

РОЛЬ В1 И В2 ЛИМФОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

© 2019 г. Л. П. Сизякина*, М. В. Харитонова

*E-mail: msizjakina@mail.ru

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Поступила: 14.02.2018. Принята: 25.02.2019

Представлены результаты фенотипической характеристики В1 и В2 лимфоцитов пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами течения суставной формы ревматоидного артрита. Показано увеличение содержания В1 лимфоцитов как при серонегативном, так и при серопозитивном вариантах. Отличительной особенностью В2 лимфоцитов при серопозитивном-варианте по сравнению с серонегативным является усиление процессов активации и снижение интенсивности апоптоза по мере увеличения активности аутоиммунного процесса.

Ключевые слова: В1 и В2 лимфоциты, иммунофенотип В-клеток, ревматоидный артрит, суставная форма

DOI: 10.31857/S102872210006542-1

Адрес: 344022 Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФПК и ППС. Сизякина Людмила Петровна. Тел/факс: +7 (863) 263-44-41.

E-mail: msizjakina@mail.ru

Авторы:

Сизякина Л. П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, директор НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

Харитонова М. В., аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия.

Ревматоидный артрит (РА) – тяжелое инвалидизирующее заболевание аутоиммунной природы. Поиск ключевых аспектов дисрегуляции иммунной системы, определяющих формирование аутоиммунной агрессии является актуальным для создания биомаркеров, контролирующего течение заболевания, определяющих прогноз, выбор тактики лечения и контроль ее эффективности. Достаточно дискуссионными успехами таргетной терапии, избирательно блокирующей ключевые цитокины либо иммунокомпетентные клетки, заставляют продолжать дальнейший поиск для разработки новых лекарственных препаратов [1, 2]. В частности, учитывая, что популяция В-лимфоцитов, продуцентов аутоантител,

представлена двумя субпопуляциями, представляло интерес изучить иммунофенотип В-лимфоцитов при формировании различных вариантов течения РА [3].

Цель настоящего исследования – выявление особенностей иммунофенотипов В-лимфоцитов у пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами РА суставной формы.

Критериями включения явилось наличие у пациента установленного диагноза серопозитивного или серонегативного варианта суставной формы РА на основании критериев ACR и Rheumatism – EULAR, II и III стадии активности, отсутствие острых инфекций, возраст старше 18 лет. Критериями исключения были наличие хронических инфекций, злокачественных новообразований и других сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунных. Пациенты были разделены на 2 группы: серопозитивный вариант суставной формы РА (мужчин – 10, женщин – 41, средний возраст $48 \pm 18,0$ лет) и серонегативный вариант суставной формы РА (мужчин – 5, женщин – 36, средний возраст 50 ± 20 лет). Внутри групп проведено деление на подгруппы в зависимости от давности заболевания (до 5 лет и более) и степени активности (II ст. и III ст.). Изучение субпопуляционного состава В-лимфоцитов периферической крови прово-

дили с помощью проточной цитофлуориметрии по экспрессии мембранных и внутриклеточных антигенов, с учетом результатов на цитофлуориметре «FC500» (Beckman Coulter). Выделяли фенотипы В1 (CD19⁺CD5⁺), В2 (CD19⁺CD5⁻), наивные В2 (CD19⁺CD45RA⁺CD27⁻), В2-памяти (CD19⁺CD45RA⁻CD27⁺), оценивали маркеры презентации (CD19⁺HLADR⁺), ранней активации (CD19⁺CD23⁺, CD19⁺CD25), костимуляции (CD19⁺CD40⁺, CD19⁺CD86⁺), готовности к апоптозу (CD19⁺CD95⁺), экспрессии лиганда межклеточного взаимодействия (CD3⁺CD4⁺CD40L⁺). В качестве контрольной группы обследовано 20 доноров крови. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета STATISTICA 6.2 и электронных таблиц Excel 2007.

При изучении В-лимфоцитов в активную фазу серопозитивного варианта РА было выявлено увеличение общего количества В-лимфоцитов (10,8±0,66%, в контроле 7,93±0,45%), а соотношение В1 и В2 субпопуляций в общем пуле В-клеток составило 7,3%:92,7% (в контроле 2,4:97,6). При манифестации заболевания до 5 лет соотношение В1: В2 составляет 4,4% и 95,6%, а при длительности более 5 лет – 9% и 91%, соответственно. Анализ субпопуляционного состава В-клеток в зависимости от активности серопозитивного РА показал, что при II ст. доля В1-клеток составила 4,8%, а В2 – 95,2%, при III ст. – 9,14% и 90,86%, соответственно. При серонегативном варианте суставной формы РА в период активации заболевания также увеличено общее количество В-лимфоцитов (11,8±0,71%) при соотношении 7,6% (В1) и 92,3% (В2). При стаже заболевания до 5 лет соотношение В1 В2 характеризовалось как 10,8%:89,2%, более 5 лет – 5,4%:94,6%; при II ст. активности – 10,4%:89,6%, при III ст. – 3,5%:96,4%, соответственно. Сопоставление данных о соотношении В1 и В2 между группами больных с серопозитивным и серонегативным вариантами существенных отличий не показало. В то же время, при длительности заболевания до 5 лет при серонегативном РА по сравнению с серопозитивным выявлено увеличение популяции В1-лимфоцитов, а при более высокой степени активности при серонегативном РА по сравнению с серопозитивным РА регистрируется снижение доли В1- и увеличение В2-лимфоцитов. Тем не менее, несмотря на изменения количества В1-клеток в сторону увеличения либо снижения, преобладающая субпопуляция при серопозитивном и серонегативном вариантах РА представлена В2-лимфоцитами.

Анализ свойств В2-лимфоцитов выявил, что при серопозитивном варианте увеличено количество CD27-наивных В2-клеток (8,34±0,57%, в контроле 5,65±0,46%) и экспрессия HLA-DR (9,52±0,62%, в контроле 7,39±0,41). Увеличение наивных В2-лимфоцитов определяется вне зависимости от длительности течения заболевания, но напрямую связана с выраженностью клинической манифестации. Так, при III ст. активности CD27⁻ В2-клеток статистически значимо больше (11,3±0,97%), чем при II степени (8,13±0,85%). При серонегативном РА количество циркулирующих наивных В2-клеток достоверно выше, чем в контрольной группе (8,90±0,74% и 5,65±0,46%), степень повышения не зависит ни от длительности, ни от активности процесса. В группе больных серонегативным РА отмечается усиление антигенпрезентирующей функции В-клеток, выражающееся усилением экспрессии HLADR по отношению к контрольным значениям (10,1±0,75% и 7,4±0,4%, соответственно), а также при длительности стажа заболевания до 5 лет (12,0±1,01%) и более (9,30±1,0%), при средней (9,11±1,45%) и высокой (11,4±1,49%) степенях активности. Сопоставительный анализ количества CD27 негативных и HLADR позитивных В-клеток между двумя формами РА в зависимости от длительности заболевания и степени активности процесса значимых различий не выявил.

Таким образом, увеличение общего количества циркулирующих В-лимфоцитов у пациентов с серопозитивным и серонегативным вариантами РА суставной формы определяется как за счет В1-, так и В2-лимфоцитов, с преобладанием доли В2-субпопуляции. При серопозитивном варианте количество В1-лимфоцитов увеличивается при более значительной длительности и степени активности заболевания, тогда как при серонегативном варианте РА эта тенденция имеет противоположную направленность. Выявленные изменения фенотипических свойств В2-клеток, связанные с усилением способности к распознаванию и презентации антигена в зависимости от длительности и степени тяжести могут быть использованы при мониторинге больных РА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии // Вестн. РАМН. – 2015. – Т. 70,

- № 2.— С. 169—182. [Nasonov E. L., Alexandrova E. N., Novikov A. A. Autoimmune rheumatic diseases— problems of immunopathology and personalized therapy // Vestn. RAMS— 2015.— Т. 70, No. 2.— P. 169—182]
2. Bugatti S. B cell autoimmunity and bone damage in rheumatoid arthritis / S. Bugatti, L. Bogliolo, C. Montecucco, A. Manzo // Reumatismo.— 2016.— Vol. 68, N3.— P. 117—125.
 3. Сизякина Л. П., Харитонова М. В. Характеристика В2-лимфоцитов у пациентов с серонегативным ревматоидным артритом суставной формы // Иммунология.— 2018.— Т. 39, № 2—3.— С. 134—137. [Sizyakina L. P., Kharitonova M. V. Characteristics of B2 lymphocytes in patients with seronegative rheumatoid arthritis of the articular form // Immunology.— 2018.— V. 39, No. 2—3.— p. 134—137].

THE ROLE OF B1 AND B2 LYMPHOCYTES IN THE FORMATION OF DIFFERENT VARIANTS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

© 2019 L. P. Sizyakina*, M. V. Kharitonova

*E-mail: msiziakina@mail.ru

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Received: 14.02.2019. Accepted: 25.02.2019

The results of the phenotypic characteristics of B1 and B2 lymphocytes of patients with seropositive (51 people) and seronegative (41 people) variants of the course of articular form of rheumatoid arthritis are presented. An increase in the content of B1 lymphocytes in both seronegative and seropositive variants was shown. A distinctive feature of B2 lymphocytes in the seropositive compared with the seronegative option is to enhance the activation processes and decrease the intensity of apoptosis with the progression of the autoimmune process.

Key words: B1 and B2 lymphocytes, B-cell immunophenotype, rheumatoid arthritis, articular form

Authors:

Sizyakina L. P., ✉ MD, PhD, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Director of the Institute of Clinical Immunology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. **E-mail:** msiziakina@mail.ru;

Kharitonova M. V., Post-Graduate Student of the Department of Clinical Immunology and Allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.