

# T-регуляторные клетки при ревматоидном артрите

Насонов Е.Л.<sup>1</sup>, Александрова Е.Н.<sup>1</sup>, Авдеева А.С.<sup>1</sup>, Рубцов Ю.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия  
<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;  
<sup>2</sup>119991, Москва, Ленинские горы, 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522  
<sup>2</sup>1, Leninskie Gory, Moscow 119991

**Контакты:** Евгений Львович Насонов;  
[sokrat@iramn.ru](mailto:sokrat@iramn.ru)

**Contact:**  
Evgeny Nasonov;  
[nasonov@iramn.ru](mailto:nasonov@iramn.ru)

Поступила 25.07.14



**Е.Л. Насонов** – директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», академик РАН, докт. мед. наук, профессор



**Е.Н. Александрова** – заведующая лабораторией иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



**А.С. Авдеева** – научный сотрудник лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Аутоиммунные (иммуновоспалительные) ревматические болезни определяются как клинические синдромы, развитие которых связано с «патологической» активацией T-клеток, B-клеток и других клеток иммунной системы, приводящей к прогрессирующему воспалению и деструкции внутренних органов. Несмотря на высокую эффективность комбинированной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и стандартными базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь метотрексатом, менее чем у половины пациентов с ревматоидным артритом (РА) удается достигнуть значимого клинического эффекта и крайне редко – стойкой ремиссии. Комбинированное действие генетических и внешнесредовых факторов может приводить к потере иммунной толерантности, в основе которой лежит нарушение баланса между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы. Восстановление толерантности без хронической неспецифической иммуносупрессии, наблюдаемой на фоне приема большинства современных противовоспалительных препаратов (включая ГИБП), рассматривается как важнейшая задача фармакотерапии РА. Целью обзора является, во-первых, обсуждение роли так называемых T-регуляторных клеток ( $T_{reg}$ ) как одного из критических компонентов поддержания толерантности и, во-вторых, перспективы фармакотерапии РА, связанных с коррекцией функциональной активности  $T_{reg}$ .

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; цитокины; толерантность; T-регуляторные клетки.

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. T-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–437.

## T REGULATORY CELLS IN RHEUMATOID ARTHRITIS Nasonov E.L.<sup>1</sup>, Aleksandrova E.N.<sup>1</sup>, Avdeeva A.S.<sup>1</sup>, Rubtsov Yu.P.<sup>2</sup>

Autoimmune (immunoinflammatory) rheumatic diseases are defined as clinical syndromes whose development is associated with the abnormal activation of T cells, B cells, and many other cells of the immune system, which gives rise to the progressive inflammation and destruction of the viscera. In spite of the high efficiency of combined therapy with biologic agents and standard disease-modifying antirheumatic drugs, primarily methotrexate, less than half of patients with rheumatoid arthritis (RA) could achieve a significant clinical effect and, very rarely, sustained remission. The combined influence of genetic and environmental factors may lead to loss of immunological tolerance, the basis for which is an imbalance between the effector and regulatory components of the immune system. To restore tolerance without chronic nonspecific immunosuppression observed in the use of majority of current anti-inflammatory drugs (including GEBAs) is regarded as the most important task of pharmacotherapy for RA. The aim of the review is to discuss firstly the role of the so-called T regulatory ( $T_{reg}$ ) cells as one of the critical components for the maintenance of tolerance and secondly promises for the pharmacotherapy of RA associated with the correction of the functional activity of  $T_{reg}$  cells.

**Key words:** rheumatoid arthritis; cytokines; tolerance; T regulatory cells.

**Reference:** Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(4):430–437.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-430-437>

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX в. нашел яркое отражение в расширении возможностей фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) и других иммуновоспалительных (аутоиммунных) ревматических заболеваний [1]. Были созданы принципиально новые противовоспалительные средства, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых, благодаря расшировке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически хорошо обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии. Изучение клинических и иммунологических эффектов ГИБП позволяет получить принципиально новые данные о патогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний человека. Однако несмотря на высокую эффективность комбинированной терапии ГИБП и стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), менее чем у половины пациентов с РА удается достигнуть значимого клинического эффекта и крайне редко – стойкой ремиссии [2, 3]. Данные клинических исследований свидетельствуют о более низкой эффективности ГИБП в реальной клинической практике по сравнению с результатами рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ). Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению РА [4].

По современным представлениям, аутоиммунные (иммуновоспалительные) ревматические болезни определяются как клинические синдромы, развитие которых связано с «патологической» активацией Т-клеток, В-клеток и многих других клеток иммунной системы, приводящей к прогрессирующему воспалению и деструкции внутренних органов [5, 6]. В норме иммунная система осуществляет элиминацию патогенных субстанций посредством чрезвычайно обширного репертуара специфических иммунных рецепторов. Рецепторы, обладающие способностью распознавать компоненты собственных тканей, элиминируются (или «супрессируются») в тимусе в рамках процесса, получившего название «иммунная толерантность». Таким образом, важнейшая задача иммунной системы – отличить потенциально патогенные субстанции от нормальных компонентов собственных тканей и тем самым предотвратить развитие аутоиммунной патологии. Комбинированное действие генетических и внешнесредовых факторов может приводить к потере иммунной толерантности, в основе которой лежит нарушение баланса между эффекторными и регуляторными компонентами иммунной системы [7]. Очевидно, что восстановление толерантности без хронической неспецифической иммуносупрессии, наблюдаемой на фоне приема большинства современных противовоспалительных препаратов (включая ГИБП), рассматривается как важнейшая задача фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в первую очередь РА [8, 9]. Механизмы толерантности детально рассмотрены в недавно опубликованных обзорах [7]. Целью данного обзора является, во-первых, обсуждение роли так называемых Т-регуляторных клеток ( $T_{reg}$ ) как одного из критических компонентов поддержания толерантности и, во-вторых, перспективы фармакотерапии РА, связанные с коррекцией функциональной активности  $T_{reg}$ .

Доказательства важнейшей роли Т-клеток в поддержании иммунной толерантности были получены еще в 1970 г. [10]. Однако только в середине 90-х годов XX в. было установлено, что подавление «патологического» иммун-

ного ответа зависит от субпопуляции периферических  $CD4+$ , которые также экспрессируют  $CD25$  ( $\alpha$ -цепь рецептора интерлейкина 2 – ИЛ2) [11]. В дальнейшем было установлено, что  $CD4+CD25+T_{reg}$  обладают способностью подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции различных клеток ( $CD4+$  и  $CD8+$  клетки, В-клетки, естественные киллерные клетки, антигенпрезентирующие клетки – АПК, – дендритные клетки, макрофаги, остеокласты и др.), участвующих в развитии врожденного и приобретенного иммунитета (иммунологический гомеостаз). Выделяют две популяции  $T_{reg}$  естественные (natural), образующиеся в тимусе, и периферические (индуцированные)  $T_{reg}$ , которые тесно взаимодействуют между собой в отношении предотвращения развития аутоиммунной патологии. Характерной особенностью  $T_{reg}$  является экспрессия широкого спектра мембранных маркеров (см. таблицу), которые определяют их функциональную активность и позволяют идентифицировать эти клетки в кровяном русле и тканях. В первую очередь к ним относится ядерный фактор транскрипции FoxP3 (forkhead box protein 3), который имеет фундаментальное значение в развитии  $T_{reg}$  и их ингибиторной функции [14–16]. У мышей деплеция  $T_{reg}$  ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии, включая гастрит, тиреоидит, сиадаленит, артрит (напоминает РА), оофорит и диабет, волчаночноподобное заболевание [17]. Мутация FoxP3 у мышей вызывает смертельное аутоиммунное и воспалительное заболевание (болезнь Scurfy), а у человека – развитие синдрома IPEX (Immunedisregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked), который проявляется в раннем детском возрасте сахарным диабетом 1-го типа, тиреоидитом, тяжелой аллергией и воспалительным заболеванием кишечника [18, 19]. Эти данные свидетельствуют о том, что важнейшая физиологическая функция  $T_{reg}$  заключается в подавлении гипериммунного ответа в отношении аутоантигенов, а также кишечных условнопатогенных микробов. В последние годы получены данные о способности  $T_{reg}$  подавлять развитие иммуновоспалительных реакций в ответ на широкий спектр патологических и физиологических стимулов, включая микроорганизмы, опухолевые клетки, аллогенные трансплантаты, клетки плода [15], а также при ожирении [20] и атеросклеротическом поражении сосудов [21].

У человека  $T_{reg}$  относятся к субпопуляции  $CD4+FoxP3+$  Т-клеток и отличаются высокой экспрессией  $CD25$  ( $CD25^{high+}$ ) и низкой экспрессией (или негативностью) по  $CD127$  ( $CD127^{low/-}$ ). В то же время  $T_{reg}$  отличаются очень высокой гетерогенностью в отношении как фенотипа, так и функциональной активности (пластичность). В целом в периферической крови  $T_{reg}$  условно подразделяются на четыре функционально различные субпопуляции [22–24]: «классические» стабильные терминально дифференцированные  $T_{reg}$  с нормальной супрессорной функцией; «пластичные»  $T_{reg}$ , экспрессирующие FoxP3, но обладающие низкой супрессорной активностью, которые могут синтезировать «провоспалительные» цитокины, включая ИЛ2, интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) и ИЛ17; «нестабильные»  $T_{reg}$ , которые теряют FoxP3 и дифференцируются в эффекторные Т-клетки, не обладающие супрессорной активностью;  $T_{reg}$ , синтезирующие цитокины, характерные для Th-клеток, но экспрессирующие FoxP3 и обладающие супрессорной активностью.

Обсуждается несколько механизмов, лежащих в основе супрессивной активности  $T_{reg}$  (см. рисунок) [25, 26].

Маркеры T<sub>рег</sub>: рекомендации по номенклатуре [12, 13]

Маркер	Название	Функция	Значение
FoxP3	Forkhead box protein 3	Фактор транскрипции, регулятор функции и развития T <sub>рег</sub>	Экспрессируется в CD4+T <sub>рег</sub>
CTLA-4	Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; CD152)	Передаёт ингибиторный сигнал АПК	Важный механизм супрессорной функции T <sub>рег</sub>
LAP	Latency-associated peptide	Компонент латентного комплекса ТФР	Идентифицирует T <sub>рег</sub> подтип с ТФР-опосредованной функцией
GITR	Член суперсемейства рецептора ФНО18 (TNFRS18), активационно-индуцирующий рецептор семейства ФНО (AITR)	Клеточная сигнализация	Важный механизм супрессорной функции T <sub>рег</sub>
ICOS	Индукцируемый Т-клеточный костимулятор (inducible T cell costimulator, CD278)	Костимулятор Т-клеток	Вовлечение в экспансию T <sub>рег</sub> и синтез ИЛ10, особенно в процессе Th2-иммунного ответа
LAG-3	Лимфоцитарный активационный ген 3 (lymphocyte activation gen 3, CD223)	Гомолог CD4 со связывающей способностью ГКГ	Экспрессируется на T <sub>рег</sub>
CD3	Ко-рецепторный комплекс ТКР	Трансдукция сигнала с ТКР	Стимуляция, необходимая для экспансии Т-клеток
CD4		Взаимодействует с молекулой класса II ГКГ на АПК и усиливает сигнализацию с ТКР	Идентифицирует субтип CD4+ лимфоцитов
CD25	α-Цепь рецептора ИЛ2	Компонент рецептора ИЛ2	Экспрессируется на CD4+FoxP3+T <sub>рег</sub> , но также на других Т-клетках
CD28		Костимулятор, необходимый для активации Т-клеток	Стимуляция, необходимая для экспансии T <sub>рег</sub>
CD44		Рецептор гиалуроновой кислоты	Маркер активированных T <sub>рег</sub>
CD45RO	Лейкоцитарный общий антиген (RO-изоформа)	Протеиновая тирозинфосфатаза, рецептор типа С	Основной маркер T <sub>рег</sub> и Т-клеток памяти
CD45RA	Лейкоцитарный общий антиген (RA-изоформа)	То же	Второстепенный маркер T <sub>рег</sub> и наивных Т-клеток
CD49b	α-Цепь интегрина VLA-4α4β1	Клеточная адгезия и сигнализация	Экспрессируется на T <sub>рег</sub>
CD62L	L-селектин	Лимфоцитарная клеточная молекула адгезии	Может быть маркером подтипа T <sub>рег</sub>
CD69	Трансмембранный лектин С-типа	Клеточная сигнализация	Маркер, активированный T <sub>рег</sub> , которые супрессируются посредством связанного с мембраной ТФРβ
CD127	α-Цепь рецептора ИЛ7	Рецептор ИЛ7	Негативный маркер T <sub>рег</sub>

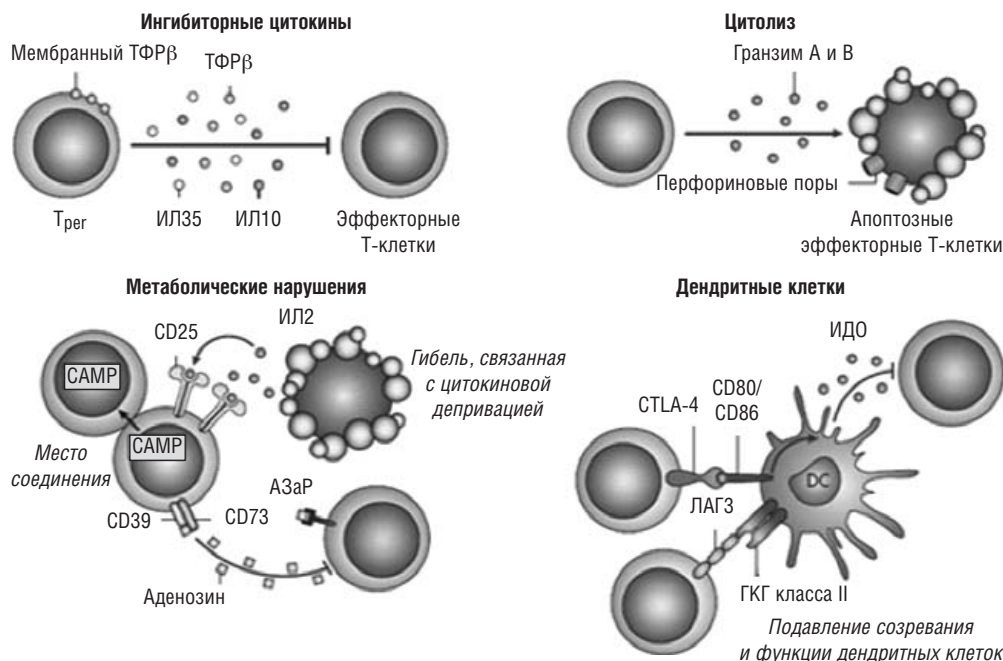
**Примечание.** ТФР – трансформирующий фактор роста, ФНО – фактор некроза опухоли, ГКГ – главный комплекс гистосовместимости, ТКР – Т-клеточный рецептор.

T<sub>рег</sub> синтезируют широкий спектр «иммуносупрессивных» цитокинов, включая ИЛ10, ИЛ35 (у мышей) и ТФРβ, а также гранзим А и В и перфорин, обладающие способностью лизировать эффекторные клетки; вызывают депривацию Т-клеток, экспрессирующих высокоаффинные ИЛ2R; экспрессируют молекулу CTLA-4, которая подавляет экспрессию костимуляторных молекул CD80/86, на АПК. Имеются данные о том, что CTLA-4 индуцируют индоламин-2,3-диоксигеназу (ИДО), которая катаболизирует триптофан до его метаболита – кинуренина. Последний обладает свойствами иммунотоксина, вызывающего гибель близлежащих клеток. В недавних исследованиях было показано, что на T<sub>рег</sub>, выделенных от больных РА, отмечается низкая экспрессия CTLA-4, которую связывают с дефектом метилирования промотерной области CTLA-4 [27]. Примечательно, что нейтрализация CTLA-4 *in vitro* отменяет супрессорную активность T<sub>рег</sub>, выделенных от здоровых доноров, и приводит к снижению синтеза кинуренина. Нормализация функциональной активности T<sub>рег</sub>, вероятно, является важным механизмом действия препарата абатацепт, представляющего собой молекулу CTLA-4, конъюгированную с Fc-фрагментом IgG человека [1]. Таким образом, существуют цитокин-зависимые и АПК-зависимые механизмы супрессии, которые, взаимодействуя друг

с другом, вносят различный вклад в регуляцию иммунного ответа. Установлено, что активация T<sub>рег</sub>, специфических в отношении одного аутоантигена, может приводить к неспецифической (bystander) супрессии иммунного ответа в отношении других аутоантигенов [28].

Функция T<sub>рег</sub> контролируется факторами транскрипции TBX21, GATA-3 или ROR-гамма. Они подавляют эффекторные функции хелперных (helper – h) Т-клеток: Th1-, Th2- и Th17-клеток соответственно [29]. При этом идентифицированы T<sub>рег</sub>, экспрессирующие более одного фактора транскрипции и секретирующие «провоспалительные» цитокины, включающие ИФНγ и ИЛ17 [22].

Выживаемость и функциональная активность T<sub>рег</sub> регулируется цитокинами, в первую очередь ИЛ2. FoxP3+ T<sub>рег</sub> экспрессируют высокоаффинные ИЛ2R, состоящие из CD25 (α-цепь ИЛ2R), CD122 (β-цепь ИЛ2R) и CD132 (общая γ-цепь). Поскольку FoxP3 подавляет экспрессию ИЛ2R на T<sub>рег</sub>, их выживаемость зависит от экзогенного ИЛ2. Дефицит этих молекул у мышей, ассоциируется с тяжёлым аутовоспалительным заболеванием (напоминает болезнь Scurfy) [30]. Описан семейный дефицит CD25, характеризующийся широким спектром иммунных нарушений, полиэндокринопатией, энтеропатией и дефектом синтеза ИЛ10 [31].



Механизмы супрессивной активности  $T_{reg}$

Данные, касающиеся уровня  $T_{reg}$  в периферической крови пациентов с РА, противоречивы. Отмечено как снижение их концентрации [31–37], так и увеличение [38] или отсутствие отличий от нормы [39–41]. Полагают, что количественный дефект  $T_{reg}$  ( $CD4+CD25^{high}FoxP3+CD127^{low/-}$ ) особенно характерен для раннего РА [34] и ассоциируется с риском развития РА у бессимптомных пациентов, положительных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [42]. Отмечена негативная корреляция между уровнем  $T_{reg}$  и активностью заболевания (DAS28, уровень С-реактивного белка – СРБ и СОЭ) [36]. У пациентов с РА в синовиальной жидкости содержание  $T_{reg}$  существенно выше, чем в норме [34, 38–40]. При этом  $CD4+CD25^{high}$  Т-клетки теряют способность ингибировать синтез ФНО $\alpha$ , ИФН $\gamma$  и ИЛ17 эффекторными Т-клетками [43, 44], хотя сохраняют способность ограничивать пролиферацию этих клеток [43]. Имеются данные о том, что при РА эффекторные Т-клетки более резистентны к супрессии  $T_{reg}$ , чем нормальные эффекторные Т-клетки. Установлено, что  $T_{reg}$ , выделенные из синовиальной жидкости пациентов с РА, не контролируют развитие воспаления, индуцированного ИЛ6 и ФНО $\alpha$  [45]. Известно также о негативном влиянии ФНО $\alpha$  на функциональную активность  $T_{reg}$ , которое опосредуется подавлением экспрессии FoxP3 [46]. В связи с этим представляют интерес исследования, касающиеся влияния ингибиторов ФНО $\alpha$  на количество и функциональную активность  $T_{reg}$  [43, 46–49], поскольку именно ингибиторы ФНО $\alpha$  относятся к числу наиболее эффективных препаратов для лечения РА [1]. Так по данным X. Valencia и соавт. [46], которые продемонстрировали ФНО-зависимый дефект  $T_{reg}$  при РА, лечение инфликсимабом (химерные моноклональные антитела – мАТ – к ФНО $\alpha$ ) пациентов с РА (n=15) сопровождается нормализацией функции этих клеток. В исследовании M.R. Ehrenstein и соавт. [43] было установлено, что на фоне лечения инфликсимабом (ИНФ) через 3, 4 и 6 мес у пациентов (n=31), ответивших на терапию, отмечается существенное (в 2–3 раза) увеличение числа  $CD4+FoxP3+$  (а также  $CD4+CD25^{high}CD62L^{-}$ ) в периферической крови. Приме-

чительно, что у пациентов, не ответивших на терапию, уровень  $T_{reg}$  не менялся. Отмечена нормализация функции  $T_{reg}$  в отношении подавления синтеза ФНО $\alpha$  и ИФН $\gamma$  эффекторными  $CD4+CD25-$  клетками, что связывают с ТФР $\beta$ -зависимой генерацией новой популяции  $T_{reg}$  в периферической крови [50]. Однако по данным других авторов уровень  $T_{reg}$  на фоне лечения другими ингибиторами ФНО $\alpha$  (адалимумаб и этанерцепт) при РА существенно не меняется [47–49]. В исследовании A. Julig и соавт. [51] было показано, что у пациентов, ответивших на терапию ИНФ (n=44), базальный уровень  $CD4+CD25+T_{reg}$  был существенно выше, чем у пациентов, у которых лечение ИНФ было неэффективным. Важные данные недавно получены J.L. MacGovern и соавт. [44], которые сравнили эффект адалимумаба (полностью человеческие мАТ к ФНО $\alpha$ ) и этанерцепта (рекомбинантный рецептор ФНО $\alpha$ ) на функциональную активность  $T_{reg}$  при РА. Было установлено, что, несмотря на сходный клинический эффект, лечение адалимумабом сопровождалось увеличением числа  $T_{reg}$ , подавляющих синтез не только ИФН $\gamma$ , но и важнейшего «провоспалительного» цитокина ИЛ17. Это зависело не от индукции синтеза «антивоспалительного» цитокина ИЛ10 или ТФР $\beta$ , а от модуляции продукции ИЛ6 моноцитами. Другой механизм действия ингибиторов ФНО $\alpha$  при РА установлен H. Nie и соавт [52]. Ими было показано, что транскрипционная активность FoxP3, а следовательно, и супрессорная активность  $T_{reg}$ , регулируется путем фосфорилирования С-терминального участка ДНК-связывающего домена этой молекулы (в положении Ser418). Ослабление функции  $T_{reg}$  у пациентов с РА связано с дефосфорилированием Ser418, зависящей от фермента протеинфосфатазы 1 (ПФ1), экспрессия и ферментная активность которой индуцируются ФНО $\alpha$ . При этом ФНО-индуцированная дисфункция  $T_{reg}$  коррелирует с увеличением числа  $CD4+ИЛ17+$  клеток и  $CD4+ИФН\gamma+$  клеток, инфильтрирующих синовиальную оболочку сустава. На фоне лечения ИНФ отмечается нормализация функциональной активности  $T_{reg}$ , ассоциирующаяся со снижением активности ПФ1 и увеличением фосфорилирования FoxP3.



В контексте функциональной активности  $T_{\text{рег}}$  особое значение имеют данные о специфических эффектах цитокинов, которые могут существенно различаться при разных заболеваниях. Как уже отмечалось, при РА ФНО $\alpha$  ослабляет функцию  $T_{\text{рег}}$  *in vitro* [46], в то время как при системной красной волчанке и сахарном диабете 1-го типа ФНО $\alpha$  необходим для реализации супрессорной функции  $T_{\text{рег}}$  [53]. Полагают, что развитие волчаночноподобных нарушений, нередко наблюдаемых на фоне терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  [54, 55], может быть связано с нарушением супрессорной активности  $T_{\text{рег}}$ .

В последние годы существенно возрос интерес к изучению взаимосвязи между  $T_{\text{рег}}$  и Th17-клетками при РА [56]. Данные, касающиеся роли Th17-клеток в патогенезе РА, представлены в наших предыдущих публикациях [57] и обзорах других авторов [58]. В связи с этим привлекают внимание данные о важной роли ИЛ6 в регуляции функциональной активности  $T_{\text{рег}}$  [59]. Имеются данные о способности ИЛ6 (наряду с другими цитокинами – ИЛ1 и ИЛ23) вызывать поляризацию наивных Т-клеток в направлении образования Th17-клеток, а не  $T_{\text{рег}}$  [60]. В последние годы в клинической практике широко используется препарат тоцилизумаб (ТЦЗ), представляющий собой гуманизированные мАТ к ИЛ6 рецепторам (Р) и блокирующим ИЛ6-зависимые иммунные реакции [1, 59]. Исходя из этого представляет интерес влияние ТЦЗ на концентрацию и функциональную активность  $T_{\text{рег}}$  и Th17-клеток при РА. По данным М. Samson и соавт. [61], у пациентов с активным РА до начала терапии ТЦЗ отмечено увеличение концентрации Th17-клеток (CD4+CD17+) и снижение –  $T_{\text{рег}}$  (CD4+CD25highFoxP3+). Однако супрессорная активность  $T_{\text{рег}}$  оставалась в пределах нормы. На фоне лечения ТЦЗ отмечено снижение активности РА (DAS28), которое ассоциировалось с уменьшением числа Th17-клеток и увеличением числа  $T_{\text{рег}}$ . Увеличение числа CD4+CD25highFoxP3  $T_{\text{рег}}$  отмечено уже после первой инфузии ТЦЗ и коррелирует со снижением DAS28 [62]. Сходные результаты относительно нормализации числа  $T_{\text{рег}}$  при РА на фоне лечения ТЦЗ получены другими авторами [63]. В исследовании А. Thiolat и соавт. [64] было показано, что на фоне лечения ТЦЗ наблюдается увеличение числа CD39+ $T_{\text{рег}}$ , в отсутствие динамики числа Th17-клеток. При этом CD39+ $T_{\text{рег}}$  обладали способностью подавлять пролиферацию эффекторных Т-клеток. Сходные данные получены авторами и при изучении динамики Th17-клеток и  $T_{\text{рег}}$  при коллагеновом артрите у мышей. При анализе механизмов действия ТЦЗ следует обратить внимание на влияние лечения этим препаратом именно на популяцию  $T_{\text{рег}}$ , экспрессирующих CD39/ENTPD1 и CD73/экто-5'-нуклеотидазу. Напомним, что мембранный CD39+ обладает способностью катализировать внеклеточный гидролиз аденозинтрифосфата (АТФ) и, наряду с CD73, индуцирует синтез «антивоспалительного» медиатора аденозина [65]. Таким образом, экспрессия CD39 на  $T_{\text{рег}}$  ассоциируется с их супрессорной активностью, в частности в отношении Th17-клеток [66]. У мышей с коллагеновым артритом подавление воспаления ассоциируется с нормализацией числа этих клеток [67].

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что у мышей с артритом, индуцированным протеогликаном, деплеция В-клеток с помощью мАТ к CD20 ассоциируется с нарастанием числа CD4+Т-клеток, экспрессирующих FoxP3 и CD25, и увеличением супрессорной активности [68]. Однако динамики  $T_{\text{рег}}$  на фо-

не лечения ритуксимабом (химерные мАТ к CD20, антигены В-клеток) не выявлено [69].

Как уже отмечалось, при РА наблюдается снижение экспрессии СТЛА-4, что может быть важным механизмом нарушения функциональной активности  $T_{\text{рег}}$  при этом заболевании. Однако данные, касающиеся эффектов терапии абатацептом в отношении количества и функциональной активности  $T_{\text{рег}}$ , противоречивы. Так, по данным J. Piereg и соавт. [70], на фоне приема абатацепта наблюдается снижение числа CD4+CD25+FoxP3  $T_{\text{рег}}$  в отсутствие изменений их функциональной активности. Однако в других исследованиях было отмечено увеличение супрессорной активности  $T_{\text{рег}}$ , несмотря на снижение числа этих клеток в кровяном русле [71].

Наряду с ГИБП определенное влияние на  $T_{\text{рег}}$  при РА оказывают другие противовоспалительные препараты, в первую очередь МТ, который рассматривается как важнейший компонент стратегии фармакотерапии РА (лечение до достижения цели) [72]. По данным С. Lina и соавт. [73], у пациентов с активным РА до назначения терапии отмечается увеличение уровня CD4+Th17-клеток и снижение CD4+CD25highFoxP3+  $T_{\text{рег}}$ . На фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и этанерцептом наблюдается достоверное снижение соотношения Th17/ $T_{\text{рег}}$ . Эти данные имеют важное клиническое значение, так как позволяют объяснить более высокую эффективность комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$  по сравнению с монотерапией ингибиторами ФНО $\alpha$  [1]. Сходные данные о позитивном влиянии МТ на функциональную активность и содержание  $T_{\text{рег}}$  получены при экспериментальном РА [74].

Прием высоких доз глюкокортикоидов (ГК) также приводит к увеличению содержания CD4+CD25high лимфоцитов и экспрессии FoxP3 при широком спектре иммуновоспалительных заболеваний человека [75]. Этот факт может служить теоретическим обоснованием применения ГК (в комбинации с МТ) при раннем РА (в качестве «bridge»-терапии).

Интересные результаты недавно получены в отношении механизмов действия внутривенного иммуноглобулина, в структуре которого идентифицирована уникальная пептидная последовательность, локализованная в области Fc-фрагмента молекулы IgG. Он получил название «Tregitor» [76]. Этот эпитоп связывается с высокой аффинностью с молекулой класса II ГКС и индуцирует экспансию CD4+CD25+FoxP3  $T_{\text{рег}}$ , эффективно подавляющих антиген-индуцируемый иммунный ответ *in vitro*.

Другой интересный подход к восстановлению функциональной активности  $T_{\text{рег}}$  связан с использованием мАТ (трегализумаб; ВТ-061), которые, взаимодействуя с уникальным эпитопом CD4+ Т-клеток, локализованным в домене 2 этой молекулы, индуцирует активацию  $T_{\text{рег}}$ , не влияя на функциональную активность эффекторных Т-клеток [77]. По данным исследований фазы II, у пациентов с РА и псориазом на фоне лечения этими антителами отмечается положительная динамика клинических и лабораторных проявлений, отражающих активность заболеваний при отсутствии тяжелых нежелательных реакций [78].

Продолжаются исследования мАТ к CD28-гомомеру (ТGN1421), обладающих свойствами «суперагониста» данной молекулы. Установлено, что эти антитела вызывают перекрестное связывание CD28-гомомера, локализуемого на мембране Т-клеток, что приводит к активации

T<sub>per</sub>. Несмотря на эффективность этих антител при широком круге аутоиммунных заболеваний у лабораторных животных, клиническое их применение у здоровых людей (фаза I) привело к развитию потенциально смертельного синдрома «высвобождения цитокинов» (cytokine-release syndrome) [79]. Тем не менее в недавних исследованиях было показано, что введение низких доз этих антител приводит к системному увеличению концентрации ИЛ10 (биомаркер активации T<sub>per</sub>) в отсутствие синтеза «провоспалительных» цитокинов [80]. Перспективы применения этих антител при РА не ясны.

Данные исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что в высоких дозах ИЛ2 существенно усиливает антигенспецифическую активацию T<sub>per</sub> [29]. Недавно было показано, что введение низких доз ИЛ2 (не влияют, в отличие от высоких доз, на эффекторные Т-клетки) ассоциируется с нарастанием количества T<sub>per</sub> и клиническим эффектом при болезни «трансплантат против хозяина» (поражение кожи), криоглобулинемическом васкулите, ассоциированном с носительством вируса гепатита С (пурпура) [81, 82], а также при сахарном диабете 1-го типа (в комбинации с рапамицином) [83]. Эффективность этой стратегии для лечения РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний не известна. Другой подход к нормализации функции T<sub>per</sub> связан с выделением этих клеток из периферической крови пациентов и, после соответствующей активации, возвращением их больному. Однако, поскольку

количество T<sub>per</sub> в периферической крови очень небольшое, реализация этого метода лечения сложна и требует дальнейшего совершенствования [23]. Необходимо принимать во внимание, что хроническое воспаление, с одной стороны, может приводить к трансформации T<sub>per</sub> в клетки с потенциально «провоспалительными» свойствами и низкой супрессорной активностью (пластичность T<sub>per</sub>) [84–86], а с другой – к резистентности эффекторных клеток к супрессорному влиянию T<sub>per</sub> [45]. Можно предположить, что наиболее эффективной стратегией лечения РА будет комбинированное применение МТ и ГИБП на ранней стадии болезни, направленное на блокаду «провоспалительных» медиаторов, а после достижения ремиссии (стратегия «Лечение до достижения цели») – восстановление иммунологической толерантности с использованием аутоантигенспецифических и аутоантиген-неспецифических T<sub>per</sub>.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.
- Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):266–71. DOI: 10.1136/ard.2010.132134. Epub 2010 Nov 19.
- Burmester G, Feist E, Dornier T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(2):77–88. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.168.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med.* 2011;365(23):2205–19. DOI: 10.1056/NEJMra1004965.
- Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345(5):340–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200108023450506>.
- Bluestone JA. Mechanisms of tolerance. *Immunol Rev.* 2011;24(1):5–19. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01019.x.
- Nepom GT, St Clair EW, Turka LA. Challenges in the pursuit of immune tolerance. *Immunol Rev.* 2011;241(1):49–62. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01003.x.
- Smiek DE, Ehlers MR, Nepom GT. Restoring the balance: immunotherapeutic combinations for autoimmune diseases. *Dis Model Mech.* 2014;7(5):503–13. DOI: 10.1242/dmm.015099.
- Gershon RK, Kondo K. Cell interactions in the induction of tolerance: the role of thymus lymphocytes. *Immunology.* 1970;18(5):723–37.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor  $\alpha$ -chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155(3):1151–64.
- Singer BD, King LS, D'Alessio FR. Regulatory T cell as immunotherapy. *Frontiers Immunol.* 2014;(5):1–7. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00046.
- Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol.* 2013;14(4):300–8. DOI: 10.1038/ni.2554.
- Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2005;(4):81–4. [Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immunosuppression defects in the development of autoimmune diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2005;(4):81–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-623>.
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008;133(5):775–87. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
- Rudensky AY. Regulatory T cells and FoxP3. *Immunol Rev.* 2011;241:260–8. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x.
- Lahl K, Loddenkemper C, Drouin C, et al. Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med.* 2007;204(1):57–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20061852>. Epub 2007 Jan 2.
- Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat Immunol.* 2007;8(2):191–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni1428>. Epub 2006 Nov 30.
- Wildin RS, Freitas A. IPEX and FOXP3: clinical and research perspectives. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:56–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2005.04.008>.
- Zeng H, Chi H. The interplay between regulatory T cells and metabolism in immune regulation. *Oncol Immunology.* 2013;2(11):e26586. Epub 2013 Oct 21. DOI: <http://dx.doi.org/10.4161/onci.26586>.
- Tse K, Tse H, Sidney J, et al. T cells in atherosclerosis. *Int*

- Immunol.* 2013;25(11):615–22. DOI: 10.1093/intimm/dxt043.
22. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4<sup>+</sup> T cells expressing the Foxp3 transcription factor. *Immunity.* 2009;30(6):899–911. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.019. Epub 2009 May 21.
  23. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. T reg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2014. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.105.
  24. Prakken B, Wehrens E, van Wijk F. Quality or Quantity? Unraveling the role of T reg cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):552–4. DOI: 10.1002/art.37831.
  25. Shevach EM. Mechanisms of Foxp3<sup>+</sup> T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity.* 2009;30(5):636–45. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.04.010.
  26. Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, et al. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol.* 2009;21(10):1105–11. DOI: 10.1093/intimm/dxp095. Epub 2009 Sep 7.
  27. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Regulatory T cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the IDO pathway. *Arthritis Rheum.* 2014. DOI: 10.1002/art.38715
  28. Thornton AM, Shevach EM. Suppressor effector function of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> immunoregulatory T cells is antigen nonspecific. *J Immunol.* 2000;164(1):183–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.1.183>.
  29. Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, et al. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(6):461–7. DOI: 10.1038/nri3464. Epub 2013 May 17.
  30. Suzuki H, Kundig TM, Furlonger C, et al. Deregulated T cell activation and autoimmunity in mice lacking interleukin-2 receptor  $\beta$ . *Science.* 1995;268(5216):1472–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.7770771>.
  31. Caudy AA, Reddy ST, Chatila T, et al. CD25 deficiency causes an immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like syndrome, and defective IL-10 expression from CD4 lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):482–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.10.007>. Epub 2006 Dec 27.
  32. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, et al. CD25<sup>bright</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R335–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1192>. Epub 2004 Jun 7.
  33. Van Amelsfort JMR, Jacobs KMG, Bijlsma JWJ, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2775–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20499>.
  34. Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, et al. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(10):1210–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kef089>. Epub 2006 Mar 29.
  35. Jiao Z, Wang W, Jia R, et al. Accumulation of FoxP3-expressing CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells with distinct chemokine receptors in synovial fluid of patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(6):428–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701482800>.
  36. Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>/- Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2517–21. DOI: 10.3899/jrheum.110283. Epub 2011 Sep 15.
  37. Ponchel F, Goeb V, Parmar R, et al. An immunological biomarker to predict MTX response in early RA. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203566.
  38. Han GM, O'Neil-Andersen NJ, Zurier RB, Lawrence DA. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> T cell numbers are enriched in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.* 2008;253(1–2):92–101. DOI: 10.1016/j.cellimm.2008.05.007. Epub 2008 Jul 22.
  39. Cao D, Malmström V, Baecher-Allan C, et al. Isolation and functional characterization of regulatory CD25<sup>bright</sup>CD4<sup>+</sup> T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2003;33(1):215–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/immu.200390024>.
  40. Möttönen M, Heikkinen J, Mustonen L, et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2005;140(2):360–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02754.x>.
  41. Moradi B, Schnatzer P, Hagmann S, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>highCD127<sup>low</sup>-regulatory T cell are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints – analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(2):R97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar4545>.
  42. Hensor RMA, Hunt L, Patmar R, et al. Predicting the evaluation of inflammatory arthritis in ACPA-positive individuals: can T-cell subset help? *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 1):A14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205124.32>.
  43. Ehrenstein MR, Evans JG, Singt A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF $\alpha$  therapy. *J Exp Med.* 2004;200(3):277–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20040165>. Epub 2004 Jul 26.
  44. McGovern JL, Nguyen DX, Notley CA, et al. Th17 cells are restrained by T reg cells via the inhibition of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis responding to anti-tumor necrosis factor antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3129–38. DOI: 10.1002/art.34565.
  45. Herrath J, Muller M, Amoudzur P, et al. The inflammatory milieu in the rheumatic joint reduce regulatory T-cell function. *Eur J Immunol.* 2011;41(8):2279–90. DOI: 10.1002/eji.201041004. Epub 2011 Jul 4.
  46. Valencia X, Stephens G, Goldbach-Mansky R, et al. TNF down modulate the function of human CD4<sup>+</sup>CG25hiT-regulatory cells. *Blood.* 2006;108(1):253–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-11-4567>. Epub 2006 Mar 14.
  47. Blache C, Lequerre T, Roucheux A, et al. Number and phenotype of rheumatoid arthritis patients' CD4<sup>+</sup>CD26hi regulatory T cells are not affected by adalimumab or etanercept. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(10):1814–22. DOI: 10.1093/rheumatology/ker183. Epub 2011 Jul 26.
  48. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, et al. Immune effects of therapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2005;141(2):372–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02859.x>.
  49. Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuermegh AJ, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1):31–7.
  50. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J Exp Med.* 2007;204(1):33–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20061531>. Epub 2007 Jan 2.
  51. Julir A, Erra A, Palacio C, et al. An eight-gene blood expression profile predicts the response to infliximab in rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2009;4(10):e7556. DOI: 10.1371/journal.pone.0007556.
  52. Nie H, Zheng Y, Li R, et al. Phosphorylation of FOXP3 controls regulatory T cell function and is inhibited by TNF $\alpha$  in rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2013;19(3):322–8. DOI: 10.1038/nm.3085. Epub 2013 Feb 10.
  53. Chen X, Oppenheim JJ. Contrasting effects of TNG and anti-TNF on the activation of effector T cells and regulatory T cells in autoimmunity. *FEBS Letters.* 2011;585(23):3611–8. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.04.025. Epub 2011 Apr 15.
  54. Ali Y, Shah S. Infliximab-induced systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):625–6.
  55. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis.



- Lupus*. 2002;11(11):753–5.
56. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Rev*. 2014;13(6):668–77. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.12.004. Epub 2014 Jan 11.
  57. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):545–52. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1547>.
  58. Gaffen SL. Role of IL-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(5):365–70.
  59. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EYu. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
  60. Kimura A., Kishimoto T. IL 6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*. 2010;40(7):1830–5. DOI: 10.1002/eji.201040391.
  61. Samson M, Audia S, Janikashvili N, et al. Inhibition of interleukin 6 function corrects Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2499–503. DOI: 10.1002/art.34477.
  62. Sarantopoulos A, Tselios I, Gkoukouras I, et al. Tocilizumab leads to a rapid and sustained increase of T regulatory cells in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2014. DOI 10.1002/art.38714.
  63. Pesce B, Soto L, Sabugo F, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(3):237–42. DOI: 10.1111/cei.12017.
  64. Thiolat A, Swmerano L, Pers YM, et al. Interleukin-6 receptor blockade enhances CD39+ regulatory T cell development in rheumatoid arthritis and in experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(2):273–83. DOI: 10.1002/art.38246.
  65. Borsellino G, Kleinewietfeld M, Di Mitri D, et al. Expression of ectonucleotidase CD39 by FoxP3+ Treg: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*. 2007;110(4):1225–32. Epub 2007 Apr 20.
  66. Fletcher JM, Lonergan R, Costelloe L, et al. CD39+FoxP3+ regulatory T cells suppress pathogenic Th17 cells and are impaired in multiple sclerosis. *J Immunol*. 2009;183(11):7602–10. DOI: 10.4049/jimmunol.0901881. Epub 2009 Nov 16.
  67. Kochetkova I, Thornburg T, Callis G, Pascual DW. Segregated regulatory CD39+CD4+ T cell function: TGF-beta-producing FoxP3- and IL-10-producing Foxp3+ cells are interdependent for protection against collagen-induced arthritis. *J Immunol*. 2011;187(9):4654–66. DOI: 10.4049/jimmunol.1100530. Epub 2011 Oct 3.
  68. Hamel KM, Cao Y, Ashaye A, et al. B cell depletion enhance T regulatory cell activity essential in the suppression of arthritis. *J Immunol*. 2011;187(9):4900–6. DOI: 10.4049/jimmunol.1101844. Epub 2011 Sep 23.
  69. Feuchtenberger M, Muller S, Roll P, et al. Frequency of regulatory T cells is not affected by transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*. 2008;2:81–8. DOI: 10.2174/1874312900802010081. Epub 2008 Dec 3.
  70. Pieper J, Herrath J, Raghavan S, et al. CTLA4-IgG (abatacept) therapy modulates T cell effector function in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC Immunology*. 2013;14:34. DOI: 10.1186/1471-2172-14-34.
  71. Alvarez-Quiroga C, Abud-Mendoza C, Donuz-Padilla L, et al. CTLA-4-Ig therapy diminishes the frequency but enhances the function of Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31(4):588–95. DOI: 10.1007/s10875-011-9527-5. Epub 2011 Apr 13.
  72. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
  73. Lina C, Conghua W, Nan L, Ping Z. Combined treatment of etanercept and MTX reserves Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31(4):596–606. DOI: 10.1007/s10875-011-9542-6. Epub 2011 May 12.
  74. Xinqiang S, Fei L, Nan L, et al. Therapeutic efficacy of experimental rheumatoid arthritis with low-doses methotrexate by increasing partially CD4+CD25+ Treg and inducing Th1 to Th2 shift in both cells and cytokines. *Biomed Pharmacother*. 2010;64(7):463–71. DOI: 10.1016/j.biopha.2010.01.007. Epub 2010 Feb 25.
  75. Suarez A, Lopez P, Gomez J, Gutierrez C. Enrichment of CD4+CD25high T cell population in patients with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1512–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.049924>. Epub 2006 Apr 10.
  76. Cousens LP, Tassone R, Mazer B, et al. Tregitope update: Mechanism of action parallels IVIg. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):436–43. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.08.017. Epub 2012 Aug 28.
  77. Czeloth N. Selective activation of naturally occurring regulatory T cells (TREGs) by the monoclonal antibody BT-061 as a novel therapeutic opportunity: pre-clinical and early clinical results [abstract OP0138]. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 (Suppl. 3):99.
  78. Uherek C. The novel regulatory T cell (TREG) agonistic monoclonal antibody (mAb) tregalizumab (BT-061): further characterization of mechanism of action, epitope binding, and clinical effects in patients with rheumatoid arthritis. Available from: [www.biotest.de](http://www.biotest.de) [online] (2011).
  79. Suntharalingam G, Perry M, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1018–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa063842>.
  80. Tabares P, Berr S, Romer PS, et al. Human regulatory T cells are selectively activated by low-dose application of the CD28 superagonist TGN1412/TAB08. *Eur J Immunol*. 2014;44(4):1225–36. DOI: 10.1002/eji.201343967. Epub 2014 Feb 1.
  81. Koreth J, Phil D, Matsuoka K et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2055–66. DOI: 10.1056/NEJMoa1108188.
  82. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2067–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1105143.
  83. Long SA, Rieck M, Sanda S, et al. Rapamycin/IL-2 combination therapy in patients with type 1 diabetes augments TREGs yet transiently impairs beta-cell function. *Diabetes*. 2012;61(9):2340–8. DOI: 10.2337/db12-0049. Epub 2012 Jun 20.
  84. Joller N, Kuchroo VK. Good guys gone bad: exTreg cells promote autoimmune arthritis. *Nat Med*. 2014;20(1):15–7. DOI: 10.1038/nm.3439.
  85. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3 T cell into Th17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med*. 2014;20(1):62–8. DOI: 10.1038/nm.3432. Epub 2013 Dec 22.
  86. Wang T, Sun X, Zhao J, et al. Regulatory T cell in rheumatoid arthritis showed increased plasticity toward Th17 but retained suppressive function in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2014 Feb 12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204228.