



Роль В-лимфоцитов и плазматических клеток в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника

Хлынова О. В.¹, Косарева П. В.², Фадеев Д. С.³, Сивакова Л. В.^{1,2}, Самоделкин Е. И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

² ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», (ул. Букирева, 15, г. Пермь, 614990 Россия)

³ ГБУЗ ПК «КБ Свердловского района», (ул. Серпуховская, д. 11а, г. Пермь, 614025 Россия)

Для цитирования: Хлынова О. В., Косарева П. В., Фадеев Д. С., Сивакова Л. В., Самоделкин Е. И. Роль В-лимфоцитов и плазматических клеток в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 39–46. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-39-46

✉ Для переписки:

Косарева

Полина

Владимировна

perg-bagira

@yandex.ru

Хлынова Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, член корреспондент РАН, проректор по научной деятельности, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии

Косарева Полина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности

Фадеев Данил Сергеевич, врач

Сивакова Людмила Владимировна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии

Самоделкин Евгений Иванович, д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической физиологии

Резюме

Цель: Изучить литературу относительно роли В-лимфоцитов и плазматических клеток в патогенезе болезни Крона (БК) и язвенного Колита (ЯК).

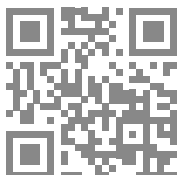
Материалы и методы: Проанализировано 86 литературных источников из баз данных Scopus, Web of Science, Google scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе в Google. Результаты. БК и ЯК являются серьезной проблемой здравоохранения в связи с широкой распространенностью, объективными трудностями лечения, обусловленных сложностью патогенеза и продолжающимся поиском эффективных лекарственных препаратов. На сегодняшний день наиболее успешными методами патогенетической терапии считается терапия антицитокинами и использование лекарственных средств, направленных на подавление Т-клеточного ответа.

Заключение. Показано, что при использовании существующих методов лечения у части пациентов они не эффективны. Изучение В-лимфоцитов и плазматических клеток собственной пластинки слизистой оболочки кишки как возможной терапевтической мишени при лечении ЯК и БК является актуальным.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, В-лимфоциты, плазматические клетки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: AWZPAZ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-39-46>

The role of B-lymphocytes and plasma cells in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases

O. V. Khlynova¹, P. V. Kosareva², D. S. Fadeev³, L. V. Sivakova^{1,2}, E. I. Samodelkin¹¹ Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk Str., Perm, 614990, Russia)² Perm State University, (15 Bukhireva Str., Perm, 614990, Russia)³ Clinical hospital of the Sverdlovsk region, (11a Serpukhovskaya Str., Perm, 614025, Russia)

For citation: Khlynova O. V., Kosareva P. V., Fadeev D. S., Sivakova L. V., Samodelkin E. I. The role of B-lymphocytes and plasma cells in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 39–46. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-39-46

✉ *Corresponding author:*

Polina V. Kosareva
perm-bagira
@yandex.ru

Olga V. Khlynova, D. Sc. Med., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, vice-rector for scientific activity, Head of Department of Hospital Therapy and Cardiology; *ORCID: 0000-0003-4860-0112*

Polina V. Kosareva, D. Sc. Med., Professor of the Department of Inorganic Chemistry, Chemical Technology and Technosphere Safety; *ORCID: 0000-0002-0853-925X*

Danil S. Fadeev, doctor of Clinical hospital of Sverdlovsk region, Perm

Ludmila V. Sivakova, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology

Evgeny I. Samodelkin, D. Sc. Med., Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology; *ORCID: 0000-0002-0976-8863*

Summary

Objective: To study the literature on role of B-lymphocytes and plasma cells in the pathogenesis of Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).

Materials and methods: We analyzed 86 literature sources from the Scopus, Web of Science, Google scholar, PubMed databases, as well as those that are freely available on Google. Results. CD and UC are a serious public health problem due to their wide prevalence, objective difficulties in treatment due to the complexity of pathogenesis and the ongoing search for effective drugs. To date, the most successful methods of pathogenetic therapy are anticytokines and the use of drugs aimed at suppressing the T-cell response.

Conclusion. It is shown that when using existing methods of treatment in some patients, they are not effective. The study of B-lymphocytes and plasma cells of the lamina propria of the intestinal mucosa as a possible therapeutic target in the treatment of UC and CD is relevant.

Keywords: inflammatory bowel disease, B-lymphocytes, plasma cells

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) являются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире [1, 2]. К объективным доказательствам этого можно отнести широкую распространенность, особенно среди взрослого населения, объективные трудности лечения, обусловленных сложностью патогенеза и продолжающимся поиском эффективных лекарственных препаратов [3, 4]. Случаи заболевания ЯК регистрируется по всему миру с лидирующими показателями заболеваемости среди населения Северной Америки, Северной Европы и Австралии; при этом в регионах с высокой заболеваемостью ЯК отмечается, как правило, и высокая заболеваемость БК [5], вероятно, вследствие общности отдельных моментов патогенеза этих заболеваний.

Несмотря на пристальное внимание исследователей в течение нескольких последних десятилетий, в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) на сегодняшний день остается немало «белых пятен». [5]. Исходя из имеющихся данных, наиболее успешными методами патогенетической терапии считается терапия антицитокинами и использование лекарственных средств, направленных на подавление Т-клеточного ответа [6]. В этих направлениях и ведется наиболее активная работа. Общеизвестной является возможность использования ингибирования противовоспалительного цитокина TNFα как наиболее безопасного метода таргетной терапии, при этом эффективность подобной терапии регистрируется лишь у 24–50%

больных [7]. Предлагаются также методы использования антител не только против TNF- α , но и антител против других провоспалительных цитокинов, так или иначе участвующих в патогенезе ВЗК [8]. Так, к направлениям антицитокиновой (или, так называемой «цитокин-таргетной») терапии БК и ЯК можно отнести использование агентов, направленных на подавление TGF β (как основного фиброзирующего фактора при хроническом воспалении), в связи с этим предлагалось использовать рекомбинантный IL-10 для уменьшения профибротических эффектов TGF β , но этот метод не дал ожидаемого результата в клинике [6].

В последние годы большое значение при ВЗК приобретает изучение механизмов и регуляции миграции клеток врожденного (моноцитов, дендритных клеток) и приобретенного иммунитета (например, разных субпопуляций регуляторных Т-клеток) и способствующих их миграции хемокинов, а также поиску соответствующих путей терапии ВЗК [7]. Известно, что активированные лимфоциты проникают в Lamina propria посредством взаимодействия интегринов клеточной поверхности с лигандами на эндотелиальных клетках; блок $\alpha 4\beta 7$ субъединицы лимфоцитов, селективно связывающейся с молекулами адгезии MAdCAM-1 стенки венул подслизистого слоя кишечника, т.е.

использование кишечного-селективных иммуносуперсоров, например, ведолизумаба, является современным методом таргетной терапии ВЗК. И, тем не менее, хотя считается, что ведолизумаб специфичен для кишечника и действует, главным образом, путем блокирования входа эффекторных Т-клеток в кишечную собственную пластинку слизистой оболочки (Lamina propria, LP), не более 50% пациентов с ВЗК достигают ремиссии при его использовании, и точные клеточные мишени, которые определяют его противовоспалительное действие, остаются неопределенными до настоящего времени [9].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что поиск оптимальных терапевтических мишеней для лечения ВЗК все еще продолжается, а более полное понимание иммунопатогенеза имеет первостепенное значение для дальнейшего расширения списка эффективных методов лечения пациентов с ВЗК [10].

Цель исследования: на основании имеющихся литературных данных в российских и международных публикационных базах данных представить роль В-лимфоцитов и плазматических клеток в патогенезе ВЗК с целью поиска новых терапевтических мишеней для лечения болезни Крона и язвенного колита.

Методы исследования

Проанализировано 86 литературных источников из баз данных Scopus, Web of Science, Google scholar, PubMed, а также находящихся в свободном доступе

в Google. При обработке литературных данных использованы рекомендации PRISMA. В настоящий обзор включены 50 источников.

Результаты

Предпосылки изучения возможной роли В-лимфоцитов в патогенезе ВЗК

Известно, что активированные лимфоциты проникают в Lamina propria посредством взаимодействия интегринов клеточной поверхности с лигандами на эндотелиальных клетках. Блок $\alpha 4\beta 7$ субъединицы лимфоцитов, селективно связывающейся с молекулами адгезии MAdCAM-1 стенки венул подслизистого слоя кишечника, т.е. использование кишечного-селективных иммуносуперсоров, например, ведолизумаба (гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые специфически связываются с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и селективно блокируют взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрина с молекулой клеточной адгезии слизистой оболочки адресином-1 – MAdCAM-1, но не с молекулой клеточной адгезии сосудов-1 – VAdCAM-1), является современным методом таргетной терапии ВЗК. Поскольку MAdCAM-1 экспрессируется, помимо лимфоидной ткани, на эндотелии венул кишечника, и, согласно существующим представлениям, играет ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов, во многом ответственных за развитие хронического воспалительного процесса при ЯК и БК [11, 12, 13]. Хотя считается, что ведолизумаб специфичен для кишечника и действует, главным образом, путем блокирования входа эффекторных Т-клеток в кишечную LP, тем не менее, не более 50% пациентов

с ВЗК достигают ремиссии при его использовании, и точные клеточные мишени, которые определяют его противовоспалительное действие, остаются неопределенными до настоящего времени [9]. По видимому, это может быть отчасти объяснено тем, что интегрин $\alpha 4\beta 7$ экспрессируется не только Т-, но и В-лимфоцитами для миграции в кишечник, как в физиологических условиях, так и при воспалительных состояниях, причем, преимущественно В-клетками; и именно они, находясь в собственной пластинке (LP, lamina propria) кишки, секретируют антитела, поддерживающие воспаление; учитывая это, возможно, В-лимфоциты могут представлять собой недооцененные мишени антиинтегриновой терапии [9].

На сегодняшний день доказано, что Т-лимфоциты экспрессируют преимущественно $\alpha 4\beta 1$, а В-лимфоциты – $\alpha 4\beta 7$, и экспрессия поверхностного интегрин $\alpha 4\beta 7$, по-видимому, не изменяется во время воспаления; более того, у мышей с дефицитом интегрин $\alpha 4\beta 7$ IL-10 развивается тяжелый летальный колит, который связан с дефицитом В-лимфоцитов в толстой кишке и содержанием IgA / M в фекалиях; при этом проникновение CD4+ Т-лимфоцитов в стенку кишки не меняется [9]. Блокада MAdCAM-1 усугубляет колит

у IL-10-дефицитных мышей в связи с истощением В-лимфоцитов толстой кишки и ASC, дефицитом фекального содержания IgA и генерацией дисбиотической микробиоты (учитывая взаимосвязь между SIgA и микробиомом) [9], что опровергает, опять же, тезис о том, что лекарственные средства, направленные на блокировку MAdCAM1, в настоящее время оцениваются как перспективные лекарственные средства при лечении ВЗК [10].

В литературе встречаются сообщения о случаях впервые возникшего ЯК после лечения ритуксимабом (антитела против CD20) [14, 10, 15], отсюда не только в эксперименте, но и в клинике появляется предположение, что плазматические клетки (их дефицит, согласно этой гипотезе, обусловлен использованием анти-В-клеточных агентов) могут играть защитную роль, и их истощение вызывает колит, хотя, как отмечают сами авторы, проведенные исследования малочисленны и не могут пока служить доказательной базой [10]. К тому же, ритуксимаб – фармакологический агент, действующий на В-лимфоциты, а не на ПК. К настоящему времени уже высказываются предложения об использовании лекарственных веществ, направленных не против В-лимфоцитов, а против ПК – к примеру, даратумумаба [15]. Описана также попытка лечения ВЗК при помощи антицитокинового агента

Плазматические клетки и иммуноглобулины – роль в патогенезе ВЗК

В последнее время в связи с идентификацией генетических ассоциаций между Fc-рецепторами IgG и восприимчивостью к ВЗК возобновился интерес к определению иммунобиологии В-лимфоцитов при ЯК и БК, в большей степени, при БК [21], хотя лимфоплазмоцитарный воспалительный инфильтрат как типичный патологический признак ВЗК хорошо известен [15].

Плазматические клетки (ПК) играют решающую роль в иммунной функции кишечника, и их дисфункция или аномальная секреция sIgA часто могут сопровождаться заболеваниями кишечника. Как главный игрок в гуморальном иммунитете, антитела играют незаменимую роль в иммунной системе организма, а плазматические клетки, как фабрики антител, вносят важный вклад в гуморальный иммунитет [10].

Известно, что CD11b+ В-клетки являются важными кишечными супрессивными иммунными клетками и основным источником кишечного IgA, который играет незаменимую роль в поддержании гомеостаза кишечника [16]. К настоящему времени установлено, что многочисленные плазматические клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта продуцируют не только иммуноглобулин А (IgA), но и иммуноглобулины IgG и IgM [16]. На сегодняшний день установлено, что для ВЗК характерно избыточное присутствие в слизистой оболочке иммуноглобулина М (IgM) в сочетании со сниженным уровнем IgA в кале [22]. При этом микроокружение в Lamina propria (Toll-подобные рецепторы, сам кишечный эпителий, дендритные клетки собственной пластинки (LP-DC) и нейтрофилы слизистой оболочки) регулирует выживаемость ПК в тонкой кишке; воздействие бактерий индуцирует не только выживание ПК, но

секукинумаба – лекарственного препарата, подавляющего вклад IL17 в патогенез аутоиммунных и воспалительных заболеваний [14].

При встрече с антигеном и последующей активации, определяемой природой антигена, некоторая активация В-клеток происходит с помощью CD4+ Th-клеток [Т-зависимая активация] и без помощи Th-клеток [Т-независимая активация]; впоследствии В-лимфоциты могут не только дифференцироваться в плазматические клетки (ПК), но также и в В-клетки памяти [16], которые сами по себе вносят вклад в патогенез ЯК, поскольку они в большом количестве обнаруживаются в LP при этой патологии [17]. Хотя традиционно считалось, что единственной ролью ПК является секреция антител, но недавние исследования показали, что ПК сами могут ингибировать развитие фолликулярных Th-клеток, то есть эти Т-В-клеточные процессы здесь взаимосвязаны [16, 18].

В последние годы В-лимфоциты являются объектом пристального внимания исследователей в плане разработки новых лекарственных средств для лечения ВЗК. Все больше данных накапливается в пользу того, что В-лимфоциты рекрутируются из крови в кишечник при ВЗК и, участвуя в иммунных реакциях, могут способствовать развитию кишечного воспаления при ВЗК [19, 20].

и образование специфических IgA-секретирующих (IgA+) ПК [16].

В экспериментальных исследованиях установлено, что CD11b+ В-клетки имеют способность в значительном количестве накапливаться в собственной пластинке слизистой кишечника и пейеровых бляшках в мышинных моделях колита, вызванного декстрансульфатом натрия, а также у пациентов с язвенным колитом [23]. Кроме того, было обнаружено, что В-лимфоциты CD11b+ продуцируют более высокие уровни IgA, чем В-лимфоциты CD11b-; CD11b+ В-клетки экспрессируют большое количество рецепторов TGF-β и TGF-β II, а также активируют фосфорилированный сигнальный путь Smad2/3, что, следовательно, способствует переключению класса Ig на IgA, то есть, CD11b+ В-клетки являются важными кишечными супрессорными иммунными клетками и основным источником кишечного IgA, который играет незаменимую роль в поддержании кишечного гомеостаза [23].

Известно, что Т-лимфоциты CD4+, находящиеся также в собственной пластинке слизистой оболочки, продуцируют цитокины, которые активируют В-лимфоциты, и они, превращаясь в ПК, селективно продуцируют иммуноглобулин А (IgA) [24]. Выживаемости В-лимфоцитов также способствует фактор, активирующий В-лимфоциты человека (BAFF), относящийся к семейству TNF; как мембраносвязанный, так и растворимый BAFF индуцируют пролиферацию В-лимфоцитов периферической крови, опосредует выживаемость периферических незрелых В-лимфоцитов; BAFF экспрессируется на Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках; недостаток его может играть роль в патогенезе ВЗК [25].

IgA – это распространенный изотип в сыворотке крови, в которой он обычно присутствует в концентрациях от 1 до 3 мг/мл; в кровотоке IgA обычно находится в виде мономера IgA; димерный IgA является преобладающим антителом в секретах желудочно-кишечного тракта [26]; в этом формате IgA генерируется путем объединения двух молекул мономерного IgA, его продукция опосредуется плазматическими клетками, расположенными в собственной пластинке слизистой оболочки, и, несмотря на то, что он является белком, IgA, присутствующий в секрете просвета, довольно устойчив к протеолизу желудочными и кишечными ферментами [24].

Процесс транспортировки и секреции этого иммуноглобулина ПК, расположенными в собственной пластинке слизистой оболочки, от слизистой оболочки к просвету кишечника, происходит через соединение с рецепторами иммуноглобулинов, которые экспрессируются в базальном слое эпителиальных клеток слизистой оболочки [27]: как только соединение установлено, образованный комплекс подвергается эндоцитозу эпителиальной клеткой и транспортируется в апикальную часть клеточной мембраны, где затем высвобождается в просвете с внеклеточным фрагментом рецептора, образуя секреторный IgA (sIgA) [24].

В просвете эти IgA обладают способностью связываться с антигенами с поверхности слизистой оболочки, предотвращая их проникновение и прилипание к эпителиальному слою слизистой оболочки [28]; образование комплекса антиген-sIgA способствует удержанию патогенных микроорганизмов в слизи и стимулирует ее секрецию, облегчая ферментативную деградацию и элиминацию антигена без необходимости активации воспалительного ответа [24].

У пациентов с ВЗК нарушение барьерной функции кишечного эпителиального слоя приводит к притоку IgA-опсонизированных бактерий; интересно, что присутствие этих иммунных комплексов IgA в собственной пластинке способствует воспалению, индуцированному FcαRI, а недавние открытия показали, что костимуляция FcαRI (FcαRI – трансмембранный рецептор, также известный как CD89, связывает Fc-фрагмент α-цепи IgA I) сильно влияет на продукцию провоспалительных цитокинов некоторыми клетками иммунной системы, такими как фагоциты; FcαRI также экспрессируется в иммунных клетках, таких как эозинофилы и дендритные клетки [24].

Секреторный sIgA в просвете кишки может не только ингибировать адсорбцию бактерий на слизистой оболочке с их последующим удалением, но также активировать путь комплемента C3 [22]; sIgA в просвете кишки проявляет синергетическое антибактериальное действие с комплементом/алексином и лизоцимом; кроме того, sIgA может нейтрализовать вирусы, находящиеся вне восприимчивых клеток, и вирусы, инфицировавшие клетки [16]. Относительно строгой специфичности этих sIgA в отношении конкретных антигенов современные данные противоречивы [29, 16]. Провоспалительные цитокины IFN-γ и TNF-α, секретируемые Th1-клетками кишечника,

подавляют секрецию IgA [30], тогда как IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10, а также другие цитокины, продуцируемые Th2-клетками, могут усилить ответ IgA [16].

В лимфатических тканях желудочно-кишечного тракта много Т- и В-лимфоцитов, но В-лимфоциты составляют большинство [31]; некоторые из активированных В-лимфоцитов начинают пролиферировать и генерировать антитела внутри Пейеровых бляшек или мезентериальных лимфоузлов, которые были идентифицированы как места формирования аффинности и вероятного переключения изотипа с IgM на IgA [16, 32] посредством как Т-зависимых, так и Т-независимых механизмов [15, 33]. Однако дополнительные исследования показали, что переключение изотипа, по крайней мере частично, происходит в Lamina propria под влиянием локальных стимулов [33]; большая часть полностью дифференцированных В-клеток покидает мезентериальные лимфоузлы и Пейеровы бляшки и мигрирует по лимфатическим и грудным протокам в кровь с последующим переходом из кровотока в Lamina propria кишечника под действием хемокинов, и дифференциальная экспрессия рецепторов хемокинов направляет ПК к их конечному месту назначения в зависимости от изотипа Ig [16]. Интегрин α4β7 направляет популяцию В-лимфоцитов, узкоспециализированных для синтеза и секреции больших количеств антител IgA – антитело-секретирующих клеток (АСК IgA) в Lamina propria кишечника [33].

Вместе с тем, на сегодняшний день известно, что количество ПК, продуцирующих антитела, у пациентов с ЯК значительно увеличено по сравнению со здоровым контролем, равно как количество В-лимфоцитов и самих антител, в особенности, IgG, а избыточная продукция IgG инфильтрирующими слизистую оболочку толстой кишки ПК приводит к хроническому воспалению у больных ЯК и БК [34, 35, 36], в том числе – у пациентов с ЯК, перенесших оперативное вмешательство [37], и эта продукция настолько выражена, что высокий уровень IgG4 может быть биомаркером ВЗК [16]. Связь между язвенным колитом и IgG4-ассоциированным холангитом была замечена всего несколько лет назад [34, 38], более ранние упоминания о возможной роли IgG4 в патогенезе ЯК относятся к 2009 г. [39].

С этих позиций может быть объяснена теория «западной» диеты как провоцирующего фактора ВЗК: эта диета может нарушить сбалансированный состав кишечного микробиома [40], что приводит к нарушению иммунных реакций, включая влияние на продукцию, активацию и созревание В-клеток; повышение уровня аутореактивных и провоспалительных антител было подтверждено у людей с ожирением и ВЗК [41] и у мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров; повышенное количество естественных аутореактивных IgM-антител образует иммунный комплекс с ингибиторами апоптоза макрофагов, что способствует выработке IgG, а повышенная продукция аутоантител способствует возникновению ВЗК [16, 42, 43].

В настоящее время есть опубликованные данные о том, что при ЯК IgG4-положительные клетки в слизистой оболочке толстой кишки встречаются

чаще, чем при БК, что позволяет использовать этот показатель для дифференциальной диагностики ЯК и БК [44]. Мнение других авторов, напротив, состоит в том, что повышенные уровни IgG4 в сыворотке присущи пациентам с БК, у которых они могут зависеть от активности заболевания, локализации воспалительного процесса и ряда других факторов [45].

Помимо IgG4, ПК при ВЗК продуцируют IgG1 и IgG3, которые являются мощными активаторами комплемента, что свидетельствует о том, что IgG может способствовать воспалению кишечника посредством различных механизмов, которые остаются в значительной степени неизученными [15].

Кроме того, ПК могут генерировать антитела против лекарств (тн. ADA) [46, 47, 48], которые нейтрализуют лекарственный препарат и препятствуют проявлению его активности, ПК синтезируют к биологическим агентам различные виды антител: нейтрализующих и связывающих, формируя лекарственную устойчивость [49]. ADA действуют, образуя иммунные комплексы, которые изменяют фармакокинетический профиль и могут приводить к перекрестной реактивности, потере эффективности и гиперчувствительности, что, как полагают, по крайней мере в некоторой степени, объясняет неэффективность терапии или снижение скорости ответа при лечении ВЗК [10].

В целом, в современной литературе относительно роли В-лимфоцитов, ПК и продуцируемых ими, прежде всего, секреторных, иммуноглобулинов существует два полярно противоположных мнения.

Обсуждение

Таким образом, анализ современной литературы показывает, что при использовании современных методов лечения часть пациентов либо не отвечает, либо теряет ответ на терапию. Кроме того, такие широко используемые препараты, как ведолизумаб и устекинумаб, как правило, менее эффективны у пациентов, у которых неэффективна анти-TNF-терапия, что, в конечном итоге, усугубляет ситуацию.

Вместе с тем, возросший интерес к изучению роли в патогенезе ВЗК В-лимфоцитов в последние годы привел к пониманию того, что активация

С одной стороны, как мы видим, утверждается, что дефицит В-лимфоцитов (усугубляемый медикаментозной блокадой $\alpha 4\beta 7$, либо непосредственно блокадой CD20) приводит к дефициту секреторных антител и развитию колита, поскольку как в норме, так и при патологии В-лимфоциты (ПК, продуцируемые ими антитела, прежде всего, sIgA) играют защитную роль. С другой стороны, существуют убедительные данные относительно того, что количество В-лимфоцитов (и ПК) возрастает в Lamina propria кишечной стенки при ВЗК. Рассматривается вопрос об аномальной секреции антител и связанных с ней явлениях, о развитии лекарственной устойчивости, обусловленной антителами. И, какова бы не была защитная, протективная роль IgA и IgM, все же, избыточная продукция IgG инфилтрирующими слизистую оболочку толстой кишки ПК приводит к хроническому воспалению у больных ВЗК. Немаловажной (и требующей дальнейшего изучения) также является взаимосвязь Т- и В-лимфоцитарных реакций в LP.

Кроме того, в настоящее время существует мнение о том, что спустя 6 месяцев от начала заболевания БК начинает протекать по другому пути воспаления, происходит переключение с T1 на T2 пути, и ведолизумаб и большая часть иммуносупрессивных препаратов становится неэффективной [50]. И, кроме того, особенности В-клеточного ответа в этом направлении пока совсем не изучены. И по этой причине изучению роли В-лимфоцитов в развитии воспаления при ЯК и БК сейчас уделяется особое внимание.

В-лимфоцитов в LP при ВЗК играет скорее негативную, нежели протективную роль – это касается и продукции плазматическими клетками sIgA в избыточном количестве, которая, теряя в подобных условиях свою защитную роль, приводит к активации воспаления в кишечной стенке, и продукции антилекарственных антител, и избыточной продукции IgG и IgM, что при имеющемся ВЗК также приводит к прогрессированию заболевания. Поэтому дальнейшее изучение роли В-лимфоцитов и плазматических клеток в патогенезе ВЗК представляет несомненную актуальность.

Литература | References

1. Chou J-W., Lai H-C., Chang C-H. et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Inflammatory Bowel Disease: A Hospital-Based Study in Central Taiwan. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Jun 13;2019:4175923. doi: 10.1155/2019/4175923.
2. Pasvol T.J., Horsfall L., Bloom S., Segal A. W., Sabin C., Field N., Rait G. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2020 Jul 19;10(7): e036584. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036584.
3. Osikov M. V., Simonyan E. V., Listik E. V., Bakeeva A. E., Bivalkevich V. A. Inflammatory bowel disease: choosing of the optimal experimental model. *Modern problems of science and education.* 2017; (3) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26524&ysclid=lb4wqditj1291559416> Access 05.01.2023.
4. Osikov M. V., Simonyan E. V., Listik E. V., Bakeeva A. E., Bivalkevich V. A. Воспалительные заболевания кишечника: выбор оптимальной экспериментальной модели. *Современные проблемы науки и образования.* – 2017; – № 3: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26524&ysclid=lb4wqditj1291559416>
5. Gorelov A. V., Kanner E. V. Inflammatory bowel diseases in children: peculiarities of the disease course and therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2018;(2):140–145. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2018–2–140–145.

- Горелов А. В., Каннер Е. В. Воспалительные заболевания кишечника у детей: особенности течения и терапии. *Медицинский совет*. 2018; 2: 140–145.
5. Glavnov P. V., Lebedeva N. N., Kashchenko V. A., Varzin S. A. Ulcer colitis and crohn's disease. current state of a problem of an etiology, early diagnostics and treatment (review of literature). *Vestniks of Saint Petersburg University*. 2015; 11(4): 48–72. (in Russ.)
 Главнов П. В., Лебедева Н. Н., Кащенко В. А., Варзин С. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестник СПбГУ*. 2015; 11(4): 48–72.
 6. Porter R.J., Kalla R., Ho G. T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *FI000Res*. 2020 Apr 24;9: F1000 Faculty Rev-294. doi: 10.12688/f1000research.20805.1.
 7. Vakhitov T. Ya., Kudryavtsev I. V., Sall T. S., Lazareva N. M., Kononova S. V., Khavkin A. I., Sitkin S. I. T-helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 2). *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021; 16(1): 41–51. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2021-1-41-51.
 Вахитов Т. Я., Кудрявцев И. В., Салль Т. С. и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 2). *Вопросы практической педиатрии*. 2021; 16(1): 41–51.
 8. Jodeleit H., Winkelmann P., Caesar J. et al. Head-to-head study of oxelumab and adalimumab in a mouse model of ulcerative colitis based on NOD/Scid IL2R γ null mice reconstituted with human peripheral blood mononuclear cells. *Dis Model Mech*. 2021 Jan 1;14(1): dmm046995. doi: 10.1242/dmm.046995.
 9. Tyler C. J., Guzman M., Lundborg L. R. et al. Antibody secreting cells are critically dependent on integrin α 4 β 7/MAdCAM-1 for intestinal recruitment and control of the microbiota during chronic colitis. *Mucosal Immunol*. 2022 Jan;15(1):109–119. doi: 10.1038/s41385-021-00445-z.
 10. Chaudhary C. L., Gurung P., Jang S. et al. Synthesis, activity and mechanism of alkoxy-, carbamato-, sulfonamido-, thioureido-, and ureido-derivatives of 2,4,5-trimethylpyridin-3-ol against inflammatory bowel disease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2020 Dec;35(1):1–20. doi: 10.1080/14756366.2019.
 11. Register of medicines of Russia RLS Encyclopedia of medicines. (in Russ.) Available at: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/vedolizumab-3616?ysclid=lb511b80y7934578827> Access: 01.05.2023.
 Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/vedolizumab-3616?ysclid=lb511b80y7934578827>
 12. Ailamazyan A. N. The role of signaling molecules in pathogenesis of gastrointestinal tract diseases: optimization of diagnostics and target therapy. *Molecular medicine*. 2013;(5): 3–7. (in Russ.)
 Айламазян А. Н. Роль сигнальных молекул в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта: оптимизация диагностики и таргетной терапии. *Молекулярная медицина*. 2013; 5: 3–7.
 13. Roosenboom B., van Lochem E. G., Meijer J. et al. Development of Mucosal PNA $^{+}$ and MAdCAM-1 $^{+}$ Venules during Disease Course in Ulcerative Colitis. *Cells*. 2020 Apr 6;9(4):891. doi: 10.3390/cells9040891.
 14. Ahluwalia B., Moraes L., Magnusson M. K., Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol*. 2018 Apr;53(4):379–389. doi: 10.1080/00365521.2018.1447597.
 15. Castro-Dopico T., Colombel J.F., Mehandru S. Targeting B cells for inflammatory bowel disease treatment: back to the future. *Curr Opin Pharmacol*. 2020 Dec;55:90–98. doi: 10.1016/j.coph.2020.10.002.
 16. Wang, X., Hao, G., Wang, B., et al. Function and dysfunction of plasma cells in intestine. *Cell Biosci*. 2019 Mar 13;9:26. doi: 10.1186/s13578-019-0288-9.
 17. Junhui Z., Guixiu S. Lymphocyte infiltration and key differentially expressed genes in the ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 28;99(35): e21997. doi: 10.1097/MD.00000000000021997.
 18. Sun X., Huang Y., Zhang Y.L., Qiao D., Dai Y. C. Research advances of vasoactive intestinal peptide in the pathogenesis of ulcerative colitis by regulating interleukin-10 expression in regulatory B cells. *World J Gastroenterol*. 2020 Dec 28;26(48):7593–7602. doi: 10.3748/wjg.v26.i48.7593.
 19. Pararasa C., Zhang N., Tull T. J. et al. Reduced CD27-IgD- B Cells in Blood and Raised CD27-IgD- B Cells in Gut-Associated Lymphoid Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2019 Mar 5;10:361. doi: 10.3389/fimmu.2019.00361.
 20. Letizia M., Kaufmann U., Wang Y-H. et al. Store-Operated Calcium Entry Controls Innate and Adaptive Immune Cell Function in Inflammatory Bowel Disease. *EMBO Mol Med*. 2022 Sep 7;14(9): e15687. doi: 10.15252/emmm.202215687.
 21. Rabe H., Malmquist M., Barkman C. et al. Distinct patterns of naive, activated and memory T and B cells in blood of patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 2019 Jul;197(1):111–129. doi: 10.1111/cei.13294.
 22. Preisker S, Brethack A. K., Bokemeyer A. et al. Crohn's Disease Patients in Remission Display an Enhanced Intestinal IgM $^{+}$ B Cell Count in Concert with a Strong Activation of the Intestinal Complement System. *Cells*. 2019 Jan 21;8(1):78. doi: 10.3390/cells8010078.
 23. Fu Y., Wang Z., Yu B. et al. Intestinal CD11b $^{+}$ B Cells Ameliorate Colitis by Secreting Immunoglobulin A. *Front Immunol*. 2021 Nov 3;12:697725. doi: 10.3389/fimmu.2021.697725.
 24. Degasperi G. R. Mucosal Immunology in the Inflammatory Bowel Diseases, Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *IntechOpen*. 2020. doi: 10.5772/intechopen.90037.
 25. Kumric M., Zivkovic P. M., Kurir T. T. et al. Role of B-Cell Activating Factor (BAFF) in Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 27;12(1):45. doi: 10.3390/diagnostics12010045.
 26. Breedveld A., van Egmond M. IgA and Fc α RI: Pathological Roles and Therapeutic Opportunities. *Front Immunol*. 2019 Mar 22;10:553. doi: 10.3389/fimmu.2019.00553.
 27. Wei H., Wang J-Y. Role of Polymeric Immunoglobulin Receptor in IgA and IgM Transcytosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 25;22(5):2284. doi: 10.3390/ijms22052284.
 28. Hansen, I.S., Baeten, D.L.P., den Dunnen, J. The inflammatory function of human Ig A. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Mar;76(6):1041–1055. doi: 10.1007/s00018-018-2976-8.
 29. Fransen F., Zagato E., Mazzini E., et al. BALB/c and C57BL/6 mice differ in polyreactive IgA abundance, which impacts the generation of antigen-specific IgA and

- microbiota diversity. *Immunity*. 2015 Sep 15;43(3):527–40. doi: 10.1016/j.immuni.2015.08.011.
30. López-García L., Castro-Manrreza M.E. TNF- α and IFN- γ Participate in Improving the Immunoregulatory Capacity of Mesenchymal Stem/Stromal Cells: Importance of Cell–Cell Contact and Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 2;22(17):9531. doi: 10.3390/ijms22179531.
 31. Baumgart D.C. Crohn's disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach. Second Edition. Berlin, Germany: Springer, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-33703-6.
 32. Komban, R.J., Strömberg, A., Biram, A. et al. Activated Peyer's patch B cells sample antigen directly from M cells in the subepithelial dome. *Nat Commun*. 2019 Jun 3;10(1):2423. doi: 10.1038/s41467-019-10144-w.
 33. Keppler S.J., Goess M.C. Heinze J.M. The Wanderings of Gut-Derived IgA Plasma Cells: Impact on Systemic Immune Responses. *Front Immunol*. 2021 Apr 15;12:670290. doi: 10.3389/fimmu.2021.670290.
 34. Cupi M.L., Sarra M., Marafini I. et al. Plasma Cells in the Mucosa of Patients with Inflammatory Bowel Disease Produce Granzyme B and Possess Cytotoxic Activities. *J Immunol*. 2014 Jun 15;192(12):6083–91. doi: 10.4049/jimmunol.1302238.
 35. Karlsen T.H., Folseraas T., Thorburn D., Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1298–1323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022.
 36. Manganis C.D., Chapman R.W., Culver E.L. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol*. 2020 Jun 21;26(23):3126–3144. doi: 10.3748/wjg.v26.i23.3126.
 37. Seril D.N., Shen B. Diagnosis and Management of IgG4-associated Pouchitis. *Practical Gastroenterology*. 2014;(9):67–79.
 38. Olpin J.D., Sjoberg B.P., Stilwill S.E. et al. Beyond the Bowel: Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Radiographics*. 2017 Jul-Aug;37(4):1135–1160. doi: 10.1148/rg.2017160121.
 39. Arato A., Savilahti E. IgG3 and IgG4 cells are increased in active ulcerative colitis. *Digestion*. 1990;47(1):35–41. doi: 10.1159/000200474.
 40. Zinöcker M.K., Lindseth I.A. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients*. 2018 Mar 17;10(3):365. doi: 10.3390/nu10030365.
 41. Singh S., Dulai P.S., Zarrinpar A. et al. Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;14(2):110–121. doi: 10.1038/nrgastro.2016.181.
 42. Park S., Kang Y., Koh H., Kim S. Increasing incidence of inflammatory bowel disease in children and adolescents: significance of environmental factors. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Sep;63(9):337–344. doi: 10.3345/cep.2019.00500.
 43. Jodeleit H., Milchram L., Soldo R. et al. Autoantibodies as diagnostic markers and potential drivers of inflammation in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2020 Feb 12;15(2):e0228615. doi: 10.1371/journal.pone.0228615.
 44. Stepanov Y., Tarasova T., Stoikevych M. et al. The study of tissue IgG4 in the mucous membrane of the colon in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2021; 55(4): 246–251. doi: 10.22141/2308-2097.55.4.2021.247916.
 45. Song D.J., Jun S., Min Hu C. et al. Association of Serum Immunoglobulins Levels With Specific Disease Phenotypes of Crohn's Disease: A Multicenter Analysis in China. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 28;8:621337. doi: 10.3389/fmed.2021.621337.
 46. Markmann C., Bhoj V.G. On the road to eliminating long-lived plasma cells—"are we there yet?". *Immunol Rev*. 2021 Sep;303(1):154–167. doi: 10.1111/imr.13015.
 47. Restellini S., Afif W. Update on TDM (Therapeutic Drug Monitoring) with Ustekinumab, Vedolizumab and Tofacitinib in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2021 Mar 17;10(6):1242. doi: 10.3390/jcm10061242.
 48. Abrahama B., Glassner K. Positioning biologics and small molecules in the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2021 Jul 1;37(4):344–350. doi: 10.1097/MOG.0000000000000738.
 49. Sandborn W.J., Rebutck R., Wang Y. et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3):578–590.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2021.02.025.
 50. Bamias G., Cominelli F. Exploring the Early Phase of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;19(12):2469–2480. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.023.