



РОЛЬ МОНОЦИТОВ В РАЗВИТИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Матчанов С.Х.
Шарипова М.К.

Ташкентский государственный медицинский университет
<https://doi.org/10.5281/zenodo.17452492>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 15-oktabr 2025 yil
Ma'qullandi: 20-oktabr 2025 yil
Nashr qilindi: 27-oktabr 2025 yil

KEYWORDS

Ревматоидный артрит;
моноциты; макрофаги;
остеокласты; цитокины;
миграция; врожденный
иммунитет; воспаление.

ABSTRACT

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое аутоиммунное системное воспалительное заболевание, которое вызывает изменения в синовиальной ткани, образование паннуса в полости сустава, эрозию костной ткани и разрушение хряща. В патогенезе РА ключевую роль играют различные иммунные клетки, в том числе фибробластоподобные синовиоциты (ФПС), макрофаги, В-лимфоциты и CD4+ Т-лимфоциты, особенно Th1 и Th17 клетки.

Моноциты — это иммунные клетки, играющие центральную роль в патогенезе ревматоидного артрита. Они не только вырабатывают провоспалительные медиаторы, но и могут дифференцироваться в остеокласты — клетки, разрушающие костную ткань. Их миграция, дифференцировка и продукция цитокинов являются ключевыми механизмами хронического и деструктивного течения РА. Современные терапевтические подходы, нацеленные на моноциты (например, блокаторы CCR2 или RANKL), представляют собой перспективные стратегии для более эффективного лечения РА в будущем..

Ревматоидный артрит — хроническое системное, воспалительное и аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся воспалением синовиальных суставов (синовитом), гиперплазией синовиальной ткани, структурной деструкцией хряща с образованием паннуса и эрозиями костей, преимущественно окружающих периферические синовиальные суставы. Типичная клиническая картина РА — болезненный отек и болезненность симметричных периферических синовиальных суставов. Обширные исследования, проведенные по ревматоидному артриту, установили роль врожденных и адаптивных аутоиммунных клеток в сохранении патогенеза РА. Ревматоидный

процесс состоит из сложного взаимодействия CD4 + Т-клеток (клетки Th1, клетки Th17, клетки Th2), В-клеток, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, тучных клеток, нейтрофилов, иммунорегуляторных клеток (таких как Treg-клетки) и как синовиальных клеток; FLS и резидентных макрофагов. Эти аутоиммунные клетки продуцируют цитокины, хемокины, хемокиновые рецепторы и другие местные модуляторы воспаления, которые опосредуют воспалительный и деструктивный процесс в синовиальных суставах.[20]

Помимо других аутоиммунных клеток, моноциты могут играть важную роль в инициации, поддержании и высокой активности синовиального воспаления при РА. Моноциты из кровотока привлекаются в синовиальную оболочку РА посредством хемотаксиса, взаимодействуя с хемотаксическими лигандами, представленными FLS и другими аутоиммунными клетками. На протяжении всего ревматоидного процесса моноциты экспрессируют повышенное количество клеточных поверхностных антигенов, хемокиновых рецепторов и продуцируют провоспалительные цитокины. Более того, они дифференцируются в свои собственные специфические провоспалительные субпопуляции и в воспалительные макрофаги, способствуя синовиальному воспалению. Кроме того, моноциты принимают участие в эрозии прилегающих костей синовиальных суставов при РА, выступая в качестве предшественников остеокластов; клеток, ответственных за остеокластогенез.[20]

В данной работе мы рассмотрим участие моноцитов в патогенезе заболевания, а также их роль в контексте ревматоидного артрита.

Этиопатогенез РА и его чувствительность к терапии определяются генетической предрасположенностью, факторами окружающей среды, инфекциями и снижением аутоиммунной регуляции. Частое воспаление вызывает развитие аутоиммунных состояний. Патогенез РА включает активацию и поляризацию моноцитов в провоспалительные макрофаги M1 в суставной среде [1]. В артритном суставе моноциты рекрутируются провоспалительными цитокинами, такими как ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6, которые продуцируются резидентными клетками, включая ФЛС и макрофаги. Эти цитокины способствуют активации моноцитов посредством связывания с их рецепторами, что приводит к повышению регуляции молекул адгезии и хемоаттрактантных рецепторов на поверхности моноцитов. В результате моноциты прилипают к эндотелию кровеносных сосудов и мигрируют в синовиальную ткань. Активированные моноциты экспрессируют повышенные уровни поверхностных маркеров клеток, таких как CD80 и CD86, которые облегчают взаимодействие с Т-клетками и способствуют презентации антигена [2]. Макрофаги типа M1 характеризуются продукцией провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, которые способствуют повреждению тканей и поддержанию воспаления в суставе. Кроме того, макрофаги типа M1 экспрессируют высокие уровни поверхностных маркеров, таких как CD14 и CD16, которые усиливают их фагоцитарные и антигенпрезентирующие способности.

Клетки врождённого и приобретенного иммунитета взаимодействуют, вызывая и поддерживая воспалительный процесс при РА. Основными клетками, участвующими в этой сигнализации, являются дендритные клетки (ДК), моноциты/макрофаги, лимфоцитарные лейкоциты (ФЛС), CD4 + Т-клетки (клетки Th1, Th2 и Th17), В-клетки,

тучные клетки и нейтрофилы. Когда иммунорегуляторные клетки не способны ослабить острое воспаление, развивается хроническая форма заболевания. ДК, макрофаги и ФЛС активируются в начале патогенеза РА [3].

Циркулирующие моноциты являются предшественниками макрофагов. Кроме того, моноциты способны функционировать как АПК и активировать Т-клетки. Более того, их классифицируют как ДК моноцитарного происхождения из-за их способности вести себя как классические ДК [7]. ДК моноцитарного происхождения гиперэкспрессируют ИЛ-6 и ИЛ-23. Толерогенные ДК моноцитарного происхождения – это ещё один тип ДК, способных запускать образование Foxp3 + Treg-клеток при РА. Миелоидные супрессорные клетки (MDSC), Vreg-клетки и Treg-клетки контролируют и уменьшают воспалительный процесс [4].

Среди CD4 + Т-клеток первоначально была выявлена роль клеток Th1 и Th2 в прогрессировании РА. Цитокин IL-12 опосредует участие моноцитов/макрофагов в поляризации CD4 + Th1-клеток. Th2-клетки и их цитокины в основном снижают активацию Th1. Промежуточные моноциты преобладают в периферической крови и синовиальной оболочке при РА и, как предполагается, являются основными субпопуляциями моноцитов, которые модулируют функционирование клеток Th17. Клетки Th17 были исследованы в качестве эффекторов при РА из-за способности их плейотропного цитокина IL-17 синергизировать с TNF. IL-17A запускает секрецию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF в макрофагах через пути AP-1, NF-kB и MAPK [22]. ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-23 инициируют активацию и контролируют поляризацию Th17-клеток. Активированные Т-лимфоциты участвуют в межклеточном контакте и запускают секрецию ФНО и ИЛ-1 β . Кроме того, Т-лимфоциты секретируют ингибитор цитокинов ИЛ-1Ra в моноциты/макрофаги [23].

Тучные клетки являются источником низкомолекулярных медиаторов воспаления. Нейтрофилы подвергаются хемотаксису в синовиальные суставы РА, преимущественно в раннем периоде воспаления, и выделяют воспалительные медиаторы и ферменты. В период суставного выпота уровень нейтрофилов преобладает в синовиальной жидкости по сравнению с синовиальной оболочкой [24].

Цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA4) является рецептором для костимулирующих молекул и экспрессируется на поверхности активированных Т-клеток [26]. CTLA4 связывается с высокой авидностью с CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) на АПК. Они экспрессируются на поверхности АПК и взаимодействуют с костимулирующим рецептором Т-клеток CD28 через сигнал 2 для активации Т-клеток. Более того, CTLA4 способствует транспорту CD80 и CD86 к рецептору CD28, расположенному на Т-клетках, для дальнейшей активации этих костимулирующих молекул [22]. CTLA4-Ig является ингибитором CTLA4 и зарегистрирован как Абатацепт. Блокирующий эффект Абатацепта указывает на межклеточный контактный механизм презентации антигена посредством кооперации Т-клеток-моноцитов/макрофагов [27].

Более того, поверхностная форма APRIL, секретируемая моноцитами, способствует клеточной коммуникации с В-клетками и плазматическими клетками, которые продуцируют ВСМА и ТАС1 [6]. Кроме того, FLS секретируют растворимый APRIL и, следовательно, высвобождают ВСМА. Кроме того, FLS и синовиальные макрофаги экспрессируют хемокины CXCL16 и CCL20, которые взаимодействуют с Т-клетками

памяти CCR6⁺. Эта коммуникация, наряду с цитокинами IL-15, в основном способствует миграции CD4⁺ Т-клеток и их вовлечению в синовиальную ткань. Более того, усиленный транспорт циркулирующих моноцитов в синовиальные суставы РА стимулирует участие CXCR6⁺ Т-клеток в прогрессировании РА. Кроме того, экспрессия CCL20 активированными моноцитами происходит в синовиальной оболочке мышц. Стимулированные моноциты секретируют CCL20, который связывается с рецепторами хемокинов CCR6, продуктом клеток Th17. Это взаимодействие усиливает активность CCL20 в синовиальной ткани. Подводя итог, можно сказать, что взаимодействие моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, В-клеток, Th1 и Th17 связано с петлей положительной обратной связи и влияет на продолжение воспаления в синовиальных суставах [6].

FLS — это резидентные клетки, присутствующие в интимальной оболочке синовиальной оболочки вместе с резидентными макрофагами, которые являются синовиоцитами типа А. FLS активно пролиферируют в синовиальной ткани, тем самым стимулируя гиперплазию синовиальной оболочки и повреждение суставов. FLS экспрессируют RANKL и участвуют в дифференцировке остеокластов и эрозии костей [17]. CCL2 и CX3CL1 являются хемокинами FLS и ведут себя как хемоаттрактанты для моноцитов/макрофагов. Более того, соответствующие ММП элиминируют внеклеточный матрикс. IL-6, IL-18, TNF и GM-CSF, как цитокины FLS, способствуют стимуляции врожденных и адаптивных иммунных клеток [7].

Treg-клетки в первую очередь уменьшают воспаление и регулируют адаптивный иммунитет. Treg-клетки определяются как CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} FOXP3⁺ клетки. Существует два способа, которыми они взаимодействуют с АПК и эффекторными Т-клетками. Первый - это прямая коммуникация через межклеточный контакт. Вторым путем происходит с помощью противовоспалительных цитокинов, например, TGF-β, IL-4/IL-13 и IL-10. Кроме того, IL-10, как мощный противовоспалительный цитокин, влияет как на врожденные, так и на адаптивные иммунные клетки [5]. CD8⁺ FoxP3⁺ Treg-клетки, индуцированные моноклональными антителами против CD3, снижают активацию клеток Th1 и Th17 посредством ингибирования фосфорилирования P38 и останавливают воспаление РА [4]. Моноциты стимулируют экспрессию FoxP3 в CD8⁺ FoxP3⁺ Treg-клетках посредством прямого клеточного контакта. ИЛ-10 снижает количество Th17-клеток и продукцию цитокина ИЛ-17, одновременно усиливая развитие Foxp3⁺ Treg-клеток. Таким образом, ИЛ-10 изменяет соотношение Th17-клеток и Treg-клеток в популяции CD4⁺ Т-клеток. Активированные моноциты/макрофаги способны оказывать как положительное, так и отрицательное влияние на фенотип и функцию Treg-клеток, с преобладанием отрицательного [4].

MDSC являются опухоль-ассоциированными клетками и принимают участие в формировании опухолеиндуцированных Т-регуляторных клеток и Т-клеточной анергии. Существует две подгруппы MDSC. Первая представлена моноцитарными MDSC. Следовательно, моноциты могут расширяться и поляризоваться по отношению к MDSC [13]. Вторая группа включает гранулоцитарные MDSC. Обе эти подгруппы подавляют пролиферацию клеток Th1 и Th17. Кроме того, они секретируют IL-10 и способствуют экспансии Treg-клеток у мышей. Подводя итог, можно сказать, что MDSC обладают иммунорегуляторной активностью и подавляют синовиальное воспаление при РА [4].

Моноциты являются важными врожденными эффекторами в прогрессировании РА. Циркулирующие моноциты подвергаются хемотаксису и инфильтрации в синовиальную ткань и стимулируют синовиальное воспаление. Промежуточные моноциты, и, в значительной степени, классические, постоянно участвуют в развитии локального синовиального воспаления. Это утверждение подтверждается повышенным присутствием их обоих в синовиальной оболочке РА, а также снижением концентрации классических моноцитов в периферической крови РА и слегка повышенным количеством промежуточных моноцитов там. M-CSF способствует дифференцировке классических моноцитов в промежуточную субпопуляцию, что указывает на гетерогенный характер субпопуляций моноцитов и их возможную поляризацию в свой собственный другой тип [13]. Сотрудничество между CCL2/CCR2 и CX3CL1/CX3CR1 способствует миграции циркулирующих моноцитов и их функционированию в синовиальной оболочке РА. CCL2 секретируется мезенхимальными стволовыми клетками и клетками-предшественниками костного мозга. Комплекс CCR2/CCL2 на моноцитах запускает их привлечение из костного мозга в кровяной ток. Продукция CX3CL1 фолликулярными лейкоцитами поддерживается белком 10, содержащим дизинтегрин и домен металлопротеиназы, а также дизинтегрином; следовательно, они опосредуют миграцию моноцитов при РА [9].

При РА моноциты замещаются циркулирующими моноцитами, которые постоянно поступают в синовиальную оболочку для поддержки местного воспаления, хотя их доля среди синовиальных макрофагов невелика. GM-CSF высвобождается активированными синовиальными фибробластами под влиянием IL-1 β и TNF и провоцирует выживание моноцитов в большей степени, чем их поляризацию в макрофаги [18]. Стволовые клетки человека из фетальной печени и эритромиелоидные предшественники снабжают резидентные макрофаги в течение периода эмбриогенеза. Однако циркулирующие моноциты снабжают рекрутированные воспалительные макрофаги, когда это необходимо, например, при остром синовиальном воспалении. Когда ниша в синовиальной ткани свободна или ненасыщена, происходит развитие макрофагов из циркулирующих моноцитов. Когда нет доступной ниши, макрофаги самовосполняются за счет собственного оборота. Промежуточные субпопуляции моноцитов (CD14⁺⁺ CD16⁺) являются преобладающими моноцитами в синовиальной ткани РА, и они в основном дифференцируются в воспалительные макрофаги M1 [19]. Синовиальные макрофаги расположены в подслизистом и выстилающем слоях на границе хряща и паннуса. Активированные макрофаги интимальной выстилки выделяют цитокины и провоцируют разрушение сустава. Аутоантитела и антигены ревматоидного фактора образуют иммунные комплексы, содержащие IgG, которые стимулируют макрофаги. Кроме того, врожденные иммунные клетки, Т-клетки и фибробласты секретируют цитокины, которые влияют на стимуляцию макрофагов через межклеточный контакт. Вовлеченные TLR-2 и TLR-4 активируют макрофаги и поддерживают их уровень при РА [10].

Существует два основных фенотипа макрофагов, которые дифференцируются от моноцитов у человека. Первый - провоспалительный тип, представленный классически активированными макрофагами M1 Мф. Они секретируют высокие уровни IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF и активных форм кислорода, которые оказывают основное влияние на

продолжение воспаления РА. Второй тип - противовоспалительный и относится к альтернативно активированным макрофагам M ϕ M2 [11]. Они, в свою очередь, обеспечивают высокие концентрации TGF- β , IL-1Ra, ловушки IL-1RII, IL-10 и низкое содержание IL-12. Функциями макрофагов M ϕ M2 являются противовоспалительная активность, ремоделирование тканей и заживление ран. Как провоспалительные, так и противовоспалительные фенотипы макрофагов участвуют в регуляции воспаления. Их дифференциация из моноцитов с использованием индукционных цитокинов GM-CSF и M-CSF приводит к образованию M ϕ M1 и M ϕ M2 соответственно [18]. Более того, активированные макрофаги M ϕ M2 имеют три подтипа в соответствии с их стимулирующими цитокинами. Существует три формы M2. Первая из них - это альтернативная форма M2, называемая M2a, которая запускается IL-4 и IL-13. Вторая - M2b, которая инициируется воздействием иммунного комплекса, содержащего IgG, и агонистов TLR или IL-1R. Третья форма M2 - это M2c, которая индуцируется IL-10 и глюкокортикоидными гормонами [6].

Клетки Th1, клетки Th2 и клетки Th17, вместе со связанными с ними цитокинами, играют решающую роль в поляризации, рекрутировании, активации и дифференцировке моноцитов/макрофагов [9]. Активация и дифференцировка макрофагов M1 управляются цитокином Th1 IFN- γ в присутствии LPS и TNF. С другой стороны, макрофаги M2 управляются цитокинами Th2, такими как IL-4, IL-10 и IL-13. CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и CXCL13 являются типичными хемокинами, экспрессируемыми макрофагами M1. В частности, исследования *in vitro* продемонстрировали, что поляризованные M-CSF макрофаги M2 могут продуцировать провоспалительные цитокины в ответ на иммунный комплекс IgG, содержащий АСРА. Это открытие также актуально в контексте РА, поскольку в синовиальной оболочке наблюдается повышенный уровень M-CSF [27]. Более того, активин А, обнаруженный в синовиальной жидкости при РА, индуцирует повышенную экспрессию MMP12 (маркера провоспалительной поляризации) на моноцитах/макрофагах, поляризуя их в провоспалительные фенотипы M1. Учитывая эти результаты, уровень активина А может служить потенциальным биомаркером для различных методов лечения.

Было показано, что повышенная экспрессия гомолога Silent Information Regulator-2, SIRT1, на моноцитах снижает фосфорилирование PU.1, тем самым подавляя их дифференцировку в макрофаги. Повышенная экспрессия SIRT1 может подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, блокируя путь NF- κ B у пациентов с РА. Следовательно, SIRT1 стал важной терапевтической мишенью, представляющей интерес из-за его роли в регуляции воспалительного процесса при РА [14]. Стоит отметить, что моноциты/макрофаги секретируют фермент цитозольную фосфолипазу A2a, который играет решающую роль в генерации простагландина E2 из фосфолипидов клеточной мембраны [20]. Простагландин E2, в свою очередь, способствует индукции и поддержанию воспаления при РА. Кроме того, под воздействием ЛПС, ФНО и ИЛ-1 β остеобластические стромальные клетки продуцируют цитозольную фосфолипазу A2a, что в конечном итоге приводит к образованию простагландина E2. Этот процесс связывают со стимуляцией воспалительной резорбции костной ткани при РА.

3.4. Моноциты являются предшественниками остеокластов.

Периартикулярная остеопения и эрозия кости, прилегающая к образованию паннуса синовиальных суставов, являются двумя наиболее деструктивными событиями, наблюдаемыми при РА с высокой активностью заболевания. Основными виновниками этой эрозии являются остеокласты, первичные клетки, резорбирующие кость. Остеокласты происходят из циркулирующих моноцитов и резидентных макрофагов, которые непрерывно мигрируют в воспаленную синовиальную оболочку и дифференцируются в остеокласты, особенно при активном заболевании и эрозии кости. Недавние исследования показали, что моноциты, экспрессирующие CD14⁺ и лишенные CD16⁻ являются основными предшественниками предшественников остеокластов, в отличие от субпопуляций CD16⁺ [12]. Эти моноциты повышают регуляцию RANK на своей поверхности и взаимодействуют с RANKL, который преимущественно экспрессируется FLS, остеобластами и активированными Т-клетками. Клетки Th17 также играют важную роль в стимуляции остеокластогенеза, стимулируя экспрессию RANKL, который преимущественно взаимодействует с моноцитами CD14⁺, экспрессирующими поверхностный маркер CCR6, характерный для клеток Th17 [23]. Более того, продукция IL-17, наряду с TNF, IL-1 β и IL-6, может усиливать остеокластогенез. Кроме того, мезенхимальные стромальные клетки, секретируемые FLS, при синергии с RANKL также способствуют стимуляции остеокластогенеза [26].

Зрелые активированные остеокласты выделяют соляную кислоту вблизи своей гофрированной границы, чтобы растворить кальций из костного матрикса, а также продуцируют ММП и катепсин К, которые разрушают оставшийся костный матрикс, что приводит к эрозии костей, прилегающих к суставам [24]. Моноциты РА демонстрируют повышенную экспрессию костимулирующего рецептора, ассоциированного с остеокластами, который при взаимодействии с лигандами коллагена II типа и коллагена I типа в воспаленном синовиальном суставном хряще дополнительно способствует образованию остеокластов. Однако растворимый рецептор-ловушка остеобластов остеопротегерин отрицательно влияет на остеокластогенез и нарушает соотношение остеопротегерин/RANK, следовательно, благоприятствуя остеогенезу [12]. Активированные Т-клетки, экспрессирующие индуцируемый костимулятор, при взаимодействии с индуцируемым лигандом костимулятора (CD275), экспрессируемым остеокластоподобными клетками, полученными из моноцитов, препятствуют их дифференцировке в остеокласты. Это взаимодействие подавляет экспрессию тартрат-резистентной кислой фосфатазы, ядерного фактора активированных Т-клеток и рецепторов, ассоциированных с остеокластами, в остеокластоподобных клетках, полученных из моноцитов, во время их созревания в остеокласты. Таким образом, костимулирующая система, индуцируемая CD275, напрямую влияет на остеокластогенез [24].

Клинические испытания при РА были сосредоточены на моноцитах, которые представляют интерес. Правительство Китая одобрило синоменин в качестве противовоспалительного препарата для лечения РА. Лю В. и соавт. (2018) провели скрининг различных секреторных цитокинов в клетках RAW264.7 как индуцированных ЛПС, так и обработанных синоменином, после чего оценили способность синоменина модулировать секрецию цитокинов в клеточной модели, модели мышинного артрита, индуцированного коллагеном, и у пациентов с РА [2]. Результаты показали, что

синоменин регулировал секрецию ИЛ-6, ГМ-КСФ, ИЛ-12 p40, ИЛ-1 α , ФНО, ИЛ-1 β , CXCL1, эотаксина-2, ИЛ-10, М-КСФ, RANTES и CCL2 *in vivo* и *in vitro*, а также снижал активность РА и индекс активности заболевания по 28 суставам в клинических условиях. Более того, синоменин ослаблял резидентные макрофаги CD11b + F4/80 + CD64 + в синовиальной ткани, макрофаги CD11b + Ly6C + CD43 + в селезенке и дренирующие лимфатические узлы у мышей с коллаген-индуцированным артритом. Процент мононуклеарных клеток периферической крови CD14 + CD16 + был снижен синоменином у пациентов с РА. В заключение, синоменин контролирует секрецию множественных воспалительных цитокинов и субпопуляций моноцитов/макрофагов, тем самым замедляя развитие РА. Наряду с метотрексатом, синоменин может быть альтернативой в качестве экономически эффективного противовоспалительного средства для лечения РА [2].

Исходя из вышеуказанного текста ясно то , как врожденные иммунные клетки и сигнальные пути играют решающую роль в патогенезе РА. Эта сложность заболевания подчеркивает важность воздействия на врожденную иммунную систему и ее компоненты для потенциальных терапевтических вмешательств, которые могут снизить заболеваемость и улучшить качество жизни пациентов с РА. Для дальнейшего изучения этого вопроса необходимы дополнительные исследования, чтобы изучить, как гетерогенность и пластичность моноцитов, антигенная экспрессия на их поверхности, дифференцировка в макрофаги и остеокласты, миграция в синовиальную оболочку и роль их цитокинов при РА вливают на их функцию в развитии РА. Более того, изучение того, как меняется поляризация макрофагов в воспаленных суставах в течение РА, может дать ценную информацию о сложной и ключевой роли этих клеток в патологическом процессе.

Список литературы:

1. Wu, Y.-J.; Zhang, S.-S.; Yin, Q.; Lei, M.; Wang, Q.-H.; Chen, W.-G.; Luo, T.-T.; Zhou, P.; Ji, C.-L. α -Мангостин ингибировал поляризацию M1 макрофагов/моноцитов у мышей с антиген-индуцированным артритом путем одновременной активации молчащего информационного регулятора 1 и γ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом. *Drug Des. Devel Ther.* 2023 , 17 , 563–577. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
2. Васильевко, В.; Гочикян, А.; Холтерман, М.Дж.; Агаджанян, М.Г. CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) функционально эквивалентны в инициации и поддержании пролиферации CD4+ Т-клеток после активации субоптимальными дозами ФГА. *DNA Cell Biol.* 2002 , 21 , 137–149. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Морелл, М.; Варела, Н.; Мараньон, К. Миелоидные популяции при системных аутоиммунных заболеваниях. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2017 , 53 , 198–218. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Могаддами, М.; Клеланд, Л.Г.; Радисич, Г.; Майрхофер, Г. Привлечение дендритных клеток и макрофагов при синовиальном воспалении, опосредованном Т-клетками. *Arthritis Res. Ther.* 2007 , 9 , R120. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. Choi, J.; Selmi, C.; Leung, PSC; Kenny, TP; Roskams, T.; Gershwin, ME. Хемокины и хемокиновые рецепторы при аутоиммунитете: случай первичного билиарного холангита. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016 , 12 , 661–672. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

6. Ziegler-Heitbrock, L.; Ancuta, P.; Crowe, S.; Dalod, M.; Grau, V.; Hart, DN; Leenen, PJM; Liu, Y.-J.; MacPherson, G.; Randolph, GJ; и др. Номенклатура моноцитов и дендритных клеток в крови. *Blood* 2010 , 116 , e74–e80. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
7. Mantchev, GT; Cortesão, CS; Rebrovich, M.; Cascelho, M.; Bram, RJ. TAC1 необходим для эффективной дифференцировки плазматических клеток в ответ на T-независимые антигены типа 2. *J. Immunol.* 2007 , 179 , 2282–2288. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
8. Ли, Л.; Хуан, Л.; Сун, С.-С.Дж.; Вергис, А.Л.; Розин, Д.Л.; Роуз, К.Э., младший; Лобо, П.И.; Окуса, М.Д. Хемокиновые рецепторы CCR2 и CX3CR1 опосредуют миграцию моноцитов/макрофагов при ишемически-реперфузионном повреждении почек. *Kidney Int.* 2008 , 74 , 1526–1537. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Янь, Дж.; Яо, Л.; Тан, Ю.; Ван, Ю. Защитное действие Фениксина-20 при старении фибробластоподобных синовиоцитов (ФНО), вызванном фактором некроза опухолей α (ФНО α), при ревматоидном артрите. *Aging* 2023 , 15 , 14607–14616. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
10. Мушенкова, Н.В.; Никифоров Н.Г.; Шахпазян, НК; Орехова В.А.; Садыхов, НК; Орехов А.Н. Фенотипическое разнообразие макрофагов при остеоартрозе: значение для разработки макрофагомодулирующей терапии. *Межд. Дж. Мол. наук.* 2022 , 23 , 8381. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
11. Исодзаки, Т.; Нишими, С.; Нишими, А.; Сайто, М.; Мива, Ю.; Тоёсима, Ю.; Инагаки, К.; Касама, Т. Дезинтегрин и металлопротеиназа (ADAM)-10 как прогностический фактор эффективности тоцилизумаба при ревматоидном артрите. *Мод. Ревматол.* 2017 , 27 , 782–786. [Академия Google] [CrossRef]
12. Hwang, S.; Sung, DK; Kim, YE; Yang, M.; Ahn, SY; Sung, SI; Chang, YS. Мезенхимальные стромальные клетки, активированные Toll-подобными рецепторами 3 и 4, усиливают противовоспалительное действие против макрофагов, индуцированных ЛПС, через внеклеточные везикулы. *Int. J. Mol. Sci.* 2023 , 24 , 16264. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Ли, С.; Ван, И.; У, М.; Юнис, М.Х.; Олсон, А.П.; Барнхарт, Т.Е.; Энгл, Дж.В.; Чжу, Х.; Цай, В. Наночастицы, нагруженные глабридином и направленные на селезенку, регулируют поляризацию моноцитов/макрофагов (Mo/M ϕ) при лечении церебральной ишемии-реперфузии. *Adv. Mater.* 2022 , 34 , e2204976. [Google Scholar] [CrossRef]
14. Де Клер, И.; Виллемс, Ф.; Ламбрехт, Б.; Горели, С. Онтогенез миелоидных клеток. *Front. Immunol.* 2014 , 5 , 423. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
15. Уивер, Л.К.; Чу, Н.; Беренс, Э.М. Воспаление, опосредованное TLR9, запускает периферический моноцитоз, независимый от Ccr2, посредством усиления экстремедуллярного моноцитопоэза. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016 , 113 , 10944–10949. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
16. Пан, Х.; Инь, П.; Хан, J.; Ван, Z.; Чжэн, F.; Чэнь, X. cPLA2a коррелирует с метастазами и неблагоприятным прогнозом остеосаркомы, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу. *Pathol. Res. Pract.* 2019 , 215 , 152398. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. Kragstrup, TW. Нейтрализация фактора некроза опухоли альфа ослабляет активацию промежуточных моноцитов, вызванную ингибитором иммунных контрольных точек, в мононуклеарных клетках синовиальной жидкости у пациентов с

- воспалительным артритом. *Arthritis Res. Ther.* 2022 , 24 , 43. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
18. Цукамото, М.; Сета, Н.; Йошимото, К.; Сузуки, К.; Ямаока, К.; Такеучи, Т. CD14brightCD16+ промежуточные моноциты индуцируются интерлейкином-10 и положительно коррелируют с активностью заболевания при ревматоидном артрите. *Arthritis Res. Ther.* 2017 , 19 , 28. [Google Scholar] [CrossRef]
19. Чара, Л.; Санчес-Атрио, А.; Перес, А.; Куэнде, Э.; Альбарран, Ф.; Туррион, А.; Чеваррия, Дж.; дель Барко, А.А.; Санчес, Массачусетс; Монсеррат, Дж.; и др. Количество циркулирующих моноцитов как биомаркеры клинического ответа на метотрексат у нелеченых пациентов с ревматоидным артритом. *Дж. Перевод. Мед.* 2015 , 13 , 2. [Академия Google] [CrossRef]
20. Amit Kumar Rana, Yang Li, Qiujiie Dang, Fan Yang «Моноциты при ревматоидном артрите: циркулирующие предшественники макрофагов и остеокластов, их гетерогенность и пластичность в патогенезе РА» *Журнал International Immunopharmacology*, том 65, 2018, стр. 348–359.
21. Могаддами, М.; Клеланд, Л.Г.; Радисич, Г.; Майрхофер, Г. Привлечение дендритных клеток и макрофагов при синовиальном воспалении, опосредованном Т-клетками. *Arthritis Res. Ther.* 2007 , 9 , R120. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
22. Park, J.-S.; Kim, N.-R.; Lim, M.-A.; Kim, S.-M.; Hwang, S.-H.; Jung, K.-A.; Choi, JW; Park, S.-H.; Cho, M.-L. Дефицит антагониста рецептора IL-1 подавляет продуцирующие IL-10 В-клетки при аутоиммунном артрите в зависимости от IL-17/Th17. *Immunol. Lett.* 2018 , 199 , 44–52. [Google Scholar] [CrossRef]
23. Босси, Г. Мутант p53 и sIL-1Ra. *Aging* 2015 , 7 , 742–743. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24. Ван, М.; Чжао, Х.; Чжао, Х.; Хуо, Ц.; Юань, И.; Чжу, И. Облегчение синовита у крыс с ревматоидным артритом, вызванное моксатерапии, посредством регуляции инфламмосомы NLRP3 путем модуляции нейтрофильных внеклеточных ловушек. *Heliyon* 2023 , 10 , e23633. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
25. Greenstein, RJ; Su, L.; Shahidi, A.; Brown, ST. О действии 5-аминосалициловой кислоты и сульфамиридина на *M. avium*, включая подвид *paratuberculosis*. *PLoS ONE* 2007 , 2 , e516. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
26. Дэн, Г.; Чэнь, Х.; Шао, Л.; У, Ц.; Ван, С. Эффективность и безопасность 99Тс-метиленидифосфоната в качестве базисного противоревматического препарата (БПВП) в сочетании с традиционными синтетическими БПВП при лечении ревматоидного артрита: систематический обзор и метаанализ 34 рандомизированных контролируемых исследований. *Heliyon* 2023 , 9 , e21691. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
27. Jiang, F.-Y.; Zhang, Y.-Z.; Tai, Y.-H.; Chou, C.-Y.; Hsieh, Y.-C.; Chang, Y.-C.; Huang, H.-C.; Li, Z.-Q.; Hsieh, Y.-C.; Chen, I.-J.; и др. Селективный к поражению альбумин-CTLA4Ig как безопасное и эффективное лечение коллаген-индуцированного артрита. *Inflamm. Regen.* 2023 , 43 , 13. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]