

ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНАЦИИ

М.П. Костинов^{1,2}, Б.Ц. Батожаргалова¹, И.В. Бишева¹, Е.А. Курбатова¹, А.Д. Шмитко¹,
Г.В. Лукина^{3,4}, Д.А. Муртазалиева³, С.А. Сходова¹, Д.А. Благовидов¹

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

⁴ ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, характеризующееся системным деструктивным и прогрессирующим воспалительным синовитом, обусловленное продукцией нейтрофилами и макрофагами хемокинов, активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке. Цель: исследование показателей фагоцитарной активности лейкоцитов и факторов кислородзависимой бактерицидности лейкоцитов у больных ревматоидным артритом, получающих метотрексат (МТ) и тофацитиниб (ТОФА), вакцинированных конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13). *Материалы и методы.* В исследование включен 151 пациент с РА (78,1% женщин и 21,9% мужчин в возрасте 26–69 лет). Вакцинацию ПКВ13 проводили однократно в дозе 0,5 мл внутримышечно на фоне продолжения приема ТОФА и МТ. Инициацию ТОФА проводили через 10–14 дней после вакцинации, группы сравнения получали одноименные препараты. На момент включения в исследование и во время контрольных визитов через 3 и 12 месяцев проводили исследование фагоцитарной активности лейкоцитов и НСТ-тест. *Результаты.* Перед началом исследования пациенты имели незначительные количественные и функциональные изменения фагоцитарной активности лейкоцитов, отмечалось снижение резервных возможностей кислородзависимой бактерицидности. У вакцинированных ПКВ13, продолжающих ТОФА (II группа), определено незначительное снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. У невакцинированных пациентов V группы, продолжающих терапию ТОФА, наблюдали усиление поглотительной активности моноцитов как через 3 месяца, так и через 12 месяцев. У вакцинированных ПКВ13 пациентов РА II группы, продолжающих ТОФА, отмечали аналогичные изменения. Терапия метотрексатом у вакцинированных ПКВ13 и невакцинированных не оказывала влияния на фагоцитарную активность лейкоцитов. *Заключение.* ПКВ13 у больных РА вызывало незначительное снижение поглотительной способности нейтрофилов, восстановившееся через год после вакцинации, что сопровождалось усилением кислородзависимой бактерицидности лейкоцитов в виде продукции АФК, способствующей усилению иммунной защиты пациентов при встрече с потенциальными патогенами.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ПКВ13, метотрексат, тофацитиниб, фагоцитарная активность лейкоцитов, НСТ-тест.

Адрес для переписки:

Батожаргалова Баирма Цыдендамбаевна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 915 319-07-22 (моб.).
E-mail: bairma74@mail.ru

Contacts:

Bairma Ts. Batozhargalova
105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny lane, 5A,
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 915 319-07-22 (mobile).
E-mail: bairma74@mail.ru

Для цитирования:

Костинов М.П., Батожаргалова Б.Ц., Бишева И.В., Курбатова Е.А., Шмитко А.Д., Лукина Г.В., Муртазалиева Д.А., Сходова С.А., Благовидов Д.А. Фагоцитарная активность лейкоцитов у больных ревматоидным артритом на фоне пневмококковой вакцинации // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1. С. 103–111. doi: 10.15789/2220-7619-LPA-17689

Citation:

Kostinov M.P., Batozhargalova B.Ts., Bisheva I.V., Kurbatova E.A., Shmitko A.D., Lukina G.V., Murtazalieva D.A., Skhodova S.A., Blagovidov D.A. Leukocyte phagocytic activity in patients with rheumatoid arthritis during vaccination with pneumococcal vaccine // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1, pp. 103–111. doi: 10.15789/2220-7619-LPA-17689

LEUKOCYTE PHAGOCYTIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING VACCINATION WITH PNEUMOCOCCAL VACCINE

Kostinov M.P.^{a,b}, Batozhargalova B.Ts.^a, Bisheva I.V.^a, Kurbatova E.A.^a, Shmitko A.D.^a, Lukina G.V.^{c,d}, Murtazalieva D.A.^c, Skhodova S.A.^a, Blagovidov D.A.^a

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

^c A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

^d V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is a joint autoimmune inflammatory disease characterized by systemic destructive and progressive inflammatory synovitis caused by chemokines, reactive oxygen species, and proinflammatory cytokines produced by neutrophils and macrophages in the synovial membrane. The objective of the work was to study indicators of leukocyte phagocytic activity and factors of leukocyte oxygen-dependent bactericidal activity in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (MTX) and tofacitinib (TOFA), vaccinated with pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). *Materials and methods.* The study included 151 patients with RA (78.1% women and 21.9% men aged 26–69 years). PCV13 vaccination was carried out once in a dose of 0.5 ml intramuscularly in subjects receiving TOFA and MTX; TOFA was initiated 10–14 days after vaccination; those in comparison groups received same drugs. At the time of inclusion in the study, and during control visits 3 months and 12 months later, leukocyte phagocytic activity and NBT test were carried out. *Results.* Before the study, patients had minor quantitative and functional changes in leukocyte phagocytic activity and a decrease in the reserve capacity of oxygen-dependent bactericidal activity. In PCV13 vaccinated patients receiving TOFA (Group II), a minor decrease in the phagocytic activity of neutrophilic granulocytes was determined. In unvaccinated patients from group V receiving TOFA therapy, an increase in monocyte absorptive activity was observed both 3 months and 12 months later. In PCV13 vaccinated RA patients from group II receiving TOFA, similar changes were noted. Methotrexate therapy in PCV13 vaccinated and unvaccinated patients did not affect leukocyte phagocytic activity. *Conclusion.* In patients with RA, PCV13 caused a slight decrease in neutrophil absorptive capacity, which was restored one year post-vaccination accompanied by higher leukocyte oxygen-dependent bactericidal activity in the form of ROS production, which helps to strengthen immune defense in patients encountering potential pathogens.

Key words: rheumatoid arthritis, PCV13, methotrexate, tofacitinib, phagocytic activity of leukocytes, NBT test.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, характеризующееся системным деструктивным и прогрессирующим воспалительным синовиом требующее длительного лечения [19]. В иммунопатогенезе РА важная роль отводится нейтрофилам, которые накапливаются в большом количестве в синовиальной жидкости, индуцируя хронический воспалительный процесс за счет продукции цитокинов и хемокинов и выработки активных форм кислорода (АФК) [15, 25, 32]. Продукция АФК зависит от активности NADPH-оксидазы нейтрофилов (NOX2). Измерение количества АФК в цитозоле нейтрофилов с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста) косвенно отражает содержание NOX2 и дает представление о корреляции между АФК и активностью заболевания при аутоиммунных процессах [10]. Исследования фагоцитарной активности лейкоцитов при РА немногочисленны и противоречивы [2, 4, 8, 9, 18, 24]. Нарушение эффероцитоза — эффективного и быстрого фагоцитоза погибших клеток дендритными клетками и макрофагами является универсальной особенностью поврежденных тканей при аутоиммунных заболеваниях [16, 23, 26, 27].

Для снижения интенсивности воспаления и коррекции иммунных нарушений при РА наиболее часто используют лекарственные средства, обладающие иммуносупрессивным действием. К ним относятся базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат (МТ); таргетные синтетические препараты (тсБПВП) — тофацитиниб (ТОФА); глюкокортикоиды (ГК) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) — этанерцепт, адалимумаб и др. [7, 21, 31].

Показано, что метотрексат (МТ) подавляет продукцию цитокинов и хемокинов, снижая воспалительный процесс в суставах [12]. Ингибиторы TNF α , такие как этанерцепт, адалимумаб, снижают продукцию провоспалительных цитокинов и фагоцитарную активность макрофагов моноцитарного происхождения и уменьшают макрофагальную инфильтрацию синовиальной оболочки суставов [18].

На фоне иммуносупрессивной терапии пациенты с РА подвержены риску инвазивных пневмококковых инфекций. В связи с этим вакцинация против пневмококка имеет существенное значение [1, 11, 22]. Для профилактики пневмококковой инфекции у пациентов с РА в России используют полисахаридные и конъюгированные пневмококковые вакцины [3, 7]. До настоящего времени не проводили исследова-

дований по оценке фагоцитарной активности лейкоцитов у больных РА вакцинированных пневмококковой вакциной и получающих в качестве базисной терапии иммунодепрессанты.

Цель: исследование показателей фагоцитарной активности лейкоцитов и кислородзависимых факторов бактерицидности лейкоцитов у больных РА, вакцинированных конъюгированной пневмококковой вакциной ПКВ13.

Материалы и методы

Проспективное открытое лонгитудинальное исследование проведено на базе ревматологического центра ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ (2018–2021 гг.) и ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ (протокол № 9 от 17.11.2017 г.).

Для проведения исследования сформировано 6 групп пациентов с РА в соответствии с получаемой противовоспалительной терапией и проведенной вакцинацией против пневмококковой инфекции вакциной Превенар13 (ПКВ13). В I группу входили пациенты с РА ($n = 29$), вакцинированные ПКВ13, ранее не получавшие лечение тофацитинибом (ТОФА), которым был назначен ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в сутки; II группа — пациенты ($n = 24$), вакцинированные ПКВ13 и продолжающие терапию препаратом ТОФА 5 мг 2 раза в сутки ($n = 24$), III группа пациентов ($n = 18$) получала вакцинацию ПКВ13 на фоне лечения метотрексатом 15–25 мг/неделю. Невакцинированные пациенты с РА, получавшие одноименные препараты со сходной дозировкой, были включены в три следующие группы: IV группа — пациенты ($n = 26$), ранее не получавшие препарат ТОФА; V группа — пациенты ($n = 29$), продолжающие терапию ТОФА; VI группа пациентов ($n = 25$) получала лечение препаратом МТ.

Критерии включения: пациенты в возрасте 26–69 лет, ранее не получавшие ранее ГИБП; установленный диагноз ревматоидного артрита; наличие письменного добровольного информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего исследования, смена терапии, осложнения проводимой терапии. Из дальнейшего исследования исключены через 3 месяца 17 больных РА: в I группе 4 пациента (3 больных — отказ, у одного больного осложнение РА); в III группе 5 пациентов (4 пациента — отказ, у одного пациента смена МТ из-за непереносимости); в IV группе один пациент; в V группе 2 пациента, в VI группе 5 пациентов.

Вакцинацию ПКВ13 проводили в дельтовидную мышцу внутримышечно в объеме 0,5 мл.

Образцы гепаринизированной крови пациентов исследовали до начала исследования и через 3 и 12 месяцев.

Фагоцитарная активность лейкоцитов (ФАЛ). Поглотительную способность лейкоцитов проводили методом проточной лазерной цитофлуориметрии. В качестве объекта исследования использовали инактивированные нагреванием микробные клетки *Staphylococcus aureus*, меченные флуоресцеинизотиоционатом (ФИТЦ). Смесь, состоящую из гепаринизированной крови и ФИТЦ-меченного стафилококка, инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Затем лизировали эритроциты, клетки трижды отмывали раствором Изотона. Полученный образец анализировали на проточном цитофлуориметре «FC-500» (Beckman Coulter) [6].

НСТ-тест. Для проведения спонтанного НСТ-теста взвесь лейкоцитов, выделенных из гепаринизированной крови, наносили на предметные стекла и инкубировали с 0,1% раствором НСТ и фосфатно-солевым буфером при 37°C 30 мин во влажной камере. При постановке стимулированного НСТ-теста к лейкоцитарной взвеси прибавляли частицы латекса размером 1,5 мкм и инкубировали как описано выше. Препараты фиксировали, окрашивали по Романовскому–Гимзе. Оценку результатов проводили методом световой микроскопии с иммерсионным объективом $\times 100$ путем подсчета клеток, содержащих темно-фиолетовые гранулы формазана (формазанпозитивные клетки) [5].

Работа выполнена с использованием сертифицированного оборудования Центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS statistics 26 (IBM, США) с использованием непараметрических критериев хи-квадрат, Манна–Уитни и Вилкоксона при сравнении визитов.

Результаты

В исследовании принимал участие 151 пациент с РА, из них женщин 118 (78,1%). Средний возраст пациентов составил 53,3 года (табл. 1). Группы были сопоставимы по возрасту. Пациенты в группах I и IV, ранее не получавшие лечение ТОФА, характеризовались высокой активностью заболевания. В остальных группах пациентов активность РА была средней.

Показатели фагоцитарной активности лейкоцитов. Фагоцитарная активность гранулоцитов периферической крови больных РА до введения ПКВ13 в большинстве обследуемых групп не отличалась от нормальных значений (95–99%) (табл. 2). Только у пациентов II

Таблица 1. Демографическая характеристика исследуемых больных РА

Table 1. Demographic characteristics of the studied RA patients

Показатели Indicators	Вакцинированные ПКВ13/группы Vaccinated PCV13/groups			Невакцинированные/Группы Unvaccinated/groups		
	I (n = 29)	II (n = 24)	III (n = 18)	IV (n = 26)	V (n = 29)	IV (n = 25)
Мужчины/Женщины, % Men/Women, %	10,3/89,7	33,3/66,7*	22,2/77,8	26,9/73,1	10,3/89,7*	32,0/68,0
Возраст, Ме (Q25%; Q75%) Age, Me (Q25%; Q75%)	53,0 (43,5; 58,0)	55,5 (47,3; 62,8)	51,0 (44,5; 59,3)	53,5 (49,8; 58,3)	54,0 (43,5; 65,5)	53,0 (42,5; 59,0)
DAS28 (СОЭ) DAS28 (ESR)	6,1 (5,2; 6,8)	3,7 (3,1; 4,4)	4,4 (3,8; 4,8)	5,6 (5,1; 6,1)	3,7 (3,2; 4,3)	4,2 (3,3; 4,8)

Примечание. Достоверные различия между одноименными группами у женщин ($p_{II,V}$) = 0,04.

Note. Significant inter-group differences in women ($P_{II,V}$) = 0.04.

и IV групп выявлено незначительное снижение поглотительной способности гранулоцитов: во II группе (пациенты, продолжающие прием ТОФА) — до 94,7% и в IV группе (пациенты, начинающие прием ТОФА) до 94,0%. Через 3 месяца после проведения вакцинации ПКВ13 и продолжения приема базисных препаратов в I, III, V и VI группах фагоцитарная активность оставалась в пределах нормальных значений, а во II и IV группах этот параметр продолжал оставаться сниженным, с тенденцией к снижению в группе больных, длительно получавших ТОФА. Спустя год после вакцинации и начала проведения противовоспалительной терапии медианное значение фагоцитарной активности гранулоцитов у пациентов I, III, V и VI групп оставалось без изменений (95–96%), а у больных из II группы, продолжающих прием ТОФА, наблюдали тенденция к увеличению данного показателя до нормальных значений ($p_{2,3}$ = 0,057).

Фагоцитарная активность моноцитов до начала исследования во всех группах пациентов была в пределах нормы (табл. 2). При этом наблюдали существенные различия между IV и V группами (p = 0,044). У пациентов, продолжающих прием ТОФА, поглотительная способность моноцитов была ниже 70,0 (63,8; 79,0), чем у лиц, только начинающих терапию этим препаратом. Через год от начала исследования у пациентов II группы после вакцинации ПКВ13, проведенной на фоне базисной терапии, наблюдали достоверное увеличение фагоцитарной активности моноцитов с 70,5 (64,5; 80,75) до 79,0 (67,25; 89,23), $p_{1,3}$ = 0,029. В V группе (не вакцинированные, продолжающие прием ТОФА) — фагоцитарная активность моноцитов имела тенденцию к увеличению с 70,0 (63,8; 79,0) до 73,0 (68,0; 82,0), $p_{1,3}$ = 0,067.

Анализ продукции активных форм кислорода нейтрофильными гранулоцитами. До начала исследования, во всех группах пациентов процент формазан-позитивных клеток, а также средний

цитохимический индекс в спонтанном НСТ-тесте, отражающий кислородзависимую бактерицидность нейтрофильных гранулоцитов не отличались от нормальных значений (0,1–0,32) (табл. 2). Спонтанная продукция АФК нейтрофильными гранулоцитами в группах вакцинируемых пациентов (I, II, III группы) не имела различий в динамике наблюдения. У невакцинированных пациентов в V группе, продолжающих прием ТОФА, отмечали снижение спонтанной продукции АФК лейкоцитами ($p_{1,2}$ = 0,017) через 3 месяца от начала исследования, тогда как в IV группе, начинающей прием ТОФА, аналогичное уменьшение отмечали через 12 месяцев ($p_{2,3}$ = 0,019).

Содержание формазан-позитивных клеток в стимулированном латексом НСТ-тесте у пациентов РА до начала вакцинации ПКВ13 было незначительно ниже нормы (38–39%). Через 3 месяца и спустя год от начала исследования наблюдали нарастание продукции АФК лейкоцитами, достоверное в I группе ($p_{1,3}$ = 0,02) и тенденцию к увеличению в III группе, получающих МТ ($p_{1,3}$ = 0,058). В группах невакцинированных пациентов с РА, увеличения содержания формазан-позитивных клеток (%) и среднего цитохимического индекса не отмечали.

Индекс активации лейкоцитов в НСТ-тесте у 76–92% пациентов РА во всех группах был ниже нормы ($\geq 3,0$ у.е.) (табл. 2). Через 3 и 12 месяцев данный показатель увеличивался, но не достигал нормальных значений. Во II группе индекс активации достиг 2,43 (2,20; 9,95), $p_{1,2}$ = 0,029, через 3 месяца. Наиболее выраженным подъем индекса активации лейкоцитов отмечали в группах пациентов, вакцинированных ПКВ13, в I группе ТОФА до 2,8 (2,20; 3,25) ($p_{1,3}$ = 0,022) и II группе продолжающей ТОФА до 2,6 (2,40; 3,05), $p_{1,3}$ < 0,001, через 12 месяцев. Тогда как в VI группе у невакцинированных больных на фоне терапии МТ выявлено снижение индекса активации нейтрофилов до 2,35 (2,05; 2,68) через 12 месяцев $p_{2,3}$ = 0,036 (табл. 2).

Таблица 2. Фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови и НСТ-тест у больных РА, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)
 Table 2. Phagocytic activity of peripheral blood leukocytes and NBT test in patients with RA, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	Сроки исследования Duration of study	Вакцинированные ПКВ13/группы Vaccinated PCV13/groups				Невакцинированные/группы Unvaccinated/groups			
		I – ТОФА начинающие I – TOFA Baseline/naive (n = 29)	II – ТОФА продолжающие II – TOFA Continuous (n = 24)	III – МТ III – MTX (n = 18)	IV – ТОФА начинающие IV – TOFA Baseline/naive (n = 26)	V – ТОФА продолжающие V – TOFA Continuous (n = 29)	VI – МТ VI – MTX (n = 25)		
ФИ МЦ, % (норма 65–95%) PI of monocytes (Reference 65–95%)	1–0	69,0 (63,0; 84,45)	70,5 (64,5; 80,75)	77,5 (66,75; 86,0)	78,0 (70,0; 84,75)*	70,0 (63,8; 79,0)*	72,0 (64,5; 81,5)		
	2–3 мес.	75,0 (63,0; 82,25)	71,7 (65,25; 83,75)	78,0 (67,5; 86,5)	73,0 (64,0; 81,5)	74,0 (66,0; 82,0)	80,5 (66,5; 86,5)		
	3–12 мес.	74,0 (64,5; 82,0)	79,0 (67,25; 89,23)	80,0 (71,5; 90,0)	78,0 (67,95; 88,45)	73,4 (68,0; 82,0)	75,2 (67,0; 84,25)		
	p ₁₋₂₋₃		(p _{1,3}) = 0,029			(p _{1,3}) = 0,067			
ФИ ГЦ, % (норма 95–99%) PI of granulocytes (Reference 95–99%)	1–0	96,0 (94,0; 96,5)	94,7 (93,25; 97,0)	96,0 (93,75; 98,0)**	94,0 (89,78; 97,0)	95,0 (90,0; 96,5)	95,0 (90,5; 96,0)**		
	2–3 мес.	96,0 (94,0; 97,25)	94,0 (92,0; 96,0)	95,0 (93,5; 97,0)	94,0 (90,7; 96,5)	95,0 (91,0; 96,0)	95,0 (94,0; 97,0)		
	3–12 мес.	95,0 (92,5; 96,5)	96,0 (94,25; 97,23)	96,0 (93,5; 96,5)	95,1 (92,35; 97,1)	95,0 (92,0; 96,3)	95,0 (92,48; 96,0)		
	p ₁₋₂₋₃	(p _{1,2}) = 0,001 (p _{1,3}) = 0,001	(p _{2,3}) = 0,057	(p _{1,2}) = 0,004 (p _{1,3}) = 0,019	(p _{1,2}) = 0,058 (p _{1,3}) = 0,019				
НСТ-тест NBT-test									
% ФПК спонтанного, (норма 5–23%) % FPC spontaneous (Reference 5–23%)	1–0	15,0 (13,0; 26,0)	20,0 (12,75; 23,75)	17,0 (10,0; 22,0)	17,0 (12,0; 19,0)	19,0 (12,5; 23,5)	16,0 (12,0; 18,5)		
	2–3 мес.	16,0 (13,0; 19,0)	17,0 (12,5; 23,0)	17,0 (16,5; 20,5)	17,0 (11,5; 21,5)	16,0 (13,0; 19,0)	15,5 (8,5; 20,0)		
	3–12 мес.	16,0 (11,5; 21,5)	15,5 (13,25; 20,0)	18,0 (13,5; 21,0)	15,0 (10,5; 18,5)	17,0 (14,0; 21,0)	18,0 (12,0; 22,75)		
	p ₁₋₂₋₃				(p _{2,3}) = 0,019	(p _{1,2}) = 0,017	(p _{2,3}) = 0,066		
ЦП НСТ спонтанного, у.е. (норма 0,1–0,32 у.е.) CP NBT spontaneous (Reference 0,1–0,32 c.u.)	1–0	0,22 (0,17; 0,3)	0,25 (0,19; 0,32)	0,24 (0,15; 0,3)	0,2 (0,15; 0,25)	0,24 (0,17; 0,29)	0,18 (0,16; 0,24)		
	2–3 мес.	0,2 (0,16; 0,24)	0,21 (0,17; 0,27)	0,22 (0,20; 0,25)	0,21 (0,16; 0,26)	0,21 (0,18; 0,23)	0,2 (0,13; 0,27)		
	3–12 мес.	0,19 (0,16; 0,29)	0,2 (0,17; 0,26)	0,21 (0,19; 0,26)	0,19 (0,15; 0,25)	0,23 (0,18; 0,25)	0,22 (0,16; 0,27)		
	p ₁₋₂₋₃		(p _{1,3}) = 0,035		(p _{2,3}) = 0,055	(p _{1,2}) = 0,006 (p _{2,3}) = 0,050			
% ФПК в НСТ стимулированного, (норма 40–82%) %FPC in NBT stimulated (Reference 40–82%)	1–0	39,0 (31,0; 45,0)	39,0 (35,0; 46,75)	39,0 (31,25; 46,0)	39,0 (30,75; 47,5)	38,0 (35,5; 49,0)	38,0 (35,5; 44,5)		
	2–3 мес.	42,0 (34,0; 46,5)	41,0 (35,25; 48,0)	40,0 (36,0; 47,5)	39,0 (34,0; 50,5)	39,0 (35,0; 48,0)	37,0 (31,0; 46,0)		
	3–12 мес.	42,0 (38,0; 48,0)	43,5 (38,0; 48,5)	46,0 (41,0; 49,5)	41,0 (35,0; 51,5)	42,0 (35,0; 49,0)	42,0 (33,0; 49,25)		
	p ₁₋₂₋₃	(p _{1,3}) = 0,020		(p _{1,3}) = 0,058 (p _{2,3}) = 0,045					
ЦП НСТ стимулированного, у.е. CP NBT stimulated, c.u.	1–0	0,54 (0,46; 0,63)	0,55 (0,45; 0,63)	0,55 (0,42; 0,67)	0,46 (0,42; 0,56)	0,52 (0,43; 0,61)	0,45 (0,41; 0,6)		
	2–3 мес.	0,51 (0,48; 0,64)	0,55 (0,44; 0,68)	0,5 (0,46; 0,58)	0,5 (0,46; 0,66)	0,5 (0,42; 0,57)	0,59 (0,37; 0,7)		
	3–12 мес.	0,53 (0,45; 0,62)	0,57 (0,49; 0,62)	0,55 (0,51; 0,64)	0,51 (0,43; 0,62)	0,53 (0,46; 0,61)	0,5 (0,38; 0,6)		
	p ₁₋₂₋₃			(p _{2,3}) = 0,009	(p _{1,2}) = 0,010				

Окончание таблицы 2. Фагоцитарная активность лейкоцитов периферической крови и НСТ-тест у больных РА, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$)
 Table 2. Phagocytic activity of peripheral blood leukocytes and NBT test in patients with RA, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$) (continued)

Показатели Indicators	Сроки исследования Duration of study	Вакцинированные ПКВ13/группы Vaccinated PCV13/groups			Невакцинированные/группы Unvaccinated/groups		
		I – ТОФА начинающие I – TOFA Baseline/naive (n = 29)	II – ТОФА продолжающие II – TOFA Continuous (n = 24)	III – МТ III – MTX (n = 18)	IV – ТОФА начинающие IV – TOFA Baseline/naive (n = 26)	V – ТОФА продолжающие V – TOFA Continuous (n = 29)	VI – МТ VI – MTX (n = 25)
Индекс активации нейтрофилов, у.е. (норма > 3 у.е.) Neutrophil activation index, c.u. (Reference > 3 s.u.)	1–0	2,3 (1,95; 2,95)	2,25 (2,03; 2,48)	2,45 (2,08; 2,75)	2,4 (2,08; 2,73)	2,2 (2,05; 2,65)	2,4 (2,15; 2,65)
	2–3 мес.	2,6 (2,45; 3,10)	2,43 (2,20; 2,95)	2,4 (2,00; 2,55)	2,4 (2,10; 2,95)	2,5 (2,20; 2,70)	2,6 (2,23; 2,88)
	3–12 мес.	2,8 (2,2; 3,25)	2,6 (2,4; 3,05)	2,5 (2,4; 2,9)	2,7 (2,2; 3,0)	2,4 (2,2; 2,9)	2,35 (2,05; 2,68)
	P ₁₋₂₋₃	(p _{1,3}) = 0,022	(p _{1,2}) = 0,029 (p _{1,3}) < 0,001				(p _{2,3}) = 0,036

Примечание. ФИ МЦ — фагоцитарный индекс моноцитов; ФИ ГЦ — фагоцитарный индекс гранулоцитов; % ФПК — % формазанпозитивных клеток; ЦП НСТ — цитологический показатель; P — исходно различия: (P_{VI,V})^{*} = 0,044, (P_{III,V})^{**} = 0,026, P_{1,2,3} — между сроками исследования, уровень значимости достоверности p < 0,05.
 Note. P — baseline differences: (P_{VI,V})^{*} = 0,044, (P_{III,V})^{**} = 0,026, P_{1,2,3} — between study periods, significance level p < 0,05.

Обсуждение

При РА активированные фагоциты могут инициировать и пролонгировать повреждения синовиальной оболочки суставов, что в конечном итоге приводит к их деструкции. Появление аутоантител сопровождается более тяжелым течением РА [29, 30].

По данным Arleevskaya M.I. и соавт. (2011), гранулоциты у больных с ранней клинической стадией рРА (продолжительность заболевания менее 6 месяцев) и поздней пРА (> 3 лет) показали нормальный уровень спонтанной и стимулированной продукции активных форм кислорода. Фагоцитарная активность лейкоцитов в отношении *S. aureus* была заметно снижена у пациентов с пРА [9].

По данным Лушпаевой Ю.А., Романовой С.Ю. (2009) в период манифестации РА наблюдали снижение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, ассоциированное с гипероксидацией липидов клеточных мембран и активностью воспалительного процесса. Показано угнетение фагоцитарной активности и снижение показателей спонтанного и стимулированного НСТ-теста у пациентов с ранним РА. Нормальные показатели НСТ-теста, как спонтанного, так и стимулированного регистрировали в среднем у 40% больных рРА, ниже нормы у 49% и выше — у 11%. Показатели фагоцитарной активности в пределах нормы наблюдали лишь у 4%, фагоцитарное число — у 97%, индекс завершенности фагоцитоза — более чем у половины обследованных. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между показателями фагоцитарной активности нейтрофилов и маркерами воспалительного процесса — составным индексом Ричи и содержанием СРБ [4]. С другой стороны, de Siqueira M.B. и соавт. (2015) показали, что фагоцитоз и продукция супероксид-анионов не коррелировали ни с одним клиническим параметром при РА [18]. Однако у серопозитивных пациентов с РА с аутоантителами нейтрофилы и моноциты обладали более высокой фагоцитарной активностью и способностью к выработке цитотоксических радикалов кислорода по сравнению с серонегативными пациентами и здоровым контролем [18].

Лушпаева Ю.А., Романова С.Ю. (2009) провели исследование фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне лечения метотрексатом, ифликсимабом и ритуксимабом. Через 12 месяцев терапии метотрексатом зарегистрировано снижение показателей фагоцитарной активности, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза нейтрофилов периферической крови. Проведенный сравнительный анализ эффективности терапии метотрексатом у пациентов с рРА через 12 месяцев терапии про-

демонстрировал значительный клинический противовоспалительный эффект. В динамике терапии метотрексатом отмечали инфекционные осложнения (ОРВИ, ангина, гайморит, острый бронхит, пневмония) [4]. У пациентов РА, получающих ифликсимаб, отмечено снижение фагоцитарной активности и индекса завершенности фагоцитоза, тогда как при терапии ритуксимабом выявлено повышение показателей стимулированного НСТ-теста через 12 месяцев [4]. В течение 12 месяцев у пациентов, получавших ифликсимаб, отмечали частые инфекционные осложнения, ассоциированные с интенсификацией перекисного окисления липидов в мембранах нейтрофилов и снижением фагоцитарной активности клеток. Применение ритуксимаба наряду с выраженным противовоспалительным действием не вызывало развития нежелательных побочных эффектов у больных РА [4].

По данным Jančínová V и соавт. (2017) у пациентов РА наблюдали более выраженное спонтанное внутриклеточное образование активных форм кислорода по сравнению со здоровым контролем. У пациентов с РА, получающих генно-инженерные препараты (адалимумаб, голимумаб, этернацепт, тоцилозумаб), фагоциты продуцировали значительно больше оксидантов во внеклеточное пространство по сравнению с контрольной группой и группой пациентов, получающих метотрексат и сульфасалазин в комбинации глюкокортикостероидными препаратами [24].

Тофацитиниб продемонстрировал значительную эффективность при лечении РА путем блокирования сигнальных путей активации синтеза провоспалительных цитокинов [13, 14, 28].

Исследования влияния вакцинации пациентов с РА конъюгированной пневмококковой вакциной в зависимости от принимаемых иммуносупрессивных фармакопрепаратов ранее не проводили.

У пациентов с РА до начала проведения вакцинации ПКВ13 не выявлено существенных изменений фагоцитарной активности лейкоцитов и резервных возможностей кислородзависимой бактерицидности. Это согласуется с данными Кабиловой А.В. и соавт. (2018), которые отмечали незначительное увеличение фагоцитарного индекса и фагоцитарной активности у пациентов с РА [2].

Фагоцитарная активность лейкоцитов больных РА, включенных в данное исследование, после проведения вакцинации ПКВ13, характеризовалась усилением поглотительной способности моноцитов, участвующих не только в фагоцитарных реакциях, но и выполняющих антигенпрезентирующую функцию. Активация моноцитов способствует запуску каскада иммунологических реакций, ведущих к синтезу специфических (поствакцинальных) антител. Через 3 месяца и через 1 год после вакцинации ПКВ13 наблюдали усиление синтеза факторов кислородзависимой бактерицидности лейкоцитов, способствующей усилению иммунной защиты пациентов при встрече с потенциальными патогенами.

Заключение

У вакцинированных ПКВ13 больных РА, продолжающих прием ТОФА, определена тенденция к незначительному снижению фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов через 12 месяцев. У невакцинированных пациентов, продолжающих терапию ТОФА, наблюдали усиление поглотительной активности моноцитов, как через 3 месяца, так и через 12 месяцев. У вакцинированных ПКВ13 пациентов РА, продолжающих лечение ТОФА, отмечали аналогичные изменения. На фоне терапии метотрексатом у пациентов с РА, вакцинированных ПКВ13 и невакцинированных, существенных изменений фагоцитарной активности лейкоцитов не выявлено.

Список литературы/References

1. Батожаргалова Б.Ц., Костинов М.П., Шмитко А.Д., Лукина Г.В., Муртазалиева Д.А., Кольцова Е.Н., Жилев Е.В. Иммуногенность и безопасность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у больных ревматоидным артритом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2024. Т. 23, № 1. С. 77–88. [Batozhargalova B.T., Kostinov M.P., Shmitko A.D., Lukina G.V., Murtazaliev D.A., Koltsova E.N., Zhilyaev E.V. Immunogenicity and safety of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*, 2024, vol. 23, no. 1, pp. 77–88. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-77-88
2. Кабилова А.В., Каримова Г.Ф., Назарова Л.Ш., Мингазетдинова Л.Н., Бакирова А.Б. Оценка факторов риска в течении ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита // Практическая медицина. 2018. № 1 (112). С. 163–167. [Kabilova A.V., Karimova G.F., Nazarova L.Sh., Mingazetdinova L.N., Bakirov A.B. Estimation of immune inflammatory factors in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2018, no. 1 (112), pp. 163–167. (In Russ.)]
3. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинация детей с ревматическими заболеваниями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 1. С. 98–100. [Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccination of children with rheumatic diseases. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 101–105. (In Russ.)] doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-3-101-105

4. Лушпаева Ю.А., Романова С.Ю. Показатели нейтрофильного фагоцитоза периферической крови у больных ранним ревматоидным артритом // Медицинская наука и образование Урала. 2009. № 2 (57). С. 25–27. [Lushpaeva Yu.A., Romanova S.Yu. Indicators of neutrophil phagocytosis of peripheral blood in patients with early rheumatoid arthritis. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Urals*, 2009, no. 2 (57), pp. 25–27. (In Russ.)]
5. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалёва С.В., Тараканов В.А., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Русинова Т.В., Евглевский А.А., Малиновская В.В. Нейтрофильные гранулоциты: отражение в зеркале современных представлений. М.: Кэприкорн Паблишинг, 2018. 338 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Tarakanov V.A., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Rusinova T.V., Yevglevsky A.A., Malinovskaya V.V. Neutrophilic granulocytes: reflection in the mirror of modern ideas. *Moscow: Capricorn Publishing House*, 2018. 338 p. (In Russ.)]
6. Олиферук Н.С., Аршинова С.С., Мартынов А.И., Пинегин Б.В. Нормативные параметры фагоцитарной системы человека, определенные с помощью проточной цитофлуориметрии. Пособие для врачей клинической лабораторной диагностики. М., 2009. 44 с. [Oliferuk N.S., Arshinova S.S., Martynov A.I., Pinegin B.V. Standard parameters of the human phagocytic system determined using flow cytometry. A manual for doctors of clinical laboratory diagnostics. *Moscow*, 2009, 44 p. (In Russ.)]
7. Ревматоидный артрит: клинические рекомендации (утв. Министерством здравоохранения РФ (2021). [Rheumatoid arthritis: Clinical recommendations (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (2021) (In Russ.)]
8. Arleevskaya M.I., Gabdoulkhakova A.G., Filina Y.V., Miftakhova R.R., Bredberg A., Tsybulkin A.P. A transient peak of infections during onset of rheumatoid arthritis: a 10-year prospective cohort study. *BMJ Open*, 2014, vol. 4, no. 8: e005254. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005254
9. Arleevskaya M.I., Gabdoulkhakova A.G., Filina J.V., Zabotin A.I., Tsybulkin A.P. Mononuclear phagocytes in rheumatoid arthritis patients and their relatives — family similarity. *Open Rheumatol J.*, 2011, vol. 5, pp. 36–44. doi: 10.2174/1874312901105010036
10. Baisya R., Katkam S.K., Ks S., Devarasetti P.K., Kutala V.K., Rajasekhar L. Evaluation of NADPH Oxidase (NOX) Activity by nitro Blue Tetrazolium (NBT) Test in SLE Patients. *Mediterr. J. Rheumatol.*, 2023, vol. 34, no. 2, pp. 163–171. doi: 10.31138/mjr.34.2.163
11. Bass A.R., Chakravarty E., Akl E.A., Bingham C.O., Calabrese L., Cappelli L.C., Johnson S.R., Imundo L.F., Winthrop K.L., Arasaratnam R.J., Baden L.R., Berard R., Bridges S.L.Jr., Cheah J.T.L., Curtis J.R., Ferguson P.J., Hakkarinen I., Onel K.B., Schultz G., Sivaraman V., Smith B.J., Sparks J.A., Vogel T.P., Williams E.A., Calabrese C., Cunha J.S., Fontanarosa J., Gillispie-Taylor M.C., Gkrouzman E., Iyer P., Lakin K.S., Legge A., Lo M.S., Lockwood M.M., Sadun R.E., Singh N., Sullivan N., Tam H., Turgunbaev M., Turner A.S., Reston J., 2022rican College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2023, vol. 75, no. 3, pp. 449–464. doi: 10.1002/acr.25045
12. Boutet M.A., Courties G., Nerviani A., Le Goff B., Apparailly F., Pitzalis C., Blanchard F. Novel insights into macrophage diversity in rheumatoid arthritis synovium. *Autoimmun. Rev.*, 2021, vol. 20, no. 3: 102758. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102758
13. Cai W., Tong R., Sun Y., Yao Y., Zhang J. Comparative efficacy of five approved Janus kinase inhibitors as monotherapy and combination therapy in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.*, 2024, vol. 15: 1387585. doi: 10.3389/fphar.2024.1387585
14. Chen Y., Gong F.Y., Li Z.J., Gong Z., Zhou Z., Ma S.Y., Gao X.M. A study on the risk of fungal infection with tofacitinib (CP-690550), a novel oral agent for rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1: 6779. doi: 10.1038/s41598-017-07261-1
15. Chen Z., Leceta J., Abdul-Sater A.A., Delgado M. Editorial: The innate immune system in rheumatoid arthritis. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13: 1089522. doi: 10.3389/fimmu.2022.1089522
16. Cuda C.M., Pope R.M., Perlman H. The inflammatory role of phagocyte apoptotic pathways in rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2016, vol. 12, no. 9, pp. 543–558. doi: 10.1038/nrrheum.2016.132
17. De Siqueira M.B., da Mota L.M., Couto S.C., Muniz-Junqueira M.I. Enhanced neutrophil phagocytic capacity in rheumatoid arthritis related to the autoantibodies rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptides. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 2015, vol. 16: 159. doi: 10.1186/s12891-015-0616-0
18. Degboé Y., Rauwel B., Baron M., Boyer J.F., Ruysen-Witrand A., Constantin A., Davignon J.L. Polarization of rheumatoid macrophages by TNF targeting through an IL-10/STAT3 mechanism. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 3. doi: 10.3389/fimmu.2019.00003
19. Di Matteo A., Bathon J.M., Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2023, vol. 402, pp. 2019–2033. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8
20. Duke J.A., Avci F.Y. Emerging vaccine strategies against the incessant pneumococcal disease. *NPJ Vaccines*, 2023, vol. 8, no. 1: 122. doi: 10.1038/s41541-023-00715-w
21. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T., Carandang K., Deane K.D., Genovese M., Huston K.K., Kerr G., Kremer J., Nakamura M.C., Russell L.A., Singh J.A., Smith B.J., Sparks J.A., Venkatachalam S., Weinblatt M.E., Al-Gibbawi M., Baker J.F., Barbour K.E., Barton J.L., Cappelli L., Chamseddine F., George M., Johnson S.R., Kahale L., Karam B.S., Khamis A.M., Navarro-Millán I., Mirza R., Schwab P., Singh N., Turgunbaev M., Turner A.S., Yaacoub S., Akl E.A., 2021rican College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2021, vol. 73, no. 7, pp. 1108–1123. doi: 10.1002/art.41752
22. Furer V., Rondaan C., Heijstek M.W., Agmon-Levin N., van Assen S., Bijl M., Breedveld F.C., D'Amelio R., Dougados M., Kapetanovic M.C., van Laar J.M., de Thurah A., Landewé R.B., Molto A., Müller-Ladner U., Schreiber K., Smolar L., Walker J., Warnatz K., Wulffraat N.M., Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 2020, vol. 79, no. 1, pp. 39–52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
23. Fresneda Alarcon M., McLaren Z., Wright H.L. Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same foe different M.O. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12: 649693. doi: 10.3389/fimmu.2021.649693
24. JančInová V., Nosál R., Payer J., Killinger Z. Increased intracellular and extracellular oxidant production in phagocytes of rheumatic patients treated with biological therapy — whole blood quantification. *Interdiscip. Toxicol.*, 2017, vol. 10, no. 2, pp. 52–55. doi: 10.1515/intox-2017-0008
25. Jang S., Kwon E.J., Lee J.J. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 2: 905. doi: 10.3390/ijms23020905

26. Kawano M., Nagata S. Efferocytosis and autoimmune disease. *Int. Immunology*, 2018, vol. 30, no. 12, pp. 551–558. doi: 10.1093/intimm/dxy055
27. Mariani F.M., Martelli I., Pistone F., Chericoni E., Puxeddu I., Alunno A. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2023. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2023, vol. 41, no. 9, pp. 1725–1734. doi: 10.55563/clinexp/rheumatol/sgjk6e
28. Marzaioli V., Canavan M., Floudas A., Wade S.C., Low C., Veale D.J., Fearon U. Monocyte-derived dendritic cell differentiation in inflammatory arthritis is regulated by the JAK/STAT axis via NADPH oxidase regulation. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 11: 1406. doi: 10.3389/fimmu.2020.01406
29. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 365, no. 23, pp. 2205–2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
30. Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2010, vol. 376, pp. 1094–1108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
31. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D., Caporali R., Edwards C.J., Hyrich K.L., Pope J.E., de Souza S., Stamm T.A., Takeuchi T., Verschuere P., Winthrop K.L., Balsa A., Bathon J.M., Buch M.H., Burmester G.R., Buttgerit F., Cardiel M.H., Chatzidionysiou K., Codreanu C., Cutolo M., den Broeder A.A., El Aoufy K., Finckh A., Fonseca J.E., Gottenberg J.E., Haavardsholm E.A., Iagnocco A., Lauper K., Li Z., McInnes I.B., Mysler E.F., Nash P., Poor G., Ristic G.G., Rivelles F., Rubbert-Roth A., Schulze-Koops H., Stojilov N., Strangfeld A., Van der Helm-van Mil A., van Duuren E., Vliet Vlieland T.P.M., Westhovens R., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann. Rheum. Dis.*, 2023, vol. 82, no. 1, pp. 3–18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
32. Yang S., Zhao M., Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 14: 1080310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080310

Авторы:

Костинов М.П., заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

Батошаргалова Б.Ц., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Бишева И.В., научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Курбатова Е.А., д.м.н., профессор, зав. лабораторией терапевтических вакцин ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Шмитко А.Д., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Лукина Г.В., д.м.н., профессор, зав. отделом ревматологии ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

Муртазалиева Д.А., врач-ревматолог ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия;

Сходова С.А., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Благовидов Д.А., к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Kostinov M.P., Honored Scientist of the Russian Federation, RAS Corresponding Member, DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

Batozhargalova B.Ts., DSc (Medicine), Leading Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Bisheva I.V., Researcher, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Kurbatova E.A., DSc (Medicine), Professor, Head of the Laboratory Therapeutic Vaccines, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Shmitko A.D., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Lukina G.V., DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Rheumatology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Rheumatoid Arthritis Evolution, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation;

Murtazaliev D.A., Rheumatologist, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation;

Skhodova S.A., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Immunity Regulation Mechanisms, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Blagovidov D.A., PhD (Medicine), Junior Researcher, Laboratory for Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.