

# КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТИ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ФУНКЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ

Карян Б.Г.<sup>1</sup>, Ильин М.В.<sup>2</sup>, Романов В.А.<sup>2</sup>, Романова Н.В.<sup>2</sup>,  
Семечкин Н.В.<sup>2</sup>, Лилеева Е.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», г. Ярославль, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Ярославль, Россия

**Резюме.** Нейтрофилы способны проявлять разнообразные варианты воздействия на другие клетки иммунной системы, что свидетельствует об их гетерогенности. При различных ревматических заболеваниях наблюдается вовлеченность нейтрофилов в иммунопатологический процесс. Состав субпопуляций нейтрофилов может зависеть от стадии и активности конкретного заболевания, иметь диагностическое значение и быть объектом терапевтического воздействия. Изучение феномена функциональной гетерогенности нейтрофилов, связанного с патогенезом ревматических заболеваний, является перспективным направлением исследований в иммунологии и ревматологии. Цель исследования — изучение факторов, оказывающих влияние на кислородзависимые функции нейтрофилов при анкилозирующем спондилите (АС).

Было обследовано 82 пациента с АС, в возрасте от 27 до 69 лет (в среднем  $50,2 \pm 9,1$  года). Функциональную активность нейтрофилов оценивали по данным определения показателей кислородзависимых функций хемилюминесцентным методом. Функциональный резерв нейтрофилов (ФРН) оценивали по коэффициентам активации (отношение индуцированного взвесью убитых нагреванием клеток стафилококка показателя хемилюминесценции к спонтанному). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Установлено, что нарастание кислородзависимых функций нейтрофилов при АС сопровождалось увеличением активности заболевания. Наибольшее влияние на повышение функциональной активности клеток оказывали возраст пациентов, стадия заболевания и уровень циркулирующих иммунных комплексов. На процесс стабилизации метаболической активности нейтрофилов существенно

## Адрес для переписки:

Семечкин Николай Викторович  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5.  
Тел.: 8 (915) 966-89-43.  
E-mail: nikolay1@gmail.com

## Address for correspondence:

Nikolay V. Semechkin  
Yaroslavl State Medical University  
5 Revolyutsionnaya St  
Yaroslavl  
150000 Russian Federation  
Phone: +7 (915) 966-89-43.  
E-mail: nikolay1@gmail.com

## Образец цитирования:

Б.Г. Карян, М.В. Ильин, В.А. Романов, Н.В. Романова, Н.В. Семечкин, Е.Г. Лилеева «Клинико-патогенетическое значение феномена функциональной гетерогенности кислородзависимых функций нейтрофилов при анкилозирующем спондилите» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 3. С. 531–538.  
doi: 10.46235/1028-7221-16699-CAP

doi: 10.46235/1028-7221-16699-CAP

© Карян Б.Г. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

B.G. Karyan, M.V. Ilyin, V.A. Romanov, N.V. Romanova, N.V. Semechkin, E.G. Lileeva “Clinical and pathogenetic significance of the phenomenon of functional heterogeneity of oxygen-dependent functions of neutrophils in ankylosing spondylitis”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 3, pp. 531–538.  
doi: 10.46235/1028-7221-16699-CAP

© Karyan B.G. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16699-CAP

влияти возраст пациентов, СОЭ,  $\gamma$ -глобулины, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности. Среди лабораторных показателей у большинства больных АС со средним и высоким ФРН были повышены уровни СОЭ, СРБ, IgM; отмечалась тенденция к повышению IgA у больных АС с высоким ФРН. Результаты статистического анализа свидетельствовали о наличии связи между ФРН и активностью заболевания; не было выявлено статистически значимой зависимости ФРН от стадии, течения и формы АС. Исследование метаболической активности нейтрофилов при динамическом наблюдении выявило группу пациентов со стабилизацией показателей ФРН на фоне терапии с достижением нормального уровня кислородзависимого метаболизма. Таким образом, при анкилозирующем спондилите по данным определения кислородзависимого метаболизма установлена функциональная гетерогенность нейтрофилов, связанная с активностью заболевания.

*Ключевые слова: нейтрофил, функции, метаболизм, кислородзависимый, гетерогенность, анкилозирующий спондилит*

## CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF THE PHENOMENON OF FUNCTIONAL HETEROGENEITY OF OXYGEN-DEPENDENT FUNCTIONS OF NEUTROPHILS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Karyan B.G.<sup>a</sup>, Ilyin M.V.<sup>b</sup>, Romanov V.A.<sup>b</sup>, Romanova N.V.<sup>b</sup>, Semechkin N.V.<sup>b</sup>, Lileeva E.G.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

<sup>b</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Abstract.** Neutrophils are able to exert a variety of effects on other cells of the immune system, which indicates their heterogeneity. In various rheumatic diseases, neutrophils are involved in the immunopathological process. The study of the phenomenon of functional heterogeneity of neutrophils associated with the pathogenesis of rheumatic diseases is a promising area of research in immunology and rheumatology. The purpose of the research: study of factors influencing oxygen-dependent neutrophil functions in ankylosing spondylitis (AS). A total of 82 patients with AS were examined. The functional activity of neutrophils was assessed according to the data of determining the indicators of oxygen-dependent functions by the chemiluminescence method. Functional neutrophil reserve (FNR) was assessed by activation coefficients (the ratio of chemiluminescence induced by suspension of heat-killed staphylococcus cells to spontaneous value). Statistical data processing was carried out using Statistica 10.0 program.

An increase in oxygen-dependent neutrophil functions in AS was accompanied by an increase in disease activity. The greatest influence on the increase in the functional activity of cells was exerted by the age of patients, the stage of the disease and the level of circulating immune complexes. The process of stabilizing the metabolic activity of neutrophils was significantly influenced by the age of patients, ESR,  $\gamma$ -globulins, total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol. Among the laboratory parameters, the majority of AS patients with moderate and high FNR had elevated levels of ESR, CRP, and IgM; there was a tendency to increase IgA in AS patients with high FNR. Statistical analyses showed an association between FNR and disease activity; there was no statistically significant dependence of FNR on the stage, course, and form of AS. The study of the metabolic activity of neutrophils during dynamic observation revealed a group of patients with stabilization of FNR parameters against the background of therapy with the achievement of a normal level of oxygen-dependent metabolism. Thus, in ankylosing spondylitis, the functional heterogeneity of neutrophils associated with disease activity was established according to the determination of oxygen-dependent metabolism.

*Keywords: neutrophil, function, metabolism, oxygen-dependent, heterogeneity, ankylosing spondylitis*

## Введение

Нейтрофилы представляют собой универсальные клетки, продуцирующие большое количество биологически активных молекул и демонстрирующие значительные различия в функциях [1]. В патологических условиях нейтрофилы могут дифференцироваться в субпопуляции с различными характеристиками, а также взаимодействовать с иными клетками иммунной системы [2].

С учетом этапов созревания в костном мозге, распределения в органах и тканях организма человека, процессов рециркуляции, апоптоза и активации нейтрофилов как у здорового человека, так и при различных патологических состояниях, выделяют различные иммунофенотипические субпопуляции клеток [10], однако характеристики этих субпопуляций не отражают напрямую их функций.

Нейтрофилы демонстрируют способность проявлять разнообразные, порой антагонистические варианты воздействия на другие клетки иммунной системы, что свидетельствует об их гетерогенности [3], способствуя выполнению нейтрофилами разнообразных функций в системе гомеостаза и при ряде патологических ситуаций [6]. Состав субпопуляций нейтрофилов зависит от стадии и активности конкретного заболевания, может иметь диагностическое значение и быть объектом терапевтического воздействия [7]. С учетом изложенного целью исследования являлось изучение факторов, оказывающих влияние на кислородзависимые функции нейтрофилов при анкилозирующем спондилите (АС).

## Материалы и методы

Обследовано 82 пациента с АС, в возрасте от 27 до 69 лет (в среднем  $50,2 \pm 9,1$  года), в том числе 63 (76,8%) мужчины и 19 (23,2%) женщин. Группу контроля составили 25 относительно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группой наблюдения. Работа прошла этическую экспертизу. Дизайн исследования – открытое одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование. Исследование состояло из стационарного и амбулаторного этапов: больные обследовались при поступлении в стационар (D1), через 14 дней (D14) и через 90 дней (D90).

Диагноз АС устанавливался на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев и классификационных критериев Европейской группы по изучению спондилоартритов. Учитывались варианты начала, характер течения и форма заболевания, наличие системных проявлений,

а также степень активности и тяжесть патологического процесса, определяемые по индексам BASDAI и BASFI.

Функциональную активность (ФА) нейтрофилов исследовали хемилюминесцентным методом [4]. Функциональный резерв нейтрофилов (ФРН) оценивали по коэффициентам активации, которые рассчитывали как отношение индуцированного взвесью убитых нагреванием клеток *Staphylococcus aureus* (штамм р-209) показателя хемилюминесценции к спонтанному.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли критерий  $\chi^2$ . При установлении принятого нормального диапазона значений для количественных признаков использовалось процентильное определение нормы, основанное на измерениях, предпринятых в здоровой популяции. Определен принятый нормальный диапазон значений для показателя спонтанной хемилюминесценции, отражающего общую продукцию нейтрофилами свободных радикалов кислорода. На основании принятого нормального диапазона выделены группы с низким, средним и высоким ФРН. Для определения факторов, оказывающих влияние на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов, применялся мультиномиальный логистический регрессионный анализ. Критическое значение уровня статистической значимости составляло 5,0%.

## Результаты и обсуждение

Наиболее постоянные клинические признаки АС – боли в нижней части спины и нарушения функции позвоночника; частые системные проявления – увеит (иридоциклит), артрит, поражение клапанного аппарата сердца, фиброз легких, IgA-нефропатия, амилоидоз с преимущественным поражением почек и кишечника.

Результаты сопоставления клинических и лабораторных данных у больных АС в зависимости от уровня функциональной активности нейтрофилов не выявили статистически значимых различий этих показателей у пациентов со средним и высоким уровнем ФРН (табл. 1).

Среди лабораторных показателей у большинства больных АС со средним и высоким ФРН были повышены уровни СОЭ, СРБ, IgM; отмечалась тенденция ( $p = 0,06$ ) к повышению IgA у больных АС с высоким ФРН. На начальном этапе

**ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРИЗНАКОВ (n (%)) У БОЛЬНЫХ АС (n = 82) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ (ФРН)**

TABLE 1. FREQUENCY OF DETECTION OF CLINICAL AND LABORATORY SIGNS (n (%)) IN PATIENTS WITH AS (n = 82) DEPENDING ON THE LEVEL OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS (FRN)

Показатель Index	I. Средний ФРН I. Average FNR (n = 10)	II. Высокий ФРН II. High FNR (n = 72)	p
<b>СОЭ &gt; 20 мм/ч</b> ESR > 20 mm/h	5 (50,0)	24 (33,3)	0,49
<b>СРБ &gt; 5 мг/л</b> CRP > 5 mg/L	1 (10,0)	11 (15,2)	0,97
<b>IgA &gt; 3,5 г/л</b> IgA > 3.5 g/L	0 (0)	25 (34,7)	0,06
<b>IgM &gt; 2,5 г/л</b> IgM > 2.5 g/L	3 (30,0)	41 (56,9)	0,21
<b>IgG &gt; 18 г/л</b> IgG > 18 g/L	0 (0)	0 (0)	–
<b>ЦИК &gt; 65 ед. опт. пл.</b> CIC > 65 unit w. p.	1 (10,0)	7 (9,7)	0,59
<b>Аlb &lt; 35 г/л</b> Alb < 35 g/L	0 (0)	0 (0)	–
<b>Hb &lt; 120 г/л</b> Hb < 120 g/L	0 (0)	0 (0)	–
<b>BASDAI &gt; 4,0 баллов</b> BASDAI > 4.0 points	9 (90,0)	41 (56,9)	0,09
<b>Симптом Форестье</b> Symptom Forestier	6 (60,0)	32 (44,4)	0,56
<b>Проба Шобера &lt; 5 см</b> Sample Schobera < 5 cm	9 (90,0)	57 (79,1)	0,70
<b>Артрит</b> Arthritis	9 (90,0)	41 (56,9)	0,09
<b>Поражение сердца</b> Disease of Heart	0 (0)	4 (5,5)	0,98
<b>Поражение легких</b> Disease of Lung	1 (10,0)	10 (13,8)	0,87
<b>Поражение почек</b> Disease of Kidney	0 (0)	15 (20,8)	0,24
<b>Поражение ЖКТ</b> Disease of Stomach and intestines	0 (0)	4 (5,5)	0,98
<b>Лейкоцитоз</b> Leucocytosis	2 (20,0)	10 (13,8)	0,97
<b>Лейкопения</b> Leukopenia	0 (0)	9 (12,5)	0,52

наблюдения у большинства больных выявлялись симптомы Форестье, проба Шобера, артрит, лейкоцитоз.

Результаты мультиномиального логистического регрессионного анализа, где в качестве независимой переменной выступает функциональная активность нейтрофилов (средняя и высокая), а к зависимым переменным отнесена

активность АС (1, 2, 3) свидетельствуют о наличии связи между ФРН и активностью заболевания. Коэффициент регрессии ( $F = 4,89$ ) значим на уровне  $p = 0,028$ . Аналогичным образом проведен анализ с такими клиническими показателями, как стадия, течение и форма, который не выявил статистически значимой зависимости от функциональной активности нейтрофилов.

**ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОМЕРНОГО ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА В ГРУППЕ БОЛЬНЫХ АС (n = 6) С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ДИНАМИКОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА НЕЙТРОФИЛОВ (ФРН)**

TABLE 2. RESULTS OF MULTIVARIATE LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS IN A GROUP OF AS PATIENTS (n = 6) WITH POSITIVE DYNAMICS OF INDICATORS FUNCTIONAL NEUTROPHIL RESERVE (FNR)

Показатель Index	Beta	St. Err. of Beta	B	St. Err. of B	t(55)	p-value
<b>Intercpt</b>			0,52	0,49	1,04	0,30
<b>Возраст</b> Age	-0,24	0,11	-0,01	0,01	-2,21	0,031
<b>Стадия</b> Stage	0,26	0,11	0,15	0,07	2,25	0,028
<b>Лейкоциты</b> Leukocytes	0,15	0,12	0,02	0,02	1,30	0,19
<b>СОЭ</b> ESR	-0,02	0,11	-0,01	0,01	-0,16	0,86
<b>β-глобулины</b> β-globulins	-0,09	0,10	-0,01	0,01	-0,85	0,39
<b>γ-глобулины</b> γ-globulins	-0,12	0,10	-0,01	0,01	-1,13	0,26
<b>Калий</b> K	-0,11	0,10	-0,07	0,08	-0,97	0,33
<b>Магний</b> Mg	-0,02	0,10	-0,01	0,01	-0,16	0,87
<b>Холестерин</b> Cholesterol	0,17	0,14	0,04	0,03	1,18	0,24
<b>ЛПНП</b> Low-density lipoproteins	0,03	0,14	0,01	0,04	0,18	0,85
<b>ЦИК</b> CIC	-0,30	0,12	-0,01	0,01	-2,53	0,014

Исследование метаболической активности нейтрофилов при динамическом наблюдении выявило группу пациентов (n = 6), в которой обнаружена стабилизация показателей ФРН на фоне терапии с достижением принятого нормального уровня кислородзависимого метаболизма, что расценивалось как положительная динамика.

При проведении факторного анализа в группе пациентов с положительной динамикой ФРН были исследованы факторы, оказывающие влияние на кислородзависимый метаболизм нейтрофилов.

Совокупный уровень объясненной дисперсии на уровне фактора 4 достигал приемлемо высокого значения (57,9%). По результатам факторного анализа установлено, что наибольший вклад в процесс стабилизации метаболической активности нейтрофилов вносят возраст пациентов, скорость оседания эритроцитов, гамма-глобулины, общий холестерин, холестерин ЛПНП.

Для определения характера влияния различных показателей на ФРН у больных АС был проведен многомерный логистический регрессионный анализ (табл. 2).

В группе больных АС с положительной динамикой показателей ФРН установлено, что наибольшим влиянием на ФРН обладал возраст пациентов, стадия заболевания и уровень циркулирующих иммунных комплексов.

Возраст и пол, по данным литературы, существенно влияют на транскрипционный ответ большинства генов, связанных с иммунной системой, причем возраст играет более существенную роль в стимуляции иммунного ответа по сравнению с полом и является фундаментальной характеристикой иммунной системы [5]. Более молодой возраст является предиктором позитивного клинического ответа на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли (TNFα) у пациентов с АС, что может быть опосредовано TNFα-продуцирующими CD8-клетками [11].

Показано, что активация нейтрофилов, связанная с рядом аутоиммунных ревматических заболеваний, опосредована циркулирующими иммунными комплексами. Участие Toll-подобных рецепторов в активации нейтрофилов в ходе процессов утилизации иммунных комплексов остается неясным, однако активация TLR7/8 иммунными комплексами приводит к фурин-зависимому протеолитическому расщеплению N-концевой части FcγRIIA, вызывая переход нейтрофилов от фагоцитоза к нетозу [8], вызывая агрегацию нейтрофилов с тромбоцитами с образованием тромбов, содержащих нейтрофилы, внеклеточную ДНК, цитруллинированный гистон H3 и тромбоциты *in vivo*, в то время как истощение нейтрофилов отменяет образование тромбов [9]. Расщепление FcγRIIA нейтрофилами приводит к нарушению общего клиренса

циркулирующих иммунных комплексов и увеличению выработки C5a комплемента. Полученные *ex vivo* активированные нейтрофилы демонстрируют аналогичное расщепление FcγRIIA, которое коррелирует с активностью заболевания [8].

## Заключение

Проведенные исследования демонстрируют существование при АС феномена функциональной гетерогенности нейтрофилов, характеризующегося преобладанием клеток с высокой функциональной активностью и отсутствием клеток, обладающих низкой метаболической активностью. Функциональная гетерогенность нейтрофилов является фактором, связанным с активностью заболевания, и имеет самостоятельное клинико-патогенетическое значение.

## Список литературы / References

1. Андрияков Б.Г., Богданова В.Д., Ляпун И.Н. Фенотипическая гетерогенность нейтрофилов: новые антимикробные характеристики и диагностические технологии // Гематология и трансфузиология, 2019. Т. 64, № 2. С. 211-221. [Andryukov B.G., Bogdanova V.D., Lyapun I.N. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobial characteristics and diagnostic technologies. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology*, 2019, Vol. 64, no. 2, pp. 211-221. (In Russ.)]
2. Богданова В.Д., Андрияков Б.Г., Ляпун И.Н., Бынина М.П. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии // Здоровье. Медицинская экология. Наука, 2019. Т. 1, № 77. С. 5-10. [Bogdanova V.D., Andryukov B.G., Lyapun I.N., Bynina M.P. Phenotypic subpopulations of neutrophils: new diagnostic and immunomodulatory strategies. *Zdorovye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology, Science*, 2019, Vol. 1, no. 77, pp. 5-10. (In Russ.)]
3. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, № 1. С. 9-38. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Savochkina A.Yu., Kuznetsova E.K. Neutrophil as a «multifunctional device» of the immune system. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 1, pp. 9-38. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.
4. Земсков В.М., Барсуков А.А., Безносенко С.А. Изучение функционального состояния фагоцитов человека (кислородзависимый метаболизм и подвижность клеток). Экологическая иммунология. М.: ВНИРО. 1995. С. 154-162. [Zemskov V.M., Barsukov A.A., Beznosenko S.A. Study of the functional state of human phagocytes (oxygen-dependent metabolism and cell mobility. *Environmental Immunology*. Moscow: VNIRO, 1995, pp. 154-162.
5. Каральник Б.В. На путях к индивидуализации вакцинации: значение возраста и пола // Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2021. Т. 20, № 6. С. 88-99. [Karalnik B.V. On the path to individualization of vaccination: the importance of age and gender. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2021, Vol. 20, no. 6, pp. 88-99. (In Russ.)]
6. Cerecedo D., Martínez-Vieyra I., López-Villegas E.O., Hernández-Cruz A., Loza-Huerta A.D.C. Heterogeneity of neutrophils in arterial hypertension. *Exp. Cell Res.*, 2021, Vol 402, no. 2, 112577. doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112577.

7. Chatfield S.M., Thieblemont N., Witko-Sarsat V. Expanding neutrophil horizons: new concepts in inflammation. *J. Innate Immun.*, 2018, Vol. 10, no. 5-6, pp. 422-431.
8. Lood C., Arve S., Ledbetter J., Elkon K.B. TLR7/8 activation in neutrophils impairs immune complex phagocytosis through shedding of FcγRIIA. *J. Exp. Med.*, 2017, Vol. 214, no. 7, pp. 2103-2119.
9. Perdomo J., Leung H.H., Ahmadi Z. Neutrophil activation and NETosis are the major drivers of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Nat. Commun.*, 2019, Vol. 10, no. 1, 1322. doi: 10.1038/s41467-019-09160-7.
10. Qui X., Li J., Yang X. Is neutrophil CD11b a specific marker for the early diagnosis of sepsis in neonates? A systemic review and meta-analysis. *BMJ Open.*, 2019, no. 9, e025222. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025222.
11. Schramm-Luc A., Schramm J., Siedliński M. Age determines response to anti-TNFα treatment in patients with ankylosing spondylitis and is related to TNFα-producing CD8 cells. *Clin. Rheumatol.*, 2018, no. 37, pp. 1597-1604.

---

**Авторы:**

**Карян Б.Г.** — врач-кардиолог ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», г. Ярославль, Россия

**Ильин М.В.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

**Романов В.А.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

---

**Authors:**

**Karyan B.G.**, Cardiologist, Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

**Ilyin M.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Dormidontov Department of Therapeutics, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Romanov V.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Microbiology with Virology and Immunology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Романова Н.В.** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

**Romanova N.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Skin and Venereal Diseases, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Семечкин Н.В.** — к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии с вирусологией и иммунологией федерального ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

**Semechkin N.V.**, PhD (Medicine), Senior Lecturer, Department of Microbiology with Virology and Immunology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

**Лилеева Е.Г.** — к.м.н., заведующая базовой кафедрой инновационной фармации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ярославль, Россия

**Lileeva E.G.**, PhD (Medicine), Head, Basic Department of Innovative Pharmacy, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

---

Поступила 29.03.2024  
Отправлена на доработку 06.04.2024  
Принята к печати 18.04.2024

---

Received 29.03.2024  
Revision received 06.04.2024  
Accepted 18.04.2024