

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ НЕЙТРОФИЛОВ: ОСОБЕННОСТИ ОБРАЗОВАНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И ОСТЕОАРТРИТЕ

**Бедина С.А.^{1,2}, Мозговая Е.Э.¹, Трофименко А.С.¹, Спицина С.С.¹,
Мамус М.А.¹**

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

Резюме. Сходство клинических проявлений и некоторых патогенетических механизмов при ревматоидном артрите (РА) и остеоартрите (ОА) вызывает определенный интерес в изучении особенностей образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) при данных заболеваниях костно-мышечной системы.

Цель — оценить образование внеклеточных ловушек циркулирующими периферическими нейтрофилами в зависимости от аутоиммунного воспаления при РА и реактивного воспаления при ОА.

Основную группу составили 39 больных РА, контрольную — 35 больных ОА, референтную — 33 условно здоровых лица. Нейтрофилы выделяли одноэтапным центрифугированием в ступенчатом градиенте йогексола. Стимулировали генерацию NETs форбол-12-миристат-13-ацетата (ФМА). Визуализация NETs осуществлялась методом флуоресцентной микроскопии.

У больных РА при включении в исследование активность по шкале DAS28 была $\leq 2,6$ балла; больные ОА были вне обострения. В ходе динамического наблюдения у 17 больных РА выявлено повышение DAS28 $> 3,2$ балла, у 25 больных ОА — обострение. Средняя доля NETs спонтанных и индуцированных в референтной группе составила 3,8 (2,6-5,0) % и 12,2 (9,0-15,4) % соответственно; у больных с неактивным РА — 5,9 (5,6-6,2) % и 26 (23,9-28,1) %, активным РА — 16,6 (16,1-17,1) % и 38,0 (36,6-39,4) % соответственно; при ОА вне обострения: 5,4 (5,2-5,6) % и 20,3 (18,3-22,3) %, при обострении ОА с развитием синовита: 13,1 (12,6-18,1) % и 28,3 (6,4-30,2) % соответственно. Прирост спонтанных NETs при активации РА — 181,4%, индуцированных — 46,2%; а при обострении ОА — 142,6% и — 39,4% соответственно. Темп прироста спонтанного образования NETs оказался выше индуцированного в 3,9 у больных РА и в 3,6 раза при ОА. Прирост спонтанных NETs относительно индуцированных выражен в большей степени при активном РА по сравнению с ОА с синовитом. Основное различие в составе

Адрес для переписки:

Бедина Светлана Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии
имени А.Б. Зборовского»
400138, Россия, г. Волгоград, ул. им. Землячки, 76.
Тел.: 8 (8442) 78-90-95.
E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Address for correspondence:

Bedina Svetlana A.
A. Zborovsky Research Institute
of Clinical and Experimental Rheumatology
76 Zemlyachki St
Volgograd
400138 Russian Federation
Phone: +7 (8442) 78-90-95.
E-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

Образец цитирования:

С.А. Бедина, Е.Э. Мозговая, А.С. Трофименко,
С.С. Спицина, М.А. Мамус «Внеклеточные
ловушки нейтрофилов: особенности образования
при ревматоидном артрите и остеоартрите»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 1.
С. 175-180. doi: 10.15789/1563-0625-NET-2672

© Бедина С.А. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.A. Bedina, E.E. Mozgovaya, A.S. Trofimenko, S.S. Spitsyna,
M.A. Mamus "Neutrophil extracellular traps: features of their
formation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024,
Vol. 26, no. 1, pp. 175-180.
doi: 10.15789/1563-0625-NET-2672

© Bedina S.A. et al., 2024

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

DOI: 10.15789/1563-0625-NET-2672

NETs у больных активным РА (в 88% случаев) и ОА с синовитом (в 50% случаев) обусловлено содержанием цитруллиновых эпитопов ($p = 0,03$).

Переход РА из состояния ремиссии к активному воспалению и обострение ОА сопровождаются значительным приростом образования NETs, особенно спонтанного. При этом степень роста была выше при РА, что, по-видимому, свидетельствует о большей заинтересованности нейтрофилов в генерации NETs при аутоиммунном воспалении по сравнению с реактивным. Преобладание цитруллинированных эпитопов в составе NETs демонстрирует их влияние на индукцию и поддержание аутоиммунной реакции к специфическим для РА аутоантигенам.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартрит, нейтрофилы, внеклеточные ловушки нейтрофилов, NETоз, аутоиммунное воспаление, реактивное воспаление

NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS: FEATURES OF THEIR FORMATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS

Bedina S.A.^{a,b}, Mozgovaya E.E.^a, Trofimenko A.S.^a, Spitsyna S.S.^a, Mamus M.A.^a

^a A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

^b Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract. The similarity of clinical manifestations and some pathogenetic mechanisms in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) is of particular interest in studying the features of extracellular neutrophil traps (NETs) formation in these musculoskeletal diseases. Our objective was to evaluate circulating neutrophil extracellular trap formation related to autoimmune inflammation in RA and reactive inflammation in OA.

39 RA patients comprised the main group; 35 OA patients, control group; 33 healthy individuals were included into the reference group. Circulating neutrophils were isolated by the one-step centrifugation in double layer of iohexol density gradient. NETs were induced by phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) being visualized by fluorescence microscopy.

The RA disease activity at the inclusion period should not exceed 2.6 DAS28 points. OA patients were in clinical remission at the inclusion timepoint. In 17 RA patients, an increase in DAS28 exceeded 3.2 points; in 25 OA patients, an exacerbation was diagnosed during the study. The mean percentage of spontaneous and induced NETs in reference group was 3.8% (2.6-5.0) and 12.2% (9.0-15.4), respectively. Appropriate values for the patients with inactive RA were 5.9% (5.6-6.2) and 26% (23.9-28.1); 16.6% (16.1-17.1) and 38.0% (36.6-39.4) in active RA cases, respectively; 5.4% (5.2-5.6) and 20.3% (18.3-22.3) in OA without synovitis; 13.1% (12.6-18.1) and 28.3% (6.4-30.2) in OA with synovitis, respectively. Spontaneous increase of NETs during RA activation was 181.4%; induced increase in NETs was 46.2%; and in cases of OA exacerbation these values were 142.6% and 39.4%, respectively. In RA patients, the rates of spontaneous NETs formation were 3.9 times higher than for induced values. Appropriate index was 3.6 times higher among the OA patients. The increase in spontaneous -to-induced NETs formation was more pronounced in active RA than in OA with synovitis. The main difference in NETs composition for active RA patients (in 88% of cases) and OA synovitis (in 50% of cases) is related to the contents of citrulline epitopes ($p = 0.03$).

Transition of RA from the remission state to active inflammation, as well as OA exacerbation are accompanied by a significant increase in NETs, especially, spontaneous formation. The degree of increase in RA was higher than in OA, thus, probably, indicating higher involvement of neutrophils in generation of NETs during autoimmune inflammation rather than in reactive inflammation. A sufficient role of citrullinated epitopes in NETs demonstrates their influence upon induction and maintenance of autoimmune response to RA-specific autoantigens.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoarthritis, neutrophils, NETs, NETosis, autoimmune inflammation, reactive inflammation

Введение

Ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА) входят в группу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, и являются наиболее распространенными заболеваниями суставов, которыми страдают примерно 11% (10% ОА и 1% РА) населения мира [3]. Несмотря на разнообразие этиологических факторов и различия в патогенезе, они имеют много общих факторов риска и патогенных механизмов, приводящих к разрушению хряща и дегенерации кости [5]. Считается, что такие триггеры, как пожилой возраст, факторы окружающей среды (курение), питания (диета), гормональные (женский пол), травма, высокий индекс массы тела (ИМТ) в сочетании с артрит-предрасположенным генетическим профилем запускают активацию высвобождения провоспалительных цитокинов в синовиальную жидкость сустава, что приводит к возникновению артрита [5]. Несмотря на то, что поражение синовия играет важную роль в патологических изменениях при обоих заболеваниях, у больных РА синовиальная ткань подвергается более высокой инфильтрации иммунными клетками и экспрессией цитокинов [6, 7]. Оба заболевания характеризуются наличием воспалительного суставного синдрома, сопровождающегося болью, нарушением функции суставов, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни больных [4, 5].

На сегодняшний день основной целью лечения РА и ОА остается купирование или уменьшение боли и воспаления, а также эффективное предотвращение повреждения хряща и дальнейшего прогрессирования заболеваний, сопряженного с гиперплазией синовия и последующей деструкцией суставов. В то же время применение современных методов лечения не позволяет достигнуть данной цели. Несмотря на применение таргетной терапии и иммуномодулирующих препаратов для лечения РА, значительная часть больных неадекватно отвечает на терапию, остается невосприимчивой к лечению, что сопровождается обострением и прогрессированием заболевания, ухудшением состояния больных и даже преждевременной смертностью. Кроме того, пока не существует болезнь модифицирующих методов лечения ОА [5]. Неадекватность терапии РА и ОА определена тем, что на текущий момент не выяснены в полной мере все пусковые моменты и патогенетические процессы. По данным литературы одним из таких триггеров является процесс генерации циркулирующими нейтрофилами внеклеточных сетей (NETs). Нейтрофильные внеклеточные ловушки при различных заболеваниях на современном этапе являются предметом изучения ученых всего мира. Не стал исключением и РА. Однако все исследования,

касающиеся РА осуществлялись при активном ревматоидном процессе, а исследований относительно участия NETs в патогенезе ОА и вовсе не проводилось. В то же время сходство клинических проявлений и некоторых патогенетических механизмов создает определенный интерес в изучении процесса образования сетей и при ОА, а также выявление особенностей NETs у больных РА и ОА не только в стадии ремиссии, но и при обострении заболеваний.

Цель исследования — оценить образование внеклеточных ловушек циркулирующими периферическими нейтрофилами в зависимости от аутоиммунного воспаления при РА и реактивного воспаления при ОА.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами биомедицинских исследований, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА в рамках исполнения государственного задания на выполнение работы «Проведение фундаментальных научных исследований» и в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского» (протокол № 1 от 14.11.2016 г.). В исследование включены 39 (6 (15%) мужчин и 33 (85%) женщины) больных с верифицированным РА (по критериям ACR/EULAR (2010) и 35 (8 (23%) мужчин и 27 (77%) женщин) больных с верифицированным ОА, составивших основную и контрольную группу соответственно. Средний возраст больных РА — 44,3 (44,0–44,6) лет, средняя продолжительность заболевания — 1,7 (1,5–1,9) лет. Средний возраст больных ОА — 51,7 (51,2–52,2) лет, средняя продолжительность заболевания — 8,2 (7,4–9,0) лет. В референтную группу вошли 33 (9 мужчин и 24 женщины) условно здоровых лиц. Критерии включения больных в исследование: 1. Возраст от 18 до 70 лет. 2. Верифицированный диагноз РА или ОА. 4. Активность РА $\leq 2,6$ балла по шкале DAS28. 4. ОА вне обострения. 5. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. У пациентов, удовлетворяющих критериям включения, проводился отбор образца крови. Клинико-лабораторная оценка активности заболевания выполнялась в динамике с четырехмесячным интервалом. В случае повышении DAS28 более 3,2 балла при РА или при появлении признаков синовита при ОА в течение 12 месяцев выполнялся повторный отбор образца крови.

Циркулирующие нейтрофилы периферической крови выделяли одноэтапным центрифугированием в ступенчатом градиенте йогексола в оригинальной модификации с плотностью верхнего и нижнего слоев: 1080 кг/м³ и 1090 кг/м³ со-

ответственно [1]. Качественный состав фракций оценивали с помощью микроскопии стандартных мазков, окрашенных по методу Май–Грюнвальда, жизнеспособность клеток — методом исключения трипанового синего, степень активации — стандартным тестом с нитросиним тетразолием [2]. Стимулировали образование NETs форбол-12-миристат-13-ацетатом (ФМА) (Merck/Sigma, США). Методом флуоресцентной микроскопии (длина волны возбуждения 485 нм, эмиссии — 535 нм) визуализировали спонтанное и индуцированное образование NETs. За NETs принимали внеклеточные структуры, превышающие размер интактных гранулоцитов. Результат выражали в процентах, как относительное количество нейтрофилов с внеклеточными ловушками на 100 сосчитанных лейкоцитов при визуализации в образце не менее 200 клеток.

Статистическую обработку выполняли с использованием программы STATISTICA 10.0 для Windows. Результаты выражали как среднее арифметическое (95% доверительный интервал) (М (95% ДИ). Верхние границы ДИ, превышающие 100%, усекали до 100%. Для сопоставления центральных тенденций использовали парный и непарный критерии Стьюдента. Для анализа различий качественных показателей применяли точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Темп прироста спонтанных и индуцированных NETs при увеличении DAS28 $> 3,2$ у больных РА и при обострении ОА по сравнению с предыдущим визитом вычисляли как частное от деления разни-

цы конечного и исходного значений на исходное значение, умноженное на 100%.

Результаты и обсуждение

Распределение больных РА и ОА в процессе динамического контроля активности заболеваний представлено в таблице 1. Средняя частота спонтанного и индуцированного образования NETs в референтной группе составила 3,8 (2,6-5,0) % и 12,2 (9,0-15,4) % соответственно. У больных с неактивным РА средняя доля циркулирующих нейтрофилов, спонтанно и индуцированно генерирующих NETs: 5,9 (5,6-6,2) % и 26 (23,9-28,1) %; активным РА — 16,6 (16,1-17,1) % и 38,0 (36,6-39,4) % соответственно. При ОА вне обострения: 5,4 (5,2-5,6) % и 20,3 (18,3-22,3) % соответственно; при обострении ОА с развитием синовита: 13,1 (12,6-18,1) % и 28,3 (6,4-30,2) % соответственно. Прирост спонтанного образования NETs при активации РА — 181,4%, индуцированного — 46,2%; а при обострении ОА — 142,6% и 39,4% соответственно. Темп прироста спонтанного образования NETs оказался выше индуцированного в 3,9 и 3,6 раза у больных РА и ОА соответственно. Динамика всех параметров образования NETs при активации РА существенно выше, чем при обострении синовита у больных ОА ($p < 0,001$), при этом обращает внимание значительно больший прирост спонтанной генерации NETs относительно индуцированной (в 5,7 раза) при активном РА по сравнению с ОА с синовитом (рис. 1). Анализ основных компонентов NETs у больных РА и ОА демонстрировал присутствие МПО, гистонов H3 и цитруллиновых эпитопов. При этом частота обнаружения антигенов МПО и гистонов H3 у больных РА близка к таковой для ОА и здоровых лиц. Наиболее выраженное различие между активным РА и ОА с синовитом в составе NETs имело место для цитруллиновых эпитопов ($p = 0,03$), которые обнаруживались при РА и ОА в 88% и 50% случаев.

Исследования по изучению образованию NETs у больных РА проводились и другими авторами, но они выполнялись при РА в активной фазе [8]. В своей работе мы изучили зависимость генерации NETs циркулирующими нейтрофилами у больных РА при трансформации воспалительного процесса в активную стадию и у больных ОА в процессе обострения, а также провели сравнительное исследование NETs при активном аутоиммунном процессе при РА и реактивном воспалении при ОА. Полученные данные свидетельствуют о том, что активизация как аутоиммунного воспаления, так и асептического воспаления сопровождается значительным приростом образования внеклеточных ловушек, особенно спонтанного, что вероятно свидетель-

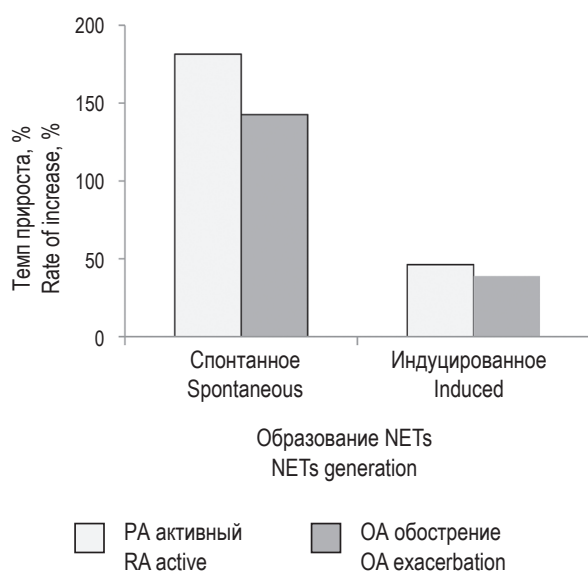


Рисунок 1. Темп прироста спонтанной и индуцированной генерации NETs при РА и ОА

Figure 1. Growth rate of NETs spontaneous and induced generation in RA and OA

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ РА И ОА В ПРОЦЕССЕ ДИНАМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

TABLE 1. DISTRIBUTION OF RA AND OA PATIENTS IN DURING DYNAMIC CONTROL

Больные Patients		Визит 0 Visit 0	Визит 1, через 3 месяца Visit 1, after 3 months	Визит 2, через 8 месяцев Visit 2, after 8 months	Визит 3, через 12 месяцев Visit 3, after 12 months	Всего Total
РА RA	Всего визитов Total visits	39	39	33	25	136
	DAS28 ≤ 2,6	39	35	28	17	119
	DAS28 > 3,2	–	4	5	8	17
	Отказ от исследования Refusal of research	–	0	2	3	5
ОА OA	Всего визитов Total visits	35	35	29	15	114
	Ремиссия Remission	35	30	17	7	89
	Обострение Exacerbation	–	5	12	8	25
	Отказ от исследования Refusal of research	–	0	1	2	3

ствует о том, что NETs могут выполнять роль нового этиологического фактора и принимать непосредственное участие в прогрессировании этих процессов. В то же время аутоиммунное воспаление при РА по сравнению с реактивным при ОА сопровождается более выраженным ростом способности нейтрофилов к образованию NETs. Вероятно, подобная зависимость может быть обусловлена процессингом цитруллинированных аутоантигенов, входящих в состав NETs и являющихся возможным источником цитруллинированных неопептидов, инициирующих антиген-зависимый аутоиммунный ответ, образование аутоантител и поддерживающих стойкое аутоиммунное воспаление при РА, что подтверждается тенденцией к увеличению доли нейтрофилов, образующих NETs у АЦЦП-позитивных больных РА, по сравнению с АЦЦП-негативными [1] и преобладанием цитруллиновых эпитопов в со-

ставе NETs у больных активным РА по сравнению с ОА.

Заключение

Переход РА из состояния ремиссии к активному воспалению и обострение ОА сопровождается значительным приростом образования NETs, особенно спонтанного. При этом степень генерации NETs как индуцированных ФМА, так и спонтанно образующихся, при активном РА значительно выше, чем при ОА с признаками синовита, что, по-видимому, свидетельствует о большей заинтересованности нейтрофилов в генерации NETs при аутоиммунном воспалении по сравнению с реактивным. Преобладание цитруллинированных эпитопов в составе NETs у больных РА демонстрирует их влияние на индукцию и поддержание аутоиммунной реакции к специфическим для РА аутоантигенам.

Список литературы / References

- 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 артриту // Сибирское медицинское обозрение, 2022. Т. 6. С. 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, Vol. 6, pp. 86-92. (In Russ.)]
- 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 // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5.

C. 1165-1170. [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 (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1165-1170. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-FOE-2301.

3. Frangos T., Maret W. Zinc and cadmium in the aetiology and pathogenesis of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Nutrients*, 2020, Vol. 13, no. 1, 53. doi: 10.3390/nu13010053.

4. Gikaro J.M., Xiong H., Lin F. Activity limitation and participation restriction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: findings based on the national health and nutritional examination survey. *BMC Musculoskeletal Disord.*, 2022, Vol. 23, no. 1, 647. doi: 10.1186/s12891-022-05607-z.

5. MacDonald I.J., Huang C.C., Liu S.C., Lin Y.Y., Tang C.H. Targeting CCN proteins in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 9, 4340. doi: 10.3390/ijms22094340.

6. Nieminen P., Hämäläinen W., Savinainen J., Lehtonen M., Lehtiniemi S., Rinta-Paavola J., Lehenkari P., Kääriäinen T., Joukainen A., Kröger H., Paakkonen T., Mustonen A.M. Metabolomics of synovial fluid and infrapatellar fat pad in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Inflammation*, 2022, Vol. 45, no. 3, pp. 1101-1117.

7. Sun F., Zhou J.L., Peng P.J., Qiu C., Cao J.R., Peng H. Identification of disease-specific hub biomarkers and immune infiltration in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial tissues by bioinformatics analysis. *Dis. Markers*, 2021, Vol. 2021, 9911184. doi: 10.1155/2021/9911184.

8. Wu S., Peng W., Liang X., Wang W. Anti-citrullinated protein antibodies are associated with neutrophil extracellular trap formation in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2021, Vol. 35, no. 3, e23662. doi: 10.1002/jcla.23662.

Авторы:

Бедина С.А. — к.м.н., старший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград, Россия

Мозговая Е.Э. — к.м.н., ведущий научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Трофименко А.С. — к.м.н., заведующий клинико-биохимической лабораторией ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Спицина С.С. — младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Мамус М.А. — младший научный сотрудник клинико-биохимической лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», г. Волгоград, Россия

Authors:

Bedina S.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A.B. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology; Associate Professor, Department of Clinical and Laboratory Diagnostics Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Mozgovaya E.E., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Trofimenko A.S., PhD (Medicine), Head of Department, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Spitsyna S.S., Junior Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Mamus M.A., Junior Research Associate, Department of Clinical Biochemistry, A. Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Поступила 21.03.2023
Принята к печати 07.05.2023

Received 21.03.2023
Accepted 07.05.2023