

УДК 616.72-002.77-07:616-008.853.4

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-05>

Параметры реактивности нейтрофилов в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите

В. В. Железко, И. А. Новикова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность использования параметров реактивности нейтрофилов крови для мониторинга воспалительного процесса у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. У 61 пациента с достоверным диагнозом РА была проведена оценка параметров функциональной активности нейтрофилов (нетотическая активность, поглотительная способность, продукция активных форм кислорода и оксида азота) в динамике воспалительного процесса.

Результаты. У пациентов в период обострения по сравнению с фазой клинического улучшения повышены значения параметров нетоза ($NET_{СП30}$, $NET_{СТ30}$, $NET_{СП150}$, $NET_{СТ150}$) и кислород-продуцирующей активности ($НСТ_{СП}$) нейтрофилов. С помощью категориального регрессионного анализа определены пороговые значения перечисленных параметров, на основании которых предложена система балльной оценки активности воспаления у пациентов с РА.

Заключение. Параметры оценки функциональной активности нейтрофилов ($NET_{СП30}$, $NET_{СТ30}$, $NET_{СП150}$, $NET_{СТ150}$ и $НСТ_{СП}$) являются дополнительными лабораторными критериями оценки активности воспаления при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, активность воспалительного процесса, нейтрофил, функциональные свойства

Вклад авторов. Железко В.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, создание базы данных и их статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи; Новикова И.А.: редактирование и обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Железко ВВ, Новикова ИА. Параметры реактивности нейтрофилов в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-05>

Neutrophil reactivity parameters in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis

Veronika V. Zhelezko, Irina A. Novikova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To assess the possibility of using blood neutrophil reactivity parameters to monitor the inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The parameters of the functional activity of neutrophils (netosis activity, absorbing capacity, production of active oxygen species and nitric oxide) were assessed in 61 patients with a verified RA diagnosis in the dynamics of inflammatory process.

Results. In the patients, the values of netosis parameters (NET_{SP30} , NET_{CT30} , NET_{SP150} , NET_{ST150}) and oxygen-producing activity (NST_{SP}) are increased during the exacerbation period compared to the clinical improvement phase. The threshold values of the parameters were determined using the categorical regression analysis, on the basis of which an assessment scoring system of the activity of inflammation in patients with RA has been proposed.

Conclusion. The parameters for evaluating the functional activity of neutrophils (NET_{SP30} , NET_{ST30} , NET_{SP150} , NET_{ST150} and NST_{SP}) are additional laboratory criteria for assessing the activity of inflammation in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, activity of inflammatory process, neutrophil, functional properties

Author contributions. Zhelezko V.V.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, reviewing publications on the topic of the article; Novikova I.A.: editing and discussion of data, checking critical content, approving the manuscript for publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zhelezko VV, Novikova IA. Neutrophil reactivity parameters in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-05>

Введение

Ревматоидный артрит является хроническим системным аутоиммунным заболеванием с волнообразным течением, характеризующимся сменой периодов обострения и ремиссии, но с неуклонным прогрессирующим течением.

С целью клинической характеристики особенностей течения заболевания используют чаще всего выраженность суставного синдрома (количество болезненных и припухших суставов, утренняя скованность и др.), а среди лабораторных показателей — СОЭ и уровень С-реактивного белка. В связи с неоднозначностью изменений вышеуказанных параметров разработанные на их основе индексы активности заболевания (DAS28, SDAI) не имеют высокой клинической информативности и часто приводят к противоречивым результатам исследований [1]. Поэтому поиск современных биомаркеров активности заболевания является актуальной проблемой.

Известно, что одним из ключевых факторов воспалительного процесса являются нейтрофилы. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) и ферменты, вырабатываемые при активации нейтрофилов (в частности пептидил-аргинин-дезиминаза), запускают и поддерживают воспаление в синовиальной оболочке суставов через цитруллинирование белков. Поэтому появление аутоАТ к цитруллинированным белкам рассматривается как важный критерий диагностики РА. В лабораторной практике в рамках иммунограммы принято оценивать такие проявления реактивности нейтрофилов, как способность к поглощению (фагоцитоз) и выработке кислородных радикалов (тест восстановления нитросинего тетразолия). У пациентов с РА выявлено угнетение способности к фагоцитозу, установлено наличие взаимосвязи между интенсивностью образования активных форм кислорода и активностью заболевания [2, 3]. Современными исследованиями продемонстрировано, что одной из форм проявления реактивности нейтрофилов является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps — NETs, нетоз) [4]. Кроме участия в противоинфекционной защите эти структуры способны инициировать аутовоспаление за счет присутствующих на фибриллярных структурах сетей ДНК, гистонов и других компонентов [4]. Выявлена взаимосвязь нетоза с клиническими и лабораторно-иммуно-

логическими особенностями РА [5]. Вышеизложенное позволяет предполагать, что параметры функционального статуса нейтрофилов крови могут рассматриваться в качестве потенциального объективного критерия оценки активности воспалительного процесса у пациентов с РА.

Цель исследования

Оценить возможность использования параметров реактивности нейтрофилов крови для мониторинга активности воспалительного процесса у пациентов с РА.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 61$) с достоверным диагнозом РА (критерии ACR 1987 г. и ACR/EULAR 2010 г.; МКБ-10: M05, M06.0.) [6], проходившие лечение в ревматологическом отделении У «Гомельская областная клиническая больница» (2013–2015 гг.). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты были обследованы и пролечены согласно протоколу, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 522 от 10 мая 2012 г. Дополнительно всем пациентам проведена оценка функционального статуса нейтрофилов крови. Материалом для исследования был лейкоконцентрат, полученный из периферической венозной крови, взятой с гепарином (5 мл, 20 ЕД/мл). Оценивались следующие параметры функциональной активности нейтрофилов: нетотическая активность в спонтанном и стимулированном варианте [7] в нашей модификации [5, 8, 9] с оценкой «витального» (при 30-минутном инкубировании) и «суицидального» (при 150-минутном инкубировании) нетозов ($NET_{СП30}$, $NET_{СТ30}$, $NET_{СП150}$ и $NET_{СТ150}$ соответственно); поглотительная способность с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) (Маянский А. Н., 1989); образование активных форм кислорода в спонтанном ($HCT_{СП}$) и стимулированном ($HCT_{СТ}$) вариантах HCT-теста (Baehner R. L., Nathan D. G., 1967); продукция оксида азота спектрофотометрическим методом (Crow J. P., 1999) по накоплению 3-нитротирозина в плазме в спонтанной ($3-NT_{СП}$) и стимулированной ($3-NT_{СТ}$) пробах.

Пациенты были обследованы дважды: на момент поступления в стационар и на момент выписки (по достижении клинического улучшения).

Группу сравнения составили условно здоровые доноры (71 человек, из них мужчин — 24, женщин — 47, возраст — 37 лет (34; 43)).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 (StatSoft, USA) и IBM SPSS Statistics 23. Результаты выражали в виде Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Анализ проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки: критерия Манна — Уитни (для

2 несвязанных выборок), критерия Вилкоксона (в 2 связанных выборках). Оценка клинической информативности показателей функционального статуса нейтрофилов проводилась с помощью логистической регрессии. При интерпретации значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) использовали общепризнанную экспертную шкалу [10], где интервал AUC, равный 0,9–1,0, характеризует отличное качество модели; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА, обследованных на момент поступления в стационар

Table 1. Clinical characteristics of the RA patients examined at the time of admission to hospital

Клиническая характеристика пациентов с РА (n = 61) абс. %			Количество	
Параметр	Длительность заболевания, годы, Me [Q _{25%} ; Q _{75%}]	7,0 (4,0; 13,0)		
	Возраст, Me [Q _{25%} ; Q _{75%}]	41,2 (36,0; 47,0)		
	Пол	Женский	49	80
		Мужской	12	20
	Степень активности (DAS28-СОЭ) на момент поступления	I	19	31
		II	28	46
		III	14	23
	Рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру	I	13	21
		II	22	36
		III	20	33
		IV	6	10
	Функциональный класс	1-й	11	18
2-й		35	57	
3-й		15	25	

Результаты и обсуждение

Наблюдение в динамике продемонстрировало, что на момент выписки из стационара отмечалось улучшение клинического состояния пациентов, а именно уменьшение утренней скованности, артралгии и локальных симптомов воспаления и улучшение общего самочувствия. В то же время лабораторные показатели (СОЭ и СРБ) продемонстрировали слабую динамику. На момент поступления в стационар значение СОЭ было повышено только у 45 (74 %) пациентов и составило 24,0 (14,0; 34,0) мм/ч, тогда как у 16 человек (26 %) параметр оставался в пределах референтного диапазона. Примечательно,

что только у 4 пациентов из 45 произошла нормализация параметра СОЭ на момент выписки из стационара. При этом статистически значимых различий в изменении показателя СОЭ в динамике воспаления нами выявлено не было ($p > 0,005$). Аналогичная ситуация наблюдалась и по значениям СРБ. Данное обстоятельство подтверждает низкую клиническую информативность этих параметров в отношении мониторинга активности воспаления при РА.

Результаты оценки функционального статуса нейтрофилов у наблюдаемых пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с РА
Table 2. Functional status of neutrophils in the RA patients

Показатель, единицы измерения	Доноры (n = 71)	Пациенты с РА (n = 61)	
		обострение	клиническое улучшение
NET _{СП30} , %	2,5 (2,0; 3,0)	9,0 (7,0; 11,0)*/**	7,0 (5,0; 9,0)*
NET _{СТ30} , %	4,0 (3,0; 5,0)	12,0 (10,0; 16,0)*/**	9,0 (6,0; 15,0)*
NET _{СП150} , %	5,0 (3,0; 7,0)	11,0 (11,0; 14,0)*/**	9,0 (7,0; 12,0)*
NET _{СТ150} , %	6,0 (5,0; 9,0)	15,0 (13,0; 19,0)*/**	12,0 (9,0; 17,0)*
НСТ _{СП} , %	11,5 (9,0; 15,0)	18,0 (14,0; 20,0)*/**	12,0 (9,0; 19,0)
НСТ _{СТ} , %	52,0 (46,0; 58,0)	42,0 (35,0; 52,0)*	41,0 (37,0; 50,0)*
3-NT _{СП} (мМ/л) ⁻¹	13,7 (11,5; 16,2)	18,9 (16,5; 27,2)*	18,0 (13,3; 31,4)*
3-NT _{СТ} (мМ/л) ⁻¹	22,4 (20,1; 25,7)	18,0 (11,6; 23,7)*	15,4 (10,7; 23,1)*
ФИ, %	71,5 (67,0; 75,5)	59,0 (52,0; 63,0)*/**	60,0 (56,0; 66,0)*
ФЧ, ед.	7,0 (7,0; 8,0)	6,0 (5,0; 7,0)*/**	7,0 (5,0; 8,0)*

* Различия значимы относительно группы здоровых лиц ($p \leq 0,050$; U-критерий Манна — Уитни);

** Различия значимы в сравнении с группой пациентов в состоянии улучшения клинического статуса ($p \leq 0,05$; W-критерий Вилкоксона)

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %)

Из данных таблицы 2 видно, что у пациентов с РА изменения параметров функциональной активности нейтрофилов носили комплексный характер. Вне зависимости от активности воспалительного процесса у пациентов отмечались активация нетотических свойств ($p_{\text{NETСП30}} < 0,0001$; $p_{\text{NETСТ30}} < 0,0001$; $p_{\text{NETСП150}} < 0,0001$; $p_{\text{NETСТ150}} < 0,0001$ соответственно по сравнению с группой здоровых лиц), угнетение стимулированной кислород-продуцирующей активности ($p_{\text{НСТСТ}} < 0,0001$), активация спонтанного NO-образования ($p_{\text{3-НТСП}} < 0,0001$), снижение поглотительной способности нейтрофилов ($p_{\text{ФИ}} < 0,0001$). В то же время при обострении патологического процесса уровень нетоза был значимо выше ($p_{\text{NETСП30}} = 0,001$; $p_{\text{NETСТ30}} = 0,009$; $p_{\text{NETСП150}} = 0,02$; $p_{\text{NETСТ150}} = 0,007$), а фагоцитоза — значимо ниже ($p_{\text{ФИ}} = 0,045$) в сравнении с аналогичным показателем в период клинического улучшения. Дополнительно отмечалась интенсификация процессов спонтанного АФК-образования ($p = 0,017$) — в 1,5 раза.

Учитывая выявленные различия в параметрах функциональной активности нейтрофилов в зависимости от выраженности воспаления, мы оценили возможность их использования для объективизации оценки активности воспалительного процесса. Для достижения данной цели мы использовали метод логистической регрессии, позволяющий рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений

независимых переменных — предикторов [11]. В качестве независимых переменных выступали параметры функциональной активности нейтрофилов, которые были значимо изменены в сравнении «обострение / клиническое улучшение» ($\text{NET}_{\text{СП30}}$; $\text{NET}_{\text{СТ30}}$; $\text{NET}_{\text{СП150}}$; $\text{NET}_{\text{СТ150}}$; ФИ и $\text{НСТ}_{\text{СП}}$), а ожидаемого события — определение активности воспалительного процесса при РА. Значения параметров логистической регрессии представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что диагностическая значимость исследуемых показателей в отношении активности воспалительного процесса при РА была приблизительно одинаковой. Высокая прогностическая значимость характерна для большинства из параметров, что следует из значений площади под кривой (AUC). Параметр ФИ мы удалили из дальнейшего включения в модельную систему оценки состояния РА, так как значение площади под кривой для нее близко к бесполезному классификатору ($\text{AUC}_{\text{ФИ}} = 0,58$).

Таким образом, наиболее значимыми параметрами для определения активности воспалительного процесса при РА оказались $\text{NET}_{\text{СП30}}$, $\text{NET}_{\text{СТ30}}$, $\text{NET}_{\text{СП150}}$, $\text{NET}_{\text{СТ150}}$ и $\text{НСТ}_{\text{СП}}$.

На следующем этапе нашего исследования мы оценили значимость и важность каждого из предлагаемых параметров с помощью категориальной регрессии с оптимальным шкалированием. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 3. Значения параметров логистической регрессии
Table 3. Values of the logistic regression parameters

Параметр, ед. измерения	AUC	ДИ –95 %	ДИ +95 %	p-value	Чувствительность	Специфичность
NET _{СП30}	0,70	0,61	0,80	0,00003	92,0 %	46,0 %
NET _{СТ30}	0,72	0,62	0,82	0,0031	92,0 %	51,0 %
NET _{СП150}	0,74	0,64	0,84	< 0,001	77,0 %	67,0 %
NET _{СТ150}	0,71	0,61	0,81	0,00026	97,0 %	42,0 %
ФИ	0,58	0,48	0,69	0,00003	36,0 %	82,0 %
НСТ _{СП}	0,70	0,59	0,79	0,0005	87,0 %	58,0 %

Таблица 4. Результаты категориального регрессионного анализа и шкала баллов для определения активности воспалительного процесса при РА
Table 4. Results of categorical regression analysis and scaled scores for determining the activity of inflammatory process in RA

Параметр, ед. измерения	Пороговое значение	Результаты категориальной регрессии			
		бета-коэффициент	значимость	важность	балл
NET _{СП30} , %	6,5	0,182	0,021	0,15	15
NET _{СТ30} , %	8,5	0,195	0,008	0,18	18
NET _{СП150} , %	10,5	0,215	0,001	0,18	18
NET _{СТ150} , %	10,5	0,237	0,000...	0,21	21
НСТ _{СП} , %	13,5	0,312	0,000...	0,28	28

Для каждого из показателей были определены пороговые значения (cut-off, оптимальный баланс специфичности и чувствительности), коэффициент важности и баллы (как абсолютное значение соответствующего коэффициента важности на 100 с округлением до целого числа). Для интерпретации полученных результатов исследования использовали следующий алгоритм. Значениям параметра, равным или выше порогового, присваивались указанные в таблице 4 баллы, а при значениях, ниже порогового, присваивалось значение 0, далее результаты суммировались (сумма баллов — СБ_{РА}). Выбор порогового значения для СБ_{РА} проводили с помощью бинарной логистической регрессии и построения ROC-кривых (рисунок 1).

На рисунке 1 видно, что предлагаемая модель обладает высокой прогностической способностью в определении активности воспалительного процесса при РА (значение AUC = 0,921).

Оптимальный порог отсекающего СБ_{РА} составил 69,5: значение СБ_{РА} < 69,5 у пациента свидетельствует об отсутствии активного воспалитель-

ного процесса, значение СБ_{РА} > 69,5 указывает на наличие воспаления (чувствительность — 78,2 %, специфичность — 91,8 %).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что параметры оценки функциональной активности нейтрофилов могут служить дополнительными лабораторными критериями определения активности воспалительного процесса при РА.

Заключение

У пациентов с РА на фоне клинического улучшения сохранялась активность воспалительного процесса по лабораторным признакам. Это проявлялось в активации нетотических свойств ($p_{NETCP30} < 0,0001$; $p_{NETCT30} < 0,0001$; $p_{NETCP150} < 0,0001$; $p_{NETCT150} < 0,0001$ соответственно), угнетении стимулированного кислород-образования ($p_{HCTCT} < 0,0001$), активации спонтанного NO-образования ($p_{3-NTCP} < 0,0001$), снижении поглотительной способности НГ ($p_{ФИ} < 0,0001$). Выявлены значимые различия по показателям NET-образования (NET_{СП30}, NET_{СТ30}, NET_{СП150},

NET_{СТ150}), ФИ и НСТ_{СП} у пациентов в период обострения и в фазе клинического улучшения.

Параметры нетотической активности нейтрофилов и теста оценки спонтанной АФК-продуцирующей способности (NET_{СП30}; NET_{СТ30}; NET_{СП150}; NET_{СТ150} и НСТ_{СП} соответственно) могут быть использованы в качестве дополнительных информативных лабораторных критериев определения активности воспалительного процесса при РА.

Методом категориальной регрессии с оптимальным шкалированием определены по-

ровые значения показателей (NET_{СП30} > 6,5, NET_{СТ30} > 8,5, NET_{СП150} > 10,5, NET_{СТ150} > 10,5 и НСТ_{СП} > 13,5) и их значимость в баллах (15, 18, 18, 21 и 28 соответственно). Общая оценка активности воспаления формировалась исходя из подсчета суммы баллов по каждому из пациентов. При сумме баллов СБ_{РА} < 69,5 у пациента констатировалось отсутствие активного воспаления, а при значениях СБ_{РА} > 69,5 — активный воспалительный процесс. Чувствительность предлагаемой модели составила 78,2 %, специфичность — 91,8 %.

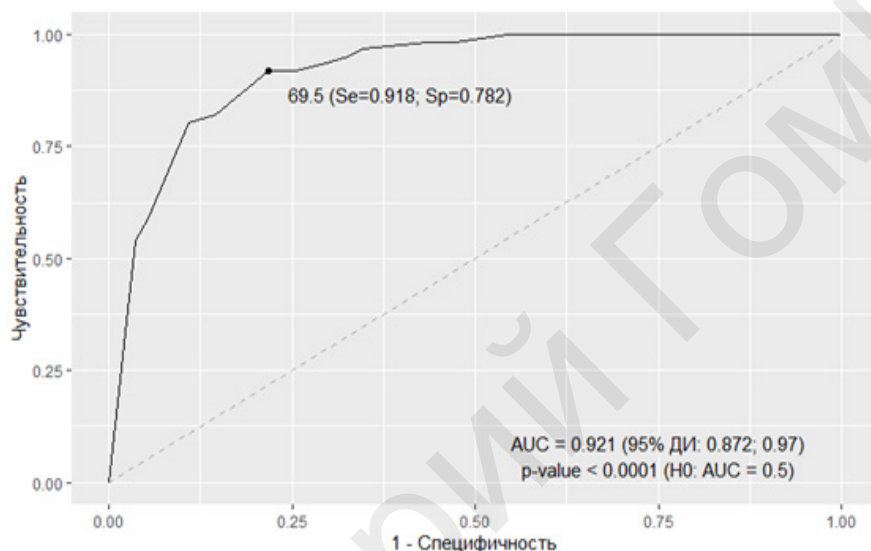


Рисунок 1. ROC-кривая модели балльной оценки для РА. AUC, порог, чувствительность и специфичность определены по методу Йодена
Figure 1. ROC-curve of the scoring assessment model for RA. AUC, threshold, sensitivity and specificity are determined according to Yoden's method

Список литературы

- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271.
- Herlitz-Cifuentes H, Vejar C, Flores A, Jara P, Bustos P, et al. Plasma from Patients with Rheumatoid Arthritis Reduces Nitric Oxide Synthesis and Induces Reactive Oxygen Species in A Cell-Based Biosensor. *Biosensors (Basel)*. 2019 Feb 27;9(1):32. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios9010032>
- Arleevskaya MI, Gabdoulkhakova AG, Filina JV, Zabolin AI, Tsibulkin AP. Mononuclear Phagocytes in Rheumatoid Arthritis Patients and their Relatives - Family Similarity. *Open Rheumatol J*. 2011;5:36-44. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874312901105010036>
- Kaplan MJ. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 2;15(5):219. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4325>
- Железко ВВ, Новикова ИА. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;(3):50-54. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-3-11>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-1588. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- Долгушин ИИ, Шишкова ЮС, Савочкина АЮ. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите. *Вестник РАМН*. 2010;(4):26-30.
- Новикова ИА, Железко ВВ. Метод диагностики нарушений фагоцитарного звена иммунитета по оценке потенциальной бактерицидной активности нейтрофилов: инструкция по применению: утв. 18.06.2015, № 106-1014; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет». Гомель; 2015. 16 с.
- Гусакова НВ, Гомоляко АВ, Железко ВВ. Уровень нетоза в зависимости от способа выделения нейтрофилов. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):30-34.
- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1978;8(4):283-298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(78\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(78)80014-2)
- Ковалев АА, Кузнецов БК, Ядченко АА, Игнатенко ВА. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(4):105-113. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-15>

References

1. Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271. (In Russ.).
 2. Herlitz-Cifuentes H, Vejar C, Flores A, Jara P, Bustos P, et al. Plasma from Patients with Rheumatoid Arthritis Reduces Nitric Oxide Synthesis and Induces Reactive Oxygen Species in A Cell-Based Biosensor. *Biosensors (Basel)*. 2019 Feb 27;9(1):32. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios9010032>
 3. Arleevskaya MI, Gabdoulkhakova AG, Filina JV, Zabolin AI, Tsibulkin AP. Mononuclear Phagocytes in Rheumatoid Arthritis Patients and their Relatives - Family Similarity. *Open Rheumatol J*. 2011;5:36-44. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874312901105010036>
 4. Kaplan MJ. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 2;15(5):219. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4325>
 5. Zhelezko VV, Novikova IA. The functional properties of neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Health and Ecology Issues*. 2015;(3):50-54. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-3-11>
 6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-1588. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
 7. Dolgushin II, Shishkova YS, Savochkina AU. Detection technologies and the role of neutrophil extracellular traps in antimicrobial protection. *Bulletin of RAMN*. 2010;(4):26-30. (in Russ.).
 8. Novikova IA, Zhelezko VV. Method for diagnosing disorders of the phagocytic link of immunity by assessing the potential bactericidal activity of neutrophils: instructions for use: approved. 06.18.2015, No. 106-1014; Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel State Medical University. Gomel; 2015. 16 p. (in Russ.).
 9. Gusakova NV, Gomolyako AV, Zhelezko VV. Netosis level depending on the neutrophils isolation method. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):30-34. (in Russ.).
 10. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1978;8(4):283-298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(78\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(78)80014-2)
- Kovalev AA, Kuznetsov BK, Yachchenko AA, Ignatenko VA. Assessment of the quality of a binary classifier in research. *Health and Ecology Issues*. 2020;(4):105-113. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-15>

Информация об авторах / Information about the authors

Железко Вероника Владимировна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9440-2646>

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Veronika V. Zhelezko, Assistant Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9440-2646>

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Irina A. Novikova, DMedSc, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Железко Вероника Владимировна

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Veronika V. Zhelezko

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 17.02.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 21.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022