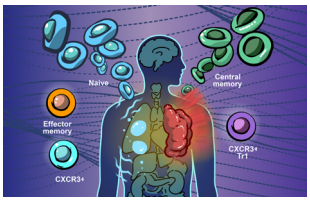
Оригинальная исследовательская статья

НАРУШЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

И. А. Артемьев[1], А. Д. Акино[1], И. И. Дрейзис[1], П. В. Тирикова[1], Р. Д. Дунаева[1], Е. В. Центр[1], А. А. Рубинштейн[1], А. С. Головкин[1], И. В. Кудрявцев[1, *], А. Л. Маслянский[1, 2, 3]



[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341, Россия, Санкт-Петербург
[2] Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, 115522, Россия, Москва
[3] Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург

* Автор-корреспондент: igor.v.kudryavtsev@gmail.com

Резюме: Аксиальный спондилоартрит (AxSpA) является хроническим воспалительным заболеванием опорно-двигательного аппарата, относится к группе спондилоартритов и характеризуется обязательным вовлечением в патологический процесс крестцово-подвздошных сочленений и/или осевого скелета. В рамках проведенного исследования были получены образцы периферической крови от 32 пациентов с AxSpA и 29 условно здоровых добровольцев. В этих образцах при помощи методов многоцветной проточной цитометрии был проведен анализ субпопуляционного состава регуляторных Т-клеток (Treg). Было показано, что относительное и абсолютное содержание «наивных» Tregs у пациентов было снижено относительно значений контроля, тогда как относительное и абсолютное содержание клеток центральной и эффекторной памяти (CM и EM с фенотипами CD62L + CD45RA − и CD62L − CD45RA − соответственно) было повышено. Кроме того, при AxSpA имело место увеличение как относительного, так и абсолютного содержания CXCR5 − CXCR3 + CCR6 − Tr1, а также отмечалось увеличение концентрации клеток CXCR5 − CXCR3 − CCR6 − Tr2, CXCR5 − CXCR3 − CCR6 + Tr17 и CXCR5 − CXCR3 + CCR6 + Tr17.1. Доля клеток Tr1 возрастала исключительно в рамках CM Tregs, тогда как содержание Tr2 увеличивалось, а Tr17 уменьшалась среди CM и EM Treg у пациентов с AxSp A. При этом уровень CXCR5 + фолликулярных клеток Tregs достоверно не изменялся. Дальнейшие исследования необходимы для понимания роли отдельных субпопуляций Tregs в патогенезе AxSpA, которые можно рассматривать в качестве перспективных маркеров для диагностики и потенциальных мишеней для терапии данного заболевания.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит, проточная цитометрия, регуляторные Т-лимфоциты, дифференцировка Т-клеток, хемокиновые рецепторы, CXCR3, Tr1

Для цитирования:

Артемьев И. А., Акино А. Д., Дрейзис И. И., Тирикова П. В., Дунаева Р. Д., Центр Е. В., Рубинштейн А. А., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Маслянский А. Л. Нарушения субпопуляционного состава регуляторных Т-лимфоцитов периферической крови при аксиальном спондилоартрите. *Современные направления в биомедицине.* 2025;1(2):42—57. https://doi.org/10.5922/ATB-2025-1-2-3

Поступила
30.05.2025 г.
Прошла рецензирование
15.07.2025 г.
Принята к печати
01.09.2025 г.
Опубликована
08.12.2025 г.

© Артемьев И. А., Акино А. Д., Дрейзис И. И., Тирикова П. В., Дунаева Р. Д., Центр Е. В., Рубинштейн А. А., Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Маслянский А. Л., 2025

Original research article

ALTERATIONS IN PERIPHERAL BLOOD REGULATORY T CELL SUBSETS IN PATIENTS SUFFERING FROM AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

I. A. Artemiev[1], A. D. Aquino[1], I. I. Dreizis[1], P. B. Tirikova[1], R. D. Dynaeva[1], E. V. Centr[1], A. A. Rubinstein[1], A. S. Golovkin[1], I. V. Kudryavtsev[1, *], A. L. Maslyanskiy[1, 2, 3]

[1] Almazov National Medical Research Centre, 197341, St. Petersburg, Russia
[2] V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russia
[3] Saint Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russia

* Correspondence: igor.v.kudryavtsev@gmail.com

To cite this article:

Artemiev I. A., Aquino A. D., Dreizis I. I., Tirikova P. B., Dynaeva R. D., Centr E. V., Rubinstein A. A., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Maslyanskiy A. L. Alterations in peripheral blood regulatory T cell subsets in patients suffering from axial spondyloarthritis. *Advanced targets in Biomedicine*. 2025;1(2):42—57. https:// doi.org/10.5922/ATB-2025-1-2-3

Received
30.05.2025
Revised
15.07.2025
Accepted
01.09.2025
Published
08.12.2025

©Artemiev I. A., Aquino A. D., Dreizis I. I., Tirikova P. B., Dynaeva R. D., Centr E. V., Rubinstein A. A., Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Maslyanskiy A. L., 2025

Abstract: Axial spondyloarthritis (AxSpA) is a chronic inflammatory disorder of the musculoskeletal system that belongs to the group of spondyloarthritis, characterized by the obligatory involvement of the sacroiliac joints and/or axial skeleton in the pathological process. In this study, we collected peripheral blood samples from 32 AxSpA patients and 29 healthy controls (HC), and investigated the regulatory T cell (Tregs) subsets by multicolor flow cytometry. We noticed that the relative numbers of 'naïve' Tregs were decreased, while the relative and absolute numbers of central and effector memory Tregs (CM and EM were CD62L + CD45RA – and CD62L – CD45RA –, respectively) were elevated in patients with AxSpA. Next, in AxSpA patients CXCR5 – CXCR3 + CCR6 – Tr1 cells were increased both in relative and absolute frequencies. The absolute numbers of CXCR5 – CXCR3 – CCR6 – Tr2, CXCR5 – CXCR3 – CCR6 + Tr17, and CXCR5–CXCR3+CCR6+ Tr17.1 were also elevated in patients with AxSpA vs. HC group. Finally, in patients with AxSpA Tr1 were increased exclusively within CM Tregs, while Tr2 cells were elevated both within CM and EM Treg subsets. Tr17 cells were decreased both within CM and EM Treg subsets. Interestingly, we found no significant differences in CXCR5+ follicular Tregs between the groups. Further investigations of circulating Tregs will contribute to find new targets and therapies in AxSpA.

Keywords: axial spondyloarthritis, flow cytometry, regulatory T cells, T cell maturation, chemokine receptors, CXCR3, Tr1

Введение

Аксиальный спондилоартрит (AxSpA) — хроническое воспалительное заболевание опорно-двигательного аппарата, относится к группе спондилоартритов и характеризуется обязательным вовлечением в патологический процесс крестцово-подвздошных сочленений и/или осевого скелета, диагноз которого устанавливается на основании классификационных критериев ASAS 2009 г. [1]. Характерным для AxSpA является развитие широкого спектра системных (внесуставных) поражений различных органов и систем: увеитов, воспалительных заболеваний кишечника, поражений сердца (преимущественно нарушения атриовентрикулярного проведения), легких (интерстициального заболевания легких), кожи (псориаза), костей (остеопороз) и почек (IgA нефропатия) [2]. Согласно современным представлениям AxSpA необходимо рассматривать как заболевание смешанного (с участием как аутоиммунных, так и аутовоспалительных патогенетических механизмов) спектра, относимого к группе MHC-I опатий [3]. Сильная ассоциация данного заболевания с аллелем HLA-B27 главного комплекса гистосовместимости, аккумуляция в пораженных тканях TRBV9 + Т-лимфоцитов указывают на непосредственное участие Т-клеток в его патогенезе [4].

Кроме того, большое количество исследований показало ключевую роль цитокинов семейства IL-17 в формировании патологического процесса при AxSpA [5]. Однако все еще ведутся споры относительно ключевых иммунокомпетентных клеток, продуцирующих эти цитокины: одни исследователи считают, что клетки миелоидного ряда являются основными IL-17-секретирующими, другие же отдают предпочтение клеткам системы адаптивного иммунитета [6; 7]. Несмотря на продолжающиеся споры вокруг превалирующего патогенетического механизма, лежащего в основе развития заболевания, нельзя игнорировать роль 3-го типа иммунного ответа при AxSp A. Участниками этого типа иммунного ответа выступают клетки как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Для ограничения аутоиммунного воспаления, индуцированного Т-лимфоцитами и другими эффекторными клетками, необходимо супрессивное действие регуляторного звена иммунитета. Одними из клеток, обладающих способностью к регуляции воспаления как на местном, так и на системном уровнях, являются регуляторные Т-клетки (Treg). При AxSpA динамика этих лимфоцитов в периферической крови остается не полностью изученной. Различные группы исследователей при изучении Treg получили противоречивые результаты. Так, Cao и соавт. отметили снижение Т-лимфоцитов с фенотипом CD25brightCD4 + в периферической крови пациентов с AxSpA [8], тогда как Liao и соавт. наблюдали повышение Tregs в циркуляции у пациентов с анкилозирующим спондилитом [9]. Несмотря на выявленные противоречия, было доказано, что Т-клетки с фенотипом CD4 + CD25bright при активном AxSpA мигрируют в воспаленные суставы [8]. Возможно, их миграция носит компенсаторный характер, запускающийся при развитии аутоиммунного воспаления. Некоторые исследователи отмечали нарушение функции Treg при AxSp A. Так, Wang и соавт. отметили снижении экспрессии Tim-3 клетками с фенотипом CD3 + CD4 + CD25 + Foxp3 + CD127 −. Кроме того, эти Treg у пациентов с AxSpA имели сниженный уровень экспрессии Foxp3, что негативно влияло на супрессивные способности этих клеток [10]. После успешного лечения и подавления активности AxSpA кластер Tregs начинал высоко экспрессировать молекулы CTLA4, TGFB1, CD25 и CD279 [11], что отражало восстановление функции этих клеток при успешной терапии.

Таким образом, анализ динамики регуляторных Т-клеток в периферической крови пациентов с AxSpA может помочь в оценке активности основного заболевания, а также в прогнозировании исхода патологии.

Материалы и методы

В исследование включено 32 пациента с рентгенологическим AxSpA, или анкилозирующим спондилитом (АС), диагностированным на основании Нью-Йоркских критериев 1984 г., и нерентгенологическим AxSpA, установленным согласно критериям ASAS 2009 г. Критериями невключения были онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния, наличие острых либо хронических инфекций (в стадии обострения), наличие других зарегистрированных аутоиммунных или аутовоспалительных заболеваний. Подробная характеристика группы пациентов изложена в таблице 1. В ходе исследования оценивалась активность AxSpA посредством композитных индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и ASDAS (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score). Кроме того, пациентам проводился подсчет числа болезненных суставов (ЧБС) из 68 проанализированных суставов, числа припухших суставов (ЧПС) из 66 проанализированных суставов, а также исследование количества энтезитов — воспалительно измененных мест прикрепления связок и сухожилий к костям — на основе валидированных индексов энтезитов MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) и SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Также у пациентов исследовались уровни маркеров системного воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в мм/ч и С-реактивный белок (СРБ) в мг/мл.

Таблица 1

Сводная характеристика группы пациентов

Table 1

Characteristics of patients with axial spondyloarthritis

Показатель	Значение
Средний возраст	45,5 ± 10,5 лет
Активность на основании индекса BASDAI	5,10 ± 2,13
Активность на основании индекса ASDAS	3,75 ± 1,29
Индекс энтезитов MASES	2,37 ± 2,89,
Индекс энтезитов SPARCC	1,70 ± 2,58
Число болезненных суставов (ЧБС) из 68	6,27 ± 10,37
Число припухших суставов (ЧПС) из 66	0,43 ± 0,97

В качестве контрольной группы использовалась периферическая венозная кровь условно здоровых доноров (n = 29), сопоставимых по полу и возрасту с больными AxSP A. Все исследования были проведены после добровольного информированного согласия испытуемых, а также в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Работа была одобрена Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 03-20 от 16 марта 2020 г.).

Объектом исследования служила венозная кровь, полученная путем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием К3ЭДТА, а также в пробирки с активатором свертывания — диоксидом кремния. До проведения цитометрического учета полученные образцы крови хранились не более 6 ч при комнатной температуре (20—22 °С). Подготовку образцов для анализа проводили по стандартной процедуре с использованием комплекта из

9 моноклональных антител (все антитела производства BioLegend Inc., США). С целью выявления регуляторных Т-клеток использовали антитела против CD3 (клон OKT3, флуорохром APC/Cy7, кат. № 317342), CD4 (клон OKT4, флуорохром Pacific Blue, кат. № 317429) и CD25 (клон BC96, флуорохром PE/Dazzle™ 594, кат. № 328819). В рамках общего пула лимфоцитов регуляторные Т-клетки (Treg) выявляли как CD3 + CD4 + CD25bright. Для разделения Treg клеток на основные стадии созревания применяли антитела против CD45RA (клон HI100, флуорохром FITC, кат. № 304106) и CD62L (клон DREG-56, флуорохром PE, кат. № 304806), выявляя популяции «наивных» клеток (CD45RA + CD62L +), а также клеток центральной и эффекторной памяти (CD45RA − CD62L + и CD45RA − CD62L −, соответственно). Для выявления основных «поляризованных» популяций Treg использовали антитела против CXCR5 (клон J252D4, флуорохром PerCP/Cy5.5, кат. № 356910), CXCR3 (клон G025H7, флуорохром APC, кат. № 353712), CCR4 (клон L291H4, флуорохром Brilliant Violet 510, кат. № 359416) и CCR6 (клон G034E3, флуорохром Pe/Cy7, кат. № 353418). Так, на основании анализа экспрессии хемокиновых рецепторов общий пул Tregs был разделен на отдельные субпопуляции, в том числе CXCR5 + фолликулярные регуляторные Т-клетки (Tfr), а также 4 подтипа CXCR5 − Tregs, включая Tr1 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 −, Tr2 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 −, Tr17 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 + и Tr17.1 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 +, как это было предложено ранее [12; 13]. Окраску антителами производили с учетом рекомендаций производителя. После окраски клеток антителами осуществляли удаление эритроцитов, применяя коммерческий лизирующий раствор VersaLyse (Beckman Coulter, США), после чего образцы однократно отмывали избытком физиологического раствора (300 г 7 мин), надосадок декантировали. Клеточный осадок ресуспендировали в нейтральном 2 %-ном растворе параформальдегида (Sigma-Aldrich, США), приготовленном на основе физиологического раствора (pH 7,2—7,4). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX™ (Beckman Coulter, США), оснащенном тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. В каждом образце анализировалось не менее 40000 CD4 + Т-клеток периферической крови.

Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи пакета программ Kaluza™ v.2.0 (Beckman Coulter, США). Алгоритм выявления ключевых популяций Treg был описан детально ранее [14]. Для получения абсолютных значений по исследуемым популяциям Treg клеток использовали данные клинического анализа крови. Определение концентрации СРБ проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Abbott Diagnostics Technologies AS, а исследование СОЭ — по методу Вестергрена.

Статистическую обработку проводили при помощи программного обеспечения Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 4.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США). Результаты выражали в виде % позитивных клеток от искомой популяции, приводили в виде медианы и интерквартильного размаха (25 %; 75 %). Для оценки достоверности различий использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни.

Результаты

При анализе основных популяций Т-клеток, включая CD4 + и CD8 + Т-лимфоциты, а также регуляторные Т-клетки (Tregs), отмечено незначительное увеличение абсолютного содержания CD4 + Т-клеток у пациентов с AxSpA при сравнении с группой контроля (953 кл/1μL (694; 1170) против 758 кл/1μL (679; 924) при p = 0,049). В случае Treg достоверных различий как по относитель-

ному (2,35 % (1,87; 3,10) против 2,42 % (1,97; 2,75) при p = 0,583), так и по абсолютному (48 кл/1μL (35; 62) против 40 кл/1μL (33; 50) при p = 0,097) между сравниваемыми группами отмечено не было (рис. 1).

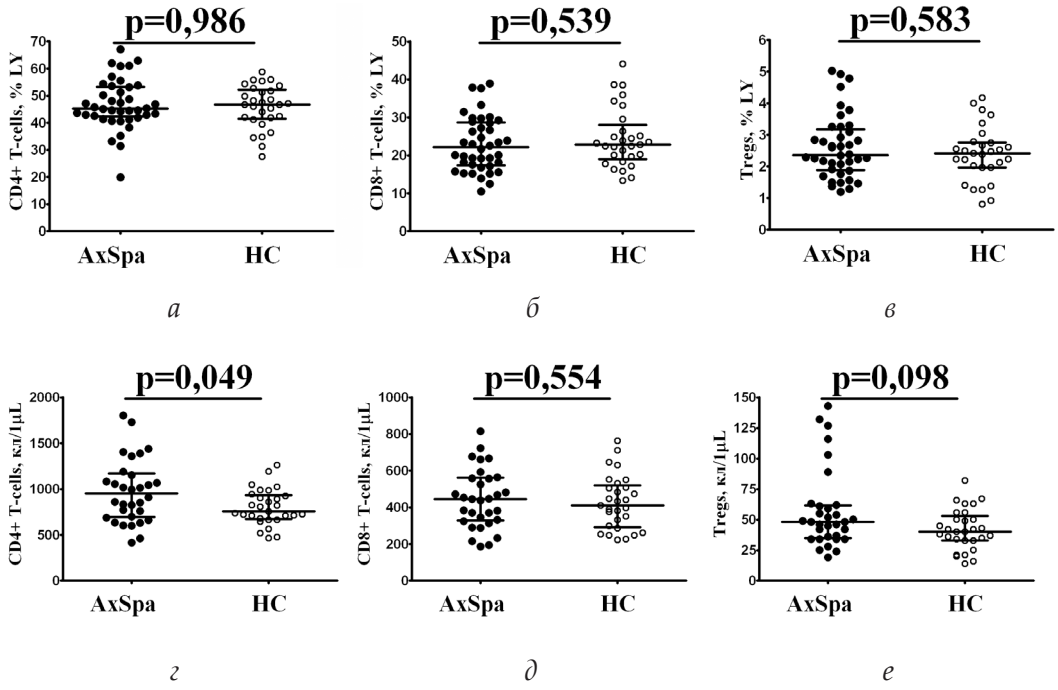


Рис. 1. Относительное и абсолютное содержание основных субпопуляций Т-хелперов, находящихся на различных стадиях дифференцировки, в периферической крови больных AxSpA (n = 41) и группы контроля (n = 29):
а—в — относительное содержание, % от общего пула лимфоцитов;
г—е — абсолютное содержание, количествово клеток в 1 мкл цельной крови.
Слева направо — Т-хелперы (CD4 + Т-клетки) с фенотипом CD3 + CD4 +, CD8 + Т-лимфоциты с фенотипом CD3 + CD8 +, а также регуляторные Т-клетки (Tregs) с фенотипом CD3 + CD4 + CD25bright

Примечание (здесь и далее на рис. 2, 3): черные круги — пациенты с AxSpA; белые круги — группа условно здоровых доноров. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Med (Q25; Q75). Достоверность различий указана согласно U-критерию Манна — Уитни.

Fig. 1. The relative and absolute frequencies of main maturation CD4 + T-cells subsets in peripheral blood samples from patients with AxSpA (n = 41) and healthy individuals (n = 29):
a—в — the relative frequency, % within total lymphocytes;
г—е — the absolute frequency, the number of cells per 1 μL of whole blood.
From left to right — Th cells (CD4 + T cells), CD8 + T cells (CD3 + CD4 +), regulatory T-cells (Tregs, CD3 + CD4 + CD25 bright)

Note (here and on Fig. 2 and Fig. 3): black circles denote patients with AxSpA; white circles—healthy individuals. Each dot represents individual subjects, and horizontal bars depict the group medians and quartile ranges (Med (Q25; Q75)). The statistical analysis was performed with the Mann—Whitney U test.

В ходе дальнейших исследований общий пул Tregs был разделен на три основные популяции на основании анализа коэкспрессии CD45RA и CD62L. Были выявлены популяции «наивных» Tregs (CD62L + CD45RA +), а также Tregs центральной (CD62L + CD45RA −) и эффекторной (CD62L − CD45RA −) памяти, как это было предложено ранее [15]. Было показано (рис. 2), что у пациентов с AxSpA снижается относительное содержание «наивных» Tregs (19,16 % (11,92; 26,70) против 26,70 % (20,54; 33,03) при p = 0,006), тогда как уровни Tregs центральной (78,29 % (69,95; 84,17) против 69,73 % (64,01; 77,37) при p = 0,023) и эффекторной (3,26 % (1,90; 4,50) против 1,79 % (1,08; 2,36) при p = 0,005) памяти были повышены относительно значений контроля. Более того, при анализе абсолютного содержания указанных субпопуляций Tregs нами также было отмечено, что концентрации Tregs центральной (78 кл/1μL (70; 84) против 70 кл/1μL (64; 77) при p = 0,006) и эффекторной (3 кл/1μL (2; 4) против 2 кл/1μL (1; 2) при p = 0,001) памяти у пациентов с AxSpA были повышены.

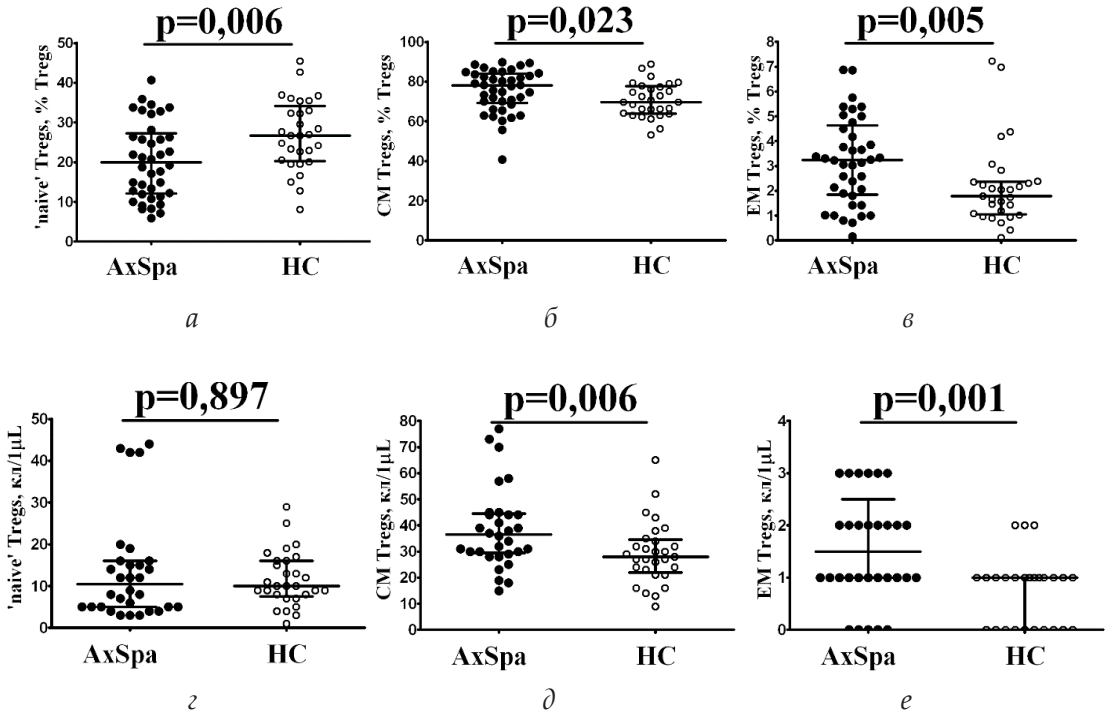


Рис. 2. Относительное и абсолютное содержание основных субпопуляций регуляторных Т-клеток, находящихся на различных стадиях дифференцировки, в периферической крови больных AxSpA (n = 32) и группы контроля (n = 29): *а—в* — относительное содержание, % от общего пула Treg; *г—е* — абсолютное содержание, количество клеток в 1 мкл цельной крови. Слева направо — содержание «наивных» Treg с фенотипом CD45RA + CD62L + (naïve), содержание Treg центральной памяти с фенотипом CD45RA − CD62L + (CM) и содержание Treg эффекторной памяти с фенотипом CD45RA − CD62L − (EM)

Fig. 2. The relative and absolute frequencies of main maturation regulatory T-cell subsets in peripheral blood samples from patients with AxSpA (n = 32) and healthy individuals (n = 29):
а—в — the relative frequency, % within total Treg subsets;
г—е — the absolute frequency, the number of cells per 1 μL of whole blood.
From left to right — the frequencies of 'naïve' Tregs ('naïve', CD45RA + CD62L +), central memory Tregs (CM, CD45RA − CD62L +) and effector memory Tregs (EM, CD45RA − CD62L –)

В ходе дальнейших исследований на основании анализа экспрессии хемокиновых рецепторов общий пул Tregs был разделен на отдельные субпопуляции, в том числе CXCR5 + фолликулярные регуляторные Т-клетки (Tfr), а также 4 подтипа CXCR5 − Tregs, включая Tr1 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 −, Tr2 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 −, Tr17 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 + и Tr17.1 клетки с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 +. Было показано (рис. 3), что в периферической крови больных AxSpA повышалось как относительное (23,85 % (19,44; 26,12) против 17,94 % (13,53; 22,35) при p = 0,005), так и абсолютное (17 кл/1μL (9; 23) против 7 кл/1μL (5; 9) при p < 0,001) содержание CXCR3-экспрессирующий Tregs относительно значений здорового контроля. Более того, статистический анализ показал прирост концентраций остальных субпопуляций Tregs, включая Tr2, Tr17, Tr17.1 и Tfr в циркуляции у пациентов с AxSpA (21 кл/1μL (14; 32) против 13 кл/1μL (11; 20) при p = 0,013; 14 кл/1μL (8; 21) против 9 кл/1μL (6; 12) при з = 0,013; 6 кл/1μL (4; 12) против 5 м (3; 6) при p = 0,044); и 4 кл/1μL (3; 6) против 3 (1; 4) при p = 0,027 соответственно).

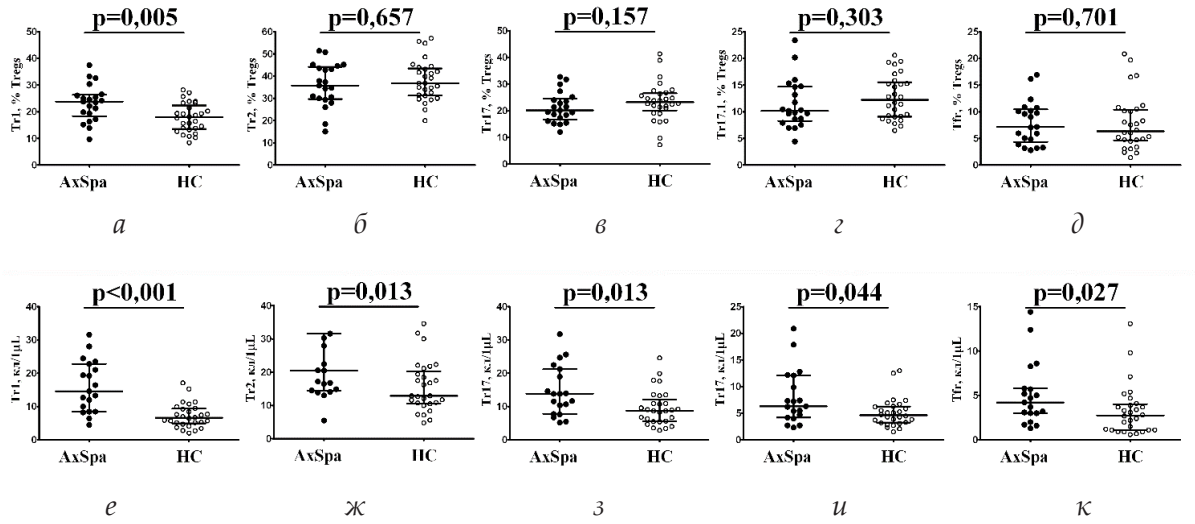


Рис. 3. Относительное и абсолютное содержание основных субпопуляций регуляторных Т-клеток, выявленных на основании экспрессии хемокиновых рецепторов CXCR5, CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных AxSpA (n = 21) и группы контроля (n = 28):
а—д — относительное содержание, % от общего пула Treg;
е—к — абсолютное содержание, количество клеток в 1 мкл цельной крови.
Слева направо — содержание Tr1 клеток с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 −, Tr2 с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 −, Tr17 с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 + и Tr17.1 с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 +, а также Tfr с фенотипом CXCR5 +

Fig. 3. The relative and absolute frequencies of main ‘polarized’ regulatory T-cell subsets in peripheral blood samples from patients with AxSpA (n = 32) and healthy individuals (n = 29):
а—д — the relative frequency, % within total Treg subsets;
е—к — the absolute frequency, the number of cells per 1 μL of whole blood.
From left to right — the frequencies of Tr1 (CXCR5 − CXCR3 + CCR6 −), Tr2 (CXCR5 − CXCR3 − CCR6 −), Tr17 (CXCR5 − CXCR3 − CCR6 +), Tr17.1 (CXCR5 − CXCR3 + CCR6 +), and follicular regulatory T cells (Tfr, CXCR5 +)

На финальном этапе наших исследований был проведен анализ распределения Tr1 клеток с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 −, Tr2 с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 −, Tr17 с фенотипом CXCR5 − CXCR3 − CCR6 + и Tr17.1 с фенотипом CXCR5 − CXCR3 + CCR6 +, а также Tfr с фенотипом CXCR5 + в рам-

ках общего пула CM Treg, «патрулирующих» периферические лимфоидные органы, и EM Treg, способных покидать кровоток и мигрировать в периферические воспаленные ткани (табл. 2). Было показано, что относительное содержание Tr1 клеток достоверно повышено у пациентов с AxSpA исключительно в рамках пула CM клеток, тогда как доля Tr2 клеток при AxSpA достоверно возрастала в рамках обеих субпопуляций Tregs. Также отмечалось, что Tr17 были снижены у пациентов с AxSpA как среди CM, так и среди EM Treg клеток. Более того, доля CXCR3 + CCR6 + Tr17.1 снижалась только при анализе Tregs центральной памяти.

Таблица 2

Изменения в субпопуляционном составе регуляторных Т-клеток центральной и эффекторной памяти в периферической крови больных анкилозирующим спондилоартритом

Table 2

Alterations in peripheral blood circulating central and effector memory Tregs subsets in patients with axial spondyloarthritis

Клетки	Фенотип субпопуляций Treg	AxSpa (n = 21) Med (Q25; Q75)	HC (n = 28) Med (Q25; Q75)	p
Относительное содержания в рамках CM Treg				
Tr1	CXCR5 – CXCR3 + CCR6 –	24,42 (20,16; 28,07)	16,54 (12,34; 22,40)	0,008
Tr2	CXCR5 – CXCR3 – CCR6 –	23,65 (16,50; 31,14)	17,37 (12,61; 21,20)	0,008
Tr17	CXCR5 – CXCR3 – CCR6 +	25,08 (21,65; 30,85)	33,99 (27,25; 39,08)	0,003
Tr17.1	CXCR5 – CXCR3 + CCR6 +	15,53 (11,65; 19,72)	20,42 (16,86; 23,70)	0,003
Tfr	CXCR5 +	7,83 (6,88; 13,81)	9,37 (5,39; 14,04)	0,952
Относительное содержания в рамках EM Treg				
Tr1	CXCR5 – CXCR3 + CCR6 –	12,40 (7,69; 19,87)	7,92 (4,09; 12,55)	0,066
Tr2	CXCR5 – CXCR3 – CCR6 –	20,83 (16,67; 32,90)	14,16 (10,24; 19,12)	0,017
Tr17	CXCR5 – CXCR3 – CCR6 +	44,44 (31,58; 52,94)	50,05 (43,69; 62,99)	0,029
Tr17.1	CXCR5 – CXCR3 + CCR6 +	13,96 (9,72; 19,77)	16,33 (11,25; 26,27)	0,214
Tfr	CXCR5 +	5,56 (2,50; 7,69)	4,00 (1,24; 6,42)	0,341

Обсуждение

В рамках проведенного исследования нами были выявлены нарушения в субпопуляционном составе регуляторных Т-клеток у пациентов с аксиальным спондилоартритом. Эти нарушения были связаны не только с созреванием и дифференцировкой Treg клеток, но и с их распределением по различным стадиям «поляризации», что может быть связано с патогенезом данного заболевания.

Следует отметить, что данные литературы по относительному и абсолютному содержанию регуляторных Т-клеток (Treg) в периферической крови больных весьма противоречивы. Так, в некоторых работах было показано, что уровни Treg в циркуляции у больных и группы сравнения достоверно не различались [8; 16; 17], что было подтверждено нами в ходе проведенного исследования. Однако некоторые группы исследователей указывают на достоверное снижение как CD4 + CD25 + FoxP3 + Treg [18], так и CD4 + CD25highCD127low/ – Treg [19] в периферической крови больных анкилозирующим спондилитом. Было показано, что содержание Treg отрицательно коррелирует с тяжестью заболевания,

выраженной в баллах индекса BASDAI [20]. С другой стороны, уровень Treg в циркуляции был тесно связан с увеличением таких маркеров воспаления, как скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок [21].

Кроме того, анализ ключевых стадий дифференцировки Treg показал, что в периферической крови пациентов с AxSpA снижался уровень «наивных» или «тимических» Treg, тогда как доля эффекторных популяций Tregs возрастала. Сходные результаты были получены Ye и соавт., показавшими снижение уровня «наивных» Treg с фенотипом CD4 + FOXP3lowCD45RO −, однако полученные авторами результаты также указывали на снижение эффекторных Treg с фенотипом CD4 + FOXP3highCD45RO + [22]. Кроме того, при анализе общего пула CD4 + Т-клеток было отмечено, что при AxSpA уровни «наивных» Th и Th центрально памяти снижались, причем была отмечена прямая зависимость между содержанием «наивных» Th и концентраций СРБ в сыворотке крови [23]. С одной стороны, как собственные результаты, так и данные литературы указывают на снижение эффективности формирования «наивных», или «тимических», Treg в тимусе. Следует отметить тот факт, что именно «тимические» Treg, способные распознавать собственные антигены организма, считаются самыми эффективными клетками с точки зрения блокады аутоиммунных реакций, а нарушение их функций может быть тесно связано с низкой эффективностью блокады аутореактивности [24]. С другой стороны, выявленное нами снижение уровня «наивных» Treg может быть связано с перераспределением субпопуляций этих клеток в сторону более высоко дифференцированных типов Treg, включая клетки центральной и эффекторной памяти, концентрация которых в периферической крови пациентов с AxSpA возрастала. По-видимому, это могло быть связано не сколько с нарушением дифференцировки Tregs в тимусе, сколько с увеличением формирования этого типа клеток в периферических лимфоидных органах в ходе антиген-зависимой дифференцировки клеток, на что также указывает увеличение концентраций именно CM и EM Treg.

Также нами было отмечено увеличение уровня CXCR3-позитивных Th1-like Treg у пациентов с AxSp A. В настоящее время известно, что для Th1-like Treg характерно наличие фактора транскрипции T-bet, наличие CXCR3 на мембране и продукция IFN-γ, тогда как Th2-like Treg характеризуются наличием GATA3 и способностью к продукции Th2-цитокинов, включая IL-4, IL-5 и IL-13, и, наконец, Th17-like Treg-клетки описываются как IL-17A-секретирующие RORγt-позитивные лимфоциты, несущие еще и CCR6 на своей мембране [25; 26]. Более того, при фенотипической характеристике CXCR3 + Th1-like Treg было показано, что данная популяция клеток экспрессировала FoxP3, CTLA-4 и Helios на уровнях, достоверно не отличимых от таковых других субпопуляций Tregs, включая CXCR3 − CCR6 + CCR4 + CCR10 + Th22-like Tregs, CXCR3 − CCR6 + CCR4 + CCR10 − Th17-like Treg, а также CCR6 − CXCR3 − CCR4 + Th2-like Tregs [13]. Однако в ответ на стимуляцию *in vitro* именно Th1-like Treg продуцировали максимальное количество IL-10 по сравнению с другими типами Treg, а также IFNg. И наконец, в CXCR3 + Th1-like Treg обнаруживалась экспрессия транскрипционного фактора T-bet (TBX21), свойственного Th1-like-клеткам различных субпопуляций. Также было показано, что CXCR3 + Th1-like Treg экспрессировали повышенные уровни CD73 и TGF-β1 по сравнению с другими субпопуляциями Tregs [27]. Все это позволяет рассматривать CXCR3 + Th1-like Treg в качестве одних из самых эффективных супрессоров среди различных субпопуляций Treg-клеток организма человека, которые играют важную роль в патогенезе широкого спектра аутоиммунных заболеваний [28]

С использованием экспериментальных моделей *in vivo* было показано, что CXCR3 + Treg были способны по градиенту лигандов CXCR3 — CXCL9, CXCL10 и CXCL11 — мигрировать в очаги воспаления, где они эффективно подавляли эффекторные реакции, опосредованные Th1-клетками и их клетками-мишеня-

ми [29; 30]. Следует также отметить, что в сыворотке крови больных AxSpA отмечен высокий уровень хемокина CXCL9 — одного из трех описанных лигандов для CXCR3, который рассматривается в качестве одного из ключевых маркеров Th1-лимфоцитов [31]. Также было показано, что у первично выявленных пациентов с AxSpA концентрация CXCL10 в крови повышалась и коррелировала с СОЭ, СРБ и ASDAS, тогда как на фоне терапии уровень этого хемокина снижался [32]. Данные литературы указывают на значительное увеличение Th1-клеток у пациентов с умеренной и высокой активностью АС по сравнению с группой контроля [16]. Более того, в рамках другого исследования было показано, что в периферической крови больных AxSpA увеличивался уровень Th1-клеток с фенотипом CD4 + CXCR3 + по сравнению с группой условно здоровых добровольцев [33].

Помимо CXCR3 + Th1-клеток потенциальной мишенью для Tr1-лимфоцитов могут служить сравнительно недавно описанная в литературе популяция «неклассических» Th17 — Th1/Th17 или Th17.1, обладающая характеристиками как Th1-, так и Th17-лимфоцитов, включая экспрессию факторов транскрипции T-BET, STAT4 и RORC, экспрессию хемокиновых рецепторов CCR6 и CXCR3, а также способностью к синтезу IFN-γ, IL-17A и GM-CSF [34]. Эти свойства, особенно способность к синтезу цитокинов, которые как могут активировать тканевые макрофаги за счет IFN-γ, так и привлекать нейтрофилы в очаг воспаления за счет продукции IL-17A и GM-CSF, а также высокий уровень экспрессии транспортера MDR1, отвечающего за устойчивость клеток в различного рода препаратам, включая глюкокортикоиды, позволили рассматривать данную популяцию CXCR3 + Th17-клеток в качестве «патогенной», то есть способствующей развитию и поддержанию воспалительной реакции в тканях. Так, относительное содержание IL-17-позитивных Th у больных АС было выше значений группы сравнения [35]. Причем почти все IL-17 + Th-клетки обладали фенотипом клеток памяти CD4 + CD45RO +, а также значительная часть Th-клеток, продуцирующих IL-17, также синтезировала IL-22 и IFNg, что позволяет рассматривать их в качестве «классических» Th17 (Th17/22) и Th17.1. В рамках другого исследования было показано, что для больных АС были характерны повышенные уровни CCR6 + -клеток на фоне сниженного содержания CXCR3 + -лимфоцитов среди активированных (CD25int) CD3 + CD4 + -клеток периферической крови [36]. Более того, экспрессия CXCR3 была также снижена на CD4 + Т-клетках памяти больных по сравнению с группой контроля. Возможно, выявленное повышение уровня CXCR3 + Treg зрелых популяций может рассматриваться в качестве компенсаторного механизма, направленного на подавление аутоиммунного ответа, опосредованного Th1- и/или Th17-клетками, в очагах воспаления, локализованных в периферических тканях.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. This research was funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301, 20.04.2022).

Conflict of interest. The authors declare absence of the conflict of interest.

Список литературы

1. Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R., Listing J., Akkoc N., Brandt J., et al. SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation and Final Selection. Ann. Rheum. Dis. 2009, 68, 6, 777—783, DOI: 10.1136/ard.2009.108233.

2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur. J. Intern. Med. 2011, 22, 6, 554—560, DOI: 10.1016/j.ejim.2011.06.006.

3. Kuiper J. J., Prinz J. C., Stratikos E., Kuśnierczyk P., Arakawa A., Springer S., et al. EULAR studygroup MHC-I-opathies. EULAR study group on 'MHC-I-opathy': identifying disease-overarching mechanisms across disciplines and borders. Ann. Rheum. Dis. 2023, 82, 7, 887—896, DOI: 10.1136/ard-2022-222852.

4. Britanova O. V., Lupyr K. R., Staroverov D. B., Shagina I. A., Aleksandrov A. A., Ustyugov Y. Y., et al. Targeted depletion of TRBV9 + T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. Nat. Med. 2023, 29, 11, 2731—2736, DOI: 10.1038/s41591-023-02613-z.

5. Generali E., Bose T., Selmi C., Voncken J. W., Damoiseaux J. G.M.C. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: Classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory. Autoimmun. Rev. 2018, 17, 9, 935—941, DOI: 10.1016/j.autrev.2018.04.002.

6. Mauro D., Thomas R., Guggino G., Lories R., Brown M. A., Ciccia F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? Nat. Rev. Rheumatol. 2021, 17, 387—404, DOI: 10.1038/s41584-021-00625-y.

7. Kim S. H., Lee S. H. Updates on ankylosing spondylitis: pathogenesis and therapeutic agents. J. Rheum. Dis. 2023, 30, 4, 220—233, DOI: 10.4078/jrd.2023.0041.

8. Cao D., van Vollenhoven R., Klareskog L., Trollmo C., Malmström V. CD25brightCD4 + regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. Arthritis Res. Ther. 2004, 6, 4, R335—R346, DOI: 10.1186/ar1192.

9. Liao H. T., Lin Y. F., Tsai C. Y., Chou C. T. Regulatory T cells in ankylosing spondylitis and the response after adalimumab treatment. Joint Bone Spine. 2015, 82, 6, 423—427, DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.03.003.

10. Wang M., Liu C., Bond A., Yang J., Zhou X., Wang J., et al. Dysfunction of regulatory T cells in patients with ankylosing spondylitis is associated with a loss of Tim-3. Int. Immunopharmacol. 2018, 59, 53—60, DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.032.

11. Zhao Z. B., Bian Z. H., Lin Z. M., Wu S. F., Long J., Cui Y., et al. Single-Cell Analysis of Patients with Axial Spondyloarthritis After Anti-TNFα Treatment: Experimental Data and Review of the Literature. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2023, 65, 2, 136—147, DOI: 10.1007/s12016-023-08959-z.

12. Dhaeze T., Peelen E., Hombrouck A., Peeters L., Van Wijmeersch B., Lemkens N., et al. Circulating Follicular Regulatory T Cells Are Defective in Multiple Sclerosis. J. Immunol. 2015, 195, 3, 832—840, DOI: 10.4049/jimmunol.1500759.

13. Duhen T., Duhen R., Lanzavecchia A., Sallusto F., Campbell D. J. Functionally distinct subsets of human FOXP3 + Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. Blood. 2012, 119, 19, 4430—4440, DOI: 10.1182/blood-2011-11-392324.

14. Kudryavtsev I., Zinchenko Y., Starshinova A., Serebriakova M., Malkova A., Akisheva T., et al. Circulating Regulatory T Cell Subsets in Patients with Sarcoidosis. Diagnostics (Basel). 2023, 13, 8, 1378, DOI: 10.3390/diagnostics13081378.

15. Lu S. Y., Liu K. Y., Liu D. H., Xu L. P., Huang X. J. High frequencies of CD62L$^+$ naive regulatory T cells in allografts are associated with a low risk of acute graft-versus-host disease following unmanipulated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Clin. Exp. Immunol. 2011, 165, 2, 264—277, DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04418.x.

16. Wang C., Liao Q., Hu Y., Zhong D. T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis. Exp. Ther. Med. 2015, 9, 1, 250—256, DOI: 10.3892/etm.2014.2046.

17. Ye L., Goodall J. C., Zhang L., Putintseva E. V., Lam B., Jiang L., et al. TCR usage, gene expression and function of two distinct FOXP3(+)Treg subsets within CD4(+)CD25(hi) T cells identified by expression of CD39 and CD45RO. Immunol. Cell Biol. 2016, 94, 3, 293—305, DOI: 10.1038/icb.2015.90.

18. Wu Y., Ren M., Yang R., Liang X., Ma Y., Tang Y., et al. Reduced immunomodulation potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells induced CCR4 + CCR6 + Th/Treg cell subset imbalance in ankylosing spondylitis. Arthritis Res. Ther. 2011, 13, 1, R29, DOI: 10.1186/ar3257.

19. Zhao S. S., Hu J. W., Wang J., Lou X. J., Zhou L. L. Inverse correlation between CD4 + CD25high CD127low/- regulatory T-cells and serum immunoglobulin A in patients with new-onset ankylosing spondylitis. J. Int. Med. Res. 2011, 39, 5, 1968—1974, DOI: 10.1177/147323001103900543.

20. Xueyi L., Lina C., Zhenbiao W., Qing H., Qiang L., Zhu P. Levels of circulating Th17 cells and regulatory T cells in ankylosing spondylitis patients with an inadequate response to anti-TNF-α therapy. J. Clin. Immunol. 2013, 33, 1, 151—161, DOI: 10.1007/s10875-012-9774-0.

21. Liao H. T., Tsai C. Y. Cytokines and regulatory T cells in ankylosing spondylitis. Bone Joint Res. 2023, 12, 2, 133—137, DOI: 10.1302/2046-3758.122.BJR-2022-0195.R1.

22. Dejaco C., Duftner C., Klauser A., Schirmer M. Altered T-cell subtypes in spondyloarthritis, rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Rheumatol. Int. 2010, 30, 3, 297—303, DOI: 10.1007/s00296-009-0949-9.

23. Gui L., Luo X., Zhou L., Wei Q., Gu J. Peripheral CD4 + /CD8 + T cell composition distinct from healthy individuals is shared by ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Int. J. Rheum. Dis. 2023, 26, 10, 2014—2023, DOI: 10.1111/1756-185X.14860.

24. Cheru N., Hafler D. A., Sumida T. S. Regulatory T cells in peripheral tissue tolerance and diseases. Front. Immunol. 2023, 14, 1154575, DOI: 10.3389/fimmu.2023.1154575.

25. Qiu R., Zhou L., Ma Y., Zhou L., Liang T., Shi L., Long J., Yuan D. Regulatory T Cell Plasticity and Stability and Autoimmune Diseases. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2020, 58, 1, 52—70, DOI: 10.1007/s12016-018-8721-0.

26. Sjaastad L. E., Owen D. L., Tracy S. I., Farrar M. A. Phenotypic and Functional Diversity in Regulatory T Cells. Front. Cell Dev. Biol. 2021, 9, 715901, DOI: 10.3389/fcell.2021.715901.

27. Zhang R., Miao J., Zhang K., Zhang B., Luo X., Sun H., et al. Th1-Like Treg Cells Are Increased But Deficient in Function in Rheumatoid Arthritis. Front. Immunol. 2022, 13, 863753, DOI: 10.3389/fimmu.2022.863753.

28. Rubinstein A., Kudryavtsev I., Arsentieva N., Korobova Z. R., Isakov D., Totolian A. A. CXCR3-Expressing T Cells in Infections and Autoimmunity. Front. Biosci (Landmark Ed). 2024, 29, 8, 301, DOI: 10.31083/j.fbl2908301.

29. Tan T. G., Mathis D., Benoist C. Singular role for T-BET + CXCR3 + regulatory T cells in protection from autoimmune diabetes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016, 113, 49, 14103—14108, DOI: 10.1073/pnas.1616710113.

30. Koch M. A., Tucker-Heard G., Perdue N. R., Killebrew J. R., Urdahl K. B., Campbell D. J. The transcription factor T-bet controls regulatory T cell homeostasis and function during type 1 inflammation. Nat. Immunol. 2009, 10, 6, 595—602, DOI: 10.1038/ni.1731.

31. Duftner C., Dejaco C., Kullich W., Klauser A., Goldberger C., Falkenbach A., Schirmer M. Preferential type 1 chemokine receptors and cytokine production of CD28- T cells in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis. 2006, 65, 5, 647—653, DOI: 10.1136/ard.2005.042085.

32. Wang J., Zhao Q., Wang G., Yang C., Xu Y., Li Y., et al. Circulating levels of Th1 and Th2 chemokines in patients with ankylosing spondylitis. Cytokine. 2016, 81, 10—14, DOI: 10.1016/j.cyto.2016.01.012.

33. Szalay B., Mészáros G., Cseh Á., Ács L., Deák M., Kovács L., et al. Adaptive immunity in ankylosing spondylitis: phenotype and functional alterations of T-cells before and during infliximab therapy. Clin. Dev. Immunol. 2012, 2012, 808724, DOI: 10.1155/2012/808724.

34. Paulissen S. M., van Hamburg J. P., Davelaar N., Vroman H., Hazes J. M., de Jong P. H., et al. CCR6(+) Th cell populations distinguish ACPA positive from ACPA negative rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther. 2015, 17, 344, DOI: 10.1186/s13075-015-0800-5.

35. Shen H., Goodall J. C., Hill Gaston J. S. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009, 60, 6, 1647—1656, DOI: 10.1002/art.24568.

36. Wright P. B., McEntegart A., McCarey D., McInnes I. B., Siebert S., Milling S. W. Ankylosing spondylitis patients display altered dendritic cell and T cell populations that implicate pathogenic roles for the IL-23 cytokine axis and intestinal inflammation. Rheumatology (Oxford). 2016, 55, 1, 120—132, DOI: 10.1093/rheumatology/kev245.

Об авторах

Илья Андреевич Артемьев, врач-ревматолог, консультативно-диагностический центр, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0000-0002-2001-8713

Артур Даниил Акино, младший научный сотрудник Научно-исследовательская лаборатория микровезикулярного сигналинга Института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0000-0001-6516-7184

Ирина Ильинична Дрейзис, студент, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0009-0004-3673-015X

Полина Валерьевна Тирикова, студент, Институт медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0000-0002-4433-1640

Римма Даниловна Дунаева, клинический ординатор, отделение ревматологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0009-0008-6016-1400

Екатерина Викторовна Центр, клинический ординатор, отделение ревматологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0009-0004-0478-6925

Артем Аркадьевич Рубинштейн, лаборант-исследователь, Научно-исследовательский отдел иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0000-0002-8493-5211

Алексей Сергеевич Головкин, доктор медицинских наук, заведующий Научно-исследовательская лаборатория микровезикулярного сигналинга института молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0000-0002-7577-628x

Игорь Владимирович Кудрявцев, кандидат биологических наук, заведующий Научно-исследовательский отдел иммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия.

ORCID: 0000-0001-7204-7850

Алексей Леонидович Маслянский, доктор медицинских наук, заведующий Научно-исследовательская лаборатория ревматологии и иммунопатологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Россия; научный консультант, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой, Россия; профессор, Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия.

ORCID: 0000-0003-2427-4148

The authors

Ilya A. Artemyev, Rheumatologist, Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0000-0002-2001-8713

Arthur D. Aquino, Junior Researcher of Laboratory of Microvesicular Signaling, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0000-0001-6516-7184

Irina I. Dreizis, Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0009-0004-3673-015X

Polina V. Tirikova, Student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0000-0002-4433-1640

Rimma D. Dunaeva, Clinical Resident, Department of Rheumatology, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0009-0008-6016-1400

Ekaterina V. Centr, Clinical Resident, Department of Rheumatology, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0009-0004-0478-6925

Artem A. Rubinstein, Laboratory Research Assistant, Department of Immunology, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0000-0002-8493-5211

Alexey S. Golovkin, MD, Doctor of Medical Sciences, the Head of Laboratory of Microvesicular Signaling, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0000-0002-7577-628x

Igor V. Kudryavtsev, PhD in Biology, the Head of Department of Immunology, Almazov National Medical Research Centre, Russia.

ORCID: 0000-0001-7204-7850

Alexey L. Maslyanskiy, MD, Doctor of Medical Sciences, the Head of Rheumatology and Immunopathology Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Russia; Scientific Consultant of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology Russia; Professor of Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, Russia.

ORCID: 0000-0003-2427-4148