

Субпопуляционный состав фолликулярных Т-хелперов и В-лимфоцитов у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от статуса HLA-B27

П.А. Шестерня¹, А.А. Савченко^{1,2}, И.В. Кудрявцев^{3,4}, А.А. Мастерова², А.Г. Борисов^{1,2}

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1а

² НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ «Красноярский научный центр СО РАН»

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

³ Институт экспериментальной медицины

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

⁴ Дальневосточный федеральный университет

690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

Резюме

За счет особенностей субпопуляционного состава фолликулярных Т-хелперов (Tfh) и В-лимфоцитов формируются иммунные взаимосвязи, вовлекаемые в широкий спектр иммунопатологических состояний, включая анкилозирующий спондилит (АС). Экспрессия антигена HLA-B27 может изменять реактивность клеток иммунной системы и, соответственно, их взаимодействие и участие в иммунопатогенезе АС. Целью данного исследования явилось изучение особенностей субпопуляционного состава Tfh и В-клеток у HLA-B27-позитивных и негативных больных АС. **Материал и методы.** Обследовано 66 пациентов (17 женщин и 49 мужчин) в возрасте 20–58 лет с диагнозом АС. Молекулярно-генетическое исследование экспрессии HLA-B27 осуществляли методом количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Субпопуляционный состав Tfh и В-клеток определяли методом проточной цитометрии. **Результаты.** У всех больных АС отмечается повышение количества в крови Tfh2. У HLA-B27-позитивных пациентов снижается количество Tfh1, но увеличивается уровень Tfh17. Изменения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов, обнаруженные только у лиц с HLA-B27-позитивной формой заболевания, проявляются преимущественно в виде дисбаланса в распределении содержания В-клеток памяти. У HLA-B27-негативных больных АС выявляются только отрицательные корреляционные связи количества Tfh1 и Tfh17 с числом «дважды негативных» В-клеток и предшественников плазмобластов. При HLA-B27-позитивной форме заболевания наблюдается зависимость между количеством Tfh1 и долей «наивных» и «активированных наивных» В-клеток, между числом Tfh2 и фракцией В-клеток памяти. CCR6⁺ Tfh и Tfh17 оказывают положительное регуляторное влияние на предшественников плазмобластов. **Заключение.** Независимо от носительства гена *HLA-B27* у больных АС субпопуляционный состав Tfh характеризует доминирование в иммунопатогенезе АС направленности регуляторного влияния фолликулярных Т-хелперов на В-лимфоциты. У HLA-B27-позитивных больных также выявляется высокий уровень Tfh17. Взаимосвязи у HLA-B27-негативных больных АС между субпопуляциями Tfh и В-клеток характеризуют наличие процессов, направленных на ингибирование В-клеток. При HLA-B27-позитивном АС влияние Tfh1 направлено на угнетение В-клеточного иммунитета, тогда как Tfh2 и Tfh17 стимулируют В-клеточные механизмы.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, HLA-B27, фолликулярные Т-хелперы, В-лимфоциты.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения РФ «Персонализированная клинико-иммунологическая стратегия генно-инженерной биологической терапии спондилоартрита» (№ АААА-А20-120022890005-5).

Автор для переписки: Шестерня П.А., e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru

Для цитирования: Шестерня П.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Мастерова А.А., Борисов А.Г. Субпопуляционный состав фолликулярных Т-хелперов и В-лимфоцитов у пациентов с анкилозирующим спондилитом в зависимости от статуса HLA-B27. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(3):173–182. doi: 10.18699/SSMJ20240319

The subset composition of follicular T helpers and B lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis depending on HLA-B27 status

P.A. Shesternya¹, A.A. Savchenko^{1,2}, I.V. Kudryavtsev^{3,4}, A.A. Masterova², A.G. Borisov^{1,2}

¹Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of Minzdrav of Russia
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyaka st., 1a

²Research Institute of Medical Problems of the North of Krasnoyarsk Scientific Center
of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka st., 3g

³Institute of Experimental Medicine
197022, St. Petersburg, Academician Pavlova st., 12

⁴Far Eastern Federal University
690922, Vladivostok, Russky Island, 10 Ajax Bay

Abstract

Immune relationships involved in a wide range of immunopathological conditions, including ankylosing spondylitis (AS), are formed due to the characteristics of the subset composition of follicular T helper cells (Tfh) and B lymphocytes. Expression of the HLA-B27 antigen can change the reactivity of cells of the immune system and, accordingly, their interaction and participation in the immunopathogenesis of AS. The aim of this study was to investigate the characteristics of the subset composition of Tfh and B cells in HLA-B27-positive and negative patients with AS. **Material and methods.** 66 patients (17 women and 49 men) aged 20–58 years with a diagnosis of AS were examined. Molecular genetic research on HLA-B27 expression was carried out using the quantitative PCR method with real-time detection. The subset composition of Tfh and B cells was studied using flow cytometry. **Results.** An increase in the amount of Tfh2 in the blood is observed in all patients with AS. The number of Tfh1 was reduced in HLA-B27-positive AS patients, but Tfh17 cell content was increased. Changes in the subset composition of B lymphocytes, which were found only in patients with an HLA-B27-positive form of the disease, manifest themselves primarily as an imbalance in the distribution of B cell memory. Only negative correlations of Tfh1 and Tfh17 content with “double-negative” B cell and plasmablast precursors percentage are detected in HLA-B27-negative AS patients. Tfh1 cell number correlate negatively with naïve and activated naïve B cell content in HLA-B27-positive disease, Tfh2 cell percentage – with memory B cell fraction number. CCR6+ Tfh and Tfh17 have positive regulatory effects on plasmablast precursors. **Conclusions.** The subset composition of Tfh characterizes the dominance in the immunopathogenesis of AS of the direction of the regulatory influence of follicular T helper cells on B lymphocytes regardless of the carriage of the *HLA-B27* gene in AS patients. High levels of Tfh type 17 are also detected in HLA-B27-positive patients. The relationships between the subsets of Tfh and B cells in HLA-B27-negative AS patients characterize the presence of processes aimed at inhibiting B cells. The influence of Tfh1 is aimed at suppression of B-cell immunity in HLA-B27-positive AS while Tfh2 and Tfh17 stimulate B-cell mechanisms.

Key words: ankylosing spondylitis, HLA-B27, follicular T helpers, B lymphocytes.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of the State assignment of Minzdrav of Russia “Personalized clinical and immunological strategy for genetic engineering biological therapy of spondyloarthritis” (No. AAAA-A20-120022890005-5).

Correspondence author: Shesternya P.A., e-mail: sci-prorektor@krasgmu.ru

Citation: Shesternya P.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Masterova A.A., Borisov A.G. The subset composition of follicular T helpers and B lymphocytes in patients with ankylosing spondylitis depending on HLA-B27 status. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(3):173–182. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240319

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический

процесс энтезисов и периферических суставов [1]. В связи с выраженной ассоциацией (до 95 % больных) с антигеном HLA-B27 (поверхностный антиген класса I, кодируемый локусом В главного комплекса гистосовместимости) АС относится к болезням с наследственной предрасположенностью, его развитие обусловлено генетическими и

средовыми факторами [2–4]. Несмотря на то что роль HLA-B27 антигена в развитии АС до сих пор полностью не установлена, охарактеризовано участие данной молекулы в презентировании эндогенных пептидов Т-лимфоцитам [5, 6]. Установлено взаимодействие антигенов HLA-B27 с киллерными иммуноглобулинподобными рецепторами (killer immunoglobulin-like receptors, KIR) [5]. В работе J.A. Smith et al. показано, что тяжелые цепи антигена HLA-B27 димеризуются через дисульфидные связи в эндоплазматическом ретикулуме, вызывая развитие внутриклеточного стресса и стимулируя выброс провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-23, ИЛ-17 [7]. Тем самым определяется основной механизм развития АС – увеличение концентрации ИЛ-23 и ИЛ-17, которые, в свою очередь, стимулируют эффекторные клетки к избыточной продукции ФНО- α , что индуцирует развитие воспаления в суставах [5]. В целом можно заключить, что экспрессия антигена HLA-B27 изменяет функцию клеток иммунной системы и нарушает механизмы цитокиновой регуляции.

На сегодняшний день АС определяется как иммуновоспалительное заболевание с вовлечением широкого спектра клеток врожденного (нейтрофилы, моноциты/макрофаги, врожденные лимфоидные клетки) и адаптивного иммунитета (Т- и В-лимфоциты). При этом большинство исследований посвящено роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе АС [8, 9]. Особенности механизмов гуморального иммунитета и в том числе роль В-лимфоцитов при АС изучены значительно слабее, что, по-видимому, связано с отсутствием типичных аутоантител при данном заболевании. Однако установлено, что у больных АС выявляются инфильтраты В-клеток в пораженных суставах, а также меняется субпопуляционный состав В-лимфоцитов в крови [10, 11]. При этом активность В-клеточного иммунитета во многом определяется именно Т-лимфоцитами, прежде всего фолликулярными Т-хелперами (Tfh), т.е. клетками, специализирующимися на регуляции созревания и реализации функции В-лимфоцитов [12, 13].

Таким образом, целью данного исследования явилось изучение особенностей субпопуляционного состава Tfh и В-клеток в зависимости от наличия HLA-B27 у больных АС.

Материал и методы

В исследование включено 66 пациентов (17 женщин и 49 мужчин) в возрасте 20–58 лет (40,0 [33,0; 49,0] года, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]) с диагнозом АС, получавших

лечение в ревматологическом центре Красноярской межрайонной клинической больницы № 20 имени И.С. Берзона. Диагноз АС устанавливался на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев [14]. Критериями исключения было наличие других заболеваний группы спондилоартритов, остеоартрита, острых и хронических заболеваний в стадии обострения, заболеваний крови и онкологических заболеваний, других клинически значимых состояний, могущих повлиять на результаты исследования. Активность заболевания оценивалась с помощью индексов BASDAI и ASDAS, с использованием СОЭ и уровня СРБ, согласно текущей номенклатуре, утвержденной Международным обществом оценки спондилоартрита (Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS) [15]. Молекулярно-генетическое исследование экспрессии HLA-B27 осуществляли методом количественной ПЦР с детекцией в режиме реального времени с использованием набора реагентов «HLA-B27» (ДНК-Технология, Москва) на амплификаторах LightCycler® 96 (Roche, Германия) и Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) согласно инструкции производителя. В зависимости от результатов ПЦР-анализа все больные АС были разделены на две группы: HLA-B27-негативные (7 женщин и 12 мужчин) и HLA-B27-позитивные (10 женщин и 37 мужчин). 24 больных АС получали ингибиторы ФНО- α (адалимумаб – 6 пациентов, инфликсимаб – 14, этанерцепт – 3, голимумаб – 1), 15 – ингибиторы ИЛ-17 (секукинумаб – 8 человек, нетакимаб – 7). Все препараты использовались в рекомендованных дозировках и кратности введений, длительность генно-инженерной биологической терапии составила 1,5 [1,0; 4,5] года. В группе пациентов, получавших традиционную терапию, использовались нестероидные противовоспалительные препараты – 27 человек (100 %), глюкокортикоиды – 19 (66,7 %), сульфасалазин – 15 (33,3 %), метотрексат – 4 (14,8 %). В качестве контроля обследовано 45 здоровых человек (15 женщин и 30 мужчин) в возрасте 18–57 лет (39,0 [27,0; 47,0] года). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета (протокол № 87/2018 от 14.12.2018). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и согласовывалось с применяемыми рекомендациями по надлежащей клинической практике, на участие в нем от всех участников получено письменное согласие.

Исследование субпопуляционного состава Tfh и В-клеток осуществляли методом проточной цитометрии. Для выявления Т-хелперов использовали антитела против CD3 (клон UCНТ1)

и CD4 (клон 13B8.2). Для определения субпопуляционного состава Tfh на общих Т-хелперах при помощи моноклональных антител анализировали уровень экспрессии следующих хемокиновых рецепторов: CCR6 (CD196, клон G034E3), CXCR3 (CD183, клон G025H7) и CXCR5 (CD185, клон J252D4). Для выявления популяции В-лимфоцитов использовали антитела против CD45 (клон J33, кат. № A96416) и CD19 (клон J3-119, кат. № A94681), конъюгированные с Krome Orange и APC-AlexaFluor750 соответственно. Алгоритмы выявления основных популяций клеток детально описаны ранее [16]. Для анализа распределения В-лимфоцитов по основным субпопуляциям применяли антитела против поверхностных IgD (клон IA6-2, кат. № B30652), CD38 (клон LS198-4-3, кат. № A07779) и CD27 (клон 1A4CD27, кат. № A54823), конъюгированные с FITC, PE и PC7 соответственно (Beckman Coulter Inc., США). Окраску антителами производили в соответствии с рекомендациями производителя. Эритроциты из образцов удаляли при помощи коммерческого лизирующего раствора VersaLyse (кат. № A09777, Beckman Coulter Inc.), к 975 мкл которого *ex tempore* добавляли 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 Fixative Solution (кат. № A07800, Beckman Coulter Inc.). По завершении инкубирования образцы однократно отмывали от не связавшихся антител избытком забуференного фосфатами физиологического раствора (7 мин, 330 г), а полученный клеточный осадок ресуспендировали в 200 мкл забуференного фосфатами физиологического раствора, содержащего 2 % нейтрального параформальдегида (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США). Образцы анализировали при помощи проточного цитофлуориметра Navios (Beckman Coulter Inc.) Центра коллективного пользования Красноярского научного центра СО РАН, оснащенного тремя лазерами с длинами волн излучения 405, 488 и 638 нм. В каждом образце анализировалось не менее 5000 клеток, «тактика» гейтирования клеток описана ранее [17].

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Me [Q1; Q3]), номинальные данные – в виде абсолютных величин и относительных частот объектов исследования (*n*, %), для оценки различий между группами использовали соответственно критерий Манна – Уитни и точный критерий Фишера. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычисляли коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

При оценке клинико-лабораторных параметров больных АС выявлено некоторое снижение уровня тромбоцитов крови у HLA-B27-позитивных пациентов, не выходящее за пределы референсных значений. Остальные клинические и лабораторные показатели у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия HLA-B27-антигена не различались (табл. 1).

Для определения содержания Tfh в составе Т-хелперов исследовано относительное и абсолютное количество CD3⁺CD4⁺-клеток в крови у больных АС. Различий в содержании данной субпопуляции Т-лимфоцитов у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия HLA-B27-антигена не обнаружено (табл. 2). Число Tfh в крови обследуемых оценивали по количеству Т-хелперов, экспрессирующих CXCR5⁺-антиген – хемокиновый рецептор, обеспечивающий миграцию в герминативный центр лимфатических узлов [12, 13]. Доля общих Tfh у больных АС в зависимости от наличия или отсутствия HLA-B27-антигена также не различалась. При исследовании субпопуляционного состава Tfh установлено, что независимо от наличия HLA-B27-антигена у больных АС повышена доля CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻ и CXCR3⁺-клеток относительно контрольных значений. Только у HLA-B27-негативных больных уровень CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁺-клеток меньше, чем у лиц контрольной группы; только у HLA-B27-позитивных больных АС относительно контрольного уровня и значений, выявленных у HLA-B27-негативных пациентов, снижено содержание CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻-клеток и увеличено количество CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁺-клеток. Кроме того, у HLA-B27-позитивных больных содержание CCR6⁺-клеток больше, чем у HLA-B27-негативных.

При исследовании содержания В-лимфоцитов обнаружено, что у HLA-B27-позитивных больных АС относительное количество CD19⁺-клеток меньше, чем у HLA-B27-негативных (табл. 3). Дальнейшее исследование субпопуляционного состава В-клеток было проведено с помощью анализа различных комбинаций поверхностных молекул клеток.

Окраска антителами против IgD и CD38 позволяла выделить следующие субпопуляции В-клеток: «наивные» Vm1-клетки с фенотипом IgD^{dim}CD38^{low}, «активированные наивные» Vm2 клетки (IgD^{dim}CD38^{dim}), Vm2' – клетки-предшественники герминального центра (IgD^{dim}CD38^{hi}), общая субпопуляция, включающая в себя центробласты и centroциты – клетки Vm3+Vm4 (IgD^{low}CD38^{hi}), «ранние» клетки памяти eVm5

Таблица 1. Клиническая характеристика больных АС

Table 1. Clinical characteristics of patients with AS

Показатель	HLA-B27-негативные больные	HLA-B27-позитивные больные	<i>p</i>
Возраст, лет	40 (34–44)	40 (33–49)	0,399
Пол, женщины/мужчины, <i>n</i> (%)	7 (36,8 %) / 12 (63,2 %)	10 (21,3 %) / 37 (78,7 %)	0,222
Без генно-инженерной биологической терапии, <i>n</i> (%)	10 (52,6 %)	17 (36,2 %)	0,098
Терапия ингибиторами ФНО- α , <i>n</i> (%)	5 (26,3 %)	19 (40,4 %)	0,398
Терапия ингибиторами ИЛ-17, <i>n</i> (%)	4 (21,1 %)	11 (23,4 %)	1,000
Наличие внескелетных проявлений, <i>n</i> (%)	11 (57,9 %)	17 (36,2 %)	0,168
BASDAI	2,0 [1,0; 2,2]	2,0 [1,0; 3,9]	0,619
ASDAS-СРБ	1,4 [1,3; 1,8]	1,8 [1,3; 2,5]	0,363
BASFI	1,0 [0,5; 2,0]	2,6 [1,0; 3,9]	0,127
BASFI>4, <i>n</i> (%)	2 [10,5 %]	9 [19,1 %]	0,489
Содержание лейкоцитов, 10^9 /л	6,74 [4,98; 8,28]	7,72 [6,26; 9,15]	0,284
Содержание тромбоцитов, 10^9 /л	331,0 [305,0; 347,0]	267,0 [224,0; 318,0]	0,032
Содержание эритроцитов, 10^{12} /л	4,22 [4,14; 5,20]	4,87 [4,53; 5,13]	0,087
Содержание гемоглобина, г/л	13,50 [11,90; 15,20]	14,10 [13,30; 15,30]	0,193
Содержание СРБ, мг/л	2,80 [1,40; 3,80]	2,65 [1,15; 10,55]	0,702
СОЭ, мм/ч	5,0 [4,0; 11,0]	6,0 [4,0; 10,0]	0,988

(IgD-CD38^{dim}) и покоящиеся клетки памяти Vm5 (IgD-CD38⁻) [17]. Обнаружено, что только у HLA-B27-позитивных больных АС в крови повышено относительное количество «наивных» В-клеток и суммарной фракции цетробластов и центроцитов, но при снижении содержания «активированных наивных» и «ранних» клеток памяти (см. табл. 3).

На следующем этапе было выделено несколько субпопуляций В-клеток памяти. Окраска антителами против поверхностных молекул IgD и CD27 позволяла отделить группу «наивных» клеток с фенотипом IgD⁺CD27⁻ от трех разновидностей клеток памяти – с «непереключенным» («unswitched» IgD^{dim}CD27^{dim}) и «переключен-

Таблица 2. Субпопуляционный состав фолликулярных Т-хелперов

Table 2. Subset composition of follicular T-helpers

Содержание субпопуляции	Контроль (1)	HLA-B27-негативные больные (2)	HLA-B27-позитивные больные (3)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	47,8 [44,9; 52,7]	43,3 [40,9; 45,3]	47,8 [40,2; 51,6]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , клеток/мкл	775,7 [676,0; 1053,2]	1191,0 [794,3; 1311,8]	961,1 [708,9; 1185,7]
CXCR5 ⁺ Tfh, %	9,60 [7,58; 11,73]	8,82 [5,92; 13,2]	9,48 [7,74; 12,68]
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁻ , %	30,87 [25,29; 34,92]	27,82 [24,49; 29,74]	22,44 [19,71; 25,62] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,043
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁻ CCR6 ⁻ , %	23,63 [19,99; 28,35]	33,76 [31,18; 34,77] <i>p</i> ₁ < 0,001	27,32 [22,95; 34,38] <i>p</i> ₁ = 0,010
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁻ CCR6 ⁺ , %	30,45 [25,85; 34,96]	30,52 [26,73; 32,49]	35,80 [32,36; 40,26] <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ = 0,015
CXCR5 ⁺ CXCR3 ⁺ CCR6 ⁺ , %	13,19 [10,72; 16,61]	11,03 [9,14; 11,63] <i>p</i> ₁ = 0,020	12,52 [10,02; 14,28]
CCR6 ⁺ Tfh, %	44,81 [39,61; 50,81]	39,63 [36,14; 44,33]	47,54 [43,33; 54,70] <i>p</i> ₂ = 0,016
CXCR3 ⁺ Tfh, %	44,49 [40,80; 49,39]	36,42 [35,75; 39,90] <i>p</i> ₁ = 0,004	35,68 [30,03; 39,26] <i>p</i> ₁ < 0,001

Примечание. Доля CXCR5⁺ Tfh представлена от общего количества Т-хелперов, доля субпопуляций Tfh – от общего количество Tfh.

Таблица 3. Субпопуляционный состав В-клеток

Table 3. Subset composition of B cells

Содержание субпопуляции	Контроль, n = 40 (1)	HLA-B27-негативные больные, n = 9 (2)	HLA-B27-позитивные больные, n = 47 (3)
CD19 ⁺ -клетки, 10 ⁹ /л	0,23 [0,19; 0,38]	0,31 [0,19; 0,41]	0,24 (0,13–0,29)
CD19 ⁺ -клетки, %	11,4 [9,6; 15,2]	15,3 [10,8; 20,4]	11,6 (7,1–14,6) <i>p</i> ₂ =0,035
Классификация на основе экспрессии IgD и CD38			
IgD ^{dim} CD38 ^{low} , %	12,71 [10,20; 16,11]	16,79 [10,30; 18,62]	17,26 (12,82–23,48) <i>p</i> ₁ =0,002
IgD ^{dim} CD38 ^{dim} , %	56,79 [51,54; 61,93]	50,64 [41,71; 57,26]	50,58 (41,23–57,82) <i>p</i> ₁ =0,003
IgD ^{dim} CD38 ^{hi} , %	8,51 [6,65; 10,10]	10,00 [6,63; 14,05]	7,85 (4,22–12,01)
IgD ^{low} CD38 ^{hi} , %	1,02 [0,69; 1,43]	1,11 [0,74; 1,99]	1,47 (0,75–2,15) <i>p</i> ₁ =0,034
IgD ⁻ CD38 ^{dim} , %	9,01 [7,24; 14,21]	12,69 [4,71; 16,86]	7,99 (6,23–12,02) <i>p</i> ₁ =0,023
IgD ⁻ CD38 ⁻ , %	8,57 [6,12; 11,04]	8,62 [7,42; 11,85]	11,66 (7,51–15,16)
Классификация на основе экспрессии IgD и CD27			
IgD ⁺ CD27 ⁻ , %	67,22 [53,40; 74,04]	63,66 [55,02; 73,69]	61,84 (52,53–58,81)
IgD ⁻ CD27 ^{hi} , %	0,14 [0,09; 0,27]	0,13 [0,08; 0,33]	0,20 (0,08–0,43)
IgD ^{dim} CD27 ^{dim} , %	13,85 [10,98; 18,00]	15,64 [10,48; 16,03]	16,62 (12,8–23,33) <i>p</i> ₁ =0,044
IgD ^{low} CD27 ^{dim} , %	14,82 [11,82; 20,80]	17,86 [10,39; 24,99]	17,00 (10,86–22,31)
IgD ⁻ CD27 ⁻ , %	3,94 [2,80; 5,21]	4,09 [2,96; 7,00]	4,88 (3,39–6,66) <i>p</i> ₁ =0,033
Классификация на основе экспрессии CD27 и CD38			
CD27 ⁻ CD38 ⁻ , %	6,75 [4,59; 9,74]	6,94 [5,57; 8,36]	7,20 (5,32–10,66)
CD27 ⁻ CD38 ⁺ , %	51,98 [47,25; 58,44]	52,47 [44,98; 54,16]	46,94 (40,36–56,08)
CD27 ⁻ CD38 ⁺⁺ , %	7,74 [4,98; 11,59]	7,63 [3,67; 11,24]	4,93 (2,73–9,59) <i>p</i> ₁ =0,039
CD27 ⁺⁺ CD38 ⁺⁺ , %	0,17 [0,10; 0,26]	0,22 [0,16; 0,30]	0,23 (0,12–0,36)
CD27 ⁺ CD38 ⁻ , %	15,87 [10,47; 20,75]	15,09 [14,39; 19,43]	21,53 (13,60–28,27) <i>p</i> ₁ =0,009
CD27 ⁺ CD38 ⁺ , %	14,31 [11,11; 21,82]	14,59 [12,56; 24,34]	14,35 (11,40–20,55)
Классификация на основе экспрессии CD27 и CD5			
CD27 ⁻ CD5 ⁺ , %	17,00 [11,21; 23,97]	14,25 [7,75; 20,29]	12,41 (5,90–20,02) <i>p</i> ₁ =0,035
CD27 ⁺ CD5 ⁺ , %	2,22 [1,50; 3,69]	3,30 [2,70; 3,80]	3,17 (2,40–4,26) <i>p</i> ₁ =0,010
CD27 ⁻ CD5 ⁻ , %	50,28 [43,47; 58,50]	53,97 [50,44; 57,18]	51,16 (43,74–58,59)
CD27 ⁺ CD5 ⁻ , %	27,94 [18,92; 35,73]	24,88 [20,01; 37,81]	31,54 (23,13–38,41)

ным» классом синтезируемых антител («class-switched» memory cells, IgD^{low}CD27^{dim}), «дважды негативные» клетки памяти (IgD⁻CD27⁻), а также циркулирующие клетки-предшественники плазмобластов с фенотипом IgD⁻CD27^{hi} [19]. При исследовании субпопуляционного состава В-лимфоцитов в крови у больных АС по экспрессии молекул IgD и CD27 обнаружено, что только у HLA-B27-позитивных пациентов повышается количество В-клеток памяти с «непереключен-

ным» классом синтезируемых антител и «дважды негативных».

Для более точного выявления циркулирующих предшественников плазматических клеток (плазмобластов) был применен алгоритм анализа, основанный на оценке уровня экспрессии CD38 и CD27 [17]. Помимо плазмобластов с фенотипом CD27⁺⁺CD38⁺⁺ данный подход позволял выделить еще пять субпопуляций В-клеток периферической крови: «транзиторные», или переход-

ные, В-клетки (CD27⁻CD38⁺⁺), зрелые «наивные» клетки (CD27⁻CD38⁺), зрелые активированные клетки (CD27⁺CD38⁺), покоящиеся клетки памяти (CD27⁺CD38⁻) и «дважды негативные» В-клетки (CD27⁻CD38⁻). Установлено, что у HLA-B27-позитивных больных АС в крови содержание переходных В-клеток меньше, а покоящихся В-клеток памяти больше, чем у лиц контрольной группы.

С помощью анализа экспрессии рецепторов CD27 и CD5 общую популяцию В-лимфоцитов можно разделить на четыре субпопуляции: В1-клетки (CD27⁻CD5⁺), В1-клетки памяти (CD27⁺CD5⁺), «наивные» В2-клетки (CD27⁻CD5⁻), В2-клетки памяти (CD27⁺CD5⁻). Обнаружено, что у HLA-B27-позитивных больных АС в периферической крови снижено количество В1-клеток, но повышено содержание В1-клеток памяти.

Взаимосвязь между показателями субпопуляционного состава Тfh и В-клеток исследовали с помощью корреляционного анализа. Обнаружено, что у лиц контрольной группы зависимость между указанными показателями отсутствует. У HLA-B27-негативных пациентов с АС доля Тfh CXCR5⁺CXCR3⁻CCR6⁺ отрицательно связана с уровнем В-клеток IgD^{hi}CD27^{hi} ($r = -0,71, p = 0,047$), а относительное содержание CD27⁻CD38⁻-клеток негативно коррелирует с количеством Тfh CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻ ($r = -0,76, p = 0,028$) и CXCR3⁺ ($r = -0,71, p = 0,047$). У HLA-B27-позитивных больных АС выявляется значительно большее количество корреляционных связей: доля Тfh CXCR3⁺ отрицательно коррелирует с количеством В-клеток с фенотипом IgD^{dim}CD38^{dim} ($r = -0,43, p = 0,005$) и CD27⁻CD38⁺ ($r = -0,39, p = 0,012$); содержание Тfh CXCR6⁺ положительно связано с уровнем В-лимфоцитов CD27⁺⁺CD38⁺⁺ ($r = 0,41, p = 0,009$); количество Тfh CXCR5⁺CXCR3⁺CCR6⁻ отрицательно коррелирует с долей В-клеток IgD^{dim}CD38^{dim} ($r = -0,35, p = 0,025$) и CD27⁻CD38⁺ ($r = -0,31, p = 0,049$); относительное содержание Тfh CXCR5⁺CXCR3⁻CCR6⁻ отрицательно связано с количеством В-лимфоцитов IgD⁻CD38⁻ ($r = -0,38, p = 0,015$), IgD⁻CD27^{hi} ($r = -0,52, p = 0,001$) и IgD^{low}CD27^{dim} ($r = -0,35, p = 0,026$); доля Тfh CXCR5⁺CXCR3⁻CCR6⁺ положительно коррелирует с уровнем В-клеток с фенотипом IgD⁻CD27^{hi} ($r = 0,45, p = 0,004$) и CD27⁺⁺CD38⁺⁺ ($r = 0,43, p = 0,006$).

Обсуждение

CXCR5⁺Т-хелперы определяются как Тfh – ключевые клетки в иммунной системе, регулирующие формирование гуморального иммунитета, опосредованного В-лимфоцитами. Рецептор

CXCR5 (CD185), который относится к суперсемейству рецепторов хемокина CXCL13, связанных с G-белком, участвует в миграции и дифференцировке В-лимфоцитов [11, 12]. Кроме того, к функциям Тfh относится стимуляция переключения классов синтезируемых антител, пролиферация и выживание активированных В-клеток во вторичных лимфоидных органах [16]. Исходя из экспрессии CXCR3 (CD183, для которого определены три лиганда: CXCL9, CXCL10 и CXCL10) и CCR6-рецепторов (CD196, лигандом является CCL20 – макрофагальный воспалительный белок 3α) осуществляется деление общей фракции Тfh на ряд субпопуляций. Тfh-клетки, экспрессирующие рецептор CXCR3 и не экспрессирующие CCR6-антиген, определяются как Тfh1, которые в ответ на антиген способны продуцировать интерферон-γ, но не стимулируют синтез иммуноглобулинов «наивными» В-лимфоцитами *in vitro* [12, 19]. CXCR5-позитивные Т-хелперы, не экспрессирующие рецепторы CXCR3 и CCR6, относятся к Тfh2. В процессе реализации функциональной активности клетки данной субпопуляции синтезируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, а также стимулируют продукцию всех классов Ig при инкубации *in vitro* с «наивными» В-клетками [20]. CXCR5⁺Т-хелперы, не экспрессирующие рецептор CXCR3 и несущие CCR6-антиген, представляют собой субпопуляцию Тfh17, при активации синтезируют ИЛ-17А и ИЛ-22, в условиях *in vitro* стимулируют синтез Ig «наивными» В-клетками (за исключением IgE) [20]. Также в настоящее время выделяется фракция Тfh, экспрессирующая CXCR3 и CCR6, клетки данной субпопуляции определяются как «дважды положительные» Тfh (DP Тfh), их функция еще не охарактеризована [17].

У всех больных АС отмечается повышение количества в крови Тfh2, что сопровождается снижением относительного содержания Тfh CXCR3⁺. Только у HLA-B27-негативных пациентов в крови снижается уровень DP Тfh. В то же время только у HLA-B27-позитивных больных АС количество Тfh1 уменьшается при увеличении уровня Тfh17. Соответственно, у данной категории пациентов выявляется повышение относительного содержания CCR6⁺ Тfh. Таким образом, изменение субпопуляционного состава Тfh у больных АС характеризует повышение роли клеток, стимулирующих гуморальный иммунитет, тогда как при HLA-B27-позитивном варианте заболевания также возрастает значимость клеток регуляторной оси ИЛ-23/ИЛ-17. Необходимо отметить, что ранее, оценивая состав Т-хелперов крови при данном заболевании, мы обнаружили подобные результаты [9].

Анализ содержания В-лимфоцитов в крови у больных АС показал наличие изменений только у пациентов, позитивных по HLA-B27, которые проявляются в виде понижения доли В-клеток в крови по сравнению с величиной показателя пациентов с HLA-B27-негативным статусом, и в нарушениях субпопуляционного состава В-лимфоцитов. Так, исходя из экспрессии молекул IgD, CD5, CD27 и CD38, у HLA-B27-позитивных больных АС наблюдаются изменения в содержании различных субпопуляций уже на уровне антиген-независимой стадии развития В-клеток – увеличение количества «наивных» с фенотипом $IgD^{dim}CD38^{low}$. Именно В-лимфоциты с данным фенотипом выходят в кровотоки из костного мозга [11, 21]. Однако количество «активированных наивных» В-лимфоцитов ($IgD^{dim}CD38^{dim}$) у больных АС снижается. Данная фракция В-клеток формируется сразу после активации специфическими антигенами и мигрирует в В-зависимые зоны периферических лимфоидных органов [16, 21]. Количество переходных В-клеток с фенотипом $CD27^{-}CD38^{++}$, которые являются промежуточными между фракциями «наивных» и «активированных наивных» В-лимфоцитов, также было снижено [17]. Можно предположить, что уровень «активированных наивных» В-лимфоцитов снижается в крови у HLA-B27-позитивных больных АС в связи с ускоренной миграцией клеток в лимфоидные органы, так как количество В-клеток с фенотипом $IgD^{low}CD38^{hi}$ возрастает. Данная субпопуляция В-лимфоцитов определяется как центробласты и centroциты, которые формируются в зародышевом центре, и из части centroцитов дифференцируются В-клетки памяти [17, 21].

При HLA-B27-позитивной форме АС наблюдается дисбаланс в распределении содержания В-клеток памяти: снижение количества «ранних» В-лимфоцитов памяти ($IgD^{-}CD38^{dim}$) при повышении уровня В-клеток памяти с «непереключенным» классом синтезируемых антител ($IgD^{dim}CD27^{dim}$) и покоящихся клеток памяти ($CD27^{+}CD38^{-}$). Так как фракция В-клеток памяти с «непереключенным» классом синтезируемых антител также рассматривается как покоящиеся клетки памяти [17], можно заключить, что у HLA-B27-позитивных больных АС наблюдается более быстрое созревание В-лимфоцитов и, соответственно, накопление до уровня покоящихся клеток памяти, готовых быстро инициироваться в развитие иммунного ответа. В крови таких пациентов также увеличивается количество «дважды негативных» В-лимфоцитов памяти ($IgD^{-}CD27^{-}$). В настоящее время данные клетки характеризуются как предшественники, секретирующие антитела с переключенным изотипом, уровень

которых возрастает на фоне иммунного истощения [22]. Следовательно, повышение количества «дважды негативных» В-лимфоцитов памяти также подтверждает активное участие В-клеточного иммунитета в иммунопатогенезе HLA-B27-позитивного АС. Снижение в крови у HLA-B27-позитивных больных АС уровня В1-клеток ($CD27^{-}CD5^{+}$) и накопление В1-клеток памяти ($CD27^{+}CD5^{+}$) может характеризовать компенсаторную реакцию, направленную на супрессию аутоиммунных реакций при АС (В1-лимфоциты осуществляют синтез низкоаффинных IgM и IgA и характеризуются как регуляторные В-клетки, ингибирующие функциональную активность Т- и В-лимфоцитов) [11, 21].

При исследовании взаимосвязей между численностью субпопуляций Tfh и В-клеток установлено, что у HLA-B27-негативных больных АС выявляются только отрицательные корреляции, при этом в системе взаимосвязей участвуют Tfh1 и Tfh17, с одной стороны, и В-лимфоциты зародышевого центра («дважды негативные» В-клетки и предшественники плазмобластов), с другой. Следовательно, регуляторные взаимосвязи между субпопуляциями Tfh и В-клеток при HLA-B27-негативном АС реализуются преимущественно в ингибировании Tfh1 и Tfh17 реакций В-клеточного иммунитета. При этом необходимо отметить, что ведущим механизмом в иммунопатогенезе АС является регулирующая ось IL-23/IL-17, стимулирующая эффекторные клетки к избыточной продукции цитокинов, которые преимущественно синтезируются Т-хелперами 1 и 17 типа [23].

У HLA-B27-позитивных больных АС обнаружены и отрицательные, и положительные корреляционные связи между численностью субпопуляций Tfh и В-клеток. Отрицательным регуляторным влиянием при данном варианте заболевания обладают Tfh1 и Tfh CXCR3⁺ на зрелые «наивные» ($CD27^{-}CD38^{+}$) и «активированные наивные» ($IgD^{dim}CD38^{dim}$) В-клетки, а также Tfh2 – на «покоящиеся» клетки памяти ($IgD^{-}CD38^{-}$), клетки памяти с переключенным классом синтезируемых антител ($IgD^{low}CD27^{dim}$) и предшественники плазмобластов ($IgD^{-}CD27^{hi}$). Положительный регуляторный эффект на предшественники плазмобластов оказывают Tfh CCR6⁺ и Tfh17. Последняя из указанных корреляций также обнаружена и у HLA-B27-негативных больных АС, но с отрицательным знаком. Больше количество зависимостей между численностью субпопуляций Tfh и В-клеток у HLA-B27-позитивных больных АС отражает значительно более тесные регуляторные взаимосвязи между данными фракциями клеток, которые можно охарактеризовать следующим образом. Регулятор-

ная функция Tfh CXCR3⁺ и Tfh1 при HLA-B27-позитивном АС на В-лимфоциты реализуется в снижении количества циркулирующих клеток, тогда как Tfh2 оказывают подобный эффект на клетки зародышевого центра. При этом если действие CXCR3⁺ Tfh и Tfh1 можно охарактеризовать как компенсаторное, направленное на снижение активности В-клеточного иммунитета в аутоиммунных процессах АС, то Tfh2, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки [12, 17], активируют гуморальные реакции в иммунопатогенезе АС. Роль Tfh17 при HLA-B27-позитивном АС также заключается в стимуляции В-клеточного иммунитета.

Заключение

Субпопуляционный состав Tfh и В-лимфоцитов, а также регуляторные взаимосвязи между ними значительно различаются у HLA-B27-негативных и HLA-B27-позитивных больных АС. Независимо от носительства гена *HLA-B27*, у пациентов с АС в крови снижается количество Tfh CXCR3⁺ и возрастает содержание Tfh2, что характеризует доминирование в иммунопатогенезе АС направленности регуляторного влияния фолликулярных Т-хелперов на В-лимфоциты. При этом низкий уровень Tfh CXCR3⁺ в крови у больных определяется уменьшением содержания DP Tfh у HLA-B27-негативных и Tfh1 у HLA-B27-позитивных пациентов. Особенностью субпопуляционного состава Tfh крови у HLA-B27-позитивных больных АС является высокий уровень Tfh и Tfh CCR6⁺. Изменения в субпопуляционном составе В-лимфоцитов обнаруживаются только при HLA-B27-позитивном АС и проявляются повышением количества в крови «наивных» В-клеток, а также в дисбалансе различных фракций В-клеток памяти и в целом свидетельствуют об активном участии В-клеточного иммунитета в иммунопатогенезе АС. С помощью корреляционного анализа установлено, что количественные взаимосвязи между субпопуляциями Tfh (Tfh1 и Tfh17) и В-клеток (только клетки зародышевого центра) у HLA-B27-негативных больных АС характеризуют наличие компенсаторных процессов, направленных на ингибирование В-клеточного иммунитета. В то же время при HLA-B27-позитивном АС влияние Tfh CXCR3⁺ и Tfh1, количество которых коррелирует с содержанием циркулирующих в крови В-лимфоцитов, направлено на снижение активности В-клеточного иммунитета, тогда как Tfh2 и Tfh17, регулируя количество предшественников плазмобластов и В-клеток памяти в зародышевом центре, стимулируют В-клеточные механизмы, реализуемые в иммунопатогенезе АС.

Список литературы/ References

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 448 с.
2. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L.Nasonov. Moscow: GEOTAR-MED, 2019. 448 p. [In Russian].
3. Эрдеc Ш.Ф., Сахарова К.В. Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных. *Соврем. ревматол.* 2023;17(5):61–66. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66
4. Erdes Sh.F., Sakharova K.V. Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(5):61–66. [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66
5. Xiong Y., Cai M., Xu Y., Dong P., Chen H., He W., Zhang J. Joint together: The etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Front. Immunol.* 2022;13:996103. doi: 10.3389/fimmu.2022.996103
6. Bai Y., Zhao N., Sun H., Yin L., Chen J., Hu N. Associations between ERAP1 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility in HLA-B27 positive population: a Meta-analysis and bioinformatics analysis. *Nucleosides Nucleic Acids.* 2022;41(4):407–418. doi: 10.1080/15257770.2022.2036344
7. Kenyon M., Maguire S., Rueda Pujol A., O’Shea F., McManus R. The genetic backbone of ankylosing spondylitis: how knowledge of genetic susceptibility informs our understanding and management of disease. *Rheumatol. Int.* 2022;42(12):2085–2095. doi: 10.1007/s00296-022-05174-5
8. Lorente E., Fontela M.G., Barnea E., Martín-Galiano A.J., Mir C., Galocha B., Admon A., Lauzurica P., López D. Modulation of natural HLA-B*27:05 ligandome by ankylosing spondylitis-associated endoplasmic reticulum aminopeptidase 2 (ERAP2). *Mol. Cell. Proteomics.* 2020;19(6):994–1004. doi: 10.1074/mcp.RA120.002014
9. Smith J.A. The role of the unfolded protein response in axial spondyloarthritis. *Clin. Rheumatol.* 2016;35(6):1425–1431. doi: 10.1007/s10067-015-3117-5
10. Lejon K., Hellman U., Do L., Kumar A., Forsblad-d’Elia H. Increased proportions of inflammatory T cells and their correlations with cytokines and clinical parameters in patients with ankylosing spondylitis from northern Sweden. *Scand. J. Immunol.* 2022;96(3):e13190. doi: 10.1111/sji.13190
11. Shesternya P.A., Savchenko A.A., Gritsenko O.D., Vasileva A.O., Kudryavtsev I.V., Masterova A.A., Isakov D.V., Borisov A.G. Features of peripheral blood th-cell subset composition and serum cytokine level in patients with activity-driven ankylosing spondylitis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(11):1370. doi: 10.3390/ph15111370

10. Peng J., Gong Y., Zhang Y., Wang D., Xiao Z. Immunohistological analysis of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6605. doi: 10.1097/MD.00000000000006605
11. Wilbrink R., Spoorenberg A., Verstappen G.M.P.J., Kroese F.G.M. B cell involvement in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(24):13325. doi: 10.3390/ijms222413325
12. Gong F., Zheng T., Zhou P. T Follicular helper cell subsets and the associated cytokine IL-21 in the pathogenesis and therapy of asthma. *Front. Immunol.* 2019;10:2918. doi: 10.3389/fimmu.2019.02918
13. Kurata I., Matsumoto I., Sumida T. T-follicular helper cell subsets: a potential key player in autoimmunity. *Immunol. Med.* 2021;44(1):1–9. doi: 10.1080/25785826.2020.1776079
14. van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361–368. doi: 10.1002/art.1780270401
15. Machado P.M., Landewé R., Heijde D.V., Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77(10):1539–1540. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213184
16. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukikh V., Aquino A., Zaikova E., Karonova T., Melnik O., Vasilieva E., Kudryavtsev I. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19. *Viruses.* 2021;13(10):1966. doi: 10.3390/v13101966
17. Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Khamitova I.V., Isakov D.V., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., ... Totolian A.A. Alterations in B cell and follicular T-helper cell subsets in patients with acute COVID-19 and COVID-19 convalescents. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2022;44(1):194–205. doi: 10.3390/cimb44010014
18. Bohnhorst J.O., Thoen J.E., Natvig J.B., Thompson K.M. Significantly depressed percentage of CD27+ (memory) B cells among peripheral blood B cells in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand. J. Immunol.* 2001;54(4):421–427. doi: 10.1046/j.1365-3083.2001.00989.x
19. Sanz I., Wei C., Lee F.E., Anolik J. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells. *Semin. Immunol.* 2008;20(1):67–82. doi: 10.1016/j.smim.2007.12.006
20. Shen F., Shen Y., Xu Y., Zhao J., Zhao Z., Liu J., Ge Y. Dysregulation of circulating T follicular helper cell subsets and their potential role in the pathogenesis of syphilis. *Front. Immunol.* 2023;14:1264508. doi: 10.3389/fimmu.2023.1264508
21. Wang Y., Liu J., Burrows P.D., Wang J.Y. B cell development and maturation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1254:1–22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1_1
22. Beckers L., Somers V., Fraussen J. IgD-CD27-double negative (DN) B cells: Origins and functions in health and disease. *Immunol. Lett.* 2023;255:67–76. doi: 10.1016/j.imlet.2023.03.003
23. Савченко А.А., Гриценко О.Д., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Мастерова А.А., Шестерня П.А. Особенности субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных анкилозирующим спондилитом на фоне гено-инженерной биологической терапии. *Мед. иммунол.* 2021;23(6):1319–1332. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-2349

Сведения об авторах:

Шестерня Павел Анатольевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru
Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5829-672X, e-mail: aasavchenko@yandex.ru
Кудрявцев Игорь Владимирович, к.б.н., ORCID: 0000-0001-7204-7850, e-mail: igorek1981@yandex.ru
Мастерова Алена Андреевна, ORCID: 0000-0001-8539-2290, e-mail: alenmast@mail.ru
Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9026-2615, e-mail: 2885263@mail.ru

Information about the authors:

Pavel A. Shesternya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-8652-1410, e-mail: sci-prorector@krasgmu.ru
Andrey A. Savchenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5829-672X, e-mail: aasavchenko@yandex.ru
Igor V. Kudryavtsev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-7204-7850, e-mail: igorek1981@yandex.ru
Alena A. Masterova, ORCID: 0000-0001-8539-2290, e-mail: alenmast@mail.ru
Alexandr G. Borisov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9026-2615, e-mail: 2885263@mail.ru

Поступила в редакцию 11.12.2023

После доработки 08.01.2024

После повторной доработки 28.03.2024

Принята к публикации 09.04.2024

Received 11.12.2023

Revision received 08.01.2024

Second revision received 28.03.2024

Accepted 09.04.2024