

ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА
CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

УДК 615.37:616.5-002.525.2+57.086.833.4
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-7-18>

Поступила в редакцию 27.08.2021
Received 27.08.2021

**Е. Г. Рында¹, А. Е. Гончаров¹, К. А. Чиж², Н. Г. Антоневиц¹, Т. В. Рябцева²,
Я. С. Минич¹, В. Э. Мантивола¹**

¹*Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь*

²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь*

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПУЛИРОВАННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК
ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ ОБОЛОЧКИ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ**

Аннотация. В патогенезе системной красной волчанки (СКВ) важное место отводится механизмам защиты иммунной системы, многие принципы работы которых, несмотря на их интенсивное изучение, остаются невыясненными. В результате активации Т- и В-клеток увеличивается продукция антител (в том числе аутоантител), наступает гипергаммаглобулинемия, образуются иммунные комплексы. Использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) как основы биомедицинского клеточного продукта (БМКП) для клеточной терапии СКВ является обоснованным в связи с тем, что данный тип стволовых клеток обладает широким спектром иммуномодулирующей активности. В последние годы появляется все больше данных о том, что пулированные культуры аллогенных МСК обладают более выраженными и стабильными иммуномодулирующими свойствами в отношении иммунокомпетентных клеток, чем аллогенные МСК, полученные от одного донора.

Целью исследования являлась разработка БМКП на основе пулированных культур МСК для повышения эффективности существующих методов лечения СКВ.

Объектом исследования являлась венозная кровь 6 включенных в испытания пациентов с клинико-лабораторными признаками СКВ и волчаночного нефрита (ВН). Забор и исследование крови осуществляли до проведения клеточной терапии и через 1–1,5 мес. после нее. Для иммунофенотипирования клеток крови применяли метод проточной цитометрии.

Показана иммунологическая эффективность клеточной терапии СКВ с помощью БМКП на основе пулированных МСК, которая выражалась в снижении в периферической крови количества ассоциированных с процессом воспаления иммунокомпетентных клеток (цитотоксических лимфоцитов, активированных и терминально-дифференцированных TEMRA Т-клеток, антител-продуцирующих плазматических клеток). Клиническая эффективность заключалась в остановке прогрессирования и снижении активности СКВ (уменьшение индекса SELENA-SLEDAI в 2 раза – с 10,43 до 5,14), а также в достижении полной ремиссии ВН ($n = 4$) и восстановлении нормального функционирования почек.

Ключевые слова: стволовые клетки, системная красная волчанка, пулированные мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, проточная цитометрия

Для цитирования: Иммунологическая эффективность пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки оболочки носовой полости при лечении системной красной волчанки / Е. Г. Рында [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. навук. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 7–18. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-7-18>

**Alena H. Rynda¹, Andrei Y. Hancharou¹, Kanstantsin A. Chyzh², Natalia G. Antonevich¹,
Tatsyana Y. Rabcava², Yana S. Minich¹, Veranika E. Mantsivoda¹**

¹*Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

**IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF THE POOLED MESENCHYMAL STEM CELLS
OF THE OLFATORY LINING OF THE NASAL CAVITY
FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS TREATMENT**

Abstract. An important place in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) is given to the immune mechanisms, many aspects of which, despite intensive study, remain unclear. As a result of the activation of T and B cells, the production

of antibodies (including autoantibodies) increases, hypergammaglobulinemia occurs, and immune complexes are formed. The use of mesenchymal stem cells (MSCs) as the basis of a biomedical cell product for SLE cell therapy is justified due to the fact that this type of stem cells has a wide immunomodulatory activity range. In recent years, more and more data have appeared that the pooled cultures of allogeneic MSCs have more pronounced and stable immunomodulatory properties in relation to immunocompetent cells, in comparison with allogeneic MSCs obtained from a single donor.

The aim of the study was to develop a biomedical cell product based on pooled cultures of MSCs to increase the effectiveness of the existing methods of treating SLE.

The object of the study was the venous blood of SLE patients with clinical and laboratory lupus nephritis signs included in the trials ($n = 6$). Blood sampling and analysis were carried out before cell therapy and 1–1.5 months after. Immunophenotyping of blood cells was performed using flow cytometry.

The immunological efficacy of SLE cell therapy, which was expressed in a decrease of the number of immunocompetent cells associated with the inflammation process in the peripheral blood (decrease in the content of cytotoxic lymphocytes, activated and terminally differentiated TEMRA T cells, decrease in the number of antibody-producing plasma cells) with the use of poolMSC was shown. Clinical efficacy consisted in stopping the progression and reducing the SLE activity (doubling the SELENA-SLEDAI index from 10.43 to 5.14), as well as in achieving the complete LN remission ($n = 4$) and restoring the normal kidney function.

Keywords: stem cells, systemic lupus erythematosus, pooled mesenchymal stem cells, cell therapy, flow cytometry

For citation: Rynda A. H., Hancharou A. Y., Chyzh K. A., Antonevich N. G., Rabcava T. Y., Minich Ya. S., Mantsivoda V. E. Immunological efficiency of the pooled mesenchymal stem cells of the olfactory lining of the nasal cavity for systemic lupus erythematosus treatment. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 7–18 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2022-19-1-7-18>

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой комплексное аутоиммунное заболевание, сложность лечения которого обусловлена наличием широкого спектра клинических проявлений, обилием иммунологических и лабораторных отклонений, а также различным течением и исходом болезни. Патогенез СКВ в настоящее время изучен не в полной мере. Среди вероятных причин развития заболевания выделяют генетические факторы и факторы окружающей среды, дисфункцию Т-клеток, В-клеток и дендритных клеток и выработку антинуклеарных аутоантител [1–3]. Долгое время считалось, что ведущую роль в патогенезе СКВ играют В-клетки, однако было продемонстрировано, что Т-клетки оказывают большее влияние на течение болезни, поскольку они усиливают выработку аутоантител и стимулируют В-клетки к дифференцировке, пролиферации и созреванию [4, 5].

Согласно статистике, две трети пациентов с СКВ на той или иной стадии заболевания страдают от волчаночного нефрита (ВН), который характеризуется почечной недостаточностью различной степени тяжести и является основной причиной смерти этих пациентов. Проявления ВН варьируются от бессимптомных нарушений мочеиспускания до быстро прогрессирующего серповидного гломерулонефрита и терминальной стадии почечной недостаточности.

Полная ремиссия при лечении СКВ достигается редко, поэтому лечение направлено скорее на максимальное понижение уровня активности течения болезни и предотвращение ее прогрессирования, чем на полное выздоровление пациента. Основываясь на рекомендациях Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению СКВ, можно выделить следующие стратегии, выбор которых зависит от типа и степени тяжести поражения органов. Так, лечение может включать нестероидные противовоспалительные препараты, гидроксихлорохин, низкие и высокие дозы кортикостероидов и несколько групп иммунодепрессантов [6]. Выбор конкретного препарата зависит от локализации очагов повреждения, возраста пациента, потенциала деторождения и стоимости лечения. Все перечисленные лекарственные средства токсичны и зачастую малоэффективны. Таким образом, арсенал лекарственных средств и методов, применяемых в лечении СКВ, ограничен. Требуются новые терапевтические подходы, которые позволили бы улучшить результаты лечения пациентов с СКВ.

Определенные надежды в лечении СКВ в настоящее время возлагают на методы клеточной терапии. Использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) как основы биомедицинского клеточного продукта (БМКП) для клеточной терапии СКВ является обоснованным в связи с тем, что данный тип стволовых клеток обладает широким спектром противовоспалительной и иммуномодулирующей активности.

До настоящего времени большинство клинических исследований проводилось с использованием МСК, полученных от одного донора. Поскольку биологическая активность клеток у доно-

ров заметно различается, результаты, полученные в этих исследованиях, были в значительной степени разнородными. Кроме того, доказано, что МСК характеризуется высокой внутрипопуляционной гетерогенностью на клональном уровне. Таким образом, существует проблема в получении БМКП на основе МСК, которые имели бы предсказуемо стабильный уровень пролиферации и иммуносупрессивный потенциал, а также минимальную внутрипопуляционную вариабельность. Решением этой проблемы могут стать БМКП на основе пулированных культур МСК.

Объекты и методы исследования. Объектом исследования являлась венозная кровь 6 включенных в испытания пациентов с СКВ, у которых отмечалось поражение других органов или систем (M32.1 по МКБ-10) и имелись клинико-лабораторные признаки ВН (N08.5, N16.4 по МКБ-10).

Забор венозной крови пациентов в пробирки с гепарином до и после инфузии БМКП на основе пулированных МСК (пулМСК) осуществляли на базе ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии».

Материалы и реагенты:

фосфатный буферный раствор без ионов кальция и магния, лизирующий раствор для элиминации эритроцитов (на основе хлорида аммония);

моноклональные антитела к антигенам человека, конъюгированные с флуорохромами: CD8 (PB450, клон MEM-31) (Exbio, Чехия), CD25 (PB450, клон MEM-181) (Exbio, Чехия), CD336 (AIF1405, клон 253415) (R&D, США), CD123 (PB450, клон 6H6) (Exbio, Чехия), CD16 (BV421, клон 3G8) (BD, США), CD21 (PB450, клон LT21) (Exbio, Чехия), CD127 (PB450, клон A01905) (BioLegend, США), CD45 (KO525, клон HI30) (Beckman-Coulter, США), CD19 (KO525, клон H1B19) (BioLegend, США), CD1c (KO525, клон L161) (BioLegend, США), CD4 (FITC, клон RPA-T4) (Elabscience, США), Lin (FITC, клон L161) (Exbio, Чехия), CD62L (PE, клон DREG56) (Elabscience, США), HLA-DR (PE, клон Immu357) (Beckman-Coulter, США), CD335 (PE, клон REA808) (Miltenyi Biotec, Германия), CD141 (PE, клон 1A4) (BD, США), CD15, CD24 (PE, клон ML5) (Elabscience, США), CD161 (PE, клон 191B8) (Beckman-Coulter, США), CD14 (PerCP, клон 191B8) (Miltenyi Biotec, Германия), CD10 (PerCP, клон MEM-78) (Exbio, Чехия), CD294 (PerCP, клон BM16) (BD, США), CD279 (PC7, клон EH12.2H7) (BioLegend, США), CD127 (PC7, клон HIL-7R-M21) (BD, США), CD57 (PC7, клон TB01) (EBioscience, США), CD11c (PC7, клон B-ly6) (BD, США), CD33 (PC7, клон 6C5) (Elabscience, США), CD38 (PC7, клон HIT2) (Exbio, Чехия), CD117 (PC7, клон 10402) (Exbio, Чехия), CD45RA (APC, клон 10402) (Exbio, Чехия), Tim3 (APC, клон F38-2E2) (Invitrogen, США), CD3 (APC, клон UCHT1) (Miltenyi Biotec, Германия), CD370 (APC, клон CLEC9A) (Miltenyi Biotec, Германия), CD11b (APC, клон MEM-147) (Exbio, Чехия), CD336 (APC, клон p44-8) (BD, США), CD45 (AIF1 700, клон MEM-28) (Exbio, Чехия), CD3 (APC-Cy7, клон UCHT1) (Exbio, Чехия), CD56 (APC-eF780, клон CMSSB) (Invitrogen, США), HLA-DR (APC-Cy7, клон L243) (Exbio, Чехия), CD27 (APC-Cy7, клон LT27) (Exbio, Чехия), IgD (APC) и IgM (FITC) (Elabscience, США).

Иммунофенотипирование клеток крови. В соответствии с разработанной панелью антител в заранее подписанные пробирки вносили необходимое количество каждого антитела и добавляли 100 мкл венозной крови. Инкубацию проводили в холодильнике в течение 15 мин. После инкубации для осуществления лизиса эритроцитов в пробирки добавляли по 2 мл свежеприготовленного лизирующего раствора ($\times 10$), аккуратно перемешивали на вортексе и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 10 мин. Затем содержимое пробирок осаждали путем центрифугирования, надосадок сливали, а к осадку добавляли 250–300 мкл фосфатного буфера. Перед учетом на цитометре пробы тщательно перемешивали на вортексе. Учет проводили на цитофлуориметре Attune NxT (Thermo Fisher Scientific, США). Данные анализировали с помощью программы FCS Express 7 (De Novo Software, США).

Статистический анализ. Для статистической обработки полученных данных использовали программы Statistica версии 12 (StatSoft, США) и StatPlus версии 4.9 (AnalystSoft, США). Значения показателей представлены в виде Mean \pm StdErr и Me (25 %–75 %), где Mean – среднее значение, StdErr – стандартная ошибка средней, Me – медиана, а 25 % и 75 % – интерквартильный размах. Нормальность распределения величин оценивали с помощью *W*-критерия Шапиро–Вилка. Учитывая отсутствие в большинстве исследованных выборок нормального распределения, применяли непараметрические методы. Для сравнения двух зависимых выборок использовали *W*-критерий

Уилкоксона. В качестве критерия достоверности различий между показателями принимали уровень значимости $p < 0,05$. Относительные показатели содержания клеток указаны в процентах, абсолютные – в 1 мл.

Результаты и их обсуждение. Иммунологические исследования включали определение в периферической крови субпопуляций Т-клеток (регуляторных, активированных), В-клеток (наивных, регуляторных, минорных субпопуляций), дендритных клеток, естественных киллерных клеток, естественных киллерных Т-клеток, моноцитов, врожденных лимфоидных клеток. В указанный перечень входят популяции иммунокомпетентных клеток, играющих важную роль в патогенезе СКВ, в том числе в активации и торможении иммунитета.

Были сформированы оптимальные для выполнения задач исследования 7 панелей антител, каждая из которых включала 7–10 определяемых молекул на поверхности клеток (табл. 1).

Таблица 1. Панель антител для иммунофенотипирования клеток крови пациентов с СКВ
Table 1. Panel of antibodies for the immunophenotyping of blood cells of patients with SLE

Панель антител	Канал флуоресценции								
	BV421	BV510	FITC	PE	PerCP	PC7	APC	AI700	APC-A750
Миелоидные супрессорные клетки	HLA-DR	CD45	Lin	CD15	CD33	–	CD11b	–	CD14
CD3 ⁺ Т-клетки памяти (дифф. и истоц.)	CD8	CD45	CD4	CD62L	–	CD279	CD45RA	–	CD3
Т-регуляторные/ активированные клетки	CD25	CD45	CD4	HLA-DR	–	CD127	Tim-3	–	CD3
Естественные киллерные клетки/моноциты	CD336	CD45	CD14	CD335	CD56	CD57	CD16	CD45	CD3
Врожденные лимфоидные клетки	CD127	CD45	Lin	CD161	CD294	CD117	CD336	CD45	–
В-клетки	CD21	CD19	IgM	CD24	CD10	CD38	IgD	CD45	CD27
ДК крови	CD123	CD1c	Lin	CD141	CD11c	–	CD370	CD45	HLA-DR

В популяции CD3⁺ Т-лимфоцитов выделяли CD3⁺CD4⁺ Т-хелперы и CD3⁺CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты. При статистической обработке и сравнении абсолютных и относительных показателей содержания Т-клеток у пациентов до и после проведения клеточной терапии было установлено достоверное снижение абсолютного количества Т-клеток (до терапии – 0,8340 (0,6911–0,9520), после терапии – 0,6300 (0,3070–0,6800), $p = 0,043$) и цитотоксических Т-клеток (до терапии – 0,4917 (0,3130–0,5179), после терапии – 0,3214 (0,1541–0,3497), $p = 0,043$).

Абсолютное и относительное содержание Т-хелперов достоверно не отличалось до и после проведения клеточной терапии. При сравнении относительного и абсолютного количества CD4⁺CD8⁺ Т-клеток у пациентов с СКВ до и после терапии пулМСК достоверных различий не выявлено (табл. 2).

Таблица 2. Относительные и абсолютные показатели иммунного статуса пациентов до и после терапии (Т-клетки)

Table 2. Relative and absolute numbers of the immune status of patients before and after cell therapy (T-cells)

Тип клеток	Показатели пациентов основной группы		p (W -критерий Уилкоксона)
	до терапии ($n = 6$)	после терапии ($n = 6$)	
Т-клетки, %	86,05 (76,70–87,60)	80,49 (78,76–87,47)	0,463
Т-хелперы:			
%	34,00 (31,10–40,70)	34,22 (29,53–40,02)	0,892
в 1 мл	0,3718 (0,3237–0,4548)	0,2981 (0,1320–0,3815)	0,225
Цитотоксические Т-клетки, %	53,70 (44,00–54,00)	43,67 (37,67–47,79)	0,345
CD4 ⁺ CD8 ⁺ :			
%	2,30 (2,20–3,30)	3,14 (0,95–7,33)	0,225
в 1 мл	0,0220 (0,016–0,037)	0,0306 (0,0078–0,0617)	0,345

Истощенные Т-клетки – это группа дисфункциональных Т-клеток, наличие которых свидетельствует о хронических инфекциях или опухолях. Состояние истощения развивается поэтапно и характеризуется ослабленной эффекторной цитотоксичностью, сниженной продукцией цитокинов и повышенным синтезом множества ингибирующих молекулярных рецепторов (например, PD-1, TIM-3 и LAG-3) [7–10]. Молекула PD-1 (programmed cell death 1) (CD279) является одним из ключевых факторов, ответственных за подавление передачи сигналов Т-лимфоцитами, опосредуя механизмы толерантности и обеспечивая иммунный гомеостаз. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что нарушение функции PD-1 играет важную роль в развитии различных аутоиммунных заболеваний [11].

Абсолютное количество истощенных CD3⁺CD279⁺ у пациентов после клеточной терапии достоверно снижалось более чем в 2 раза (до терапии – 0,2536 (0,1482–0,2536), после терапии – 0,1162 (0,1017–0,1620), $p = 0,043$). Относительное количество истощенных CD3⁺CD279⁺ после применения пулМСК достоверно не менялось (до терапии – 22,70 (15,80–26,60), после терапии – 20,62 (14,70–23,82), $p = 0,345$).

По содержанию Tim-3 Т-клеток достоверных различий между показателями до и после клеточной терапии не обнаружено (табл. 3).

Т-регуляторные клетки обеспечивают периферическую иммунологическую толерантность, участвуют в регуляции интенсивности и направленности иммунного ответа. В связи с тем, что эти клетки способны подавлять избыточный иммунный ответ, их рассматривают в том числе и в качестве БМКП для клеточной терапии СКВ [12]. Абсолютное и относительное содержание Т-регуляторных клеток у пациентов не имело достоверных различий до и после терапии (табл. 3).

Таблица 3. Относительные и абсолютные показатели иммунного статуса пациентов до и после терапии (регуляторные и активированные Т-клетки)

Table 3. Relative and absolute numbers of the immune status of patients before and after cell therapy (regulatory and activated T cells)

Т-клетки	Показатели пациентов основной группы		p (W -критерий Уилкоксона)
	до терапии ($n = 6$)	после терапии ($n = 6$)	
Регуляторные:			
%	2,31 (0,62–2,33)	2,67 (2,25–3,14)	0,500
в 1 мл	0,0108 (0,0071–0,0260)	0,0135 (0,0115–0,0249)	0,686
Tim-3 ⁺ :			
%	0,23 (0,23–0,35)	0,38 (0,32–0,40)	0,345
в 1 мл	0,0022 (0,0011–0,0031)	0,0022 (0,0018–0,0027)	0,686

Для определения активированных Т-лимфоцитов в популяциях в качестве маркера использовали HLA-DR, учитывали CD3⁺HLA-DR⁺ популяцию клеток. Как относительное, так и абсолютное содержание активированных Т-клеток снижалось у пациентов после применения БМКП ($p = 0,043$) (рис. 1).

Т-клетки памяти представлены как цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8⁺), так и Т-хелперами (CD4⁺). По уровню экспрессии CD45RA, хемокинового рецептора CCR7(CD197) и адгезионной молекулы CD62L (L-селектин) Т-клетки памяти делят на 4 популяции: наивные клетки (naïve), центральные клетки памяти (TCM), эффекторные клетки памяти (TEM) и терминально-дифференцированные эффекторные клетки памяти (TEMRA). Иммунофенотип четырех основных субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток памяти можно представить следующим образом: naïve (CCR7⁺, CD62L⁺, CD45RA⁺, CD45RO⁻), TCM (CCR7⁺, CD62L⁺, CD45RA⁻, CD45RO⁺), TEM (CCR7⁻, CD62L⁻, CD45RA⁻, CD45RO⁺) и TEMRA (CCR7⁻, CD62L⁻, CD45RA⁺, CD45RO^{+/+}) [13–15].

Тенденцию к увеличению относительного содержания CD8⁺ TCM Т-клеток отмечали у пациентов после применения БМКП ($p = 0,080$) (табл. 4).

Уменьшение абсолютного содержания CD8⁺ TEMRA Т-клеток наблюдалось у пациентов после клеточной терапии (до терапии – 0,2041 (0,1326–0,2199), после терапии – 0,0826 (0,0678–0,0841), $p = 0,043$).

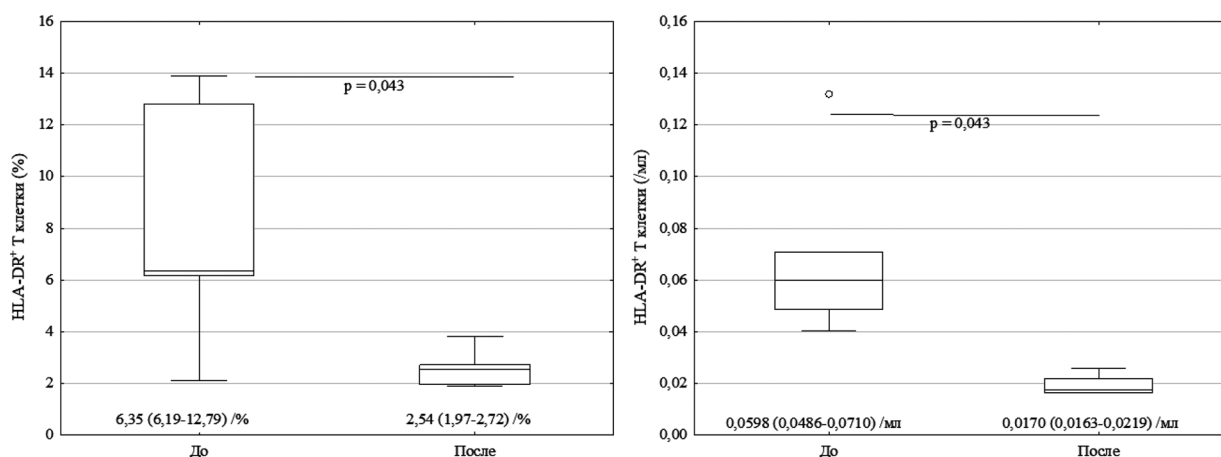


Рис. 1. Относительное и абсолютное содержание активированных Т-клеток у пациентов до и после клеточной терапии

Fig. 1. Relative and absolute content of the activated T-cells in patients before and after cell therapy

Таблица 4. Относительные и абсолютные показатели иммунного статуса пациентов до и после терапии (CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки)Table 4. Relative and absolute numbers of the immune status of patients before and after cell therapy (CD4⁺ and CD8⁺ T cells)

Тип клеток	Показатели пациентов основной группы		<i>p</i> (<i>W</i> -критерий Уилкоксона)
	до терапии (<i>n</i> = 6)	после терапии (<i>n</i> = 6)	
CD4 ⁺ naïve:			
%	13,80 (10,70–16,40)	14,31 (8,51–16,79)	0,686
в 1 мл	0,1542 (0,1019–0,1843)	0,1144 (0,0324–0,1522)	0,225
CD4 ⁺ TCM:			
%	10,90 (8,70–14,40)	13,52 (10,71–16,40)	0,500
в 1 мл	0,1263 (0,1038–0,1278)	0,1151 (0,0520–0,1317)	0,686
CD4 ⁺ TEM:			
%	6,30 (5,90–10,80)	8,20 (5,38–9,97)	0,893
в 1 мл	0,1028 (0,0494–0,1131)	0,0476 (0,0415–0,0547)	0,225
CD4 ⁺ TEMRA:			
%	1,60 (1,50–1,60)	1,24 (0,88–1,44)	0,345
в 1 мл	0,0152 (0,0118–0,0179)	0,0069 (0,0046–0,0097)	0,138
CD8 ⁺ naïve:			
в 1 мл	0,1632 (0,1613–0,2037)	0,1513 (0,0457–0,2198)	0,225
CD8 ⁺ TCM:			
%	1,30 (1,10–2,20)	2,44 (2,05–3,21)	0,080
в 1 мл	0,0145 (0,0103–0,0210)	0,0196 (0,0147–0,0220)	0,686
CD8 ⁺ TEM:			
%	2,10 (2,10–2,70)	5,46 (2,86–11,28)	0,144
в 1 мл	0,0235 (0,0141–0,0371)	0,0354 (0,0241–0,0515)	0,500
CD8 ⁺ TEMRA, %	16,90 (14,60–23,10)	10,40 (9,25–12,35)	0,345

Для определения количества естественных киллерных клеток (ЕК-клетки) и естественных киллерных Т-клеток (ЕКТ-клетки) на точечной цитограмме, построенной в координатах SSC-Area и SSC-Height, выделяли регион, не содержащий клеточные конгломераты. В полученном регионе на цитограмме светорассеяния ограничивали регион лимфоцитов. Клетки в данном регионе проецировали на цитограммах в координатах CD3/CD16. Фенотип ЕК-клеток определяли как CD3⁻CD16⁺, а ЕКТ-клеток – как CD3⁺CD16⁺ [16, 17].

Клеточная терапия не привела к достоверным различиям между показателями содержания ЕК- и ЕКТ-клеток (табл. 5).

Врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells (ILCs)) представляют собой клетки врожденной иммунной системы, которые могут напрямую связываться с широким спектром

Т а б л и ц а 5. Относительные и абсолютные показатели иммунного статуса пациентов до и после терапии (ЕК- и ЕКТ-клетки)

Table 5. Relative and absolute numbers of the immune status of patients before and after cell therapy (NK- and NKT-cells)

Тип клеток	Показатели пациентов основной группы		<i>p</i> (<i>W</i> -критерий Уилкоксона)
	до терапии (<i>n</i> = 6)	после терапии (<i>n</i> = 6)	
ЕК-клетки:			
%	4,86 (3,04–5,61)	4,65 (4,15–6,74)	0,500
в 1 мл	0,0458 (0,0340–0,0534)	0,0369 (0,0165–0,0559)	0,500
ЕКТ-клетки:			
%	1,95 (1,70–8,10)	9,17 (6,87–10,84)	0,249
в 1 мл	0,0190 (0,0158–0,0359)	0,0696 (0,0463–0,1021)	0,686

гематопоэтических и негематопоэтических клеток для управления иммунитетом, процессом воспаления и гомеостазом во многих тканях организма [18, 19]. Все врожденные лимфоидные клетки характеризуются классической морфологией лимфоидных клеток, но не обладают экспрессией молекул клеточной поверхности, которые идентифицируют другие типы иммунных клеток и поэтому определяются как отрицательные по маркерам клеточного клонирования клетки (Lin^-) [20, 21].

Определяли следующие субпопуляции врожденных лимфоидных клеток крови: ILC1 ($Lin^-CD127^+CD117^-CD294^-CD161^{+/-}$), ILC2 ($Lin^-CD127^+CD117^{+/-}CD294^+$), ILC3 ($Lin^-CD127^+CD117^+CD294^-CD336^{+/-}$).

При исследовании популяций врожденных лимфоидных клеток было установлено значительное достоверное снижение абсолютного содержания ILC2 у пациентов после терапии ($p = 0,043$), в то время как содержание остальных субпопуляций осталось без изменений (табл. 6).

Миелоидные супрессорные клетки (МЛСК) являются гетерогенной группой активированных незрелых клеток миелоидного происхождения, подавляющих развитие иммунного ответа. Гранулоцитарные МЛСК (Г-МЛСК) характеризуются иммунофенотипом $Lin^-HLA-DR^-CD11b^+CD33^+CD15^+$, моноцитарные МЛСК (М-МЛСК) – $Lin^-HLA-DR^-CD14^+$. Вклад МЛСК в иммунопатогенез СКВ в полной мере не установлен (имеется ряд противоречивых публикаций). Результаты некоторых исследований указывают, что увеличение содержания М-МЛСК коррелирует с более тяжелым течением СКВ, а изменение числа Г-МЛСК также может являться патогенетическим фактором при СКВ, влияя на баланс Th17/Treg [22].

Установлено, что показатели относительного и абсолютного содержания МЛСК достоверно не различались у пациентов до и после терапии (табл. 6).

Моноциты определяли как $CD14^+$ -клетки, среди которых по $CD16$ выделяли классические ($CD14^+CD16^-$), промежуточные ($CD14^+CD16^+$) и неклассические ($CD14^-CD16^+$) [23].

Достоверных отличий между относительным и абсолютным количеством моноцитов у пациентов с СКВ до и после терапии не выявлено (табл. 6).

Т а б л и ц а 6. Относительные и абсолютные показатели иммунного статуса пациентов до и после терапии (ILC, МЛСК, моноциты)

Table 6. Relative and absolute numbers of the immune status of patients before and after cell therapy (ILC, MDSC, monocytes)

Тип клеток	Показатели пациентов основной группы		<i>p</i> (<i>W</i> -критерий Уилкоксона)
	до терапии (<i>n</i> = 6)	после терапии (<i>n</i> = 6)	
ILC-клетки			
ILC1:			
%	1,3575 (0,4440–1,7310)	1,6150 (1,1050–1,9150)	0,173
в 1 мл	0,0105 (0,0031–0,0153)	0,0098 (0,0050–0,0163)	0,345
CD161 ⁺ ILC1:			
%	0,2695 (0,0730–0,6260)	0,5150 (0,2720–0,6450)	0,249
в 1 мл	0,0029 (0,0007–0,0033)	0,0031 (0,0018–0,0055)	0,500

Окончание табл. 6

Тип клеток	Показатели пациентов основной группы		<i>p</i> (<i>W</i> -критерий Уилкоксона)
	до терапии (<i>n</i> = 6)	после терапии (<i>n</i> = 6)	
ILC2:			
%	0,0001 (0,0000–0,0002)	0,0003 (0,0001–0,0004)	0,043
в 1 мл	0,0095 (0,0060–0,0290)	0,0410 (0,0370–0,0490)	0,173
ILC3:			
%	0,0245 (0,0050–0,0420)	0,0490 (0,0000–0,0760)	0,463
в 1 мл	0,0003 (0,0000–0,0003)	0,0002 (0,0000–0,0004)	0,686
МЛСК			
CD15 ⁺ Г-МЛСК:			
%	0,257 (0,029–0,486)	0,010 (0,003–0,080)	0,116
в 1 мл	0,0022 (0,0005–0,0023)	0,0000 (0,0000–0,0010)	0,225
CD33 ⁺ Г-МЛСК:			
%	0,013 (0,002–0,028)	0,009 (0,008–0,028)	0,686
в 1 мл	0,0001 (0,0001–0,0002)	0,0001 (0,0001–0,0001)	0,686
М-МЛСК:			
%	6,0450 (3,2800–8,2800)	3,6250 (1,5100–5,6300)	0,500
в 1 мл	0,0387 (0,0263–0,0723)	0,0148 (0,0148–0,0429)	0,500
Моноциты:			
%	7,50 (5,74–11,75)	7,13 (3,35–10,51)	0,600
в 1 мл	0,0711 (0,0546–0,1008)	0,0353 (0,0353–0,0480)	0,345
Классические:			
%	71,21 (69,22–83,04)	72,36 (46,37–88,82)	0,345
в 1 мл	0,6709 (0,6686–0,9279)	0,4082 (0,4082–0,5030)	0,225
Промежуточные:			
%	26,25 (11,09–27,20)	22,95 (10,76–53,46)	0,345
в 1 мл	0,1239 (0,1197–0,2560)	0,1739 (0,1739–0,4555)	0,500
Неклассические:			
%	1,08 (0,08–2,54)	0,24 (0,12–3,08)	0,996
в 1 мл	0,0119 (0,0056–0,0136)	0,0012 (0,0012–0,0259)	0,893

Дендритные клетки – основные антигенпрезентирующие клетки, включающие две основные популяции ДК: миелоидные ДК (мДК) и плазмцитойдные ДК (пДК). мДК экспрессируют типичные миелоидные антигены CD11c, CD13, CD33, CD11b и специфические молекулы CD1c (BDCA-1), CD141 (BDCA-3) и CD370. У пДК отсутствуют миелоидные антигены, и эти клетки экспрессируют CD123 и HLA-DR [24]. Тенденция к увеличению количества клеток субпопуляции CD370⁺ мДК2 была отмечена у пациентов после клеточной терапии ($p = 0,075$) (табл. 7).

Таблица 7. Относительные и абсолютные показатели иммунного статуса пациентов до и после терапии (ДК-клетки)

Table 7. Relative and absolute numbers of the immune status of patients before and after cell therapy (DC)

Дендритные клетки крови	Показатели пациентов основной группы		<i>p</i> (<i>W</i> -критерий Уилкоксона)
	до терапии (<i>n</i> = 6)	после терапии (<i>n</i> = 6)	
мДК:			
%	0,112 (0,017–0,134)	0,146 (0,078–0,188)	0,345
в 1 мл	0,0044 (0,0010–0,0050)	0,0031 (0,0023–0,0058)	0,893
CD1c ⁺ мДК1:			
%	0,108 (0,017–0,129)	0,131 (0,071–0,174)	0,345
в 1 мл	0,0041 (0,0010–0,0048)	0,0029 (0,0022–0,0054)	0,893
CD370 ⁺ мДК2:			
%	0,003 (0,00–0,007)	0,011 (0,007–0,023)	0,075
в 1 мл	0,0002 (0,0001–0,0003)	0,0003 (0,0002–0,0004)	0,465
пДК:			
%	0,068 (0,008–0,113)	0,028 (0,024–0,036)	0,249
в 1 мл	0,0014 (0,0005–0,0036)	0,0009 (0,0004–0,0010)	0,178

В-клетки выполняют несколько иммунологических функций, но рассматриваются в основном в качестве регуляторов иммунных ответов и как основные участники при патогенезе заболеваний, связанных с иммунитетом, из-за их способности вырабатывать антитела [25]. За последние два десятилетия были открыты их дополнительные функции, такие как участие в презентации антигена, продукция множества цитокинов и ингибирующая способность, которая в основном обусловливается секрецией IL-10 [26]. Нами определялись следующие типы В-клеток:

- незрелые лимфоциты зародышевых центров (GC): CD27⁻CD10⁺CD38⁺IgM⁺;
- «переходные»: CD27⁻CD38^{hi}CD24^{hi}IgD^{-/lo}IgM^{hi};
- наивные: virgin naïve (CD27⁻CD10⁻CD38⁻IgD⁺), activated naïve (CD27⁻CD38⁺IgD⁺);
- регуляторные В-клетки: CD27⁻CD21⁺CD24⁺IgM^{hi};
- изотип – непереключенные В-клетки памяти: CD27⁺CD38^{lo}IgD⁺;
- изотип – переключенные В-клетки памяти: CD27⁺CD38^{lo}IgM⁻IgD⁻;
- плазмобласты/плазматические клетки: CD27⁺CD38^{hi}IgM⁻IgD⁻.

Тенденция к снижению абсолютного содержания В-клеток наблюдалась после применения пулМСК ($p = 0,080$). Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению относительных и абсолютных значений транзиторных, В-регуляторных клеток ($p = 0,068$) и абсолютного содержания активированных наивных В-клеток ($p = 0,080$) (табл. 8).

Таблица 8. Относительные и абсолютные показатели иммунного статуса пациентов до и после терапии (В-клетки)

Table 8. Relative and absolute numbers of the immune status of patients before and after cell therapy (B cells)

Тип клеток	Показатели пациентов основной группы		<i>p</i> (<i>W</i> -критерий Уилкоксона)
	до терапии (<i>n</i> = 6)	после терапии (<i>n</i> = 6)	
В-клетки: % в 1 мл	4,84 (1,38–7,12) 0,0394 (0,0325–0,0796)	3,62 (2,15–4,58) 0,0200 (0,0156–0,0282)	0,463 0,080
Изотип – переключ.:			
% в 1 мл	0,07 (0,01–0,13) 0,0013 (0,0005–0,0013)	0,15 (0,04–0,24) 0,0008 (0,0003–0,0012)	0,249 0,893
Изотип – непереключ.:			
% в 1 мл	0,18 (0,14–0,29) 0,0025 (0,0014–0,0027)	0,57 (0,10–0,74) 0,0032 (0,0010–0,0048)	0,249 0,500
Наивные:			
% в 1 мл	0,08 (0,06–0,09) 0,0007 (0,0006–0,0008)	0,10 (0,01–0,23) 0,0006 (0,0001–0,0019)	0,753 0,893
Активированные:			
% в 1 мл	0,32 (0,23–1,77) 0,0055 (0,0033–0,0083)	0,45 (0,11–0,74) 0,0026 (0,0009–0,0050)	0,600 0,138
В-клетки памяти:			
% в 1 мл	1,75 (1,00–2,84) 0,0134 (0,0133–0,0219)	1,69 (0,88–2,14) 0,0115 (0,0056–0,0126)	0,753 0,225
Транзиторные:			
% в 1 мл	0,02 (0,00–0,04) 0,0002 (0,0001–0,0002)	0 0	0,068 0,068
В-регуляторные:			
% в 1 мл	0,06 (0,00–0,17) 0,0008 (0,0002–0,0010)	0 0	0,068 0,068
Незрелые:			
% в 1 мл	0,01 (0,00–0,04) 0,0001 (0,0000–0,0002)	0 0	0,180 0,180
Активированные наивные:			
% в 1 мл	0,07 (0,00–0,39) 0,0010 (0,0008–0,0018)	0,01 (0,00–0,01) 0,0001 (0,0000–0,0001)	0,142 0,080
В-клетки герминативного центра:			
% в 1 мл	0,01 (0,00–0,03) 0,0001 (0,0000–0,0004)	0,01 (0,00–0,01) 0,0000 (0,0000–0,0001)	0,418 0,201

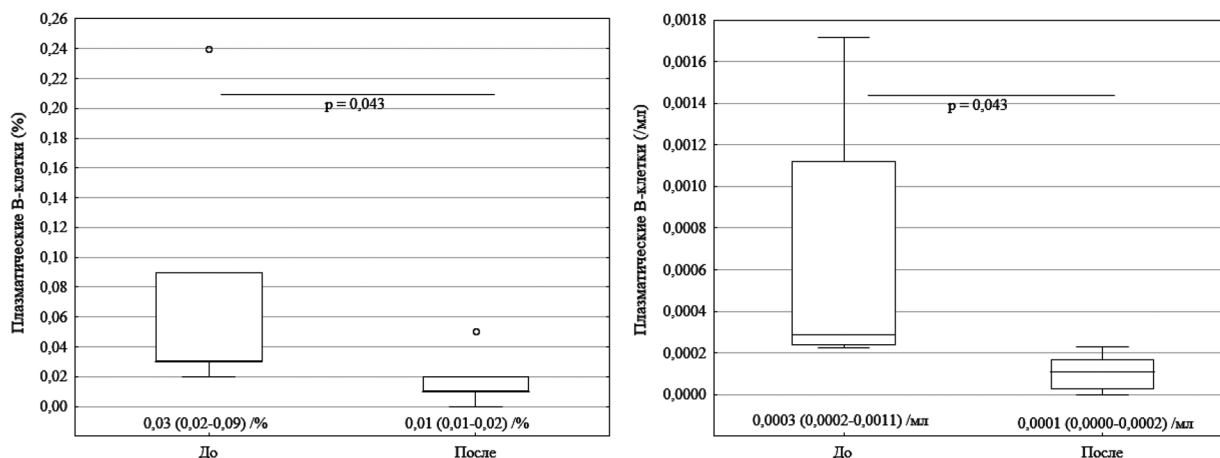


Рис. 2. Относительное и абсолютное содержание плазматических В-клеток у пациентов до и после клеточной терапии

Fig. 2. Relative and absolute content of the plasma B-cells in patients before and after cell therapy

Достоверное уменьшение относительного и абсолютного количества плазматических В-клеток было обнаружено у пациентов после терапии ($p = 0,043$) (рис. 2).

Заключение. В результате проведенных испытаний применения БМКП на основе пулМСК при лечении пациентов с СКВ и ВН была показана иммунологическая эффективность клеточной терапии СКВ, которая выражалась в снижении в периферической крови количества иммунокомпетентных клеток, ассоциированных с процессом воспаления (цитотоксических лимфоцитов, активированных и терминально-дифференцированных ТЕМРА Т-клеток, антител-продуцирующих плазматических клеток). Клиническая эффективность проведенного лечения заключалась в остановке прогрессирования СКВ, снижении активности заболевания (уменьшение индекса SELENA-SLEDAI в 2 раза – с 10,43 до 5,14), а также в достижении полной ремиссии ВН у четырех пациентов и восстановлении нормального функционирования почек.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Perl, A. Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus / A. Perl // *Autoimmunity*. – 2010. – Vol. 43, N 1. – P. 1–6. <https://doi.org/10.3109/08916930903374741>
2. Choi, J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update / J. Choi, S. T. Kim, J. Craft // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, N 6. – P. 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.10.004>
3. Petri, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus / M. Petri // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 16, N 5. – P. 847–858. <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0259>
4. Shlomchik, M. J. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease / M. J. Shlomchik, J. E. Craft, M. J. Mamula // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 1, N 2. – P. 147–153. <https://doi.org/10.1038/35100573>
5. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus / G. C. Tsokos [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 12, N 12. – P. 716–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
6. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, N 6. – P. 736–745. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
7. Zeng, Z. Exhausted T cells and epigenetic status / Z. Zeng, F. Wei, X. Ren // *Cancer Biol. Med.* – 2020. – Vol. 17, N 4. – P. 923–936. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0338>
8. Kahan, S. M. T cell exhaustion during persistent viral infections / S. M. Kahan, E. J. Wherry, A. J. Zajac // *Virology*. – 2015. – Vol. 479–480. – P. 180–193. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.033>
9. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice / M. J. Ansari [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198, N 1. – P. 63–69. <https://doi.org/10.1084/jem.20022125>
10. Francisco, L. M. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity / L. M. Francisco, P. T. Sage, A. H. Sharpe // *Immunol. Rev.* – 2010. – Vol. 236. – P. 219–242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>
11. PD-1/PD-L and autoimmunity: a growing relationship / M. R. Zamani [et al.] // *Cell Immunol.* – 2016. – Vol. 310. – P. 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.09.009>
12. Mizui, M. Targeting regulatory T cells to treat patients with systemic lupus erythematosus / M. Mizui, G. C. Tsokos // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 786. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00786>
13. The who's who of T cell differentiation: human memory T cell subsets / Y. D. Mahnke [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43, N 11. – P. 2797–2809. <https://doi.org/10.1002/eji.201343751>

14. Role of memory T cell subsets for adoptive immunotherapy / D. H. Busch [et al.] // *Semin. Immunol.* – 2016. – Vol. 28, N 1. – P. 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.02.001>
15. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease / J. A. H. Saunders [et al.] // *J. Neuroimm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 7, N 4. – P. 927–938. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9402-z>
16. Cooper, M. A. The biology of human natural killer-cell subsets / M. A. Cooper, T. A. Fehniger, M. A. Caligiuri // *Trends Immunol.* – 2001. – Vol. 22, N 11. – P. 633–640. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02060-9)
17. CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16+ NK-cell subset / S. Lopez-Vergès [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, N 19. – P. 3865–3874. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-282301>
18. Pulendran, B. New paradigms in type 2 immunity / B. Pulendran, D. Artis // *Science.* – 2012. – Vol. 337, N 6093. – P. 31–35. <https://doi.org/10.1126/science.1221064>
19. Iwasaki, A. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system / A. Iwasaki, R. Medzhitov // *Science.* – 2010. – Vol. 327, N 5963. – P. 291–295. <https://doi.org/10.1126/science.1183021>
20. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature / H. Spits [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, N 2. – P. 145–149. <https://doi.org/10.1038/nri3365>
21. Artis, D. The biology of innate lymphoid cells / D. Artis, H. Spits // *Nature.* – 2015. – Vol. 517, N 7534. – P. 293–301. <https://doi.org/10.1038/nature14189>
22. Myeloid-derived suppressor cells contribute to systemic lupus erythematosis by regulating differentiation of Th17 cells and Tregs / J. Ji [et al.] // *Clin. Sci.* – 2016. – Vol. 130, N 16. – P. 1453–1467. <https://doi.org/10.1042/CS20160311>
23. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood / L. Ziegler-Heitbrock [et al.] // *Blood.* – 2010. – Vol. 116, N 16. – P. e74–e80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>
24. Collin, M. Human dendritic cell subsets / M. Collin, N. McGovern, M. Haniffa // *Immunology.* – 2013. – Vol. 140, N 1. – P. 22–30. <https://doi.org/10.1111/imm.12117>
25. Shlomchik, M. J. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease / M. J. Shlomchik, J. E. Craft, M. J. Mamula // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 1, N 2. – P. 147–153. <https://doi.org/10.1038/35100573>
26. Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells / D. P. Harris [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2000. – Vol. 1, N 6. – P. 475–482. <https://doi.org/10.1038/82717>

References

1. Perl A. Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2010, vol. 43, no. 1, pp. 1–6. <https://doi.org/10.3109/08916930903374741>
2. Choi J., Kim S. T., Craft J. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus-an update. *Current Opinion in Immunology*, 2012, vol. 24, no. 6, pp. 651–657. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.10.004>
3. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2002, vol. 16, no. 5, pp. 847–858. <https://doi.org/10.1053/berh.2002.0259>
4. Shlomchik M. J., Craft J. E., Mamula M. J. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology*, 2001, vol. 1, no. 2, pp. 147–153. <https://doi.org/10.1038/35100573>
5. Tsokos G. C., Lo M. S., Reis P. C., Sullivan K. E. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, vol. 12, no. 12, pp. 716–730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.186>
6. Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J. N. [et al.]. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, vol. 78, no. 6, pp. 736–745. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215089>
7. Zeng Z., Wei F., Ren X. Exhausted T cells and epigenetic status. *Cancer Biology and Medicine*, 2020, vol. 17, no. 4, pp. 923–936. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0338>
8. Kahan S. M., Wherry E. J., Zajac A. J. T cell exhaustion during persistent viral infections. *Virology*, 2015, vol. 479–480, pp. 180–193. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.033>
9. Ansari M. J., Salama A. D., Chitnis T., Smith R. N., Yagita H., Akiba H. [et al.]. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice. *Journal of Experimental Medicine*, 2003, vol. 198, no. 1, pp. 63–69. <https://doi.org/10.1084/jem.20022125>
10. Francisco L. M., Sage P. T., Sharpe A. H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunological Reviews*, 2010, vol. 236, pp. 219–242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00923.x>
11. Zamani M. R., Aslani S., Salmaninejad A., Javan M. R., Rezaei N. PD-1/PD-L and autoimmunity: a growing relationship. *Cellular Immunology*, 2016, vol. 310, pp. 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.09.009>
12. Mizui M., Tsokos G. C. Targeting regulatory T cells to treat patients with systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, art. 786. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00786>
13. Mahnke Y. D., Brodie T. M., Sallusto F., Roederer M., Lugli E. The who's who of T cell differentiation: human memory T cell subsets. *European Journal of Immunology*, 2013, vol. 43, no. 11, pp. 2797–2809. <https://doi.org/10.1002/eji.201343751>
14. Busch D. H., Fräßle S. P., Sommermeier D., Buchholz V. R., Riddell S. R. Role of memory T cell subsets for adoptive immunotherapy. *Seminars in Immunology*, 2016, vol. 28, no. 1, pp. 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.02.001>
15. Saunders J. A. H., Estes K. A., Kosloski L. M., Allen H. E., Dempsey K. M., Torres-Russotto D. R. [et al.]. CD4+ regulatory and effector/memory T cell subsets profile motor dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2012, vol. 7, no. 4, pp. 927–938. <https://doi.org/10.1007/s11481-012-9402-z>
16. Cooper M. A., Fehniger T. A., Caligiuri M. A. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends in Immunology*, 2001, vol. 22, no. 11, pp. 633–640. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(01\)02060-9](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(01)02060-9)

17. Lopez-Vergès S., Milush J. M., Pandey S., York V. A., Arakawa-Hoyt J., Pircher H., Norris P. J., Nixon D. F., Lanier L. L. CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16+ NK-cell subset. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 19, pp. 3865–3874. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-282301>
18. Pulendran B., Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*, 2012, vol. 337, no. 6093, pp. 31–35. <https://doi.org/10.1126/science.1221064>
19. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, 2010, vol. 327, no. 5963, pp. 291–295. <https://doi.org/10.1126/science.1183021>
20. Spits H., Artis D., Colonna M., Diefenbach A., Di Santo J. P., Eberl G. [et al.]. Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature. *Nature Reviews Immunology*, 2013, vol. 13, no. 2, pp. 145–149. <https://doi.org/10.1038/nri3365>. PMID: 23348417.
21. Artis D., Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*, 2015, vol. 517, no. 7534, pp. 293–301. <https://doi.org/10.1038/nature14189>
22. Ji J., Xu J., Zhao S., Liu F., Qi J., Song Y., Ren J., Wang T., Dou H., Hou Y. Myeloid-derived suppressor cells contribute to systemic lupus erythematosus by regulating differentiation of Th17 cells and Tregs. *Clinical Science*, 2016, vol. 130, no. 16, pp. 1453–1467. <https://doi.org/10.1042/CS20160311>
23. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D. N. [et al.] Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 16, pp. e74–e80. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-258558>
24. Collin M., McGovern N., Haniffa M. Human dendritic cell subsets. *Immunology*, 2013, vol. 140, no. 1, pp. 22–30. <https://doi.org/10.1111/imm.12117>
25. Shlomchik M. J., Craft J. E., Mamula M. J. From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology*, 2001, vol. 1, no. 2, pp. 147–153. <https://doi.org/10.1038/35100573>
26. Harris D. P., Haynes L., Sayles P. C., Duso D. K., Eaton S. M., Lepak N. M., Johnson L. L., Swain S. L., Lund F. E. Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B and T cells. *Nature Immunology*, 2000, vol. 1, no. 6, pp. 475–482. <https://doi.org/10.1038/82717>

Информация об авторах

Рында Елена Геннадьевна – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alenarynda@gmail.com

Гончаров Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент, директор. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Чиж Константин Аркадьевич – канд. мед. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: dr.chyzh@rambler.ru

Антоневич Наталья Георгиевна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: antonevich.n@gmail.com

Рябцева Татьяна Владимировна – науч. сотрудник. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ta-yana@mail.ru

Минич Яна Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: yana-minich@tut.by

Мантивола Вероника Эдуардовна – мл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: veronikamantivoda@gmail.com

Information about the authors

Alena H. Rynda – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alenarynda@gmail.com

Andrei Y. Hancharou – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Director. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Kanstantsin A. Chyzh – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dr.chyzh@rambler.ru

Natalia G. Antonevich – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: antonevich.n@gmail.com

Tatsyana Y. Rabcava – Researcher. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ta-yana@mail.ru

Yana S. Minich – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yana-minich@tut.by

Veranika E. Mantsivoda – Junior Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: veronikamantivoda@gmail.com