

Основные про- и противовоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязи и патогенетическое значение

Н. А. Лапкина¹, А. А. Баранов¹, И. М. Воронцова¹, К. М. Коновалов¹,
П. А. Чижов¹, О. В. Лебедев^{1,2}, Т. А. Буйдина¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Е. И. Королева» Департамента здравоохранения Костромской области, Кострома, Россия

РЕЗЮМЕ

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) важную роль играет дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов.

Цель исследования. Определение у больных РА в развернутой стадии заболевания концентрации и частоты повышения в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов, оценка взаимосвязи между ними, клинико-лабораторной активностью заболевания и аутоантителами.

Материалы и методы. Обследовано 154 больных РА (41 мужчина и 113 женщин) среднего возраста (56,0 [50,0; 64,0] лет), длительностью заболевания (9,4 [3,0; 13,0] года), серопозитивных 129 (83,8%) по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или 106 (68,8%) антителам к циклическим цитрулинированным пептидам (АЦЦП) с умеренной или высокой (DAS28-СОЭ – 5,40 [4,65; 6,00]) активностью заболевания. Определяли в сыворотке крови концентрацию интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона- γ (ИНФ- γ) и растворимого CD40 лиганда (sCD40L) мультиплексной технологией.

Результаты. У больных РА концентрация ИЛ-6, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33 и ИНФ- γ была достоверно выше, а значения ФНО- α – значимо ниже, чем в контроле. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-25 и sCD40L не отличались от доноров. Значения ИЛ-10 были достоверно выше, чем у доноров, а ИЛ-4 не имели различий с контролем. При РА частота повышения ИЛ-33 составила 87,0%, ИЛ-6 – 51,6%, ИЛ-31 – 48,1%, ИЛ-17F – 46,1%, ИЛ-23 – 42,9% и ИНФ- γ – 39,0%, ИЛ-17A – 29,9%, ИЛ-1 β – 26,6%, ФНО- α – 23,4%, ИЛ-25 – 11,7% и sCD40L 3,2% больных. Гиперпродукция ИЛ-33 достоверно преобладала над другими цитокинами ($p < 0,001$). Повышенные значения ИЛ-10 выявлены у 16,2%, а ИЛ-4 – у 12,3% больных. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов, кроме ИЛ-25 и sCD40L, достоверно превалировала над ИЛ-4 и ИЛ-10. Выявлены корреляции провоспалительных цитокинов между собой и с ИЛ-4 и ИЛ-10. Высокие значения ИЛ-33 ассоциировались только с ИЛ-31. Концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно коррелировали между собой. Установлены связи концентрации ИЛ-6 с DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI; ИЛ-25 и sCD40L – с CDAI и SDAI; ИЛ-17A и ИЛ-33 – с SDAI; ИЛ-4 и ИЛ-10 – с CDAI и SDAI; ИЛ-31 и ИЛ-33 – с СРБ; ФНО- α и ИНФ- γ – с СОЭ; ИЛ-17A – и IgM РФ и АЦЦП; ИЛ-31 и ИНФ- γ – с IgM РФ. ИЛ-4 и ИЛ-10 положительно коррелировали с IgM РФ, а ИЛ-4 – отрицательно с АЦЦП.

Выводы. У больных РА в развернутую стадию заболевания наблюдается дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием выработки ИЛ-33. Несмотря на наличие тесных взаимосвязей между цитокинами, имеют место существенные различия между ними в ассоциациях с клиническими индексами, лабораторными показателями активности болезни и аутоантителами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, цитокины, интерлейкин 33, активность заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

The main pro- and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: interrelationships and pathogenetic significance

N. A. Lapkina¹, A. A. Baranov¹, I. M. Vorontsova¹, K. M. Konovalov¹,
P. A. Chizhov¹, O. V. Lebedev^{1,2}, T. A. Buydina¹

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Kostroma Regional Clinical Hospital named after E. I. Korolev, Kostroma, Russia

SUMMARY

Imbalance in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines plays an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA).

The aim of the study. To determine the concentration and frequency of increase in serum of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with RA in the advanced stage of the disease, assessment of the relationship between them, clinical and laboratory activity of the disease and autoantibodies.

Materials and methods. We examined 154 RA patients (41 men and 113) women, of average age (56.0 [50.0; 64.0] years), disease duration (9.4 [3.0; 13.0] years), seropositive 129 (83.8%) for IgM rheumatoid factor (RF) and/or 106 (68.8%) antibodies to cyclic citrullinated peptides (ACCP) with moderate to high (DAS28-ESR – 5.40 [4.65; 6.00]) disease activity. The concentration of interleukin (IL), tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon- γ (INF- γ), soluble CD40 ligand (sCD40L) in serum was determined by multiplex technology.

Results. In RA patients, the concentration of IL-6, IL-23, IL-31, IL-33 and INF- γ was significantly higher, and TNF- α values were significantly lower than in controls. The levels of IL-1 β , IL-17A, IL-17F, IL-25 and sCD40L were not different from donors. IL-10 values were significantly higher than donors, and IL-4 values were not different from controls. In RA, the frequency of IL-33 elevation was 87.0%, IL-6 51.6%, IL-31 48.1%, IL-17F 46.1%, IL-23 42.9% and INF- γ 39.0%, IL-17A 29.9%, IL-1 β 26.6%, TNF- α 23.4%, IL-25 11.7% and sCD40L 3.2% of patients. IL-33 hyperproduction was significantly predominant over other cytokines ($p < 0,001$). Elevated values of IL-10 were found in 16.2% and IL-4 in 12.3% of patients. Hyperproduction of proinflammatory cytokines, except IL-25 and sCD40L, significantly prevailed over IL-4 and IL-10. Correlations of proinflammatory cytokines among themselves and with IL-4 and IL-10 were found. High values of IL-33 were associated only with IL-31. IL-4 and IL-10 concentrations were significantly correlated with each other. IL-6 concentration was found to be associated with DAS28-ESR, CDAI and SDAI; IL-25 and sCD40L were associated with CDAI and SDAI; IL-17A and IL-33 were associated with SDAI; IL-4 and IL-10, with CDAI and SDAI; IL-31 and IL-33, with CRP; TNF- α and INF- γ , with CRP; IL-17A, and IgM RF and ACCP; IL-31 and INF- γ , with IgM RF. IL-4 and IL10 were positively correlated with IgM RF, and IL-4 was negatively correlated with ADCC.

Conclusions. In RA patients in the advanced stage of the disease, there is an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, with a predominance of IL-33 production. Despite the presence of interrelationships between cytokines, there are significant differences between them in associations with clinical indices, laboratory indicators of disease activity and autoantibodies.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, cytokines, interleukin 33, disease activity

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Патогенез заболевания включает активацию врожденного и приобретенного иммунитета. Важным его звеном являются выработка различными клетками (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и др.) большого числа цитокинов, индуцирующих воспаление, деструкцию хряща и костной ткани, развитие коморбидной патологии [2, 3]. Полагают, что в раннюю стадию болезни имеет место выраженный дисбаланс их продукции в виде повышения провоспалительных и снижения противовоспалительных цитокинов, что отражается в различиях их концентрации в сыворотке крови [4–6]. В развернутой стадии болезни эти процессы изучены недостаточно полно. В Российской Федерации этой проблеме посвящены отдельные исследования [7].

При РА ключевыми провоспалительными цитокинами являются интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и интерферон- γ (ИНФ- γ) [2, 3], а также ИЛ-31 и ИЛ-33 [8, 9]. Напротив, ИЛ-4 и ИЛ-10 рассматриваются в качестве основных противовоспалительных цитокинов [8, 10–12]. Ранее нами были установлены определенные взаимосвязи между увеличением концентрации ИЛ-17А, ИЛ-17Е, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33 и активностью РА без проведения сравнительной оценки с продукцией противовоспалительных цитокинов [13, 14]. Настоящая работа является продолжением научных изысканий по данной проблеме.

Цель исследования – определение в сыворотке крови у больных РА в развернутую стадию заболевания концентрации и частоты повышения в сыворотке про- и противовоспалительных цитокинов, оценка взаимосвязи между ними, клинико-лабораторной активностью заболевания и аутоантителами.

Материалы и методы

Данное исследование было разрешено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России (Протокол № 1 от 29.01.2015). Все больные перед началом исследования подписали информированное согласие. Набор пациентов проводился в период с февраля 2015 по май 2018 года. Обследовано 154 больных: 41 (26,6%) мужчина и 113 (73,4%) женщин с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (2010 г.), среднего возраста (56,0 [50,0; 64,0] лет) с развернутой стадией заболевания. Длительность болезни составила 9,4 (3,0; 13,0) года, 129 (83,8%) человек являлись серо-

позитивными по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или 106 (68,8%) – по антителам к циклическим цитруллинированным пептидам АЦЦП. Преобладали II и III рентгенологические стадии болезни – 53 (34,4%) и 57 (37,0%) соответственно. Активность заболевания у всех больных классифицировалась как умеренная или высокая (DAS 28-СОЭ – 5,40 [4,65; 6,00] балла). 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Всем пациентам проводилось исследование клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале, подсчет индексов DAS 28-СОЭ, SDAI, CDAI, HAQ.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови исследовали иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ – иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Сапфир 400» (Япония). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Концентрацию 13 цитокинов в сыворотке крови определяли мультиплексной технологией с использованием реагентов производства Bio-Rad (США) на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad, США) в лаборатории НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России. Верхняя граница нормы ($M+3\sigma$) при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-1 β – 2,18 пг/мл, ИЛ-4 – 73,24 пг/мл, ИЛ-6 – 6,87 пг/мл, ИЛ-10 – 9,45 пг/мл, ИЛ-17А – 1,78 пг/мл, ИЛ-17Е – 9,5 пг/мл, ИЛ-23 – 91,55 пг/мл, ИЛ-25 – 2,43 пг/мл, ИЛ-31 – 15,08 пг/мл, ИЛ-33 – 3,40 пг/мл, ФНО- α – 20,88 пг/мл, ИНФ- γ – 5,33 пг/мл, растворимого CD40 лиганда (sCD40L) – 281,90 пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела – Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения

Таблица 1
Концентрация (пг/мл) цитокинов в сыворотке крови у больных РА
и здоровых доноров; Ме (25-й; 75-й перцентили)

Показатель	Доноры (n=20)	Больные РА (n=154)	p
ИЛ-4	3,56 (0,01; 24,41)	4,99 (1,35; 23,27)	p>0,05
ИЛ-10	0,00 (0,00; 2,41)	1,87 (0,81; 5,56)	p<0,01
ИЛ-1β	0,31 (0,04; 1,64)	0,07 (0,00; 3,72)	p>0,05
ИЛ-6	1,63 (0,54; 6,87)	7,56 (2,44; 21,17)	p<0,001
ИЛ-17A	0,78 (0,00; 1,65)	1,16 (0,50; 2,39)	p>0,05
ИЛ-17F	4,02 (1,46; 7,31)	5,02 (1,00; 138,80)	p>0,05
ИЛ-23	14,63 (0,00; 91,55)	21,36 (2,50; 4626,22)	p<0,05
ИЛ-25	0,68 (0,11; 1,93)	0,32 (0,11; 0,63)	p>0,05
ИЛ-31	6,10 (2,87; 8,62)	13,75 (5,63; 308,52)	p<0,001
ИЛ-33	0,52 (0,17; 0,78)	18,86 (7,45; 65,95)	p<0,001
ФНО-α	13,76 (3,89; 20,88)	2,03 (0,67; 20,00)	p<0,05
ИНФ-γ	1,78 (0,00; 5,33)	3,55 (1,14; 10,78)	p<0,05
sCD 40L	110,81 (83,58; 122,55)	45,78 (11,42; 104,48)	p>0,05

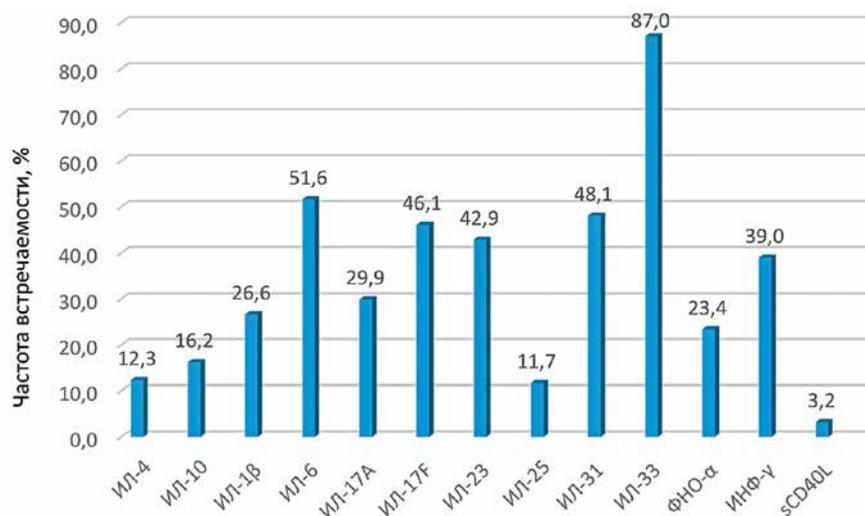


Рисунок 1. Частота (%) встречаемости высоких (более $M+3\sigma$ в контроле) значений про- и противовоспалительных цитокинов у больных РА (n=154)

частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

У больных РА концентрация ИЛ-6, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33 и ИНФ-γ была достоверно выше, а значения ФНО-α значимо ниже, чем в контроле ($p<0,05$) (табл. 1). Уровни ИЛ-1β, ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-25 и sCD40L не отличались от доноров ($p>0,05$ во всех случаях). Концентрация ИЛ-10 была достоверно выше, чем в контроле, а значения ИЛ-4 не отличались от группы сравнения (табл. 1).

Наиболее часто наблюдалась гиперпродукция (более $M+3\sigma$ значений в группе контроля) ИЛ-33 у 87,0% больных, что достоверно превышало встречаемость высоких значений других провоспалительных цитокинов ($p=0,001$ во всех случаях) (рис. 1). Повышение ИЛ-6 отмечено в 51,6%, ИЛ-31 – в 48,1%, ИЛ-17F – в 46,1%, ИЛ-23 – в 42,9% и ИНФ-γ – в 39,0% случаев. Реже регистрировались высокие значения ИЛ-17A – у 29,9%, ИЛ-1β – у 26,6% и ФНО-α – у 23,4% больных. Увеличение ИЛ-25 и sCD40L имело место только в 11,7 и 3,2% случаев. Высокие значения ИЛ-6, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31 и ИНФ-γ встречались также достоверно чаще, чем ИЛ-1β, ИЛ-17A, ФНО-α ($p=0,001$ во всех случаях).

Повышенные значения ИЛ-10 выявлены в 16,2%, а ИЛ-4 – в 12,3% случаев (рис. 1). Частота встречаемости высоких концентраций большинства, кроме ИЛ-25 и sCD40L, провоспалительных цитокинов достоверно превалировала над противовоспалительными. Гиперпродукция ИЛ-4 и ИЛ-10 значительно преобладала только над увеличением sCD40L (3,2%, $p=0,001$), а частота повышения ИЛ-25 не отличалась от ИЛ-4 и ИЛ-10 ($p>0,05$).

Выявлены достоверные положительные корреляции между концентрациями большинства провоспалительных цитокинов (рис. 2). Наиболее значимые (коэффициент корреляции 0,5 и более) отмечены между ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ФНО-α и ИНФ-γ. Для ИЛ-31 значимой была и связь с sCD40L. ИЛ-33 коррелировал с ИЛ-1β, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ФНО-α и ИНФ-γ.

Концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно положительно коррелировали между собой ($r=0,34$, $p<0,001$). Наиболее сильные значимые положительные взаимосвязи с провоспалительными цитокинами отмечены между ИЛ-10 и ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-25, ИЛ-33 и ИНФ-γ. Для ИЛ-4 в большинстве случаев, кроме ИЛ-17A и ИЛ-25, они имели очень слабую силу. В отличие от ИЛ-10, для ИЛ-4 отмечена значимая положительная связь с ФНО-α и sCD40L.

Высокие значения ИЛ-1β, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ФНО-α, ИНФ-γ наиболее значимо коррелировали между собой (рис. 3). Для ИЛ-6 и ИЛ-17A они были менее выражены. В отличие от других провоспалительных цитокинов гиперпродукция ИЛ-33 ассоциировалась только с высокими значениями ИЛ-31.

Не обнаружено значимых связей между высокими значениями ИЛ-4 и ИЛ-10 (рис. 3). Наибольшей силы положительные ассоциации выявлены между ИЛ-4 и ИЛ-1β, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ФНО-α и ИНФ-γ, сила связи с ИЛ-6, ИЛ-17A была менее выражена. Не отмечено корреляции между повышением ИЛ-4 и ИЛ-25, ИЛ-33, sCD40L. Высокие значения ИЛ-10 положительно коррелировали с увеличением концентрации практически всех, включая ИЛ-25 и ИЛ-33, провоспалительных цитокинов, кроме sCD40L.

Показатель	ИЛ-4	ИЛ-10	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-17А	ИЛ-17F	ИЛ-23	ИЛ-25	ИЛ-31	ИЛ-33	ФНО-α	ИНФ-γ	sCD40L
ИЛ-4	-	0,34**	0,19*	0,22*	0,33**	0,15	0,14	0,49**	0,14	0,22*	0,17*	0,16	0,21*
ИЛ-10	0,34**	-	0,26*	0,42**	0,54**	0,14	0,16	0,65**	0,10	0,31**	0,13	0,27*	0,16
ИЛ-1β	0,19*	0,26*	-	0,42**	0,47**	0,72*	0,76**	0,36**	0,70**	0,63**	0,65**	0,59**	0,13
ИЛ-6	0,22*	0,42**	0,42**	-	0,48**	0,42*	0,36**	0,25*	0,33**	0,33**	0,44**	0,44**	0,09
ИЛ-17А	0,33**	0,54**	0,47**	0,47**	-	0,44*	0,40**	0,66**	0,38**	0,43**	0,33**	0,53**	0,33**
ИЛ-17F	0,15	0,14	0,72**	0,72**	0,44**	-	0,94**	0,72**	0,84**	0,76**	0,74**	0,61**	0,24*
ИЛ-23	0,14	0,16	0,76**	0,76**	0,40**	0,94**	-	0,74**	0,84**	0,74**	0,75**	0,63**	0,20*
ИЛ-25	0,49**	0,65**	0,36**	0,36**	0,66**	0,72**	0,74**	-	0,46**	0,62**	0,36**	0,29*	0,25*
ИЛ-31	0,14	0,10	0,70**	0,70**	0,38**	0,84**	0,84**	0,46**	-	0,69**	0,76**	0,58**	0,83**
ИЛ-33	0,22*	0,31**	0,63**	0,33**	0,43**	0,76**	0,74**	0,62**	0,69**	-	0,52**	0,50**	0,14
ФНО-α	0,17*	0,13	0,65**	0,65**	0,33**	0,74**	0,75**	0,36**	0,76**	0,52**	-	0,54**	0,31**
ИНФ-γ	0,16	0,27*	0,59**	0,59**	0,53**	0,61**	0,63**	0,29*	0,58**	0,50**	0,54**	-	0,20*
sCD40L	0,21*	0,16	0,13	0,13	0,33**	0,24*	0,20	0,25*	0,83**	0,14	0,31**	0,20*	-

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Сила корреляционной связи

Значение	0-0,3	от 0,3 до 0,5	от 0,5 до 0,7	от 0,7 до 1,0
Интерпретация	очень слабая	слабая	средняя	высокая

Рисунок 2. Корреляционные связи между концентрацией (пг/мл) цитокинов у больных РА

Показатель	ИЛ-4	ИЛ-10	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-17А	ИЛ-17F	ИЛ-23	ИЛ-25	ИЛ-31	ИЛ-33	ФНО-α	ИНФ-γ	sCD40L
ИЛ-4	-	0,16	0,49**	0,17*	0,27*	0,37**	0,35**	-	0,31**	0,03	0,45**	0,35**	-
ИЛ-10	0,16	-	0,33**	0,31**	0,48**	0,33**	0,33**	0,22*	0,32**	0,17*	0,38**	0,26*	0,15
ИЛ-1β	0,49**	0,33**	-	0,34**	0,44**	0,56**	0,67**	0,28*	0,60**	0,06	0,64**	0,60**	-0,01
ИЛ-6	0,17*	0,31**	0,34**	-	0,40**	0,29*	0,28*	0,22*	0,19*	0,05	0,34**	0,26*	0,08
ИЛ-17А	0,27*	0,48**	0,44**	0,40**	-	0,45**	0,38**	0,50**	0,39**	0,08	0,38**	0,41**	0,06
ИЛ-17F	0,37**	0,33**	0,56**	0,29*	0,45**	-	0,86**	0,65**	0,65**	0,08	0,57**	0,57**	0,08
ИЛ-23	0,35**	0,33**	0,67**	0,28*	0,38**	0,86**	-	0,72**	0,72**	0,10	0,58**	0,55**	-0,06
ИЛ-25	-	0,22*	0,28*	0,22*	0,50**	0,65**	0,72**	-	0,08	0,05	-	0,11	-0,07
ИЛ-31	0,31**	0,32**	0,60**	0,19*	0,39**	0,65**	0,72**	0,08	-	0,18*	0,48**	0,51**	0,37**
ИЛ-33	0,03	0,17*	0,06	0,05	0,08	0,08	0,10	0,05	0,18*	-	-0,01	0,11	0,07
ФНО-α	0,45**	0,38**	0,64**	0,34**	0,38**	0,57**	0,58**	-	0,48**	-0,01	-	0,53**	-0,08
ИНФ-γ	0,35**	0,26*	0,60**	0,26*	0,41**	0,57**	0,55**	0,11	0,51**	0,11	0,53**	-	-0,08
sCD40L	-	0,15	-0,02	0,08	0,07	0,09	-0,06	-0,07	0,37**	0,07	-	-0,08	-

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

Сила корреляционной связи

Значение	0-0,3	от 0,3 до 0,5	от 0,5 до 0,7	от 0,7 до 1,0
Интерпретация	очень слабая	слабая	средняя	высокая

Рисунок 3. Корреляционные связи между высокими (более $M + 3\sigma$ в контроле) значениями цитокинов у больных РА ($n = 154$)

Среди провоспалительных цитокинов только концентрация ИЛ-6 достоверно положительно коррелировала со всеми индексами (DAS 28-COЭ, CDAI, SDAI) клинической активности РА ($p < 0,05$ во всех случаях) (табл. 2).

Значения ИЛ-25 и sCD 40L коррелировали с CDAI и SDAI; ИЛ-17А и ИЛ-33 с SDAI. Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 значимо коррелировала с CDAI и SDAI.

ИЛ-31 и ИЛ-33 были связаны со значениями СРБ (соответственно $r = 0,40$ и $r = 0,41$, $p < 0,001$ в обоих случаях), а уровень ФНО-α и ИНФ-γ – с СОЭ (соответственно $r = 0,20$

и $r = 0,17$, $p < 0,05$ в обоих случаях). Имела место слабая положительная корреляция между ИЛ-17А и IgM РФ и АЦЦП. Значения ИЛ-31 и ИНФ-γ коррелировали с IgM РФ. Концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 положительно коррелировала с IgM РФ, а значения ИЛ-4 – отрицательно с АЦЦП.

Обсуждение

Продукция цитокинов является важной составляющей иммунопатогенеза РА. В настоящем исследовании у больных с умеренной/высокой клинической активностью

Таблица 2
Корреляционные связи между концентрацией (пг/мл) цитокинов, клинико-лабораторными показателями активности заболевания и аутоантителами у больных РА

Показатель	DAS28-СОЭ	СДАИ	SDAI	СРБ (мг/л)	СОЭ (мм/час)	IgM РФ (МЕ/мл)	АЦЦП (Ед/мл)
ИЛ-4	0,05	0,20*	0,20*	0,04	-0,08	0,22*	-0,18*
ИЛ-10	0,09	0,22*	0,24*	0,14	-0,01	0,21*	0,09
ИЛ-1β	-0,03	0,00	0,01	0,12	0,11	0,14	0,09
ИЛ-6	0,17*	0,20*	0,20*	0,08	0,11	0,13	0,07
ИЛ-17А	0,08	0,15	0,18*	0,15	0,06	0,20*	0,20*
ИЛ-17F	0,05	0,06	0,07	0,12	0,15	0,02	0,03
ИЛ-23	0,02	0,02	0,02	0,10	0,12	0,04	0,04
ИЛ-25	0,13	0,23*	0,20*	0,08	-0,02	-0,16	-0,03
ИЛ-31	0,04	0,04	0,05	0,40**	0,15	0,17*	0,11
ИЛ-33	0,02	0,00	0,36**	0,41**	0,09	0,11	0,07
ФНО-α	0,04	0,02	0,04	0,12	0,20*	0,16	-0,05
ИНФ-γ	0,05	0,10	0,11	0,14	0,17*	0,19*	0,15
sCD40L	0,14	0,23*	0,25*	-0,03	-0,03	0,16	0,10

Примечание. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$.

в развернутую стадию болезни в сыворотке крови обнаружено достоверное увеличение концентрации цитокинов с доказанным участием в патогенезе РА – ИЛ-6, ИНФ-γ, ИЛ-23 [7, 8, 15–17], а также ИЛ-31 и ИЛ-33. Выявленное нами повышение ИНФ-γ отличается от результатов исследований, в которых его увеличение зарегистрировано только в раннюю фазу болезни [7]. Значения ФНО-α у наших больных были значимо ниже, чем у доноров. Напротив, другие исследователи в развернутую стадию болезни обнаружили увеличение его концентрации [7, 15]. По нашим данным, концентрация ИЛ-1β не имела существенных различий с контролем, а в других работах, напротив, наблюдалось его увеличение [7, 15]. Мы не выявили значимых различий в концентрации ИЛ-17А, ИЛ-17F между пациентами РА и контролем. На отсутствие увеличения ИЛ-17 в развернутую стадию РА указывают и другие авторы [7]. Однако Z. Reyes-Castillo и соавт. [15], напротив, выявили высокие значения ИЛ-17 при РА.

Полагают, что при РА повышение про- и снижение противовоспалительных цитокинов приводит к персистенции воспаления, прогрессированию эрозивного артрита и развитию коморбидной патологии. Однако нами и другими авторами выявлено одновременное повышение в сыворотке крови концентрации обеих групп цитокинов. Так, у наших больных при отсутствии различий по уровню ИЛ-4 с донорами значения ИЛ-10 при РА были достоверно выше, чем в контроле. Z. Reyes-Castillo и соавт. [15] в развернутую стадию РА также отметили одновременное увеличение концентрации как ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО-α, так и ИЛ-4, ИЛ-10. Однако А. А. Новиков и соавт. [7] при развернутом РА на фоне повышения ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α не обнаружили высокой концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10. Ранее С. А. Hitchon и соавт. [18] и Р. W. Meurer и соавт. [19] отметили одновременное увеличение в сыворотке крови концентрации про- и противовоспалительных цитокинов в раннюю стадию болезни у больных РА, не получавших терапию БПВП.

В данной работе, кроме исследования в сыворотке крови больных и доноров концентрации цитокинов, был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости их высоких значений при РА. Наиболее часто (87,0%) обнаружена гиперпродукция ИЛ-33, которая значимо преобладала над встречаемостью высоких значений других про- и противовоспалительных цитокинов. Часто встречалось повышение ИЛ-6, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31 и ИНФ-γ, реже – ИЛ-1β, ИЛ-17А и ФНО-α. Гиперпродукция большинства провоспалительных цитокинов, кроме ИЛ-25 и sCD40L, достоверно превалировала над увеличением ИЛ-4 и ИЛ-10, что является дополнительным подтверждением существования дисбаланса продукции цитокинов в развернутую стадию РА.

Нами были изучены связи между про-, противовоспалительными цитокинами и индексами клинической активности РА, острофазовыми лабораторными показателями (СОЭ, СРБ). Только для ИЛ-6 установлены положительные корреляции со всеми индексами клинической активности РА – DAS28-СОЭ, СДАИ и SDAI. Другие

провоспалительные цитокины коррелировали с двумя (ИЛ-25 и sCD40L) или одним (ИЛ-17А и ИЛ-33) индексом активности РА. Отмечена также положительная связь ИЛ-4, ИЛ-10 с СДАИ и SDAI. Кроме того, концентрация ИЛ-31 и ИЛ-33 коррелировала с СРБ, а ФНО-α и ИНФ-γ с СОЭ.

По данным немногочисленных исследований, при развернутом РА также выявлена корреляция сывороточных уровней ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α с DAS28 [7, 15]. А. А. Новиков и соавт. [20] в группе больных РА с развернутой стадией болезни и умеренной/высокой активностью заболевания по DAS-28 зарегистрировали достоверно более высокие уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, ИНФ-γ-индуцируемого белка 10, чем при низкой активности. Авторы показали, что концентрация ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α является важной составной частью многопараметрического индекса оценки активности РА, включающего 6 иммунологических показателей. Обнаружены корреляции ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО-α в сыворотке крови с концентрацией высокочувствительного СРБ [15]. Данными исследователями выявлена связь ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α с СОЭ, что отмечено и нами.

Иммунологической особенностью РА является наличие в сыворотке крови аутоантител – РФ и АЦЦП, определяющих субтипы заболевания и непосредственно участвующих в его патогенезе [Насонов, 2017]. Нами были обнаружены связи ИЛ-17А с IgM РФ и АЦЦП, а также ИЛ-31 и ИНФ-γ с IgM РФ. Кроме того, концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 положительно коррелировали с IgM РФ, а ИЛ-4 – отрицательно с АЦЦП. Z. Reyes-Castillo и соавт. [15] установили положительную связь ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α с АЦЦП и ее отсутствие с ИЛ-17 и ИНФ-γ. Другими авторами при развернутом РА отмечена корреляция сывороточных уровней ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α с IgM РФ, а ИЛ-1β с АЦЦП [7].

Одной из задач нашего исследования было установление взаимосвязей цитокинов между собой. Наиболее значимые корреляции выявлены между значениями ключевых провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17F, ФНО-α и ИНФ-γ, а также ИЛ-23, ИЛ-31 и ИЛ-33. По данным

литературы, у больных, не получавших БПВП, в раннюю стадию РА имели место умеренные или сильные положительные корреляции между ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α и ИНФ- γ [19]. Нами также обнаружено, что высокие значения большинства, кроме ИЛ-33, провоспалительных цитокинов достоверно коррелировали между собой, в то время как гиперпродукция ИЛ-33 ассоциировалась только с ИЛ-31.

Значения противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 достоверно положительно коррелировали как между собой, так и с концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-25, ИЛ-33 и ИНФ- γ . Р. W. Meurer и соавт. [19] в раннюю стадию РА выявили более сильную ($r=0,73$, $p<0,001$), чем в нашей работе, связь значений с ИЛ-4 с ИЛ-10. В отличие от данных, полученных нами, концентрация ИЛ-4 не коррелировала с ИЛ-6. Имели место связи высокой силы (коэффициент корреляции 0,8 и более) ИЛ-4 с ИЛ-1 β и ИНФ- γ . Установлены также корреляции ИЛ-10 с ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИНФ- γ , сила которых значительно превосходила (коэффициент корреляции 0,69 и более) значения, обнаруженные нами. При этом нами не обнаружено ассоциации между высокими значениями ИЛ-4 и ИЛ-10, но они были связаны с повышением практически всех провоспалительных цитокинов.

Иммуновоспалительный процесс при РА характеризуется одновременной выработкой большого количества провоспалительных цитокинов, тесно взаимосвязанных друг с другом [2, 3, 8, 17], что отмечено и в данной работе. Наличие связей между ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17F, ФНО- α и ИНФ- γ , по-видимому, обусловлено общими для них и универсальными в целом для организма человека механизмами реализации их патогенетического потенциала через активацию дендритных клеток, клеток эндотелия, нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, фибробластоподобных синовиоцитов, Т- и В-лимфоцитов и др. [8].

Нами выявлены положительные корреляционные зависимости ИЛ-4 и ИЛ-10 как между собой, так и с большинством провоспалительных цитокинов. Известно, что ИЛ-4 и ИЛ-10 являются основными противовоспалительными цитокинами [8, 11, 12]. Однако при РА они, по-видимому, играют двойную роль. С одной стороны, подавляют синтез провоспалительных цитокинов моноцитами/макрофагами и нейтрофилами, а с другой – способствуют дифференцировке, пролиферации, выживанию В-клеток и выработке ими РФ [19, 21]. Это, возможно, объясняет выявленную нами положительную корреляцию между концентрацией ИЛ-4, ИЛ-10 и IgM РФ. Кроме того, ИЛ-4 и ИЛ-10 могут как стимулировать, так и подавлять пролиферацию Т-клеток [22].

Как отмечалось выше, у наших больных при наличии значимых корреляционных связей концентрации ИЛ-33 с большинством провоспалительных цитокинов и наиболее высокой частоте его гиперпродукции высокие значения ИЛ-33 ассоциировались только с повышением ИЛ-31. Кроме того, отмечена связь с ИЛ-33 с SDAI и СРБ. Данный факт, возможно, является подтверждением существования в иммунопатогенезе РА наряду с доказанными механизмами, реализуемыми через ключевые воспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- α , ИНФ- γ), одновременно дополнительных, связанных с ИЛ-33 и его рецептором (ST2).

Известно, что ИЛ-33, член семейства ИЛ-1, входит в группу молекул аларминов, основная роль которых заключается в предупреждении иммунной системы о наличии опасности в организме и иницировании воспалительных реакций [23]. При иммуновоспалительных заболеваниях увеличение концентрации аларминов наблюдается в пораженных органах и в кровотоке [23]. Они могут индуцировать продукцию нейтрофилами и макрофагами различных воспалительных медиаторов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , хемокины и оксид азота [23–25].

Данные метаанализа, посвященные оценке значения определения ИЛ-33 в сыворотке крови или синовиальной жидкости при РА, свидетельствуют о том, что повышение его концентрации связано с увеличением риска развития заболевания (ОР: 95 % ДИ; 1,29 [1,15–1,44]) [9]. Авторами установлено, высокие значения ИЛ-33 в сыворотке крови, а не в синовиальной жидкости, способствуют прогрессированию воспалительных изменений в суставах независимо от наличия РФ, АЦЦП и этнических различий больных. Исследователи полагают, что ИЛ-33 может служить биомаркером прогнозирования риска развития РА и оценке эффективности терапии во всех расовых группах в мире [9]. Кроме того, наряду с ИЛ-6 и ИЛ-17 обсуждается участие ИЛ-33 и его растворимого рецептора ST2 в прогрессировании сердечно-сосудистой патологии при РА [9].

Данные литературы и результаты настоящего исследования свидетельствуют о важном значении исследования ИЛ-33 при РА и позволяют обсуждать его участие в патогенезе заболевания, который сложен и не до конца изучен. Возможно, что ИЛ-33 может реализовывать свое действие через дополнительные сигнальные пути, отличные от других цитокинов. Известно, что сигнальный путь JAK/STAT является основным внутриклеточным каскадом в ответ на воздействие ключевых провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО- α [26]. Полагают, что зрелые формы ИЛ-33 связываются с рецепторами ST2 и ИЛ-1RACP, образуя гетеродимерный рецепторный комплекс, который активирует нисходящие пути, такие как MAPK/p38, MAPK/NF- κ B и PI3K/mTORC 1 [9], играющие важную роль в иммунопатогенезе РА [26].

Фактически при РА происходит формирование сложных объединений «кластеров» из нескольких про- и противовоспалительных цитокинов. Отражением этого процесса являются существование различных фенотипов/эндотипов РА, очевидно, соответствующих различным фазам заболевания [2, 8, 16]. Причины, приводящие к дисбалансу между отдельными элементами в каждом из «кластеров», до конца не известны. Проспективные исследования, связанные с уточнением роли ИЛ-33 и ST2 в патогенезе РА, возможно, приведут к формированию дополнительных эндотипов заболевания или его отдельных клинических проявлений, в частности, боли в суставах и «труднолечимого» РА, с последующей разработкой персонализированного терапевтического воздействия на них.

Заключение

В целом результаты настоящего исследования у больных РА в развернутую стадию заболевания продемонстрировали определенный дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием

выработки ИЛ-33. Несмотря на тесные взаимосвязи цитокинов, имеют место существенные различия между ними в ассоциациях с клиническими индексами, лабораторными показателями активности болезни и аутоантителами.

Список литературы / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 30173-8
- Насонов Е. Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (4): 397–420. Nasonov E. L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61 (4): 397–420. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm*. 2024; 5 (3): e509. DOI: 10.1002/mco2.509
- Sivalingam SP, Thumboo J, Vasso J, Thio ST, Tse C, Fong KY. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis. *Ann Acad Med Singap*. 2007; 36 (2): 96–9.
- Новиков А. А., Александрова Е. Н., Герасимова А. Н., Черкасова М. В., Каратеев Д. Е. и соавт. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (2): 111–116. Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Gerasimova A. N., Cherkasova M. V., Karateev D. E. et al. Multiparameter analysis of biomarkers in the laboratory diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2013; 51 (2): 111–116. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2013-636
- Ridgley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30 (2): 207–214. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000470
- Новиков А. А., Александрова Е. Н., Лукина Г. В. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. Альманах клинической медицины. 2019; 47 (5): 393–9. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-058
- Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Lukina G. V. Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47 (5): 393–9. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-058
- Livshits G, Kalinkovich A. Hierarchical, imbalanced pro-inflammatory cytokine networks govern the pathogenesis of chronic arthropathies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; 26 (1): 7–17. DOI: 10.1016/j.joca.2017.10.013
- Liu R, Wang F, Luo X, Yang F, Gao J, et al. The immunomodulatory of interleukin-33 in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Clin Immunol*. 2024; 265: 110264. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110264
- Cicuffini FM, Byron KA, Maher D, Wootton AM, Muirden KD, Hamilton JA. Serum IL-4, IL-10 and IL-6 levels in inflammatory arthritis. *Rheumatol Int*. 1995; 14 (5): 201–6. DOI: 10.1007/BF00262298
- Saxena A, Khosravi S, Noel S, Mohan D, Donner T, Hamad AR. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*. 2015 Jul; 74 (1): 27–34. DOI: 10.1016/j.cyt.2014.10.031
- Iwaszko M, Biały S, Bogunia-Kubik K. Significance of Interleukin (IL)-4 and IL-13 in Inflammatory Arthritis. *Cells*. 2021 Nov 3; 10 (11): 3000. DOI: 10.3390/cells10113000
- Лапкина Н. А., Баранов А. А., Абайтова Н. Е., Левшин Н. Ю., Речкина О. П. и соавт. ИЛ-31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (5): 554–559. Lapkina N. A., Baranov A. A., Abaytova N. E., Levshin N. Yu., Rechkina O. P. et al. IL-31 and IL-33 in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (5): 554–559. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-554-559
- Лапкина Н. А., Баранов А. А., Речкина О. П., Абайтова Н. Е., Золотавкина С. С. и соавт. ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23 у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (4): 402–407. Lapkina N. A., Baranov A. A., Rechkina O. P., Abaytova N. E., Zolotavkina S. S., et al. IL-17A, IL-17F and IL-23 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024; 62 (4): 402–407. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2024-402-407
- Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, Ocampo-Bermudes G, Muñoz-Valle JF. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with cytokine profiles, clinical and genetic features. *Clin Exp Immunol*. 2015; 182 (2): 119–31. DOI: 10.1111/cei.12677
- Насонов Е. Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (3): 277–294. Nasonov E. L. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017; 55 (3): 277–294. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
- McInnes IB, Scheff G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017; 389 (10086): 2328–2337. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 31472-1
- Hitchon CA, Alex P, Erdle LB, Frank MB, Dozmorev I, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J. Rheumatol*. 2004; 31 (12): 2336–46.
- Meyer PW, Hodgkinson B, Ally M, Musenge E, Wade AA, et al. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 158514. DOI: 10.1155/2010/158514
- Новиков А. А., Александрова Е. Н., Герасимова А. Н., Каратеев Д. Е., Попкова Т. В. и соавт. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (6): 591–5. Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Gerasimova A. N., Karateev D. E., Popkova T. V. et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53 (6): 591–5. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
- Heine G, Drozdenko G, Grün JR, Chang HD, Radbruch A, et al. Autocrine IL-10 promotes human B-cell differentiation into IgM- or IgG-secreting plasmablasts. *Eur. J. Immunol*. 2014; 44 (6): 1615–21. DOI: 10.1002/eji.201343822
- Banchereau J. Converging and diverging properties of human interleukin-4 and interleukin-10. *Behring Inst Mitt*. 1995; 96: 58–77.
- Danieli MG, Antonelli E, Piga MA, Claudii I, Palmeri D, Tonacci A, Allegra A, Gangemi S. Alarmins in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2022 Sep; 21 (9): 103142. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103142
- Баглай Е. О., Дубиков А. И. Тучные клетки – ключевые участники патогенеза иммуноспалительных заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 182–189. Baglay E. O., Dubikov A. I. Mast cells are key participants in the pathogenesis of immunoinflammatory diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53 (2): 182–189. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2015-182-189
- Kielbowski K, Stański W, Bakinowska E, Rusiński M, Pawlik A. The role of alarmins in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and psoriasis. *Curr Issues Mol Biol*. 2024; 46 (4): 3640–3675. DOI: 10.3390/cimb46040228
- Rahmati M, Kwesiga MP, Lou J, Tan AL, McDermott MF. Novel Targeted Therapies for Rheumatoid Arthritis Based on Intracellular Signalling and Immunometabolic Changes: A Narrative Review. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2024; 29 (1): 42. DOI: 10.31083/fb12901042

Статья поступила / Received 05.11.2024

Получена после рецензирования / Revised 11.11.2024

Принята к публикации / Accepted 12.11.2024

Сведения об авторах

Лапкина Наталья Александровна, к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0000-0003-2692-399X

Баранов Андрей Анатольевич, д. м. н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0000-0001-7847-1679

Воронцова Инесса Михайловна, к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0000-0002-8557-7372

Коновалов Кирилл Михайлович, аспирант кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0009-0000-6641-7544

Чижов Петр Александрович, д. м. н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии¹. ORCID: 0000-0001-7969-6538

Лебедев Олег Владимирович, к. м. н., зав. базовой кафедрой в г. Кострома¹, заместитель главного врача по медицинской части². ORCID: 0009-0007-1753-0752

Буйдина Татьяна Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹. ORCID: 0000-0003-2487-5760

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница имени Е. И. Королева» Департамента здравоохранения Костромской области, Кострома, Россия

Автор для переписки: Баранов Андрей Анатольевич. E-mail: bara_aa@mail.ru

About authors

Lapkina Natalia A., PhD Med, associate professor at Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0000-0003-2692-399X

Baranov Andrey A., DM Sci (habil.), professor, head at Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0000-0001-7847-1679

Vorontsova Inessa M., PhD Med, associate professor at Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0000-0002-8557-7372

Konovalev Kirill M., Postgraduate student of the Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0009-0000-6641-7544

Chizhov Petr A., DM Sci (habil.), professor, head at Department of Faculty Therapy¹. ORCID: 0000-0001-7969-6538

Lebedev Oleg V., PhD Med, head at Base Dept in Kostroma¹, Deputy Chief Physician for Medical Part². ORCID: 0009-0007-1753-0752

Buydina Tatyana A., PhD Med, associate professor at Dept Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry¹. ORCID: 0000-0003-2487-5760

¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

² Kostroma Regional Clinical Hospital named after E. I. Korolev, Kostroma, Russia

Corresponding author: Baranov Andrey A., E-mail: bara_aa@mail.ru

Для цитирования: Лапкина Н. А., Баранов А. А., Воронцова И. М., Коновалов К. М., Чижов П. А., Лебедев О. В., Буйдина Т. А. Основные про- и противовоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязи и патогенетическое значение. *Медицинский алфавит*. 2024; (29): 68–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-29-68-74>

For citation: Lapkina N. A., Baranov A. A., Vorontsova I. M., Konovalev K. M., Chizhov P. A., Lebedev O. V., Buydina T. A. The main pro- and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: interrelationships and pathogenetic significance. *Medical alphabet*. 2024; (29): 68–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-29-68-74>

