель данного семейства, посредством блокирования IRAK1 и IRAK4 ингибирует пути активации ТПР2 и 4 [5].

Как было сказано выше, ТПР активируются двумя типами агентов: ПАМП и МПАП. Именно взаимодействие с МПАП лежит в основе механизмов их участия в развитии аутоиммунного воспаления. Активация ТПР с помощью ПАМП хорошо изучена и представляет собой фундаментальный компонент врожденного иммунитета. Известно, что ТПР1, 2, 6 и 10 участвуют в распознавании таких компонентов бактериальной клеточной стенки, как пептидогликаны и липопептиды. ТПР4 распознает липополисахариды, специфичные для грамотрицательных бактерий, а ТПР5 активируется флагелином. Эндосомальные ТПР (ТПР3, 7, 8, 9) отвечают за распознавание нуклеиновых кислот вирусов, бактерий и собственных клеток организма. Двухцепочечная РНК активирует ТПР3, одноцепочечная — ТПР7 и ТПР8. Активация ТПР9 происходит при взаимодействии с неизменными участками CpG, встречающихся преимущественно в ДНК бактерий и вирусов (в ДНК позвоночных участки CpG почти всегда метилированы) [3].

Активация посредством МПАП осуществляется преимущественно в результате некроза клеток и последующего высвобождения внутриклеточных молекул, в норме не покидающих пространства клетки. К таким молекулам, способным активировать ТПР, относятся: белки из группы HMGB, белки S100, цитоплазматические белки теплового шока (БТШ) и др. МПАП также включают в себя белки экстрацеллюлярного матрикса, такие как гиалуроновая кислота, фибриноген, тенасцин-С, версикан, бигликан, фибронектин экстра домен (EDA). Повреждение ткани стимулирует повышение содержания данных молекул, а также непосредственно вызывает образование таких низкомолекулярных внеклеточных МПАП, как гепарина сульфат. ТПР обладают определенной специфичностью во взаимодействии с МПАП: рецепторы, расположенные на поверхности клеток, активируются протеинами, гликопротеинами и жирными кислотами, в то время как эндосомальные ТПР активируются нуклеиновыми кислотами. Взаимодействие ТПР с МПАП является ключевым механизмом инициации воспаления в ходе повреждения ткани в отсутствие инфекции. Считается, что оно также может играть определенную роль в механизмах развития опухолей, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Взаимодействие ТПР с ПАМП также является перспективным направлением для дальнейших исследований. Накоплено большое количество данных, касающихся роли кишечной микрофлоры в регуляции иммунного ответа. Считается, что нарушение качественного состава микробиоты оказывает существенное влияние на течение аутоиммунного воспаления, а активация ТПР посредством ПАМП, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, имеет фундаментальное значение в реализации данных механизмов [7].

Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе ревматоидного артрита

Опубликован ряд статей, посвященных изучению роли ТПР в патогенезе РА, в том числе на культуре клеток, в эксперименте на животных, в популяционных генетических исследованиях.

Генетические исследования, направленные на изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ТПР с предрасположенностью к РА, показали, что существуют региональные различия. Так, для варианта TT в аллели rs187084 гена *ТПР9* была показана достоверная связь с повышенным риском РА в турецкой популяции, однако в исследованиях голландской и французской выборок такой связи выявить не удалось [8–10]. В когортном исследовании европейской популяции ОНП в локусе rs5741883 гена *ТПР8* имел связь с наличием ревматоидного фактора в сыворотке [11]. В когортном обсервационном исследовании 1188 пациентов с РА не было получено данных, свидетельствующих о связи однонуклеотидных полиморфизмов ТПР4 rs11536878 и rs4986790 с характером течения заболевания [12].

Интересные данные получены в ходе исследования различных звеньев сигнальных путей, активируемых в результате связывания ТПР с лигандами. Адапторный белок MyD88, необходимый для большинства ТПР, играет важную роль в синтезе матриксных металлопротеиназ (ММП), ответственных за деструкцию тканей [13].

Все эндосомальные ТПР (ТПР3, 7, 8, 9) у пациентов с РА экспрессируются не только в периферической крови, но и в синовиальной ткани [14–16]. Экспрессия ТПР2, 3, 5, 6, 7 и 9 была достоверно выше у пациентов с РА, чем в группах контроля и у пациентов с остеоартрозом [17–19]. Активация ТПР2 в синовиальных фибробластах у больных РА приводила к увеличению продукции большого количества провоспалительных цитокинов, включая ИЛ1β и ФНОα [20, 21]. В исследованиях на культурах клеток была показана связь между активацией ТПР2 и повышенным синтезом ММП, обладающих выраженной катаболической активностью, а также белка RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand; лиганд рецептора, активирующего ядерный фактор каппа-В), активирующего остеокластогенез [22, 23]. Отмечена статистически значимая связь экспрессии ТПР2 и 4 с синтезом ИЛ12 и ИЛ18 в синовиальной ткани пациентов с РА [19]. При исследовании культуры синовиальных фибробластов, полученных от больных РА, наблюдалось стимулирующее влияние активации ТПР2, 3, 4 на экспрессию провоспалительных цитокинов, ММП и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), а также повышение Th1 и Th17-зависимого иммунного ответа [24]. В дендритных клетках стимуляция ТПР3, 7 и 8 приводит к активации синтеза ИЛ12, а ТПР2 и 4 — к активации синтеза ФНОα и ИЛ6 [25]. Интересно, что в присутствии ИЛ6 повышается ТПР-зависимая экспрессия ИЛ1β и ИЛ8 в мононуклеарах периферической крови для всех ТПР, кроме ТПР4 [26]. Было показано, что гибель клеток, содержащихся в синовиальной жидкости, приводит к высвобождению мРНК, способной стимулировать ТПР3 [14]. ТПР3, в частности, способен активировать остеокластогенез посредством повышения экспрессии RANKL в фибробластоподобных синовиоцитах [27].

Активация сигнальных путей ТПР может быть обусловлена и взаимодействием с ПАМП кишечной микробиоты. Считается, что в нормальных условиях бактерии не

проникают через эпителиальный барьер, однако в ткани собственной пластинки слизистой оболочки существует популяция клеток, способных формировать трансэпителиальные отростки, проникающие в просвет кишки. Через эти отростки происходит взаимодействие данных клеток с микроорганизмами в просвете кишки и активация ТПР. Для формирования данных отростков необходим хемокиновый рецептор CX3CR1. CX3CR1-продуцирующие клетки могут быть отнесены либо к дендритным клеткам, либо к макрофагам [7]. При стимуляции классической популяции дендритных клеток CD11b+CD103+, не имеющих трансэпителиальных отростков и также присутствующих в кишечной собственной пластинке, бактериальным флагеллином (лигандом ТПР5) был получен высокий уровень экспрессии ИЛ23 [28]. При стимуляции ТПР4 другой популяции дендритных клеток (CD103-CD11b+), экспрессирующих С-С-рецептор хемокина 2 (CCR2), наблюдалось повышение продукции ИЛ12 и ИЛ23p40 [7]. Однако помимо вышеперечисленных клеток ТПР в стенке кишки могут экспрессировать также и эпителиоциты. Считается, что в данном случае ТПР могут играть роль в поддержании эпителиального барьера; в частности, активация ТПР2 на поверхности эпителиальных клеток способствует формированию плотных контактов между эпителиоцитами, а активация ТПР4 приводила к увеличению проницаемости кишечной стенки за счет повышения уровня активности протеинкиназы С [7].

Другим важным аспектом фундаментального изучения патогенеза РА являются экспериментальные модели артрита, которые условно можно разделить на две группы. В первой артрит индуцируется введением в сустав различных субстанций, таких как коллаген или пристан; во второй группе он развивается вследствие генно-инженерных изменений. Исследования роли ТПР на экспериментальных моделях артрита показали разнообразные и противоречивые результаты. Так, в работе М. Komai-Koma и соавт. [29] у мышей с коллаген-индуцированным артритом, которым вводились антитела к ТПР2 и ТПР4, наблюдались достоверно более низкие уровни ИФН, ИЛ12 и ФНО α по сравнению с мышами, получавшими контрольный IgG. L. Meng и соавт. [30] показали, что у крыс после инъекции пристана наблюдается достоверное повышение экспрессии ТПР3 в спленоцитах; впоследствии животных разделили на две группы: в первой использовали полиинозин-полицитидиловую кислоту, являющуюся лигандом ТПР3, что индуцировало повышение активности заболевания; во второй применяли короткую шпильчатую РНК, снижающую экспрессию ТПР3, что в свою очередь приводило к снижению активности артрита. В ходе изучения моделей пристан- и коллаген-индуцированного артрита у крыс подтверждено повышение экспрессии ТПР3 у обеих моделей, а последующее введение метотрексата снижало как активность заболевания, так и уровень экспрессии ТПР3 [31]. Однако в работе А. Yafilina и соавт. [32] в ходе изучения модели коллаген-индуцированного артрита у крыс наблюдалось снижение активности заболевания после введения полиинозин-полицитидиловой кислоты.

Результаты, полученные в ходе исследования ТПР7, менее противоречивы: многократное введение низких доз лиганда ТПР7 (IV136) приводило к ослаблению рецепторного ответа и улучшало течение заболевания у экспериментальной модели [33]. Различные варианты супрессии ТПР7 у мышей с коллаген-индуцированным артритом так-

же приводили к улучшению течения заболевания [34, 35]. Исследования ТПР8, несмотря на его схожую с ТПР7 способность активироваться одноцепочечной РНК, не демонстрируют схожих результатов, но есть свидетельства его регуляторной роли в активации ТПР7 [36]. Было показано, что ДНК, высвобождающаяся в результате повреждения клеток, может индуцировать ТПР9-зависимую продукцию цитокинов [14]. Исследования ТПР9 у экспериментальных моделей демонстрируют его преимущественно противовоспалительный эффект [37], предположительно связанный с индукцией синтеза ИФН1 при обязательном наличии в клетке РТРN22 (не являющаяся рецептором протеин тирозин фосфатаза 22-го типа) [38, 39]. Судя по некоторым данным, его стимуляция может и повышать активность воспаления при хроническом артрите [40].

Интересные данные были получены в ходе изучения SOCS – агентов, осуществляющих регуляцию функции ТПР. Повышенная экспрессия SOCS1 и SOCS3 была зафиксирована в мононуклеарах периферической крови больных РА по сравнению с контрольной группой. Экспрессия SOCS1 в синовиальной мембране больных РА также была повышена по сравнению с пациентами с остеоартрозом. Уровень SOCS2 был повышен в Т-лимфоцитах. Интересно, что уровни экспрессии молекул SOCS в Т-клетках в синовиальной жидкости были ниже, чем в периферической крови. В макрофагах же, наоборот, уровни экспрессии SOCS в синовиальной жидкости были выше, чем в периферической крови [41]. В другом исследовании повышение уровней экспрессии SOCS1, SOCS2 и SOCS3 у пациентов с РА относительно контрольной группы не достигало порога достоверности. Однако, по данным тех же авторов, в группе пациентов с РА, получающих ингибиторы ФНО α , уровень экспрессии SOCS2 в мононуклеарах периферической крови был ниже, чем в контрольной группе [42].

Важным свидетельством того, что ТПР играют заметную роль в возникновении аутоиммунного воспаления, являются результаты изучения свойств противомалерийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин, квинакрин), используемых в терапии РА и системной красной волчанки более 50 лет. Установлено, что эти медикаменты являются антагонистами ТПР3, 7, 8 и особенно ТПР9 [43, 44]. Терапевтический эффект этих лекарственных средств связан с их способностью ингибировать эндосомальное окисление; более новые представители этой группы непосредственно модифицируют нуклеиновые кислоты, предотвращая их связывание с эндосомальными ТПР [44]. Введение хлорохина в культуры синовиоцитов пациентов с РА приводит к подавлению продукции цитокинов. Интересно, что таким же эффектом обладают некоторые антидепрессанты [15]. Препараты золота, в частности, ауранофин, подавляют аутоиммунное воспаление вследствие блокирования TRIF-опосредованного пути, активируемого при участии ТПР3. Однако необходимые для реализации данного эффекта дозы выходят за рамки безопасного диапазона [45].

По мнению R. Thwaites и соавт. [45], кажущиеся противоречивыми данные, получаемые в ходе изучения функций ТПР при РА, следует расценивать как возможное раскрытие фундаментальных биологических свойств ТПР, способных как активировать, так и подавлять воспаление в зависимости от генетических особенностей и микроокружения.

Изучение лигандов Toll-подобных рецепторов

Нельзя обсуждать роль ТПР в патогенезе воспаления, не рассматривая их лиганды, в том числе МПАП. Это эндогенные молекулы, которые высвобождаются при повреждении клетки и, связываясь с различными ПРР, активируют иммунный ответ. Ключевое значение в данном механизме имеют активация пути NF-κB и синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, обуславливающих возникновение и поддержание воспаления.

Ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), относящийся к семейству хромосомных белков с высокой электрофоретической подвижностью (high mobility group), является важным негистоновым белком, преимущественно расположенным в ядре и участвующем в стабилизации нуклеосом и транскрипции генов. HMGB1 может попадать в межклеточное пространство как вследствие некроза, так и в ходе активной секреции функционирующей клетки [46, 47]. Высвобождение HMGB1 из клетки приводит к активации трех рецепторов: ТПР2, ТПР4 и рецептора RAGE, существующего в двух формах: трансмембранной, способной, подобно ПРР, активировать синтез провоспалительных цитокинов, и растворимой, являющейся рецептором «ловушкой». Уровень HMGB1 повышен в синовиальной ткани больных РА, а ФНОα стимулирует транспорт HMGB1 из ядра в цитоплазму. HMGB1 индуцирует развитие артрита у мышей, данный механизм действует вне зависимости от ФНОα. Также была показана связь HMGB1 с ангиогенезом в пораженных суставах. Важно, что использование нейтрализующих антител к HMGB1 у мышей с коллаген-индуцированным артритом достоверно улучшало течение заболевания и предотвращало деструкцию хряща [48]. Считается, что уровень HMGB1 коррелирует с активностью заболевания, что позволяет рассматривать его в качестве биомаркера, характеризующего течение болезни и ответ на терапию [49].

Семейство белков S100 включает в себя низкомолекулярные кальций-связывающие белки, синтезируемые в клетках миелоидного ростка. Они участвуют в таких процессах, как миграция клеток и регуляция цитоскелета. Белки S100 способны активировать рецептор RAGE, а также ТПР4. S100A8 и S100A9 были обнаружены в синовиальных мембранах больных РА, их уровни в плазме крови коррелировали с активностью болезни в большей степени, чем уровень С-реактивного белка. S100A12 был найден в синовиальной ткани и крови пациентов с РА [50]. Была показана специфичность белков S100 в качестве биомаркера РА и псориатического артрита [51].

Мочевая кислота, продукт метаболизма пуриновых оснований, также может играть роль МПАП. Необратимо поврежденные клетки высвобождают ее в микроокружение, что приводит к активации дендритных клеток [52]. Мочевая кислота может индуцировать асептическое воспаление, для развития которого необходимо наличие ТПР2 и ТПР4 [53]. Однако эти данные можно интерпретировать двояким образом, ведь кристаллы мочевой кислоты способны опосредованно повреждать клеточные мембраны, что, в свою очередь, приводит к высвобождению других МПАП.

Гиалуроновая кислота, в зависимости от структурной формы (низко- или высокомолекулярной), может играть роль МПАП экстраклеточной природы или участвовать в поддержании межклеточного гомеостаза [54]. Низкомолекулярная гиалуроновая кислота может связываться

с ТПР4, приводя к активации сигнального пути NF-κB и последующей стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов в макрофагах мышей [55]. У мышей с коллаген-индуцированным артритом она активирует ТПР2, что приводит к нарушению функции хондроцитов. Интересно, что блокирование ферментов, участвующих в деградации высокомолекулярной гиалуроновой кислоты до низкомолекулярной, снижает уровень секреции провоспалительных цитокинов синовиальными фибробластами у больных РА, что позволяет рассматривать эти ферменты как потенциальную мишень для таргетной терапии [54].

Тенасцин-С является гликопротеидом, синтез которого в организме в постэмбриональном периоде значительно ограничен. Было показано, что экспрессия тенасцина-С значительно повышена в воспаленных суставах при РА; сам тенасцин-С способен стимулировать ТПР4, приводя к активации синтеза ФНОα, ИЛ6, ИЛ8 в макрофагах и ИЛ6 в синовиальных фибробластах больных РА [56]. Высокий уровень экспрессии тенасцина-С обнаружен в воспаленной синовиальной ткани больных РА. Стимулирование различными индукторами воспаления, в том числе специфическими лигандами ТПР, приводило к повышению экспрессии тенасцина-С в клетках миелоидного ростка. Таким образом, метаболизм тенасцина-С может представлять собой петлю, которая способствует поддержанию воспаления у больных РА [57].

Фибриноген тоже может играть роль МПАП и стимулировать ТПР4, индуцируя секрецию хемокинов макрофагами. Большой интерес представляют сообщения, в которых продемонстрировано взаимодействие цитруллинированного фибриногена с ТПР. Считается, что именно потеря иммунологической толерантности к цитруллинированным белкам может быть ключевым фактором индукции аутоиммунного воспаления при РА. Цитруллинированный фибриноген нередко встречается в составе циркулирующих иммунных комплексов больных РА [58]. Он индуцирует синтез провоспалительных цитокинов в макрофагах [59] и синовиальных фибробластах [60] посредством связывания с ТПР4 [59], а также приводит к возникновению специфической линии Т-лимфоцитов, секретирующих провоспалительные цитокины и потенцирующих течение артрита, что подтверждено на модели коллаген-индуцированного артрита [61].

Другими агентами, активирующими ТПР, являются БТШ. Они представляют собой шапероны, функция которых заключается в компактизации и транспорте ряда белков. Уровень БТШ значительно повышается при воздействии высокой температуры, гипоксии и ацидозе. БТШ высвобождаются из клетки вследствие некроза, а также в процессе экзосомального транспорта. Ряд исследований позволяет предположить, что БТШ могут обладать протективной ролью в течении РА. Так, введение экспериментальным животным БТШ HSP70, полученного из микобактерий, облегчало течение адьювантного артрита у крыс [62], что было связано с активацией регуляторных Т-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ10. Схожий механизм действия HSP70 наблюдался в ходе исследования мышинной модели протеогликан-индуцированного артрита [63].

На данный момент о роли МПАП в патогенезе РА известно недостаточно, однако дальнейшее изучение данной области перспективно в отношении понимания роли микроокружения в патогенезе РА и поиска новых объектов для таргетной терапии.

Таргетная терапия, направленная на Toll-подобные рецепторы и их лиганды

Несмотря на неоднозначную, «двойственную» оценку роли ТПР в патогенезе аутоиммунного воспаления, в настоящее время в разработке находится немало препаратов, ингибирующих пути их активации. Одним из них является OPN-305, содержащий моноклональные антитела к ТПР2. Он способен снижать спонтанную продукцию цитокинов в эксплантах синовиальной ткани пациентов с РА, однако на данный момент OPN-305 проходит клинические испытания, связанные с терапией других нозологий [64, 65]. Также на этапе клинических исследований в данный момент находятся два препарата, направленные на ингибирование ТПР4: NI-0101 (фаза I) и Chaperonin 10/X Toll (фаза II). Целью их разработки является терапия РА [65]. CPG-52364, ингибирует сигнальные пути ТПР7, 8 и 9 и может рассматриваться в качестве препарата для терапии системной красной волчанки, РА и псориаза. CPG-52364 на данный момент находится во II фазе клинических исследований.

DV1179, ингибитор ТПР7 и 9, предназначен для преодоления резистентности к глюкокортикоидам, которая, по некоторым данным, может быть связана со стимуляцией именно этих рецепторов [45]. В настоящее время изучаются также ИМО-3100, антагонист ТПР7 и 9, ИМО-8400 и ИМО-9200, антагонисты ТПР7, 8 и 9. По результатам II клинической фазы исследования ИМО-3100 продемонстрировал эффективность у пациентов с псориазом; ИМО-8400 по результатам II фазы клинического исследования был эффективен в отношении ряда аутоиммунных заболеваний [66]. Ингибирование адапторных белков MyD88 и Mal в культуре синовиоцитов приводит к подавлению синтеза провоспалительных медиаторов, а также ММП.

Терапия, направленная на МПАП, также является патогенетически перспективной. Опубликовано большое количество данных, посвященных различным методам ингибирования НМГВ1. В частности, моноклональные антитела к НМГВ1 на мышинной модели успешно предотвра-

щали повреждение клеток путем подавления синтеза ММП. Однако данные клинических исследований пока не опубликованы. Противоопухолевый препарат оксалиплатин способен предотвращать выход НМГВ1 из ядра, что приводит к снижению активности коллаген-индуцированного артрита [64, 67].

Заключение

Таким образом, на данный момент накоплено много данных, касающихся связи ТПР и их лигандов как с патогенезом РА, так и с фундаментально обоснованным поиском новых целей для таргетной терапии. Это является важным свидетельством того, как прорыв в фундаментальной иммунологии, связанный с раскрытием механизмов врожденного иммунитета, успешно находит применение в изучении проблемы ревматических заболеваний. Нарушение регулирования активации ТПР-опосредованных путей может играть важную роль в дебюте РА на этапе потери иммунологической толерантности к собственным тканям. С другой стороны, имеются данные, касающиеся участия активации МПАП-опосредованной стимуляции ТПР в поддержании активного хронического воспаления. Однако необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению роли взаимодействия МПАП и ПРР в индукции и поддержании воспаления, поскольку новые знания в данной области способны значительно расширить понимание патогенеза аутоиммунных заболеваний, в частности РА, а также покажут, насколько перспективной является таргетная терапия, направленная на ингибирование отдельных МПАП и ТПР.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rock F. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95:588-93. doi: 10.1073/pnas.95.2.588
2. Лебедев КА, Понякина ИД. Иммунология образспознающих рецепторов: Интегральная иммунология. 2-е изд. Москва: Книжный дом «ЛИБРОКОМ»; 2013. 256 с. [Lebedev KA, Poniakina ID. *Immunologiya obrazraspoznayushchikh retseptorov: Integral'naya immunologiya* [Immunology of image recognition receptors: Integrated Immunology]. 2nd ed. Moscow: Knizhnyi dom «LIBROKOM»; 2013. 256 p.].
3. Chen JQ, Szodoray P, Zeher M. Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Feb 17. [Epub ahead of print].
4. Cao Z, Henzel WJ, Gao X. IRAK: a kinase associated with the interleukin-1 receptor. *Science*. 1996;271:1128-31. doi: 10.1126/science.271.5252.1128
5. Mansell A, Smith R, Doyle SL, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 negatively regulates Toll-like receptor signaling by mediating Mal degradation. *Nat Immunol*. 2006;7:148-55. doi: 10.1038/ni1299
6. Goh FG, Midwood KS. Intrinsic danger: activation of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):7-23. doi: 10.1093/rheumatology/ker257
7. Rogier R, Koenders MI, Abdollahi-Roodsaz S. Toll-like receptor mediated modulation of T cell response by commensal intestinal microbiota as a trigger for autoimmune arthritis. *J Immunol Res*. 2015;2015:527696. doi: 10.1155/2015/527696
8. Coenen MJH, Enevold C, Barrera P, et al. Genetic variants in toll-like receptors are not associated with rheumatoid arthritis susceptibility or anti-tumour necrosis factor treatment outcome. *PLoS One*. 2010;5:e14326. doi: 10.1371/journal.pone.0014326
9. Jaen O, Petit-Teixeira E, Kirsten H, et al. No evidence of major effects in several Toll-like receptor gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11:R5. doi: 10.1186/ar2589
10. Etem EO, Elyas H, Ozgocmen S, et al. The investigation of toll-like receptor 3, 9 and 10 gene polymorphisms in Turkish rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2011;31:1369-74. doi: 10.1007/s00296-010-1472-8
11. Enevold C, Radstake TRD, Coenen MJH, et al. Multiplex screening of 22 single-nucleotide polymorphisms in 7 Toll-like receptors: an association study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:905-10. doi: 10.3899/jrheum.090775
12. Davis ML, LeVan TD, Yu F, et al. Associations of toll-like receptor (TLR)-4 single nucleotide polymorphisms and rheumatoid arthritis disease progression: an observational cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2015;24(2):346-52. doi: 10.1016/j.intimp.2014.12.030

13. Sacre SM, Andreaskos E, Kiriakidis S, et al. The Toll-like receptor adaptor proteins MyD88 and Mal/TIRAP contribute to the inflammatory and destructive processes in a human model of rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 2007;170:518-25. doi: 10.2353/ajpath.2007.060657
14. Brentano F, Schorr O, Gay RE, et al. RNA released from necrotic synovial fluid cells activates rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via Toll-like receptor 3. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2656-65. doi: 10.1002/art.21273
15. Sacre SM, Lo A, Gregory B, et al. Inhibitors of TLR8 reduce TNF production from human rheumatoid synovial membrane cultures. *J Immunol.* 2008;181:8002-9. doi: 10.4049/jimmunol.181.11.8002
16. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3684-92. doi: 10.1002/art.24140
17. Roelofs MF, Wenink MH, Brentano F, et al. Type I interferons might form the link between Toll-like receptor (TLR) 3/7 and TLR4-mediated synovial inflammation in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1486-93. doi: 10.1136/ard.2007.086421
18. Tamaki Y, Takakubo Y, Hirayama T, et al. Expression of Toll-like receptors and their signaling pathways in rheumatoid synovitis. *J Rheumatol.* 2011;38:810-20. doi: 10.3899/jrheum.100732
19. Radstake TRDJ, Roelofs MF, Jenniskens YM, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3856-65. doi: 10.1002/art.20678
20. Seibl R, Birchler T, Loeliger S, et al. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium. *Am J Pathol.* 2003;162:1221-7. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63918-1
21. Pierer M, Rethage J, Seibl R, et al. Chemokine secretion of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts stimulated by Toll-like receptor 2 ligands. *J Immunol.* 2004;172:1256-65. doi: 10.4049/jimmunol.172.2.1256
22. McGarry T, Veale DJ, Gao W, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) induces migration and invasive mechanisms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jun 9;17:153. doi: 10.1186/s13075-015-0664-8
23. Chen Z, Su L, Xu Q, et al. IL-1R/TLR2 through MyD88 divergently modulates osteoclastogenesis through regulation of nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1) and B lymphocyte-induced maturation protein-1 (Blimp1). *J Biol Chem.* 2015 Oct 19. pii: jbc.M115.663518. [Epub ahead of print]. doi: 10.1074/jbc.M115.663518
24. Hu F, Li Y, Zheng L, et al. Toll-like receptors expressed by synovial fibroblasts perpetuate Th1 and Th17 cell responses in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014 Jun 17;9(6):e100266. doi: 10.1371/journal.pone.0100266
25. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, et al. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2313-22. doi: 10.1002/art.21278
26. Caiello I, Minnone G, Holzinger D, et al. IL-6 amplifies TLR mediated cytokine and chemokine production: implications for the pathogenesis of rheumatic inflammatory diseases. *PLoS One.* 2014;9(10):e107886.
27. Kim K-W, Cho M-L, Oh H-J, et al. TLR-3 enhances osteoclastogenesis through upregulation of RANKL expression from fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* 2009;124:9-17. doi: 10.1016/j.imlet.2009.02.006
28. Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, et al. Interleukin 23 production by intestinal CD103(+)CD11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity.* 2012 Feb 24;36(2):276-87. doi: 10.1016/j.immuni.2011.12.011
29. Komai-Koma M, Li D, Wang E, et al. Anti-Toll-like receptor 2 and 4 antibodies suppress inflammatory response in mice. *Immunology.* 2014;143(3):354-62. doi: 10.1111/imm.12312
30. Meng L, Zhu W, Jiang C, et al. Toll-like receptor 3 upregulation in macrophages participates in the initiation and maintenance of pristane-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R103. doi: 10.1186/ar3034
31. Zhu W, Meng L, Jiang C, et al. Overexpression of toll-like receptor 3 in spleen is associated with experimental arthritis in rats. *Scand J Immunol.* 2012 Sep;76(3):263-70. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02724.x
32. Yariolina A, DiCarlo E, Ivashkiv LB. Suppression of the effector phase of inflammatory arthritis by double-stranded RNA is mediated by type I IFNs. *J Immunol.* 2007;178(4):2204-11. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2204
33. Hayashi T, Gray CS, Chan M, et al. Prevention of autoimmune disease by induction of tolerance to Toll-like receptor 7. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(8):2764-69. doi: 10.1073/pnas.0813037106
34. Alzabin S, Kong P, Medghalchi M, et al. Investigation of the role of endosomal Toll-like receptors in murine collagen-induced arthritis reveals a potential role for TLR7 in disease maintenance. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R142.
35. Chen SY, Shiau AL, Li YT, et al. Suppression of collagen-induced arthritis by intra-articular lentiviral vector-mediated delivery of Toll-like receptor 7 short hairpin RNA gene. *Gene Ther.* 2012;19(7):752-60. doi: 10.1038/gt.2011.173
36. Demaria O, Pagni PP, Traub S, et al. TLR8 deficiency leads to autoimmunity in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(10):3651-62.
37. Miles K, Heaney J, Sibinska Z, et al. A tolerogenic role for Toll-like receptor 9 is revealed by B-cell interaction with DNA complexes expressed on apoptotic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(3):887-92. doi: 10.1073/pnas.1109173109
38. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):330-7. doi: 10.1086/422827
39. Wang Y, Stanford S, Zhou W, et al. Rheumatoid arthritis-associated PTPN22 modulates toll-like receptor-mediated, type 1 interferon-dependent innate immunoregulation [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl 10):2452.
40. Herman S, Fischer A, Pfatschbacher J, et al. A TLR 9 antagonist diminishes arthritis severity in a rat model of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 2):A39.
41. Isomäki P, Alanäjä T, Isohanni P, et al. The expression of SOCS is altered in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2007;46:1538-46. doi: 10.1093/rheumatology/kem198
42. Tsao J-T, Kuo C-C, Lin S-C. The analysis of CIS, SOCS1, SOCS2 and SOCS3 transcript levels in peripheral blood mononuclear cells of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Med.* 2008;8:179-85. doi: 10.1007/s10238-008-0006-0
43. Sanjuan MA, Rao N, Lai KT, et al. CpG-induced tyrosine phosphorylation occurs via a TLR9-independent mechanism and is required for cytokine secretion. *J Cell Biol.* 2006;172(7):1057-68. doi: 10.1083/jcb.200508058
44. Kuznik A, Bencina M, Svajcar U, et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol.* 2011;186(8):4794-804. doi: 10.4049/jimmunol.1000702
45. Thwaites R, Chamberlain G, Sacre S. Emerging role of endosomal Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology.* 2014;5:1. doi: 10.3389/fimmu.2014.00001
46. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature.* 2002;418:191-5. doi: 10.1038/nature00858
47. Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (Hmgb-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med.* 2000;192:565-70. doi: 10.1084/jem.192.4.565

48. Schierbeck H, Lundback P, Palmblad K, et al. Monoclonal anti-HMGB1 (high mobility group box chromosomal protein 1) antibody protection in two experimental arthritis models. *Mol Med*. 2011;17:1039-44. doi: 10.2119/molmed.2010.00264
49. Hamada T, Torikai M, Kuwazuru A, et al. Extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 is a coupling factor for hypoxia and inflammation in arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2675-85. doi: 10.1002/art.23729
50. Foell D, Kane D, Bresnahan B, et al. Expression of the pro-inflammatory protein S100A12 (EN-RAGE) in rheumatoid and psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2003;42:1383-9. doi: 10.1093/rheumatology/keg385
51. Madland TM, Larsen A, Brun JG. S100 proteins calprotectin and S100A12 are related to radiographic changes rather than disease activity in psoriatic arthritis with low disease activity. *J Rheumatol*. 2007;34:2089-92.
52. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003;425:516-21. doi: 10.1038/nature01991
53. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, et al. Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2936-46. doi: 10.1002/art.21238
54. Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, et al. The inhibition of hyaluronan degradation reduced pro-inflammatory cytokines in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *J Cell Biochem*. 2012;113:1852-67. doi: 10.1002/jcb.24054
55. Horton MR, Burdick MD, Strieter RM, et al. Regulation of hyaluronan-induced chemokine gene expression by IL-10 and IFN- γ in mouse macrophages. *J Immunol*. 1998;160:3023-30.
56. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med*. 2009;15:774-80. doi: 10.1038/nm.1987
57. Goh FG, Piccinini AM, Krausgruber T, et al. Transcriptional regulation of the endogenous danger signal tenascin-C: a novel autocrine loop in inflammation. *J Immunol*. 2010;184:2655-62. doi: 10.4049/jimmunol.0903359
58. Zhao X, Okeke N, Sharpe O, et al. Circulating immune complexes contain citrullinated fibrinogen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R94. doi: 10.1186/ar2478
59. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc γ receptor. *Arthritis Rheum*. 2011;63:53-62. doi: 10.1002/art.30081
60. Sanchez-Pernaute O, Filkova M, Gabucio A, et al. Citrullination enhances the pro-inflammatory response to fibrin in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1400-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201906
61. Cordova KN, Willis VC, Haskins K, Holers VM. A citrullinated fibrinogen-specific T cell line enhances autoimmune arthritis in a mouse model of rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2013;190:1457-65. doi: 10.4049/jimmunol.1201517
62. Wendling U, Paul L, van der Zee R, et al. A conserved mycobacterial heat shock protein (hsp) 70 sequence prevents adjuvant arthritis upon nasal administration and induces IL-10-producing T cells that cross-react with the mammalian self-hsp70 homologue. *J Immunol*. 2000;164:2711-7. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2711
63. Wieters L, Berlo SE, ten Brink CB, et al. IL-10 is critically involved in mycobacterial HSP70 induced suppression of proteoglycan-induced arthritis. *PLoS One*. 2009;4:e4186. doi: 10.1371/journal.pone.0004186
64. O'Reilly S. Pound the alarm: danger signals in rheumatic diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2015;128(5):297-305. doi: 10.1042/CS20140467
65. Mullen L, Chamberlain G, Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:122. doi: 10.1186/s13075-015-0645-y
66. Idera Clinical Programs: Overview (2015) [цит. от 12.01.16]. Available from: <http://www.iderapharma.com/>
67. Musumeci D., Roviello GN, Montesarchio D. An overview on HMGB1 inhibitors as potential therapeutic agents in HMGB1-related pathologies. *Pharm Ther*. 2013;141(3):347-57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.001

**Ответы на вопросы к лекции
А.В. Смирнова, Ш.Ф. Эрдеа
«Диагностика воспалительных
изменений осевого скелета
при анкилозирующем спондилите
по данным магнитно-резонансной
томографии» (с. 59):**

- 1 - Г
- 2 - Б
- 3 - А
- 4 - Д
- 5 - Б
- 6 - В
- 7 - Б
- 8 - Б
- 9 - А
- 10 - Б
- 11 - Д
- 12 - А