

## Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе ревматических заболеваний

В.С. Овчинников<sup>1</sup>, П.В. Севастьянов<sup>1</sup>, О.С. Боева<sup>2</sup>, М.А. Королев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6

<sup>2</sup> НИИ клинической и фундаментальной иммунологии

630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, корп. 201

### Резюме

Цель исследования – систематизировать современные данные о роли врожденных лимфоидных клеток (ИЛС) в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, системный склероз и системная красная волчанка. **Материал и методы.** Проведен систематический обзор литературы из баз данных PubMed, Scopus и eLIBRARY.RU. Использовались ключевые слова: «врожденные лимфоидные клетки», «ИЛС», «ревматоидный артрит», «псориатический артрит», «спондилоартрит», «системный склероз», «системная красная волчанка». В обзоре представлена актуальная информация о роли различных субпопуляций ИЛС в патогенезе ревматических заболеваний, поддержании активности хронического воспаления в суставах и других органах-мишенях, участии ИЛС в регуляции патологического ремоделирования костной и хрящевой ткани, об их фенотипической и функциональной пластичности. Обсуждены перспективы терапевтического воздействия на ИЛС при помощи ингибиторов провоспалительных цитокинов и янус-киназы. **Заключение.** ИЛС играют важную роль в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатический артрит, аксиальный спондилоартрит, системный склероз, системная красная волчанка. ИЛС регулируют воспаление и иммунный ответ, влияя на разрушение суставной ткани и остеокластогенез, при определенных условиях могут адаптироваться к изменениям микросреды, что открывает возможности для разработки таргетных терапевтических подходов. Применение препаратов, воздействующих на ИЛС, таких как ингибиторы сигнального пути JAK-STAT и антагонисты IL-17, показало обнадеживающие результаты, что делает перспективным разработку методов воздействия на данную субпопуляцию иммунных клеток. Однако необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов действия ИЛС и совершенствования терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** врожденные лимфоидные клетки, ревматоидный артрит, псориатический артрит, спондилоартрит, системный склероз, системная красная волчанка.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (тема FWNR-2025-0015).

**Автор для переписки.** Овчинников В.С., e-mail: ovch.v.s@mail.ru

**Для цитирования.** Овчинников В.С., Севастьянов П.В., Боева О.С., Королев М.А. Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе ревматических заболеваний. *Сиб. науч. мед. ж.* 2026;46(2):21–31. doi: 10.18699/SSMJ20260203

## The role of innate lymphoid cells in the pathogenesis of rheumatic diseases

V.S. Ovchinnikov<sup>1</sup>, P.V. Sevastyanov<sup>1</sup>, O.S. Boeva<sup>2</sup>, M.A. Korolev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics of SB RAS

630060, Novosibirsk, Arbusova st., 6

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical and Fundamental Immunology  
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya st., 14, block 201

## Abstract

The aim of the study is to systematize current data on the role of innate lymphoid cells (ILC) in the pathogenesis of rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, systemic sclerosis, and systemic lupus erythematosus. **Material and methods.** A systematic review of the literature was conducted using data from PubMed, Scopus, and eLIBRARY.RU databases. The following keywords were used: «innate lymphoid cells», «ILC», «rheumatoid arthritis», «psoriatic arthritis», «spondyloarthritis», «systemic sclerosis», «systemic lupus erythematosus». This review presents up-to-date information on the role of various ILC subpopulations in the pathogenesis of rheumatic diseases, the maintenance of chronic inflammation in joints and other target organs, the involvement of ILC in the regulation of pathological remodeling of bone and cartilage tissue, as well as the phenotypic and functional plasticity of ILC. The perspectives of therapeutic modulation of ILC using inhibitors of pro-inflammatory cytokines and Janus kinases (JAK inhibitors) are discussed. **Conclusions.** ILC play a crucial role in the pathogenesis of rheumatological diseases such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, systemic sclerosis, and systemic lupus erythematosus. ILC regulate inflammation and the immune response, affecting joint tissue destruction and osteoclastogenesis. Under certain conditions, ILC can adapt to changes in the microenvironment, offering opportunities for the development of targeted therapeutic approaches. The use of drugs targeting ILC, such as JAK-STAT and IL-17 inhibitors, has shown encouraging results, making it a promising avenue for therapeutic interventions aimed at this immune cell subpopulation. However, further research is needed to deepen the understanding of ILC mechanisms and refine therapeutic strategies.

**Key words:** innate lymphoid cells, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The work was carried out within the framework of the state task of the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Project FWNR-2025-0015).

**Correspondence author.** Ovchinnikov V.S., e-mail: ovch.v.s@mail.ru

**Citation.** Ovchinnikov V.S., Sevastyanov P.V., Boeva O.S., Korolev M.A. The role of innate lymphoid cells in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2026;46(2):21–31. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20260203

## Введение

Врожденные лимфоидные клетки (ILC) представляют собой группу клеток, родственных по происхождению Т-лимфоцитам, но не обладающих линейно-специфическими антигенами. Ключевые молекулы и маркеры, которые часто ассоциируются с различными подтипами ILC, включают NKp44, CD127, CD117 (общие для всех групп), CRTH2 для ILC2, ROR $\gamma$ t и IL-7R $\alpha$  для ILC3. В настоящее время принято выделять три основные группы ILC – ILC1, ILC2 и ILC3, дополнительно описаны лимфоидные клетки-индукторы (LTi) и регуляторные ILC (ILCreg) [1, 2].

ILC1 характеризуются экспрессией транскрипционного фактора T-bet и продукцией IFN- $\gamma$ , принимают участие в иммунном ответе против внутриклеточных патогенов, усиливают воспалительные процессы за счет активации макрофагов и стимуляции выработки провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-12 [3–5]. ILC2 экспрессируют факторы GATA-3 и ROR $\alpha$ , синте-

зируют цитокины IL-4, IL-5, IL-13 и амфирегулин. Они играют важную роль в восстановлении тканей, способствуют активации регуляторных Т-клеток и тормозят активность воспалительных макрофагов, ограничивая развитие воспаления [2, 5–7]. ILC3 участвуют в продукции IL-17A, IL-17F, IL-22 и GM-CSF, экспрессируют транскрипционный фактор ROR $\gamma$ t, активируют фибробластоподобные синовиоциты, стимулируют остеокластогенез, способствуют усилению воспаления и деградации суставной ткани при ревматоидном артрите [5, 8, 9].

Каждая из перечисленных популяций обладает выраженной пластичностью. Под влиянием факторов микросреды (цитокины, хемокины и другие сигнальные молекулы, взаимодействия между клетками и внеклеточным матриксом) они способны изменять свой фенотип и функциональную направленность, приобретая черты других подтипов ILC, тем самым усиливая или, наоборот, ослабляя воспалительную реакцию [10].

В последнее время все больше литературных данных указывает на участие ИЛС в патогенезе различных воспалительных заболеваний, в том числе ревматических. Цель исследования – систематизировать современные данные о роли ИЛС в патогенезе ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА), аксиальный спондилоартрит (акс-СПА), системный склероз (ССД) и системная красная волчанка (СКВ).

## Материал и методы

Проведен систематический обзор литературы из баз данных PubMed, Scopus и eLIBRARY.RU, опубликованной в период с 2010 по 2025 г. Использовались ключевые слова: «врожденные лимфоидные клетки», «ИЛС», «ревматоидный артрит», «псориатический артрит», «спондилоартрит», «системный склероз», «системная красная волчанка». Включены работы, анализирующие изменения в составе и активности субпопуляций ИЛС при ревматических заболеваниях, а также клинические исследования, оценивающие эффективность и безопасность таргетного воздействия на различные субпопуляции ИЛС. Исключены исследования, изучающие ИЛС при неревматических заболеваниях. Всего проанализировано 47 источников литературы.

## Врожденные лимфоидные клетки при РА

РА – хроническое воспалительное заболевание аутоиммунной природы, поражающее синовиальные оболочки суставов. Заболевание характеризуется прогрессирующей деструкцией суставов, которая приводит к ранней инвалидизации пациентов при отсутствии адекватного лечения. Долгое время ключевым фактором в развитии РА считались врожденные и приобретенные нарушения в адаптивном иммунитете – дисбаланс Т-клеток CD4+, повышенная активность В-лимфоцитов и образование аутоантител, включая ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированным белкам [11]. Благодаря современным исследованиям все больше внимания уделяется роли ИЛС в патогенезе РА. Клетки реагируют на сигналы стресса, продуцируют широкий спектр цитокинов и отличаются высокой пластичностью, что позволяет им быстро адаптироваться к изменениям микро-среды (состав цитокинов, хемокинов, сигнальных молекул, а также характер их взаимодействия с внеклеточным матриксом) и активно участвовать как в запуске, так и в поддержании воспаления [9, 10, 12].

## Участие ИЛС в патогенезе РА

Комплексное исследование образцов периферической крови, синовиальной жидкости и суставных тканей у пациентов с РА и на экспериментальных моделях РА выявило выраженные изменения в составе и активности субпопуляций ИЛС на разных этапах заболевания. Показано, что у пациентов с активным РА в периферической крови численность ИЛС1 и ИЛС3 увеличивается, в то время как уровень ИЛС2 снижается. Количество клеток ИЛС1 показало прямую корреляцию с индексом активности заболевания DAS28, т. е. его повышение клеток ассоциируется с увеличением воспалительной активности и тяжестью клинического течения заболевания. Уровень ИЛС2 продемонстрировал обратную зависимость от активности болезни: возрастание числа этих клеток связано с уменьшением выраженности воспаления и снижением активности заболевания. Эти данные указывают на возможную роль ИЛС1 в усилении воспаления при РА, в то время как ИЛС2 могут иметь регулирующее или противовоспалительное влияние [5, 7, 13].

Похожие результаты представлены Т. Wang et al., показавшими, что по мере роста активности РА в периферической крови увеличивается число Th17-клеток, ИЛС3 и ИЛС1, уровень провоспалительных медиаторов IL-17A, IL-22 и IFN- $\gamma$ , а количество Treg-клеток и ИЛС2, напротив, снижается [2]. А. Takaki-Kuwahara et al. описали накопление ИЛС3 CCR6+ в воспаленной синовиальной оболочке, эти клетки секретируют IL-17 и IL-22, усиливая местное воспаление и способствуя разрушению суставной ткани [8]. На модели коллаген-индуцированного артрита у мышей показано, что увеличение количества ИЛС2 сопровождается ослаблением воспалительного ответа и снижением степени костной деструкции. Стимуляция этих клеток цитокинами IL-25 и IL-33 оказалась эффективной в подавлении клинических проявлений артрита [6].

По данным F. Yang et al., увеличение количества ИЛС1 совпадает с более выраженным воспалением в суставах у пациентов с РА (пропорция ИЛС1 положительно коррелировала с активностью заболевания и воспаления). При снижении числа ИЛС2 наблюдалось ухудшение состояния больного, свидетельствующее о снижении регуляторных функций иммунной системы и неспособности контролировать воспаление, что связано с потерей их противовоспалительного эффекта, обусловленного продукцией цитокинов, таких как IL-4 и IL-5 [13].

### Пластичность ILC и стадийность воспаления

ILC обладают клеточной пластичностью, т. е. способны менять фенотип в зависимости от влияния микросреды [4]. Например, под действием IL-12 ILC3 могут трансформироваться в ILC1, что усиливает выработку IFN- $\gamma$  и усугубляет воспаление [12, 14]. C. de Pasquale et al. описывают изменения фенотипа ILC в зависимости от стадии воспаления, уровня цитокинов (IL-12, IL-23 и IL-33) и ростовых факторов в тканях, а также их взаимодействия с другими клетками [3]. Такая пластичность наблюдается в слизистых оболочках, а также в воспаленных суставах при аутоиммунных заболеваниях, таких как остеоартрит и болезнь Крона. Взаимодействие ILC с другими клетками, такими как дендритные клетки и Т-лимфоциты, позволяет модулировать воспалительный процесс и обеспечивать поддержание гомеостаза в тканях. Пластичность ILC рассматривается как основа для новых противовоспалительных стратегий, в качестве потенциальных мишеней предложены цитокины (IL-10, IL-12, IL-23), а также молекулы, участвующие в миграции и активации этих клеток [3]. Также известно, что препараты, подавляющие JAK-STAT-сигнальный путь (например, тофацитиниб), снижают продукцию IFN- $\gamma$  и одновременно модифициру-

ют активность ILC1, ослабляя их участие в воспалении [14].

### Взаимодействие с другими иммунными клетками

ILC не действуют изолированно – они формируют тесные связи с другими участниками иммунного ответа. Так, ILC3 стимулируют фибробластоподобные синовиоциты с помощью IL-22 и GM-CSF, что приводит к усиленной продукции хемокинов и притоку моноцитов и нейтрофилов в очаг воспаления [3, 8, 9]. ILC2 ограничивают воспаление: они активируют Treg-клетки и уменьшают активность макрофагов. В исследовании Y. Omata и соавт. показано, что при росте уровня ILC2 снижается продукция IL-1 $\beta$  и уменьшается клеточная инфильтрация воспаленной ткани [6]. Именно регулирующая функция ILC2 делает их потенциальной мишенью для терапии, направленной на балансировку иммунного ответа [1].

### Перспективы терапии

Понимание роли ILC в патогенезе РА позволяет начать поиск новых подходов в терапии РА. Подавление провоспалительных функций ILC1 и ILC3, наряду с активацией противовоспалительных ILC2, может стать перспективной стратегией контроля РА. Применение ингибиторов JAK-STAT, таких как тофацитиниб, показало свою эффективность в регуляции активности ILC и

*Основные функции субпопуляций ILC при ревматоидном артрите [2, 6, 7, 13, 14]*

*Key functions of ILC subpopulations in rheumatoid arthritis [2, 6, 7, 13, 14]*

Параметр	ILC1	ILC2	ILC3
Транскрипционные факторы	T-bet	GATA-3, ROR $\alpha$	ROR $\gamma$ t
Основные продуцируемые цитокины	IFN- $\gamma$	IL-4, IL-5, IL-13	IL-17A, IL-22
Функциональная аналогия	Th1-клетки	Th2-клетки	Th17-клетки
Роль в патогенезе РА	Усиление воспаления, активация макрофагов и секреции провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ )	Снижение воспаления, поддержка Treg, подавление активности макрофагов (через IL-4/IL-13)	Поддержание хронического воспаления, стимулирование остеокластогенеза и разрушение тканей (через IL-17, IL-22)
Пластичность	Возможность дифференцировки из ILC3	Ограниченная пластичность; возможен переход в ILC1 при воспалении	Способность превращаться в ILC1 под действием провоспалительных стимулов
Ассоциация с активностью заболевания	Повышение при высокой активности заболевания	Повышение при снижении активности заболевания, обратная корреляция с DAS28	Повышение в активной фазе заболевания, вовлеченность в суставную деструкцию
Терапевтический потенциал	Потенциальная мишень для терапии JAK-ингибиторами (например, тофацитинибом)	Потенциальный противовоспалительный агент, перспективен для индукции ремиссии	Цель для иммуносупрессивной терапии для блокирования IL-17 / IL-22

уменьшении воспалительных процессов [14]. В доклинических исследованиях активация ILC2 с помощью IL-25 и IL-33 способствовала угнетению воспаления, а также уменьшению разрушения суставных тканей [6, 15]. Полученные данные подтверждают, что терапевтическое воздействие на ILC является перспективным направлением для разработки индивидуализированных методов лечения РА, направленных на ключевые иммунные механизмы этого заболевания. Сводная информация по функциям различных субпопуляций ILC при РА представлена в таблице.

Таким образом, современные данные подтверждают роль дисбаланса субпопуляций ILC в патогенезе РА. Также важную роль играет пластичность ILC, позволяющая им трансформироваться под влиянием цитокинового микроокружения. Перспективным направлением терапии представляется таргетная модуляция субпопуляций ILC, включая подавление ILC1 (JAK-ингибиторы) и активацию ILC2 (IL-25/IL-33), что открывает новые возможности для персонализированного лечения РА.

### **Участие ILC в патогенезе ПсА**

ПсА представляет собой хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов, обычно ассоциированное с псориазом. Отсутствие контроля за болезнью часто приводит к выраженной деструкции хрящевой и костной ткани, формированию энтезисов, синдесмофитов и сакроилиита. Современные исследования акцентируют внимание на важности врожденного иммунного ответа, в том числе ILC, в патогенезе ПсА [15, 16].

### **Воспалительный потенциал ILC при ПсА**

ILC, в особенности их подтип ILC3, могут играть значимую роль в регуляции воспалительных процессов. Эти клетки продуцируют цитокины, такие как IL-17, IL-22 и GM-CSF, которые критически важны для развития воспаления как в суставах, так и в коже [16, 17]. В работах М.-А. Boutet et al. [17], М.Г. Raimondo et al. [18] подчеркивается значение оси IL-23/IL-17 в патогенезе ПсА. Под воздействием сигналов от окружающих тканей ILC3 активируют кератиноциты, что способствует усилению воспаления и стимуляции клеточной пролиферации. Как установили Е.Ф.А. Leijten и соавт. [15], содержание активированных ILC3 в синовиальной жидкости у пациентов с ПсА значительно превышает такое у здоровых людей, что напрямую связано с уровнем воспаления. Сразу несколько групп исследователей подтвердили важность пути IL-23/IL-17 как для кожных, так и для суставных прояв-

лений заболевания [17, 19, 20]. ILC3 участвуют в активации остеокластов, что способствует эрозии костной ткани и формированию остеопороза – типичных проявлений тяжелого ПсА [18, 21].

### **Взаимодействие с другими клетками иммунной системы**

ILC осуществляют взаимодействие с Th17, макрофагами и нейтрофилами, что значительно способствует активации воспалительных процессов. В рамках одного из исследований, проведенных В. Polese et al., выявлено, что ILC3 способны усиливать выработку IL-17 и TNF-α в результате контакта с Th17-клетками, что в свою очередь способствует усилению воспаления [16]. ILC3 в синовиальной жидкости взаимодействуют с макрофагами, стимулируя их провоспалительную активность и тем самым усугубляя суставное воспаление [22]. Роль ILC3 в активации остеокластов и ремоделировании костной ткани подтверждена несколькими исследованиями [21, 23].

### **Клиническая значимость**

ILC участвуют в развитии таких клинических проявлений ПсА, как дактилит, энтезит, эрозивные изменения суставов и остеопороз. Продукция IL-17A клетками ILC3 в синовиальной жидкости коррелирует с интенсивностью воспаления и прогрессированием деструктивных изменений [24]. А. Soare et al. продемонстрировали, что ILC3 играют важную роль в ремоделировании костной ткани как в суставах, так и в околосуставных структурах [21]; так, активированные ILC3 в синовиальной жидкости имеют повышенную экспрессию рецепторов, участвующих в регуляции остеокластогенеза, таких как RANK, и способны непосредственно стимулировать дифференцировку остеокластов. Это указывает на роль ILC3 в образовании костных эрозий и в процессах ремоделирования в периартикулярной области. Авторы также отмечают, что экспансия ILC3 в воспаленную ткань коррелирует с тяжестью костных поражений, указывая на их патофизиологическую значимость в развитии структурных изменений при ПсА.

### **Терапевтические перспективы: мишени среди ILC и их медиаторов**

С учетом патогенетической роли ILC в ПсА они становятся перспективной мишенью для иммунотерапии. Наиболее изученной является блокада IL-17 – ключевого цитокина, продуцируемого ILC3. Ингибитор IL-17A (секукенумаб) доказал свою эффективность в снижении воспаления и улучшении клинической картины как в коже, так и в суставах [19, 25–27]. Блокада IL-23,

регулирующего экспрессию IL-17, также проявила клиническую эффективность. Исследование A. Kavanaugh et al. [26] продемонстрировало, что применение устекинумаба, моноклонального антитела против общей для IL-12 и IL-23 субъединицы p40, приводит к выраженному снижению активности заболевания у пациентов с ПсА. В более масштабных исследованиях показано, что ингибирование IL-23 замедляет рентгенологически визуализируемое прогрессирование поражения суставов и уменьшает выраженность кожных проявлений псориаза [23]. Эти результаты подтверждают важность IL-23 в активации как Th17-клеток, так и ILC3, что оказывает влияние на весь воспалительный каскад.

Таргетирование GM-CSF представляет собой еще одно перспективное направление терапии ПсА. GM-CSF усиливает воспаление через активацию миелоидных клеток, включая макрофаги и нейтрофилы, а также способствует активации остеокластов. В исследовании M.H. Al-Mossawi et al. [22] выявлено, что лимфоцитов, продуцирующих GM-CSF, особенно много в воспалительных участках суставов при спондилоартритах, включая ПсА. Их активность коррелировала с выраженностью воспалительного процесса. Доклинические исследования D.E.A. Greven et al. [28] показали, что блокада GM-CSF приводит к снижению продукции воспалительных цитокинов и уменьшению инфильтрации тканей.

Сказанное выше позволяет заключить, что ILC, особенно ILC3, участвуют в развитии ПсА через продукцию IL-17, IL-22 и GM-CSF, формируя устойчивую воспалительную среду, способствуя активации других иммунных клеток и деструкции суставной и костной ткани. Современные таргетные препараты, направленные на блокаду этих медиаторов, уже демонстрируют высокую эффективность и формируют перспективы персонализированной терапии ПсА.

### **Роль ILC в патогенезе аксСпА**

АксСпА представляет собой хроническое воспалительное заболевание, которое поражает осевые суставы, включая крестцово-подвздошные сочленения и позвоночник. Прогрессирующее воспаление приводит к ограничению подвижности, снижению качества жизни и анкилозу. Одним из главных патогенетических механизмов является энтезит – воспаление в местах прикрепления сухожилий и связок к кости, что приводит к нарушениям костной архитектуры и образованию новых костных структур (синдесмофитов). В последнее время особое внимание уделяется клеткам врожденного иммунитета, в частности, ILC3, которые играют важную роль в развитии

и поддержании воспалительного процесса при аксСпА [29–33]. Продуцируемые ILC3 IL-17 и IL-22 активируют эпителиальные и иммунные клетки, усиливая продукцию медиаторов воспаления и способствуя хронизации иммунного ответа. IL-23 выступает как основной фактор активации ILC3, что делает данную цитокиновую ось критически важной в патогенезе заболевания [29, 30].

У пациентов с активной формой аксСпА отмечено значительное увеличение количества ILC3 в синовиальной жидкости, костном мозге и структурах энтезиса, таких как межпозвоночные связки и костные участки, которые участвуют в воспалении. Эти клетки мигрируют из кишечника, играя роль в развитии воспаления в периферических тканях, включая суставы и энтезисы [31, 34, 35].

### ***Механизмы активации ILC3 в энтезах***

Энтезиты являются важным морфологическим проявлением аксСпА. Механические нагрузки и микроповреждения в области энтезиса способствуют активации клеток врожденного иммунитета. ILC3, локализованные в энтезисе, реагируют на воспалительные стимулы, в том числе на IL-23, продуцируемый резидентными клетками, и участвуют в поддержании воспаления [30, 31]. Кроме того, ILC3 способны мигрировать из кишечника в пораженные суставы, что подтверждает существование оси «кишечник–сустав» в патогенезе аксСпА. Данные о перемещении ILC3 из кишечной лимфоидной ткани в воспаленные участки опорно-двигательного аппарата подчеркивают системный характер заболевания [34, 35]. Несмотря на то что молекулярные механизмы миграции все еще изучаются, их вклад в воспаление является очевидным.

### ***Влияние кишечного дисбиоза на активацию ILC3***

Нарушения состава и функции кишечной микробиоты могут инициировать и поддерживать хроническое воспаление при аксСпА. При дисбиозе снижается устойчивость эпителиального барьера кишечника, что ведет к транслокации микробных антигенов и активации компонентов врожденного иммунного ответа, в том числе ILC3. F. Ciccia et al. показали, что у пациентов с аксСпА наблюдается повышенная экспрессия маркеров активации ILC3 как в кишечной, так и в суставной ткани, при этом эти клетки синтезируют IL-17 и IL-22, что способствует поддержанию воспаления [31]. G. Cozzi et al. также указывают, что микробные антигены, проникающие через нарушенный эпителий, активируют резидентные моноциты и эпителиальные клетки, тем самым

стимулируя продукцию IL-23 – ключевого цитокина, индуцирующего пролиферацию и активацию ILC3 [36].

В совокупности эти процессы создают условия для миграции ILC3 из кишечника в системный кровоток и их последующего накопления в энтезисе, где они усиливают местное воспаление. Данный патофизиологический механизм «кишечно-суставной оси» подтверждается как гистологическими находками, так и результатами анализа клеточного состава воспаленных тканей пациентов с аксСпА. ILC3, активированные в кишечнике, усиливают воспалительный ответ в энтезисе и других структурах. Этот эффект реализуется через взаимодействие с моноцитами и эпителиальными клетками, стимулирующими продукцию IL-23, поддерживая активацию ILC3. Такие данные открывают перспективы для модификации микробиоты и метаболических путей в качестве элемента терапии [30, 36].

#### **Терапевтические стратегии воздействия на ILC3**

Участие ILC3 в патогенезе аксСпА делает их важной мишенью для разработки новых терапевтических подходов, к наиболее изученным относится применение моноклональных антител, блокирующих активность IL-17A (например, секукинумаб) и IL-23/IL-12 (например, устекинумаб). Оба препарата демонстрируют убедительные результаты в снижении активности воспаления, уменьшении болевого синдрома и торможении процессов анкилозирования, особенно у пациентов с ранними формами заболевания. Терапевтические эффекты, реализуемые через ILC3, включают снижение воспаления, уменьшение болевого синдрома и замедление процессов анкилозирования. Блокировка IL-17 помогает уменьшить воспаление и боль, а также предотвращает развитие костных деформаций у пациентов с ранними стадиями аксСпА [32, 33, 37]. Перспективным направлением является комбинированная терапия с использованием ингибиторов путей JAK/STAT и антагонистов простагландинов типа E2, которые воздействуют на внутриклеточные сигнальные каскады и снижают экспрессию провоспалительных генов [32].

Таким образом, ILC3 играют важную роль в патогенезе аксСпА, особенно в контексте повреждения энтезиального органа, воспаления суставов и вовлечения кишечной микрофлоры. Их активность, индуцируемая IL-23, а также миграция из кишечника подчеркивают системный характер заболевания. Понимание механизмов активации и регуляции ILC3 открывает новые возможности для разработки терапевтических

стратегий, направленных на улучшение исходов лечения пациентов с аксСпА.

#### **Роль ИЛС при ССД**

ССД, или прогрессирующий системный склероз, – стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями и прогрессирующей генерализованной васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются своеобразные аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования с избыточным отложением коллагена и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса в тканях. Клинически заболевание проявляется феноменом Рейно, артралгиями, плотным отеком кожи, трофическими расстройствами, а в более тяжелых случаях – легочным фиброзом, гипертоническим почечным кризом и легочной артериальной гипертензией. В патогенезе ССД участвуют иммунные нарушения, включая активацию интерферон- $\alpha$ -связанного ответа и медиаторов фиброза, таких как TGF- $\beta$  [1], а также ИЛС. В работе T. Wohlfahrt et al. продемонстрировано увеличение числа ILC2 в коже и периферической крови больных ССД по сравнению со здоровыми донорами, выявлена корреляция между количеством ILC2 и степенью кожного фиброза по шкале Роднана, а также увеличение числа ILC2 у пациентов с интерстициальным поражением легких [38, 39].

Дальнейшие исследования, в том числе работа F. Roan et al., указали на увеличение в крови пациентов с ССД субпопуляций ILC1 CD4+ и ILC3 NKp44+, а также на снижение уровня IL-6R $\alpha$ -экспрессирующих ILC1 CD4+, что может свидетельствовать о гиперактивации этих клеток [39]. Обнаружено, что в коже пациентов преобладают ILC2 с низким уровнем KLRG1, активируемые TGF- $\beta$  и характеризующиеся сниженной продукцией IL-10. Дефицит IL-10 ослабляет противифибротическую регуляцию и способствует активации дермальных фибробластов, что, в свою очередь, усиливает коллагенообразование [40].

Межклеточные взаимодействия ILC2 и фибробластов представляют значительный интерес с точки зрения фибротических процессов. В модели на мышцах продемонстрировано, что TGF- $\beta$  необходим для дифференцировки и развития ILC2, что указывает на возможную двунаправленную регуляторную связь между фибробластами и ILC2 [41].

В целом, несмотря на ограниченность данных, растущее количество исследований свидетельствует о возможной патогенетической роли ИЛС, особенно ILC2, при ССД, что делает эти клетки потенциальной мишенью для иммуно-

дулирующей терапии. Например, подавление активации или дифференцировки ILC2 может стать перспективным терапевтическим подходом, особенно при выраженном кожном или легочном фиброзе.

### Роль врожденных лимфоидных клеток при СКВ

СКВ представляет собой хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся нарушением иммунной толерантности, активацией плазматоцитидных дендритных клеток, продукцией IFN I типа и формированием иммунных комплексов, которые откладываются в тканях, вызывая воспаление и повреждение органов [42]. Исследование С. Guo et al. выявило повышение количества ILC1 и снижение числа ILC2 и ILC3 в периферической крови пациентов с активной СКВ. Доля ILC1 коррелировала с индексом активности заболевания по шкале SLEDAI, а назначение глюкокортикоидов и цитостатиков нормализовало распределение субпопуляций [42]. Работа Y. Jiang et al. подтвердила увеличение численности ILC1, но указала на рост популяции ILC3 у пациентов с активной формой заболевания. Повышенное количество ILC3 положительно коррелировало с титрами антител к ДНК и проявлениями волчаночного артрита [43].

Исследование S.L.M. Blokland et al. показало, что у пациентов с СКВ и синдромом Шегрена увеличена экспрессия рецептора Fas на ILC2 и ILC3 периферической крови, особенно при наличии интерфероновой сигнатуры, что может свидетельствовать об их дисрегуляции в условиях хронического воспаления [44]. Наконец, данные M. Hou et al. подтвердили рост субпопуляций ILC1 и соотношения ILC1/ILC3 в крови пациентов с высокой активностью СКВ, что подчеркивает возможную роль этих клеток в генерации воспаления и продукции аутоантител [45]. Имеющиеся противоречия в результатах исследований ILC при СКВ, вероятно, обусловлены гетерогенностью заболевания и различиями в методах идентификации ILC. Выявленный дисбаланс между ILC1, ILC2 и ILC3 представляет интерес с точки зрения возможного прогностического и терапевтического значения. Необходимы дальнейшие исследования для оценки функциональной активности этих клеток в органах-мишенях и разработки возможных иммуномодулирующих стратегий.

Таким образом, роль ILC в патогенезе СКВ подтверждается увеличением представленности субпопуляций ILC1 и ILC3, а также снижением числа ILC2 у пациентов с активной формой заболевания. Это свидетельствует о возможном уча-

стии ILC в воспалении и продукции аутоантител. Особое внимание следует уделить дерегуляции ILC2 и ILC3 при хроническом воспалении, что может быть связано с ухудшением состояния пациентов. Дальнейшие исследования необходимы для разработки иммуномодулирующих терапий, направленных на коррекцию дисбаланса этих клеток.

Несмотря на значительный прогресс в изучении ILC, достигнутый в последние годы, имеющиеся исследования имеют существенные ограничения. Главным из них является недостаточное количество данных о состоянии этой популяции клеток в органах-мишенях ревматических заболеваний, поскольку относительное содержание и функциональная активность ILC в периферической крови и очаге воспаления могут значительно различаться. Дальнейшие исследования, посвященные анализу функций различных субпопуляций ILC в воспаленных тканях, должны существенно улучшить понимание роли ILC в патогенезе ревматических заболеваний. Перспективным является также расширение исследований, посвященных влиянию различных противоревматических препаратов на состояние этих клеток.

### Заключение

Современные исследования подтверждают ключевую роль дисбаланса субпопуляций ILC в патогенезе различных ревматических заболеваний, включая РА, ПсА, аксСпА, ССД и СКВ. Понимание механизмов активации и регуляции ILC открывает новые возможности для создания персонализированных методов лечения, направленных на коррекцию дисбаланса иммунных клеток.

### Список литературы / References

1. Clottu A.S., Humbel M., Fluder N., Karampetsou M.P., Comte D. Innate lymphoid cells in autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2022;12:789788. doi: 10.3389/fimmu.2021.789788
2. Wang T., Rui J., Shan W., Xue F., Feng D., Dong L., Mao J., Shu Y., Mao C., Wang X. Imbalance of Th17, Treg, and helper innate lymphoid cell in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2022;41:3837–3849. doi: 10.1007/s10067-022-06315-8
3. de Pasquale C., Campana S., Bonaccorsi I., Carrega P., Ferlazzo G. Innate lymphoid cells in chronic inflammation, cancer and targeting with biologicals. *Mol. Aspects Med.* 2021;80:100963. doi: 10.1016/j.mam.2021.100963
4. Wu X. Innate lymphocytes in inflammatory arthritis. *Front. Immunol.* 2020;11:565275. doi: 10.3389/fimmu.2020.565275

5. Боева О.С., Козлов В.А., Сизиков А.Э., Корулев М.А., Чумасова О.А., Омелченко В.О., Курочкина Ю.Д., Пашкина Е.А. Сравнение фенотипических свойств врожденных лимфоидных клеток на разных стадиях ревматоидного артрита. *Мед. иммунол.* 2023;25(5):1085–1090. doi: 10.15789/1563-0625-COP-2786
6. Boeva O.S., Kozlov V.A., Sizikov A.E., Korolev M.A., Chumasova O.A., Omelchenko V.O., Kurochkina Yu.D., Pashkina E.A. Comparison of phenotypic properties of innate lymphoid cells at various stages of rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2023;25(5):1085–1090. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-COP-2786
7. Omata Y., Frech M., Primbs T., Lucas S., Andreev D., Scholtyssek C., Sarter K., Kindermann M., Yeremenko N., Baeten D.L., Andreas N., Kamradt T., Bozec A., Ramming A., Krönke G., Wirtz S., Schett G., Zaiss M.M. Group 2 innate lymphoid cells attenuate inflammatory arthritis and protect from bone destruction in mice. *Cell Rep.* 2018;24(1):169–180. doi: 10.1016/j.celrep.2018.06.005
8. Боева О.С., Беришвили М.Т., Сизиков А.Э., Пашкина Е.А. Фенотипические особенности врожденных лимфоидных клеток при ревматоидном артрите. *Рос. иммунол. ж.* 2022;25(4):393–398. doi: 10.46235/1028-7221-1184-PFO
9. Boeva O.S., Berishvili M.T., Sizikov A.E., Pashkina E.A. Phenotypic features of innate lymphoid cells in rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2022;25(4):393–398. [In Russian]. doi: 10.46235/1028-7221-1184-PFO
10. Takaki-Kuwahara A., Arinobu Y., Miyawaki K., Yamada H., Tsuzuki H., Irino K., Ayano M., Kimoto Y., Mitoma H., Akahoshi M., Tsukamoto H., Horiuchi T., Niino H., Akashi K. CCR6+ Group 3 innate lymphoid cells accumulate in inflamed joints in rheumatoid arthritis and produce Th17 cytokines. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:198. doi: 10.1186/s13075-019-1984-x
11. Rodríguez-Carrio J., Hähnlein J.S., Ramwadhoebe T.H., Semmelink J.F., Choi I.Y., van Lienen K.P., Maas M., Gerlag D.M., Tak P.P., Geijtenbeek T.B.H., van Baarsen L.G.M. Brief report: Altered innate lymphoid cell subsets in human lymph node biopsy specimens obtained during the at-risk and earliest phases of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):70–76. doi: 10.1002/art.39811
12. Saferding V., Blüml S. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 2019;102:102382. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102382
13. Абдушукурова К.Р., Шоимова О.Р. Иммунопатогенетические основы ревматоидного артрита: обзор литературы. *Евраз. ж. мед. и ест. наук.* 2024;4(4):58–70. doi: 10.5281/zenodo.10939619
14. Abdushukurova K.R., Shoimova O.R. Foundations of immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: Review of literature. *Evraziyskiy zhurnal meditsinskikh i estestvennykh nauk = Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences.* 2024;4(4):58–70. [In Russian]. doi: 10.5281/zenodo.10939619
15. Shikhagaie M.M., Germar K., Bal S.M., Romero R.X., Spits H. Innate lymphoid cells in autoimmunity: emerging regulators in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017;13:164–173. doi: 10.1038/nrrheum.2016.218
16. Yang F., Luo X., Zhu W., Li J., Zheng Z., Zhu P. Dysregulation of innate lymphoid cells in patients with active rheumatoid arthritis and mice with collagen-induced arthritis. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:1915068. doi: 10.1155/2021/1915068
17. Lo Pizzo M., la Barbera L., Rizzo C., Mohammadnezhad L., Camarda F., Ciccio F., Guggino G. JAK-STAT inhibition modifies the ILC1 immune response in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2024;42:593–600. doi: 10.55563/clinexprheumatol/hhcnmt
18. Leijten E.F.A., van Kempen T.S., Boes M., Michels-van Amelsfort J.M.R., Hijnen D., Hartgring S.A.Y., van Roon J.A.G., Wenink M.H., Radstake T.R.D.J. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2673–2678. doi: 10.1002/art.39261
19. Polese B., Zhang H., Thurairajah B., King I.L. Innate lymphocytes in psoriasis. *Front. Immunol.* 2020;11:242. doi: 10.3389/fimmu.2020.00242
20. Boutet M.-A., Nerviani A., Gallo Afflitto G., Pitzalis C. Role of the IL-23/IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: the clinical importance of its divergence in skin and joints. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:530. doi: 10.3390/ijms19020530
21. Raimondo M.G., Rauber S., Lubner M., Rius Rigau A., Weber S., Anchang C.G., Agarwal R., Soare A., Sticherling M., Rech J., Kleyer A., Distler J., Schett G., Ramming A. Type 3 innate lymphoid cells are key drivers of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5570
22. Bugaut H., Aractingi S. Major role of the IL17/23 axis in psoriasis supports the development of new targeted therapies. *Front. Immunol.* 2021;12:621956. doi: 10.3389/fimmu.2021.621956
23. Azuaga A.B., Ramírez J., Cañete J.D. Psoriatic arthritis: Pathogenesis and targeted therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:4901. doi: 10.3390/ijms24054901
24. Soare A., Weber S., Maul L., Rauber S., Gheorghiu A.M., Houssni I., Kleyer A., Lubner M., Rech J., Schett G., Distler J., Ramming A. Innate lymphoid cells correlate with disease activity and bone remodelling in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;76:890–899. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7177
25. Al-Mossawi M.H., Chen L., Fang H., Ridley A., de Wit J., Yager N., Hammitzsch A., Pulyakhin

na I., Fairfax B.P., Simone D., Yi Y., Bandyopadhyay S., Doig K., Gundle R., Kendrick B., Powrie F., Knight J.C., Bowness P. Unique transcriptome signatures and GM-CSF expression in lymphocytes from patients with spondyloarthritis. *Nat. Commun.* 2017;8:1510. doi: 10.1038/s41467-017-01771-2

23. Kavanaugh A., Puig L., Gottlieb A.B., Ritchlin C., You Y., Li S., Song M., Randazzo B., Rahman P., McInnes I.B. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (Psummit-1/Psummit-2). *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(11):1984–1988. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209068

24. Leijten E.F.A., van Kempen T.S., Boes M., Michels-van Amelsfort J.M.R., Hijnen D., Hartgring S.A.Y., van Roon J.A.G., Wenink M.H., Radstake T.R.D.J. Brief report: Enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2673–2678. doi: 10.1002/art.39261

25. Savage L.J., Wittmann M., McGonagle D., Helliwell P.S. Ustekinumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2015;2:1–16. doi: 10.1007/s40744-015-0010-2

26. Kavanaugh A., Ritchlin C., Rahman P., Puig L., Gottlieb A.B., Li S., Wang Y., Noonan L., Brodmerkel C., Song M., Mendelsohn A.M., McInnes I.B.; PSUMMIT-1 and 2 Study Groups. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:1000–1006. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204741

27. Langley R.G., Lebwohl M., Krueger G.G., Szapary P.O., Wasfi Y., Chan D., Hsu M.C., You Y., Poulin Y., Korman N., Prinz J.C., Reich K., on behalf of the PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2015;172(5):1371–1383. doi: 10.1111/bjd.13469

28. Greven D.E.A., Cohen E.S., Gerlag D.M., Campbell J., Woods J., Davis N., van Nieuwenhuijze A., Lewis A., Heasmen S., McCourt M., Corkill D., Dodd A., Elvin J., Statache G., Wicks I.P., Anderson I.K., Nash A., Sleeman M.A., Tak P.P. Preclinical characterisation of the GM-CSF receptor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(10):1924–1930. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205234

29. Yeremenko N., Noordenbos T., Blijdorp I., Hreggvidsdottir H., Germar K., Bernink J.H., Spits H., Baeten D. Human type 1 innate lymphoid cells accumu-

late in the inflamed synovium in spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5907

30. Min H.K., Moon J., Lee S.-Y., Lee A.R., Lee C.R., Lee J., Kwok S.-K., Cho M.-L., Park S.-H. Expanded IL-22+ group 3 innate lymphoid cells and role of oxidized LDL-C in the pathogenesis of axial spondyloarthritis with dyslipidaemia. *Immune Netw.* 2021;21(6):e43. doi: 10.4110/in.2021.21.e43

31. Ciccica F., Guggino G., Zeng M., Thomas R., Ranganathan V., Rahman A., Alessandro R., Rizzo A., Saieva L., Macaluso F., Peralta S., Di Liberto D., Dieli F., Cipriani P., Giacomelli R., Baeten D., Haroon N. Proinflammatory CX3CR1+CD59+ tumor necrosis factor-like molecule 1A+ interleukin-23+ monocytes are expanded in patients with ankylosing spondylitis and modulate innate lymphoid cell 3 immune functions. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(12):2003–2013. doi: 10.1002/art.40582

32. Furst D.E., Louie J.S. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21:188. doi: 10.1186/s13075-019-1885-z

33. Wang R., Maksymowych W.P. Targeting the interleukin-23/interleukin-17 inflammatory pathway: successes and failures in the treatment of axial spondyloarthritis. *Front. Immunol.* 2021;12:715510. doi: 10.3389/fimmu.2021.715510

34. Mauro D., Macaluso F., Fasano S., Alessandro R., Ciccica F. ILC3 in axial spondyloarthritis: the gut angle. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2019;21:37. doi: 10.1007/s11926-019-0834-9

35. Liu Y., Shen Y., Ding H., He D., Cheng P., Wu X., Xiang Z., Shen L., Bian Y., Zhu Q. T-bet+ ILC3 in peripheral blood is increased in the ankylosing spondylitis with high disease activity. *Heliyon.* 2025;11:e41678. doi: 10.1016/j.heliyon.2025.e41678

36. Cozzi G., Scagnellato L., Lorenzin M., Savarino E., Zingone F., Ometto F., Favero M., Doria A., Vavricka S.R., Ramonda R. Spondyloarthritis with inflammatory bowel disease: the latest on biologic and targeted therapies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2023;19:657–671. doi: 10.1038/s41584-023-00984-8

37. Pedersen S.J., Maksymowych W.P. Beyond the TNF- $\alpha$  inhibitors: new and emerging targeted therapies for patients with axial spondyloarthritis and their relation to pathophysiology. *Drugs.* 2018;78:1397–1418. doi: 10.1007/s40265-018-0971-x

38. Wohlfahrt T., Usherenko S., Englbrecht M., Dees C., Weber S., Beyer C., Gelse K., Distler O., Schett G., Distler J.H., Ramming A. Type 2 innate lymphoid cell counts are increased in patients with systemic sclerosis and correlate with the extent of fibrosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016;75(3):623–626. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207388

39. Roan F., Stoklasek T.A., Whalen E., Mollitor J.A., Bluestone J.A., Buckner J.H., Ziegler S.F. Correction: CD4+ group 1 innate lymphoid cells (ILC) form a functionally distinct ILC subset that is increased

- in systemic sclerosis. *J. Immunol.* 2016;196(9):3966. doi: 10.4049/jimmunol.1600364
40. Laurent P., Allard B., Manicki P., Jolivel V., Levionnois E., Jeljeli M., Henrot P., Izotte J., Leleu D., Groppi A., Seneschal J., Constans J., Chizzolini C., Richez C., Duffau P., Lazaro E., Forcade E., Schaeffer T., Pradeu T., Batteux F., Blanco P., Contin-Bordes C., Truchetet M.-E. TGF-beta promotes low IL10-producing ILC2 with profibrotic ability involved in skin fibrosis in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2021;80(12):1594–1603. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219748
41. Wang L., Tang J., Yang X., Zanvit P., Cui K., Ku W.L., Jin W., Zhang D., Goldberg N., Cain A., Ni B., Zhao K., Wu Y., Chen W. TGF-beta induces ST2 and programs ILC2 development. *Nat. Commun.* 2020;11:35. doi: 10.1038/s41467-019-13734-w
42. Guo C., Zhou M., Zhao S., Huang Y., Wang S., Fu R., Li M., Zhang T., Gaskin F., Yang N., Fu S.M. Innate lymphoid cell disturbance with increase in ILC1 in systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.* 2019;202:49–58. doi: 10.1016/j.clim.2019.03.008
43. Jiang Y., Zhao Y., Liu Y., Huang Q., Meng W., Xu H., Mo X. Imbalanced innate lymphoid cells are associated with disease activity and arthritis involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch. Rheumatol.* 2020;35(4):521–532. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2020.7440
44. Blokland S.L.M., van den Hoogen L.L., Leijten E.F.A., Hartgring S.A.Y., Fritsch R., Kruize A.A., van Roon J.A.G., Radstake T.R.D.J. Increased expression of Fas on group 2 and 3 innate lymphoid cells is associated with an interferon signature in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(10):1740–1745. doi: 10.1093/rheumatology/kez116
45. Hou M., Liu S. Innate lymphoid cells are increased in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019;37(4):676–679.

#### Сведения об авторах:

**Овчинников Виктор Сергеевич**, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: Ovch.v.s@mail.ru  
**Севастьянов Павел Васильевич**, ORCID: 0009-0000-4240-7878, e-mail: p.sevastianov@alumni.nsu.ru  
**Боева Ольга Сергеевна**, ORCID: 0000-0003-2720-0961, e-mail: starchenkova97@gmail.com  
**Королев Максим Александрович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

#### Information about the authors:

**Viktor S. Ovchinnikov**, ORCID: 0000-0002-3975-0939, e-mail: Ovch.v.s@mail.ru  
**Pavel V. Sevastyanov**, ORCID: 0009-0000-4240-7878, e-mail: p.sevastianov@alumni.nsu.ru  
**Olga S. Bueva**, ORCID: 0000-0003-2720-0961, e-mail: starchenkova97@gmail.com  
**Maksim A. Korolev**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Поступила в редакцию 05.08.2025

После доработки 18.11.2025

Принята к публикации 10.03.2026

Received 05.08.2025

Revision received 18.11.2025

Accepted 10.03.2026