



ДОМ | ОКОЛО | РАЗМЕСТИТЬ | ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ / RSS | КАНАЛЫ

Расширенный поиск

Новые результаты

Комментарий к этой статье

Берберин задерживает начало вызванного коллагеном артрита посредством подавления Т-клеток

Александра А. Вита , Хенд Aljobaily , Дэвид О. Лайонс ,  Nicholas A. Pullen

doi: <https://doi.org/10.1101/736264>

Эта статья является препринтом и не была подтверждена экспертной оценкой [что это значит?].

абстрактный

Полный текст

Информация /
История

метрика


Предварительный
просмотр PDF

АБСТРАКТНЫЙ

Предыдущие данные свидетельствуют о том, что берберин (BBR), клинически значимый алкалоид растительного происхождения, смягчает симптомы клинически выраженного коллаген-индуцированного артрита (ЦРУ) и может играть профилактическую роль в лабораторных условиях исследования. Таким образом, мы использовали модель CIA, чтобы определить, заслуживает ли BBR дальнейшего исследования в качестве профилактического лечения ревматоидного артрита. Мышей лечили либо 1 мг / кг / день BBR, либо контролем носителя (PBS) посредством инъекций IP с 0 по 28 день, оставляли необработанными (контроль CIA) или находились в контрольной группе без артрита. Частота возникновения артрита у мышей BBR составила 40% по сравнению с 90% в ЦРУ и 80% в контроле PBS. Популяции В-клеток и Т-клеток из селезенки и дренирующих лимфатических узлов исследовали у мышей в группах лечения на 14-й день и у оставшихся мышей на 28-й день, когда ожидалось признаки и симптомы артрита. Мыши, обработанные BBR, имели значительно уменьшенные популяции CD4⁺ Т-клеток, CXCR5⁺ T_{fh} клеток, а также увеличение доли T_{reg} на конечных точках 14 и 28 дней, а также снижение CD28⁺ и CD154⁺ CD4⁺ Т-клеток на 14 день. У мышей, получавших BBR, также наблюдалось значительное

уменьшение CD19⁺ В-клеток в LN в день 28. Кроме того, обработка BBR приводила к значительно более низким концентрациям сывороточного IgG2a-специфического (анти-CII) IgG2a против коллагена и анти-CII. Эти результаты указывают на потенциальную роль BBR как профилактической добавки и то, что его эффект может быть опосредован подавлением Т-клеток, что косвенно влияет на активность В-клеток.

I. Введение

Ревматоидный артрит (РА) - это системное аутоиммунное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением и ухудшением состояния суставов. Внесуставные и системные проявления также могут присутствовать в зависимости от тяжести заболевания, а некоторые люди могут испытывать повреждения таких органов, как сердце, легкие, почки и кожа [1].

На сегодняшний день существует ряд хорошо описанных способов лечения клинически очевидного РА. Из доступных в настоящее время методов лечения наиболее эффективными для долгосрочного лечения РА являются традиционные противоревматические лекарственные средства, модифицирующие заболевания (DMARD), и биологические DMARD, также известные как биологические или биологические иммунотерапии. Однако эффективность этих методов лечения при прогрессировании заболевания варьируется среди пациентов [1] и может зависеть от генетических факторов [2 , 3] и продолжительности симптомов до первого лечения [4 - 6]. Например, эти факторы играют роль в том, что почти треть пациентов не реагирует на метотрексат, одну из самых распространенных первых линий защиты от РА [2 , 5]. Такая внутрибольничная изменчивость с точки зрения ответа на лечение может повлиять на способность пациента достичь ремиссии и / или желаемого уровня активности заболевания.

Множественные мета-анализы использовали фармакогенетические исследования, чтобы суммировать эффективность, токсичность и другие побочные реакции обычных DMARD, таких как метотрексат [2 , 7 , 8] и биологические препараты [3], такие как адалимумаб и этанерцепт, могут зависеть от генетики. Эти исследования указывают на полиморфизмы в различных генах, связанных с метаболизмом, транспортом, мишенью и / или механизмом действия конкретного лекарства, в качестве причины того, почему реакция на лекарство варьируется среди пациентов. Кроме того, временные рамки от начала симптомов до начала лечения предоставляют другую переменную, влияющую на реакцию пациента, с небольшим предложенным окном возможности для достижения ремиссии у пациента. Хотя есть некоторые споры относительно точных временных рамок этого окна [4], есть доказательства, что лечение в течение первых 12 недель симптомов может привести к снижению показателей активности заболевания и ремиссии [9 , 10]. Другие исследования указывают на больший интервал для таких результатов, например, 8 месяцев [11], в то время как рекомендации Европейской лиги против ревматизма для лечения раннего артрита указывают на более короткое окно, с идеальным началом лечения, начинающимся в течение 6 недель после появления симптомов [12]. Несмотря на эту изменчивость, общепризнанно, что раннее начало

лечения связано с лучшими исходами заболевания и что момент времени, когда пациент начинает лечение, может влиять на реакцию пациента [13].

Хотя вышеупомянутые факторы влияют на способность пациента достичь ремиссии и / или желаемый уровень активности болезни посредством физиологических механизмов, они также могут влиять на способность и / или готовность пациента соблюдать режим лечения. Предыдущие исследования показателей удержания лекарств показывают, что пациенты прекращают терапию из-за причин токсичности и / или недостаточной эффективности [14 - 16].]. Кроме того, стоимость лечения зависит от начала лечения и соблюдения режима лечения. Недавнее исследование, в котором анализировалась стоимость биологической терапии при РА, показало, что среднегодовая стоимость лечения с помощью биопрепаратов колеблется от минимума около 33 400 долл. США для таких препаратов, как адалимумаб и этанерцепт, до высокого уровня в 44 387 долл. США для других видов лечения, таких как абатацепт [17]. В то время как обычные DMARD (*например*, метотрексат) намного дешевле, чем биопрепараты, вариабельность ответа пациента может потребовать, чтобы пациент обратился за комбинированной терапией метотрексатом с биологическим препаратом или с лечением биологическим препаратом в целом.

Из-за большого экономического и физиологического бремени, которое это заболевание возлагает на пациентов, исследования все в большей степени концентрируются на путях: 1) более точного выявления лиц, которым грозит риск, до появления симптомов и использования этой информации для более точного прогнозирования развития РА, и 2) определить и разработать эффективные профилактические методы лечения РА, направленные на доклиническую фазу заболевания, и тем самым задержать начало клинического РА [6 , 18 - 21].

Доклиническое РА

Доклиническая фаза обычно определяется как стадия заболевания, при которой индивидуум испытывает локальный или системный аутоиммунитет, о чем свидетельствуют серологические нарушения (*например*, высокий уровень СРБ, TNF- и т. Д.) И / или аутоантитела (*например*, анти-антитела). циклический цитруллинированный пептид (АСРА), ревматоидный фактор (RF) и др.) при отсутствии клинического артрита; многие исследователи также считают, что наличие артралгии и утренней скованности без клинического артрита попадает в доклиническую фазу [13 , 20 , 22 , 23].

До начала клинического артрита, инициации и развития аутоиммунных заболеваний в значительной степени зависит от активации аутореактивных Т - клеток - помощников (Т_ч клетки) от их неактивного предшественника, наивных CD4⁺ Т - клеток. После активации CD4⁺ Т-клетки дифференцируются в фенотип эффекторных клеток (*например*, Т_h 1, Т_h 2, Т_h 17 и т. Д.), Каждый из которых имеет свой собственный характерный иммунный ответ. Т-эффекторные клетки способствуют воспалению и аутоиммунитету, координируя и усиливая ответы других иммунных клеток. Помощь Т-клеток через фолликулярные хелперные клетки (Т_{fh}), например, играет критическую роль в формировании зародышевого центра и продукции аутоантител В-клетками [24]. Исследования показали, что

аутоантитела, такие как АСРА и RF, могут присутствовать у индивидуума за десять лет до проявления симптомов артрита [25 , 26], что указывает на то, что взаимодействия T_{fh}-В клеток происходят задолго до клинического артрита. Хотя не у всех людей с измеримыми уровнями аутоантител в сыворотке крови развивается клинический артрит, примерно у 40-60% людей, у которых есть АСРА, развивается RA в течение 2-5 лет [20 , 25 , 27].

В активации T-клеток участвуют антиген-презентирующие клетки (APC), которые представляют наивные CD4⁺ T-клетки двумя ключевыми сигналами - презентацией антигена (сигнал 1) и взаимодействием костимулирующих молекул CD80 / 86 на поверхности APC. и CD28 на поверхности CD4⁺ T-клеток (сигнал 2). Без обоих этих сигналов наивные CD4⁺ T-клетки не могут стать активированными. В связи с зависимостью наивных CD4⁺ T-клеток от обоих этих сигналов, это взаимодействие представляет собой важную цель как для профилактики, так и для лечения аутоиммунных заболеваний [28].

Ориентация людей на доклиническую фазу заболевания с помощью профилактической терапии обеспечит скорейшее начало лечения и может остановить прогрессирование заболевания до значительного повреждения сустава. Большая часть текущих исследований, посвященных изучению потенциальных профилактических методов лечения, в основном сосредоточена на использовании обычных DMARD, таких как гидроксихлорохин (исследование StopRA: NCT № 02603146), и биологических препаратов, таких как абатацепт (исследование APIPPRA: ISRCTN № 46017566) и ритуксимаб [29]. Из-за ранее упомянутой вариативности ответа между пациентами, вызванного этим подходом, а также возможных экономических и физиологических затрат на такие методы лечения, целесообразно изучить другие варианты профилактического лечения, такие как альтернативные методы лечения с более широким спектром, в отличие от обычных DMARDS. или биологические препараты, действующие определенными целевыми путями. Кроме того, поскольку у пациентов в доклинической фазе воспалительная нагрузка намного меньше, чем у пациентов, страдающих клиническим артритом, это дает возможность потенциально использовать более дешевые альтернативные методы лечения, которые имеют меньше побочных реакций.

Берберин

Один потенциальный профилактический кандидат, берберин (BBR), заслуживает дальнейшего изучения, так как он уже доказал свою важность для целого ряда заболеваний благодаря успешным клиническим испытаниям, таким как синдром поликистозных яичников [30 , 31], диабет II типа [32 , 33], синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи [34], псориаз [35] и остеоартрит [36]. Кроме того, текущие клинические испытания оценивают способность BBR помочь пациентам с язвенным колитом (UC) поддерживать ремиссию (NCT № 02962245), предотвращать развитие колоректального рака у пациентов с UC, находящихся в стадии ремиссии (NCT № 02365480), и предотвращать рецидив. колоректальных аденом (NCT № 02226185).

BBR - это растительный изохинолиновый алкалоид, встречающийся в корнях, корневищах и коре стволов растений различных родов, таких как, например, *Berberis* (его тезка), *Mahonia*, *Hydrastis* и *Coptis*. Полная широта ботанических источников, а также разнообразие методов экстракции хорошо описаны в недавнем обзоре [37]. В настоящее время BBR продается в качестве пищевой добавки многочисленными нутрицевтическими компаниями для лечения синдрома поликистозных яичников, диабета II типа, кишечного воспаления и как общее противовоспалительное средство.

Поскольку BBR использовался у людей в течение ряда лет, многое уже известно о его общей токсикологии и общих побочных эффектах. Побочные эффекты, о которых сообщают после перорального приема, считаются легкими (например, диарея, метеоризм, боль в животе, тошнота и запор) и не встречаются у всех пациентов [30 , 32 , 38 , 39]; побочных эффектов на функцию печени и почек не наблюдалось [32 , 33 , 40]. Примечательно, что уменьшение побочных эффектов у пациентов сообщалось после снижения дозы [33]. В настоящее время проводятся дополнительные клинические испытания, чтобы получить более полное представление о механизмах абсорбции (NCT № 03438292), а также о побочных эффектах и безопасности для пациентов с ремиссией UC, которые в настоящее время принимают BBR в качестве лечения (NCT № NCT02365480).

BBR продемонстрировал способность ингибировать выработку различных провоспалительных цитокинов различными иммунными клетками [41 , 42], обладающими сильным противовоспалительным действием. Кроме того, было показано, что успешно и сильно регулируют воспалительные реакции участвуют в клинически очевидных аутоиммунных заболеваниях в естественных условиях, такие как коллаген-индуцированный артрит [43 - 46], диабет типа I диабет [47], UC [48 , 49], и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит [50].

Что касается конкретно РА, BBR был успешным при лечении клинически выраженного коллаген-индуцированного артрита (CIA) *in vivo* (модель РА у грызунов) с помощью ряда предложенных механизмов: таких как (1) апоптоз дендритных клеток [43], (2) интерференция с передачей сигналов MAPK посредством ингибирования p-ERK, p-38 и p-JNK [44], (3) ослабление активности $T_H 17$ посредством индукции кортизатина в кишечнике [46], (4) восстановление баланса между T_{reg} / $T_H 17$ клеток [45], (5) подавление дифференцировки / пролиферации $T_H 17$ посредством ингибирования CD169 и фактора транскрипции ROR γ t и (6) индукция дифференцировки T_{reg} посредством активации арилуглеводородного рецептора (AhR) [51].

В конечном счете, многие из этих механизмов приводят к снижению как анти-CII-аутоантитела, так и продукции воспалительных цитокинов. Однако, несмотря на доказательства того, что BBR улучшает клинически выраженную CIA и может иметь профилактический потенциал *in vitro* [52] и *in vivo* [53] для других аутоиммунных патологий, до настоящего времени нет исследований, связанных с использованием BBR, которые бы изучали его профилактические, до клинической потенциал в модели мыши ЦРУ. Это также оправдано, учитывая, что значительная популяция людей

идентифицирована как подверженная риску развития РА и / или с доклиническим РА (см. Выше). Таким образом, мы изучаем такие эффекты, чтобы определить, заслуживает ли BBR дальнейший исследовательский анализ в качестве профилактического лечения пациентов в доклинической фазе РА.

II. материалы и методы

Общие реагенты

DMSO (VWR, Radnor, PA), изофлуран (VetOne, Boise, Idaho), бычий коллаген типа II в полном адьюванте Фрейнда (Hooke Labs, Lawrence, MA, USA), 1X PBS, гидрохлорид берберина (Sigma Aldrich, St. Louis, MO), буфер для лизиса ACK (Quality Biological, Gaithersburg, MD), RPMI 1640 с добавлением 2 мМ L-глутамин, 1% об. / Об. Пенициллина / стрептомицина, 1 мМ пирувата натрия, 10 мМ HEPES (все от ThermoFisher, Waltham, MA) 0,05 мМ бета-меркаптоэтанол (Bio-Rad, Hercules, CA), 10% эмбриональная бычья сыворотка (VWR / Seradigm, Radnor, PA)

Антитела

Brilliant Violet 421 против мышиного CD4 (клон GK1.5), PE против мышиного CD4 (клон GK1.5), FITC против мышиного CD3e (клон 145-2C11), FITC против мышиного CD19 (клон 1D3 / CD19), APC против мышиного CXCR5 (клон L138D7), Alexa Flour 647 против мышиного FOXP3 (клон MF-14), APC против мышиного IA / IE (клон M5 / 114.15.2), PE против мышиного IA / IE (клон M5 / 114.15.2), PE против мышиного CD80 (клон 16-10A1), APC против мышиного CD80 (клон 16-10A1), APC против мышиного CD86 (клон GL-1), PE против мышиного CD40 (клон 3 / 23), PE против мышиного CD25 (клон 3C7), FITC против мышиного CD25 (клон 3C7), APC против мышиного CD154 (клон MR1), APC против мышиного CD28 (клон 37.51), FITC против мышиного CD28 (клон E18) и рекомендуемые контроли изотипа (все от BioLegend, Сан-Диего, Калифорния).

мышей

Мыши DBA / 1J (в возрасте 6 недель) были приобретены в Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Животных акклиматизировали в питомниках за одну неделю до начала экспериментов. Все процедуры были одобрены Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (протокол № 1801BD-NP-M-21) и выполнены в Университете Северного Колорадо в соответствии с институциональными и международными руководящими принципами. Мышей разделили на четыре группы: контроль (без индукции ЦРУ, без лечения), CIA (положительный контроль), PBS + ДМСО (контроль с носителем, подобранный по объему) и BBR (лечение берберинем, 1 мг / кг в день). Перед началом полного эксперимента, включающего клеточные анализы, было проведено пилотное исследование для определения эффективности модели CIA (n = 3 на группу). Лечение проводилось с помощью внутривенных инъекций 5 раз в неделю с 5 днями и 2 выходными днями.

Индукция и оценка ЦРУ

Эмульсию бычьего коллагена типа II и полного адъюванта Фрейнда (Hooke Labs, Lawrence, MA, USA) вводили в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, мышей анестезировали изофлураном и 0,05 мл инъекций эмульсии доставляли подкожно приблизительно на 1 дюйм дистальнее от основания хвоста, в пространство между вентральной и боковой венами хвоста. Иглу оставляли вставленной на 5-10 секунд после инъекции, чтобы предотвратить любую возможную утечку эмульсии. Эту процедуру повторяли со всеми мышами в группах CIA, CIA + BBR и CIA + PBS и считали днем 0 эксперимента. Для мышей, подвергающихся полному наблюдению в течение дня 28, в день 18 давали повторную инъекцию бычьего коллагена типа II и неполной адъювантной эмульсии Фрейнда. Эмульсию вводили подкожно с той же стороны хвоста, что и, хотя и слегка черепно, по отношению к месту начальной инъекции иммунизации. На 28-й день мышей оценивали на наличие артрита и оценивали по шкале от 0 до 16 следующим образом (согласно рекомендации производителя): 0 = нормальная лапа, 1 = воспаленный и опухший один палец ноги, 2 = более одного пальца ноги, но не вся лапа воспаленная и опухшая ИЛИ умеренная припухлость всей лапы без опухания голеностопного сустава, 3 = целая лапа воспаленная и опухшая (включая опухание голеностопного сустава), 4 = сильно воспаленная и опухшая ИЛИ закрытая лапа; все лапы были оценены на общую возможную оценку 16. 0 = нормальная лапа, 1 = один палец ноги воспаленный и опухший, 2 = более одного пальца ноги, но не вся лапа воспаленная и опухшая ИЛИ легкая припухлость всей лапы без отека голеностопного сустава, 3 = вся лапа воспаленная и опухшая (включая отек голеностопного сустава), 4 = сильно воспаленная и опухшая ИЛИ анкилозированная лапа; все лапы были оценены на общую возможную оценку 16. 0 = нормальная лапа, 1 = один палец ноги воспаленный и опухший, 2 = более одного пальца ноги, но не вся лапа воспаленная и опухшая ИЛИ легкая припухлость всей лапы без отека голеностопного сустава, 3 = вся лапа воспаленная и опухшая (включая отек голеностопного сустава), 4 = сильно воспаленная и опухшая ИЛИ анкилозированная лапа; все лапы были оценены на общую возможную оценку 16.

ELISA

Образцы крови были собраны сразу после эвтаназии мышей на 14 и 28 день, а также сывороточные концентрации общего IgG против коллагена типа II (анти-CII) (каталог # 1012T), анти-CII IgG1 (каталог # 20321T) и анти-CII. CII IgG2a (№ по каталогу 20322T) измеряли с помощью ELISA (Chondrex, Redmond, WA, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, планшеты, предварительно покрытые бычьим коллагеном II, промывали 1X PBS, содержащим 0,05% полисорбат-20, и блокировали (PBS / 0,05% бычий сывороточный альбумин, последний из VWR) в течение 2 часов при комнатной температуре. Блокирующий буфер добавляли при 100 мкл / лунку и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Стандартные разведения и образцы сыворотки (разведенные 1: 1000) добавляли при 100 мкл / лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Планшеты промывали и добавляли раствор вторичного антитела для общего подтипа IgG или специфического IgG при 100 мкл / лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Планшеты промывали и добавляли раствор ТМБ при 100 мкл / лунку

в течение 15 минут при комнатной температуре. Стоп-раствор (2 н. Серная кислота) добавляли при 50 мкл / лунку и измеряли оптические плотности при 450 нм с использованием устройства для считывания микропланшетов.

Проточной цитометрии

Суспензии отдельных клеток были сделаны из селезенки, паховых лимфатических узлов (LNS), и подмышечных лимфоузлов от эвтаназии мышей и окрашивали флуоресцентные антитела, специфические для маркеров клеточной линии дифференцировки: CD4⁺ CD3⁺ Foxp3⁻ Т-хелперы (T_H) клетка, CXCR5⁺ Т фолликулярного Клетки-помощники (T_H), CD4⁺ Foxp3⁺ Т-регуляторные клетки (T_{reg}) и CD19⁺ В-клетки измеряли на 14 и 28 сутки. Селезенку и клетки LN также окрашивали флуоресцентными антителами, специфичными для костимулирующих молекул, участвующих в Активация и дифференцировка Т-клеток и В-клеток: CD40L и CD28 на CD4⁺ CD3⁺ Foxp3⁻ T_H клетки, CD25 на CD4⁺ Foxp3⁺ T_{reg} и МНС класса II, CD40 и CD80 / 86 на CD19⁺ В-клеток были измерены в 14 -й день и 28 -й день.

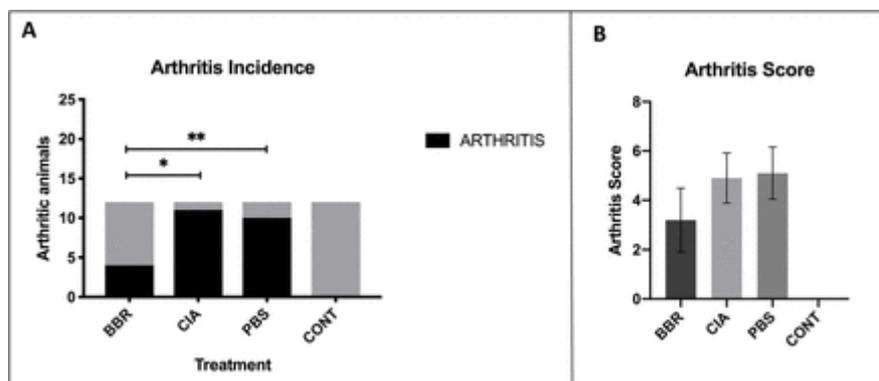
статистический анализ

Шапиро-Вилк был использован для проверки на нормальность, и распределение было ненормальным. Хи-квадрат (χ^2) использовали для сравнения абсолютной заболеваемости артритом (оценка ≤ 2) среди контрольной и лечебной групп. Для всех других сравнений, из-за нарушения нормальности, использовался критерий Крускала-Уоллиса с множественными сравнениями Данна и / или U-критерий Манна-Уитни. Все тесты имели $\alpha = 0,05$.

III. Результаты

Лечение берберином задерживает начало ЦРУ

Чтобы оценить способность BBR задерживать начало клинического CIA, мышей ежедневно наблюдали на наличие признаков покраснения и припухлости сустава в качестве признака развития артрита, а степень тяжести артрита оценивали по шкале 0-16, как описано ранее. Когда мышей подвергали эвтаназии на 28-й день, мы наблюдали значительное снижение абсолютной заболеваемости артритом в группе BBR по сравнению с контрольной группой CIA и PBS (**Fig. 1A**). Приблизительно у 90% мышей в контрольной группе CIA развился артрит, по сравнению с 80% в контрольной группе PBS и 40% в группе BBR. Однако у мышей, у которых развился артрит, была тенденция, но не было значительного различия в степени тяжести (**рис. 1B**).



Скачать рисунок

Открыть в новой вкладке

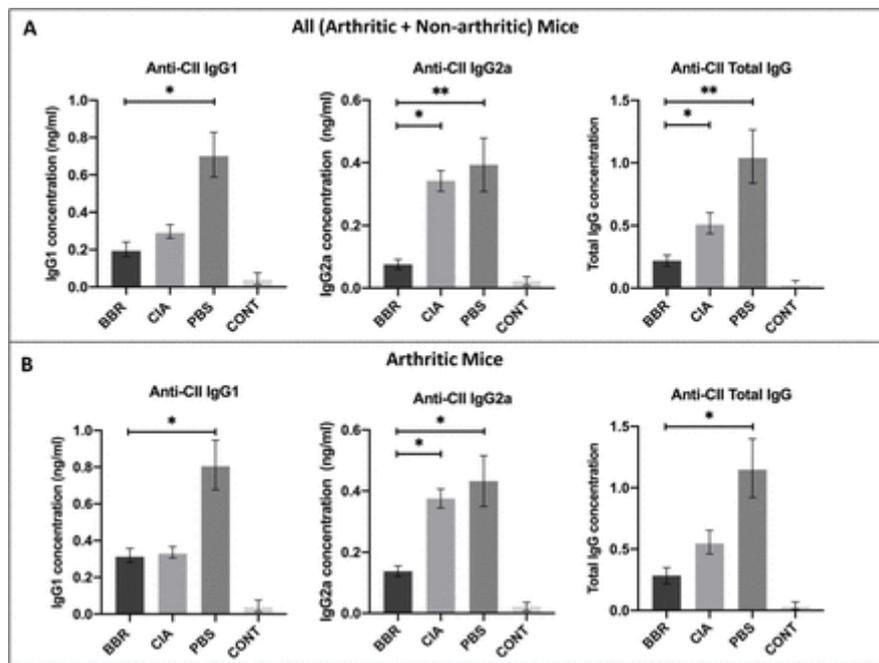
Рисунок 1.

Оценка ЦРУ у мышей DBA / 1J в контексте лечения BBR.

А. Абсолютная частота артрита (доля животных с оценкой ≤ 2) в группах лечения на 28-й день по сравнению с использованием χ^2 ($n = 12$ на группу, $* p < 0,05$). Пропорции заболеваемости были BBR = 40%, CIA = 90%, PBS = 80% и CONT = 0%. В. Оценка артрита по шкале 0-16 в соответствии с протоколом производителя (как описано в разделе Методы) у мышей на 28-й день, получавших BBR (1 мг / кг / день), 1X PBS с согласованным объемом по объему с 0,01% ДМСО (Контроль над транспортным средством PBS) или без обработки (CIA Control). Многократные сравнения проводились с использованием критерия Крускала-Уоллиса с множественными сравнениями Данна ($n = 12$ на группу).

Влияние берберина на циркулирующий анти-CII IgG в модели CIA

Чтобы определить, снижает ли профилактическое лечение BBR выработку аутоантител, в конечной точке 28-го дня измеряли сывороточные концентрации общего IgG против CII, IgG1 против CII и IgG2a против CII. В группе BBR наблюдали значительно сниженные сывороточные концентрации анти-CII IgG2a и общего анти-CII по сравнению с контрольной группой CIA и PBS, хотя не было значимого различия в анти-CII IgG1 у мышей BBR по сравнению с контрольными мышами CIA (**фиг. 2A**). Для дальнейшего изучения того, являются ли вышеупомянутые результаты артефактом включения в набор данных как мышей с артритом, так и не артрита, проводили сравнение только с мышами с артритом. В этом сравнении уровни анти-CII IgG2a среди мышей с артритом в группе BBR оставались значительно сниженными по сравнению с контрольной группой CIA и PBS (**Fig. 2B**). Однако при сравнении уровней IgG против CII между мышами с артритом и без артрита в группе BBR, однако, уровни антител против CII IgG1, IgG2a и общего IgG были значительно снижены у мышей без артрита по сравнению с мышами, у которых развился артрит (**рис. 2c**). Кроме того, оказалось, что специфический для носителя эффект влияет на циркулирующий анти-CII IgG, при котором введение PBS с 0,01% ДМСО вызывало повышенные уровни анти-CII IgG1 и общего IgG у контрольных мышей-носителей (**фиг. 2A-B**).



Скачать рисунок

Открыть в новой вкладке

Скачать рисунок

Открыть в новой вкладке

Рисунок 2.

Влияние берберина на циркулирующий анти-CII IgG в модели CIA.

А. Анти-CII IgG1, IgG2a и общий IgG на 28-й день среди всех мышей (артрита и не артрита) в пределах BBR, PBS (контроль носителя), CIA (без контроля лечения) и контрольных животных без CIA (n = 12 на группу). **В.** Уровни анти-CII IgG на 28-й день по сравнению только у мышей с артритом (BBR n = 5; PBS n = 10; CIA n = 11). Статистические сравнения, сделанные с помощью критерия Крускала-Уоллиса с множественными сравнениями Данна (* p < 0,05). **С.** Уровни анти-CII IgG на 28-й день по сравнению среди мышей с артритом и без артрита, которых лечили BBR. Статистические сравнения, сделанные с U-тестом Манна-Уитни (* p < 0,05).

Основные характеристики популяции CD4⁺ Т-клеток в ответ на лечение берберинном

На 14-й день мы наблюдали значительное уменьшение популяций как CD4⁺ Т-клеток, так и CXCR5⁺ T_{fh} клеток в LNs и селезенке мышей, обработанных BBR (**Fig. 3A-B**), а также снижение процента CD28⁺ и CD154⁺ CD4⁺ Т-клетки в селезенке и LNs мышей, обработанных BBR (**фиг. 3A-B**). К 28-му дню экспериментальной конечной точки мы продолжали наблюдать значительное уменьшение CD4⁺ Т-клеток и CXCR5⁺ T_{fh} клеток в селезенке и LNs мышей, обработанных BBR (**Fig. 3C-D**), однако не было значительного различия в процентное содержание CD28⁺ и CD154⁺ CD4⁺ Т-клетки между группами лечения (**фиг.3C-D**).

Скачать рисунок

Открыть в новой вкладке

Скачать рисунок

Открыть в новой вкладке

Рис. 3.

Популяции

CD4⁺ T-клеток во время доклинического ЦРУ (день 14) и в конечной точке 28-го дня.

Сравниваемые клетки были из популяции CD4⁺ T-клеток LN и селезенки с дальнейшим исследованием популяций CD4⁺ T-клеток, экспрессирующих специфические маркеры клеточной поверхности. Показаны популяции CD4⁺ T, CXCR5⁺ T_{fh}, CD154⁺ CD4⁺ T-клеток и CD28⁺ CD4⁺ T-клеток LN (**A.**) и селезенки (**B.**) в конечной точке 14 дня (n = 5 на человека). группа), а также LN (**C.**) и селезенка (**D.**) на 28-й день экспериментальной конечной точки (n = 10 на группу). Статистические сравнения, сделанные с помощью критерия Крускала-Уоллиса с множественными сравнениями Данна (* p < 0,05).

Лечение берберином приводит к увеличению доли FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ T-клеток

Для изучения влияния BBR на популяции T_{reg} клетки из CD4⁺ CD25⁺ T популяции LN или селезенки были измерены на наличие определяющего фактора транскрипции T_{reg} FOXP3. Из этого подмножества клеток мы наблюдали повышенное соотношение клеток FOXP3⁺ : FOXP3⁻ в селезенке и LNs мышей, обработанных BBR, во время доклинической фазы CIA (конечная точка 14 дня) (**фиг. 4A**). На 28-й день у мышей, получавших BBR, было значительно увеличенное соотношение клеток FOXP3⁺ : FOXP3⁻ в LNs, но не в селезенке (**Fig. 4B**). Чтобы определить, были ли упомянутые ранее результаты артефактом включения в анализ как мышей с артритом, так и мышей без артрита, мы сравнили это соотношение между мышами в группе BBR, у которых развился артрит, и мышами, которые этого не делали. Не было значительных различий в соотношении селезеночных FOXP3⁺ : FOXP3⁻ T-клеток на 28 день у мышей с артритом и без артрита в группе BBR. Тем не менее, все мыши, не подвергшиеся артритному BBR, имели большой

процент клеток FOXP3⁺ по сравнению с клетками FOXP3⁻ (отношение > 1), за исключением одного выброса, тогда как все мыши, обработанные артритом BBR, имели меньший процент клеток FOXP3⁺ по сравнению с FOXP3⁻ клетки (соотношение <1) (Рис. 4С).

Download figure

Open in new tab

Figure 4.

Berberine induces T_{reg} expansion in lymphoid tissue during CIA induction.

Cells compared were from the CD4⁺ CD25⁺ T_h population of LN or spleen with further interrogation of the definitive T_{reg} transcription factor FOXP3. **A.** The FOXP3⁺:FOXP3⁻ ratio during the pre-clinical phase of arthritis (day 14) (n=5 per group, *p<0.05). **B.** The FOXP3⁺:FOXP3⁻ ratio at the day 28 experimental endpoint (n=10 per group, *p<0.05). Ratios compared using the Kruskal-Wallis test with Dunn's multiple comparisons.

Основные характеристики популяции CD19⁺ В-клеток в ответ на лечение берберинном

Что касается влияния берберина на В-клетки селезенки и LNs во время развития CIA, не было значительного различия в популяциях CD19⁺ В-клеток или CD19⁺ клеток, экспрессирующих специфические маркеры клеточной поверхности MHC II, CD40 и CD80 / 86 между BBR. обработанные и контрольные мыши CIA (**фиг. 5А-В**). Это было несмотря на тенденции в общем сокращении В-клеток, а также в снижении CD80⁺ и CD86⁺ В-клеток как в LNs, так и в селезенке, а также в снижении MHC II⁺ В-клеток в LNs мышей, обработанных BBR. Однако мы наблюдали специфический для носителя эффект, сходный с тем, который наблюдался в данных анти-CII IgG. Был значительно выше CD19⁺ Популяция В-клеток и процентное содержание В-клеток MHC II⁺

CD19⁺ как в селезенке, так и в LN контрольных мышей PBS по сравнению с мышами, получавшими VBR. Кроме того, этот эффект был также замечен с селезеночными CD19⁺ CD80 / 86⁺ В-клетками.

[Скачать рисунок](#)

[Открыть в новой вкладке](#)

Скачать рисунок

Открыть в новой вкладке

Рис. 5.

Популяции

CD19⁺ В-клеток во время доклинического ЦРУ (14-й день) и в конечной точке 28-го дня.

Сравниваемые клетки были из популяции CD19⁺ В-клеток LN и селезенки с дальнейшим исследованием популяций CD19⁺ клеток, экспрессирующих специфические маркеры клеточной поверхности. Показаны популяции CD19⁺ В-клеток, MHCII⁺ CD19⁺ В-клеток, CD40⁺ CD19⁺ В-клеток, CD80⁺ CD19⁺ В-клеток и CD86⁺ CD19⁺ В-клеток LN (**A.**) и селезенки (**B.**) в конечной точке 14 дня (n = 5) и LN (**C.**) и селезенки (**D.**) на 28-й день экспериментальной конечной точки (n = 10). Статистические сравнения, сделанные с помощью критерия Крускала-Уоллиса с множественными сравнениями Данна (* p <0,05).

К 28 дню мы наблюдали значительное уменьшение CD19⁺ В-клеток в LN, но не в селезенке мышей, получавших BBR (**фиг. 5C-D**). Хотя наблюдалась тенденция, не наблюдалось значительного сокращения популяций клеток CD19⁺ экспрессирующих специфические маркеры клеточной поверхности MHC II, CD40 и CD80 / 86 в селезенке и LNs мышей, обработанных BBR, и CD40 в LNs обработанных BBR мышей. Неожиданно и в соответствии с остальными данными популяции селезенки CD40⁺ CD19⁺ В-клеток оказались значительно уменьшенными у мышей, получавших BBR.

Внутривенно обсуждение

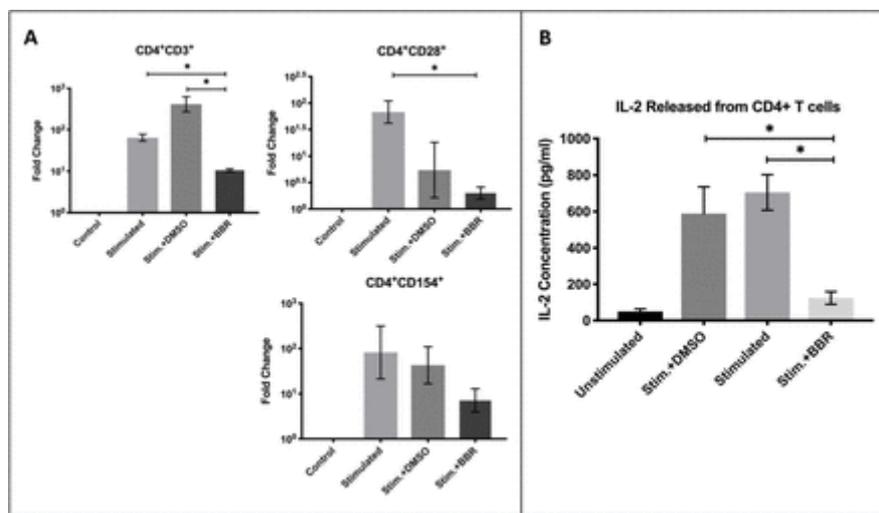
Наши результаты показывают, что лечение BBR во время доклинической фазы CIA задержало начало CIA у мышей DBA / 1J, хотя у мышей в группе BBR, у которых развился артрит, не наблюдалось значительного снижения показателя клинического артрита по сравнению с CIA и PBS. управления. Исходя из наших результатов и данных других исследований, вполне вероятно, что этот защитный эффект был напрямую опосредован подавлением эффекторных CD4⁺ Т-хелперов, что впоследствии влияло на активацию, пролиферацию и продукцию аутоантител В-клетками.

Наша гипотеза о том, что BBR оказывает свое действие посредством подавления CD4⁺ Т-хелперных клеток, подтверждается наблюдением, что мыши, обработанные BBR, имели уменьшенные популяции CD4⁺ Т-клеток; в то время как эта популяция включала все подмножества Т-клеток, экспрессирующих CD4 (как T_{h, так} и T_{reg}), мы наблюдали более высокий процент FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ Т-клеток (представитель T_{reg}) по сравнению со снижением CD4⁺ CXCR5⁺ T_{fh} клеточные популяции, а также сниженный процент CD28⁺ CD4⁺ и CD154⁺ CD4⁺ Т-клетки во время развития ЦРУ (день 14). Хотя это снижение CD28⁺ CD4⁺ и CD154⁺ CD4⁺ Т-клеток не наблюдалось в день 28, у мышей, получавших BBR, все еще сохранялась общая популяция CD4⁺ Т-клеток и CXCR5⁺ T_{fh} клеток, а также более высокая процент T_{reg} в общей популяции CD4⁺ Т-клеток.

Предыдущее исследование Moschovakis *et al.* (2017) [54] изучение роли CXCR5⁺ T_{fh} клеток в RA показало, что специфический для Т-клеток дефицит CXCR5 предотвращает развитие RA. Кроме

того, в исследовании ЦРУ *in vivo*, включающем использование гидроксихлорохина (HCQ) в качестве профилактического средства (вводимого со дня 0 эксперимента), отмечалось снижение уровня T_{Th} -клеток, что соответствовало уменьшению как показателя заболеваемости, так и показателя артрита у лиц, получавших HCQ. мыши [55]. В этом же исследовании также наблюдались более высокие концентрации циркулирующего T_{fh} клетки крови больных РА по сравнению со здоровыми людьми. Подобно этому доказательству, возможно, что уменьшение популяций клеток $\text{CXCR5}^+ T_{\text{fh}}$, наблюдаемых в группе BBR, по сравнению с контрольной группой CIA и PBS способствовало снижению частоты возникновения артрита, а также снижению генерации общего IgG против CII и подтипов. Так как клетки $\text{CXCR5}^+ T_{\text{fh}}$ играют критическую роль в формировании зародышевого центра, созревании аффинности B-клеток и продукции аутоантител [24]. Таким образом, мы предлагаем опосредование пролиферации клеток $\text{CXCR5}^+ T_{\text{fh}}$ в качестве новой функции BBR, и нам неизвестно о каких-либо исследованиях на сегодняшний день, в которых конкретно рассматривается влияние BBR на $\text{CXCR5}^+ T_{\text{fh}}$ популяции клеток.

Кроме того, сниженный процент $\text{CD28}^+ \text{CD4}^+$ и $\text{CD154}^+ \text{CD4}^+$ T-клеток во время развития CIA (14-й день) у мышей, получавших BBR, может свидетельствовать о снижении активации и пролиферации CD4^+ T-клеток, что приводит к снижению CD4^+ . Популяции T-клеток наблюдаются в группе, получавшей BBR. Кроме того, в предварительных экспериментах *in vitro*, проводимых перед началом полной модели CIA (данные не опубликованы), обработка BBR (10 мкМ) CD4^+ T-клеток во время активации анти-CD3 (с пластиной, 5 мкг / мл в течение ночи перед культивированием) и растворимый анти-CD28 (растворимый, 2 мкг / мл) в течение 5 дней значительно уменьшал популяции CD4^+ T-клетки и экспрессия CD28 на CD4^+ T-клетках (**дополнительная фигура 1A**), а также тенденция снижения экспрессии CD154 на CD4^+ T-клетках. Мы наблюдали это в дополнение к пониженной концентрации IL-2 в клеточных супернатантах (**дополнительная фигура 1B**), как канонических индикаторов активации Th1, так и аутокринной передачи сигналов. Блокада костной стимуляции CD4^+ T-клеток доказала свою эффективность в лечении РА и является механизмом действия абатацепта, биологической иммунотерапии, применяемой для лечения клинически выраженного РА [1 , 21]. Взаимодействие CD28-CD80 / 86 является важной терапевтической мишенью, так как перевязка CD28 приводит не только к увеличению пролиферации и активации T-клеток, но также к увеличению экспрессии CD154 [28]; CD154 является критическим лигандом, участвующим в активации B-клеток и других APC.



Скачать рисунок

Открыть в новой вкладке

Дополнительный рисунок 1.

Берберин подавляет активацию Т-клеток *in vitro*. Перед началом животной модели CIA первичные Т-клетки из селезенки культивируют +/- BBR при 10 мкМ в присутствии анти-CD3 (с пластиной, 5 мкг / мл в течение ночи перед культивированием) и анти-CDR. CD28 (растворимый, 2 мкг / мл) в течение 5 дней. **А.** Популяции CD4 + CD3 + Т-хелперных клеток и экспрессию костимулирующих молекул CD154 и CD28 измеряли с помощью проточной цитометрии. Статистические сравнения, сделанные с помощью критерия Крускала-Уоллиса с множественными сравнениями Данна (* $p < 0,05$). **В.** Супернатанты клеточных культур анализировали на IL-2, канонический индикатор активации Т-клеток и аутокринной передачи сигналов. Статистические сравнения, сделанные с помощью критерия Крускала-Уоллиса с множественными сравнениями Данна (* $p < 0,05$).

Защитный эффект BBR против развития CIA также, вероятно, опосредован изменением соотношения FOXP3⁺ : FOXP3⁻ CD4⁺ Т-клеток. За исключением спленоцитов на 28-й день, данные которых были искажены одним выбросом, в группе BBR наблюдалась значительно более высокая доля FOXP3⁺ CD25⁺ CD4⁺ Т-клеток (T_{reg}) по сравнению с контрольной группой CIA и PBS. Таким образом, хотя лечение BBR приводило к снижению общей популяции CD4⁺ Т-клеток, более высокий процент клеток в этой уменьшенной популяции составлял T_{reg}. Предыдущие исследования подтверждают защитный эффект T_{reg} по развитию ЦПУ; Адоптивный перенос CD25⁺ T_{reg} замедлял прогрессирование заболевания в модели CIA [56], а истощение CD25⁺ T_{reg} до иммунизации бычьим коллагеном типа II (используемым для индукции CIA) усугубляло артрит [57].

Что касается конкретно BBR и CIA, предыдущие исследования с использованием BBR для улучшения клинически очевидной CIA приводили к подавлению активности T_h 17 наряду с активацией / пролиферацией T_{reg}, тем самым приводя к увеличению отношения T_{reg} / T_h 17 у обработанных BBR. мыши [45 , 51]. В то время как исследование Юэ и соавт. (2017) [46] приводят противоположные доказательства, в которых BBR, по-видимому, не оказывал значительного влияния на частоту T_{reg} в модели CIA, несмотря на наблюдаемое улучшение клинически очевидной CIA, их конкретная модель использовала PBMC для оценки T_{reg} популяция и экспрессия FOXP3, в отличие от нашего исследования, в котором использовались спленоциты и

дренирующие клетки LN. Кроме того, модели аутоиммунных заболеваний на животных, отличные от RA / CIA, указывают на защитную роль BBR посредством увеличения популяции T_{reg} по сравнению с провоспалительными типами клеток. Например, в предыдущих исследованиях, посвященных изучению эффективности BBR в качестве лечения UC, вызванного DSS, BBR улучшал баланс $T_{reg} / T_H 17$ [58]. Одним из возможных механизмов наблюдаемого нами увеличения доли T_{reg} является передача сигналов AhR; два исследования, включающие использование других алкалоидов, синоменина [59] и норисоболдина [60], улучшение CIA и повышение T_{reg} популяции в зависимости от AhR; Также было показано, что BBR активирует AhR [61 - 63]. Кроме того, в одном исследовании, посвященном изучению защитного эффекта фактора роста кератиноцитов на развитие ЦПУ, сообщалось, что у животных, у которых было отложено начало заболевания, наблюдался повышенный процент T_{reg} [64], что свидетельствует о защитной роли T_{reg} в задержке начала CIA.

Что касается В-клеточно-специфических ответов на BBR, то во время развития CIA (конечная точка 14 дня) у мышей, получавших BBR, в нашем исследовании не наблюдалось значительного снижения общей популяции CD19⁺ В-клеток или популяций костимулирующей молекулы, экспрессирующей CD19⁺ В-клетки по сравнению с контролем ЦПУ. Однако к 28 дню мы наблюдали значительное снижение CD19⁺ популяции В-клеток в дренирующих лимфатических узлах мышей, получавших BBR, а также снижение уровня анти-CII IgG2a и общего IgG. Таким образом, мы предполагаем, что сокращение популяций лимфатических В-клеток на 28-й день и последующее снижение продукции анти-CII-аутоантител в значительной степени обусловлено тем, что BBR препятствует опосредованной Т-клетками активации В-клеток посредством подавления Т-клеток, тем самым способствуя снижению В активация клетки. Это вмешательство может быть связано не только с уменьшением популяций CD4⁺ CXCR5⁺ T_{fh} клеток и повышенной долей T_{reg} , наблюдаемым на протяжении всего эксперимента у мышей, получавших BBR, но также с уменьшением CD28⁺ CD4⁺ и CD154⁺ CD4⁺ Т-клетки видны во время развития болезни (конечная точка 14 дня). И взаимодействия CD28-CD80 / 86, и CD154-CD40 играют важную роль в активации и пролиферации В-клеток, а лигирование CD154-CD40, в частности, обеспечивает передачу сигналов ключом для тимус-зависимых ответов гуморального иммунитета, таких как переключение классов изотипа и необходимое созревание аффинности. генерировать высокоаффинные анти-CII IgG аутоантитела [65 - 67]. Кроме того, предыдущие исследования показали, что нарушение взаимодействия CD28-CD80 / 86 и CD154-CD40 приводит к снижению титров аутоантител против CII, предотвращению развития заболевания и / или ослаблению заболевания в ЦПУ и других моделях аутоиммунного артрита [68 - 72]. Другими словами, развитие и активация провоспалительных Т-клеток ингибируется BBR на ранней стадии, что приводит к более позднему снижению В-клеток, реагирующих на стимул CII, и это время соответствует классической активности В-клеток, опосредованной Т-клетками.

Несмотря на то, что не было значительного различия в анти-CII IgG1, наблюдаемого между группой BBR и контролем CIA, мы наблюдали значительное снижение анти-CII IgG2a. Кроме того, у мышей,

получавших BBR, у которых наблюдалась задержка начала (без артрита к 28 дню), были значительно более низкие концентрации IgG1 против CII, IgG2a против CII и общего IgG против CII по сравнению с мышами с артритом. В CIA подтип IgG, который, как полагают, играет самую большую непосредственную роль в воспалении и разрушении суставов, представляет собой анти-CII IgG2a, который преимущественно активирует каскад комплемента, хотя он также может связывать рецепторы Fcγ (FcγR) на FcγR-несущих иммунных клетках. Также обычно присутствуют высокие концентрации анти-CII IgG1, однако IgG1 более легко связывается и активирует FcγR-несущие иммунные клетки и имеет более низкое сродство к активации комплемента по сравнению с IgG2a [73, 74]. Важная роль активации комплемента в патологии CIA подтверждается исследованиями, которые продемонстрировали улучшение CIA в ответ на дефицит комплемента [75] и что мыши с дефицитом C5 были устойчивы к развитию CIA [76]. Поскольку IgG2a является сильным активатором комплемента, было показано, что концентрация IgG2a в сыворотке коррелирует со степенью воспаления, а также разрушения хряща и кости в моделях CIA [77], а пониженные концентрации IgG2a в сыворотке были связаны с задержкой начала и снижением частоты заболеваемости артритом [78, 79]. Однако заметное различие с нашим исследованием заключается в том, что, хотя мы наблюдали значительно более низкие концентрации IgG2a у мышей, получавших BBR, по сравнению с контрольной группой CIA и PBS, мы не видели какой-либо существенной разницы в степени наблюдаемого воспаления (баллы артрита). Кроме того, как и в предыдущих исследованиях, связанных с использованием BBR для лечения клинически очевидной ЦПУ, сообщалось о значительном снижении IgG1 против CII у мышей, получавших BBR, по сравнению с контрольной группой CIA и PBS [43, 44.], отсутствие значительного снижения анти-CII IgG1 в группе BBR по сравнению с контролем CIA в нашем собственном исследовании было неожиданным. Примечательно, однако, что при сравнении мышей с артритом и без артрита в одной только группе BBR у мышей без артрита были значительно более низкие концентрации как IgG2a против CII, так и IgG1 против CII, что указывает на то, что наблюдаемое снижение заболеваемости артритом вероятно, частично из-за сокращения циркулирующих аутоантител, как это видно из других исследований [78, 79].

Одним из главных неожиданных результатов в отношении продукции анти-CII-аутоантител стал специфический для носителя эффект, при котором контрольная группа PBS наблюдала наибольший рост продукции аутоантител по сравнению с контрольной группой CIA и группой BBR. Наш раствор BBR, растворенный в PBS и 0,01% ДМСО, был частично смоделирован после предыдущего исследования ЦПУ, в котором использовался BBR, растворенный в растворе PBS / DMSO, содержащем немного большую концентрацию ДМСО, чем в нашем собственном [44]; в этом предыдущем исследовании не сообщалось о повышенных уровнях подтипов общего IgG против CII или IgG против CII в контрольных группах PBS. Тем не менее, ДМСО продемонстрировал способность стимулировать выработку антител из клеток гибридомы, которые являются гибридами миеломных клеток, обычно используемых для генерирования больших количеств моноклональных

антител в исследовательских и промышленных условиях [80].]. В свете этого, возможно, мы стали свидетелями специфического ответа В-клеток на присутствие ДМСО.

В дополнение к этому неожиданному эффекту, специфичному для автомобиля, наша модель также столкнулась с ограничениями. Одним из главных ограничений была конечная точка последнего дня 28; Продление конечной конечной точки за 28-й день обеспечило бы более глубокое понимание профилактических возможностей BBR. В связи с тем, что у наших мышей, не страдающих артритом, по-прежнему подавлялись популяции $CD4^+$ Т-хелперных клеток и $CXCR5^+$ T_{fh} -клеток, более высокий относительный процент T_{reg} и более низкие концентрации циркулирующих аутоантител к 28 дню, мы предполагаем, что, вероятно, лечение BBR, по крайней мере, продолжит задерживать развитие CIA до определенной точки. Однако неизвестно, будет ли BBR полностью предотвращать развитие CIA у тех мышей, которые оставались не артритами к 28 дню, или у них в конечном итоге появятся симптомы клинического артрита на более позднем этапе. Эта модель дополнительно ограничена тем, что предполагает, что мышь будет способна поглощать дозу, вводимую внутривенно, посредством перорального введения, которое является предпочтительным путем введения для пациентов-людей, принимающих пищевые добавки BBR. Хотя оценки варьируются, широко известно, что BBR обладает крайне низкой пероральной биодоступностью (<1%) [81 - 83]. Таким образом, эта модель не полностью отражает то, как пациент в идеале получит и BBR в качестве лечения, или как пациент будет поглощать и распределять BBR в качестве перорального лечения.

В заключение, BBR, вероятно, оказывает защитное действие против развития CIA, напрямую подавляя активность $CD4^+$ Т-хелперных клеток, таким образом оказывая косвенное влияние на активацию В-клеток и продукцию аутоантител. Об этих эффектах подавления Т-клеток свидетельствует низкий процент костимулирующих экспрессирующих молекулы $CD4^+$ Т-клеток во время развития CIA (день 14), а также более низкие популяции $CD4^+$ Т-клеток (включая клетки $CXCR5^+$ T_{fh}), и более высокий процент T_{reg} у мышей, получавших BBR, на протяжении всего эксперимента. Эти подавляющие эффекты не отражаются в процентном отношении В-клеток, экспрессирующих ключевые костимулирующие молекулы, хотя популяции $CD19^+$ В-клетки были ниже в дренирующих лимфатических узлах мышей, получавших BBR, к 28 дню, что указывает на то, что снижение пролиферации В-клеток и выработки антител против CII, вероятно, связано со снижением взаимодействия с активированными T_{h} -клетками. В будущем важно повторить этот эксперимент с более поздней конечной точкой, чтобы лучше определить продолжительность защитных эффектов BBR, а также более внимательно изучить влияние BBR на клетки $CXCR5^+$ T_{fh} и образование зародышевого центра. Поскольку формирование зародышевых центров, плазматических клеток и В-клеток памяти имеет решающее значение для нашей адаптивной иммунологической памяти, подавляющее действие BBR на $CXCR5^+$ T_{fh} клеточные популяции вызывают опасения, что длительное использование может потенциально повлиять на способность пациента создавать эффективные вторичные иммунные ответы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Эта работа была поддержана грантами Студенческого исследовательского фонда Университета Колорадо и грантами Ассоциации аспирантов.

РАСКРЫТИЕ

Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов.

БЛАГОДАРНОСТЬ

N / A

ССЫЛКИ

1. «Смолен JS , Aletaha D , McInnes IB . терапия для кости р . *Lancet (Лондон, Англия)* 2016 , DOI: 10.1016 / S0140-6736 (16) 30173-8 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Академия](#)
2. «Гупта В. , Катияр С. , Сингх А. и соавт. CD39-положительная регуляторная частота Т-клеток как биомаркер терапевтического ответа на метотрексат при ревматоидном артрите . *Int J Rheum Dis* 2018 ; **21** : 1548 - 56 . [Google Scholar](#)
3. «Romão VC , Vital EM , Fonseca JE et al. Правильный препарат, правильный пациент, правильное время: стремление или будущее для биопрепаратов при ревматоидном артрите? *Artrum Res Ther* 2017 ; **19** : 239 . [Google Scholar](#)
4. «Van Nies JAB , Tsonaka R , Gaujoux-Viala C et al. Оценка взаимосвязи между продолжительностью симптомов и персистенцией ревматоидного артрита: существует ли возможность? Результаты по Лейденской клинике раннего артрита и когортам ESPOIR . *Ann Rheum Dis* 2015 ; **74** : 806 - 12 . [Аннотация](#) / [БЕСПЛАТНО](#) [Полный текст](#) [Google Scholar](#)
5. «Saevarsdottir S , Wallin H , Seddighzadeh M et al. Предикторы ответа на метотрексат при раннем ревматоидном артрите, пораженном DMARD: результаты начальной открытой фазы исследования SWEFOT . *Ann Rheum Dis* 2011 , DOI: 10.1136 / ard.2010.139212 . [Аннотация](#) / [БЕСПЛАТНО](#) [Полный текст](#) [Google Scholar](#)
6. «Van Steenberg HW , Da Silva JAP , Huizinga TWJ et al. Предотвращение прогрессирования от артралгии к артриту: нацеливание на правильных пациентов . *Nat Rev Rheumatol* 2018 ; **14** : 32 - 41 . [Google Scholar](#)
7. «H. Z, F.-Y. D, X.-B. M et al. Фармакогенетика и фармакогеномика чувствительности ревматоидного артрита к лечению метотрексатом: обновление 2013 года . *Фармакогеномика* 2014 ; **15** : 551 - 66 . [Google Scholar](#)
8. «Qiu Q , Huang J , Lin Y et al. Полиморфизм и фармакогеномика токсичности метотрексатной монотерапии у больных ревматоидным артритом . *Med (Соединенные Штаты)* 2017 ; **96** , DOI: 10.1097 / MD.0000000000006337 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
9. «Van Der Linden MPM , Le Cessie S , Raza K et al. Длительное влияние задержки в оценке пациентов с ранним артритом . *Arthritis Rheum* 2010 , DOI: 10.1002 / art.27692 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)

10. «Нелл VPK , Machold КП , Eberl G и др. Преимущество очень раннего направления и очень ранней терапии модифицирующими болезнью противоревматическими препаратами у пациентов с ранним ревматоидным артритом . *Ревматология* 2004 , DOI: 10.1093 / ревматология / keh199 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
11. «Раза К. Приз Майкла Мейсона: Ранний ревматоидный артрит - окно сужается . *Ревматология* 2009 , DOI: 10.1093 / ревматология / кер392 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
12. «Combe B , Landewe R , Daien CI et al. Обновление 2016 года рекомендаций EULAR по лечению раннего артрита . *Ann Rheum Dis* 2017 , DOI: 10.1136 / annrheumdis-2016-210602 . [Аннотация](#) / [БЕСПЛАТНО Полный текст](#) [Google Scholar](#)
13. «Mankia K , Emery P. Обзор: доклинический прогресс ревматоидного артрита к профилактике . *Артрит ревматол* 2016 ; **68** : 779 - 88 . [Google Scholar](#)
14. «Aletaha D , Смолен JS . Профили эффективности и дозозависимое сохранение традиционных модифицирующих заболевание антиревматических препаратов для лечения ревматоидного артрита. Наблюдательное исследование . *J Rheumatol* 2002 . [Google ученый](#)
15. Ebina K , Hashimoto M , Yamamoto W et al. Причины задержки и прекращения приема лекарств между семью биологическими препаратами у пациентов с ревматоидным артритом - когортное исследование ОТВЕТ . *PLoS One* 2018 , DOI: 10.1371 / journal.pone.0194130 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
16. «Ebina K , Hashimoto M , Yamamoto W et al. Исправление: лекарственная переносимость и причины прекращения приема семи биопрепаратов в 4466 курсах лечения ревматоидного артрита - исследование ANSWER . *Arthritis Res Ther* 2019 , DOI: 10.1186 / s13075-019-1897-8 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
17. «Bonafede M , Johnson BH , Tang DH et al. Соответствие и стоимость биологических методов лечения ревматоидного артрита . *Преимущества Am J Pharm* 2017 . [Google ученый](#)
18. «Niewold TB , Харрисон MJ , Педжет SA . Тестирование антител против ССР как диагностическое и прогностическое средство при ревматоидном артрите . *Qjm* 2007 ; **100** : 193 - 201 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
19. Дин KD , Striebich CC , Holers VM . От редакции: Профилактика ревматоидного артрита: время пришло, но как действовать? *Артрит ревматол* 2017 ; **69** : 873 - 7 . [Google Scholar](#)
20. «Дин KD . Профилактика ревматоидного артрита и ревматоидного артрита . *Curr Rheumatol Rep* 2018 ; **20** : 1 - 7 . [Google Scholar](#)
21. «Dekkers JS , Schoones JW , Huizinga TW et al. Возможности профилактического лечения при ревматоидном артрите? Уроки экспериментальных животных моделей артрита: систематический обзор литературы и мета-анализ . *Ann Rheum Dis* 2017 ; **76** : 458 - 67 . [Аннотация](#) / [БЕСПЛАТНО Полный текст](#) [Google Scholar](#)
22. «Дин К.Д. , Норрис JM , Holers VM . Доклинический ревматоидный артрит: идентификация, оценка и дальнейшие направления исследований . *Rheum Dis Clin North Am* 2010 , DOI: 10.1016 / j.rdc.2010.02.001 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
23. «Mil Ahmvdh , Stomp W , Reijniere M et al. *Атлас ревматоидного артрита* . 2015 : 21 - 34 . [Google ученый](#)
24. «Кротти С. Т. Дифференциация, функция и роли фолликулярных хелперов в заболевании . *Иммунитет* 2014 , DOI: 10.1016 / j.immuni.2014.10.004 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)

25. «Тейлор П. С. , Нараян Н. Этиопатология ревматоидного артрита . *Med (Соединенное Королевство)* 2018 ; **46** : 207 - 10 . [Google Scholar](#)
26. «Rantapää-Dahlqvist S , De Jong BAW , Berglin E et al. Антитела против циклического цитруллинированного пептида и ревматоидного фактора IgA предсказывают развитие ревматоидного артрита . *Arthritis Rheum* 2003 , DOI: 10.1002 / art.11223 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
27. «Николайсен С , Реквиг О.П. , Носент ХК . Диагностическое влияние современных биомаркерных анализов на ревматоидный артрит . *Scand J Rheumatol* 2007 , DOI: 10.1080 / 03009740600958538 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
28. «Podojil JR , Miller SD . Молекулярные механизмы лигирования / блокады рецепторов Т-клеток и костимулирующих молекул в терапии аутоиммунных заболеваний . *Immunol Rev* 2009 , DOI: 10.1111 / j.1600-065X.2009.00773.x . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
29. «Герлаг Д.М. , Сафи М. , Майер К.И. и соавт. Влияние В-клеточной терапии на доклиническую стадию ревматоидного артрита: исследование PRAIRI . *Ann Rheum Dis* 2019 ; **78** : 179 - 85 .
[Аннотация / БЕСПЛАТНО Полный текст](#) [Google Scholar](#)
30. «Y. A, Z. S, Y. Z et al. Применение берберина у женщин с синдромом поликистозных яичников, проходящих лечение ЭКО . *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 , DOI: 10.1111 / cen.12294 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
31. «Li Y , Ma H , Zhang Y et al. Влияние берберина на резистентность к инсулину у женщин с синдромом поликистозных яичников: протокол исследования для рандомизированного многоцентрового контролируемого исследования . *Испытания* 2013 , DOI: 10.1186 / 1745-6215-14-226 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
32. «Чжан Х , Вей Дж , Сюэ Р и соавт. Берберин снижает уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа за счет увеличения экспрессии рецептора инсулина . *Метаболизм* 2010 , DOI: 10.1016 / j.metabol.2009.07.029 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
33. «Инь Дж , Син Х , Е. Дж. Эффективность берберина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа . *Метаболизм* 2008 , DOI: 10.1016 / j.metabol.2008.01.013 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
34. «Chen C , Tao C , Liu Z et al. Рандомизированное клиническое исследование гидрохлорида берберина у пациентов с синдромом раздраженной кишки с диареей . *Phyther Res* 2015 , DOI: 10.1002 / ptr.5475 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Академия](#)
35. «Janeczek M , Моу л , Лейк - ЕР и др. Обзор эффективности и безопасности актуальных Mahonia Aquifolium для лечения псориаза и атопического дерматита . *J Clin Aesthet Dermatol* 2018 . [Google ученый](#)
36. «J. O, E. E, S. K et al. Экстракты феллодендрона и цитрусовых полезны для здоровья суставов у пациентов с остеоартрозом: пилотное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование . *Nutr J* 2009 , DOI: 10.1186 / 1475-2891-8-38 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
37. «NEAG M.A. , Мокано , Эчеверрия J и соавт. Берберин: ботаническое возникновение, традиционное использование, методы извлечения и значение при сердечно-сосудистых, метаболических, печеночных и почечных расстройствах . *Front Pharmacol* 2018 , DOI: 10,3389 / fphar.2018.00557 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
38. «JY, HX, JY . Эффективность берберина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа . *Метаболизм* 2008 .
[Google ученый](#)
39. «Цзэн ХН , Цзэн ХJ , Ли YY . Эффективность и безопасность берберина при застойной сердечной недостаточности, вторичной по отношению к ишемической или идиопатической дилатационной кардиомиопатии . *Am J Cardiol* 2003 , DOI: 10.1016 / S0002-9149 (03) 00533-2 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)

40. «Ян Х.М. , Ся М.Ф. , Ван Й и др. Эффективность берберина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени . *PLoS One* 2015 , DOI: 10.1371 / journal.pone.0134172 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Академия](#)
41. «Allijn IE , Vaessen SFC , Quarles Van Ufford LC et al. Личное сравнение противовоспалительных свойств известных натуральных продуктов in vitro . *PLoS One* 2016 , DOI: 10.1371 / journal.pone.0155325 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
42. «Бае YA , Cheon HG . Активация индукции транскрипционного фактора-3 участвует в противовоспалительном действии берберина в мышечных макрофагах RAW264.7 . *Korean J Physiol Pharmacol* 2016 , DOI: 10.4196 / kjpp.2016.20.4.415 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
43. «Ху Z , Цзяо Q , Дин J и соавт. Берберин вызывает апоптоз дендритных клеток и обладает терапевтическим потенциалом при ревматоидном артрите . *Artrum ревум* 2011 ; **63** : 949 - 59 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
44. «Wang Z , Chen Z , Yang S et al. Берберин уменьшает коллаген-индуцированный артрит у крыс, связанный с противовоспалительным и антиангиогенным эффектами . *Воспаление* 2014 ; **37** : 1789 - 98 . [Google ученый](#)
45. «Wang X , He X , Zhang CF et al. Противоартритное действие берберина на адъювантный ревматоидный артрит у крыс . *Biomed Pharmacother* 2017 ; **89** : 887 - 93 . [Google ученый](#)
46. «Yue M , Xia Y , Shi C et al. Берберин ослабляет индуцированный коллагеном артрит у крыс, подавляя клеточные реакции Th17 посредством индукции кортизатина в кишечнике . *FEBS J* 2017 ; **284** : 2786 - 801 . [Google ученый](#)
47. «Li Z , Geng Y-N , Jiang J-D и соавт. Антиоксидантная и противовоспалительная активность берберина в лечении сахарного диабета . *Основанное на фактических данных дополнение Altern Med* 2014 , DOI: 10.1155 / 2014/289264 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
48. «Ян Ф , Ван Л , Ши Й и др. Берберин способствует восстановлению колита и ингибирует воспалительные реакции в макрофагах толстой кишки и эпителиальных клетках у мышей, получавших DSS . *Am J Physiol Liver Physiol* 2012 ; **302** : G504 - 14 . [Google ученый](#)
49. «Li YH , Xiao HT , Hu DD et al. Берберин улучшает хронический рецидивирующий декстрансульфат натрия, вызванный колит у мышей C57BL / 6, подавляя ответы Th17 . *Pharmacol Res* 2016 , DOI: 10.1016 / j.phrs.2016.02.010 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
50. «Jiang Y , Wu A , Zhu C et al. Защитный эффект берберина от повреждения нейронов за счет ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и деградации ламинина при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите . *Neurol Res* 2013 , DOI: 10.1179 / 1743132812Y.0000000156 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
51. «Динеш P , Расул МК . Берберин смягчает опосредованный IL-21 / IL-21R аутофагический приток фибробластоподобных синовиоцитов и регулирует дисбаланс Th17 / Treg при ревматоидном артрите . *Апоптоз* 2019 ; **24** : 644 - 61 . [Google ученый](#)
52. «F. Y, L. W, Y. S et al. Берберин способствует восстановлению колита и ингибирует воспалительные реакции в макрофагах толстой кишки и эпителиальных клетках у мышей, получавших DSS . *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2012 , DOI: 10.1152 / ajpgi.00312.2011 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
53. «Чу WH , Лин JY . Защитное действие изохинолинового алкалоида берберина на спонтанное воспаление в селезенке, печени и почках у мышей с диабетом без ожирения за счет подавления экспрессии генов про / противовоспалительных и Th1 / Th2 цитокинов . *Food Chem* 2012 ; **131** : 1263 - 71 . [Google ученый](#)

54. «Moschovakis GL , Bubke A , Friedrichsen M et al. Т-клеточный дефицит Cxcr5 предотвращает ревматоидный артрит . *Sci Rep* 2017 ; **7** : 1 - 13 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
55. «Han J , Zhou Q , Li X et al. Новая функция гидроксихлорохина: подавление Т фолликулярных хелперных клеток при коллаген-индуцированном артрите . *Biomed Pharmacother* 2018 , DOI: 10.1016 / j.biopha.2017.10.132 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
56. «Морган М.Е. , Флиерман Р. , Ван Дуйвенворде Л.М. и соавт. Эффективное лечение коллагениндуцированного артрита путем адоптивного переноса CD25 + регуляторных Т-клеток . *Артрит ревум* 2005 ; **52** : 2212 - 21 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
57. «Morgan ME , RPM Suttmuller , Witteveen HJ et al. Истощение CD25 + клеток ускоряет начало тяжелого заболевания при коллаген-индуцированном артрите . *Arthritis Rheum* 2003 , DOI: 10.1002 / art.11063 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
58. «Cui H , Cai Y , Wang L et al. Берберин регулирует баланс Treg / Th17 для лечения язвенного колита путем модуляции кишечной микробиоты в толстой кишке . *Front Pharmacol* 2018 , DOI: 10.3389 / fphar.2018.00571 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
59. «Тонг Б , Юань Х , Доу Ю и соавт. Синоменин индуцирует образование кишечных Treg-клеток и ослабляет артрит посредством активации арильного углеводородного рецептора . *Лаборатория исследований* 2016 года ; **96** : 1076 - 86 . [Google ученый](#)
60. «Тонг Б , Доу У , Ван Т и соавт. Норисоболдин улучшает коллаген-индуцированный артрит путем регулирования баланса между Th17 и регуляторными Т-клетками в лимфоидных тканях, связанных с кишечником . *Toxicol Appl Pharmacol* 2015 , DOI: 10.1016 / j.tata.2014.11.008 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
61. «Vrzal R , Zdarilová A , Ulrichová J et al. Активация арилуглеводородного рецептора берберинном в клетках HepG2 и H4IIE: двухфазное воздействие на CYP1A1 . *Biochem Pharmacol* 2005 , DOI: 10.1016 / j.bcp.2005.06.016 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
62. Ло С.Н. , Ван К.В. , Чен Ю.С. и соавт. Берберин активирует арильный углеводородный рецептор, но подавляет индукцию CYP1A1 посредством стимуляции miR-21-3p в клетках рака молочной железы MCF-7 . *Молекулы* 2017 , DOI: 10.3390 / молекул22111847 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
63. «Мохаммади С. , Сейедхосейни Ф.С. , Асади Дж. И соавт. Влияние берберина на секрецию цитокинов и экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла в моноцитарной клеточной линии THP-1 . *Иран J Basic Med Sci* 2017 ; **20** : 530 - 7 . [Google ученый](#)
64. «Якимчук К. , Нандакумар К. С. , Чен Л. и соавт. Фактор роста кератиноцитов (KGF) задерживает начало артрита, вызванного коллагеном . *Аутоиммунитет* 2012 ; **45** : 510 - 5 . [Google ученый](#)
65. «Серый Д , Siepmann K , Wohlleben G. CD40 лигирование в активации В - клеток, переключение изотипа и развитие памяти . *Semin Immunol* 1994 , DOI: 10.1006 / smim.1994.1039 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
66. Епископ Г.А. , Hostager BS . Взаимодействие CD40-CD154 в связях В-клеток и Т-клеток . *Фактор роста цитокинов Rev* 2003 , DOI: 10.1016 / S1359-6101 (03) 00024-8 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
67. «Durie FH , Foy TM , Masters SR и соавт. Роль CD40 в регуляции гуморального и клеточного иммунитета . *Immunol Today* 1994 , DOI: 10.1016 / 0167-5699 (94) 90269-0 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
68. «Durie FH , Fava RA , Foy TM et al. Профилактика коллаген-индуцированного артрита с помощью антитела к gp39, лиганду для CD40 . *Science (80-)* 1993 , DOI: 10.1126 / science.7689748 . [Аннотация](#) / [БЕСПЛАТНО Полный текст](#) [Google Scholar](#)

69. Webb LMC , Walmsley MJ , Feldmann M. Профилактика и улучшение коллаген-индуцированного артрита путем блокады костимуляторного пути CD28: требования как для B7-1, так и для B7-2 . *Eur J Immunol*, 1996 , DOI: 10.1002 / eji.1830261008 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
70. Tellander AC , Pettersson U , Runström A et al. Вмешательство в CD28, CD80, CD86 или CD152 при коллаген-индуцированном артрите. Ограниченная роль IFN- γ в анти-B7-опосредованном подавлении заболевания . *J Autoimmun* 2001 , DOI: 10.1006 / Jaut.2001.0527 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
71. Choi EW , Lee KW , Park H et al. Терапевтические эффекты анти-CD154-антитела у обезьян *Сynomolgus* с запущенным ревматоидным артритом . *Sci Rep* 2018 , DOI: 10.1038 / s41598-018-20566-z . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
72. «Vierboom MPM , Breedveld E , Kap YS et al. Клиническая эффективность нового нацеленного на CD28 антагониста Т-клеточной костимуляции в не-человеческой приматной модели коллаген-индуцированного артрита . *Clin Exp Immunol* 2016 , DOI: 10.1111 / cei.12739 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
73. «Чо Ю.Г. , Чо М Ла , Мин С.Ю. и соавт. Аутоиммунитет коллагена типа II на мышинной модели ревматоидного артрита человека . *Autoimmun Rev* 2007 , DOI: 10.1016 / j.autrev.2007.08.001 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
74. «Прямые RT , Thornton S , Финкельман FD . Дефицит C γ 1 усугубляет коллаген-индуцированный артрит . *Artrum ревматол* 2016 , DOI: 10.1002 / арт.39611 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
75. «Hietala MA , Jonsson I-M , Tarkowski A et al. Дефицит комплемента улучшает коллаген-индуцированный артрит у мышей . *J Immunol* 2002 ; **169** : 454 - 9 . [Аннотация / БЕСПЛАТНО Полный текст](#) [Google Scholar](#)
76. «Wang Y , Kristan J , Hao L et al. Роль комплемента в опосредованном антителами воспалении: C5-дефицитные DBA / 1 мыши устойчивы к коллаген-индуцированному артриту . *J Immunol* 2000 , DOI: 10.4049 / Jimmunol . 164,8,4340 . [Аннотация / БЕСПЛАТНО Полный текст](#) [Google Scholar](#)
77. «Seeuws S , Jacques P , Van Praet J et al. Многопараметрический подход к мониторингу активности заболевания при коллаген-индуцированном артрите . *Artrum Res Ther* 2010 ; **12** , DOI: 10.1186 / ar3119 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)
78. «Mikulowska A , Metz CN , Bucala R et al. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, участвует в патогенезе индуцированного коллагеном типа II артрита у мышей . *J Immunol* 1997 . [Google ученый](#)
79. «Макинтайр К.В. , Шустер DJ , Гиллоули К.М. и соавт. Снижение частоты и тяжести коллаген-индуцированного артрита у мышей с дефицитом интерлейкина-12 . *Eur J Immunol* 1996 , DOI: 10.1002 / eji.1830261219 . [CrossRef](#) [PubMed](#) [Web of Science](#) [Google Академия](#)
80. «Ling WLW , Deng L , Lepore J et al. Улучшение продукции моноклональных антител в клетках гибридомы диметилсульфоксидом . *Биотехнология Прогресс* . 2003 . [Google ученый](#)
81. «Chen W , Miao Y-Q , Fan D-J et al. Исследование биодоступности берберина и усиление действия TPGS на кишечную абсорбцию у крыс . *AAPS PharmSciTech* 2011 , DOI: 10.1208 / s12249-011-9632-z . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)
82. Лю YT , Хао HP , Се HG и соавт. Обширная элиминация кишечника при первом прохождении и преобладающее распределение берберина в печени объясняют его низкий уровень в плазме у крыс . *Drug Metab Dispos* 2010 , DOI: 10.1124 / dmd.110.033936 . [Аннотация / БЕСПЛАТНО Полный текст](#) [Google Scholar](#)
83. «Лю К.С. , Чжэн Ю.Р. , Чжан Ю.Ф. и соавт. Прогресс исследований берберина с особым акцентом на его пероральной биодоступности . *Фитотерапия* 2016 , DOI: 10.1016 / j.fitote.2016.02.001 . [CrossRef](#) [Google Scholar](#)

Посмотреть аннотацию

Твиты со ссылкой на эту статью:

bxv_imm

@bxv_imm

Берберин задерживает начало вызванного коллагеном артрита посредством подавления Т-клеток. <https://t.co/KXPq9Xdi5V>

16 августа 2019 г.

BioRxiv Иммунология

@biorxiv_immuno

Берберин задерживает начало вызванного коллагеном артрита посредством подавления Т-клеток. <https://t.co/ThjFonENm7> #biorxiv_immuno

15 августа 2019 г.

bioRxiv

@biorxivpreprint

Берберин задерживает начало вызванного коллагеном артрита посредством подавления Т-клеток. <https://t.co/frWz5NlvUc> #bioRxiv

15 августа 2019 г.

0 Comments

BioRxiv

 Login ▾

 Recommend

 Tweet

 Share

Sort by Newest ▾



Start the discussion...

LOG IN WITH

OR SIGN UP WITH DISQUS 

Name

Be the first to comment.

 Subscribe  Add Disqus to your site  Add Disqus  Disqus' Privacy Policy  Privacy Policy  Privacy Policy  Privacy Policy

 Вернуться к началу

 Предыдущая

Следующая 

Опубликовано 15 августа 2019 года.

 **Скачать PDF**

 Дополнительный материал

 Эл. адрес

 Поделиться

 Инструменты цитирования

Tweet

Нравится 0

Предметная область

иммунология 

Предметные области

Все статьи

Поведение животных и познание

биохимия

биоинженерия

Биоинформатика

биофизика

Рак Биология

Клеточная биология

Клинические испытания *

Биология развития

экология

Эпидемиология *

Эволюционная Биология

генетика

Genomics

иммунология

микробиология

Молекулярная биология

неврология

палеонтология

патология

Фармакология и токсикология

физиология

Биология растений

Научная коммуникация и образование

Синтетическая биология

Системная биология

зоология

* Тематические категории «Клинические испытания и эпидемиология» теперь закрыты для новых заявок после завершения пилотного проекта по клиническим исследованиям bioRxiv и запуска специализированного сервера медицинских наук medRxiv (submit.medrxiv.org) . Новые документы, в которых сообщается о результатах клинических испытаний, теперь должны быть представлены в medRxiv. Большинство новых эпидемиологических работ также должны быть представлены в medRxiv, но если документ не содержит информации, относящейся к здоровью, авторы могут решить отправить ее в другую предметную категорию bioRxiv (например, Генетика или Микробиология).

