© Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Котов С.В., 2025

Прогнозирование эффективности лечения пациентов с рассеянным склерозом, получающих анти-В-клеточную терапию

Ю.А. Белова, Ю.Ю. Чуксина, С.В. Котов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Аннотация

Введение. *При назначении анти-В-клеточной терапии больным рассеянным склерозом (РС) оценить ответ на терапию можно по уровню прогностических маркеров.*

Цель: *исследование особенностей популяций лимфоцитов и моноцитов периферической крови (ПК) у пациентов с агрессивным РС в первые 6 мес проведения анти-В-клеточной терапии.*

Материалы и методы. *29 пациентам с агрессивным РС было назначено гуманизированное анти-CD20 моноклональное антитело (анти-CD20-МАТ). Параметры клеточного иммунитета оценивали методом 6-цветной проточной цитометрии с использованием панели МАТ к дифференцировочным антигенам лимфоцитов ПК. В качестве референсных значений использованы аналогичные показатели 10 практически здоровых лиц.*

Результаты. *Проведение 1-го курса анти-CD20-МАТ продемонстрировало низкую степень восстановления количественных параметров популяции В-лимфоцитов ПК у 85% пациентов через 6 мес. Было отмечено выраженное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, Т-хелперной субпопуляции, NK-лимфоцитов, содержания NKT-субпопуляции и низкий уровень активированных Т-лимфоцитов, существенное снижение содержания В-клеток-памяти (CD27+), а также В-клеток, экспрессирующих костимулирующие и активационные молекулы ($CD40^+$, $CD38^+$, $CD25^+$ соответственно). Обнаружено значительное снижение параметра средней интенсивности флюоресценции HLA-DR на моноцитах ПК по сравнению с нормальными значениями и пациентами, получавшими другие препараты, изменяющие течение РС. Возможно, анти-CD20-МАТ опосредованно подавляет их антигенпрезентирующую способность. Иммунологическими дополнительными критериями прогнозирования обострения РС и активности по МРТ в первый год анти-В-клеточной терапии могут служить изменения по сравнению с исходными следующих параметров: повышение содержания $CD3^+$-, $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-, $CD25^+CD3^+$-, $CD95^+CD3^+$-лимфоцитов; выраженная экспрессия костимулирующей молекулы CD40 и маркеров активации В-лимфоцитов CD38, CD25 при снижении экспрессии CD95.*

Заключение. *Дальнейшее изучение динамики изменений показателей клеточного иммунитета под действием анти-CD20-МАТ даст возможность ранней коррекции терапии РС, направленной на стабилизацию состояния пациента.*

Ключевые слова: *рассеянный склероз; Т-лимфоциты; В-лимфоциты; биомаркеры*

Этическое утверждение. Исследование одобрено независимым этическим комитетом при МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 13.06.2019).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 10. МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. E-mail: juliannabelova@mail.ru. Белова Ю.А.

Для цитирования: Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Котов С.В. Прогнозирование эффективности лечения пациентов с рассеянным склерозом, получающих анти-В-клеточную терапию. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2025;19(3):27–36.
DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1398
EDN: https://elibrary.ru/ZWUGUS

Поступила 27.06.2025 / Принята в печать 26.08.2025 / Опубликована 30.09.2025

Predicting the Efficacy of Anti-B-Cell Therapy in Patients with Multiple Sclerosis

Yuliana A. Belova, Yulia Yu. Chuksina, Sergey V. Kotov

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. *Prognostic markers can be used to evaluate a response to anti-B-cell therapy in patients with multiple sclerosis (MS).*

Aim. *The study aimed to evaluate the characteristics of peripheral blood (PB) lymphocytes and monocytes in patients with aggressive MS during the first 6 months of anti-B-cell therapy.*

Materials and methods. *Twenty-nine patients with aggressive MS were treated with a humanized anti-CD20 monoclonal antibody (anti-CD20 mAb). A panel of MAbs to differentiation antigens of PB lymphocytes was used to assess the parameters of cellular immunity using six-color flow cytometry. The reference values were based on the similar parameters of ten apparently healthy volunteers.*

Results. *At month 6, the initial course of anti-CD20 therapy resulted in low recovery of the PB sub-populations of B cells in 85% of patients. Significant decreases were reported in the absolute counts of T cells, T helper cells, Natural Killer (NK) cells, and relative percentage of natural killer T (NKT) cells. The study also showed low levels of activated T cells and significantly decreased percentage of memory B cells ($CD27^+$) and B cells expressing costimulatory and activation molecules ($CD40^+$, $CD38^+$, and $CD25^+$, respectively). A significant decrease in the mean fluorescence intensity of HLA-DR was observed on PB monocytes compared to normal values and those in patients receiving other disease-modifying therapies. Anti-CD20 therapy may indirectly suppress their antigen-presenting ability. Other immunological criteria for prediction of MS progression and magnetic resonance imaging activity during the first year of anti-B-cell therapy may include the following changes from baseline: increased percentages of $CD3^+$, $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $CD25^+CD3^+$, and $CD95^+CD3^+$ cells; significant expression of the CD40 molecule and B-cell activation markers CD38 and CD25, and decreased expression of CD95.*

Conclusion. *Further research on changes in cellular immunity parameters during anti-CD20 therapy could allow for early adjustment of MS treatment to stabilize the patient's condition.*

Keywords: *multiple sclerosis; T lymphocytes; B lymphocytes; biomarkers*

Ethics approval. The study was approved by the Local Ethics Committee at M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute (Protocol No. 8 dated June 13, 2019).

Source of funding. The study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: Bld. 10, 61/2, Shchepkina str., Moscow, Russia, 129110. M.F. Vladimirsky Moscow Region Research Clinical Institute. E-mail: juliannabelova@mail.ru. Yuliana A. Belova.

For citation: Belova Yu.A., Chuksina Yu.Yu., Kotov S.V. Predicting the efficacy of anti-B-cell therapy in patients with multiple sclerosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2025;19(3):27–36.
DOI: https://doi.org/10.17816/ACEN.1398
EDN: https://elibrary.ru/ZWUGUS

Received 27.06.2025 / Accepted 26.08.2025 / Published 30.09.2025

Введение

Существует представление о рассеянном склерозе (РС) как о гетерогенном, многофакторном иммунно-опосредованном заболевании, в патогенезе которого ключевую роль играют не только Т-клетки, но и В-лимфоциты. В-клетки иммунной системы, которые представляют антигены Т-лимфоцитам и вырабатывают цитокины, играющие роль медиаторов воспаления [1, 2], продуцируют аутоиммунные антитела к компонентам миелина, что влияет на процессы демиелинизации и повреждение аксонов, иными словами, они обеспечивают гуморальный иммунный ответ на всех стадиях РС [3].

Методы лечения РС, основанные на понимании его патогенеза, включают в себя снижение активности Th1/Th17-клеток, активацию Т-регуляторных клеток, подавление миграции лимфоцитов в нервную систему и воздействие на В-клетки. Пока нет полного понимания механизмов аутоиммунного воспаления, включая роль В-регуляторных клеток и их функции [4, 5].

Внимание исследователей направлено на разработку подходов к лечению РС на основе анти-В-клеточной терапии, в частности, с использованием моноклональных антител (МАТ) к CD20. Этот белок экспрессируется на пре-В-клетках, зрелых В-клетках и клетках памяти, но не на ранних В-клеточных предшественниках или плазматических клетках. МАТ к CD20 уменьшают количество В-клеток через антителозависимые механизмы, такие как фагоцитоз, клеточная цитотоксичность и апоптоз, что приводит к снижению иммунопатологического воспаления при РС. При

этом сохраняются способность к восстановлению В-клеток, гуморальный и врождённый иммунитет, а общее количество Т-клеток практически не изменяется [6–9].

Экспериментальные и клинические исследования направлены на изучение механизмов истощения и восстановления анти-CD20-терапией богатых В-клетками иммунологических компартментов, таких как костный мозг, периферическая кровь (ПК), селезёнка и лимфатические узлы, а также функционального состояния В-клеток после их временной элиминации [10, 11]. Самая высокая эффективность истощения В-клеток была достигнута в крови, где они практически отсутствовали после лечения анти-CD20-МАТ, самое слабое снижение $CD19^+$-В-клеток наблюдалось в костном мозге. После прекращения лечения $CD20^+$-В-клетки одновременно заселялись в костный мозг и селезёнку, прежде чем вновь появлялись в крови [10].

Одним из важнейших вопросов, связанных с назначением анти-В-клеточной терапии, является необходимость определения критериев персонализированного подхода при назначении таких препаратов, а именно выявление прогностических маркеров оптимального ответа на терапию, дозировки и частоты введения лекарственного средства, так как из-за резкого снижения популяции $CD19^+$-В-клеток введение препарата каждые 6 мес может оказаться слишком частым для некоторых пациентов. С этой точки зрения таким прогностическим маркером считали содержание В-клеток иммунологической памяти ($CD19^+CD27^+$) [12–14].

Для реальной клинической практики нам представляется особенно актуальным исследование влияния анти-CD20-МАТ на более широкий спектр параметров клеточного врождённого и адаптивного иммунитета у пациентов с РС именно в ПК с целью оценки системного действия препарата.

Цель работы – исследование особенностей субпопуляционного состава и функциональной активности лимфоцитов и моноцитов ПК у пациентов с агрессивным РС в первые 6 мес проведения анти-В-клеточной терапии.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование:
- подписанное пациентом информированное согласие;
- агрессивное течение РС;
- терапия анти-CD20-МАТ не менее 24 мес;
- наличие результатов исследования клеточного иммунитета до начала терапии и через 6 мес после первого введения препарата.

Критерии невключения:
- отсутствие информированного согласия;
- наличие противопоказаний к назначению терапии анти-CD20-МАТ;
- отсутствие возможностей динамического наблюдения за пациентом.

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование проводили в соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, Международного совета по гармонизации и местного законодательства. Все участники исследования предоставили письменное согласие после подробного обсуждения протокола. Исследование одобрено независимым этическим комитетом при МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 13.06.2019).

Пациентов с РС (n = 29) обследовали в соответствии с клиническими рекомендациями[1] для выявления противопоказаний к назначению анти-В-клеточной терапии рекомбинантным гуманизированным МАТ, селективно воздействующим на В-клетки, экспрессирующие CD20 (анти-CD20-МАТ). Первое введение анти-CD20-МАТ осуществляли в виде двукратной инфузии внутривенно через специальную систему по 300 мг препарата с перерывом 2 нед, последующие однократные инфузии препарата в дозе 600 мг – 1 раз в 6 мес. Показатели клеточного иммунитета в периферической крови (ПК) исследовали перед 1-м курсом анти-CD20-МАТ и на фоне последующих курсов в сроки 6, 12, 18 и 24 мес после 1-го курса лечения с оценкой динамики функционального состояния и нейровизуализации.

Параметры клеточного иммунитета у пациентов с РС оценивали методом 6-цветной проточной цитометрии с использованием панели МАТ («Becton Dickinson») к дифференцировочным антигенам лимфоцитов и моноцитов ПК.

Проанализировали содержание и абсолютное количество Т-лимфоцитов ($CD3^+$), В-лимфоцитов ($CD19^+CD20^+$), естественных клеток-киллеров (NK) – $CD3^-CD16^+CD56^+$, Т-хелперной ($CD3^+CD4^+$), Т-цитотоксической ($CD3^+CD8^+$) и NKT-субпопуляций ($CD3^+CD16^+CD56^+$), содержание активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+CD25^+$, $CD3^+$HLA-DR^+, $CD3^+CD95^+$) в пределах популяции $CD45^+$-лимфоцитов. Экспрессию HLA-DR на моноцитах ПК оценивали по количеству $CD14^+$HLA-DR^+-клеток, интенсивность экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК – по параметру средней интенсивности флюоресценции (Mean Fluoroescence Intensity, MFI), который отражает плотность распределения молекулы HLA-DR на мембране моноцитов и свидетельствует об их антигенпрезентирующей функции.

Одной из задач исследования являлось изучение иммунофенотипических особенностей и сроков восстановления В-лимфоцитов ПК после лечения препаратом анти-CD20-МАТ. Предполагалось, что не у всех пациентов РС через 6 мес после применения 1-го курса анти-CD20-МАТ можно детектировать В-лимфоциты при цитометрическом анализе всей лимфоцитарной популяции – в гейте $CD45^+$ против канала бокового светорассеивания, когда в анализ включается максимум 50 000 событий. Действительно, у большинства пациентов (в 85% случаев) $CD19^+$-клетки отсутствовали. В связи с этим мы применили метод концентрации клеточных элементов, позволяющий набрать большое количество В-лимфоцитов, образующих

[1]Рассеянный склероз. Клинические рекомендации, 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec (дата обращения: 01.08.2025).

полноценный кластер. Для этого образцы ПК предварительно разливали на несколько порций по 500–1000 мкл, лизировали эритроциты раствором PharmLyse («Becton Dickinson»), после двукратной отмывки раствором фосфатно-солевого буфера концентрировали осадок в одной пробирке. Далее образцы ПК после инкубации с МАТ к антигенам дифференцировки лимфоцитов определённой специфичности (CD), конъюгированными с флюоресцентными красителями, подвергали цитометрическому анализу. Детекцию В-лимфоцитов проводили по экспрессии $CD19^+$ против канала бокового светорассеивания, в анализ включали не менее 500 000 событий.

Таким образом, в пределах гейта $CD19^+$-лимфоцитов определяли субпопуляционный состав В-лимфоцитов: В1-клетки ($CD5^+$), В-клетки памяти ($CD27^+$), экспрессию костимулирующих и активационных антигенов (CD40, CD25, CD38, CD95).

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения SPSS Statistics v. 23 («IBM Corp.»). Для оценки нормального распределения переменных использовали критерий Колмогорова–Смирнова, для определения различий между группами – t-критерий Стьюдента для непарных выборок с дополнительным определением критерия Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента для одной выборки с проведением однофакторного дисперсного анализа, t-критерий Стьюдента для связанных выборок с определением критерия Вилкоксона (при $p < 0,05$ различия достоверны). Для определения силы зависимости одной переменной от другой проводили регрессионный анализ с включением доверительного интервала Дарбина–Уотсона, частичных и частных корреляций (при $p < 0,05$ влияние значимое). Для определения различий между номинальными переменными в несвязанных выборках с выделением наиболее значимого фактора отличия использовали дискриминантный анализ с определением лямбды Уилкса с включением однофакторного дисперсионного анализа, F-критерия равенства дисперсий Фишера и пошаговой регрессией. Количественные данные по оценке экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q_1; Q_3]), для сравнения использовали тест Краскела–Уоллиса. Различия между выборками, в которых зарегистрирован исследуемый признак с вероятностью ошибки первого рода менее 5% ($p < 0,05$), определяли как значимые, в случае множественных попарных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Результаты

Коррекцию терапии РС с назначением анти-CD20-МАТ проводили 29 пациентам обследованной группы: 22 (75,9%) женщинам и 7 (24,1%) мужчинам; средний возраст 36,9 ± 7,7 года, длительность РС 15,7 (95% ДИ 6,42–24,91) года, среднее значение EDSS 3,2 ± 1,5 балла. С момента постановки диагноза РС пациенты использовали в среднем 3,7 (95% ДИ 2,83–4,59) варианта терапии препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС).

На момент включения в исследование из 29 пациентов с агрессивным РС 6 (23,6%) получали интерферон-β; 19 (65,2%) – натализумаб, 1 (3,4%) – терифлуномид, 1 (3,4%) – глатирамера ацетат, у 2 (6,9%) наивных пациентов терапия РС началась с анти-CD20-МАТ.

Из 19 пациентов, у которых последним препаратом до коррекции лечения был натализумаб, у 14 смена терапии обусловлена высоким индексом титра антител к вирусу Джона Каннингема, длительностью лечения более 24 мес и высоким риском развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии; у 4 – зарегистрировано утяжеление течения РС – переход во вторично-прогрессирующий РС. «Отмывочный интервал» при переводе с натализумаба на анти-CD20-МАТ составил 7,4 (95% ДИ 4,14–10,71) мес. У 20 (71,3%) пациентов на момент включения в исследуемую группу отмечалось обострение РС за предшествующие 12 мес, в том числе у пациентов в отмывочный период после прекращения лечения натализумабом.

Общее количество лимфоцитов ПК пациентов до введения анти-CD20-МАТ было существенно выше ($p = 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев (табл. 1), что, вероятно, объясняется предшествующим приёмом натализумаба, который может сопровождаться повышением количества лимфоцитов в ПК [15].

В обследованной нами группе пациентов отмечено значительное увеличение относительного, но не абсолютного количества Т-хелперных лимфоцитов, снижение относительного числа Т-цитотоксической и NKT-субпопуляций, а также снижение абсолютного числа NK-лимфоцитов ПК по сравнению с нормальными значениями. Уровень Т- и В-лимфоцитов по маркерам CD19, CD20, а также их антигенпрезентирующий потенциал (субпопуляция $CD19^+$HLA-DR^+) не отличались от нормальных показателей. С другой стороны, у пациентов до коррекции терапии анти-CD20-МАТ наблюдалось значимое снижение уровня активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+$HLA-DR^+).

Через 6 мес после 1-го курса анти-CD20-МАТ у пациентов выявлено значительное снижение общего количества лимфоцитов ПК по сравнению с исходными значениями и группой контроля (табл. 1), но это снижение не достигало значений, определяемых по Общей шкале токсичности[2]. По относительным параметрам у пациентов наблюдалось значительное повышение уровня Т-популяции и Т-хелперной субпопуляции лимфоцитов ПК, но оно связано с компенсаторными механизмами в связи с деплецией В-лимфоцитов, содержание которых не было восстановлено до нормальных значений к моменту исследования. Абсолютные значения данных показателей были значительно снижены даже по сравнению с группой контроля. Уровень Т-цитотоксической субпопуляции как в относительном, так и в абсолютном выражении существенно не отличался от такового у здоровых добровольцев. Отмечено также выраженное снижение абсолютного количества NK-клеток, содержания NKT-субпопуляции и низкий уровень активированных Т-лимфоцитов. Считается, что NK-клетки играют двойную роль при РС:

[2]Рассеянный склероз. Клинические рекомендации, 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin-rec

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета у больных РС ($M \pm SD$)

Показатель		До начала В-клеточной терапии (n = 29) 1	Через 6 мес после 1-го введения анти-CD20-МАТ (n = 29) 2	Здоровые добровольцы (n = 10) 3	p
Общее количество лимфоцитов	$\times 10^9$/л	2145,6 ± 784,3	1725,4 ± 648,9	2070,0 ± 101,3	$p_{1-2} < 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}001$* $p_{2-3} = 0{,}001$*
Т-лимфоциты $CD3^+$	% клеток	75,67 ± 6,71	85,03 ± 5,63	74,97 ± 1,53	$p_{1-2} = 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}09$ $p_{2-3} = 0{,}001$*
	абс.	1520,7 ± 118,2	1352,9 ± 65,9	1670,7 ± 131,5	$p_{1-2} = 0{,}107$ $p_{1-3} = 0{,}1230$ $p_{2-3} = 0{,}0173$
Т-хелперные лимфоциты $CD3^+CD4^+$	% клеток	46,84 ± 7,75	51,54 ± 10,64	40,69 ± 2,27	$p_{1-2} = 0{,}001$* $p_{1-3} < 0{,}001$* $p_{2-3} = 0{,}001$*
	абс.	939,2 ± 71,9	795,8 ± 64,4	1125,5 ± 103,2	$p_{1-2} = 0{,}0678$ $p_{1-3} = 0{,}6870$ $p_{2-3} = 0{,}0044$*
Т-цитотоксические лимфоциты $CD3^+CD8^+$	% клеток	26,89 ± 7,96	31,43 ± 10,51	33,00 ± 3,08	$p_{1-2} = 0{,}05$ $p_{1-3} < 0{,}001$* $p_{2-3} = 0{,}484$
	абс.	565,7 ± 75,6	477,6 ± 49,7	537,9 ± 56,4	$p_{1-2} = 0{,}1633$ $p_{1-3} = 0{,}3820$ $p_{2-3} = 0{,}2076$
NK-лимфоциты $CD3^-CD16^+CD56^+$	% клеток	11,50 ± 4,46	12,76 ± 6,09	12,47 ± 1,70	$p_{1-2} = 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}281$ $p_{2-3} = 0{,}821$
	абс.	189,0 ± 25,2	180,3 ± 17,2	328,7 ± 18,4	$p_{1-2} = 0{,}3857$ $p_{1-3} < 0{,}0000$* $p_{2-3} < 0{,}0000$*
NKT-лимфоциты $CD3^+CD16^+CD56^+$	% клеток	6,01 ± 4,52	5,7 ± 3,68	10,50 ± 1,73	$p_{1-2} = 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}001$* $p_{2-3} = 0{,}001$*
В-лимфоциты $CD19^+$	% клеток	12,78 ± 4,8	1,6 ± 2,25	11,79 ± 1,86	$p_{1-2} = 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}290$ $p_{2-3} < 0{,}001$*
	абс.	284,7 ± 60,3	25,7 ± 10,0	271,6 ± 29,6	$p_{1-2} < 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}4214$ $p_{2-3} < 0{,}001$*
В-лимфоциты $CD20^+$	% клеток	12,25 ± 3,44	0,75 ± 1,37	11,19 ± 1,83	$p_{1-2} < 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}723$ $p_{2-3} < 0{,}001$*
$CD3^+HLA\text{-}DR^+$	% клеток	7,67 ± 3,08	6,11 ± 2,52	13,30 ± 2,60	$p_{1-2} = 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}001$* $p_{2-3} < 0{,}001$*
$CD19^+$ $HLA\text{-}DR^+$	% клеток	9,86 ± 5,3	1,30 ± 1,94	10,32 ± 3,41	$p_{1-2} = 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}709$ $p_{2-3} < 0{,}001$*
$CD3^+CD25^+$	% клеток	19,6 ± 6,64	26,81 ± 23,83	11,16 ± 5,22	$p_{1-2} = 0{,}06$ $p_{1-3} = 0{,}056$ $p_{2-3} = 0{,}35$
$CD3^+CD95^+$	% клеток	10,5 ± 6,85	44,42 ± 25,05	42,14 ± 18,99	$p_{1-2} < 0{,}001$* $p_{1-3} = 0{,}69$ $p_{2-3} = 0{,}96$

Примечание. Результаты представлены в виде относительного (% клеток от общего числа лимфоцитов $CD45^+$) и абсолютного (количество клеток в 1 мкл ПК) числа лимфоцитов.
*Различие значимо с учётом поправки Бонферрони.

с одной стороны, они могут оказывать цитотоксическое действие на аутореактивные эффекторные клетки, а с другой — способствуют повреждению и лизису астроцитов и олигодендроцитов, а также могут влиять на уровень Т-регуляторных клеток у больных РС [16].

Относительное содержание В-лимфоцитов пациентов колебалось в диапазоне от 0 до 7,5%, только у 15% пациентов достигло нормальных значений и составило 6,0–7,5%; у 38% больных содержание В-лимфоцитов детектировано в диапазоне 2–4%; у 47% пациентов — до 1%. Таким образом, у 85% не произошло нормализации содержания В-лимфоцитов. Соответственно, содержание В-лимфоцитов, способных к ангигенпрезентации ($CD19^+HLA\text{-}DR^+$), было резко сниженным.

До терапии анти-CD20-МАТ у пациентов с РС доля В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующую молекулу CD40, маркера готовности к апоптозу CD95, а также субпопуляции В1-лимфоцитов ($CD19^+CD5^+$), ассоциированной с продукцией аутоантител, значимо не отличались от показателей контрольной группы (табл. 2).

По сравнению с группой контроля у пациентов с РС выявлено существенное ($p < 0,05$) увеличение содержания В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+$), а также активированных по антигенам CD38 и CD25 В-лимфоцитов.

Через 6 мес после 1-го курса анти-CD20-МАТ у пациентов с РС отмечено значительное ($p < 0,05$) увеличение в циркуляции относительного содержания $CD5^+$-В-лимфоцитов и существенное ($p < 0,05$) снижение содержания В-клеток памяти ($CD27^+$), а также В-клеток, экспрессирующих костимулирующие и активационные молекулы (CD40, CD38, CD25).

Выраженное увеличение экспрессии антигенов CD95 и CD5 на В-клетках по сравнению с исходной ($p < 0,05$) может свидетельствовать о недостаточном эффекте однократного введения анти-CD20-МАТ и о высокой вероятности обострения заболевания в последующем.

Мы изучили влияние различных видов ПИТРС на особенности экспрессии молекулы HLA-DR на моноцитах ПК у больных РС. Достоверных различий в содержании моноцитов, экспрессирующих HLA-DR, у наивных пациентов с агрессивным течением РС и у всех групп больных на терапии ПИТРС по сравнению со здоровыми испытуемыми не выявлено (табл. 3). Показатель MFI HLA-DR у наивных больных с РС и пациентов, получавших интерферон-β и натализумаб, не отличался от показателей здоровых лиц. И только для группы пациентов, получивших 1-й курс анти-CD20-МАТ, обнаружено значительное снижение MFI HLA-DR по сравнению со здоровыми лицами, что даёт основание предполагать, что анти-CD20-МАТ оказывает опосредованное воздействие на моноциты ПК, подавляя их антигенпрезентирующую способность.

Исследуемую группу пациентов ($n = 29$) продолжали наблюдать в течение 24 мес, когда они получали последующие курсы анти-CD20-МАТ в дозе 600 мг через 6, 12, 18 и 24 мес после 1-го курса введения препарата.

Таблица 2. Показатели В-клеточного иммунитета у пациентов с РС, % клеток в пределах гейта В-лимфоцитов $CD19^+$

Популяция лимфоцитов	До начала В-клеточной терапии ($n = 29$)	Через 6 мес после 1-го введения анти-CD20-МАТ ($n = 29$)	Здоровые добровольцы ($n = 10$)	p
	1	2	3	
$CD40^+$	48,32 ± 27,49	17,13 ± 23,12	49,20 ± 4,45	$p_{1-2} = 0,001$* $p_{1-3} = 0,883$ $p_{2-3} = 0,001$*
$CD95^+$	23,02 ± 17,32	25,85 ± 25,05	19,89 ± 2,3	$p_{1-2} = 0,004$* $p_{1-3} = 0,406$ $p_{2-3} = 0,427$
$CD5^+$	14,35 ± 11,10	21,38 ± 20,21	17,29 ± 3,96	$p_{1-2} = 0,004$* $p_{1-3} = 0,228$ $p_{2-3} = 0,497$
$CD27^+$	37,40 ± 15,32↑	25,45 ± 18,15	28,30 ± 2,74	$p_{1-2} = 0,001$* $p_{1-3} = 0,01$* $p_{2-3} = 0,599$
$CD38^+$	34,41 ± 20,8↑	29,04 ± 23,24↑	16,10 ± 2,63	$p_{1-2} = 0,001$* $p_{1-3} = 0,001$* $p_{2-3} = 0,08$
$CD25^+$	23,16 ± 14,59	13,93 ± 12,83	13,93 ± 12,82	$p_{1-2} = 0,003$* $p_{1-3} = 0,007$* $p_{2-3} = 0,970$

Примечание. *Различие значимо с учётом поправки Бонферрони.

Таблица 3. Особенности экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК, Me [Q_1; Q_3]

Показатель	Здоровые добровольцы (*n* = 10)	Наивные пациенты с агрессивным течением РС (*n* = 2)	Пациенты, получавшие интерферон-β (*n* = 6)	Пациенты, получавшие натализумаб (*n* = 19)	Пациенты, получившие 1-й курс анти-CD20-МАТ (*n* = 29)	*p*
	1	2	3	4	5	
Моноциты CD14⁺ HLA-DR⁺, % клеток	95,4 [93,1; 100,0]	96,1 [89,7; 97,1]	94,8 [90,4; 96,7]	92,4 [86,9; 96,0]	91,0 [81,4; 94,6]	p_{1-2} = 0,152 p_{1-3} = 0,101 p_{1-4} = 0,123 p_{1-5} = 0,082
MFI HLA-DR, усл. ед.	230,4 [198,0; 261,7]	186,1 [115,0; 256,3]	207,3 [83,8; 263,3]	160,2 [126,1; 227,6]	111,6 [100,4; 139,5]	p_{1-2} = 0,148 p_{1-3} = 0,179 p_{1-4} = 0,137 p_{1-5} = 0,008*

Примечание. *Различие значимо с учётом поправки Бонферрони.

Активность на МРТ зарегистрирована у 7 (24,13%) пациентов, причём у 1 пациентки гадолиний-позитивные очаги (Gd^+) выявлялись через 6 и 12 мес терапии. При оценке динамики МРТ Gd^+-очаги выявлялись у 2 пациентов через 6 мес, у 3 – через 12 мес, у 1 – через 24 мес. Новые очаги, не накапливающие контрастное вещество, у 1 пациента обнаружены через 12 мес, ещё у 1 – через 24 мес.

В результате исследования клинических данных, характера течения заболевания и показателей клеточного иммунитета у обследованных больных до и через 6 мес после начала терапии анти-CD20-МАТ выявлены изменения субпопуляций лимфоцитов ПК, которые можно интерпретировать как факторы риска активности РС в последующие 2 года. Значимым фактором, связанным с активностью на МРТ в первые 6 мес терапии, является повышение относительного содержания $CD3^+$-Т-лимфоцитов при повторном исследовании (p = 0,014 с точностью прогноза 68,2%). Не определены как значимые факторы уровень снижения $CD19^+$ и $CD20^+$ (p = 0,09).

Через 12 мес от старта терапии активность при МРТ с вероятностью прогноза более 90% выявлена у пациентов, у которых после 1-го курса анти-CD20-МАТ было отмечено повышение уровня $CD25^+CD3^+$ (p = 0,007), $CD95^+CD3^+$ (p = 0,046), $CD40^+CD19^+$ (p = 0,000), $CD5^+CD19^+$ (p = 0,003), $CD38^+CD19^+$ (p = 0,001) при снижении уровня $CD95^+CD19^+$-лимфоцитов (p = 0,001). Соответствующих значимых биомаркеров появления активности по МРТ через 24 мес в данном исследовании не определено, что, вероятно, обусловлено изменениями ПК в результате последующих курсов анти-В-клеточной терапии.

У 5 (17,24%) пациентов диагностировано обострение, у 1 (3,44%) пациентки – через 6 и 12 мес терапии. Значимым фактором риска обострений через 6 мес после начала лечения с вероятностью 90,9% оказался повышенный уровень активированных $CD3^+HLA\text{-}DR^+$-лимфоцитов (p = 0,02).

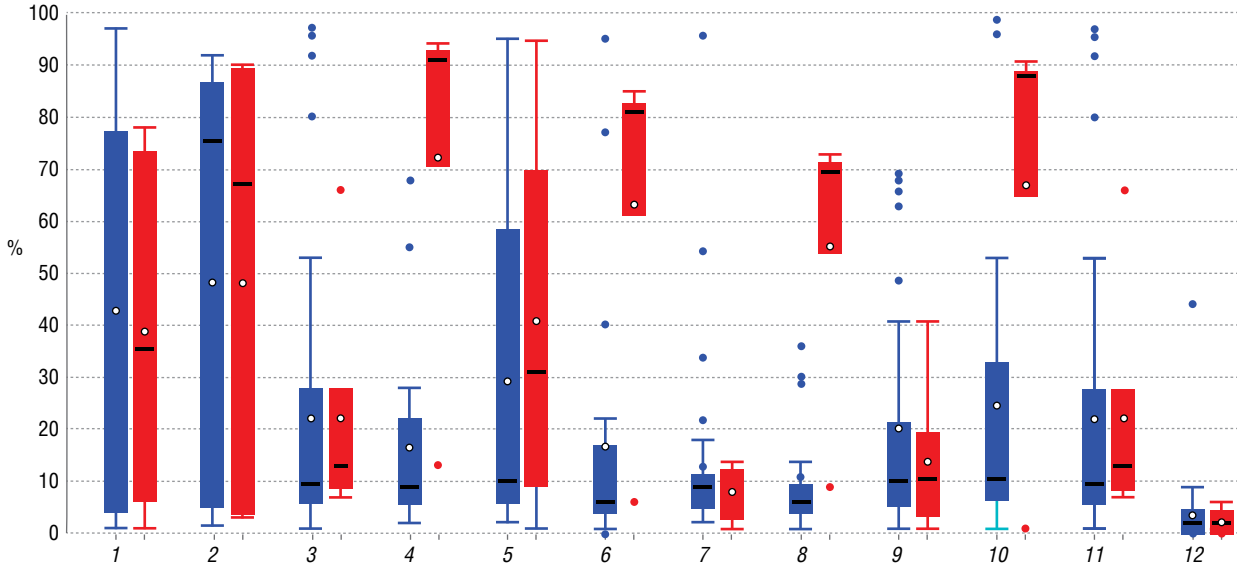
В течение 12 мес после начала терапии риск обострений возрастал с вероятностью более 90% при повышенном уровне $CD25^+CD3^+$- (p = 0,01), $CD95^+CD3^+$- (p = 0,05), $CD40^+CD19^+$- (p = 0,000), $CD5^+CD19^+$- (p = 0,003), $CD38^+CD19^+$-клеток (p = 0,001) при снижении уровня $CD95^+CD19^+$-клеток (p = 0,001), см. рисунок. Значимых биомаркеров вероятного обострения через 24 мес в данном исследовании не выявлено.

У 4 (13,7%) пациентов зафиксировано прогрессирование РС, из них у 3 (10,3%) – в течение 1 года терапии, у 1 (3,4%) – на 2-м году лечения. Значимых изменений показателей иммунного статуса после 1-го курса терапии анти-CD20-МАТ как факторов прогрессии заболевания в дальнейшем не обнаружено.

Обсуждение

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований клеточного иммунитета у пациентов с РС показали высокую степень вариабельности всех изученных субпопуляций лимфоцитов, особенно на фоне терапии ПИТРС по сравнению с пациентами без лечения [14, 15, 18]. Обнаружено провоспалительное энцефалитогенное действие $CD8^+$-Т-клеток, возрастающее при контакте с молекулами основного белка миелина [16], снижение содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+$) и Т-хелперных лимфоцитов ($CD4^+$), в том числе активированных ($CD4^+HLA\text{-}DR^+$), а также увеличение доли NKT-клеток ($CD3^+CD16^+CD56^+$). Выявлено повышенное количество активированных цитотоксических $CD8^+$-Т-лимфоцитов, что позволяет предположить их важную роль в развитии РС [17].

В ходе нашего исследования обнаружено, что значимыми изменениями исходных параметров клеточного иммунитета у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами были выраженное увеличение относительного, но не абсолютного количества Т-хелперных лимфоцитов, снижение относительного числа Т-цитотоксических и NKT-лимфоцитов, а также снижение абсолютного числа NK-лимфоцитов и уровня активированных ($CD3^+HLA\text{-}DR^+$) Т-лимфоцитов. У данных пациентов выявлено существенное увеличение содержания В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+$), а также активированных по антигенам



Показатели иммунного статуса у пациентов с РС.
1 – CD25⁺CD3⁺ исходно; *2* – CD25⁺CD3⁺ через 6 мес; *3* – CD95⁺CD3⁺ исходно; *4* – CD95⁺CD3⁺ через 6 мес; *5* – CD40⁺CD19⁺ исходно; *6* – CD40⁺CD19⁺ через 6 мес; *7* – CD5⁺CD19⁺ исходно; *8* – CD5⁺CD19⁺ через 6 мес; *9* – CD38⁺CD19⁺ исходно; *10* – CD38⁺CD19⁺ через 6 мес; *11* – CD95⁺CD19⁺ исходно; *12* – CD95⁺CD19⁺ через 6 мес. Синие столбики – пациенты без обострений, красные – пациенты, перенёсшие обострение в срок до 12 мес после 1-го введения МАТ.

CD38- и CD25 В-лимфоцитов. Эти изменения коррелировали с клинической картиной – у 20 (71,3%) пациентов на момент включения в исследуемую группу отмечалось обострение РС за предшествующие 12 мес. Всем обследованным пациентам с РС требовалась коррекция терапии.

Группа пациентов, получивших 1-й курс анти-CD20-МАТ, была крайне неоднородна по степени восстановления количественных параметров популяции В-лимфоцитов: у 85% пациентов не произошло нормализации количества В-лимфоцитов к моменту 2-го введения анти-CD20-МАТ через 6 мес.

Через 6 мес после 1-го курса анти-В-клеточной терапии у пациентов на фоне более чем 10-кратного снижения абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов наблюдалось также снижение общего количества лимфоцитов в ПК за счёт абсолютных значений Т-популяции и Т-хелперной субпопуляции, хотя их относительные величины были повышены. Отмечено также выраженное снижение абсолютного количества NK-клеток и доли NKT-лимфоцитов, ещё более низкий уровень активированных Т-лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺), существенное снижение содержания В-клеток памяти (CD27⁺), в том числе основного пула В-лимфоцитов, экспрессирующих костимулирующие и активационные молекулы (CD40, CD38, CD25). Таким образом, у больных РС после применения даже 1-го курса анти-CD20-МАТ отмечено выраженное снижение абсолютных значений основных иммунокомпетентных клеток в ПК – как Т-, так и NK-лимфоцитов, а также ингибирование активационного потенциала Т- и В-лимфоцитов, в том числе их способности к антигенпрезентации.

Взаимодействие костимулирующей молекулы CD40 на В-лимфоцитах со своим лигандом CD40L (CD154) на Т-лимфоцитах дополнительно стимулирует запуск иммунного ответа и способствует активации В-лимфоцитов для продукции антител [18]. Обнаружение CD40 на В-клетках в воспалительных очагах центральной нервной системы умерших пациентов с РС позволяет предположить, что продукция антител через взаимодействие CD40 между Т- и В-клетками может способствовать развитию этой патологии [19]. Снижение содержания CD40⁺-В-лимфоцитов при терапии анти-CD20-МАТ может свидетельствовать о сниженной способности к запуску иммунного ответа этих клеток. Следовательно, можно заключить, что анти-CD20-МАТ не только напрямую влияло на зрелые CD20⁺-В-лимфоциты, но и опосредованно воздействовало на костимулирующую молекулу на этих клетках, тем самым оказывая влияние и на Т-клеточное звено.

Более того, при исследовании экспрессии HLA-DR на моноцитах ПК у данной группы пациентов было детектировано значительное снижение плотности данной молекулы по параметру MFI, что может свидетельствовать о подавлении антигенпрезентирующей способности моноцитарно-макрофагального звена иммунитета. Макрофаги и микроглия могут выступать в качестве антигенпрезентирующих клеток при нейровоспалении и поражениях центральной нервной системы при РС, способствовать активации эффекторных лимфоцитов, тем самым инициировать специфический иммунный ответ [20]. Участие макрофагов в патогенезе РС может быть ещё одним фактором, влияющим на прогрессирование заболевания. Моноциты ПК – это клетки врождённого иммунитета, которые при миграции в ткани дифференцируются в тканевые макрофаги и являются специализированными антигенпрезентирующими клетками за счёт экспрессии на них антигенов главного комплек-

са гистосовместимости 2-го класса, которая усиливается при активации клеток. Презентация антигена – центральное событие иммунного ответа, связывающее реакции врождённого и адаптивного иммунитета [21]. Именно поэтому изучение антигенпрезентирующей способности моноцитов может играть существенную роль в расширении представлений об иммунопатогенезе РС.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что моноциты с низкой либо отсутствующей экспрессией молекул HLA-DR на своей поверхности не могут выполнять в полной мере свою антигенпрезентирующую функцию и не способны продуцировать воспалительные медиаторы в ответ на соответствующие стимулы [23].

По данным некоторых публикаций, уменьшение экспрессии HLA-DR на моноцитах коррелировало с высоким риском инфекционных осложнений у пациентов с травмой, ожогами, при панкреатите, сепсисе, после трансплантации органов и операций на сердце и сосудах [24–28].

Статистическими методами определены корреляции между изменениями количественных показателей субпопуляционного состава Т-и В-лимфоцитов и значимыми факторами риска дальнейшего неблагоприятного течения РС в отдалённом периоде. Такими показателями явились увеличение содержания популяции $CD3^+$, субпопуляций $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $CD25^+CD3^+$, $CD95^+CD3^+$, $CD40^+CD19^+$, $CD5^+CD19^+$, $CD38^+CD19^+$, снижение уровня $CD95^+CD19^+$. Таким образом, увеличение активационного потенциала Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и снижение степени готовности к апоптозу В-лимфоцитов – это значимые факторы риска для развития обострения заболевания и выявления МРТ-признаков активности при дальнейшем течении РС.

Заключение

Проведение 1-го курса анти-CD20-МАТ продемонстрировало низкую степень восстановления количественных параметров популяции В-лимфоцитов у 85% пациентов через 6 мес. Выявлено не только относительное увеличение доли общих Т-лимфоцитов в результате деплеции В-лимфоцитов, но и выраженное снижение абсолютных значений основных параметров Т- и NK-клеточного иммунитета, значительное снижение числа активированных Т- и В-лимфоцитов, что может свидетельствовать о недостаточном потенциале восстанавливающихся В-лимфоцитов к ангигенпрезентации и полноценному запуску иммунного ответа.

Именно после 1-го введения анти-CD20-МАТ выявлено подавление антигенпрезентирующей способности моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, что, по нашим данным, не наблюдалось у наивных пациентов с агрессивным течением и при применении других видов ПИТРС. Эти факты могут свидетельствовать о высокой эффективности проведения 1-го курса анти-CD20-МАТ, что в дальнейшем потребует более глубокого корреляционного анализа с клиническими особенностями пациентов данной группы.

Дополнительными иммунологическими критериями прогнозирования обострения РС и активности по МРТ в 1-й год терапии могут служить изменения по сравнению с исходными показателями следующих иммунологических параметров: увеличение содержания популяции $CD3^+$, субпопуляций $CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $CD25^+CD3^+$, $CD95^+CD3^+$, $CD40^+CD19^+$, $CD5^+CD19^+$, $CD38^+CD19^+$, снижение уровня $CD95^+CD19^+$-лимфоцитов.

При дальнейшем изучении биомаркеров появится возможность ранней коррекции терапии РС, направленной на стабилизацию состояния пациента.

Список источников | References

1. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 2018;97(4):742–768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021
2. Белова Ю.А., Чуксина Ю.Ю., Котов С.В., Василенко И.А. Особенности клеточного иммунитета у больных рассеянным склерозом, прервавших терапию ингибитором интегрина. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2024;18(1):12–19.
Belova YuA, Chuksina YuYu, Kotov SV, Vasilenko IA. Cell-mediated immunity in multiple sclerosis patients who discontinued therapy with an integrin inhibitor. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2024;18(1):12–19. doi: 10.54101/ACEN.2024.1.2
3. Елисеева Д.Д., Захарова М.Н. Механизмы нейродегенерации при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2022;122(72):513.
Eliseeva DD, Zakharova MN. Mechanisms of neurodegeneration in multiple sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022;122(72):513. doi: 10.17116/jnevro20221220725
4. Ломакин Я.А., Овчинникова Л.А., Захарова М.Н. и др. Смещение репертуара генов зародышевой линии В-клеточных рецепторов при рассеянном склерозе. *Acta Naturae.* 2022;14 (4):84–93.
Lomakin YA, Ovchinnikova LA, Zakharova MN, et al. Multiple sclerosis is associated with immunoglobulin germline gene variation of transitional B cells. *Acta Naturae.* 2022;14(4):84–93. doi: 10.32607/actanaturae.11794
5. Mockus T, Munie A, Atkinson J, et al. Encephalitogenic and regulatory CD8 T cells in multiple sclerosis and its animal models. *J Immunol.* 2021;206(1):3–10. doi: 10.4049/jimmunol.2000797
6. Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Гусева М.Е. Новые препараты для анти-В-клеточной терапии рассеянного склероза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(1):70–73.
Boyko AN, Lashch NYu, Guseva ME. New drugs for anti-B-cell therapy of multiple sclerosis. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(1):70–73. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-70-73
7. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):714–718. doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.006
8. Ireland SJ, Blazek M, Harp CT, et al. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity.* 2012;45(5):400–414. doi: 10.3109/08916934.2012.665529
9. Bittner S, Ruck T, Wiendl H, et al. Targeting B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis: from pathophysiology to optimal clinical management. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017;10(1):51–66. doi: 10.1177/1756285616666741
10. Häusler D, Häusser-Kinzel S, Feldmann L, et al. Functional characterization of reappearing B cells after anti-CD20 treatment of CNS autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(39):9773–9778. doi: 10.1073/pnas.1810470115

11. Fernández-Velasco JI, Kuhle J, Monreal E, et al. Effect of ocrelizumab in blood leukocytes of patients with primary progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(2):e940. doi: 10.1212/NXI.0000000000000940
12. Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol.* 2018;83(1):13–26. doi: 10.1002/ana.25119
13. Baker D, Marta M, Pryce G, et al. Memory B cells are major targets for effective immunotherapy in relapsing multiple sclerosis. *EBioMedicine.* 2017;16:41–50. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.01.042
14. Bose T. Role of immunological memory cells as a therapeutic target in multiple sclerosis. *Brain Sci.* 2017;7(11):148. doi: 10.3390/brainsci7110148
15. Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G, et al. Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology.* 2017;89(15):1584–1593. doi: 10.1212/WNL.0000000000004485
16. Некрасова И.В., Глебездина Н.С., Масленникова И.Л. и др. NK-клетки, предобработанные эстриолом и клетками комменсальной флоры, регулируют созревание Treg и Th17 из CD4+ лимфоцитов у больных рассеянным склерозом и здоровых доноров. *Вестник Пермского университета. Серия Биология.* 2024:(1);107–112.
Nekrasova IV, Glebezdina NS, Maslennikova I L, et al. NK cells pretreated with estriol and cells of the commensal flora regulate the maturation of Treg and Th17 from CD4+ lymphocytes in patients with multiple sclerosis and healthy donors. *Bulletin of Perm University. Series: Biology.* 2024:(1);107–112. doi: 10.17072/1994-9952-2024-1-107-112
17. Kaskow BJ, Baecher-Allan C. Effector T cells in multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(4):a029025. doi: 10.1101/cshperspect.a029025
18. Arneth B. Activated CD4+ and CD8+ T cell proportions in multiple sclerosis patients. *Inflammation.* 2016;39(6):2040–2044. doi: 10.1007/s10753-016-0441-0
19. Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, et al. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev.* 2009;229(1):152–172. doi: 10.1111/j.1600-065X.2009.00782.x
20. Yan XB, Zhao YF, Yang YM et al. Impact of astrocyte and lymphocyte interactions on the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(6):396–402. doi: 10.1016/j.neurol.2018.12.006
21. Ярилин А.А. Иммунология. М.; 2010.
Yarilin A.A. Immunologie. Moscow; 2010. 749 p. (In Russ.).
22. Laman JD, De Boer M, Hart BA. CD40 in clinical inflammation: from multiple sclerosis to atherosclerosis. *Dev Immunol.* 1998;6(3-4):215–222. doi: 10.1155/1998/69628
23. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Черешнев В.А. Цитометрический анализ в клинической иммунологии. Екатеринбург; 2011. 223 с.
Khaidukov SV, Zurochka AV, Chereshnev VA. Cytometric analysis in clinical immunology. Yekaterinburg; 2011. 223 p. (In Russ.)
24. Клочкова-Абельянц С.А., Суржикова Г.С. Экспрессия HLA-DR-антигенов на моноцитах периферической крови как показатель состояния иммунной системы при гипохромной анемии. *Политравма.* 2012;(2):59–67.
Klochkova-Abelyants SA, Surzhikova GS. Expression of HLA-DR antigens on peripheral blood monocytes as an indicator of the state of the immune system in hypochromic anemia. *Polytrauma.* 2012;(2):59–67.
25. Зурочка А.В., Котляров А.Н., Кувайцев М.В. и др. Изменения экспрессии HLA-DR-антигенов на моноцитах у детей и ее клиническая значимость при сепсисе. *Медицинская иммунология.* 2008;10(4-5):379–387.
Zurochka A.V., Kotlyarov A.N., Kuvaytsev M.V. et al. Changes in the expression of HLA-DR antigens on monocytes in children and its clinical significance in sepsis. *Medical immunology.* 2008;10(4-5):379–387.
26. Strohmeyer JC, Blume C, Meisel C, et al. Standardized immune monitoring for the prediction of infections after cardiopulmonary bypass surgery in risk patients. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;53(1):54–62. doi: 10.1002/cyto.b.10031
27. Hoffman JA, Weinberg KI, Azen CG, et al. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral blood monocytes and the risk of pneumonia in pediatric lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2004;6(4):147–155. doi: 10.1111/j.1399-3062.2004.00069.x
28. Чуксина Ю.Ю., Москалец О.В., Яздовский В.В. и др. Клинико-иммунологические параллели при перипротезной инфекции после тотального эндопротезирования крупных суставов. *Казанский медицинский журнал.* 2016;97(4):514–518.
Chuksina YuYu, Moskalets OV, Yazdovsky VV, et al. Clinical and immunological parallels in periprosthetic infection after total endoprosthetics of large joints. *Kazan Medical Journal.* 2016;97(4):514–518.

Информация об авторах

Белова Юлиана Алексеевна – канд. мед. наук, с. н. с. неврологического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0003-1509-9608
Чуксина Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, с. н. с. лаб. биомедицинских методов исследования отдела экспериментальных и клинических исследований МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-4393-1759
Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии факультета усовершенствования врачей, руководитель неврологического отделения МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, https://orcid.org/0000-0002-8706-7317

Вклад авторов: *Белова Ю.А.* – набор материала и проведение исследования, осмотр и динамическое наблюдение пациентов, написание текста рукописи; *Чуксина Ю.Ю.* – выполнение лабораторных исследований, обработка и статистический анализ данных, написание текста рукописи; *Котов С.В.* – руководство исследованием, обработка данных, написание и редактирование текста рукописи.

Information about the authors

Yuliana A. Belova – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0003-1509-9608
Yulia Yu. Chuksina – Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of biomedical research methods, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-4393-1759
Sergey V. Kotov – D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of neurology, Faculty of advanced training for doctors; Head, Neurological department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, https://orcid.org/0000-0002-8706-7317

Author contribution: *Belova Yu.A.* – collection of material and conducting research, examination and dynamic observation of patients, writing the article; *Chuksina Yu.Yu.* – performing laboratory tests, processing and statistical analysis of data, writing the article; *Kotov S.V.* – research management, data processing, writing and editing of the article.