

ОБРАЗОВАНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК НЕЙТРОФИЛАМИ И МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО ЦИТРУЛЛИНСОДЕРЖАЩЕГО АУТОАНТИГЕНА

**Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С.,
Мамус М.А.**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Резюме. Учитывая значение, которое придается антицитруллиновым антителам (АЦЦП) в ауто-иммунном ответе при ревматоидном артрите (РА), особый интерес представляет поиск субклеточных структур, которые включают наиболее типичные для РА антигены в одном компартменте и подвержены систематическому цитруллинированию. Наиболее вероятным кандидатом на роль таких структур можно рассматривать внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET) и моноцитов (ЕТ). Цель – оценить способность нейтрофилов и моноцитов периферической крови к спонтанному и индуцированному образованию внеклеточных ловушек у больных РА. В исследование были включены 32 больных РА и 30 практически здоровых лиц, составивших референтную группу. Выделение нейтрофилов и моноцитов периферической крови производили с помощью одноэтапного центрифугирования в тройном ступенчатом градиенте фиколла-амидотризоата. Качественный состав лейкоцитарных фракций оценивали микроскопически, их жизнеспособность – с использованием трипанового синего, неспецифическую активацию клеток – по тесту с нитросиним тетразолием. Индукцию образования внеклеточных ловушек нейтрофилами *in vitro* выполняли с использованием форбол-12-миристат-13-ацетата, моноцитами – при помощи пирогенала. Оценку спонтанного и индуцированного образования внеклеточных ловушек производили методом люминесцентной микроскопии.

Полученные клеточные фракции содержали низкий процент примесей и высокую долю жизнеспособных клеток, находящихся в неактивированном состоянии. Обнаружено, что у больных РА средняя доля спонтанного образования NET и ЕТ выше по сравнению с контрольной группой. При этом частота ловушкообразования для нейтрофилов больных РА, позитивных по АЦЦП, имела тенденцию к повышению по сравнению с образцами АЦЦП-негативных пациентов. Для моноцитов существенного различия между данными подгруппами не зафиксировано. Морфология внеклеточных ловушек при люминесцентной микроскопии нейтрофилов и моноцитов здоровых лиц и больных РА

Адрес для переписки:

Бедина Светлана Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии имени
А.Б. Зборовского»
400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 76.
Тел.: 8 (8442) 78-90-95.
E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Address for correspondence:

Bedina Svetlana A.
A. Zborovskiy Institute of Clinical and Experimental
Rheumatology
400138, Russian Federation, Volgograd, Zemlyachki str., 76.
Phone: 7 (8442) 78-90-95.
E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Образец цитирования:

С.А. Бедина, Е.Э. Мозговая, А.С. Трофименко,
С.С. Спицина, М.А. Мамус «Образование внеклеточных
ловушек нейтрофилами и моноцитами периферической
крови больных ревматоидным артритом: изучение
нового цитруллинсодержащего аутоантигена» //
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1165-1170.
doi: 10.15789/1563-0625-FOE-2301
© Бедина С.А. и соавт., 2021

For citation:

S.A. Bedina, E.E. Mozgovaya, A.S. Trofimenko, S.S. Spitsyna,
M.A. Mamus "Formation of extracellular traps by circulating
neutrophils and monocytes in rheumatoid arthritis patients:
a study of new citrullinated autoantigen", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 5,
pp. 1165-1170.
doi: 10.15789/1563-0625-FOE-2301
DOI: 10.15789/1563-0625-FOE-2301

не демонстрировала существенных межиндивидуальных различий. Средняя доля индуцированного ловушкообразования при РА была значительно выше в сравнении с референтной группой. Уровень включения миелопероксидазы в ET был существенно ниже по сравнению с NET. Полученные нами данные дают основание рассматривать NET как возможный источник цитруллинированных аутоантигенов, участвующих в продукции аутоантител и стимуляции воспалительных аутоиммунных реакций при РА. В то же время роль ET в этом процессе выражена в меньшей степени.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, нейтрофилы, моноциты, внеклеточные ловушки нейтрофилов, внеклеточные ловушки моноцитов, NETоз, ETоз

FORMATION OF EXTRACELLULAR TRAPS BY CIRCULATING NEUTROPHILS AND MONOCYTES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: A STUDY OF NEW CITRULLINATED AUTOANTIGEN

Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsyna S.S., Mamus M.A.

A. Zborovsky Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Abstract. Detection of subcellular structures containing typical citrullinated rheumatoid autoantigens in a single compartment presents a special interest, due to importance of anticitrulline autoantibodies for the autoimmune response in RA. Neutrophil and monocyte extracellular traps (NETs and ETs, respectively) may be considered such candidate structures. Our objective was to assess ability of blood neutrophils and monocytes from RA patients to generate NETs and ETs spontaneously and after *in vitro* induction.

32 patients with verified RA and 30 healthy volunteers as controls were included into the study. Circulating neutrophils and monocytes were isolated with one-step density gradient centrifugation using three layers of ficoll-amidotrizoate gradient. Composition of isolated cellular fractions, their viability, and non-specific activation were evaluated microscopically using Trypan Blue exclusion test, as well as Nitro-Blue Tetrazolium test. The NETs were induced by phorbol-12-myristate-13-acetate, and ETs by bacterial LPS. Spontaneous and induced formation of extracellular traps was assessed using fluorescence microscopy. Neutrophil and monocyte fractions contained minute percentages of impurities and low extents of activated and dead cells. Spontaneous NET and ET formation in RA patients was significantly increased comparing to healthy controls. Neutrophils from ACPA-positive RA patients were found to have higher frequency of NET formation, compared to ACPA-negative RA patients. The monocytes did not demonstrate such differences between these subgroups. There were no substantial morphological differences in NETs and ETs patterns between the individuals from both groups. Induced extracellular trap production in RA was significantly higher compared to healthy controls. The level of myeloperoxidase-specific fluorescence in ETs was considerably lower than in NETs. NETs could probably be considered as a source of citrulline autoantigen participating in autoantibody production and stimulation of inflammatory autoimmune responses in RA, whereas ETs may play less important role in this process.

Keywords: rheumatoid arthritis, neutrophils, monocytes, NETs, monocyte extracellular traps, NETosis, ETosis

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является распространенным системным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся синовиальной гиперплазией, хроническим воспалением суставов и внесуставными проявлениями. В последние десятилетия прослеживается тенденция к неуклонному росту распространенности заболевания.

Глобальная распространенность болезни среди взрослого населения составляет 0,4-1,3% [10], заболеваемость при этом равна 20-50 случаев на 100 000 в год [7].

Несмотря на негативный эпидемиологический тренд, в последние десятилетия достигнуты определенные успехи в раскрытии патогенетических процессов РА. Однако механизмы иницирования РА и прогрессирования на ранних

стадиях остаются не раскрытыми [4]. При этом особое внимание исследователей привлекают процессы, лежащие в основе индукции аутоиммунных реакций, направленных к антигенам хрящевой ткани, синовиальной оболочки и их эпитолам, в том числе к цитруллинированным вариантам коллагена II типа, гистонов, фибриногена, фибронектина, виментина и α -енолазы [9]. Учитывая значение, которое придается антицитруллиновым антителам, особый интерес представляет поиск среди клеточных и внеклеточных антигенов таких молекул-индукторов, которые удовлетворяли бы следующим условиям: систематическое обнаружение в ревматоидном синови, объединение типичных для РА антигенов в одном компартменте, подверженность систематическому цитруллинированию в ходе аутоиммунного воспаления. В качестве одного из кандидатов на роль таких структур можно рассматривать внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. neutrophil extracellular traps, NET).

Формирование NET, обозначаемое как “NETоз”, представляет собой механизм элиминации крупных антигенных структур, размер которых превышает возможности фагоцитоза [6]. Каркас этой структуры составляют хроматиновые нити, на которых фиксированы молекулы лизосомального, гранулярного, цитоплазматического происхождения, а также элементы цитоскелета (виментин, актин, миозин, филамин). Значительная часть белков в составе NET содержит цитруллин, который образуется путем дезаминирования аргинина. Образование внеклеточных ловушек (ВЛ) обнаружено также и у базофилов, эозинофилов, плазматикоидных дендритных клеток, тучных клеток и моноцитов/макрофагов; для этого процесса предложены обобщенные термины “ЕТ” (англ. extracellular traps) и “ЕТоз” [8]. Процесс образования ВЛ мононуклеарными фагоцитами, несмотря на их потенциально более важную роль в развитии аутоиммунных реакций, изучен недостаточно. Недавнее исследование описывает ЕТоз моноцитов крови человека, связанный с продукцией активных форм кислорода и цитруллинированием гистонов [8]. Структурно моноцитарные ловушки, так же как и нейтрофильные, состоят из ДНК и гистонов, однако в процессе формирования ловушек моноцитами миелопероксидаза (МПО) играет менее значимую роль [8].

Посттрансляционные модификации молекул, входящих в состав NET, являются потенциальными источниками цитруллинированных неэпитопов, в том числе цитруллинированного виментина, гистонов, α -енолазы. Процессинг цитруллинированных белков NET в комплексе с экзогенными молекулами представляется весьма

перспективным кандидатом на роль источника аутоантигенов, характерных для РА. На данный момент опубликованы лишь единичные сообщения, посвященные NETозу при РА [5], в то время как информация об образовании ЕТ у больных РА на данный момент в открытых источниках не опубликована.

Цель исследования – оценить способность нейтрофилов и моноцитов периферической крови к спонтанному и индуцированному образованию внеклеточных ловушек у больных РА.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1996 г., пересмотренными в 2013 г. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 14 ноября 2016 г.). В основную группу включили 32 пациента (23 женщины и 9 мужчин; средний возраст – $52,1 \pm 3,8$ лет, средняя продолжительность заболевания – $1,4 \pm 0,6$ лет) ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» и ревматологического отделения ГУЗ ГКБСМП № 25 г. Волгограда. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие подписанного информированного согласия, верифицированный диагноз РА по общепринятым критериям [3], длительность заболевания не более 2 лет, активность РА не более 2,6 балла по шкале DAS28 [11]. В референтную группу вошли 30 практически здоровых лиц (21 женщина, 9 мужчин), сопоставимых по среднему возрасту с основной группой.

Выделение нейтрофилов и моноцитов из периферической венозной крови здоровых и больных РА производили с помощью одноэтапного центрифугирования со скоростью 700 г в тройном ступенчатом градиенте фиколла-амидотризоата: верхний слой – с плотностью 1068 кг/м^3 , средний слой – с плотностью 1080 кг/м^3 , нижний слой – с плотностью 1090 кг/м^3 при $20 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Все градиенты имели расчетную осмолярность в пределах 280–320 мОсм/л, при pH 7,2–7,4. Время от момента забора крови до выполнения первого этапа протокола составляло не более 30 минут. Для последующего анализа отбирали клеточные фракции из верхней (моноциты) и из нижней (нейтрофилы) интерфаз, после чего двукратно отмывали клетки от градиента и тромбоцитов в стандартном фосфатно-солевом буферном растворе, центрифугируя их 10 мин при 3000 об/мин в силиконированных пробирках.

Качественный состав лейкоцитарных фракций оценивали микроскопически, их жизнеспособность – с использованием трипанового си-

него, неспецифическую активацию клеток — по тесту с нитросиним тетразолием. Индукцию образования нейтрофилами ВЛ *in vitro* выполняли с использованием форбол-12-миристат-13-ацетата (ФМА), для моноцитов применяли пирогенал [1, 2]. Оценку спонтанного и индуцированного образования ВЛ производили при помощи люминесцентной микроскопии по ранее описанным методам [1, 2]. Результаты микроскопии выражали в процентах как относительное количество ловушкообразующих клеток на 100 сосчитанных лейкоцитов при визуализации не менее 200 клеток в образце. Определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) проводилось методом ИФА с помощью коммерческих наборов (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия), согласно инструкции производителя и с использованием указанного в последней референтного интервала (до 20 ед/мл).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0. Результаты выражали как среднее арифметическое (95%-ный доверительный интервал (ДИ)). Для качественных показателей доверительный интервал рассчитывали при помощи биномиального метода. Верхние границы ДИ, превышающие 100%, усекали до 100%. Для анализа различий качественных показателей применяли критерий Макнемара или точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате применения разработанного нами метода были получены клеточные фракции

с низким процентом примесей и с высокой долей жизнеспособных клеток, находящихся в не активированном состоянии. В референтной группе нейтрофильная фракция включала менее 3% примесей, преимущественно в виде эозинофилов эритроцитов в отдельных образцах. В моноцитарной фракции примесь лимфоцитов и тромбоцитов находилась в пределах 2% (табл. 1). По сравнению с контрольной группой, у больных РА наблюдалось незначительное увеличение выхода нейтрофилов одновременно с увеличением доли клеточных примесей и уменьшение выхода моноцитов на фоне некоторого повышения чистоты моноцитарной фракции (табл. 2). Снижение чистоты нейтрофильной фракции происходило в основном за счет эритроцитов в образцах крови, взятой у больных с выраженной анемией, которая является одним из характерных внесуставных проявлений заболевания. Этот феномен, вероятно, объясняется искажением седиментационных характеристик эритроцитов в результате снижения их относительной плотности. Однако, при увеличении скорости центрифугирования до 700 г, выполнение последующих этапов протокола остается возможным даже при незначительном снижении чистоты клеточных фракций у таких больных. По результатам теста с нитросиним тетразолием показатели жизнеспособности и неспецифической активации нейтрофилов и моноцитов у больных РА и у лиц референтной группы практически не отличались.

У больных РА средняя доля спонтанного образования ловушек нейтрофилами и моноцитами была существенно выше по сравнению с контролем (табл. 2). При этом частота спонтанного

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ И МОНОЦИТАРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ФРАКЦИЙ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, М (95% ДИ)

TABLE 1. MAIN PARAMETERS OF NEUTROPHILIC AND MONOCYTIC FRACTIONS IN HEALTHY INDIVIDUALS, M (95% CI)

Параметр Parameter	Нейтрофилы Neutrophils	Моноциты Monocytes
Средний выход выделенных клеток, % Mean yield of isolated cells, %	53,5 (46,4-60,6)	71,3 (63,3-79,3)
Средняя чистота клеточных фракций, % Mean purity of cell fractions, %	97,5 (90,3-100,0)	98,1 (88,0-100,0)
Средняя доля жизнеспособных клеток, % Mean percentage of cell viability, %	94,9 (90,2-99,6)	91,5 (86,5-96,5)
Средняя доля неактивированных клеток, % Mean percentage of cells not activated, %	94,2 (91,1-97,3)	88,2 (82,4-94,0)
Средняя доля спонтанного образования ЕТ, % Mean percentage of spontaneous ET formation, %	3,2 (2,0-4,4)	5,4 (4,0-6,8)
Средняя доля индуцированного образования ЕТ, % Mean percentage of induced ET formation, %	11,6 (9,5-13,7)	17,3 (15,5-19,1)

ТАБЛИЦА 2. ОСНОВНЫЕ ПАРАМЕТРЫ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ И МОНОЦИТАРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ФРАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ РА, М (95% ДИ)

TABLE 2. MAIN PARAMETERS OF NEUTROPHILIC AND MONOCYTIC FRACTIONS IN RA PATIENTS, M (95% CI)

Параметр Parameter	Нейтрофилы Neutrophils	Моноциты Monocytes
Средний выход выделенных клеток, % Mean yield of isolated cells, %	57,1 (52,2-62,0)	66,5 (60,4-72,6)
Средняя чистота клеточных фракций, % Mean purity of cell fractions, %	93,1 (87,0-99,2)	98,4 (92,0-100,0)
Средняя доля жизнеспособных клеток, % Mean percentage of cell viability, %	95,4 (90,3-100,0)	93,4 (88,6-98,2)
Средняя доля неактивированных клеток, % Mean percentage of cells not activated, %	92,3 (83,8-100,0)	91,0 (83,4-98,1)
Средняя доля спонтанного образования ET, % Mean percentage of spontaneous ET formation, %	7,7 (5,9-9,5)	8,2 (6,9-9,5)
Средняя доля индуцированного образования ET, % Mean percentage of induced ET formation, %	24,4 (17,6-31,2)	27,2 (21,5-32,9)

ловушкообразования для нейтрофилов больных РА, позитивных по АЦЦП, имела тенденцию к повышению по сравнению с образцами пациентов, отрицательных по АЦЦП. Для моноцитов существенного различия между данными подгруппами не зафиксировано. АЦЦП были выявлены у 20 (62,5%) больных РА.

Применение индукторов ловушкообразования сопровождалось увеличением доли нейтрофилов и моноцитов, образующих ловушки, при этом средняя доля индуцированного ловушкообразования при РА была значительно выше в сравнении с референтной группой (табл. 2). Морфология ВЛ при люминесцентной микроскопии нейтрофилов и моноцитов здоровых лиц и больных РА не демонстрировала существенных межиндивидуальных различий в отношении размеров, формы и содержания ДНК. В целом интенсивность флюоресцентного сигнала анти-МПО в ET была существенно ниже по сравнению с NET как у здоровых лиц, так и у больных РА, что можно отнести на счет существенного различия внутриклеточной концентрации МПО ввиду функциональной специализации данных разновидностей лейкоцитов. Это согласуется с опубликованными данными исследования, демонстрирующего, что состав моноцитарных ВЛ аналогичен составу NETs, но образование ETs

находится в меньшей зависимости от активности МПО, по сравнению с образованием ВЛ нейтрофилами [8]. Выявленная нами взаимосвязь между интенсивностью NETоза и наличием АЦЦП дает основание рассматривать NET как возможный источник цитруллинированных аутоантигенов, участвующих в продукции аутоантител и стимуляции воспалительных аутоиммунных реакции при РА. ET, вероятно, играют менее важную роль в этом процессе.

Заключение

Таким образом, в нашей работе показан существенный рост спонтанного и индуцированного образования ВЛ циркулирующими нейтрофилами и моноцитами периферической крови больных РА. Кроме того, обнаружено, что клетки, полученные от АЦЦП-позитивных больных РА, отличаются интенсификацией NETоза. В целом полученные данные свидетельствуют в пользу участия NET в патогенезе РА, вероятно, через посредство их цитруллинсодержащих эпитопов. Продолжение исследований в данном направлении позволит расширить имеющиеся представления о роли NET и ET в патогенезе РА, а также может быть полезно для идентификации новых биомаркеров данного заболевания.

Список литературы / References

1. Бедина С.А., Трофименко А.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А., Мозговая Е.Э., Спицина С.С., Девятаева Н.М. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов у больных ревматоидным артритом // Современные проблемы науки и образования, 2020. № 2. [Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Tikhomirova E.A., Mozgovaya E.E., Spitsina S.S., Devyataeva N.M. Formation of neutrophil extracellular traps in

patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2020, no. 2. (In Russ.)]

2. Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Мамус М.А., Тихомирова Е.А., Бедина С.А., Спицина С.С. Образование внеклеточных ловушек моноцитов при ревматоидном артрите // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2019. № 10-1. С. 86-89. [Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Tikhomirova E.A., Bedina S.A., Spitsina S.S. Formation of monocyte extracellular traps in rheumatoid arthritis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2019, no. 10-1, pp. 86-89. (In Russ.)]

3. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham 3rd C.O., Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., Combe B., Costenbader K.H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J.M.W., Hobbs K., Huizinga T.W.J., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T.K., Laing T., Mease P., Ménard H.A., Moreland L.W., Naden R.L., Pincus T., Smolen J.S., Stanislawski-Biernat E., Symmons D., Tak P.P., Upchurch K.S., Vencovsky J., Wolfe F., Hawker G. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol.69, pp. 1580-1588.

4. Angelotti F., Parma A., Cafaro G., Capecchi R., Alunno A., Puxeddu I. One year in review 2017: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2017, Vol. 35, no. 3, pp. 368-378.

5. Apel F., Zychlinsky A., Kenny E.F. The role of neutrophil extracellular traps in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2018, Vol. 14, no. 8, pp. 467-475.

6. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004, Vol. 303, pp. 1532-1535.

7. Carmona L., Cross M., Williams B., Lassere M., March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2010, Vol. 24, no. 6, pp. 733-745.

8. Granger V., Faille D., Marani V., Noël B., Gallais Y., Szely N., Flament H., Pallardy M., Chollet-Martin S., Chaisemartin L. Human blood monocytes are able to form extracellular traps. *J. Leukoc. Biol.*, 2017, Vol. 102, no. 3, pp. 775-781.

9. Kongpachith S., Lingampalli N., Ju C.H., Blum L.K., Lu D.R., Elliott S.E., Mao R., Robinson W.H. Affinity maturation of the anti-citrullinated protein antibody paratope drives epitope spreading and polyreactivity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2019, Vol. 71, no. 4, pp. 507-517.

10. Lin Y.J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 4, 880. doi: 10.3390/cells9040880.

11. Wells G., Becker J.-C., Teng J., Dougados M., Schiff M., Smolen J., Aletaha D., van Riel P.L.C.M. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, Vol. 68, no. 6, pp. 954-960.

Авторы:

Бедина С.А. — к.м.н., старший научный сотрудник клиничко-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Мозговая Е.Э. — к.м.н., ведущий научный сотрудник клиничко-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Трофименко А.С. — к.м.н., заведующий клиничко-биохимической лабораторией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Спицина С.С. — младший научный сотрудник клиничко-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Мамус М.А. — младший научный сотрудник клиничко-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Authors:

Bedina S.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Mozgovaya E.E., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Trofimenko A.S., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Spitsyna S.S., Junior Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Mamus M.A., Junior Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation