

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ PD-1 И TIM-3 НА МОНОЦИТАХ ПРИ АКСИАЛЬНОМ СПОНДИЛОАРТРИТЕ

Шевела Е.Я.<sup>1</sup>, Сахно Л.В.<sup>1</sup>, Тихонова М.А.<sup>1</sup>, Тыринова Т.В.<sup>1</sup>,  
Моренкова А.Ю.<sup>1</sup>, Чумасова О.А.<sup>1</sup>, Ильина Н.А.<sup>1</sup>, Шкаруба Н.С.<sup>1</sup>,  
Курочкина Ю.Д.<sup>2</sup>, Федорова А.В.<sup>2</sup>, Омельченко В.О.<sup>2</sup>, Летягина Е.А.<sup>2</sup>,  
Королев М.А.<sup>2</sup>, Сизиков А.Э.<sup>1</sup>, Черных Е.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской  
академии наук”», г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** Регулирование воспаления при воспалительных/аутоиммунных ревматических заболеваниях, в частности аксиальном спондилоартрите, критически важно для купирования симптомов заболевания. Недавними исследованиями продемонстрирована важная роль ингибиторных рецепторов PD-1 и Tim-3 в регуляции функционального фенотипа моноцитов при воспалительных/аутоиммунных заболеваниях. Целью данной работы явилось исследование экспрессии ингибиторных рецепторов PD-1 и Tim-3 в субпопуляциях моноцитов пациентов с аксиальным спондилоартритом (аксСпА) и оценка их связи с клиническими параметрами заболевания и толерогенным маркером тирозинкиназой Мер (MerTK). Экспрессию PD-1 и Tim-3 в классических, промежуточных и неклассических моноцитах оценивали методом многоцветной проточной цитофлуориметрии в мононуклеарных клетках периферической крови 60 пациентов с аксиальным спондилоартритом и 40 условно здоровых доноров. Анализ субпопуляционного состава циркулирующих моноцитов выявил повышенное содержание классических моноцитов, что положительно коррелировало с параметрами системного воспаления: скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка. Как и у доноров, у больных аксСпА наиболее высокая экспрессия PD-1 и Tim-3 регистрировалась в промежуточных и неклассических моноцитах. В то же время относительное содержание PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в

### Адрес для переписки:

Шевела Екатерина Яковлевна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630099, Россия, г. Новосибирск, уд. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (383) 228-21-01.  
Факс: 8 (383) 222-70-28.  
E-mail: shevelak@mail.ru, ct\_lab@mail.ru

### Address for correspondence:

Ekaterina Ya. Shevela  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
14 Yadrinsevskaya St  
Novosibirsk  
630099 Russian Federation  
Phone: +7 (383) 228-21-01.  
Fax: +7 (383) 222-70-28.  
E-mail: shevelak@mail.ru, ct\_lab@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.Я. Шевела, Л.В. Сахно, М.А. Тихонова,  
Т.В. Тыринова, А.Ю. Моренкова, О.А. Чумасова,  
Н.А. Ильина, Н.С. Шкаруба, Ю.Д. Курочкина,  
А.В. Федорова, В.О. Омельченко, Е.А. Летягина,  
М.А. Королев, А.Э. Сизиков, Е.Р. Черных «Клинико-  
иммунологические особенности экспрессии PD-1  
и Tim-3 на моноцитах при аксиальном  
спондилоартрите» // Медицинская иммунология, 2025.  
Т. 27, № 6. С. 1311-1322.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAI-3260

© Шевела Е.Я. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

E. Ya. Shevela, L. V. Sakhno, M. A. Tikhonova, T. V. Tyrinova,  
A. Yu. Morenkova, O. A. Chumasova, N. A. Ilina,  
N. S. Shkaruba, Yu. D. Kurochkina, A. V. Fedorova,  
V. O. Omelchenko, E. A. Letyagina, M. A. Korolev, A. E. Sizikov,  
E. R. Chernykh “Clinical and immunological features of PD-1  
and Tim-3 expression on monocytes in axial spondyloarthritis”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2025, Vol. 27, no. 6, pp. 1311-1322.  
doi: 10.15789/1563-0625-CAI-3260

© Shevela E. Ya. et al., 2025

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

DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-3260

популяциях pMo и nMo больных анкSpA было значимо снижено, в то время как уровень экспрессии Tim-3 у больных не отличался от показателей доноров. Примечательно, что содержание PD-1<sup>+</sup> клеток прямо коррелировало с экспрессией MerTK (молекулой, опосредующей противовоспалительную активность моноцитов/макрофагов) во всех субпопуляциях моноцитов. Статистически значимое снижение экспрессии PD-1 и коэкспрессии PD-1 и Tim-3 выявлялось у пациентов-носителей антигена HLA-B27, у пациентов с развернутой и поздней стадиями заболевания, периферической формой аксSpA, в том числе с поражением тазобедренных суставов. Напротив, при отсутствии носительства HLA-B27 и у пациентов на ранней/нерентгенологической стадии экспрессия PD-1 была сопоставима с донорскими показателями, в то время как содержание Tim-3<sup>+</sup> было повышено в популяции классических моноцитов. Следует отметить, что у больных, получавших первую линию терапии, снижение экспрессии PD-1 и коэкспрессии PD-1 и Tim-3 прямо коррелировало с активностью заболевания. Полученные данные о снижении экспрессии PD-1 и коэкспрессии PD-1 и Tim-3 в субпопуляциях промежуточных и неклассических моноцитов у пациентов с наличием генетической предрасположенности, продвинутыми стадиями заболевания и вовлечением периферических суставов, а также данные о сопряженности количества PD-1<sup>+</sup> клеток во всех субпопуляциях моноцитов с экспрессией MerTK указывают на нарушение регуляции экспрессии ингибиторных чекпойнт-рецепторов в условиях воспаления и могут свидетельствовать о сниженном противовоспалительном потенциале моноцитов.

*Ключевые слова:* аксиальный спондилоартрит, субпопуляции моноцитов, иммунные чек-пойнт-рецепторы, PD-1, Tim-3, MerTK

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF PD-1 AND TIM-3 EXPRESSION ON MONOCYTES IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Shevela E.Ya.<sup>a</sup>, Sakhno L.V.<sup>a</sup>, Tikhonova M.A.<sup>a</sup>, Tyrinova T.V.<sup>a</sup>,  
Morenkova A.Yu.<sup>a</sup>, Chumasova O.A.<sup>a</sup>, Ilina N.A.<sup>a</sup>, Shkaruba N.S.<sup>a</sup>,  
Kurochkina Yu.D.<sup>b</sup>, Fedorova A.V.<sup>b</sup>, Omelchenko V.O.<sup>b</sup>,  
Letyagina E.A.<sup>b</sup>, Korolev M.A.<sup>b</sup>, Sizikov A.E.<sup>a</sup>, Chernykh E.R.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** Regulation of inflammation events in inflammatory/autoimmune rheumatic diseases, particularly axial spondyloarthritis, is critically important for alleviating clinical symptoms. Recent studies have shown the key role of PD-1 and Tim-3 inhibitory receptors in regulating the functional phenotype of monocytes in inflammatory/autoimmune diseases. The aim of this study was to investigate the expression of the PD-1 and Tim-3 inhibitory receptors in different subsets of monocytes in patients with axial spondyloarthritis (axSpA), and to evaluate their association with clinical features, as well as with tolerogenic marker Mer tyrosine kinase (MerTK). The expression of PD-1 and Tim-3 in classical, intermediate, and non-classical monocytes was determined by means of multicolor flow cytometry in peripheral blood mononuclear cells in 60 patients with axial spondyloarthritis and 40 healthy donors. The analysis of circulating monocyte subpopulations revealed an increased proportion of classical monocytes in patients, which positively correlated with systemic inflammation markers: erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein. Like as in donor group, the highest expression of PD-1 and Tim-3 in axSpA patients was observed in intermediate and non-classical monocyte subsets. However, the relative proportions of PD-1<sup>+</sup> and PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> cells in intermediate and non-classical monocytes were significantly decreased in axSpA patients, whereas Tim-3 expression levels did not differ from the donor values. Notably, the proportion of PD-1<sup>+</sup> cells directly correlated with expression of MerTK, a factor mediating the anti-inflammatory activity of monocytes/macrophages in all monocyte subsets.

A statistically significant decrease in PD-1 expression and co-expression of PD-1 and Tim-3 was detected in HLA-B27 antigen carriers, patients with advanced and late-stage disease, and those with peripheral axSpA, including hip joint involvement. On the contrary, in HLA-B27-negative patients and those with early/non-radiographic stage disease, PD-1 expression was comparable to donor levels, while Tim-3<sup>+</sup> cell contents were increased among classical monocytes. In patients receiving first-line therapy, the decreased PD-1 expression and PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> co-expression directly correlated with disease activity. The obtained data that include a reduced PD-1 expression and PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> co-expression in intermediate and non-classical monocytes in patients with genetic predisposition, advanced disease stages, and peripheral joint involvement, as well as the association between PD-1<sup>+</sup> cell number and MerTK expression in all monocyte subsets, suggest a dysregulation of inhibitory checkpoint receptor expression under inflammatory conditions. These findings could presume a diminished anti-inflammatory capacity of monocytes.

*Keywords: axial spondyloarthritis, monocyte subsets, immune checkpoint receptors, PD-1, Tim-3, MerTK*

## Введение

Циркулирующие моноциты представляют собой гетерогенную популяцию клеток врожденного иммунного ответа с разнообразным функциональным репертуаром – от способности уничтожать различные патогены (эффektorная функция) до способности регулировать клетки врожденной и адаптивной иммунной системы (регуляторная функция). Клетки миелоидного ряда также активно участвуют в развитии аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Так, изменения фенотипа, активации и функции моноцитов и макрофагов продемонстрированы в экспериментальных моделях и у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [15, 18], что подчеркивает важность моноцитов/макрофагов в иммунопатогенезе аутоиммунных заболеваний. И хотя регуляторная функция моноцитов/макрофагов в развитии аутоиммунных заболеваний до конца не изучена, предполагается, что ключевую роль играет аномальная активация этих клеток [18]. В частности, McGarry T. и соавт. показали, что CD14<sup>+</sup> моноциты при ревматоидном артрите характеризуются гипervоспалительным фенотипом с высокой цитокин-продуцирующей и миграционной активностью, что в целом способствует поддержанию воспаления при этом заболевании [21].

Аберрантный иммунологический ответ с измененным поведением клеток врожденного и адаптивного иммунитета лежит в основе сложного патогенеза другого аутоиммунного/воспалительного заболевания – аксиального спондилоартрита (аксСпА) [22]. Это заболевание в основном затрагивает позвоночник и крестцово-подвздошные суставы и характеризуется длительным воспалением, воспалительной деструкцией и новообразованием костной ткани позвонков [27]. Известно, что экологические и генетические факторы, включая носительство антигена HLA-B27, способствуют повышению риска заболевания [2, 20]. Считается, что центральную роль в развитии

воспаления и патогенезе аксСпА играет фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) и ось IL-23/IL-17 [6]. Показано, что клетки врожденного иммунитета, в частности макрофаги, участвуют в патогенезе аксСпА, продуцируя большое количество провоспалительных цитокинов, и являясь одними из наиболее инфильтрирующих ткани суставов клеток [3]. Также показано, что неправильное сворачивание HLA-B27 вызывает стресс эндоплазматического ретикулума, приводя к увеличению продукции IL-23 макрофагами и иммунной дисрегуляции [7]. Наряду с этим имеются единичные сообщения, демонстрирующие повышенную транскрипцию и экспрессию белков генов, ассоциированных с воспалением, в моноцитах крови пациентов с аксСпА, что свидетельствует об аберрантной активации или нарушенной реактивности моноцитов при этом заболевании [8, 13, 30]. Патогенетическая роль моноцитов при спондилоартритах обусловлена еще и тем фактом, что они являются предшественниками двух ключевых типов клеток – макрофагов и остеокластов [14].

Подобно макрофагам, моноциты могут нести признаки M1- и M2-поляризации, обладая как про-, так и противовоспалительной активностью. Провоспалительную активность связывают с повышенной продукцией свободных метаболитов кислорода и провоспалительных цитокинов, противовоспалительную – с продукцией противовоспалительных цитокинов, экспрессией аргиназы, экзоферментов, метаболизирующих АТФ, IDO, а также MerTK, супрессорную активность которой связывают с участием в эффероцитозе, запуске синтеза резолвинов и подавлении транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B [10, 11].

Среди различных молекул, регулирующих функции миелоидных клеток, большое внимание в последние годы привлекают ингибиторные «чек-пойнт» рецепторы и их лиганды. Внедрение в клиническую практику технологий активации противоопухолевого иммунного ответа путем блокирования «чек-пойнт»-молекул показало,

что противоопухолевый эффект, а также развитие сопутствующих аутоиммунных осложнений обусловлены активацией миелоидных клеток, которые, как выяснилось, также экспрессируют «чек-пойнт»-молекулы [25]. Позднее изменения в экспрессии «чек-пойнт»-молекул, в частности ингибиторных рецепторов PD-1 и Tim-3 (наиболее хорошо исследованных на Т-клетках), были выявлены не только при различных видах злокачественных новообразований, но и при аутоиммунной патологии [4]. Так, в модели коллаген-индуцированного артрита отсутствие или ингибирование PD-1/PD-L1 было связано с повышенной частотой и тяжестью артрита [23, 29].

Регулирование воспаления при аутоиммунных заболеваниях с выраженным воспалительным компонентом, представителем которых является аксСпА, очень важно для купирования симптомов заболевания. Однако исследований, посвященных изучению иммуносупрессорных механизмов, особенно касающихся иммуносупрессорного/противовоспалительного потенциала клеток моноцитарно-макрофагального ряда и причин их неадекватного функционирования при аксСпА, крайне недостаточно.

Соответственно, изучение экспрессии ингибиторных рецепторов в субпопуляциях Мо при различных клинико-лабораторных вариантах аксСпА в иммуномодуляции может иметь большее значение для раскрытия новых аспектов патогенеза аксСпА и выявления новых мишеней для таргетной терапии.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение особенностей экспрессии Tim-3 и PD-1 субпопуляциями моноцитов у пациентов с аксСпА и анализ клинической/прогностической значимости указанных молекул.

## Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных аксСпА в возрасте от 22 до 61 года, включая 20 женщин и 40 мужчин. Основные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Включенные пациенты соответствовали Нью-Йоркским критериям, модифицированным в 1984 г. Из них 35 пациентов (58%) получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП, ингибиторы TNF $\alpha$  или ингибиторы IL-17), 25 пациентов (42%) находились на терапии первой линии (нестероидные противовоспалительные препараты, НПВС  $\pm$  базисные противовоспалительные препараты, БПВП). В исследование также были ретрутированы 40 здоровых доноров в возрасте от 21 до 58 лет (Me 36 лет, IQR 27-40). Забор крови у доноров и пациентов, а также все иммунологические исследования проводили после получения письменного информированного согласия.

Мононуклеарные клетки, выделенные в градиенте плотности фикола-верографина ( $p = 1,077$ ), инкубировали с анти-CD14 (PacificBlue, BD Biosciences, США), анти-CD16 (FITC, BD Biosciences, США) и анти-HLA-DR (APC-Cy7, BD Biosciences, США) моноклональными антителами согласно стандартной методике для определения поверхностных антигенов. В подготовленных пробах оценивали относительное содержание классических (кМо, CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>), промежуточных (пМо, CD14<sup>++</sup>CD16<sup>+</sup>) и неклассических (нМо, CD14<sup>low</sup>CD16<sup>++</sup>) моноцитов, а также моноцитарных М-МС (CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>low/-</sup>). Для анализа экспрессии Tim-3 и PD-1 использовали анти-Tim-3 (APC, BioLegend, США) и анти-PD-1 (Pe, BD Biosciences, США) моноклональные антитела.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 и GraphPadPrism 8.0 Software. Данные представлены в виде медианы (Me) и значений интерквартильного диапазона (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). Для выявления значимых различий в независимых выборках использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для парных выборок – непараметрический W-критерий. Корреляционный анализ проводили с помощью ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Критерии достоверности: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

## Результаты

Анализ субпопуляционного состава циркулирующих моноцитов показал, что в сравнении с донорами у пациентов с аксСпА относительное содержание кМо (CD14<sup>++</sup>CD16<sup>-</sup>) было повышено (94,9% vs 92% [88-95] у доноров,  $p = 0,004$ ), в то время как доля нМо (CD14<sup>low</sup>CD16<sup>++</sup>) снижена (1,3 vs 2 [1-3,6],  $p = 0,012$ ). При этом относительное количество кМо положительно коррелировало со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) ( $r_s = 0,32$ ;  $p = 0,02$ ;  $n = 58$ ) и уровнем С-реактивного белка (СРБ) ( $r_s = 0,38$ ;  $p = 0,006$ ;  $n = 58$ ), что свидетельствовало о провоспалительной активности кМо.

Как и у доноров, у больных аксСпА наиболее высокая экспрессия (%) PD-1, а также количество клеток, коэкспрессирующих PD-1 и Tim-3 (PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup>), регистрировались в пМо и нМо (рис. 1). В то же время относительное содержание PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в популяциях пМо и нМо больных аксСпА было значимо снижено. Что касается Tim-3, наиболее высокая экспрессия этого ингибиторного рецептора у больных аксСпА также выявлялась в популяциях пМо и нМо с наибольшими значениями в пМо (пМо > нМо > кМо,  $p < 0,05$ ), однако, в отличие

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

Параметр Parameter	Значение Value	
Количество, n Number, n	60	
Пол, n (%) Sex, n (%)	Мужчины Male	20 (33%)
	Женщины Female	40 (67%)
Возраст (годы), Me (IQR) Age (years), Me (IQR)	42 (37-47)	
Длительность заболевания (годы), Me (IQR) Duration of disease (years), Me (IQR)	13 (10-22)	
HLA-B27, n (%)	Есть Yes	48 (80%)
	Нет No	7 (12%)
	Нет данных No data	5 (8%)
Индексы активности, Me (IQR) Activity indices, Me (IQR)	ASDAS <sub>CO3</sub>	2,34 (1,64-3,30)
	ASDAS <sub>ESR</sub>	2,39 (1,55-3,69)
	ASDAS <sub>CRP</sub>	
	BASDAI	2,8 (1,6-5,3)
	BASFI	3,6 (1,8-5,7)
Активность, n (%) Activity of disease, n (%)	Высокая/очень высокая (ASDAS <sub>CO3</sub> > 2,1) High/very high (ASDAS <sub>ESR</sub> > 2,1)	31 (52%)
	Низкая/умеренная (ASDAS <sub>CO3</sub> < 2,1) Low/moderate (ASDAS <sub>ESR</sub> < 2,1)	29 (48%)
Вовлеченность периферических суставов, n (%) Peripheral joint involvement, n (%)	Есть Yes	49 (82%)
	Нет No	8 (13%)
	Нет данных No data	3 (5%)
Стадия акcСпА, n (%) Stage of axSpA, n (%)	Ранняя (не-Rg) Early (non-Rg)	5 (8,3%)
	Развернутая Progressive	26 (43,3%)
	Поздняя Advanced	29 (48,3%)
Терапия, n (%) Therapy, n (%)	1-я линия (НПВС ± БПВП) 1 <sup>st</sup> line (NSAIDs/sDMARDs)	25 (42%)
	2-я линия (ГИБП) 2 <sup>nd</sup> line (biologics)	35 (58%)

Примечание. n – количество пациентов, Me – медианные значения показателей, IQR – интерквартильный диапазон (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>), НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок.

Note. n, the number of patients; Me, median; IQR, interquartile range (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>); NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; sDMARDs, synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; biologics, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs/genetically engineered biological drugs; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

от PD-1, уровень экспрессии Tim-3 у больных не отличался от показателей доноров ( $p > 0,05$ ).

Учитывая мультифакториальность аксСпА, представлялось закономерным проанализировать влияние отдельных клинических факторов на уровень экспрессии ингибиторных рецепторов в различных субпопуляциях моноцитов.

Большинство пациентов в нашем исследовании (87%) являлись носителями антигена HLA-B27, поэтому изменения экспрессии PD-1, выявленные при анализе всей когорты обследованных (снижение экспрессии доли PD-1 и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в пМо и нМо), ожидаемо воспроизводились в группе HLA-B27-позитивных пациентов (табл. 2). При этом в оппозиционной группе HLA-B27-негативных пациентов экспрессия PD-1 не была изменена, но регистрировалось увеличение доли Tim-3<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ) и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток (в виде выраженного тренда) в популяции кМо.

Анализ изменения экспрессии ингибиторных рецепторов на разных стадиях патологического процесса показал (табл. 2), что ранняя (нерентенологическая) стадия характеризуется повышенной экспрессией Tim-3 в кМо при отсутствии изменений экспрессии PD-1. У пациентов с развернутой стадией ( $n = 26$ ) на фоне сохраняющейся повышенной экспрессии Tim-3 в кМо регистрируется снижение содержания PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в популяциях пМо и нМо. При этом по сравнению с ранней стадией изменения экспрессии PD-1 в нМо являются статистически значимыми, а в пМо имеют вид выраженной тенденции ( $p = 0,06$ ). Дальнейшее прогрессирование заболевания (поздняя стадия)

приводит к снижению экспрессии Tim-3 до уровня донорских значений, а также к дальнейшему снижению количества PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в популяции пМо ( $p < 0,05$  по сравнению не только с донорами, но и с пациентами в развернутой стадии). Уровень экспрессии PD-1 в нМо остается стабильно сниженным. Наряду с указанными изменениями наблюдается тенденция к снижению доли Tim-3<sup>+</sup> клеток в популяции пМо (93% vs 98%,  $p = 0,08$ ) и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в популяции кМо (11,6% vs 23%,  $p = 0,08$  по сравнению с ранней стадией аксСпА).

У большинства обследованных пациентов, наряду с поражением осевого скелета, в процесс были вовлечены и периферические суставы (периферическая форма аксСпА, 52/60) (табл. 3). В немногочисленной группе пациентов с аксиальным анксСпА (8/60) регистрировалось снижение экспрессии PD-1 в пМо и нМо ( $p < 0,05$ ), а также в кМо (на уровне тенденции). У пациентов с периферическим аксСпА эти изменения дополнялись снижением содержания PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в популяциях пМо и нМо. Пациенты этих групп значимо не различались между собой по экспрессии ингибиторных рецепторов.

Среди внеаксиальных проявлений аксСпА особую группу составляли пациенты с поражением тазобедренных суставов, поскольку коксит является фактором неблагоприятного прогноза при аксСпА. Анализ экспрессии PD-1 и Tim-3 в зависимости от наличия/отсутствия коксита показал, что у пациентов без коксита экспрессия ингибиторных рецепторов была сопоставима с донорскими показателями, за исключением повышенного содержания Tim-3<sup>+</sup> клеток в по-

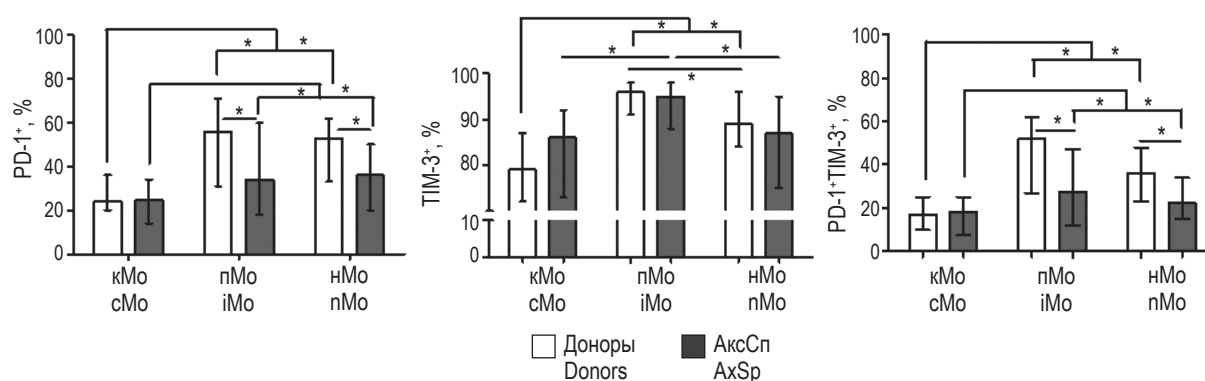


Рисунок 1. Экспрессия PD-1 и Tim-3 в субпопуляциях моноцитов у здоровых доноров и больных аксСпА

Примечание. Данные представлены в виде Me (IQR).  $p_U$  – достоверность различий по сравнению с донорами по U-критерию Манна–Уитни для несвязанных выборок. \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий показателей с кМо; # –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с пМо (критерий Вилкоксона).

Figure 1. Expression of PD-1 and Tim-3 in monocyte subsets in healthy donors and patients with axial spondyloarthritis

Note. The data are presented as Me (IQR).  $p_U$ , significance of differences compared to donors according to the Mann–Whitney U test for unrelated samples. \*,  $p < 0.05$ , significance of differences compared to classical monocytes; #,  $p < 0.05$ , significance of differences compared to intermediate monocytes (Wilcoxon test).

**ТАБЛИЦА 2. ЭКСПРЕССИЯ PD-1 И Tim-3 МОНОЦИТАМИ БОЛЬНЫХ АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ HLA-B27-СТАТУСА И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

TABLE 2. EXPRESSION OF PD-1 AND Tim-3 BY MONOCYTES OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS DEPENDING ON HLA-B27 STATUS AND STAGE OF THE DISEASE

Показатель Parameter		Группы Groups		HLA-B27-статус HLA-B27 status		Стадия аксСпА Stage of axSpA		
		Доноры Donors n = 19	Больные Patients n = 60	HLA-B27- n = 7	HLA-B27+ n = 49	Ранняя Early n = 5	Развер- нутая Progressive n = 26	Поздняя Advanced n = 25
PD-1, %	кМо	24	24,5	38,6	24 <sup>#</sup>	32	23,4	25
	сМо	20-36	14-34	26-41	14-33	26-42	16-38	13-30
	пМо	56	34,1 <sup>*</sup>	63	33 <sup>* #</sup>	63	39	25,4 <sup>*&amp;</sup>
	иМо	31-71	18-60	45-70	18-57	49-73	16-60	19-46
	нМо	53	35,9 <sup>*</sup>	49	35 <sup>* #</sup>	53	32,7 <sup>* #</sup>	32,1 <sup>* &amp;</sup>
	пМо	33-62	20-50	45-59	20-49	49-60	21-47	20-46
Tim-3, %	кМо	79	86	90 <sup>*</sup>	84	96 <sup>*</sup>	89 <sup>*</sup>	79,3 <sup># &amp;</sup>
	сМо	72-87	73-92	83-93	73-92	90-97	79-92	64-88
	пМо	96	95	97	92	98	96	93
	иМо	91-98	88-98	88-99	90-97	96-98	88-98	74-97
	нМо	89	87	77	90	76	89	87
	пМо	84-96	75-95	74-99	79-95	70-90	77-95	54-94
PD-1+Tim-3+, %	кМо	17	18,2	24,7	13,7	23	20,2	11,6
	сМо	10-25	7,4-25,0	21-27	7-23	23-32	9-25	6-23
	пМо	52	27,5 <sup>*</sup>	49	26 <sup>* #</sup>	54	34,8 <sup>* #</sup>	18,4 <sup>* &amp;</sup>
	иМо	27-62	12-47	41-51	12-45	45-61	14-48	9-32
	нМо	36	22,3 <sup>*</sup>	33	23 <sup>*</sup>	46	22,4 <sup>* #</sup>	20,3 <sup>* &amp;</sup>
	пМо	23-48	15-34	25-37	15-33	41-57	15-32	10-30

Примечание. \* – достоверность различий между пациентами и донорами, # – между HLA-B27+ и HLA-B27- пациентами, а также между пациентами с ранней и развернутой/поздней стадиями, & – между пациентами с развернутой и поздней стадиями аксСпА (U-критерий Манна–Уитни).

Note. \*, significance of differences between patients and donors; #, between HLA-B27+ and HLA-B27- patients, as well as between patients with early and progressive/advanced stages; &, between patients with progressive and advanced stages of axSpA (Mann-Whitney U test).

пуляции кМо. Напротив, у пациентов, страдающих кокситом, дополнительно к снижению доли PD-1+ и PD-1+Tim-3+ клеток в популяциях пМо и нМо регистрировалось снижение содержания Tim-3+ в нМо (табл. 3). Следует отметить, что количество Tim-3+ клеток в популяциях пМо и нМо у пациентов с наличием коксита было достоверно ниже, чем у пациентов оппозитной группы. При этом выявленные изменения не были связаны с особенностями терапии, поскольку регистрировались у пациентов, получающих как НПВС/БПВП, так и ГИБП (данные не представлены).

Анализ рекрутированных в исследование пациентов показал, что 43% из них получали первую линию терапии (НПВС/БПВП), а 57% – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; ингибиторы TNFα или ингибиторы IL-17). Пациенты этих групп были сопоставимы по полу и возрасту, наличию внеаксиальных (коксит) и внесуставных проявлений заболевания (увиты, псориаз, воспалительные заболевания кишечни-

ка), а также стадии аксСпА и HLA-B27-статусу, однако существенно различались по ряду клинико-лабораторных параметров. Так, пациенты группы «НПВС/БПВП» характеризовались, во-первых, значимо более высокой активностью заболевания: эта группа включала больных преимущественно с высокой/очень высокой активностью (23/25) с медианным значением индекса активности ASDAS<sub>CO9</sub> 3,2 (IQR2,8-4) (против 1,7 (1,3-2,0) в группе ГИБП). Во-вторых, практически у всех пациентов этой группы (у 24 из 25) в патологический процесс были вовлечены периферические суставы (периферическая форма аксСпА), и только у одного пациента была диагностирована аксиальная форма аксСпА. Иными словами, группу «НПВС/БПВП» составили HLA-B27-позитивные пациенты с высокой активностью заболевания, вовлечением периферических суставов, наличием/отсутствием коксита. Вторая группа, пациенты которой получали ГИБП, была более гетерогенной как по активности заболева-

**ТАБЛИЦА 3. ЭКСПРЕССИЯ PD-1 И Tim-3 МОНОЦИТАМИ БОЛЬНЫХ АКСИАЛЬНЫМ СПОНДИЛОАРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТИПА ТЕРАПИИ**

TABLE 3. EXPRESSION OF PD-1 AND Tim-3 BY MONOCYTES OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS DEPENDING ON THE CLINICAL MANIFESTATION AND THE TYPE OF THERAPY

Показатель Parameter		Клинические проявления аксСпА Clinical manifestation of axSpA		Периферический аксСпА Peripheral involvement		Терапия Therapy	
		Аксиаль- ный Axial involvement n = 8	Перифе- рический Peripheral involvement n = 52	Коксит- Coxitis- n = 28	Коксит+ Coxitis+ n = 24	НПВС/БПВП NSAIDs/ sDMARDs n = 25	ГИБП Biologics n = 35
PD-1, %	кМо	19	26	26	25	26,3	23,4
	сМо	17-26	14-39	16-38	11-37	13-389	14-32
	пМо	21*	36	40	34*	34*	42
	иМо	17-47	18-61	24-64	19-60	19-56	19-61
	нМо	31*	38*	44	36*	33,7*	39*
	пМо	13-44	21-50	24-53	20-50	25-48	16-49
Tim-3, %	кМо	81	86	89*	79	82	89
	сМо	75-94	73-93	80-93	65-901	69-91	74-94
	пМо	94	96	97	91#	95	95
	иМо	89-96	88-98	93-98	81-97	88-98	87-98
	нМо	89	86	90	82* #	89	88
	пМо	86-95	74-95	76-96	68-90	72-96	74-95
PD-1+Tim-3+, %	кМо	18,4	18,1	21	12	19,9	18,6
	сМо	11-27	7-25	9-25	8-27	7-27	9-24
	пМо	40,4	23,6*	35	19*	20,2*	37,6
	иМо	14-44	12-50	13-50	12-39	13-48	16-46
	нМо	28,9	22,2*	28	22*	25,3*	23,5*
	пМо	12-40	15-34	15-37	10-28	15-39	12-33

Примечание. \* – достоверность различий с донорами, # – с пациентами оппозитной группы (U-критерий Манна-Уитни). НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, БПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.

Note. \*, significance of differences with donors; #, with patients of the opposite group (Mann-Whitney U test). NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; sDMARDs, synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; biologics, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs/genetically engineered biological drugs.

ния (27 пациентов с низкой активностью и 8 – с высокой), так и по форме аксСпА (7 пациентов с аксиальной формой и 28 – с периферической).

Как и в целом по исследуемой когорте, у пациентов в группе «НПВС/БПВП» снижение относительного содержания PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток регистрировалось в популяциях пМо и нМо (табл. 3), в то время как у больных в группе «ГИБП» статистически значимое снижение количества PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток выявлялось только в популяции нМо (в пМо – в виде выраженной тенденции, p = 0,08). Поскольку снижение доли PD-1<sup>+</sup> и PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в популяции нМо наблюдается в обеих группах, можно предположить, что изменение экспрессии PD-1 в этой популяции моноцитов не зависит от проводимой терапии/активности заболевания. Напротив, снижение экспрессии PD-1 в пМо наиболее выражено у пациентов в группе «НПВС/БПВП»,

что указывает на сопряженность выявленных изменений с высокой активностью заболевания.

Анализ корреляционных связей показал, что в группе «НПВС/БПВП» относительное содержание PD-1 в пМо и нМо прямо коррелировало с показателями активности заболевания – ASDAS<sub>CRP</sub> (r<sub>s</sub> = 0,41, p = 0,042 и r<sub>s</sub> = 0,42, p = 0,037 соответственно) и параметрами системного воспаления – СРБ (r<sub>s</sub> = 0,47, p = 0,02 и r<sub>s</sub> = 0,41, p = 0,04 соответственно). В группе «ГИБП» значимых взаимосвязей экспрессии PD-1 и показателями активности/воспаления выявлено не было.

Обращает на себя внимание тот факт, что вне зависимости от проводимой терапии относительное количество PD-1<sup>+</sup> клеток прямо коррелировало с экспрессией MerTK (молекулой, опосредующей противовоспалительную активность моноцитов/макрофагов) в субпопуляциях кМо (r<sub>s</sub> = 0,45; p = 0,02; n = 45), пМо (r<sub>s</sub> = 0,64;



$p = 0,00004$ ;  $n = 45$ ) и нМо ( $r_s = 0,59$ ;  $p = 0,00002$ ;  $n = 44$ ).

## Обсуждение

Согласно современным представлениям, клетки моноцитарно-макрофагального ряда играют важную роль в координировании воспалительного процесса при аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях, в том числе аксСпА [5, 12, 31]. Как и при других заболеваниях, в частности при ревматоидном артрите, у больных аксСпА наблюдается дисбаланс трех субпопуляций моноцитов [19]. Однако если у больных РА отмечается увеличение содержания пМо [31], при аксСпА регистрируется увеличение содержания кМо [26]. Показано, что моноциты пациентов с аксСпА секретируют большее количество провоспалительных цитокинов, а протеомный анализ выявил более высокую активацию путей JAK/STAT и TLR [8, 30], что подтверждается более высоким уровнем экспрессии TLR4 в моноцитах пациентов с аксСпА по сравнению со здоровыми донорами [9]. Полученные нами данные согласуются с процитированными исследованиями. Действительно, увеличение доли кМо у больных аксСпА и положительная корреляция содержания кМо с СОЭ и СРБ может указывать на провоспалительную активность этой популяции, а снижение содержания нМо может ассоциироваться со снижением супрессорной активности моноцитов при аксСпА.

Регулирование воспаления при аутоиммунных заболеваниях, таких как аксСпА, критически важно для купирования симптомов заболевания. Однако исследований, посвященных изучению иммуносупрессорных механизмов, особенно касающихся иммуносупрессорного/противовоспалительного потенциала клеток моноцитарно-макрофагального ряда и причин их неадекватного функционирования при аксСпА, крайне недостаточно. Так, несколько исследований посвящено изучению роли аденозинэргического пути, роль которого особенно важна в регулировании противовоспалительных эффектов иммунной системы, а нарушение которого вносит заметный вклад в развитие некоторых аутоиммунных заболеваний, в том числе аксСпА. Однако оказалось, что наряду со способностью аденозина ингибировать секрецию TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и матриксных металлопротеиназ, аденозинэргический путь значительно стимулирует Th17-ответ, который является доминирующим механизмом патогенеза аксСпА [1].

В недавнем исследовании по изучению профилей микроРНК было показано, что различные субпопуляции моноцитов при аксСпА несут специфичные для заболевания сигнатуры

микроРНК, которые могут иметь значение для диагностики заболевания [24]. В частности, экспрессия miR-487b, ингибитора воспалительных процессов, повышена в нМо пациентов с внесуставными проявлениями аксСпА, что может объяснить отрицательную корреляцию уровней miR-487b и параметров заболевания, связанных с воспалением. Однако обнаружение и количественная оценка микроРНК остаются сложной задачей, поскольку не существует общепринятых методических стандартов и эталонных референсных значений.

В этом аспекте наши данные о снижении экспрессии PD-1, а также доли PD-1<sup>+</sup>Tim-3<sup>+</sup> клеток в субпопуляциях пМо и нМо, наиболее характерное для пациентов-носителей антигена HLA-B27, пациентов с продвинутыми стадиями заболевания, периферической формой аксСпА, в том числе с поражением тазобедренных суставов, а также данные о сопряженности количества PD-1<sup>+</sup> клеток во всех субпопуляциях моноцитов с экспрессией MerTK, являются, несомненно, новыми, указывают на нарушение регуляции экспрессии ингибиторных чек-пойнт-рецепторов в условиях воспаления и могут свидетельствовать о сниженном противовоспалительном потенциале моноцитов.

Особого внимания заслуживают, на наш взгляд, прямые корреляционные взаимосвязи экспрессии PD-1 в пМо и нМо с ASDAS<sub>СРБ</sub> и СРБ в группе «НПВС/БПВП», что свидетельствует о сопряженности количества PD-1-экспрессирующих пМо и нМо с показателями активности заболевания и системного воспаления у пациентов на первой линии терапии и позволяет рассматривать PD-1 в качестве биомаркера течения патологического процесса и ответа на терапию при аксСпА.

В то же время обнаруженные нами у пациентов группы «ГИБП» обратные корреляционные связи между экспрессией MerTK в пМо и нМо и СРБ позволяют предположить участие MerTK-опосредованных иммуносупрессивных механизмов в снижении активности аксСпА и подавлении воспаления у пациентов, получающих генно-инженерные биологические препараты.

Неясно значение повышенной экспрессии Tim-3 в кМо у HLA-B27-негативных пациентов; пациентов на ранней стадии заболевания (с последующим снижением этого показателя до донорских значений при прогрессировании заболевания); пациентов без поражения тазобедренных суставов. Учитывая повышенную IL-10-продуцирующую активность Tim-3<sup>+</sup> моноцитов (например, у пациентов с остеосаркомой), можно предположить участие этой субпопуляции в подавлении воспаления на ранних стадиях

аксСпА [17]. Позитивная роль Tim-3 продемонстрирована также в работе L. Tang и соавт. в модели экспериментального энцефаломиелита. Авторы показали способность Tim-3 ингибировать экспрессию МНСII с последующим снижением антигенпрезентирующей функции макрофагов и способности стимулировать CD4<sup>+</sup>Т-клетки, что приводило к увеличению противовоспалительных Treg, снижению провоспалительных Th1 и Th17 CD4<sup>+</sup>Т-клеток и улучшению клинического исхода [28]. Нельзя исключить, что повышение экспрессии Tim-3 на миелоидных клетках при аксСпА является общей закономерностью, отражающей системное воспаление. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о повышенной экспрессии Tim-3 на еще одном типе клеток миелоидного ряда – нейтрофилах – у пациентов с аксСпА, и корреляции уровня экспрессии Tim-3 с СОЭ и СРБ [16]. Возможно,

повышенная экспрессия Tim-3 на миелоидных клетках представляет механизм отрицательной обратной связи, предотвращающий потенциальное повреждение тканей, вызванное чрезмерным иммунным ответом.

## Заключение

Таким образом, полученные нами данные в совокупности указывают на нарушение регуляции экспрессии ингибиторных ингибиторных рецепторов в условиях воспаления и могут свидетельствовать о сниженном противовоспалительном потенциале моноцитов при аксСпА.

## Благодарности

Авторы выражают признательность всем пациентам, принявшим участие в данном исследовании.

## Список литературы / References

1. Akhtari M., Vojdanian M., Javinani A., Ashraf-Ganjouei A., Jamshidi A., Mahmoudi M. Activation of adenosine A2A receptor induced interleukin-23 mRNA expression in macrophages of ankylosing spondylitis patients. *Cytokine*, 2020, Vol. 128, 154997. doi: 10.1016/j.cyto.2020.154997
2. Benjamin M., McGonagle D. Basic concepts of enthesitis biology and immunology. *J. Rheumatol. Suppl.*, 2009, Vol. 83, pp. 12-13.
3. Bollow M., Fischer T., Reisschauer H., Backhaus M., Sieper J., Hamm B., Braun J. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis – cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, Vol. 59, no. 2, pp. 135-140.
4. Brom V.C., Burger C., Wirtz D.C., Schildberg F.A. The Role of immune checkpoint molecules on macrophages in cancer, infection, and autoimmune pathologies. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 837645. doi: 10.3389/fimmu.2022.837645.
5. Chavanisakun C., Keawvichit R., Benjakul N. M1 and M2 Macrophage polarization correlates with activity and chronicity indices in lupus nephritis. *Life*, 2025, Vol. 15, no. 1, 55. doi: 10.3390/life15010055.
6. Coates L.C., Marzo-Ortega H., Bennett A.N., Emery P. Anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: insights for the clinician. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 2010, Vol. 2, no. 1, pp. 37-43.
7. Colbert R.A., Tran T.M., Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol. Immunol.*, 2014, Vol. 57, no. 1, pp. 44-51.
8. Conrad K., Wu P., Sieper J., Syrbe U. In vivo pre-activation of monocytes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2015, Vol. 17, no. 1, 179. doi: 10.1186/s13075-015-0694-2.
9. De Rycke L., Vandooren B., Kruithof E., de Keyser F., Veys E.M., Baeten D. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Blockade Treatment Down-Modulates the Increased Systemic and Local Expression of Toll-like Receptor 2 and Toll-like Receptor 4 in Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.*, 2005, Vol. 52, pp. 2146-2158.
10. Fadini G.P., Cappellari R., Mazzucato M., Agostini C., Vigili de Kreutzenberg S., Avogaro A. Monocyte-macrophage polarization balance in pre-diabetic individuals. *Acta Diabetol.*, 2013, Vol. 50, no. 6, pp. 977-982.
11. Fukui S., Iwamoto N., Takatani A., Igawa T., Shimizu T., Umeda M., Nishino A., Horai Y., Hirai Y., Koga T., Kawashiri S.Y., Tamai M., Ichinose K., Nakamura H., Origuchi T., Masuyama R., Kosai K., Yanagihara K., Kawakami A. M1 and M2 monocytes in rheumatoid arthritis: a contribution of imbalance of M1/M2 monocytes to osteoclastogenesis. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 8, 1958. doi:10.3389/fimmu.2017.01958.
12. Funes S.C., Rios M., Escolar-Vera J., Kalergis A.M. Implications of macrophage polarization in autoimmunity. *Immunology*, 2018, Vol. 154, pp. 186-195.
13. Gu J., Märker-Hermann E., Baeten D., Tsai W.C., Gladman D., Xiong M., Deister H., Kuipers J.G., Huang F., Song Y.W., Maksymowych W., Kalsi J., Bannai M., Seta N., Rihl M., Crofford L.J., Veys E., De Keyser F., Yu D.T. A 588-gene microarray analysis of the peripheral blood mononuclear cells of spondyloarthropathy patients. *Rheumatology*, 2002, Vol. 41, no. 7, pp. 759-766.
14. Gulino G.R., Van Mechelen M., Lories R. Cellular and molecular diversity in spondyloarthritis. *Semin. Immunol.*, 2021, Vol. 58, 101521. doi: 10.1016/j.smim.2021.101521.
15. Hirose S., Lin Q., Ohtsuji M., Nishimura H., Verbeek J.S. Monocyte subsets involved in the development of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Int. Immunol.*, 2019, Vol. 31, no. 11, pp. 687-696.

16. Huang X., He Y., Yi G., Zheng S., Deng W., Chen S., Zhu R., Wang Y., Chen J., Zheng C., Huang Z., Li T. Expression of Tim-3 on neutrophils as a novel indicator to assess disease activity and severity in ankylosing spondylitis. *Front. Med.*, 2025, Vol. 12, 1530077. doi: 10.3389/fmed.2025.1530077.
17. Li X., Chen Y., Liu X., Zhang J., He X., Teng G., Yu D. Tim3/Gal9 interactions between T cells and monocytes result in an immunosuppressive feedback loop that inhibits Th1 responses in osteosarcoma patients. *Int. Immunopharmacol.*, 2017, Vol. 44, pp. 153-159.
18. Ma W.T., Gao F., Gu K., Chen D.K. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140.
19. Martinez-Ramos S., Rafael-Vidal C., Pego-Reigosa J.M., Garcia S. Monocytes and macrophages in spondyloarthritis: functional roles and effect of current therapies. *Cells*, 2022, Vol. 11, 515. doi: 10.3390/cells11030515.
20. Mathieu A., Paladini F., Vacca A., Cauli A., Fiorillo M.T., Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: a unifying hypothesis. *Autoimmun. Rev.*, 2009, Vol. 8, no. 5, pp. 420-425.
21. McGarry T., Hanlon M.M., Marzaioli V., Cunningham C.C., Krishna V., Murray K., Hurson C., Gallagher P., Nagpal S., Veale D.J., Fearon U. Rheumatoid arthritis CD14<sup>+</sup> monocytes display metabolic and inflammatory dysfunction, a phenotype that precedes clinical manifestation of disease. *Clin. Transl. Immunology*, 2021, Vol. 10, no. 1, e1237. doi: 10.1002/cti2.1237.
22. Ranganathan V., Gracey E., Brown M.A., Inman R.D., Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis – recent advances and future directions. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2017, Vol. 13, no. 6, pp. 359-367.
23. Raptopoulou A.P., Bertias G., Makrygiannakis D., Verginis P., Kritikos I., Tzardi M., Klareskog L., Catrina A.I., Sidiropoulos P., Boumpas D.T. The programmed death 1/programmed death ligand 1 inhibitory pathway is up-regulated in rheumatoid synovium and regulates peripheral T cell responses in human and murine arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 62, no. 7, pp. 1870-1880.
24. Stec M., Czepiel M., Lenart M., Piestrzyńska-Kajtoch A., Plewka J., Bieniek A., Węglarczyk K., Szatanek R., Rutkowska-Zapała M., Guła Z., Kluczevska A., Baran J., Korkosz M., Siedlar M. Monocyte subpopulations display disease-specific miRNA signatures depending on the subform of Spondyloarthropathy. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1124894. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124894.
25. Strauss L., Mahmoud M.A.A., Weaver J.D., Tijaro-Ovalle N.M., Christofides A., Wang Q., Pal R., Yuan M., Asara J., Patsoukis N., Boussiotis V.A. Targeted deletion of PD-1 in myeloid cells induces antitumor immunity. *Sci. Immunol.*, 2020, Vol. 5, no. 43, eaay1863. doi: 10.1126/sciimmunol.aay1863.
26. Surdacki A., Sulicka J., Korkosz M., Mikolajczyk T., Telesinska-Jasiówka D., Klimek E., Kierzkowska I., Guzik T., Grodzicki T.K. Blood monocyte heterogeneity and markers of endothelial activation in ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 2014, Vol. 41, pp. 481-489.
27. Tam L.S., Gu J., Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010, Vol. 6, no. 7, pp. 399-405.
28. Tang L., Li G., Zheng Y., Hou C., Gao Y., Hao Y., Gao Z., Mo R., Li Y., Shen B., Wang R., Wang Z., Han G. Tim-3 relieves experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing MHC-II. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 12, 770402. doi: 10.3389/fimmu.2021.770402.
29. Wood M.K., Daoud A., Talor M.V., Kalinoski H.M., Hughes D.M., Jaime C.M., Hooper J.E., Won T., Čiháková D. Programmed death ligand 1-expressing macrophages and their protective role in the joint during arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 2024, Vol. 76, no. 4, pp. 553-565.
30. Wright C., Edelmann M., di Gleria K., Kollnberger S., Kramer H., McGowan S., McHugh K., Taylor S., Kessler B., Bowness P. Ankylosing spondylitis monocytes show upregulation of proteins involved in inflammation and the ubiquitin proteasome pathway. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, Vol. 68, pp. 1626-1632.
31. Yang J., Zhang L., Yu C., Yang X.-F., Wang H. Monocyte and Macrophage Differentiation: Circulation Inflammatory Monocyte as Biomarker for Inflammatory Diseases. *Biomark. Res.*, 2014, Vol. 2, 1. doi: 10.1186/2050-7771-2-1.

**Авторы:**

**Шевела Е.Я.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммуноterapiи ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Сахно Л.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммуноterapiи ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Тихонова М.А.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной иммуноterapiи ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Shevela E. Ya.**, PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Sakhno L. V.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Tikhonova M.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Тыринова Т.В.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Моренкова А.Ю.** — лаборант-исследователь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Чумасова О.А.** — к.м.н., врач-ревматолог высшей категории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ильина Н.А.** — врач-ревматолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Шкаруба Н.С.** — к.м.н., врач-ревматолог ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Курочкина Ю.Д.** — к.м.н., врач-ревматолог Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

**Федорова А.В.** — врач-ревматолог Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

**Омельченко В.О.** — к.м.н., врач-ревматолог Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

**Летягина Е.А.** — к.м.н., заведующая ревматологическим отделением, врач-ревматолог Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

**Королев М.А.** — д.м.н., руководитель Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Новосибирск, Россия

**Сизиков А.Э.** — к.м.н., заведующий отделением ревматологии, врач-ревматолог высшей категории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Черных Е.Р.** — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Tyrinova T.V.**, PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Morenkova A.Yu.**, Laboratory Research Assistant, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Chumasova O.A.**, PhD (Medicine), Rheumatologist, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Iilina N.A.**, Rheumatologist, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Shkaruba N.S.**, PhD (Medicine), Rheumatologist, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Kurochkina Yu.D.**, PhD (Medicine), Rheumatologist, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Fedorova A.V.**, Rheumatologist, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Omelchenko V.O.**, PhD (Medicine), Rheumatologist, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Letyagina E.A.**, PhD (Medicine), Head, Rheumatology Department, Rheumatologist, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Korolev M.A.**, PhD, MD (Medicine), Head, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

**Sizikov A.E.**, PhD (Medicine), Head, Rheumatology Department, Rheumatologist, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Chernykh E.R.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation