

В.А. Козлов

НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

ПРОБЛЕМЫ ЭПИГЕНОМА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Контакты: Владимир Александрович Козлов v_kozlov@online.nsk.su

Ревматоидный артрит (РА), будучи ярким представителем большого семейства аутоиммунных заболеваний, во многом остается еще далеко не до конца изученным заболеванием. Это касается этиологии и патогенеза, а также эффективных подходов к его лечению. В обзоре представлены литературные данные о роли эпигеномных механизмов регуляции функционирования генов как в иммунокомпетентных клетках, так в синовиальных фибробластах — основных мишенях действия аутоиммунных клеток. Наличие у больных РА нескольких источников гипометилированной ДНК дает возможность говорить о значительном вкладе этих молекул в патогенез заболевания. Кроме того, обнаруженное гиперметилирование отдельных генов, помимо патогенетического значения данного феномена, может быть использовано при разработке новых подходов к лечению РА, основанных на процессах деметилирования этих генов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, фибробластоподобные синовиоциты, эпигеном

PROBLEMS OF EPIGENOME IN RHEUMATOID ARTHRITIS

V.A. Kozlov

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

Contact: Vladimir Aleksandrovich Kozlov v_kozlov@online.nsk.su

Rheumatoid arthritis (RA) that is a brilliant representative of the large family of autoimmune diseases remains to be, by and large, a disease that is far from being adequately investigated. This concerns the etiology and pathogenesis of the disease and effective approaches to its treatment. The review gives the data available in the literature on the role of epigenomic mechanisms regulating the functioning of genes in both immunocompetent cells and synovial fibroblasts, the major targets of autoimmune cells. The presence of a few sources of hypomethylated DNA in RA patients suggests that these molecules make a considerable contribution to the pathogenesis of the disease. Furthermore, the found hypermethylation of certain genes, besides the pathogenetic value of this phenomenon, may be used to develop new approaches to treating RA, which are based on the demethylation processes of these genes.

Key words: rheumatoid arthritis, fibroblastoid synoviocytes, epigenome

Уже исходя из названия заболевания «ревматоидный артрит» (РА) ясно, что основным «местом» развития патологического процесса являются суставы, где ведущую роль в его формировании играют клетки иммунной системы, а их мишень — синовиальные фибробласты (или фибробластоподобные синовиоциты — ФПС). В норме ФПС, предшественниками которых являются мезенхимальные стволовые клетки, вместе с макрофагоподобными клетками обеспечивают нормальное функционирование хрящевой ткани. При развитии патологического процесса ФПС трансформируются и пролиферируют на фоне отсутствия контактной ингибиции. Они экспрессируют онкогены, продуцируют белки клеточного цикла и провоспалительные факторы, опосредуют деструкцию хрящевой ткани.

Повышенная пролиферативная активность ФПС характеризуется наличием маркера пролиферации Ki67 и увеличенной экспрессией генов, регулирующих клеточный цикл, таких как гены факторов транскрипции *c-myc*, *c-fos*, NF-κB, на фоне повышенной активности теломеразы [1].

Увеличение пролиферации ФПС сопровождается их резистентностью к апоптозу с изменением продукции молекул, имеющих отношение к апоптозу, таких как p16, SENTRIN, PTEN [2–4] и SUMO-1 (small ubiquitin modifier). Экспрессия последнего очень высока и вносит значительный вклад в резистентность ФПС к апоптозу [5].

Трансформированные ФПС характеризуются также повышенной инвазивностью, нарушенной регуляцией экспрессии генов факторов транскрипции AP-1 и NF-κB, гена опухолевого супрессора p53, повышенной продукцией матриксных металлопротеиназ и других матрикс-деградирующих ферментов, таких как агреканызы ADAMTS и катепсин [1, 6]. ФПС больных РА секретируют трансформирующий фактор роста β (ТФР β), интерлейкин (ИЛ) 10, растворимые рецепторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), участвующие в регуляции функционирования иммунной системы [1].

Некоторые авторы характеризуют ФПС больных РА как клетки с активированным фенотипом [7]. Одной из причин повышенной экспрессии в ФПС ряда генов, по-видимому, являются нарушения в эпигенетической регуляции. В ФПС больных РА значительно снижен уровень метилирования ДНК [8], что уже само по себе может обуславливать повышенную экспрессию отдельных генов. Такое активированное состояние ФПС может приводить к стимуляции врожденного иммунного ответа за счет экспрессии Toll-подобного рецептора 9 (ТПР 9). Гипометилированным оказался и ген ретротранспозомального элемента LINE-1 [7], имеющего отношение к канцерогенезу. С экспрессией данного гена может быть связана активация стресс-активированных протеиновых киназ, располагающихся рядом с ретротранспозомами LINE-1 [9]. Напротив, гены, имеющие отношение к индукции апоптоза

(ген рецептора клеточной гибели DR3, семейство Fas генов), оказались в состоянии гиперметилирования и, возможно, отсутствие продуктов этих генов и объясняет резистентность ФПС к апоптозу [10]. В литературе представлены доказательства роли тотального гипометилирования в процессах формирования популяции ФПС активированного фенотипа, характеристики которого приобретали синовиальные фибробласты доноров после обработки их ингибиторами ДНК метилтрансферазы. Авторы отмечали увеличение экспрессии 186 генов с повышенной продукцией белков в результате индуцированного тотального гипометилирования. В число вновь экспрессированных генов входили гены ростовых факторов, рецепторов, белков матрикса, молекул адгезии и матрикс-деградирующих ферментов [11].

Имеются данные, свидетельствующие об изменении и другого механизма эпигеномной регуляции экспрессии генов в ФПС больных РА, связанного с процессами ацетилирования и деацетилирования гистонов. Отмечалось увеличение соотношения гистоновых ацетилтрансфераз и гистоновых деацетилаз в этих клетках на фоне снижения активности последних. Подобного рода изменения могут быть одними из факторов повышения экспрессии в ФПС ранее молчаливых генов, таких как ФНО α , ИЛ 8, матриксная металлопротеиназа 9 [9]. Более того, использование ряда ингибиторов активности гистоновых деацетилаз обуславливает увеличение экспрессии проапоптотических генов в ФПС *in vivo* [7] и гибель ФПС больных РА *in vitro* [12]. Снижение активности гистоновых деацетилаз вносит весомый вклад в повышенную продукцию провоспалительных молекул в ФПС, так как эти ферменты оказывают ингибирующее влияние на экспрессию генов, опосредованную NF- κ B [13].

Наконец, в ФПС повышен уровень микроРНК (miРНК), имеющей отношение к подавлению экспрессии генов на посттранскрипционном уровне, что также может вызывать дисбаланс механизмов эпигеномной регуляции экспрессии генов у больных РА. Вполне вероятно [8], что синовиальные фибробласты с измененными эпигеномными характеристиками у больных РА образуются из мезенхимальных клеток, у которых под влиянием микроокружения изменялись механизмы эпигеномной регуляции, что и приводило к появлению «патологической» популяции ФПС. Не исключено, что механизмы формирования такой популяции могут иметь сходство с процессами, которые развиваются при дифференцировке мезенхимальных клеток в адипоциты, когда в адипогенных промоторах регистрируется гипометилирование, на фоне гиперметилирования в промоторах других дифференцировочных путей мезенхимальных клеток [14].

Данные о гипометилированном состоянии ДНК в ФПС у больных РА позволяют по-новому рассматривать патогенез этого тяжелейшего заболевания. Если допустить, что первопричиной является формирование гипометилированной ДНК в ФПС, то эти клетки могут выступать в качестве индукторов аутоиммунного процесса. В литературе имеются данные о том, что введение экспериментальным животным Т-клеток с totally гипометилированной ДНК обуславливает индукцию аутоиммунного процесса, аналогичного системной красной волчанке у человека [15].

Т-клетки больных РА характеризуются повышенным уровнем гипометилирования ДНК. Появление в крови больных РА Т-клеток с двойной меткой CD8+CD4+

также может объясняться деметилированием гена CD4+, так как при обработке CD8+ клеток ингибитором ДНК метилтрансферазы 5-азациитидином на них появлялся маркер D4+. Обработка клеток прокаинамидом или гидралазином, которые являются ингибиторами процесса метилирования ДНК, индуцирует аутореактивность CD4+ Т-клеток. У пациентов, получавших эти лекарственные препараты, отмечалось появление аутоиммунного синдрома с развитием артрита, серозита, выработкой антинуклеарных аутоантител [16]. В лимфоцитах периферической крови и синовиальной жидкости больных РА деметилирован CpG-островок ДНК гена CD21 (рецептор компонента 2), распознающий компонент комплемента C3d в иммунных комплексах и имеющий отношение к продукции аутоантител [17].

Заметную роль в патогенезе РА играют Th1-клетки, вырабатывающие ИЛ 1 β [18]. Этот мощный провоспалительный цитокин способен вызывать отчетливый эпигенетический эффект. Он подавляет активность ряда генов, возможно, в большей степени генов домашнего хозяйства, стимулируя активность ДНК метилтрансферазы с последующим метилированием CpG-островков генов-мишеней. Данный процесс протекает с включением NO. По всей вероятности, мы здесь имеем дело с избирательной чувствительностью к NO разных генов, так как на фоне метилирования генов домашнего хозяйства с помощью комбинации из ИЛ 1 β и NO отмечается деметилирование генов роскоши за счет активации NF- κ B [19, 20].

Одним из основных факторов патогенеза РА является ИЛ 6. Вполне вероятно, что повышенная продукция данного интерлейкина связана с нарушением эпигеномной регуляции, так как в мононуклеарах больных РА отмечается снижение уровня метилирования мотива -1099C гена ИЛ 6 при повышении уровня индуцированной соответствующей miРНК [21]. В то же время частота метилирования промотора гена ИЛ 10 у больных РА была в 2 раза выше (85,29%), чем в контроле (43,33%). Поскольку ИЛ 10 является антагонистом ИЛ 6 и подавляет активность Th1-клеток, такое снижение его экспрессии несомненно может способствовать развитию заболевания [22]. Интересно, что ген ИЛ 6, экспрессия которого может быть индуцирована NF- κ B, сам принимает активное участие в эпигеномной регуляции других генов. Стимулируя активность ДНК метилтрансферазы 1, ИЛ 6 повышает и поддерживает гиперметилирование промоторов таких генов опухолевой супрессии, как p53 и hHR23B [23]. Кроме того, в опухолевых клетках ИЛ 6 может снижать уровень экспрессии определенных miРНК-370, по-видимому, за счет повышения уровня метилирования с помощью стимуляции активности ДНК метилтрансферазы 1 [24].

Можно предполагать, что нарушение эпигеномной регуляции экспрессии гена ФНО α вносит весомый вклад в патогенез РА. В пользу этого предположения говорят данные о связи высокой продукции ФНО α в макрофагах, стимулированных липополисахаридами (ЛПС), с низкими показателями метилирования отдельных участков CpG-островков [25].

Накапливаются данные о весомом вкладе в патогенез аутоиммунных заболеваний и РА, в частности, воспалительных Th- (Thi-) клеток, продуцирующих семейство ИЛ 17 и способных стимулировать многие звенья формирования аутоиммунной патологии [18]. Эпигенетическая регуляция имеет непосредственное отношение к экспрес-

сии гена ИЛ 17. Продукция ИЛ 17 в Th1-клетках резко возрастает на фоне гиперацетиляции H3 гистона, индуцированной либо одним ИЛ 6, либо совместным действием ИЛ 6 и ТФР β [26].

Значимая роль в патогенезе РА отводится T-клеткам-регуляторам (T_{reg}) с фенотипом CD4+CD25+, участвующим в подавлении развития аутоиммунных реакций. Супрессорная активность T_{reg} может уменьшаться даже при неизменном их количестве в периферической крови и суставной жидкости [27]. Ее уровень в значительной степени определяется экспрессией гена фактора транскрипции FoxP3. У больных РА пропорция супрессорных клеток с активной экспрессией гена FoxP3 была ниже, чем в контроле, даже при наличии T_{reg} фенотипа CD4+CD25high с потенциально высокой супрессорной активностью [27]. Возможно, что данный фактор транскрипции принимает участие в экспрессии гена ИЛ 35 в T_{reg} , роль которого состоит в подавлении продукции ИЛ 17 [28]. Процесс созревания T_{reg} , по-видимому, находится под эпигенетическим контролем, так как введение мышам ингибитора метилтрансферазы обуславливает значительное усиление экспрессии гена FoxP3 в регуляторных клетках с увеличением их супрессорной активности [29]. Одной из возможных причин изменения активности T_{reg} является повышение активности протеинкиназы C (ПК-C) в этих клетках под влиянием ФНО α. Блокада ПК-C на уровне экспрессии гена с помощью специфической siРНК или с помощью ингибиторов фермента обеспечивала значительное повышение супрессорной активности T_{reg} *in vitro* [30]. Для поддержания стабильной активности T_{reg} важно полное деметилирование гена Fox P3 [31].

Большое значение в патогенезе РА может иметь нарушение баланса субпопуляций клеток-хелперов с преобладанием активности Th1-лимфоцитов, способных индуцировать синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ 1, ИЛ 6 и ФНО α. Дифференцировка T-клеток-хелперов происходит при участии ИЛ 4 и интерферона γ (ИФН γ). В самом начале дифференцировочного процесса наивные T-клетки при стимуляции характеризуются неким базальным уровнем экспрессии генов ИЛ 4 и ИФН γ, определяющим их равновесное состояние эпигеномной регуляции. В процессе дальнейшей дифференцировки в направлении Th1-клеток происходит дополнительное деметилирование некоторых регуляторных элементов гена ИФН γ. При этом метилирование гена ИЛ 4 исключает возможность его экспрессии. Дифференцировка наивных клеток в направлении Th2-лимфоцитов сопровождается деметилированием генов ИЛ 4 и ИЛ 13 на фоне полного метилирования гена ИФН γ [32]. Изменение баланса в пользу Th1 может быть связано и с повышенной активностью гистоновой деацетилазы, подавляющей экспрессию генов, характерных для Th2-клеток. Ингибиторы этого фермента в культуре лимфоцитов подавляли продукцию Th1- и повышали выработку Th2-цитокинов. При этом регистрировалось понижение активности патогенных эффекторных клеток и повышение активности регуляторных T-клеток [33, 34].

Механизмы, которые обеспечивают преобладание активности Th1-клеток при РА, пока изучены недостаточно. Можно предположить, что при РА на фоне увеличенной продукции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ 12, в наивных T-клетках формирование сигнальных путей, индуцирующих экспрессию гена ИФН γ проис-

ходит в ущерб возможности функционирования сигнального пути Th2-направления. Такие факторы транскрипции, как T-bet, Runx3, Nix, CBF-β, не только индуцируют экспрессию гена ИФН γ, но и поддерживают эпигенетические механизмы, подавляющие экспрессию гена ИЛ 4 [35]. При этом транскрипционная активность гена не определяется аллельными вариантами, а зависит от степени его метилирования [36].

Принято считать, что митохондрии в эукариотических клетках являются потомками свободноживущих окислительных прокариотических предков. Несмотря на ряд эволюционных изменений, в митохондриях остается неизменным ряд признаков, характерных для прокариот, включая аналогичные характеристики ДНК, отличные от таковых у эукариот. В отличие от ядерных ДНК, митохондриальные ДНК (миДНК) не защищены гистонами, и их CpG-мотифы, так же как мотифы бактериальных ДНК, не метилированы. Кроме того, миДНК, как и бактериальные, обладают иммуностимулирующим эффектом [37]. Введение мышам в суставы миДНК индуцирует артрит с миграцией в синовиальную оболочку Mac1+ и Mac3+ макрофагов с повышенной продукцией ФНО α на фоне усиленной экспрессии NF-κB. Этот воспалительный процесс, по крайней мере на первых этапах, протекает без участия T- и B-лимфоцитов с незначительной вовлеченностью нейтрофилов. Считается, что за провоспалительный эффект миДНК отвечает окислительный статус из CpG-мотифов и в реализации его принимают участие ТПР 9. Следует отметить, что миДНК обнаруживаются в суставной жидкости при РА [38]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что миДНК вносит значительный вклад в патогенез воспалительных процессов локального и системного характера, развивающихся в организме вследствие массивного распада клеток после обширных травм и бактериальных инфекций [39].

Интересным представляется и тот факт, что и рибосомальная ДНК (рДНК), так же как и миДНК, характеризуется повышенным гипометилированием CpG-повторов [40]. Обнаруженное при РА увеличенное содержание рДНК из распадающихся клеток может вносить свой вклад в патогенез за счет ее взаимодействия с ТПР 9 и последующей стимуляции выработки аутоантител с возможным перекрестом с синтезом IgM на более патогенный IgG, как это было показано в отношении гипометилированной бактериальной ДНК [41].

До сих пор остается неясным вопрос роли бактериальной инфекции в развитии РА. Возможно, возникновению воспалительных изменений способствует наличие неметилированных мотифов бактериальной ДНК. Внутрисуставное введение ДНК *E. coli* или *Staphylococcus aureus* вызывает у мышей артрит с миграцией в сустав макрофагов Mac-1+, продуцирующих ФНО α при отсутствии миграции нейтрофилов, T- и B-клеток [42, 43]. Распознавание моти́фа CpG происходит с участием ТПР 9 и последующей индукцией таких сигнальных путей, как митоген-активированные киназы и NF-κB, вызывающей продукцию провоспалительных Th1-цитокинов, интерферонов и хемокинов. Эти механизмы участвуют в стимуляции врожденных иммунных реакций против бактериальной инфекции и злокачественных новообразований [44].

Потенциально при заболеваниях аутоиммунной природы, в частности при РА, в качестве процесса, индуцирующего (или поддерживающего) развитие аутоим-

мунных реакций, может выступать неэффективное удаление распадающихся в результате апоптоза клеток. Длительное нахождение в организме апоптотических структур, таких как модифицированный хроматин, может обуславливать активацию циркулирующих аутореактивных иммунных клеток за счет наличия апоптоз-индуцированных ацетилированных гистонов [45]. Ацетилирование гистонов участвует в механизмах увеличения экспрессии генов, так же как и деметилирование ДНК, и введение деметилированной ДНК индуцирует аутоиммунные реакции в организме. Введение мышам MRL/lpr на стадии предболезни ацетилированного H4 гистонного пептида в адьюванте Фрейнда вызывает увеличение смертности, усиление протеинурии, кожных повреждений и гломерулярную депозицию IgG [46].

Аутоиммунные нарушения также могут быть индуцированы эндогенными ретровирусами человека, продукты которых способны вызывать активацию, подавление или альтернативный сплайсинг генов, участвующих в регуляции функций иммунной системы, тем самым способствуя формированию аутоиммунных реакций. За счет молекулярной мимикрии и способности выступать в роли суперантигенов продукты ретровирусов могут индуцировать образование аутоантител. Такие провоспалительные цитокины, как ИЛ 1 α , ИЛ 1 β , ФНО α , способствуют экспрессии генов ретровирусов, усиливая их аутоиммунный потенциал. По-видимому, одним из ведущих механизмов повышения экспрессии генов ретровирусов является нарушение их эпигеномной регуляции, связанное с гипометилизацией ДНК вследствие, возможно, снижения активности ДНК метилтрансферазы [47].

Механизмы эпигеномной регуляции экспрессии генов могут нарушаться задолго до развития клинических проявлений основного заболевания, в частности РА.

Уровень целого ряда цитокинов и хемокинов, продуцируемых клетками Th1, Th2, T_{рег}, был повышен еще до появления симптомов РА [48]. Косвенно это может говорить о признаках тотального гипометилирования, характерного для данной патологии.

Таким образом, принимая во внимание данные о возможной роли гипометилированной ДНК, следует скорректировать наши представления о патогенезе РА и других аутоиммунных заболеваний. Источниками такой ДНК в организме больного РА могут быть ядерная ДНК из синовиальных фибробластов и лимфоцитов, митохондриальная и рибосомальная ДНК из разных клеток, бактериальная ДНК и клеточная ДНК ретровирусного генома. Эти данные следует учитывать при разработке методов лечения РА. В онкологии уже имеются лекарственные препараты, влияющие на активность ДНК метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз с позитивным эффектом на течение основного заболевания [49]. В эксперименте также были получены данные о позитивном влиянии этих медикаментов на течение аутоиммунных процессов [50]. Не исключено, что такие средства могут быть использованы в лечении аутоиммунных заболеваний, и в частности — РА. Не менее важны и данные, указывающие на модифицирующее влияние окружения во все периоды онтогенетического развития организма на эпигенетические регуляторные механизмы. Изучение этого влияния, по-видимому, может способствовать разработке системы мероприятий по профилактике заболеваний, связанных с нарушениями в эпигеноме.

ЛИТЕРАТУРА

- Davis L.S. The synovial fibroblast in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol* 2003;162(5):1399–402.
- Taniguchi K., Kohsaka H., Inoue N. et al. Induction of the p16INK4a senescence gene as new therapeutic strategy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1999;5:760–8.
- Pap T., Franz J.K., Hummel K.M. et al. Activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis: lack of Expression of the tumor suppressor PTEN at sites of invasive growth and destruction. *Arthr Res* 2000;2:59–65.
- Franz J.K., Pap T., Hummel K.M. et al. Expression of sentrin, a novel anti-apoptotic molecule at sites of Synovial invasion in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:599–607.
- Meinecke I., Cinski A., Baier A. et al. Modification of nuclear PML protein by SUMO-1 regulates Fas-in-Duced apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:5073–8.
- Scott B.B., Weisbrot L.M., Greenwood J.D. et al. Rheumatoid arthritis synovial fibroblast and U937 macrophage/monocyte cell line interaction in cartilage degradation. *Arthr Rheum* 1997;40:490–8.
- Maciejewska Rodrigues H., Jungel A., Gay R.E., Gay S. Innate immunity, epigenetics and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Mol Immunol* 2009;47(1):12–8.
- Karousakis E., Gay R.E., Michel B.A. et al. DNA hypomethylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthr Rheum* 2009;60(12):3612–22.
- Huber L.C., Stanczyk J., Jungel A., Gay S. Epigenetics in inflammatory rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2007;56(11):3523–31.
- Takami N., Osawa K., Miura Y. et al. Hypermethylation promoter region of DR3, the death receptor gene, in rheumatoid arthritis synovial cells. *Arthr Rheum* 2006;54(3):779–87.
- Karouzakis E., Gay R.E., Gay S., Neidhart M. Epigenetic control in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:266–72.
- Jungel A., Baresova V., Ospelt C. et al. Trichostatin A sensitizes rheumatoid arthritis synovial fibroblasts for TRAIL-induced apoptosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:910–2.
- Ito K., Yamamura S., Essilfie-Quaye S. et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression. *J Exp Med* 2006;203(1):7–13.
- Boquest A.C., Noer A., Collas P. Epigenetic programming of mesenchymal stem cells from human adipose tissue. *Stem Cell Rev* 2006;2:319–29.
- Wen Z.K., Xu W., Xu L. et al. DNA hypomethylation is crucial for apoptotic DNA to induce systemic lupus erythematosus-like autoimmune disease in SLE-non-susceptible mice. *Rheumatology* 2007;46:1796–803.
- Harmon C.E., Portanova J. Drug-induced lupus: clinical and serological studies. *Clin Rheum Dis* 1982;8:121–35.
- Schwab J., Ilges H. Silencing of CD21 expression in synovial lymphocytes is independent of methylation of the CD21 promoter CpG island. *Rheumatology* 2001;20(1):133–7.
- Annunziato F., Cosmi L., Liotta F. et al. Type 17 helper cells — origin, features and possible role in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:325–31.
- Hmadcha A., Bedoya F.J., Sobrino F., Pintabo E. Methylation-dependent gene silencing induced by interleukin 1 β via nitric oxide production. *J Exp Med* 1999;190(11):1595–603.
- Hashimoto K., Oreffo R.O.C., Gibson M.B. et al. DNA demethylation at specific CpG sites in the IL1B promoter in response to inflammatory cytokines in human articular chondrocytes. *Arthr Rheum* 2009;60(11):3303–13.
- Nile C.J., Read R.C., Akil M. et al. Methylation status of a single CpG site in the IL-6 promoter to IL-6 messenger RNA levels and rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*

- 2008;58(9):2686–93.
22. Fu L.H., Cong B., Zhen Y.F. et al. Methylation status of the IL-10 gene promoter in the peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. *Yi Chuan* 2007;29(11):1357–61.
23. Hodge D.R., Peng B., Cherry J.C. et al. Interleukin 6 support the maintenance of p53 tumor suppressor gene promoter methylation. *Cancer Res* 2005;65(11):4673–82.
24. Meng F., Wehbe-Janek H., Smith H., Patel T. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. *Oncogene* 2008;27(3):378–86.
25. Wilson A.G. Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. *J Periodontol* 2008;79(8):1514–9.
26. Akimzhanov A.M., Yang X.O., Dong C. Chromatin remodeling of interleukin-17 (IL-17)-IL17F cytokine gene locus during inflammatory helper T cell differentiation. *J Biol Chem* 2007;282(9):5969–72.
27. Han G.M., O'Neil-Andersen N., Zurier R.B., Lawrence D.A. CD4 CD25 high T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol* 2008;253(1–2):92–101.
28. Oh S., Rankin A.L., Caton A.J. CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune arthritis. *Immunol Rev* 2010;233:97–111.
29. Zheng Q., Xu Y., Liu Y. et al. Induction of Foxp3 demethylation increases regulatory CD4+CD25+ T cells and prevents the occurrence of diabetes in mice. *J Mol Med* 2009;87;1191–205.
30. Zanin-Zhorov A., Ding Y., Kumari S. et al. Protein kinase C- θ mediates negative feedback on regulatory T cell function. *Science* 2010;328:372–6.
31. Floess S., Freyer J., Siewert C. et al. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. *PLoS Biology* 2007;5(2):169–78.
32. Lee C.-G., Sahoo A., Im S.-H. Epigenetic regulation of cytokine gene expression in T lymphocytes. *Yonsei Med* 2009;50(3):322–30.
33. Su R.C., Becker A.B., Kozyrskyi A.L., Hayglass K.T. Epigenetic regulation of established human type 1 versus type 2 cytokine responses. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(1):57–63.
34. Tao R., de Zoeten E.F., Ozkaynak E. et al. Deacetylase inhibition promotes the generation and function of regulatory T cells. *Nat Med* 2007;13(11):1299–307.
35. Bowen H., Kelly A., Lee T., Lavender P. Control of cytokine gene transcription in Th1 and Th2 cells. *Clin Exper Allergy* 2008;38:1422–31.
36. Kim E.-G., Shin H.-J., Lee C.G. et al. DNA methylation and not allelic variation regulates STAT6 expression in human T cells. *Clin Exp Med* 2009;10.1007/s10238-009-0083-8.
37. Krieg A.M. The role of CpG motifs in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2000;12(1):35–43.
38. Collins L.V., Hajizadeh S., Holme E. et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induce in vivo and in vitro inflammatory responses. *J Leukoc Biol* 2004;75(6):995–1000.
39. Zhang Q., Raoof M., Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2019;464:104–8.
40. Вейко Н.Н., Шубаева Н.О., Иванова С.М. и др. ДНК сыворотки крови больных ревматоидным артритом значительно обогащена фрагментами рибосомных повторов, содержащих иммуностимулирующие CpG-мотивы. *Бюл экспер биол мед* 2006;142(9):282–5.
41. He B., Qiao X., Cerutti A. CpG DNA induces IgG class switch DNA recombination by activating human B cells through an innate pathway that requires TLR9 and cooperates with IL-10. *J Immunol* 2004;173:4479–91.
42. Deng G.M., Tarkowski A. The role of bacterial DNA in septic arthritis. *Int J Mol Med* 2000;6(1):29–33.
43. Zeuner R.A., Ishii K.J., Lizak M.J. et al. Reduction of CpG-induced arthritis by suppressive oligodeoxynucleotides. *Arthr Rheum* 2002;46(8):2219–24.
44. Krieg A.M. CPG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Ann Rev Immunol* 2002;20:709–60.
45. Gaipal U.S., Kuhn A., Sheriff A. et al. Clearance of apoptotic cells in human SLE. *Curr Dir Autoimmune* 2006;9:173–87.
46. Dieker J.W., Franssen J.H., van Bavel C.C. et al. Apoptosis-induced acetylation of histones is pathogenic in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2007;56(6):1921–33.
47. Balada E., Ordi-Ros J., Vilardell-Tarres M. Molecular mechanisms mediated by human endogenous retroviruses (HERVs) in autoimmunity. *Rev Med Virol* 2009;19(5):273–86.
48. Kokkonen H., Soderstrom I., Rocklov J. et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62(2):383–91.
49. Ma X., Ezzeldin H.H., Diasio R.B. Histone deacetylase inhibitors: current status and overview of Recent clinical trials. *Drug* 2009;69(14):1911–34.
50. Wiech N.L., Fisher J.F., Helquist P. et al. Inhibition of histone deacetylases: a pharmacological approach to the treatment of non-cancer disorders. *Curr Top Med Chem* 2009;9(3):257–71.

Поступила 16.06.2010



Уважаемые читатели!

Журнал «Научно-практическая ревматология»

выходит раз в 2 месяца (6 выпусков в год).

Подписка на журнал — через каталог «Газеты, журналы»

агентства «Роспечать».

Подписной индекс — 36896.