

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ НА ФОНЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Савченко А.А.^{1,2}, Гриценко О.Д.², Борисов А.Г.^{1,2}, Кудрявцев И.В.^{3,4},
Серебрякова М.К.³, Мастерова А.А.², Шестерня П.А.²

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Целью исследования явилось сравнительное изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных анкилозирующим спондилитом (АС), получающих различные виды генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Обследовано 58 пациентов в возрасте 20-58 лет с диагнозом АС на фоне лечения анти-TNF α и анти-IL-17 препаратами, а также получавших традиционную противовоспалительную терапию. Диагноз «АС» устанавливался на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев. Активность заболевания оценивалась с помощью индексов BASDAI и ASDAS с использованием СОЭ и СРБ согласно текущей номенклатуре, утвержденной Assessment of SpondyloArthritis International Society и Outcome Measures in Rheumatology. В качестве контроля обследовано 45 здоровых людей в возрасте 18-57 лет. Исследование фенотипического состава Т-лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови. Установлено, что субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных АС значительно различается в зависимости от типа проводимой терапии. У больных АС на фоне традиционной противовоспалительной терапии в крови снижается содержание Т-лимфоцитов, но при повышении относительного количества Т-клеток с высоким уровнем эффекторного потенциала и секреции цитокинов. Отрицательные взаимосвязи уровней цитотоксических Т-клеток эффекторной памяти и пре-эффекторов с лабораторными и клиническими показателями активности воспаления при АС характеризуют недостаточную эффективность традиционной тера-

Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
197376, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Акад. Павлова, 12.
Тел.: 8 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Address for correspondence:

Kudryavtsev Igor V.
Institute of Experimental Medicine
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Acad. Pavlov str., 12.
Phone: 7 (812) 234-29-29.
E-mail: igorek1981@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Савченко, О.Д. Гриценко, А.Г. Борисов,
И.В. Кудрявцев, М.К. Серебрякова, А.А. Мастерова,
П.А. Шестерня «Особенности субпопуляционного
состава Т-лимфоцитов у больных анкилозирующим
спондилитом на фоне генно-инженерной биологической
терапии» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23,
№ 6. С. 1319-1332. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2349
© Савченко А.А. и соавт., 2021

For citation:

A.A. Savchenko, O.D. Gritsenko, A.G. Borisov,
I.V. Kudryavtsev, M.K. Serebriakova, A.A. Masterova,
P.A. Shesternya “Features of T lymphocyte subpopulation
profile in patients with ankylosing spondylitis undergoing
genetically engineered biological therapy”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2021,
Vol. 23, no. 6, pp. 1319-1332.
doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2349
DOI: 10.15789/1563-0625-FOT-2349

пии. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных АС на фоне анти-IL-17 терапии полностью соответствует контрольным значениям. Однако, исходя из многочисленных взаимосвязей между иммунологическими и клинико-лабораторными показателями, сделано заключение об ингибирующем влиянии анти-IL-17 терапии на активность суставного воспаления, тогда как состояние субпопуляционного состава Т-клеток будет зависеть от стандартных средств противовоспалительной терапии. Наиболее выраженные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов обнаружены у больных АС при анти-TNF α терапии, что проявляется в снижении эффекторного потенциала Th-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом, у больных АС именно на фоне анти-TNF α терапии обнаружена минимальная частота внескелетных проявлений. Соответственно, более высокая эффективность ГИБТ (по сравнению с традиционными методами терапии) определяется механизмами воздействия на иммунные мишени патогенеза АС, что проявляется, в том числе, изменением субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Причем, исходя из полученных результатов, применение анти-TNF α в сравнении с ингибиторами анти-IL-17 в большей степени оказывает влияние на фенотипический состав Т-клеток.

Ключевые слова: Т-лимфоциты, больные анкилозирующим спондилитом, субпопуляции лимфоцитов, фенотип, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты

FEATURES OF T LYMPHOCYTE SUBPOPULATION PROFILE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS UNDERGOING GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY

Savchenko A.A.^{a,b}, Gritsenko O.D.^b, Borisov A.G.^{a,b}, Kudryavtsev I.V.^{c,d}, Serebriakova M.K.^c, Masterova A.A.^b, Shesternya P.A.^b

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Krasnoyarsk State V. Voyno-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

^c Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^d First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of current study was to compare profiles of T cell subsets in the patients with ankylosing spondylitis (AS) who received different modes of genetically engineered biological therapy (GEBT). The research involved 58 patients aged 20 to 58 years diagnosed with AS and treated with anti-TNF α and anti-IL-17 drugs, as well as those receiving common anti-inflammatory therapy. The AS diagnostics was based on the modified New York criteria. Disease activity was assessed by means of nomenclature approved by the Assessment of Spondyloarthritis International Society and Outcome Measures in Rheumatology. 45 healthy people aged 18 to 57 were included into the control group. Peripheral blood T cell subsets were analysed by multicolor flow cytometry. It was found that the T lymphocyte subpopulation profiles in AS patients showed significant differences depending on the therapy type. First, T lymphocyte counts were decreased in AS patients receiving traditional anti-inflammatory therapy, whereas relative numbers of T cells with high levels of effector potential and cytokine secretion were increased. Negative correlations between the levels of effector memory and pre-effector cytotoxic T cells and other laboratory and clinical indexes of inflammatory activity in AS may reflect lower efficiency of traditional therapy. Next, the levels of main T cell subsets in AS patients during anti-IL-17 therapy fully corresponded to the control values. However, based on numerous correlations between immunological and clinical laboratory parameters, it was concluded that anti-IL-17 therapy had an inhibitory effect on the joint inflammation activity, while the state of T cell subsets was mainly dependent on standard anti-inflammatory therapy. The most pronounced changes in T cell subsets were found in AS patients during

anti-TNF α therapy was associated with decreased effector potential of Th cells and cytotoxic T lymphocytes. At the same time, the lowest frequency of extraskeletal manifestations was found in AS patients treated with anti-TNF α drugs. Finally, the higher efficiency of GEBT, compared with conventional methods of therapy, is determined by the effects upon immune targets of AS pathogenesis which manifested, e.g., by changes in the T lymphocyte subpopulation profile. Moreover, usage of anti-TNF α versus anti-IL-17 inhibitors was associated with greater effect upon phenotypic profile of T cells.

Keywords: ankylosing spondylitis, T cells, subsets, phenotype, T helpers, cytotoxic T cells

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – системное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника, которое может развиваться с одновременным поражением энтезиса и периферических суставов [1, 9, 28]. Полностью патогенез АС еще не изучен, однако доказано, что генетическая предрасположенность (ассоциация с HLA-B27) и активация иммунной системы, в настоящее время, определяются как ключевые патологические процессы, инициирующие развитие данного заболевания [7, 12]. Ведущим механизмом активации иммунной системы (как врожденного, так и адаптивного иммунитета) при АС является регулирующая ось IL-23/IL-17, стимулирующая эффекторные клетки к избыточной продукции TNF α и, соответственно, воспалительного процесса в суставах [7, 8, 15, 18].

Ключевыми клетками, регулирующими активность иммунной системы, являются Т-лимфоциты. Соответственно, ряд исследований посвящено изучению особенностей фенотипа и функциональной активности некоторых субпопуляций Т-клеток. Так, в исследовании Al-Mossawi М.Н. и соавт. (2017) показано увеличение количества Th1- и Th17-клеток в крови у больных АС, причем данные типы клеток активно секретируют GM-CSF, также участвующий в иммунопатогенезе АС [11]. Причем ингибирование функциональной активности Th17-лимфоцитов у больных АС приводило к снижению воспалительной реакции и проявлению клинических признаков заболевания [15]. При АС обнаружена функциональная недостаточность Т-регуляторных клеток (Treg) [10, 24]. Индуцированное повышение активности Treg вызывало снижение функциональной активности Th17-клеток с последующим понижением концентрации IL-17 [38].

В начале XXI века в лечении АС произошли революционные изменения, связанные с внедрением в клиническую практику генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) – препаратов, воздействующих на «контрольные точки» имму-

нопатогенеза АС [1, 8, 13]. В настоящее время одобрены к применению у больных АС лекарственные препараты моноклональных антител к TNF α (анти-TNF α) и IL-17 (анти-IL-17) [2, 7, 23, 27]. В обзоре Tahir Н. и соавт. (2020) показано, что при лечении анти-IL-17 больных с АС развивалась быстрая и устойчивая ремиссия (до 5 лет последующих наблюдений), положительный эффект был достигнут независимо от предыдущих методов терапии, но зависел от уровня исходного воспалительного процесса (меньший эффект развивался при высоком уровне воспаления) [33]. При лечении препаратами анти-TNF α уже на 3-м месяце была достигнута клиническая ремиссия, ее продолжительность зависела от выраженности клинических улучшений на начальной стадии лечения [27].

В целом можно заключить, что применение ГИБТ при лечении АС оказывается более эффективно по сравнению с традиционными методами терапии, но во многом зависит от состояния иммуновоспалительных процессов, которое, в свою очередь, определяется функциональной активностью клеток иммунной системы. Выявление предикторов эффективности применения различных методов ГИБТ при АС является крайне актуальным. Так, в работе Maneiro J.R. и соавт. (2015) показано, что в качестве предикторов эффективности лечения ингибиторами TNF α могут быть использованы величины индексов BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), базальный уровень С-реактивного белка (СРБ) и возраст пациента [23]. Совершенно очевидно, что данные параметры отражают активность заболевания, что ограничивает их клиническую имплементацию. Разрабатываются технологии прогноза эффективности ГИБТ и на основе нейросетевого анализа с использованием массива данных, включающих клинические и иммунологические показатели [18]. Ограничением подобных инструментов является громоздкость и сложность использования на практике. Необходим поиск более простых и надежных предикторов. Одним из перспективных подходов является изучение количественных изменений циркули-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АС НА ФОНЕ ГИБТ

TABLE 1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF AS PATIENTS DURING GEBT

Показатели Parameters	Без ГИБТ WGEBT n = 19	анти-IL-17 anti-IL-17A n = 15	анти-TNF α anti-TNF α n = 24	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Возраст (лет), Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) Age (years), Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	37 (30-48)	40 (31-49)	41 (33-45)	0,758	0,943	0,672
Пол, n (%) Женщины / Мужчины Gender, n (%) Female / Male	4 (21,1) / 15 (78,9)	5 (33,3) / 10 (66,7)	5 (20,8) / 19 (79,2)	0,462	0,463	1,000
HLA-B27*, n (%)	17 (89,5)	12 (80,0)	20 (83,3)	0,634	1,000	0,678
Наличие внескелетных проявлений, n (%) Presence of extraskeletal manifestations, n (%)	16 (84,2)	10 (66,7)	12 (50,0)	0,418	0,343	0,026
BASDAI, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	1,00 (1,00-3,00)	1,60 (1,00-3,20)	2,05 (1,50-3,95)	0,583	0,296	0,089
ASDAS-CRP, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	1,40 (1,20-2,00)	1,50 (1,00-2,60)	1,85 (1,35-2,65)	0,607	0,368	0,161
BASFI, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	1,00 (0,00-3,00)	2,20 (1,00-3,80)	2,95 (1,30-3,95)	0,043	0,658	0,007
BASFI > 4, n (%)	2 (10,5)	3 (20,0)	5 (20,8)	0,634	1,000	0,437
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) Leukocytes, 10 ⁹ /L, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	7,21 (5,81-9,73)	7,28 (6,26-10,68)	7,72 (6,46-8,28)	0,632	0,856	0,970
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) Platelets, 10 ⁹ /L, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	296,00 (237,00-318,00)	263,00 (224,00-325,00)	267,00 (238,00-347,00)	0,758	0,821	0,677
Эритроциты, 10 ¹² /л, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) Erythrocytes, 10 ¹² /L, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	4,88 (4,53-5,13)	4,82 (4,44-5,04)	4,76 (4,23-5,44)	0,354	0,717	0,734
Гемоглобин, г/л, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) Hemoglobin, g/L, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	14,20 (13,80-15,20)	14,10 (12,70-15,20)	13,90 (13,20-15,90)	0,471	0,496	0,734
СРБ, мг/л, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) CRP, mg/L, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	3,70 (0,70-11,00)	3,00 (2,10-4,40)	2,20 (1,35-9,25)	0,784	0,399	0,913
СОЭ, мм/час, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75}) ESR, mm/hour, Me (Q _{0,25} -Q _{0,75})	6,0 (3,0-10,0)	6,0 (5,0-16,0)	5,0 (4,0-9,0)	0,336	0,440	0,910

Примечание. p₁₋₂ – сравнение между группами пациентов с АС на фоне традиционного лечения (без ГИБТ) и терапией анти-IL-17R; p₁₋₃ – сравнение между группами пациентов с АС без ГИБТ и терапией анти-TNF α ; p₂₋₃ – сравнение между группами АС пациенты с терапией анти-IL-17R и терапией против TNF α .

Note. p₁₋₂, comparison between groups of AS patients with traditional therapy (WGEBT) and anti-IL-17R therapy; p₁₋₃, comparison between groups of AS patients with WGEBT and anti-TNF α therapy; p₂₋₃, comparison between groups of AS patients with anti-IL-17R therapy and anti-TNF α therapy.

рующих субпопуляций Т-лимфоцитов, происходящих на фоне ГИБТ.

Целью исследования явилось сравнительное изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных АС, получающих различные виды ГИБТ.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого в 2019-2020 гг. в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения РФ «Персонализированная клиничко-иммунологическая стратегия генно-инженерной биологической терапии спондилоартрита» (№ АААА-А20-120022890005-5). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали форму информированного согласия. В исследование было включено 58 пациентов (14 женщин и 44 мужчин) в возрасте 20-58 лет (Me = 40,0 лет (32,0-47,0)) с диагнозом «АС». Диагноз «АС» устанавливался на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев [34]. Критериями исключения были другие заболевания группы спондилоартритов, остеоартрит, острые и хронические заболевания в стадии обострения, заболевания крови и онкологические заболевания. Активность заболевания оценивалась с помощью индексов BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) с использованием СОЭ и СРБ согласно текущей номенклатуре, утвержденной Assessment of SpondyloArthritis International Society и Outcome Measures in Rheumatology – ASAS/OMERACT [22]. Клиничко-лабораторная характеристика обследованных больных АС, получавших различные виды терапии представлена в таблице 1. 24 больных АС получали анти-TNF α (адалимуаб – 6 пациентов, инфликсимаб – 14, этанерцепт – 3, голимумаб – 1) и 15 больных получали анти-IL-17 (секукинумаб – 8 пациентов, нетакимаб – 7). Все препараты использовались в рекомендованных дозировках и кратности введений, длительность ГИБТ составила 1,5 (1,0-4,5) года. В группе пациентов, получавших традиционную терапию, использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 19 пациентов (100%), глюкокортикоиды – 13 (68,4%), сульфасалазин – 7 (36,8%), метотрексат – 3 (15,8%). В качестве контроля обследовано 45 здоровых людей (15 женщин и 30 мужчин) в возрасте 18-57 лет (Me = 39,0 лет (27,0-47,0)).

Исследование субпопуляционного состава Т-лимфоцитов не позднее 24 часов после взятия

крови. Подготовку образцов периферической крови и настройку проточного цитофлуориметра проводили в соответствии с рекомендациями производителей антител. Для выявления основных популяций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов применялась следующая панель моноклональных антител (МАТ), конъюгированных с различными флуорохромами (все антитела производства Beckman Coulter, США): CD62L-ECD (клон DREG56, кат. № IM2713U), CD28-PC5 (клон CD28.2, кат. № 6607108), CD27-PC7 (клон 1A4CD27, кат. № A54823), CD4-APC (клон 13B8.2 кат. № IM2468), CD8-APC-Alexa Fluor 700 (клон B9.11, кат. № A66332), CD3-APC-Alexa Fluor 750 (клон UCNT1, кат. № A94680), CD45RA-PacBlue (клон 2H4LDH11LDB9 (2H4), кат. № A82946) и CD45-Krome Orange (клон J.33, кат. № A96416). Указанным коктейлем МАТ окрашивали 100 мкл периферической крови в соответствии с рекомендациями производителя. Удаление эритроцитов из образцов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse (кат. № A09777), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOtest 3 Fixative Solution (кат. № A07800). Абсолютные значения были получены с помощью реагента Flow-Count Fluorospheres (кат. № 7547053, Beckman Coulter, США). Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США) Центра коллективного пользования КНЦ СО РАН, оснащенный тремя диодными лазерами 405, 488 и 638 нм. Для выявления основных популяций Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток использовали алгоритм, детально описанный ранее [6]. В каждой пробе анализировали не менее 50000 лимфоцитов. Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ Navios Software v. 1.2 и Kaluza™ v. 2.2 (Beckman Coulter, США).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Качественные переменные клинических показателей были представлены в абсолютных значениях и процентах (n (%)). Достоверность различий количественных показателей оценивали с помощью непараметрического критерия U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney U test). Сравнение качественных переменных проводилось с использованием точного критерия Фишера (Fisher's exact test). Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену (Spearman rank R). Статистический анализ осуществляли в пакете

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ Т-ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АС НА ФОНЕ ГИБТ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. COMPOSITION OF T LYMPHOCYTE SUBSET IN AS PATIENTS DURING GEBT, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Parameters	Контроль Control n = 45	Больные АС AS patients		
		Без ГИБТ WGEBT n = 19	анти-IL-17 anti-IL-17 n = 15	анти-TNF α anti-TNF α n = 24
CD3 ⁺ , %	78,5 (73,8-80,8)	73,5 (57,8-79,3) $p_1 = 0,039$	75,2 (66,1-78,6)	74,5 (71,1-78,0)
CD3 ⁺ , cells/ μ L	1268,34 (1089,94-1580,26)	1251,25 (1024,84-1620,89)	1526,30 (1113,23-1825,17)	1716,76 (1444,53-2310,06) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,002$
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47,8 (44,9-52,7)	47,3 (39,1-50,0)	42,9 (40,0-54,3)	48,4 (41,2-51,6)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , cells/ μ L	775,68 (676,00-1053,23)	753,29 (641,65-1056,72)	974,08 (624,94-1217,71)	1146,16 (833,02-1431,88) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,001$
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	24,9 (21,0-29,6)	21,7 (20,8-29,7)	23,2 (19,1-28,0)	21,2 (20,1-25,1)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , cells/ μ L	443,42 (351,46-524,70)	475,70 (271,49-563,80)	449,46 (375,69-573,69)	508,74 (393,72-666,67) $p_1 = 0,023$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,98 (1,66-2,31)	2,06 (1,47-2,45)	2,11 (1,63-2,45)	2,32 (1,63-2,45)

Примечание. p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_2 – -//- больных АС на фоне традиционного лечения (без ГИБТ).

Note. p_1 , statistically significant differences versus controls; p_2 , statistically significant differences versus AS patients during WGEBT.

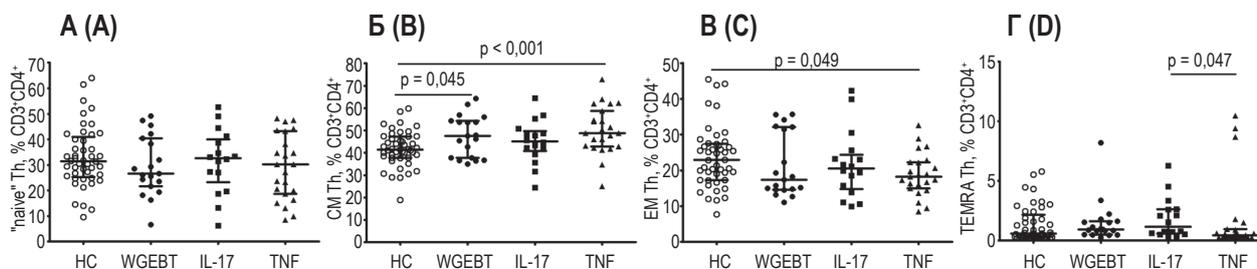


Рисунок 1. Распределение CD4⁺Т-лимфоцитов периферической крови на основные стадии созревания у больных АС на фоне ГИБТ

Примечание. Гистограммы А-Г – относительное содержание «наивных» CD45RA⁺CD62L⁺Т-хелперов, Т-хелперов центральной и эффекторной памяти (с фенотипами CD45RA⁺CD62L⁺ и CD45RA⁺CD62L⁻ соответственно), а также CD45RA⁺CD62L⁻ эффекторных клеток соответственно.

Здесь и на рисунке 2: белые круги – группа контроля (НС, n = 45); черные круги – больных АС на фоне традиционного лечения, без применения терапии генно-инженерными биологическими препаратами (WGEBT, n = 19); черные квадраты – больные АС на фоне блокады IL-17 (IL-17, n = 15); черные треугольники – больные АС на фоне блокады TNF (TNF, n = 24). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)). Различия между сравниваемыми группами указаны согласно непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Figure 1. Distribution of peripheral blood CD4⁺T lymphocytes at the main stages of maturation in AS patients undergoing GEBT

Note. Histograms A-D – relative number of “naïve” CD45RA⁺CD62L⁺T helpers, T helpers of central and effector memory (with the phenotypes of CD45RA⁺CD62L⁺ and CD45RA⁺CD62L⁻, respectively), as well as CD45RA⁺CD62L⁻ effector cells, respectively.

Here and in Figure 2: white circles – control group (HC, n = 45); black circles – AC patients undergoing traditional treatment without the use of therapy with genetically engineered biological drugs (WGEBT, n = 19); black squares – AC patients with IL-17 blockade (IL-17, n = 15); black triangles – AC patients with TNF blockade (TNF, n = 24). Results are presented as median and interquartile range (Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)). Differences between the compared groups are indicated according to the nonparametric Mann–Whitney U test.

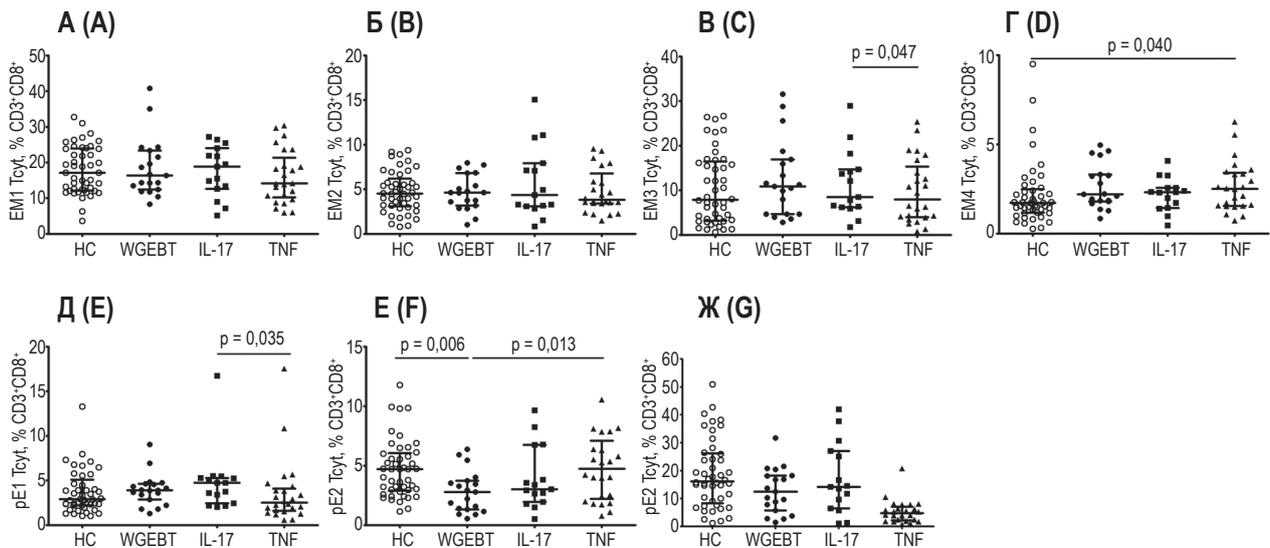


Рисунок 2. Распределение EM и TEMRA CD8⁺T-лимфоцитов периферической крови на основные стадии созревания у больных АС на фоне ГИБТ

Примечание. Гистограммы А-Г – относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов эффекторной памяти популяций EM1-EM4 с фенотипами CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁺, CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁻, CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁻CD28⁺ и CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁻CD28⁻ соответственно. Гистограммы Д-Ж – относительное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов популяции TEMRA – пре-эффекторов 1-го типа (pE1 CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁺), пре-эффекторов 2-го типа (pE2, CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁻) и эффекторных клеток (Е, CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁻CD28⁺) соответственно.

Figure 2. Distribution of peripheral blood EM and TEMRA CD8⁺T lymphocytes at the main stages of maturation in AS patients undergoing GEBT

Note. Histograms A-D – relative number of cytotoxic T lymphocytes of the effector memory of the EM1-EM4 populations with the phenotypes of CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁺, CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁻, CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁻CD28⁺ and CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁻CD28⁻, respectively. Histograms E-G – relative number of cytotoxic T lymphocytes of the TEMRA population – type 1 “pre-effectors” (pE1 CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁺), type 2 “pre-effectors” (pE2 CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁻) and effector cells (E, CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁻CD28⁺), respectively.

прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты

При оценке клинического состояния больных АС обнаружено, что на фоне лечения анти-TNF α у обследованных пациентов относительно группы больных с традиционным лечением снижается частота внескелетных проявлений (табл. 1). Остальные параметры клинических и лабораторных показателей у больных, получавших ГИБТ или традиционную терапию (без ГИБТ), не различались.

При исследовании субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в крови у больных АС на фоне ГИБТ обнаружено, что наиболее выраженные изменения в содержании CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ клеток выявляются при лечении анти-TNF α (табл. 2). Только у больных данной группы в периферической крови на фоне повышения абсолютного количества CD3⁺ лимфоцитов увеличивается абсолютное содержание CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ клеток. На фоне традиционного лечения обнаружено снижение относительного

уровня CD3⁺ лимфоцитов, тогда как при лечении анти-IL-17 изменений в количестве CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ клеток в крови не обнаружено.

В ходе дальнейших исследований был проведен анализ состава CD3⁺CD4⁺ и CD3⁺CD8⁺ лимфоцитов в зависимости от стадии дифференцировки у больных АС на фоне ГИБТ. Обнаружено, что содержание наивных Т-хелперов (“naïve” Th, CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁺) у больных АС на фоне традиционной терапии и ГИБТ соответствует контрольному диапазону (рис. 1А). Вместе с тем у пациентов с АС на фоне традиционной терапии в составе Т-хелперов относительно контрольных значений повышается содержание клеток центральной памяти (СМ, CD3⁺CD4⁺CD45RA⁻CD62L⁺) (рис. 1Б). При лечении анти-TNF α также выявляется увеличение количества СМ Th-клеток, но при снижении относительно контрольных значений уровня клеток эффекторной памяти (ЕМ, CD3⁺CD4⁺CD45RA⁻CD62L⁻) (рис. 1). Кроме того, у больных АС на фоне лечения анти-TNF α относительно уровней, выявленных при лечении анти-IL-17, понижается количество терминаль-

но-дифференцированных Т-хелперов (TEMRA, CD3⁺CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁻).

При исследовании состава цитотоксических Т-лимфоцитов обнаружено, что содержание популяций EM1, EM2 и EM3 в составе цитотоксических Т-клеток у больных на фоне традиционной терапии и ГИБТ соответствует контрольному диапазону (рис. 2А, В). У пациентов с АС на фоне традиционной терапии и анти-TNF α относительно контрольных значений повышается содержание популяции EM4 (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁻CD62L⁻CD27⁻CD28⁺) цитотоксических Т-клеток (рис. 2Г). У больных на фоне анти-TNF α относительно группы пациентов с лечением анти-IL-17 снижается уровень пре-эффекторов 1-го типа (pE1, CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁺) (рис. 2Д). В то же время содержание пре-эффекторов 2-го типа (pE2, CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁻) у больных на фоне традиционной терапии снижается относительно контрольных значений и показателей, выявляемых при лечении пациентов с АС анти-TNF α (рис. 2Е). Уровень эффекторов цитотоксических Т-лимфоцитов (E Tcut, CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁻CD28⁻) у больных АС на фоне традиционной терапии и ГИБТ соответствует контрольному диапазону (рис. 2Ж).

С помощью корреляционного анализа исследованы взаимосвязи между клинико-лабораторными показателями и субпопуляционным составом Т-лимфоцитов в крови у больных АС в зависимости от типа проводимой терапии. Обнаружено, что у обследованных пациентов с АС на фоне традиционной терапии содержание Т-клеток популяции pE2 отрицательно коррелирует с величиной индекса ASDAS-CRP ($r = -0,60$, $p = 0,006$), тогда как уровень популяции EM1 также отрицательно взаимосвязан с концентрацией СРБ ($r = -0,52$, $p = 0,023$).

Максимальное количество взаимосвязей выявляется у больных на фоне анти-IL-17 терапии. У лиц данной группы относительное количество CD3⁺CD4⁺ клеток положительно взаимосвязано со значениями индексов BASDAI ($r = 0,60$, $p = 0,017$), ASDAS-CRP ($r = 0,63$, $p = 0,011$) и BASFI ($r = 0,55$, $p = 0,034$), а также уровнем СРБ ($r = 0,82$, $p < 0,001$). Количество TEMRA Th-лимфоцитов отрицательно коррелирует с величинами индексов BASDAI ($r = -0,65$, $p = 0,008$) и BASFI ($r = -0,63$, $p = 0,012$). Кроме того, у больных на фоне анти-IL-17 терапии содержание клеток субпопуляции E Tcut также отрицательно взаимосвязано с величинами индексов BASDAI ($r = -0,87$, $p < 0,001$), ASDAS-CRP ($r = -0,78$,

$p = 0,001$) и BASFI ($r = -0,66$, $p = 0,007$), а также уровнем СРБ ($r = -0,63$, $p = 0,013$).

На фоне анти-TNF α у пациентов с АС с показателями субпопуляционного состава Т-лимфоцитов взаимосвязана только величина индекса BASFI: с EM2 цитотоксических Т-клеток ($r = 0,55$, $p = 0,005$) и уровнем “naive” Th-лимфоцитов ($r = -0,59$, $p = 0,002$).

Обсуждение

В основе известных механизмов этиопатогенеза АС лежит стрессовая реакция эндоплазматического ретикула (реакция развернутого белка, UPR, от англ. unfolded protein response) за счет индуцированного внешними факторами и/или полиморфизмом HLA-B27-антигена нарушения фолдинга белка, что, в свою очередь приводит к аутофагии клеток и развитию иммуновоспалительной реакции [29, 37]. Необходимо также отметить, что имеются результаты исследований, доказывающие прямое влияние UPR на повышенный синтез и секрецию IL-17 и TNF α клетками иммунной системы [13, 32]. Интенсивность и характер течения иммуновоспалительной реакции во многом определяется уровнем функциональной активности Т-лимфоцитов [3, 4].

Анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов выполнен с использованием двух основных тактик гейтирования, которые были подробно описаны в работах Кудрявцева И.В. и соавт. (2015) и Зурочки А.В. и соавт. (2018) [3, 5]. В основе первого подхода лежит анализ Т-клеток, экспрессирующих молекулы CD45RA и CD62L, что позволило охарактеризовать состав Т-хелперов у больных АС по степени зрелости: наивные (“naive”), клетки центральной (СМ) и эффекторной памяти (ЕМ) и терминально-дифференцированные (TEMRA) Т-хелперы. Второй подход, основанный на дополнении к анализу маркеров CD27 и CD28 к уже указанным, был применен для оценки субпопуляций цитотоксических Т-клеток, что позволило более подробно охарактеризовать состав клеток эффекторной памяти (EM1-4) и терминально-дифференцированных (пре-эффекторы типа 1 (pE1) и 2 (pE2), а также эффекторы (E Tcut)) Т-киллеров [3, 5, 17].

Основные средства традиционной терапии при АС, направленные на снижение (купирование) воспаления, включают противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды [1, 21]. В целом клиническое состояние и основные лабораторные показатели у пациентов данной группы соответствует таковым и при ГИБТ (табл. 1). Одна-

ко у больных АС на фоне традиционной терапии сохраняется более высокая частота внескелетных проявлений по сравнению с больными на фоне анти-TNF α терапии. Состояние субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных АС на фоне традиционной терапии характеризуется увеличением содержания клеток центральной памяти в составе Т-хелперов, а также повышением уровня фракции EM4 (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁻CD62L⁻CD27⁻CD28⁺) и снижением количества pE2-клеток (CD3⁺CD8⁺CD45RA⁺CD62L⁻CD27⁺CD28⁻) в составе цитотоксических Т-лимфоцитов. Причем данные особенности проявляются на фоне понижения относительного количества Т-клеток в периферической крови, что, по-видимому, и связано с проведением противовоспалительной терапии. Т-хелперы центральной памяти являются клетками, прошедшими антиген-зависимую дифференцировку во вторичных лимфоидных органах, интенсивно пролиферируют в ответ на антигенную стимуляцию и определяются как самая долгоживущая популяция Т-лимфоцитов [3, 14]. Популяция EM4 цитотоксических Т-лимфоцитов характеризуется экспрессией рецептора CD28, который, являясь трансмембранным гомодимером, обеспечивает костимулирующий сигнал в механизмах активации Т-клеток с последующей пролиферацией и синтезом эффекторных цитокинов [3, 26]. Клетки данного типа экспрессируют CD127, но при отсутствии экспрессии гранзима В, что по мнению ряда авторов является доказательством их функциональной близости с субпопуляцией EM1 (наименее зрелой фракцией клеток эффекторной памяти) [5, 17]. Фракция pE2 цитотоксических Т-клеток определяется как пре-эффекторы, входящие в состав TEMRA. В клетках этого типа осуществляется накопление гранзима В и экспрессия маркеров, характерных для терминально-дифференцированных эффекторов [5, 16]. Необходимо отметить, что в исследовании Koch S. и соавт. (2008) представлено предположение о дифференцировке Т-клеток pE2 в популяцию EM4 [17]. Следовательно, можно заключить, что противовоспалительная эффективность традиционной терапии при лечении больных АС не достаточна, происходит накопление Т-лимфоцитов способных к синтезу цитокинов и с большим эффекторным потенциалом. Отрицательные корреляционные связи цитотоксических Т-клеток эффекторной памяти и пре-эффекторов с лабораторными и клиническими показателями, характеризующими активность воспаления при АС, подтверждают данный вывод.

Значения клинико-лабораторных показателей больных АС на фоне анти-IL-17 терапии не имеют значимых различий с показателями больных на фоне традиционной и анти-TNF α терапии. При этом состояние субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, включая все фракции исследуемые фракции Th- и цитотоксических Т-клеток, полностью соответствует контрольным значениям. Вместе с тем у данной категории больных выявляется максимальное количество взаимосвязей между клинико-лабораторными параметрами и показателями субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Прежде всего необходимо отметить положительные взаимосвязи относительного содержания Th-лимфоцитов со всеми индексами, характеризующими активность АС, и уровнем СРБ в сыворотке крови. Указанные корреляционные связи характеризуют роль субпопуляции Т-хелперов в развитии иммуновоспалительных процессов при АС. В то же время у больных АС на фоне анти-IL-17 терапии выявляются отрицательные взаимосвязи эффекторов Th- (TEMRA Th) и цитотоксических (E Tcvt) Т-клеток с клинико-лабораторными показателями. Исходя из данных корреляционных связей можно заключить, что накопление зрелых эффекторных клеток, обладающих выраженным провоспалительным потенциалом, обратно пропорционально активности АС, что позволяет рассматривать данные популяции клеток в качестве новых маркеров для оценки эффективности применяемой терапии при данном заболевании. Возможно, что за счет снижения экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2, эффекторные Т-клетки при стимуляции Т-клеточного рецептора погибают путем апоптоза [3, 19]. Также необходимо отметить, что основными мишенями для IL-17 являются эпителиальные клетки, фибробласты, синовиоциты и кератиноциты [25, 31]. Соответственно, «выключение» цитокина при анти-IL-17 терапии преимущественно повлияет на активность суставного воспаления, в то время как функциональная активность основных фракций Th- и цитотоксических Т-клеток будет зависеть только от стандартных средств противовоспалительной терапии.

Известно, что патогенетическими эффектами TNF α при АС, который вырабатывается макрофагами синовиальной ткани, является повышение продукции дифференцировки остеокластов TNFSF11 (RANKL) – ключевой фактор дифференцировки и активации остеокластов, а также индуктор экспрессии хемокинов, простагландинов и рецепторов адгезии [20, 35]. Кроме

того, TNFSF11 экспрессируется на мембране Т-хелперов, регулируя межклеточные взаимодействия в иммунной системе [36]. TNF α является мощным провоспалительным цитокином, стимулирующим функциональную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета [2, 4]. Соответственно, у больных АС на фоне анти-TNF α терапии выявляется минимальная частота внескелетных проявлений и наиболее выраженные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов (по сравнению со стандартной и анти-IL-17 терапией). На фоне анти-TNF α терапии у обследованных пациентов в крови повышается абсолютное количество Т-лимфоцитов, что, соответственно, проявляется в увеличении абсолютного количества Th- и цитотоксических Т-клеток. В составе субпопуляции Th-клеток у пациентов данной группы повышается содержание СМ-клеток, но при снижении уровня EM Th-лимфоцитов и минимального количества эффекторных TEMRA Th-клеток. EM Th-клетки активно экспрессируют адгезионные и хемокиновые рецепторы, что определяет их способность мигрировать в периферические ткани [3, 30]. Доказано, что основная часть фракции EM Th-лимфоцитов представлена эффекторными клетками со сниженным пролиферативным потенциалом и повышенной способностью к синтезу эффекторных цитокинов (включая TNF α) [3, 17]. Соответственно, можно констатировать, что у больных АС на фоне анти-TNF α терапии снижается эффекторный потенциал Th-клеток. Также необходимо отметить, что единственная корреляционная взаимосвязь с клиническими показателями (индекс BASFI) у пациентов данной категории обнаружена у "naive" Th-лимфоцитов, т.е. для наименее зрелой фракции Т-хелперов. Причем данная взаимосвязь является отрицательной, что определяет значимость снижения эффекторного потенциала Th-клеток в патогенезе АС и подтверждает эффективность анти-TNF α терапии.

На фоне анти-TNF α терапии больных АС установлены изменения и в составе цитотоксических Т-клеток, которые проявляется в увеличении количества клеток фракции EM4, но при снижении содержания pE1. Также относительно показателей, выявленных у больных на фоне стандартной терапии, при применении анти-TNF α препаратов увеличивается уровень pE2 цитотоксических Т-клеток. Следовательно, эффекторный потенциал цитотоксических Т-лимфоцитов при проведении анти-TNF α терапии сохраняется. Причем наличие положитель-

ной корреляционной связи между величиной индекса BASFI и относительным количеством EM2 цитотоксических Т-клеток подтверждает данное заключение.

Заключение

Таким образом, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных АС значительно различается в зависимости от типа проводимой терапии. У больных АС на фоне традиционной противовоспалительной терапии в крови снижается содержание Т-лимфоцитов, но при повышении относительного количества Т-клеток с высоким уровнем эффекторного потенциала и секреции цитокинов. Отрицательные взаимосвязи уровней цитотоксических Т-клеток эффекторной памяти и пре-эффекторов с лабораторными и клиническими показателями активности воспаления при АС характеризуют недостаточную эффективность традиционной терапии, проявляющуюся, в частности, в высокой частоте внескелетных проявлений по сравнению с больными на фоне анти-TNF α терапии. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных АС на фоне анти-IL-17 терапии полностью соответствует контрольным значениям, так же как и значения клинико-лабораторных показателей не имеют значимых различий с показателями больных на фоне традиционной и анти-TNF α терапии. Однако, исходя из многочисленных взаимосвязей между иммунологическими и клинико-лабораторными показателями, сделано заключение об ингибирующем влиянии анти-IL-17 терапии на активность суставного воспаления, тогда как состояние субпопуляционного состава Т-клеток будет зависеть от стандартных средств противовоспалительной терапии. Наиболее выраженные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов обнаружены у больных АС при анти-TNF α терапии, что проявляется в снижении эффекторного потенциала Th-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом у больных АС именно на фоне анти-TNF α терапии обнаружена минимальная частота внескелетных проявлений. Соответственно, можно заключить, что более высокая эффективность ГИБТ (по сравнению с традиционными методами терапии) определяется механизмами воздействия на иммунные мишени патогенеза АС, что проявляется, в том числе, изменением субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Причем, исходя из полученных результатов, применение анти-TNF α в сравнении с ингибиторами анти-IL-17 в большей степени оказывает влияние на фенотипический состав Т-клеток.

Список литературы / References

1. Ахунова Р.Р., Ахунова Г.Р. Комплексный подход к терапии анкилозирующего спондилита с позиции международной классификации функционирования // Архив внутренней медицины, 2020. Т. 10, № 1. С. 5-9. [Akhunova R.R., Akhunova G.R. An integrated approach to the treatment of ankylosing spondylitis from the position of the international classification of functioning. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Russian Archives of Internal Medicine*, 2020, Vol. 10, no. 1, pp. 5-9. (In Russ.)]
2. Воронина Е.В., Лобанова Н.В., Яхин И.Р., Романова Н.А., Серегин Ю.А. Роль фактора некроза опухоли-альфа в иммунопатогенезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 797-806. [Voronina E.V., Lobanova N.V., Yakhin I.R., Romanova N.A., Seregin Yu.A. Role of tumor necrosis factor alpha in immune pathogenesis of different diseases and its significance for evolving anticytokine therapy with monoclonal antibodies. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 797-806. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-797-806.
3. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: Уральское отделение РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Yekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2018. 720 p.
4. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Козлов И.Г., Кудлай Д.А., Продеус А.П., Борисов А.Г. Клиническая иммунология: практическое пособие для врачей. Красноярск: Поликор, 2020. 386 с. [Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Kozlov I.G., Kudlai D.A., Prodeus A.P., Borisov A.G. Clinical immunology: a practical guide for physicians]. Krasnoyarsk: Polikor, 2020. 386 p.
5. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Васильева Е.В., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотolian Арег А. Фенотипическая характеристика цитотоксических Т-лимфоцитов: регуляторные и эффекторные молекулы // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 2. С. 227-240. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Vasilyeva E.V., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian Areg A. Phenotypic characterisation of peripheral blood cytotoxic T lymphocytes: regulatory and effector molecules. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 2, pp. 227-240. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-227-240.
6. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К. Определение основных субпопуляций цитотоксических Т-лимфоцитов методом многоцветной проточной цитометрии // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 6. С. 525-538. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinets I.I., Savchenko A.A., Serebryakova M.K. Multicolor flow cytometric analysis of cytotoxic T cell subsets. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 525-538. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-6-525-538.
7. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Лиля А.М. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты // Научно-практическая ревматология, 2019. Т. 57, № 4. С. 400-406. [Nasonov E.L., Korotaeva T.V., Dubinina T.V., Lila A.M. IL-23/IL-17 Inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2019, Vol. 57, no. 4, pp. 400-406. (In Russ.)]
8. Эрдес Ш.Ф. Интерлейкин 17А – новая мишень антицитокиновой терапии анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология, 2016. Т. 54, № 1S. С. 60-66. [Erdes S.F. Interleukin-17A is a new target of anticytokine therapy for ankylosing spondylitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2016, Vol. 54, no. 1S, pp. 60-66. (In Russ.)]
9. Abdal S.J., Yesmin S., Shazzad M.N., Azad M.A.K., Shahin M.A., Choudhury M.R., Islam M.N., Haq S.A. Development of a Bangla version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). *Int. J. Rheum. Dis.*, 2021, Vol. 24, no. 1, pp. 74-80.
10. Ahmadi M., Hajjalilo M., Dolati S., Eghbal-Fard S., Heydarlou H., Ghaebi M., Ghassembaglou A., Aghebati-Maleki L., Samadi Kafil H., Kamrani A., Rahnema B., Rikhtegar R., Yousefi M. The effects of nanocurcumin on Treg cell responses and treatment of ankylosing spondylitis patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Cell. Biochem.*, 2020, Vol. 121, no. 1, pp. 103-110.
11. Al-Mossawi M.H., Chen L., Fang H., Ridley A., de Wit J., Yager N., Hammitzsch A., Pulyakhina I., Fairfax B.P., Simone D., Yi Y., Bandyopadhyay S., Doig K., Gundle R., Kendrick B., Powrie F., Knight J.C., Bowness P. Unique transcriptome signatures and GM-CSF expression in lymphocytes from patients with spondyloarthritis. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 1510. doi: 10.1038/s41467-017-01771-2.
12. Chen B., Li J., He C., Li D., Tong W., Zou Y., Xu W. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol. Med. Rep.*, 2017, Vol. 15, no. 4, pp. 1943-1951.
13. Chen L., Liu L., Xie Z.Y., Wang F., Sinkemani A., Zhang C., Wang X.H., Wang K., Hong X., Wu X.T. Endoplasmic reticulum stress facilitates the survival and proliferation of nucleus pulposus cells in TNF- α Stimulus by activating unfolded protein response. *DNA Cell Biol.*, 2018, Vol. 37, no. 4, pp. 347-358.

14. Faist B., Schlott F., Stemberger C., Dennehy K.M., Krackhardt A., Verbeek M., Grigoleit G.U., Schiemann M., Hoffmann D., Dick A., Martin K., Hildebrandt M., Busch D.H., Neuenhahn M. Targeted in-vitro-stimulation reveals highly proliferative multi-virus-specific human central memory T cells as candidates for prophylactic T cell therapy. *PLoS One*, 2019, Vol. 14, no. 9, e0223258. doi: 10.1371/journal.pone.0223258.
15. Feng X., Yang Q., Wang C., Tong W., Xu W. Punicalagin exerts protective effects against ankylosing spondylitis by regulating NF- κ B-TH17/JAK2/STAT3 signaling and oxidative stress. *Biomed. Res. Int.*, 2020, Vol. 2020, 4918239. doi: 10.1155/2020/4918239.
16. Gupta S., Su H., Narsai T., Agrawal S. SARS-CoV-2-Associated T-Cell responses in the presence of humoral immunodeficiency. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2021, Vol. 182, no. 3, pp. 195-209.
17. Koch S., Larbi A., Derhovanessian E., Ozcelik D., Naumova E., Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun. Ageing*, 2008, Vol. 5, 6. doi: 10.1186/1742-4933-5-6.
18. Lee S., Eun Y., Kim H., Cha H.S., Koh E.M., Lee J. Machine learning to predict early TNF inhibitor users in patients with ankylosing spondylitis. *Sci. Rep.*, 2020, Vol. 10, no. 1, 20299. doi: 10.1038/s41598-020-75352-7.
19. Libri V., Azevedo R.I., Jackson S.E., Di Mitri D., Lachmann R., Fuhrmann S., Vukmanovic-Stejić M., Yong K., Battistini L., Kern F., Soares M.V., Akbar A.N. Cytomegalovirus infection induces the accumulation of short-lived, multifunctional CD4⁺CD45RA⁺CD27⁺ T cells: the potential involvement of interleukin-7 in this process. *Immunology*, 2011, Vol. 132, no. 3, pp. 326-339.
20. Lovšin N., Marc J. Glucocorticoid receptor regulates TNFSF11 transcription by binding to glucocorticoid responsive element in TNFSF11 proximal promoter region. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 3, 1054. doi: 10.3390/ijms22031054.
21. Ma S.Y., Wang Y., Xu J.Q., Zheng L. Cupping therapy for treating ankylosing spondylitis: The evidence from systematic review and meta-analysis. *Complement Ther. Clin. Pract.*, 2018, Vol. 32, pp. 187-194.
22. Machado P.M., Landewé R., Heijde D.V.; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann. Rheum. Dis.*, 2018, Vol. 77, no. 10, pp. 1539-1540.
23. Maneiro J.R., Souto A., Salgado E., Mera A., Gomez-Reino J.J. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*, 2015, Vol. 1, no. 1, e000017. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000017.
24. Miao J., Zhu P. Functional defects of treg cells: new targets in rheumatic diseases, including ankylosing spondylitis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2018, Vol. 20, no. 5, 30. doi: 10.1007/s11926-018-0729-1.
25. Miossec P. Local and systemic effects of IL-17 in joint inflammation: a historical perspective from discovery to targeting. *Cell Mol. Immunol.*, 2021, Vol. 18, no. 4, pp. 860-865.
26. Nagai S., Azuma M. The CD28-B7 family of co-signaling molecules. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2019, Vol. 1189, pp. 25-51.
27. Nam E.J., Lee W.K. Early achievement of ASDAS clinical response is associated with long-term improvements in metrological outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- α blockers. *Medicine (Baltimore)*, 2020, Vol. 99, no. 41, e22668. doi: 10.1097/MD.00000000000022668.
28. Ortolan A., Ramiro S., van Gaalen F., Kvien T.K., Landewe R.B.M., Machado P.M., Ruyssen-Witrand A., van Tubergen A., Bastiaenen C., van der Heijde D. Development and validation of an alternative ankylosing spondylitis disease activity score when patient global assessment is unavailable. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, Vol. 60, no. 2, pp. 638-648.
29. Pedersen S.J., Maksymowych W.P. The Pathogenesis of ankylosing spondylitis: an update. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2019, Vol. 21, no. 10, 58. doi: 10.1007/s11926-019-0856-3.
30. Qiu J., Zhou F., Li X., Zhang S., Chen Z., Xu Z., Lu G., Zhu Z., Ding N., Lou J., Ye Z., Qian Q. Changes and clinical significance of detailed peripheral lymphocyte subsets in evaluating the immunity for cancer patients. *Cancer Manag. Res.*, 2020, Vol. 12, pp. 209-219.
31. Russell T., Bridgewood C., Rowe H., Altaie A., Jones E., McGonagle D. Cytokine “fine tuning” of entheses tissue homeostasis as a pointer to spondyloarthritis pathogenesis with a focus on relevant TNF and IL-17 targeted therapies. *Semin. Immunopathol.*, 2021, Vol. 43, no. 2, pp. 193-206.
32. Shimizu Y., Tsukada T., Sakata-Haga H., Sakai D., Shoji H., Saikawa Y., Hatta T. Exposure to maternal immune activation causes congenital unfolded protein response defects and increases the susceptibility to postnatal inflammatory stimulation in offspring. *J. Inflamm. Res.*, 2021, Vol. 14, pp. 355-365.
33. Tahir H., Moorthy A., Chan A. Impact of secukinumab on patient-reported outcomes in the treatment of ankylosing spondylitis: current perspectives. *Open Access Rheumatol.*, 2020, Vol. 12, pp. 277-292.
34. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.*, 1984, Vol. 27, no. 4, pp. 361-368.

35. Vargas-Franco J.W., Castaneda B., Gama A., Mueller C.G., Heymann D., Rédini F., Lézot F. Genetically-achieved disturbances to the expression levels of TNFSF11 receptors modulate the effects of zoledronic acid on growing mouse skeletons. *Biochem. Pharmacol.*, 2019, Vol. 168, pp. 133-148.
36. Walsh M.C., Choi Y. Regulation of T cell-associated tissues and T cell activation by RANKL-RANK-OPG. *J. Bone Miner. Metab.*, 2021, Vol. 39, no. 1, pp. 54-63.
37. Watad A., Bridgwood C., Russell T., Marzo-Ortega H., Cuthbert R., McGonagle D. The early phases of ankylosing spondylitis: emerging insights from clinical and basic science. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2668. doi: 10.3389/fimmu.2018.02668.
38. Xu F., Guanghao C., Liang Y., Jun W., Wei W., Baorong H. Treg-promoted new bone formation through suppressing TH17 by secreting Interleukin-10 in ankylosing spondylitis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019, Vol. 44, no. 23, pp. E1349-E1355.

Авторы:

Савченко А.А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»»; заведующий кафедрой физиологии имени профессора А.Т. Пионика ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Гриценко О.Д. — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Борисов А.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»»; доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Authors:

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Head, A. Pshonik Department of Physiology, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gritsenko O.D., Postgraduate Student, Department of Faculty Therapy with a PE-course, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Кудрявцев И.В. — к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Серебрякова М.К. — научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Serebriakova M.K., Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Мастерова А.А. — врач отделения общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Masterova A.A., Medical Doctor, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Шестерня П.А. — д.м.н., профессор, проректор по науке ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Shesternya P.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Rector for Research, Krasnoyarsk State V. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 28.04.2021
Принята к печати 29.09.2021

Received 28.04.2021
Accepted 29.09.2021