

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.5-002.525.2-092.19

ПАТОЛОГИЯ ИММУННОГО НАДЗОРА КАК ОСНОВА ПАТОГЕНЕЗА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Кучинская Е. М.¹, Костик М. М.^{1, 2}, Любимова Н. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кучинская Екатерина Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
kuchinskaya.link@gmail.com

Статья поступила в редакцию 01.03.2022
и принята к печати 14.03.2022.

РЕЗЮМЕ

Системная красная волчанка (СКВ) — гетерогенное иммунопатологическое заболевание, характеризующееся вариабельными клиническими проявлениями и сложным, не до конца изученным патогенезом. Важную роль в нем играют различные формы клеточной смерти, ведущие к презентации аутоантигена иммунокомпетентным клеткам, выработке провоспалительных цитокинов и дисбалансу между эффекторным и регуляторным звеном клеточного иммунитета. Изучение путей патогенеза СКВ является ключом к поиску потенциальных точек приложения для таргетной терапии. Настоящий обзор кратко освещает современные знания о патогенетических механизмах этого заболевания, включая данные новейших научных исследований.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, инфламмосома, клеточная смерть, патогенез, системная красная волчанка, таргетная терапия.

Для цитирования: Кучинская Е.М., Костик М.М., Любимова Н.А. Патология иммунного надзора как основа патогенеза системной красной волчанки. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(2):63-71. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-63-71

IMPAIRED IMMUNE FUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kuchinskaya E. M.¹, Kostik M. M.^{1, 2}, Lyubimova N. A.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kuchinskaya Ekaterina M.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197314.
kuchinskaya.link@gmail.com

Received 01 March 2022; accepted 14
March 2022.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease characterized by variable clinical manifestations and a complex pathogenesis not fully understood at the moment. Various forms of cell death play an important role, eventually leading to the presentation of the autoantigen to immunocompetent cells, the production of pro-inflammatory cytokines, and an imbalance between the effectors and regulators of cellular immunity. The study of SLE pathogenesis pathways includes the search for potential objects for targeted therapy. This review briefly discusses the current knowledge about the pathogenetic mechanisms of this disease, including the researches latest to-date.

Key words: autoimmune diseases, cell death, inflammasome, pathogenesis, systemic lupus erythematosus, targeted therapy.

For citation: Kuchinskaya EM, Kostik MM, Lyubimova NA. Impaired immune function in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(2):63-71. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-63-71

Список сокращений: СКВ — системная красная волчанка, HMGB1 — негистоновый хромосомный белок с высокой электрофоретической подвижностью (high-mobility group protein B1), IFN — интерферон (interferon), Ig — иммуноглобулин (immunoglobulin), IL — интерлейкин (Interleukin), NET — внеклеточная нейтрофильная ловушка (neutrophil extracellular trap), NLRP — NOD-подобный рецептор (NOD-like receptor protein), SNEC — вторично-некротический клеточный материал (secondary necrotic cell-derived material), TGF- β — трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta), TLR — толл-подобный рецептор (Toll-like receptor).

Системная красная волчанка (СКВ) — системное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны многочисленные нарушения иммунной регуляции, приводящие в итоге к аутоиммунному повреждению различных органов и тканей. В очень сложном, не до конца на сегодняшний день изученном патогенезе СКВ участвуют все механизмы как врожденного, так и приобретенного иммунитета (которые в свою очередь подвержены как влиянию генетических и гормональных факторов, так и воздействиям внешней среды).

В самом общем виде патогенез СКВ можно рассматривать как сценарий «презентация аутоантигена — продукция аутоантител — хроническое воспаление — повреждение тканей — презентация аутоантигена», представляющий собой порочный круг [1] (при более детальном изучении становится очевидно, что таких «кругов» несколько, и определить ключевое звено патогенеза СКВ затруднительно) (рис. 1). Настоящий обзор — попытка кратко изложить современную концепцию патогенеза системной красной волчанки с учетом данных исследований последних нескольких лет; эти данные уточняют некоторые аспекты патологического процесса, касающиеся механизмов клеточной смерти, структуры и функции клеточных рецепторов и работы инфламасом, определяя потенциальные мишени для дальнейшей разработки таргетной терапии.

ДЕФЕКТЫ АПОПТОЗА И ВТОРИЧНЫЙ НЕКРОЗ

Апоптоз — «программируемая» клеточная смерть, которую запускает повреждение клетки либо же воздействие на поверхностные клеточные рецепторы. Сигнальные молекулы (аденозинтри-

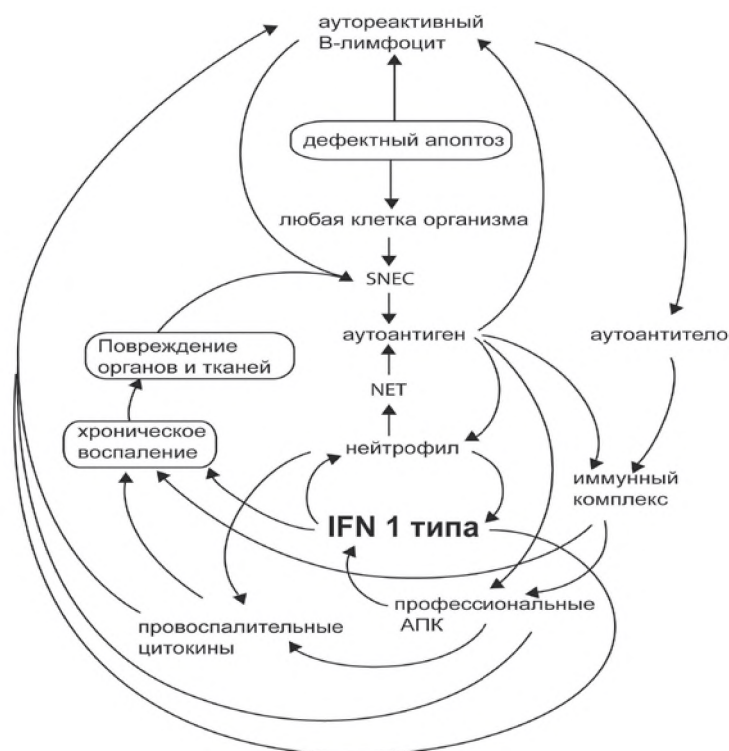


Рис. 1. Общая схема патогенеза СКВ

NET — neutrophil extracellular trap, нейтрофильная внеклеточная ловушка; SNEC — secondary necrotic cell-derived material, вторично-некротический клеточный материал; IFN — интерферон

фосфат, фосфатидилсерин и некоторые другие) активируют передвижение фагоцитов к умирающей клетке и образование фagosомы. Апоптоз в норме — «иммунологически тихий» процесс, так как он не сопровождается нарушением целостности клеточной мембраны и выходом внутриклеточных антигенов в окружающие ткани и, кроме того, сопровождается выделением противовоспалительных цитокинов. Трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β), интерлейкин (IL)-10 создают «зону толерантности» и блокируют дальнейшую миграцию макрофагов к месту событий, а каспаза-3 (протеолитический фермент, играющий ключевую роль в процессе апоптоза) ингибирует, как было установлено недавно, продукцию интерферона 1 типа [2, 3].

По данным многочисленных исследований, у больных системной красной волчанкой как *in vitro*, так и *in vivo* активность макрофагов, участвующих в апоптозе, и их способность к адгезии значительно снижена, а сами макрофаги меньше в размерах, чем у здоровых доноров [4, 5]. В норме потенциально аутореактивные клетки подвергаются апоптозу и элиминируются макрофагами герминальных центров. У пациентов же с нарушенным клиренсом погибших лимфоцитов ядерные аутоантигены могут накапливаться в герминальных центрах и с некоторой вероятностью «поддерживать» аутореактивные клоны В-лимфоцитов, которые при встрече с соответствующим Т-хелпером начинают вырабатывать аутоантитела [6]. Аутоантитела, в свою очередь, откладываются в тканях в составе иммунных комплексов, активируют комплемент и провоцируют хроническое воспаление. Кроме этого, согласно результатам исследований, у больных СКВ нарушено само распознавание клеток в процессе апоптоза и их поглощение фагоцитами за счет дефектов определенных рецепторов и сигнальных молекул (тирозинкиназы, связанные с фосфатидилсерином) [7].

Одна из мышиных моделей, воспроизводящих СКВ, была создана путем введения мышам насыщенного алкана пристана. Множественные клеточные смерти, превышающие естественные возможности клиренса, привели к выработке аутоантител и характерной клинической картине, включающей артрит, нефрит, кровоизлияния в альвеолы и серозит [8].

Снижение клиренса апоптотического материала может быть связано и с дефектами опсонизации. Исследования показывают, что у больных СКВ страдают функции таких опсонинов (протеинов, делающих объект «привлекательным» для фагоцита), как С-реактивный белок, сывороточный амилоид Р и пентраксин-3 [9].

Результатом апоптоза в условиях недостаточного клиренса может являться вторичный некроз. Некроз — клеточная смерть, которая сопровождается выходом в ткани сигнальных молекул DAMPs (молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями — damage-associated molecular patterns). Такими молекулами являются аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), белки теплового шока, HMGB1 (негистоновый хромосомный белок с высокой электрофоретической подвижностью — high-mobility group protein B1), мочевая кислота. Они стимулируют процессы воспаления либо непосредственно, либо в качестве хемоаттрактантов. Вторичный некроз может возникать как итог апоптоза в условиях недостаточного клиренса. Клетки, частично разрушенные в процессе вторичного некроза, называют SNEC (вторично-некротический клеточный материал, secondary necrotic cell-derived material). Именно они могут провоцировать появление аутореактивных клонов В-лимфоцитов в герминальных центрах [10].

ДЕФЕКТЫ НЕТОЗА

Нетоз (NETosis) — особая форма клеточной смерти нейтрофила, сопровождающаяся образованием внеклеточной нейтрофильной ловушки (NET — Neutrophil Extracellular Trap); в условиях нарушения клиренса нейтрофильные ловушки рассматриваются как потенциальный триггер образования аутоантител у больных СКВ [11].

Нетоз запускается инфекционными либо неинфекционными факторами, включая провоспалительные цитокины, основным из которых является альфа-интерферон (IFN- α), а также активированные тромбоциты, аутоантитела и иммунные комплексы. Нейтрофил выпускает сеть конденсированного хроматина, содержащую такие внутриклеточные компоненты, как нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, протеиназа-3, HMGB1, кателицидин (LL-37). Нейтрофильные ловушки потенциально иммуногенны: так, выявлено, что комплекс из ДНК и LL-37 может провоцировать продукцию аутоантител В-лимфоцитами, а также активировать инфламмасому и систему комплемента, различными путями приводить к дисфункции эндотелия [12, 13].

В норме для успешного фагоцитоза нейтрофильной ловушки необходимо предварительное воздействие фермента ДНКазы. У больных СКВ этот фермент может ингибироваться антителами к двуспиральной ДНК (дсДНК), антителами непосредственно к нейтрофильным ловушкам (антиNET-антитела), аутоантителами к хроматину

и белками, модифицирующими NET (HMGB1, LL-37, Clq) [14, 15].

Для нейтрофилов пациентов, больных СКВ, характерны различные структурные и функциональные аномалии. Доля нейтрофилов, находящихся в процессе апоптоза, у таких пациентов повышена, способность их к фагоцитозу в целом снижена [16]. Нейтрофилы больных СКВ способны вырабатывать интерферон в ответ на свободно циркулирующий хроматин и сами же на него реагируют, в том числе — выработкой NET, образуя один из патогенетически значимых порочных кругов [17]; аналогичным образом действует IL-18 — провоспалительный цитокин, продукция которого является результатом активации инфламмасы [13].

В условиях нарушенного клиренса у больных СКВ SNEC и NET подвергаются различным посттрансляционным модификациям, что увеличивает их иммуногенность; образуются иммунные комплексы (аутоантиген + аутоантитело), одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ.

Процесс, изначально служащий защитным целям — усилению фагоцитоза посредством запуска воспалительного процесса через Fc-рецепторы и комплемент, в условиях перегрузки клиренса порождает самоподдерживающийся каскад аутовоспалительных реакций. Процесс фагоцитоза комплекса IgG+SNEC/ IgG+NET сопровождается синтезом большого количества провоспалительных цитокинов — IL-8, IL-1 β , TNF- β , IL-18, IL-6 и IFN- α [18].

Синтез IFN- α , а также IL-6 в избыточных количествах у больных СКВ запускается реакцией иммунного комплекса с рецептором Fc γ RIIa на дендритных клетках и последующей активацией толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLRs) TLR9 и TLR7. IFN- α способствует дифференцировке аутореактивных В-лимфоцитов в плазмобласты, а IL-6 — плазмобластов в плазматические клетки, синтезирующие аутоантитела [19]. Возрастающее количество иммунных комплексов циркулирует в кровотоке и депонируется в сосудистой стенке, провоцируя аутоиммунное воспаление и повреждение органов-мишеней; поврежденные и умирающие клетки служат, в свою очередь, источником аутоантигенов.

ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИНФЛАММАСОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ СКВ

Толл-подобные рецепторы играют ключевую роль в распознавании и презентации антигенов. Они располагаются как внутриклеточно, так и в клеточной мембране макрофагов, дендритных клеток и В-лимфоцитов и способны распознавать

определенные структуры бактерий, грибов и вирусов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP). У человека существует 10 типов толл-подобных рецепторов, обозначаемых аббревиатурами от TLR1 до TLR10 [20].

TLR2 и TLR4 связываются с PAMP грамположительных и грамотрицательных бактерий соответственно. Экспрессия этих рецепторов у больных СКВ выше, чем у здоровых из контрольной группы. Предполагается, что TLR4 и TLR2 участвуют в патогенезе почечного поражения при СКВ, обусловленного антителами к ДНК, за счет своей способности распознавать HMGB1, аутоантитела к ДНК и нейтрофильные ловушки [21].

Исследования *in vitro* показали, что иммунные комплексы, содержащие РНК и ДНК, взаимодействуют с рецепторами TLR 7 и TLR9, соответственно, через В-клеточный рецептор на В-лимфоцитах или через Fc γ -рецептор на дендритной клетке. Результатом этого взаимодействия является усиленная продукция антител В-лимфоцитами и IFN- α плазмацитоидными дендритными клетками (IFN- α , в свою очередь, стимулирует выработку фактора роста В-лимфоцитов миелоидными дендритными клетками и дальнейшую пролиферацию аутореактивных клонов).

Экспрессия мРНК для синтеза TLR 7 и TLR9 выше у больных СКВ по сравнению со здоровыми и коррелирует с выработкой IFN- α [22].

Активация TLR в иммунокомпетентных клетках запускает образование сложного цитозольного белкового комплекса — инфламмасы. Инфламмама содержит сенсорные молекулы, связанные с каспазой-1 через адапторный белок-активатор каспазы (ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a. caspase recruitment domain). Активация каспазы-1 в свою очередь активирует синтез провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Большинство из описанных инфламмасом, кроме белка ASC, содержат NOD-подобные рецепторы (NLRP, NOD-like receptor protein). Активация инфламмасы вызывает быструю провоспалительную форму клеточной гибели — пироптоз [10]. Инфламмама рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза СКВ.

В биоптатах почек больных люпус-нефритом отмечается повышенная экспрессия компонентов инфламмасы, таких как NLRP3 и каспаза-1 [23]. Активация инфламмасы у больных СКВ осуществляется несколькими путями. Первый путь: через стимуляцию NF κ B (ядерного фактора «каппа-би») — белкового комплекса с большим спектром провоспалительных эффектов, которые осуществляются через регуляцию транскрипции.

Этот путь запускается описанным выше взаимодействием иммунного комплекса и TLR, а также ультрафиолетовым излучением, TNF, IL-1, свободными радикалами кислорода [24]. Второй путь запускается C3a-компонентом комплемента через регуляцию синтеза АТФ. Недавние исследования показали, что нейтрофильные ловушки (NETs) также активируют инфламмасому посредством активации каспазы-1; и, наконец, третий возможный путь активации — через каспазу-3.

И каспаза-1, и каспаза-3 расщепляют гасдермин-D, субъединицы которого, взаимодействуя с фосфолипидами клеточной мембраны, способствуют образованию в ней микропор диаметром 10–14 нМ. Мембрана теряет разность потенциалов, клетка набухает и разрушается, выделяя провоспалительные факторы [25].

С1q-компонент комплемента, дефицит которого является фактором риска развития СКВ, подавляет выработку NLRP3 в макрофагах. Также отмечено, что фагоцитоз лимфоцита в процессе апоптоза, опсонизированного С1q, блокирует также активацию инфламмасы липополисахаридами и АТФ.

Конечным продуктом активации инфламмасы являются IL-18 и IL-1 β . Связь IL-1 β с патогенезом СКВ не уточнена, но известно, что он сам по себе может активировать инфламмасому через стимуляцию NF κ B; а IL-18 в сыворотке больных СКВ обнаруживается в повышенных концентрациях, положительно коррелирующих с активностью заболевания, степенью протеинурии при люпус-нефрите [10, 13, 26, 27].

С активацией TLR3 и TLR4 связана другая программируемая форма клеточной гибели (опосредованная не каспазами, а протеинкиназой-3) — некроптоз. В норме некроптоз провоцируется в основном инфекционными агентами и несет защитную функцию; при этом недавние исследования продемонстрировали, что у больных СКВ некроптоз запускается сигнальными путями интерферона, в результате чего возникает повреждение тканей [28]. Кроме того, процесс некроптоза может активировать NLRP3-инфламмасому (без участия каспаз), что усиливает сильный воспалительный ответ [29].

Исследования последних лет показали, что сигнальные пути, активирующие инфламмасому, являются перспективной мишенью для таргетной терапии. В частности, было обнаружено, что экспрессия протеинкиназы Pim-1, активирующей NLRP3-инфламмасому через стимуляцию NF κ B, повышена как в почечной ткани у мышиных моделей люпус-нефрита, так и в биоптатах почек и иммунокомпетентных клетках периферической крови пациентов с СКВ. Блокировка этого фермента в экс-

перименте существенно снижает степень протеинурии и уровень антител к двуспиральной ДНК [30].

ЛИМФОЦИТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СКВ

На клеточном уровне активность СКВ поддерживается сочетанием гиперстимуляции эффекторных клеток (В-лимфоцитов и Т-хелперов) и нарушением работы иммуносупрессорного звена (Т-регуляторных клеток).

Известно, что от 55 до 75 % В-клеточных рецепторов незрелых В-лимфоцитов у человека аутореактивны. Первый этап формирования аутоотолерантности происходит в костном мозге, где при распознавании незрелыми клетками аутоантигенов запускается повторная перестройка рецепторных генов. При неэффективности процесса происходит либо делеция аутореактивных клонов, либо стойкая утрата способности к активации (анергия). Отрицательный отбор продолжается во вторичных лимфоидных органах в процессе созревания, то есть контакта с антигеном [31]. Аутореактивные клетки возникают также в процессе соматических гипермутаций, повышающих точность иммунного ответа. Было показано, что аутореактивные клоны В-лимфоцитов выживают, если аутоантиген присутствует, во-первых, в больших количествах, во-вторых — в непосредственной близости от герминального центра [32].

Исследования показали, что у больных СКВ и наивные, и зрелые В-лимфоциты аутореактивны в отношении dsДНК вне зависимости от степени активности заболевания, что предполагает дефект и на ранней, и на поздней стадиях формирования толерантности. Значимую роль в этом играет, по-видимому, эпигенетический профиль аутореактивных популяций [33].

Согласно последним данным, значимая роль в отрицательной селекции как В-, так и Т-аутореактивных клеток принадлежит Vim — протеину из семейства Bcl-2. У мышей с «выключенным» соответствующим геном уровни Т- и В-лимфоцитов превышают таковые в контрольной группе в 2–4 раза; отмечается повышенная смертность от гломерулонефрита и легкое развитие СКВ-подобного заболевания. И у таких мышей, и у пациентов с СКВ макрофаги почечной ткани имеют схожий профиль экспрессии и продуцируют большее, чем в норме, количество провоспалительных цитокинов [34]. Vim, как и Pim-1 (см. выше), может рассматриваться как перспективная цель таргетной терапии СКВ [34].

Активность В-клеток у больных СКВ связана с большим количеством сигнальных путей. Так, на-

рушение дифференцировки плазматических клеток обусловлено продолжительным воздействием стимулятора В-лимфоцитов (B-Cell Activation Factor, BAFF) по трем рецепторным путям: через рецепторы BCMA, BAFF-R и трансмембранный комплекс TACI. Другим стимулятором TACI и BCMA является APRIL (A proliferation-inducing ligand — лиганд А, индуцирующий пролиферацию).

Результатом гиперстимуляции является образование двух групп аутореактивных клеток. Первая из них — короткоживущие плазмобласты, несущие маркеры зрелых В-лимфоцитов (CD19, CD20, CD40); вторая — В-клетки памяти, сохраняются в организме на месяцы и годы (маркеры зрелых В-лимфоцитов на них отсутствуют, поэтому на клетки памяти не действует анти-CD20-таргетная терапия). Вероятнее всего, плазмобласты продуцируют антитела к дсДНК, а В-клетки памяти производят антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину, анти-Ro, анти-La и анти-Sm антитела [36].

В-лимфоциты и плазматические клетки в числе прочих рецепторов экспрессируют FcγRIIb — единственный рецептор семейства FcγR, несущий иммуносупрессивную функцию (предотвращает аномальную активацию FcγR в отсутствие антигена). Ряд исследований, касающихся роли рецепторов FcγRIIb, показал возможность изменения их активности у больных СКВ, связанную с некоторыми вариантами *FCGR2B*. Четыре однонуклеотидных полиморфизма (два из них локализованы в промоторе гена и два — в интроне) проявляются снижением уровня экспрессии либо функции FcγRIIb [37, 38, 39].

В связи с СКВ активно изучаются Т-регуляторные лимфоциты (Т-супрессоры, Tregs) — гетерогенная популяция клеток, в норме предотвращающих аутоиммунные процессы. Их дифференцировка и функция тесно связаны с противовоспалительным цитокином IL-2. Данные исследований не подтверждают наличия у Tregs больных СКВ каких-либо структурных аномалий, при этом соотношение субпопуляций у них изменено по сравнению со здоровыми: меньше клеток 1 группы (активированных), больше — 2 группы (неактивных) и намного больше клеток 3 группы (эффекторных); при этом даже повышенное их количество не способно эффективно купировать аутовоспалительный процесс. Перспективные исследования посвящены делеции гена *Samk4* (ведущего к снижению продукции протеинкиназы-4, который блокирует синтез IL-2), а также снижению уровня лептина, ингибирующего Т-регуляторные клетки у больных СКВ [40].

Т-лимфоциты (а также нейтрофилы и дендритные клетки) экспрессируют на своей поверхности рецептор из семейства CD28, несущий иммуносупрессивные функции — PD-1H (гомолог программируемой клеточной смерти-1), он же VISTA. Недавние исследования продемонстрировали, что нарушение его функции провоцирует аутоиммунный процесс (у пристан-индуцированной мышинной модели СКВ), а активация — напротив, ведет к купированию кожных симптомов, снижению титров аутоантител и провоспалительных цитокинов. В настоящее время PD-1H рассматривается в контексте потенциальной таргетной терапии [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенез системной красной волчанки находится в процессе изучения. Это сложный вероятностный процесс; его изучение помогает не только определить потенциальные мишени для терапии иммунопатологических заболеваний, но и лучше понять принципы работы систем гомеостаза в норме и патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2020; 21:605–614.
2. Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Annual Review of Immunology.* 2018; 36: 489–517.
3. Ning X, Wang Y, Jing M, et al. Apoptotic caspases suppress type I interferon production via the cleavage of cGAS, MAVS, and IRF3. *Molecular Cell.* 2019; 74(1):19–31.
4. Munoz LE, Chaurio RA, Gaipul US, et al. MoMa from patients with systemic lupus erythematosus show altered adhesive activity. *Autoimmunity.* 2009; 42(4):269–71.
5. Smith JP, Burton GF, Tew JG, et al. Tingible body macrophages in regulation of germinal center reactions. *Dev Immunol.* 1998; 6(3–4):285–94.
6. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(1):191–201.
7. Tajbakhsh A, Gheibi HS, Butler AE, et al. Effect of soluble cleavage products of important receptors/ligands on efferocytosis: their role in inflammatory, au-

toimmune and cardiovascular disease. *Ageing Research Reviews*. 2019; 50:43–57.

8. Satoh M, Reeves WH. Induction of lupus-associated autoantibodies in BALB/c mice by intraperitoneal injection of pristane. *J Exp Med*. 1994; 180(6):2341–6.

9. Matlack S, Bock C, Vogt B, et al. CRP and SAP from different species have different membrane ligand specificities. *Autoimmunity*. 2013; 46(5):347–50.

10. Yang F, He Y, Zhai Z, et al. Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2019; 3638562.

11. Lee KH, Kronbichler A, Park DD, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*. 2017; 16(11): 1160–1173.

12. Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2018; 18(2): 134–147.

13. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *Journal of Immunology*. 2013; 190(3): 1217–1226.

14. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(21):9813–8.

15. Pieterse E, van der Vlag J. Breaking immunological tolerance in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2014; 5:164.

16. Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE. Clearance deficiency and cell death pathways: a model for the pathogenesis of SLE. *Front Immunol*. 2016;7:35.

17. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, et al. TLR9 independent interferon alpha production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12):2199–207.

18. Munoz LE, Janko C, Grossmayer GE, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(6):1733–42.

19. Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*. 2006; 25(3):383–92.

20. Wu YW, Tang W, Zuo JP. Toll-like receptors: potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin*. 2015; 36(12):1395–407.

21. Park JS, Svetkauskaite D, He Q, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem*. 2004; 279: 7370–7.

22. Komatsuda A, Wakui H, Iwamoto K, et al. Up-regulated expression of Toll-like receptors mRNAs

in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2008; 152: 482–7.

23. Kahlenberg JM, Thacker SG, Berthier CC, et al. Inflammasome activation of IL-18 results in endothelial progenitor cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2011; Dec 1; 187(11):6143–56.

24. Shin MS, Kang Y, Lee N, et al. U1-small nuclear ribonucleoprotein activates the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *The journal of immunology*. 2012; May 15; 188(10): 4769–75.

25. Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*. 2017; 547(7661): 99–103.

26. Benoit ME, Clarke EV, Morgado P, et al. Complement protein C1q directs macrophage polarization and limits inflammasome activity during the uptake of apoptotic cells. *The Journal of Immunology*. 2012; 188(11):5682–93.

27. Hatef MR, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, et al. Stronger correlation between interleukin 18 and soluble FAS in lupus nephritis compared with mild lupus. *ISRN rheumatology*. 2013; 850851.

28. Sarhan J, Liu BC, Muendlein HI, et al. Constitutive interferon signaling maintains critical threshold of MLKL expression to license necroptosis. *Cell Death and Differentiation*. 2019; 26(2): 332–347.

29. Lawlor KE, Khan N, Mildenhall A, et al. RIPK3 promotes cell death and NLRP3 inflammasome activation in the absence of MLKL. *Nature Communications*. 2015; vol. 6, no. 1, p. 6282.

30. Fu R, Xia Y, Li M, et al. Pim-1 as a Therapeutic Target in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71: 1308–1318.

31. Sang A, Zheng YY, Morel L. Contributions of B-cells to lupus pathogenesis. *Mol Immunol*. 2014; 62(2):329–38.

32. Chan TD, Wood K, Hermes JR, et al. Elimination of germinal-center-derived self-reactive B cells is governed by the location and concentration of self-antigen. *Immunity*. 2012; 37:893–904.

33. Scharer CD, Blalock EL, Mi T, et al. Epigenetic programming underpins B cell dysfunction in human SLE. *Nat Immunol*. 2019; 20:1071–1082.

34. Tsai F, Homan PJ, Agrawal H, et al. Bim suppresses the development of SLE by limiting myeloid inflammatory responses. *J Exp Med*. 2017; 214(12): 3753–3773.

35. Luo S, Long H, Lu Q. Recent advances in understanding pathogenesis and therapeutic strategies of Systemic Lupus Erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2020; 89(Pt A):107028.

36. Grammer AC, Lipsky PE. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2003; 5(Suppl 4):S22–7.

37. Su K, Yang H, Li X, et al. Expression profile of FcγRIIb on leukocytes and its dysregulation in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology*. 2007; 178 (5): 3272–3280.
38. Zhou X, Cheng F, Qi Y, et al. FCGR2B and FCRLB gene polymorphisms associated with IgA nephropathy. *PLoS ONE*. 2013; 8(4): e61208.
39. Hu W, Zhang Y, Sun X, et al. FcγRIIB-I232T polymorphic change allosterically suppresses ligand binding. *Elife*. 2019; 8: e46689.
40. La Cava A. Tregs in SLE: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2018; Feb 21;20(2):6.
41. Han X, Vesely MD, Yang W, et al. PD-1H (VISTA)–mediated suppression of autoimmunity in systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Science translational medicine*. 2019; 11(522).

Информация об авторах:

Кучинская Екатерина Михайловна, к.м.н., врач-ревматолог амбулаторно-консультативного отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России;

Любимова Наталья Андреевна, к.м.н., врач-ревматолог отделения педиатрии и медицинской реабилитации для детей № 1 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Kuchinskaya Ekaterina M., Ph.D. of Medical Sciences, rheumatologist in outpatient department for children Almazov National Medical Research Centre;

Kostik Mikhail M., MD, PhD, professor of hospital pediatry department of Saint-Petersburg State Pediatric Medical University;

Lyubimova Natalia A., Ph.D. of Medical Sciences, rheumatologist in pediatric department № 1 Almazov National Medical Research Centre.