

УРОВЕНЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СУПЕРНАТАНТАХ КУЛЬТУР КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННЫМИ И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Криволапова И.М.^{1,2}, Пашнина И.А.¹

¹ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Цитокины являются сигнальными молекулами, участвующими в регуляции пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, реализации их эффекторных функций. Для развития воспалительного процесса любой этиологии важно соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. В число наиболее значимых противовоспалительных цитокинов входят IL-1ra, IL-4, IL-10. Их функцией является ограничение и подавление иммунного ответа при воспалительных процессах любой этиологии. В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка синтеза противовоспалительных цитокинов IL-1ra, IL-4 и IL-10 клетками периферической крови детей с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями.

Обследованы дети в возрасте от 2 до 17 лет: с ювенильным идиопатическим артритом (n = 101); с неуточненной реактивной артропатией (n = 24); с системной красной волчанкой (n = 14); с хроническим вирусным гепатитом С (n = 24); условно здоровые дети (контрольная группа, n = 33). Образцы гепаринизированной крови разводили глутаминсодержащей средой RPMI-1640, готовили контрольный образец без стимулятора и образец, стимулированный фитогемагглютинином в конечной концентрации 20 мкг/л. Образцы разведенной крови инкубировали в течение 24 часов (37°C, 5% CO₂). Супернатанты однократно замораживали. Определение концентрации IL-1ra, IL-4 и IL-10 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Выявлено, что в группах больных системной красной волчанкой, ювенильным идиопатическим артритом и гепатитом С спонтанная продукция противовоспалительных цитокинов IL-1ra, IL-4 и IL-10 либо не отличалась от контрольных значений, либо была снижена. Системная красная волчанка – аутоиммунное заболевание, ювенильный артрит имеет смешанную аутоиммунно-аутовоспалительную природу. Гепатит С является вирусным заболеванием, но в хронической стадии также могут проявляться аутоиммунные реакции. Снижение синтеза противовоспалительных цитокинов является одним из свидетельств аутоиммунных проявлений при всех перечисленных заболеваниях, несмотря на их различную этиологию. Повышение спонтанной продукции IL-1ra и IL-10 у детей с

Адрес для переписки:

Криволапова Ирина Михайловна
ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32.
Тел.: 8 (343) 231-91-28.
E-mail: krivolapovaim@mis66.ru

Address for correspondence:

Krivolapova Irina M.
Regional Pediatric Clinical Hospital
620149, Russian Federation, Yekaterinburg,
S. Deryabina str., 32.
Phone: 7 (343) 231-91-28.
E-mail: krivolapovaim@mis66.ru

Образец цитирования:

И.М. Криволапова, И.А. Пашнина «Уровень противовоспалительных цитокинов в супернатантах культур клеток периферической крови у детей с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 1. С. 47-54. doi: 10.46235/1028-7221-1093-COA
© Криволапова И.М., Пашнина И.А., 2022

For citation:

I.M. Krivolapova, I.A. Pashnina “Concentration of anti-inflammatory cytokines in supernatants of peripheral blood cell cultures in children with autoimmune and infectious diseases”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 1, pp. 47-54. doi: 10.46235/1028-7221-1093-COA
DOI: 10.46235/1028-7221-1093-COA

неуточненной реактивной артропатией может указывать на подключение компенсаторных реакций, сдерживающих развитие воспаления при этом заболевании. Во всех исследованных группах стимулированная продукция IL-1ra, IL-4 и IL-10 либо не отличалась от группы здоровых детей, либо была ниже контрольных значений. Это свидетельствует об истощении функциональных резервов клеток в условиях длительной активации.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, реактивная артропатия, гепатит С, дети, цитокины

CONCENTRATION OF ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN SUPERNATANTS OF PERIPHERAL BLOOD CELL CULTURES IN CHILDREN WITH AUTOIMMUNE AND INFECTIOUS DISEASES

Krivolapova I.M.^{a, b}, Pashnina I.A.^a

^a Regional Pediatric Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

^b Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Cytokines belong to the class of signaling molecules, being involved into regulation of proliferation, differentiation and effector functions of immunocompetent cells. The ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines is important for development of any inflammatory process. IL-1ra, IL-4, IL-10 are among the most important anti-inflammatory cytokines. Their function is to limit and suppress immune response in inflammatory processes of any etiology. In this respect, the aim of this study was to evaluate production of the anti-inflammatory cytokines IL-1ra, IL-4 and IL-10 by peripheral blood cells in children with autoimmune and infectious diseases. Patients and methods: Pediatric patients (2-17 years old) participated in the study including those with juvenile idiopathic arthritis (n = 101); unspecified reactive arthropathy (n = 24); systemic lupus erythematosus (SLE, n = 14); chronic viral hepatitis C (n = 24). 33 healthy children (n = 33) comprised the control group. Heparinized blood samples were diluted with glutamine-containing medium RPMI-1640. Control samples were not treated by any stimulants, and the stimulated samples were supplied with phytohemagglutinin (20 mkg/ml). The samples of diluted blood were incubated for 24 hours (37 °C, 5% CO₂). The supernates were frozen once. The concentrations of IL-1ra, IL-4 and IL-10 in these cell supernatants were determined by ELISA technique (Vector-Best, Russia). Results: It was found that the spontaneous production of anti-inflammatory cytokines (IL-1ra, IL-4 and IL-10) didn't differ, or was lower in the groups of patients with SLE, juvenile idiopathic arthritis and hepatitis C if compared with control group. SLE is an autoimmune disease, whereas juvenile arthritis is of mixed autoimmune-autoinflammatory etiology. Chronic hepatitis C is a viral disease, but autoimmune responses may manifest at the chronic stage of the disorder. Decreased production of anti-inflammatory cytokines could be an evidence for autoimmune mechanisms of these diseases, despite their different etiology. More intensive spontaneous production of IL-1ra and IL-10 in children with unspecified reactive arthropathy may suggest some compensatory reactions which inhibit development of inflammation in this disorder. IL-1ra, IL-4 and IL-10 production in stimulated cultures didn't differ between all groups of the patients, or it was lower in comparison with healthy children. Decrease cytokine production in groups of children with different diseases suggests exhausted functional reserve of immunocompetent cells caused by their chronic activation.

Keywords: autoimmune diseases, infection diseases, systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, reactive arthropathy, hepatitis C, children, cytokines

Работа выполнена в рамках госзадания ИИФ УрО РАН (№ гос. регистрации АААА-F21-121012090091-6, тема «Иммунная система в регуляции физиологических функций в норме и при патологических процессах»).

Введение

Цитокины (ЦК) – обширное семейство сигнальных полипептидных молекул, которые синтезируются клетками иммунной системы и других тканей: эпителия, эндотелия, соедини-

тельной ткани и т.д. [4]. ЦК регулируют процессы пролиферации, созревания клеток, их эффекторные функции. Им принадлежит значительная роль в иммунном ответе при внедрении различных патогенов, а также в формировании многих неинфекционных заболеваний, включая онкологические, аутоиммунные и аллергические [7]. Для развития воспалительного процесса любой этиологии важно соотношение про- и противовоспалительных ЦК. Последние осуществляют контроль за эффектами провоспалительных ЦК: способны подавлять транскрипцию их генов в клетках-продуцентах, индуцировать синтез рецепторных антагонистов, усиливать образование растворимых рецепторов и снижать плотность мембранных рецепторов провоспалительных цитокинов [4, 7].

В число наиболее значимых противовоспалительных ЦК входят IL-1ra, IL-4, IL-10. IL-1ra – естественный антагонист IL-1, синтезируется моноцитами и макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, нейтрофилами, фибробластами, эндотелиальными клетками, гепатоцитами. IL-1ra всегда присутствует в сыворотке крови, для предотвращения негативных последствий системного действия IL-1 [9]. IL-10 продуцируется Т-лимфоцитами, преимущественно Т-хелперами 2-го типа, моноцитами. Противовоспалительный эффект IL-10 реализуется через подавление активности макрофагов и Т-лимфоцитов – прежде всего синтеза этими клетками IL-1, IL-6, IFN γ , TNF α [4]. IL-4 синтезируется Т-хелперами 2-го типа и, подобно IL-10, способен ингибировать продукцию IL-1, IL-6, TNF α и IFN γ , при этом IL-4 активирует В-лимфоциты, индуцирует выработку иммуноглобулина класса Е [4].

Исследованию уровня ЦК в сыворотке или плазме крови при различных заболеваниях посвящено большое количество публикаций. Однако уровни ЦК в циркуляции могут быть крайне низкими, т.к. они являются короткоживущими молекулами, могут накапливаться в основном в очаге воспаления, в крови могут присутствовать растворимые рецепторы ЦК, антицитокиновые антитела и антагонисты рецепторов [10].

Альтернативой исследованию ЦК в естественных биологических жидкостях может служить определение их концентрации в культуральной среде при инкубировании клеток периферической крови *in vitro*. Использование различных специфических и неспецифических стимуляторов позволяет оценить уровень исходной активности клеток, способность реагировать на индукцию, наличие функциональных резервов [3]. В качестве неспецифических стимуляторов чаще

используют растительные митогенные лектины, в том числе фитогемагглютинин (ФГА) [4]. Определение секреции ЦК клетками крови может быть особо интересно при различной хронической патологии, при которой не всегда наблюдаются повышенные концентрации этих белков в сыворотке и плазме крови.

В связи с этим **целью нашей работы** явилось определение уровня спонтанной и стимулированной продукции противовоспалительных цитокинов в супернатантах клеточных культур цельной крови у детей с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы

Обследованы дети и подростки от 2 до 17 лет. В наших предварительных исследованиях не выявлено взаимосвязи концентрации ЦК с возрастом детей. В связи с этим дети разного возраста объединены в пределах групп с разными диагнозами. Группы: ювенильный идиопатический артрит (ЮИА, n = 101); неуточненная реактивная артропатия (нРеА, n = 24); системная красная волчанка (СКВ, n = 14); хронический вирусный гепатит С (ХВГС, n = 24); условно здоровые дети (УЗД, n = 33). ЮИА является гетерогенным заболеванием и включает в себя несколько патогенетически различных вариантов [1]. Однако нами не выявлено различий между вариантами течения ЮИА по уровню спонтанной и стимулированной секреции противовоспалительных ЦК [5]. На этом основании пациенты с ЮИА объединены в одну группу.

Дети с СКВ, ЮИА и нРеА проходили обследование и лечение у детских ревматологов консультативной поликлиники, дети с ХВГС были госпитализированы в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ СО «ОДКБ». Диагноз «ЮИА» устанавливался на основании критериев ILAR (Международной лиги ревматологических ассоциаций второго пересмотра в Edmonton, 2001); диагноз «СКВ» – в соответствии с критериями Американского колледжа ревматологов (ACR, 1997); критерии нРеА: множественные поражения суставов с высокой степенью активности; затяжное течение заболевания до 1 года или рецидивирующее течение (суставная атака 1-2 раза в год); отсутствие хронологической связи с инфекционными заболеваниями. Все дети с ревматическими заболеваниями и из контрольной группы не имели признаков острого или хронического инфекционного процесса на момент обследования. Критерием постановки диагноза «ХВГС» яв-

лялось обнаружение возбудителя и определение вирусной нагрузки.

Кровь забирали в вакуумные пробирки (Greiner, Австрия) с антикоагулянтом (гепарин). Образцы крови разводили глутаминсодержащей средой RPMI-1640 («ПанЭко», Россия), в соотношении 1:9, готовили 2 образца: контрольный образец без стимулятора; образец, стимулированный фитогемагглютинином (ФГА, Sigma) в конечной концентрации 20 мкг/мл. Образцы разведенной крови инкубировали (37 °С, 5% CO₂) в течение 24 часов. Супернатанты клеточных культур (СКК) разливали на аликвоты и однократно замораживали для хранения. Определение кон-

центрации IL-1ra, IL-4, IL-10 в СКК проводили методом ИФА с использованием диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Для оценки значимости различий между независимыми группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica для Windows (версия 6.0 StatSoftInc).

Результаты

При исследовании спонтанной продукции IL-1ra, IL-4 и IL-10 выявлено, что их выработка клетками крови у пациентов с ЮИА оставалась на уровне контрольной (табл. 1). У больных с nReA

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ IL-1ra, IL-4 И IL-10 В СУПЕРНАТАНТАХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР У ДЕТЕЙ С ЮИА, nReA, СКВ, ХВГС И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF IL-1ra, IL-4 AND IL-10 IN SUPERNATANTS OF BLOOD CELL CULTURES IN CHILDREN WITH JIA, NREA, SLE, CVHC AND IN HEALTHY CHILDREN, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Диагноз Diagnosis	Вариант инкубации Option of incubation	Цитокин, пг/мл Cytokines, pg/ml		
		IL-1ra	IL-4	IL-10
СКВ SLE (n = 14)	Спонтанный Spontaneous	373,0 (169,0-1042,0)	2,0* (1,0-3,0)	3,5 (1,0-5,0)
	ФГА PNA	2789,0 (1695,0-3552,0)	6,0** (2,0-8,0)	73,0 (54,0-398,0)
ЮИА JIA (n = 101)	Спонтанный Spontaneous	505,0 (242,0-970,0)	3,0 (2,0-5,0)	1,0 (0,0-3,0)
	ФГА PNA	2637,0* (1829,0-3475,0)	11,0 (8,0-15,0)	255,0 (158,0-378,0)
nReA (n = 24)	Спонтанный Spontaneous	718,0* (341,0-1009,0)	5,0 (2,0-6,0)	5,5* (0,1-41,0)
	ФГА PNA	2001,0*** (1261,0-2797,0)	12,0 (7,0-15,0)	335,0 (177,0-447,0)
ХВГС CVHC (n = 24)	Спонтанный Spontaneous	592,0 (355,0-942,0)	1,0* (0,0-4,0)	1,0 (1,0-2,0)
	ФГА PNA	2901,0* (2542,0-3119,0)	7,0** (2,5-12,5)	339,0 (231,0-448,0)
Условно здоровые дети Healthy children (n = 33)	Спонтанный Spontaneous	508,0 (215,0-703,0)	4,0 (2,0-5,0)	1,5 (0,0-4,0)
	ФГА PNA	3363,0 (2432,0-4280,0)	13,0 (8,0-19,0)	276,0 (174,0-341,0)

Примечание. Различия с группой условно здоровых детей: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Note. Differences with healthy children: *, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

уровень IL-4 в супернатантах культур клеток крови также не отличался от контрольных значений, а продукция IL-1ra и IL-10 была выше, по сравнению со здоровыми детьми. Спонтанный уровень IL-4 у детей с СКВ и ХВГС был значительно ниже, чем в контрольной группе, концентрации IL-1ra и IL-10 не отличались от таковых в группе УЗД.

Инкубация клеток крови с фитогемагглютинином в течение 24 часов приводила к существенному усилению синтеза ЦК в каждой группе по сравнению с интактными клетками (табл. 1). У детей с ЮИА, нРеА и ХВГС выявлено снижение стимулированной концентрации IL-1ra в культуральной жидкости по сравнению со здоровыми детьми. Различий по продукции этого ЦК между группами детей с СКВ и УЗД выявлено не было. Обнаружено снижение ФГА-индуцированной продукции IL-4 у больных с СКВ и ХВГС по сравнению со здоровыми детьми. Больные с ЮИА и нРеА не отличались от детей контрольной группы по данному параметру (табл. 1). Индуцированная выработка IL-10 клетками крови в исследованных группах не различалась (табл. 1).

Обсуждение

Спонтанная продукция противоспалительных цитокинов IL-1ra, IL-4 и IL-10 клетками крови у пациентов с ЮИА не отличалась от таковой у здоровых детей (табл. 1). Отсутствие различий по выработке IL-4 и IL-10 соотносится с данными ряда авторов, получивших аналогичные результаты [12, 18]. Однако в исследованиях S. Raziuddin и соавт. показано, что клетки периферической крови интенсивнее продуцировали IL-4 и IL-10 в отсутствие стимулятора у больных с различными вариантами ЮИА, по сравнению с контролем [20].

Нами было выявлено снижение стимулированной продукции IL-1ra в группе с ЮИА по сравнению с контролем, концентрации двух других ЦК не различались. Аналогичные результаты получены Müller K. и соавт. при использовании в качестве стимуляторов фитогемагглютинаина и липополисахарида [18]. Однако в другой работе сообщается, что стимулированная форбол-миристилацетатом и иономицином секреция IL-10 и IL-4 клетками цельной крови больных с ЮИА была выше, чем в группе условно здоровых детей [20].

У обследованных нами больных с нРеА спонтанный уровень IL-4 в СКК не отличался от контрольных значений, а продукция IL-1ra и IL-10

была выше по сравнению с группой здоровых детей. В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные об оценке секреции IL-1ra, IL-4 и IL-10 культурами клеток крови у детей с неуточненной реактивной артропатией. Имеются свидетельства, что у взрослых пациентов с реактивным артритом спонтанная секреция IL-4 клетками крови была снижена, а выработка IL-10 не отличалась от таковой у здоровых доноров [13]. В сыворотке крови взрослых больных с реактивным артритом в острый период заболевания был значительно снижен уровень IL-4, тогда как при хроническом течении этого заболевания выявлено умеренное увеличение концентрации этого цитокина [2]. Возможно, на более поздних стадиях заболевания подключаются компенсаторные механизмы, обуславливающие повышенный уровень противоспалительных ЦК, что и было выявлено в нашем исследовании в отношении IL-1ra и IL-10. Более низкая стимулированная выработка IL-1ra в группе с нРеА по сравнению с контролем свидетельствует о том, что клетки-продуценты уже истощили свои резервы в условиях хронического воспалительного процесса.

Спонтанный и стимулированный уровень IL-1ra и IL-10 у обследованных нами детей с СКВ не отличался от такового в группе УЗД. В одной из малочисленных публикаций, посвященных исследованию секреции ЦК *in vitro*, обнаружено увеличение спонтанного и стимулированного липополисахарида синтеза IL-1ra клетками крови у взрослых пациентов с СКВ, по сравнению со здоровыми лицами [21].

При исследовании сыворотки крови, у детей с СКВ в активной стадии заболевания выявлены высокие уровни IL-10, по сравнению с пациентами с неактивной стадией заболевания и здоровыми детьми, уровень IL-4 не отличался от контрольных значений [14]. Другие авторы также обнаружили повышение сывороточной концентрации IL-10 при СКВ у детей [19] и взрослых [15, 22]. Также выявлена положительная корреляция сывороточного уровня IL-10 с активностью заболевания по шкале SLEDAI как у взрослых пациентов с СКВ [22], так и у детей [19].

Известно, что IL-10 увеличивает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов и индуцирует продукцию аутоантител этими клетками при СКВ [17, 19]. Кроме того, отмечался позитивный эффект введения анти-IL-10 моноклональных антител пациентам с СКВ [16]. Однако в нашем исследовании никаких различий с кон-

трольной группой по продукции этого ЦК не выявлено.

Спонтанная и стимулированная выработка ИЛ-4 у обследованных нами детей с СКВ была ниже, чем в контрольной группе. Это согласуется с данными Guimaraes P.M. и соавт., которые выявили снижение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови у взрослых пациентов с СКВ [15]. Хотя есть ряд работ, в которых не найдено различий по сывороточной концентрации ИЛ-4 между взрослыми больными с СКВ и здоровыми донорами [19, 22].

У обследованных нами детей с ХВГС спонтанная и стимулированная концентрация ИЛ-4 и стимулированная концентрация ИЛ-1ra были ниже, чем в группе здоровых детей. Гепатит С является вирусным заболеванием, однако в хронической стадии могут присоединяться аутоиммунные механизмы [6]. Снижение выработки противовоспалительных ЦК может косвенно свидетельствовать об активации аутоиммунитета. По данным литературы, у взрослых пациентов с ХВГС и ХВГВ, напротив, выявлено увеличение продукции ИЛ-4 и ИЛ-10 клетками крови в спонтанном и стимулированном ФГА вариантах [6]. В сыворотке крови и в супернатантах биоптатов печени у взрослых больных с ХГС также наблюдалось достоверное увеличение концентраций этих двух ЦК [8]. Однако эти пациенты могли находиться в более ранней стадии заболевания, еще до подключения аутоиммунных механизмов.

Заключение

Таким образом, в группах больных с СКВ, ЮИА и ХВГС спонтанная продукция противовоспалительных цитокинов ИЛ-1ra, ИЛ-4 и ИЛ-10 либо не отличалась от контрольных значений, либо была снижена. Ведущим механизмом развития СКВ является аутоагрессия [19]. ЮИА имеет смешанную аутоиммунно-аутовоспалительную природу [1]. В хронической стадии вирусного гепатита С также могут развиваться аутоиммунные реакции [6]. Снижение синтеза противовоспалительных ЦК указывает на недостаточный контроль над воспалительным процессом при всех перечисленных заболеваниях, несмотря на их различную этиологию. Повышение спонтанной продукции ИЛ-1ra и ИЛ-10 у детей с нРеА может являться компенсаторным механизмом, сдерживающим развитие воспаления при этом заболевании [11].

Во всех исследованных группах стимулированная продукция ИЛ-1ra, ИЛ-4 и ИЛ-10 либо не отличалась от группы здоровых детей, либо была ниже контрольных значений. Это свидетельствует об истощении функциональных резервов клеток, об их неспособности отвечать на дополнительный стимул.

Благодарности

Авторы искренне благодарят врачей ГАУЗ СО «ОДКБ» Козлову Е.С., Скоробогатову О.В., Салохину Е.Н. за подбор пациентов для исследования.

Список литературы / References

1. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика, лечение // Вопросы современной педиатрии, 2015. Т. 14, № 1. С. 78-94. [Alekseeva Ye.I. Juvenile idiopathic arthritis: Clinical picture, Diagnosis, Treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2015, Vol. 14, no 1, pp. 78-94. (In Russ.)]
2. Гапонова Т.В., Лила А.М., Шемеровская Т.Г., Захарова Г.А., Масляева Т.Н. Изучение цитокинового статуса больных реактивным артритом // Медицинская иммунология, 2008. Т. 10, № 2-3. С. 167-172. [Gaponova T.V., Lila A.M., Shemerovskaya T.G., Zakharova G.A., Maslyeva T.N. Investigation of cytokine profile in patients with reactive arthritis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 2-3, pp. 167-172. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-2-3-167-172.
3. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление, 2003. Т. 2, № 3. С. 20-35. [Demyanov A.V., Kotov A. Yu., Simbirtsev A.S. Diagnostic value of cytokine studies in clinical practice. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2003, Vol. 2, no. 3, pp. 20-35. (In Russ.)]
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.

5. Криволапова И.М., Пашнина И.А., Черешнев В.А. Уровень провоспалительных цитокинов в супернатантах культур цельной крови у детей с ювенильным идиопатическим артритом. // Вестник уральской медицинской академической науки, 2018. Т. 15, № 3. С. 421-431. [Krivolapova I.M., Pashnina I.A., Chereshevnev V.A. The level of proinflammatory cytokines in cells cultures supernatants in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*, 2018, Vol. 15, no. 3, pp. 421-431. (In Russ.)]
6. Наследникова И.О., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Ткаченко С.Б., Зима А.П. Дисбаланс иммунорегуляторных Th1- и Th2-цитокинов при персистентных вирусных инфекциях // Медицинская иммунология, 2007. Т. 9, № 1. С. 53-60. [Naslednikova I.O., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Tkachenko S.B., Zima A.P. Imbalance of immunoregulatory Th1- and Th2-cytocines in persistent viral infections. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, Vol. 9, no. 1, pp. 53-60. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2007-1-53-60.
7. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал, 2013. Т. 13, № 3. С. 18-41. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal = Medical Academic Journal*, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 18-41. (In Russ.)]
8. Скляр Л.Ф. Роль системы цитокинов в гепатоцеллюлярном повреждении при ХГС // Медицинская иммунология, 2006. Т. 8, № 1. С. 81-86. [Sklyar L.Ph. The role of cytokine network in hepatocellular damage caused by chronic hepatitis C. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 1, pp. 81-86. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2006-1-81-86.
9. Сташкевич Д.С., Филиппова Ю.Ю., Бурмистрова А.Л. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения: учебное пособие. Челябинск: Цицеро, 2016. 82 с. [Stashkevich D.S., Filippova Yu.Yu., Burmistrova A.L. Topical issues of immunology: the cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, methods of determination: textbook]. Chelyabinsk: Tsitsero, 2016. 82 p.
10. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам (часть 2) // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2016. Т. 1, № 44. С. 33-36. [Suprun E.N. Cytokines and autoantibodies to cytokines (part 2). *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2016, Vol. 1, no. 44, pp. 33-36. (In Russ.)]
11. Хрипунова И.Г., Журбина Н.В. Реактивные артриты. Методические рекомендации. Ставрополь: СГМА, 2003. 25 с. [Khripunova I.G., Zhurbina N.V. Reactive arthritis. Methodical recommendation]. Stavropol: Stavropol State Medical University, 2003. 25 p.
12. Aggarwal A. Cytokine production by peripheral blood mononuclear cells patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatrics*, 2002, Vol. 3, pp. 739-742.
13. Butrimiene I., Jormalaite S., Ranceva J., Venalis A., Jasiuleviciute L., Zvirbliene A. Different cytokine profiles in patients with chronic and acute reactive arthritis. *Rheumatology*, 2004, no. 43, pp. 1300-1304.
14. Cavalcanti A., Santos R., Mesquita Z., Duarte A.L.B.P., Lucena-Silva N. Cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional and longitudinal study. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2017, Vol. 50, no. 4, e5738. doi: 10.1590/1414-431X20175738.
15. Guimaraes P.M., Scavuzzi B.M., Stadtlober N.P., Santos L.F., Lozovoy M.A., Iriyoda T.M., Costa N.T., Reiche E.M., Maes M., Dichi I., Simão A.N. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism lupus: cytokine profiles. *Immunol. Cell Biol.*, 2017, Vol. 95, no. 9, pp. 824-831.
16. Llorente L., Richaud-Patin Y., García-Padilla C., Claret E., Jakez-Ocampo J., Cardiel M.H., Alcocer-Varela J., Grangeot-Keros L., Alarcón-Segovia D., Wijdenes J., Galanaud P., Emilie D. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2000, Vol. 43, no. 8, pp. 1790-1800.
17. Llorente L., Richaud-Patin Y. The role of interleukin-10 in systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.*, 2003, no. 20, pp. 287-289.
18. Muller K., Herner E.B., Stagg A., Bendtzen K., Woo P. Inflammatory cytokines and cytokine antagonists in whole blood cultures of patients with systemic juvenile chronic arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1998, Vol. 37, no 5, pp. 562-569.
19. Quan W., An J., Li G., Qian G., Jin M., Feng Ch., Li S., Li X., Xu Y., Hu X. Th cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *BMC Pediatr*, 2021, Vol. 21, no. 1, 187. doi: 10.1186/s12887-021-02659-3.
20. Raziuddin S.A., Bahabri S, Al-Dalaan A, Siraj A.K., Al-Sedairy S. A mixed Th1/Th2 cell cytokine response predominates in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: immunoregulatory IL-10 function. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1998, Vol. 86, no. 2, pp. 192-198.

21. Scuderi F., Convertino R., Molino N., Provenzano C., Marino M., Zoli A., Bartoccioni E. Effect of pro-inflammatory/anti-inflammatory agents on cytokine secretion by peripheral blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2003, Vol. 36, no 2, pp. 71-77.

22. Talaat R.M., Mohamed S.F., Bassyouni I.H., Raouf A.A. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine*, 2015, Vol. 72, no. 2, pp. 146-153.

Авторы:

Криволапова И.М. — к.б.н., биолог клинко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»; младший научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Пашина И.А. — д.б.н., заведующая клинко-диагностической лабораторией ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Россия

Authors:

Krivolapova I.M., PhD (Biology), Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Regional Pediatric Clinical Hospital; Junior Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Pashnina I.A., PhD, MD (Biology), Head, Clinical Diagnostic Laboratory, Regional Pediatric Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 12.12.2021
Принята к печати 09.01.2022

Received 12.12.2021
Accepted 09.01.2022