

Моноцитарные экстрацеллюлярные ловушки: особенности генерации в зависимости от стадии аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите

С.А. Бедина^{1,2}, Е.Э. Мозговая¹, А.С. Трофименко¹, С.С. Спицина^{1,2}, М.А. Мамус¹,
И.А. Зборовская^{1,2}, Ю.Р. Ахвердян^{1,2}, Н.Г. Краюшкина²

¹ НИИ клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского
400138, г. Волгоград, ул. Землячки, 76

² Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России
4000066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Резюме

Исследования последних лет демонстрируют участие нейтрофилов и генерируемых ими экстрацеллюлярных ловушек (NETs) в инициации и прогрессировании аутоиммунного воспаления у больных ревматоидным артритом (РА). В то же время ключевая роль в иммунном ответе в результате нарушения процессинга и презентации антигена принадлежит макрофагам/моноцитам, являющимся основными антигенпрезентирующими клетками. Поэтому изучение роли моноцитов и образуемых ими внеклеточных ловушек (METs) в патогенезе РА перспективно и представляет определенный интерес. Цель исследования – изучить особенности основных параметров генерации экстрацеллюлярных ловушек циркулирующими моноцитами у больных РА в зависимости от фазы аутоиммунного воспаления. **Материал и методы.** В исследование включены 37 больных РА и 35 практически здоровых людей. Циркулирующие моноциты выделяли одноэтапным центрифугированием в градиенте йогексола с плотностью 1068 кг/м³. Идентификацию клеток проводили гистохимически, выраженность их активации оценивали с помощью теста с нитросиним тетразолием. Стимулировали образование METs раствором форбол-12-миристат-13-ацетата (ФМА), визуализировали методом флуоресцентной микроскопии с SYBR зеленым. **Результаты и их обсуждение.** У больных неактивным РА число моноцитов, находящихся в состоянии генерации как спонтанных, так и ФМА-индуцированных METs, больше по сравнению с реферативной группой. Трансформация аутоиммунного воспаления при РА из ремиссии в активную фазу сопровождалась дальнейшим увеличением доли моноцитов, образующих METs спонтанно и в присутствии ФМА (соответственно на 114,7 и 44,2 % относительно группы сравнения); об активации РА свидетельствует увеличение числа моноцитов, находящихся в процессе спонтанного образования METs, более чем на 17,8 %. **Заключение.** Полученные данные дают основание предположить возможное участие METs, наряду с NETs, являющихся источником цитруллиновых неоэпитопов, в инициации и поддержании аутоиммунного воспаления при РА, что дает возможность рассматривать METs в качестве нового биомаркера в диагностике РА.

Ключевые слова: моноциты, ревматоидный артрит, внеклеточные ловушки моноцитов, ETosis, аутоиммунное воспаление.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Проведение фундаментальных научных исследований» ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского».

Автор для переписки: Бедина С.А., e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Для цитирования: Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А., Зборовская И.А., Ахвердян Ю.Р., Краюшкина Н.Г. Моноцитарные экстрацеллюлярные ловушки: особенности генерации в зависимости от стадии аутоиммунного воспаления при ревматоидном артрите. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):104–110. doi: 10.18699/SSMJ20240512

Monocyte extracellular traps: features of generation in rheumatoid arthritis depending on the stage of autoimmune inflammation

S.A. Bedina^{1,2}, E.E. Mozgovaya¹, A.S. Trofimenko¹, S.S. Spitsina^{1,2}, M.A. Mamus¹,
I.A. Zborovskaya^{1,2}, Yu.R. Akhverdyan^{1,2}, N.G. Krayushkina²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky
400138, Volgograd, Zemlyachki st., 76

² Volgograd State Medical University of Minzdrav of Russia
400066, Volgograd, Pavshikh Bortsov sq., 1

Abstract

Recent investigations have demonstrated the involvement of neutrophils and neutrophil extracellular traps (NETs) in the initiation and progression of autoimmune inflammation in rheumatoid arthritis (RA) patients. Simultaneously, macrophages/monocytes, which are the main antigen-presenting cells, play a key role in the immune response as a result of disruption of antigen processing and presentation. Studying the role of monocytes and monocyte extracellular traps (METs) in RA pathogenesis is promising and is of particular interest. The aim of the research was to study the features of the main parameters of monocyte extracellular generation traps in RA patients depending on the stage of autoimmune inflammation. **Material and methods.** 37 RA patients and 30 healthy individuals were enrolled in study. Circulating monocytes were purified with centrifugation procedure using iohexol with a 1068 kg/m³ density gradient. Cells were identified histochemically, and the extent of monocyte activation was assessed using common nitroblue tetrazolium test. The generation of METs was stimulated by phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA), and visualized using fluorescence microscopy with SYBR green. **Results and discussion.** In patients with inactive RA, the number of monocytes in a state of generating both spontaneous and PMA-induced METs is higher compared to the reference group. The transformation of autoimmune inflammation from remission to the active phase was accompanied by a further increase in the proportion of monocytes that form METs spontaneously and in the presence of PMA (by 114.7 % and 44.2 %, respectively, relative to the comparison group). The growth rate of spontaneous METs formation is 2.6 times higher than induced METs; RA activation is evidenced by an increase in the number of monocytes in the process of spontaneous formation of METs by more than 17.8 %. **Conclusions.** The obtained data suggest METs participation in the initiation and maintenance of RA autoimmune inflammation along with NETs presumably through exhibition their citrulline neoepitopes. METs could probably be considered as a new potential diagnostic biomarker.

Key words: monocytes, rheumatoid arthritis, METs, ETosis, autoimmune inflammation.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment “Conducting fundamental scientific research” of the Federal State Budgetary Institution “Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after. A.B. Zborovsky”

Correspondence author: Bedina S.A., e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Citation: Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsina S.S., Mamus M.A., Zborovskaya I.A., Akhverdyan Yu.R., Krayushkina N.G. Monocyte extracellular traps: features of generation in rheumatoid arthritis depending on the stage of autoimmune inflammation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):104–110. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240512

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — многофакторное системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, ассоциированное с хроническим воспалительным процессом, преимущественно поражающим суставы, с последующим вовлечением внутренних органов и развитием внесуставных проявлений. Благодаря достижениям медицины в диагностике и доступности новых терапевтических подходов в лечении РА, позволяющим контролировать активность заболева-

ния и предотвращать системные осложнения, клинический статус больных в последние годы улучшился [1, 2]. В то же время на современном этапе остаются сложности в диагностике РА, а проводимая терапия не во всех случаях оказывается эффективной, и заболевание прогрессирует. Обусловлены эти трудности тем, что несмотря на предложенные в последние годы биомолекулярные механизмы возникновения и развития РА, этиопатогенез заболевания, особенно на ранних стадиях, полностью еще не выяснен [2, 3].

Ситуация осложняется еще и тем, что потеря функциональности суставов сопровождается инвалидностью, а вовлечение в процесс внутренних органов является основной причиной высокого риска летальности и сокращает продолжительность жизни на несколько лет. Более того, исследования в области экономики здравоохранения продемонстрировали, что РА несет значительное финансовое бремя. В то же время затраты на профилактику РА путем модификации факторов риска или лечение заболевания на начальных этапах намного ниже, чем затраты, связанные с госпитализацией и хирургическим вмешательством [2]. Наряду с этим в ряде работ показано наличие окна терапевтических возможностей – короткого периода времени для эффективного терапевтического вмешательства на ранних стадиях РА. Поэтому в настоящее время все больше исследований сосредоточено на изучении патологических процессов, происходящих в раннем периоде РА, до появления клинических симптомов заболевания, и поиске возможных антигенов и эпитопов, запускающих процесс аутоиммунного воспаления. Текущая гипотеза заключается в том, что нарушение регуляции цитруллинирования приводит к выработке антител к цитруллинированным пептидам (АЦЦП): гистоны, виментин, α -енолаза и др. [2, 3]. В настоящее время многочисленными исследованиями демонстрируется, что основным источником цитруллинированных аутоантигенов являются внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs), и, следовательно, вовлечение NETs в патогенез аутоиммунного воспаления у больных РА не вызывает сомнения [4]. Кроме того, указывается возможная роль NETs в качестве биомаркера активации нейтрофилов и активности воспалительного процесса при РА [5, 6].

В то же время ключевая роль в иммунном ответе в результате нарушения функции процессинга и презентации антигена принадлежит макрофагам/моноцитам, являющимся основными антигенпрезентирующими клетками и источником воспалительных цитокинов. В последние годы появляются работы, демонстрирующие способность макрофагов/моноцитов генерировать внеклеточные ловушки (METs) при различных заболеваниях, таких как атеросклероз, ожирение, муковисцидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы [7]. Впервые о том, что макрофаги могут продуцировать METs, сообщалось в 2010 г. Считается, что METs обездвиживают и убивают микроорганизмы, а также играют важную роль в повреждении тканей, прогрессировании иммунного и аутоиммунного воспаления. Структура METs аналогична структуре NETs,

они включают гистоны, двухцепочечную ДНК, эластазу и миелопероксидазу. В то же время исследований, посвященных изучению METs при аутоиммунных заболеваниях, немного, а роль METs при РА только начинает изучаться. Появились работы, демонстрирующие способность METs, генерируемых активированными макрофагами, вносить вклад в пул цитруллинированных аутоантигенов, стимулирующих образование антител к АЦЦП у больных РА и у мышей с коллаген-индуцированным артритом, подобно NETs [8, 9]. Поскольку компоненты и структура METs аналогичны компонентам и структурам NETs, METs также могут играть значительную роль в аутоиммунных заболеваниях, в том числе и в развитии РА. Поэтому изучение роли моноцитов и генерируемых ими METs при РА актуально и перспективно в плане улучшения диагностики на ранних этапах развития, прогнозирования течения и прогрессирования аутоиммунного воспаления, а также с целью разработки современных методов лечения, направленных на новые мишени, что требует дальнейших исследований. Цель исследования – изучить особенности основных параметров генерации экстрацеллюлярных ловушек циркулирующими моноцитами у больных РА в зависимости от фазы аутоиммунного воспаления.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 37 больных РА (31 женщина и 6 мужчин), возраст 42,7 (42,3–43,1) года (среднее арифметическое (95%-й доверительный интервал)), продолжительность болезни 1,5 (1,3–1,7) года. Наблюдение за пациентами осуществлялось на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25» и ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». Критерии включения в исследование: диагноз РА, верифицированный по критериям ACR/EULAR (2010 г.), активность РА $\leq 2,6$ балла по шкале DAS28, длительность РА ≤ 2 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, возраст менее 18 и более 70 лет, наличие иных системных аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, декомпенсированных соматических заболеваний. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 29.04.2021).

Перед включением в исследование проводилось клинико-лабораторное обследование пациентов с оценкой активности РА. У всех включенных в исследование больных осуществлялся забор крови для получения моноцитарной фракции и изучения основных параметров генерации METs. На следующем этапе пациентов приглашали на контрольные визиты в течение года с четырехмесячными интервалами, на которых выполнялась повторная клинико-лабораторная оценка активности РА. В случае увеличения активности РА (более 3,2 балла по шкале DAS28) вновь отбирали образец крови. От момента включения в исследование (нулевой визит) состоялось три контрольных визита: первый – через 4 месяца, второй – через 8 и третий – через 12 месяцев. В референтную группу вошли 30 здоровых доноров (21 женщина и 9 мужчин, средний возраст 37,2 года).

Циркулирующие нейтрофилы и моноциты получали методом одноэтапного центрифугирования в ступенчатом градиенте йогексола, который имел верхний, средний и нижний слой с плотностью 1068, 1080 и 1090 кг/м³ соответственно. В силиконированные центрифужные пробирки наслаивали последовательно градиенты, а затем сверху вносили кровь, предварительно разбавленную 0,02М трис-НСl буфером с pH 7,4. Центрифугирование проводили при 400g и 20 ± 1 °C в течение 40 мин. На верхней интерфазе собирали моноцитарную фракцию, на нижней – нейтрофильную, после чего клетки двукратно отмывали от градиента в стандартном фосфатно-солевом буферном растворе, центрифугируя их при 3000 об/мин в течение 10 мин в силиконированных пробирках. До нужной концентрации суспензию доводили средой RPMI-1640. Конечный этап очистки моноцитов выполняли методом адгезии – холодной десорбции на поверхности, предварительно обработанной коллагеном. Идентифицировали клетки и оценивали их жизнеспособность гистохимическим методом, степень активации определяли тестом с нитросиним тетразолием, стимулировали генерацию METs форбол-12-миристан-13-ацетатом (ФМА). Визуализировали METs флуоресцентной микроскопией с SYBR зеленым (длина волны возбуждения 485 нм, эмиссии – 535 нм). За METs принимали четко определяемые, расположенные внеклеточно структуры, превышающие размер интактных клеток. Результат выражали как долю моноцитов, образующих METs, при визуализации не менее 200 клеток. АЦЦП определяли с помощью ИФА с использованием коммерческих наборов (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия).

Тип распределения анализировали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Резуль-

таты выражали как среднее арифметическое и 95%-й доверительный интервал (M и 95 % ДИ). Для сопоставления центральных тенденций использовали парный и непарный критерии Стьюдента, статистически значимыми считали их различия при неперекрывающихся 95 % ДИ и при уровне значимости $p < 0,05$. Расчет темпа прироста спонтанного и индуцированного образования METs при увеличении активности РА (более 3,2 балла по шкале DAS28) производился по формуле: (конечное значение – исходное значение)/исходное значение × 100 %.

Результаты и их обсуждение

Из 37 больных РА, включенных в исследование на нулевом визите, пятеро отказались от дальнейшего участия в эксперименте (2 – на втором и 3 – на третьем визите). Кроме того, 16 (15 %) пациентов, у которых отмечалась активация заболевания (DAS28 > 3,2 балла) (4 – на первом, 5 – на втором, 7 – на третьем визите), также выбыли из исследования. Всего в процессе динамического наблюдения клинико-лабораторное обследование с определением активности РА на первом визите прошли все отобранные больные (37 человек), на втором – 31, на третьем – 23. У 29 (78 %) человек с неактивным РА и у 12 (75 %) с активным РА выявлены АЦЦП.

Метод одноэтапного центрифугирования в ступенчатом градиенте йогексола в нашей модификации позволил получить моноцитарные фракции высокой чистоты с большим содержанием жизнеспособных неактивированных клеток. Здоровые люди и больные активным и неактивным РА были сопоставимы по показателям выхода и жизнеспособности клеток, наличия примесей и неактивированных моноцитов ($p > 0,05$). Доля моноцитов со спонтанным образованием METs у здоровых лиц составила 5,5 (4,3–6,7) %, у больных неактивным РА при включении в исследование – 8,7 (8,3–9,1) %. В результате стимуляции моноцитов доля клеток, генерирующих METs, составила 18,1 (15,4–20,8) % в группе здоровых и 26,2 (24,5–27,9) % в группе с неактивным РА. При последующих визитах больных существенных различий в показателях образования METs при условии отсутствия активации РА не обнаружено. Таким образом, число моноцитов, находящихся в состоянии ETosis, у больных с неактивным РА было больше, чем у здоровых лиц, как в случае спонтанного образования METs, так и при использовании индукторов ($p < 0,0001$ для всех случаев).

При увеличении активности РА (DAS28 > 3,2 балла) по сравнению с неактивным РА наблюдался рост количества моноцитов со спонтанным

и индуцированным образованием METs: 18,1 (17,8–18,4) и 38,2 (38,0–38,4) % соответственно ($p < 0,0001$ для всех случаев), повышение составило 114,7 и 44,2 % соответственно, т. е. темп прироста спонтанного ETosis больше, чем стимулированного, в 2,6 раза. Частота спонтанного и индуцированного образования METs у больных РА, позитивных по АЦЦП, составила 18,5 (17,4–19,6) и 40,9 (38,5–43,3) % соответственно, у пациентов, негативных по АЦЦП – 17,8 (16,6–19,0) и 37,3 (34,8–39,8) % соответственно.

В последние десятилетия все большее число пациентов достигает ремиссии. Такое значительное улучшение исходов обусловлено комбинацией различных факторов: улучшением ранней диагностики, наличием «окна возможностей», изменениями в парадигмах лечения. В то же время многие пациенты с РА не «отвечают» на современную терапию. Учитывая патофизиологическую гетерогенность РА и неоднородность клеточных субпопуляций, вовлеченных в патологический процесс на разных стадиях РА (Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, нейтрофилов, макрофагов/моноцитов и др.), становится очевидным, почему у некоторых пациентов с РА наблюдается плохой ответ на лечение или он вообще отсутствует, что в итоге приводит к общему неблагоприятному прогнозу [1, 10–12].

По сравнению с NETs, изучение потенциальной роли METs в патогенезе РА находится на начальном этапе. Возрастающий интерес обусловлен тем, что циркулирующие активированные моноциты вносят значительный вклад в прогрессирование РА за счет продукции провоспалительных агентов, усиливающих воспаление и способствующих разрушению хряща и потере костной массы сустава, а также инфильтрации синовиальной оболочки, где моноциты дифференцируются в макрофаги [10, 13, 14]. Это свидетельствует о важной роли моноцитов/макрофагов в патогенезе РА. Наше исследование демонстрирует способность циркулирующих моноцитов генерировать METs при РА как спонтанно, так и при стимуляции ФМА. Переход заболевания из стадии ремиссии к активному РА сопровождался ростом числа моноцитов, находящихся в состоянии ETosis, и достоверным увеличением спонтанного и индуцированного образования METs, при этом скорость прироста первой больше, чем последней. Полученные данные демонстрируют возможное участие моноцитов и генерируемых ими METs в патогенезе РА и не противоречат результатам многочисленных зарубежных исследований, проводимых в этой области в последние годы [8, 9]. В то же время роль нейтрофилов и генерируемых ими NETs в инициации и прогрессировании вос-

палительного процесса при РА доказана в исследованиях последних лет и не вызывает сомнений [6].

Ранее нами продемонстрировано увеличение при РА доли нейтрофилов, находящихся в состоянии NETosis [15–17], данные соответствуют результатам, полученным другими учеными. Кроме того, мы провели сравнительный анализ способности нейтрофилов и моноцитов к генерации ловушек при неактивном РА, а также в случае активации РА и выявили, что темп прироста спонтанного образования METs в 1,6 раза меньше, чем NETs (соответственно 114,7 и 183,8 %), а ФМА-индуцированного – одинаков (соответственно 44,2 и 46,2 %). В целом, на фоне активации РА наблюдается достоверное увеличение спонтанного и индуцированного образования внеклеточных ловушек как моноцитов, так и нейтрофилов по сравнению с показателями пациентов без существенного прироста активности РА. Таким образом, наряду с NETs, важную роль в патогенетических механизмах аутоиммунного воспаления при РА, по-видимому, играют и METs.

Заключение

Настоящая работа демонстрирует увеличение доли циркулирующих моноцитов, находящихся в состоянии как спонтанного, так ФМА-индуцированного ETosis у больных РА и на стадии ремиссии, и на стадии активного аутоиммунного воспаления по сравнению с контрольной группой. На фоне трансформации неактивной фазы РА в активную наблюдается статистически значимое увеличение числа моноцитов, образующих спонтанные и стимулированные METs; об активации РА свидетельствует увеличение числа моноцитов, находящихся в процессе спонтанного образования METs, более чем на 17,8 %. Несмотря на то что при активации аутоиммунного воспалительного процесса у больных РА прирост количества циркулирующих моноцитов, находящихся в состоянии ETosis, несколько меньше, чем числа нейтрофилов, полученные данные дают основание предположить возможное участие METs, наряду с NETs, в инициации и поддержании аутоиммунного воспаления при РА. Дальнейшие исследования, направленные на понимание гетерогенности клеточных и молекулярных особенностей РА, вероятно, будут способствовать более точному определению роли моноцитов и генерируемых ими METs в патогенезе РА и разработке новых безопасных и эффективных методов лечения, локально направленных на определенные патологические звенья иммунного ответа, нейтрализующие нежелательное отрицательное действие METs и позволяющие уменьшить бремя

болезни с минимальными побочными эффектами, а возможное использование показателя МЕТs в качестве биомаркера открывает новые горизонты в диагностике РА на ранних стадиях развития.

Список литературы / References

1. Shimizu Y., Ntege E.H., Azuma C., Uehara F., Toma T., Higa K., Yabiku H., Matsuura N., Inoue Y., Sunami H. Management of rheumatoid arthritis: possibilities and challenges of mesenchymal stromal/stem cell-based therapies. *Cells*. 2023;12(14):1905. doi: 10.3390/cells12141905
2. Radu A.F., Bungau S.G. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857
3. Kurowska W., Kuca-Warnawin E.H., Radzikowska A., Maśliński W. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent. J. Immunol.* 2017;42(4):390–398. doi: 10.5114/ceji.2017.72807
4. Holmes C.L., Shim D., Kernien J., Johnson C.J., Nett J.E., Shelef M.A. Insight into neutrophil extracellular traps through systematic evaluation of citrullination and peptidylarginine deiminases. *J. Immunol. Res.* 2019;2019:2160192. doi: 10.1155/2019/2160192
5. de Bont C.M., Stokman M.E.M., Faas P., Thurlings R.M., Boelens W.C., Wright H.L., Ger Pruijn J.M. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2020;113:102484. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102484
6. Frade-Sosa B., Sanmartí R. Neutrophils, neutrophil extracellular traps, and rheumatoid arthritis: An updated review for clinicians. *Reumatol. Clin. (Engl. Ed.)*. 2023;19(9):515–526. doi: 10.1016/j.reuma.2023.10.002
7. Weng W., Hu Z., Pan Y., Macrophage extracellular traps: current opinions and the state of research regarding various diseases. *J. Immunol. Res.* 2022;2022:7050807. doi: 10.1155/2022/7050807
8. El Shikh M.E., El Sayed R., Nerviani A., Goldmann K., John C.R., Hands R., Fossati-Jimack L., Lewis M.J., Pitzalis C. Extracellular traps and PAD4 released by macrophages induce citrullination and auto-antibody production in autoimmune arthritis. *J. Autoimmun.* 2019;105:102297. doi: 10.1016/j.jaut.2019.06.008
9. Bashar S.J., Holmes C.L., Shelef M.A. Macrophage extracellular traps require peptidylarginine deiminase 2 and 4 and are a source of citrullinated antigens bound by rheumatoid arthritis autoantibodies. *Front. Immunol.* 2024;15:1167362. doi: 10.3389/fimmu.2024.1167362
10. Zhao J., Guo S., Schrodi S.J., He D. Molecular and cellular heterogeneity in rheumatoid arthritis: mechanisms and clinical implications. *Front. Immunol.* 2021;12:790122. doi: 10.3389/fimmu.2021.790122
11. Aletaha D. Precision medicine and management of rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 2020;110:102405. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102405
12. Jang S., Kwon E.J., Lee J.J. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(2):905. doi: 10.3390/ijms23020905
13. Rana A.K., Li Y., Dang Q., Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *Int. Immunopharmacol.* 2018;65:348–359. doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.016
14. Yoon B.R., Yoo S.J., Choi Yh., Chung Y.H., Kim J., Yoo I.S., Kang S.W., Leeal W.W. Functional phenotype of synovial monocytes modulating inflammatory T-cell responses in rheumatoid arthritis (RA). *PLoS One*. 2014;9(10):e109775. doi: 10.1371/journal.pone.0109775
15. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Мамус М.А., Спицина С.С., Зборовская И.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: динамика образования, ассоциированная с переходом от ремиссии к активному ревматоидному артрит. *Сиб. мед. обозрение*. 2022;(6):86–92. doi: 10.20333/25000136-2022-6-86-92
- Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Mamus M.A., Spitsyna S.S., Zborovskaya I.A. Neutrophil extracellular traps: formation dynamics associated with the transition from remission to active rheumatoid arthritis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*. 2022;(6):86–92. [In Russian]. doi: 10.20333/25000136-2022-6-86-92
16. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: особенности образования при ревматоидном артрите и остеоартрите. *Мед. иммунол.* 2024;26(1):175–180. doi: 10.15789/1563-0625-NET-2672
- Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsyna S.S., Mamus M.A. Neutrophil extracellular traps: features of their formation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2024;26(1):175–180. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-NET-2672
17. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Спицина С.С., Мамус М.А. Образование внеклеточных ловушек нейтрофилами и моноцитами периферической крови больных ревматоидным артритом: изучение нового цитруллинсодержащего аутоантигена. *Мед. иммунол.* 2021;23(5):1165–1170. doi: 10.15789/1563-0625-FOE-2301
- Bedina S.A., Mozgovaya E.E., Trofimenko A.S., Spitsyna S.S., Mamus M.A. Formation of extracellular traps by circulating neutrophils and monocytes in rheumatoid arthritis patients: a study of new citrullinated autoantigen. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2021;23(5):1165–1170. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-FOE-2301

Сведения об авторах:

Бедина Светлана Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5316-0185, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Мозговая Елена Эдуардовна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0373-5072, e-mail: nauka@pebma.org

Трофименко Андрей Степанович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1627-8483, e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Спицина Светлана Сергеевна, ORCID: 0000-0001-5127-611X, e-mail: svetlanahime@yandex.ru

Мамус Мария Анатольевна, ORCID: 0000-0002-5488-1451, e-mail: m.mamus@yandex.ru

Зборовская Ирина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.org

Ахвердян Юрий Рубенович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor_2001@mail.ru

Краюшкина Наталья Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8916-3030, e-mail: natalyk75@bk.ru

Information about the authors:

Svetlana A. Bedina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5316-0185, e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Elena E. Mozgovaya, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0373-5072, e-mail: nauka@pebma.org

Andrey S. Trofimenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1627-8483, e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Svetlana S. Spitsina, ORCID: 0000-0001-5127-611X, e-mail: svetlanahime@yandex.ru

Maria A. Mamus, ORCID: 0000-0002-5488-1451, e-mail: m.mamus@yandex.ru

Irina A. Zborovskaya, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3898-7667, e-mail: pebma@pebma.org

Yurij R. Akhverdyan, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8010-6777, e-mail: doctor_2001@mail.ru

Natal'ya G. Krayushkina, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8916-3030, e-mail: natalyk75@bk.ru

Поступила в редакцию 21.04.2024

После доработки 29.05.2024

Принята к публикации 29.07.2024

Received 21.04.2024

Revision received 29.05.2024

Accepted 29.07.2024