

# ОСОБЕННОСТИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИММУННЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Богатырева А.И.<sup>1</sup>, Киселева Д.Г.<sup>1,2</sup>, Чередниченко В.Р.<sup>1</sup>,  
Маркина Ю.В.<sup>1</sup>, Кириченко Т.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Резюме.** Аутоиммунные ревматические заболевания (АРЗ) – это хронические патологические состояния, которые возникают при аномальном иммунном ответе и сопровождаются системным воспалением. К наиболее распространенным АРЗ относят ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ) и системный склероз (СС). Точный патогенез АРЗ остается невыясненным, однако комплексное воздействие генетических, иммунологических и внешних факторов окружающей среды приводит к возникновению и дальнейшему прогрессированию АРЗ. При этом показано, что причиной хронического воспаления может быть провоспалительная активация макрофагов, при которой наблюдается увеличение секреции цитокинов. Целью данного исследования была оценка воспалительного ответа макрофагов у пациентов с РА, СКВ и СС.

В исследование были включены 143 участника: 47 пациентов с РА, 45 пациентов с СКВ, 34 пациента с СС и 17 человек без АРЗ и других хронических заболеваний. Выделение первичной культуры моноцитов проводилось путем центрифугирования в градиенте фиколла с использованием магнитной сепарации из цельной крови участников исследования. Для стимуляции клеток по провоспалительному пути добавляли липополисахарид (ЛПС). Культивирование клеток проводили в течение 24 часов. Определение базальной и ЛПС-стимулированной секреции ИЛ-8 макрофагами проводилось в культуральной жидкости с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Провоспалительную активацию макрофагов рассчитывали как отношение ЛПС-стимулированной и базальной секреции ИЛ-8.

Базальная секреция ИЛ-8 макрофагами была статистически значимо выше в группах пациентов с РА и СС по сравнению с группами СКВ и контролем. ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-8 макрофагами в группе СС имела статистически более высокие значения по сравнению с группами РА и СКВ. Провоспалительная активация макрофагов была снижена в группе пациентов с РА по сравнению с

## Адрес для переписки:

Богатырева Анастасия Ильинична  
ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр  
хирургии имени академика Б.В. Петровского»  
119435, Россия, Москва, Абрикосовский пер. 2.  
Тел.: 8 (927) 513-55-55.  
E-mail: nastya.bogatyreva.96@mail.ru

## Address for correspondence:

Anastasia I. Bogatyreva  
Petrovsky National Research Centre of Surgery  
2 Abrikosovsky Lane  
Moscow  
119435 Russian Federation  
Phone: +7 (927) 513-55-55.  
E-mail: nastya.bogatyreva.96@mail.ru

## Образец цитирования:

А.И. Богатырева, Д.Г. Киселева, В.Р. Чередниченко,  
Ю.В. Маркина, Т.В. Кириченко «Особенности  
провоспалительной активации макрофагов у  
пациентов с аутоиммунными ревматическими  
заболеваниями» // Российский иммунологический  
журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 1057-1064.  
doi: 10.46235/1028-7221-16673-FOP

© Богатырева А.И. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

A.I. Bogatyreva, D.G. Kiseleva, V.R. Cherednichenko,  
Yu.V. Markina, T.V. Kirichenko “Features of proinflammatory  
activation of macrophages in patients with rheumatoid  
arthritis and systemic lupus erythematosus”, *Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2024,  
Vol. 27, no. 4, pp. 1057-1064.  
doi: 10.46235/1028-7221-16673-FOP

© Bogatyreva A.I. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16673-FOP

пациентами с СКВ и контрольной группой, а также статистически значимо ниже у пациентов с СС по сравнению с контрольной группой.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системный склероз, моноциты, макрофаги, воспаление, аутоиммунные ревматические заболевания, интерлейкины, цитокины, воспалительный ответ

## FEATURES OF PROINFLAMMATORY ACTIVATION OF MACROPHAGES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Bogatyreva A.I.<sup>a</sup>, Kiseleva D.G.<sup>a,b</sup>, Cherednichenko V.R.<sup>a</sup>, Markina Yu.V.<sup>a</sup>, Kirichenko T.V.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Autoimmune rheumatic diseases (ARDs) are chronic pathological conditions that arise from an abnormal immune response and are accompanied by systemic inflammation. The most common ARDs include rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic sclerosis (SSc). The exact pathogenesis of ARDs remains unclear, but the complex influence of genetic, immunological and external environmental factors leads to the occurrence and further progression of ARDs. It has been shown that the cause of chronic inflammation may be proinflammatory activation of macrophages, in which an increase in the secretion of cytokines is observed. The aim of this study was to evaluate the inflammatory response of macrophages in patients with RA, SLE and SSc. Materials and methods. The study included 143 participants: 47 patients with RA, 45 patients with SLE, 34 patients with SSc, and 17 people without ARDs and other chronic diseases. Isolation of a primary culture of monocytes was carried out by centrifugation in a ficoll gradient using magnetic separation from the whole blood of study participants. Lipopolysaccharide (LPS) was added to stimulate cells along the proinflammatory pathway. Cell cultivation was carried out for 24 hours. Determination of basal and LPS-stimulated secretion of IL-8 by macrophages was carried out in the culture fluid using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Proinflammatory activation of macrophages was calculated as the ratio of LPS-stimulated and basal IL-8 secretion. Research results. Basal secretion of IL-8 by macrophages was statistically significantly higher in the groups of patients with RA and SSc compared with the SLE and control groups. LPS-stimulated secretion of IL-8 by macrophages in the SSc group had statistically higher values compared to the RA and SLE groups. Proinflammatory activation of macrophages was reduced in the group of patients with RA compared to patients with SLE and the control group, and was also statistically significantly lower in patients with SSc compared to the control group.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, monocytes, macrophages, inflammation, autoimmune rheumatic diseases, interleukins, cytokines, inflammatory response

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИОКТР № 123030700026-8).

### Введение

Аутоиммунные ревматические заболевания (АРЗ) — это хронические состояния, при которых происходит аномальная активация иммунной системы, что приводит к поражению кожи и внутренних органов, инвалидности и преждевре-

менной смертности. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что данные патологии охватывают от 3% до 5% населения [10]. Одними из наиболее распространенных АРЗ являются ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ) и системный склероз (СС). Несмотря на то, что точный патогенез АРЗ остается неизвестным, важно отметить, что сочетание генетических, иммунологических, гормональных и экологических факторов приводит к возникновению АРЗ [15]. Установлено, что компонентами

врожденного иммунитета, моноциты и макрофаги, играют решающую роль в развитии, прогрессировании и разрешении AP3 за счет миграции в очаг воспаления, удаления аутоантигенов, секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Эти события приводят к активации Т- и В-клеток, которые атакуют здоровые ткани и вызывают хроническое воспаление [9].

РА характеризуется хроническим воспалением, которое приводит к разрушению суставов и хрящей. Было обнаружено, что число макрофагов синовиальной оболочки положительно коррелирует со степенью эрозии суставов и служит ранним признаком развития РА [15]. Кроме того, за счет продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) макрофаги опосредуют хемотаксис и пролиферацию эндотелиальных клеток в синовиальной оболочке, что способствует образованию паннуса и дополнительной инфильтрации воспалительных клеток в суставе [12].

СКВ – это хроническое системное аутоиммунное заболевание, при котором происходит накопление иммунных комплексов и поражение внутренних органов и кожи. Нарушение активации циркулирующих и тканевых макрофагов является важным фактором для возникновения и прогрессирования СКВ. При этом механизм активации макрофагов в настоящее время неясен [1].

Для СС характерно развитие фиброза кожи и внутренних органов, а также васкулопатия. При СС макрофаги могут участвовать в образовании фиброза за счет выработки провоспалительных цитокинов [2].

Аномальная активация макрофагов приводит к повышенной секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и IL-8. IL-8, продуцируемый моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эндотелиальными клетками и фибробластами, является одним из основных провоспалительных цитокинов, который способен привлекать полиморфноядерные нейтрофилы и другие иммунные клетки в очаг воспаления, что приводит к развитию системного воспаления. При этом секреция IL-8 часто стимулируется IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$ , что приводит к хронизации процесса воспаления [6]. Отмечено увеличение экспрессии IL-8 при AP3, которое коррелирует с тяжестью заболевания [13]. **Целью настоящего исследования** была оценка воспалительного ответа макрофагов в отношении секреции IL-8 у пациентов с РА, СКВ и СС.

## Материалы и методы

Исследование включало в себя 143 участника: 47 пациентов с РА, 45 пациентов с СКВ, 34 па-

циента с СС и 17 человек без AP3 и других хронических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 78 лет с подтвержденным диагнозом РА, СКВ и СС; отсутствие терапии глюкокортикоидами. Критерии исключения: возраст моложе 18 и старше 78 лет; наличие диагноза сахарный диабет; декомпенсированные почечная или печеночные недостаточности, хроническая сердечная недостаточность III-IV класс NYHA. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г. и ее пересмотренной версией 2013 г. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой 10 февраля 2022 г. Все участники предоставили письменные информированные согласия до включения в исследование.

Забор цельной крови, которая была использована для выделения первичной культуры моноцитов, производили утром натощак в стерильные вакуумные пробирки, поверхность которых покрыта дикалием ЭДТА (конечная концентрация ЭДТА 18,0 мг; Becton Dickinson and Company, США). Для выделения первичной культуры моноцитов была использована стандартная методика получения лейкоцитарной фракции в градиенте фикола (НПП «ПанЭко», Россия) с дальнейшей магнитной сепарацией CD14<sup>+</sup> клеток на колонках (Miltenyi Biotec Inc., США) с помощью парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec Inc., США). После выделения CD14<sup>+</sup> моноциты культивировали в количестве 500 000 клеток в первой лунке в течение 24 часов в чистой среде X-VIVO 10 с L-глутамином, гентамицином и феноловым красным (Lonza, Германия) для последующего определения базальной секреции и во второй лунке с добавлением липополисахарида (ЛПС) Escherichia coli O111:B4 (Sigma-Aldrich, США) для последующего определения ЛПС-стимулированной секреции. Концентрация ЛПС была подобрана с использованием литературных данных и составила 1 мкг/мл [4]. В качестве фактора дифференцировки в макрофаги использовали макрофагальный фактор роста M-CSF (SIGMA-ALDRICH, США), который добавляли к культуральной среде в концентрации 50 нг/мл.

После 24 часов инкубации была получена культуральная жидкость для проведения оценки секреции IL-8 макрофагами с использованием коммерческих наборов Human IL-8/CXCL8 DuoSet ELISA (R&D Systems Inc., США).

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, был проведен с использованием языка программирования R для статистических вычислений. Для статистической обработ-

ки были использованы следующие библиотеки: outliers, readxl, psych, ggplot2, FSA, car, ggstatsplot; команды: ggbetweenstats, kruskal.test, pairwise.wilcox.test, dunnTest. Данные представлены в виде медианы и квартилей – Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), в виде среднего значения и стандартного отклонения – Mean (SD).

## Результаты и обсуждение

Возраст, длительность заболевания, распределение по полу и основные маркеры воспаления пациентов с РА, СКВ и СС, а также контрольной группы, представлены в таблице 1.

Важной характеристикой для АРЗ является возраст пациентов. Было обнаружено статистически значимое различие по возрасту между группами РА и СКВ ( $p < 0,001$ ), между группами СКВ и СС ( $p = 0,01$ ). Исследуемые заболевания отличны по своей манифестации, так как РА чаще всего диагностируется в 40-55 лет, а для СКВ характерно раннее начало, при этом пик заболеваемости приходится на 15-25 лет. Начало СС наиболее часто встречается в возрасте 30-50 лет. Несмотря на этот факт, между группами пациентов и контрольной группой достоверных различий по возрасту обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

Другой важной особенностью АРЗ является пол пациентов. Из таблицы 1 видно, что во всех

группах преобладает женский пол, что связано с тем, что АРЗ поражают преимущественно женщин.

Большинство пациентов с РА имели развернутую (51%) и раннюю (38%) стадию заболевания, поздняя стадия заболевания была у 11% пациентов. Также для характеристики заболевания используется индекс воспалительной активности РА – DAS 28 (Disease Activity Score-28). Среднее значение по DAS 28 составило 5,1 (1,4). Активность РА была высокой у большей части пациентов – 57%, умеренной у 28% и низкой у 15%.

Среди группы с СКВ наибольшую часть составили пациенты с хроническим течением заболевания – 71%, подострое и острое течение было характерно для 13% и 16% пациентов соответственно. Средняя активность СКВ характерна для большинства пациентов – 44%, низкая активность заболевания встречается у 27%, высокая у 25% и очень высокая у 4% пациентов.

В группе пациентов с СС большинство пациентов имели лимитированную форму заболевания – 85%, соответственно, остальные 15% пациентов относились к диффузной форме заболевания.

Для оценки воспалительного статуса макрофагов была измерена базальная и ЛПС-стимулированная секреция ИЛ-8. Результаты

ТАБЛИЦА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РА, СКВ, СС И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, MEAN (SD)

TABLE 1. GENERAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RA, SLE, SSC AND THE CONTROL GROUP, MEAN (SD)

	РА RA n = 47	СКВ SLE n = 45	СС SSc n = 34	Контроль Control n = 17
Возраст, лет Age, years	55 (13)	41 (13)	50 (12)	48 (10)
Длительность заболевания, годы Duration of disease, years	5,1 (6,7)	8,5 (9,0)	6,5 (6,1)	—
Пол, ж/м, % Gender, f/m, %	73,6/26,4	86,7/13,3	85,3/14,7	76,5/23,5
СРБ, мг/л CRP, mg/L	29 (45)**	6 (16)	5 (10)	2 (1)
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	44 (40)***	24 (31)**	14 (11)*	5 (3)

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean (SD)). РА – ревматоидный артрит, СКВ – системная красная волчанка, СС – системный склероз, СРБ – С-реактивный белок, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; \* – уровень значимости по отношению к контрольной группе  $p < 0,05$ ; \*\* – уровень значимости по отношению к контрольной группе  $p < 0,01$ ; \*\*\* – уровень значимости по отношению к контрольной группе  $p < 0,001$ .

Note. Data are presented as mean and standard deviation (Mean (SD)). RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; Ssc, systemic sclerosis; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; \*, significance level in relation to the control group  $p < 0.05$ ; \*\*, significance level in relation to the control group  $p < 0.01$ ; \*\*\*, significance level in relation to the control group  $p < 0.001$ .

**ТАБЛИЦА 2. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА СЕКРЕЦИИ IL-8 МАКРОФАГАМИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (пг/мл), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. QUANTITATIVE ASSESSMENT OF IL-8 SECRETION BY MACROPHAGES IN THE STUDY GROUPS (pg/mL), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

	РА RA n = 47	СКВ SLE n = 45	СС SSc n = 34	Контроль Control n = 17	Уровень значимости Significance level
	1	2	3	4	
Базальная секреция, пг/мл Basal secretion, pg/mL	37278 (8264-62142)	7660 (4978-31319)	29429 (13192-47089)	8513 (6723-18103)	p <sub>1-2</sub> < 0,01 p <sub>1-4</sub> < 0,001 p <sub>3-4</sub> < 0,01 p <sub>2-3</sub> < 0,01
ЛПС- стимулированная секреция, пг/мл LPS-stimulated secretion, pg/mL	148657 (123216-172750)	152097 (131805-175644)	504508 (106094-600938)	307603 (141988-348669)	p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,05

**Примечание.** РА – ревматоидный артрит, СКВ – системная красная волчанка, СС – системный склероз, p – уровень значимости.

Note. RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; Ssc, systemic sclerosis; p, significance level.

исследования для всех исследуемых групп представлены в таблице 2.

Полученные результаты демонстрируют, что базальная секреция IL-8 макрофагами значимо выше в группе пациентов с РА по сравнению с группой СКВ и контрольной группой (p < 0,01 и p < 0,001 соответственно). ЛПС-стимулированная секреция IL-8 макрофагами имеет статистически значимые различия между группами РА и СС (p < 0,001), СКВ и СС (p < 0,05). Известно, что IL-8 является одним из основных хемоаттрактантов нейтрофилов и иммунных клеток, которые активно участвуют в патогенезе АРЗ. При РА увеличенная секреция IL-8 приводит не только к привлечению лейкоцитов в синовиальную оболочку, но и к активации остеокластоподобных клеток из мононуклеарных клеток периферической крови [11]. Также установлено, что концентрация IL-8 увеличена в сыворотке крови и синовиальной оболочке у пациентов с РА, что способствует нарушению ангиогенеза при РА [7].

При этом базальная и ЛПС-стимулированная секреция IL-8 макрофагами у пациентов с СКВ не имеет значимых по отношению к группе лиц без АРЗ. Для СКВ нет однозначных данных об изменении секреции IL-8. В одном из исследований у пациентов с СКВ обнаруживаются увеличенные уровни IL-8 в плазме, которые положительно коррелируют с активностью заболевания [14]. В другом исследовании показано, что концентрация IL-8 в сыворотке крови не отличается между группой СКВ и контрольными лицами [3].

Также нами были выявлены высокие уровни базальной секреции для группы с СС, которые значимо отличаются от группы с СКВ (p < 0,001) и контрольной группы (p < 0,001). ЛПС-стимулированная секреция IL-8 макрофагами у пациентов с СС имеет достоверно более высокие значения по сравнению с группой пациентов с РА (p < 0,001) и СКВ (p < 0,05). IL-8 обладает множественными эффектами в патогенезе СС, например, активация фибробластов и ангиогенеза, которые приводят к повреждению сосудов. В исследовании спонтанной и ЛПС/IFNγ-стимулированной экспрессии IL-8 циркулирующими моноцитами показано увеличение данного показателя [5].

Провоспалительную активацию макрофагов рассчитывали как отношение ЛПС-стимулированной секреции к базальной секреции IL-8.

Провоспалительная активация макрофагов была статистически значимо ниже в группе с РА по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с СКВ, для группы пациентов с СС сниженные значения данного показателя по отношению к контрольной группе (рис. 1).

Снижение уровня провоспалительной активации макрофагов можно объяснить высокими значениями базальной секреции IL-8 макрофагами у пациентов с РА и СС. При этом ЛПС-стимулированная секреция IL-8 макрофагами у пациентов с РА не имела статистически значимых отличий по сравнению с контрольной группой. Для пациентов с СС, наоборот, показаны

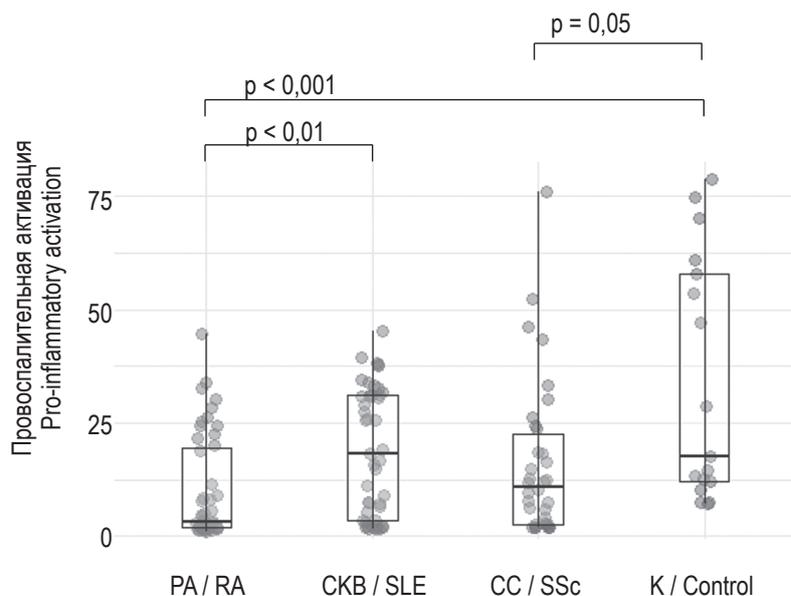


Рисунок 1. Сравнение провоспалительной активации макрофагов по IL-8 во всех исследуемых группах

Примечание. p – уровень значимости, РА – ревматоидный артрит, СКВ – системная красная волчанка, СС – системный склероз, К – контрольная группа.

Figure 1. Comparison of pro-inflammatory activation of macrophages by IL-8 in all study groups

Note. p, level of significance; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; SS, systemic sclerosis; K, control group.

высокие значения ЛПС-стимулированной секреции IL-8 макрофагами. Предыдущие исследования по изучению провоспалительной активации циркулирующих моноцитов также демонстрируют снижение данного показателя у пациентов с РА [8].

## Заключение

В настоящем исследовании выявлено, что высокая базальная секреция IL-8 макрофагами в группе пациентов с РА обуславливает низкие уровни секреции данного провоспалительного цитокина после стимуляции ЛПС. Истощение макрофагов после выброса основного количества цитокина может участвовать в нарушении иммунного ответа, что в итоге приводит к развитию хронического воспаления при РА. Несмотря на

высокие уровни ЛПС-стимулированной секреции IL-8 макрофагами в группе СС также наблюдается снижение провоспалительной активации вследствие высокого уровня базальной секреции. Высокие уровни базальной секреции IL-8 могут свидетельствовать о том, что гиперсекреция данного провоспалительного цитокина макрофагами может быть одним из важных патогенетических факторов развития РА и СС. Дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов участия IL-8 в развитии хронического воспаления при АРЗ могут стать основой для разработки терапевтических стратегий в отношении этих заболеваний.

Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета им. И. Канта.

## Список литературы / References

1. Ahamad M.M., Jia Y., Wu X. Macrophage polarization and plasticity in systemic lupus erythematosus. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 734008. doi: 10.3389/fimmu.2021.734008.
2. Al-Adwi Y., Westra J., Goor H., Burgess J.K., Denton C.P., Mulder D.J. Macrophages as determinants and regulators of fibrosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, Vol. 62, no. 2, 535. doi: 10.1093/rheumatology/keac410.
3. Alves L.C.V., Carvalho M.G., Nunes F.F.C., Reis E.A., Ferreira G.A., Calderaro D.C., Carvalho J.S., Pádua P.M., Cicarini W.B., Gondim I.M., Ferreira L.F., Guimarães T.M.P.D., Toledo V.P.C.P. Evaluation of potential biomarkers for the diagnosis and monitoring of Systemic Lupus Erythematosus using the Cytometric Beads Array (CBA). *Clin. Chim. Acta*, 2019, Vol. 499, pp. 16-23.

4. Borzęcka K., Płóciennikowska A., Björkelund H., Sobota A., Kwiatkowska K. CD14 Mediates Binding of High Doses of LPS but Is Dispensable for TNF- $\alpha$  Production. *Mediators Inflamm.*, 2013, Vol. 2013, 824919. doi: 10.1155/2013/824919.
5. Carvalheiro T., Horta S., Roon J.A.G., Santiago M., Salvador M.J., Trindade H., Radstake T.R.D.J., Silva J.A.P., Paiva A. Increased frequencies of circulating CXCL10-, CXCL8- and CCL4-producing monocytes and Siglec-3-expressing myeloid dendritic cells in systemic sclerosis patients. *Inflamm. Res.*, 2018, Vol. 67, no. 2, pp. 169-177.
6. Gremese E., Tolusso B., Bruno D., Perniola S., Ferraccioli G., Alivernini S. The forgotten key players in rheumatoid arthritis: IL-8 and IL-17 – Unmet needs and therapeutic perspectives. *Front. Med. (Lausanne)*, 2023, Vol. 10, 956127. doi: 10.3389/fmed.2023.956127.
7. Koper-Lenkiewicz O.M., Sutkowska K., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Kowalewska E., Matowicka-Karna J. Proinflammatory Cytokines (IL-1, -6, -8, -15, -17, -18, -23, TNF- $\alpha$ ) Single Nucleotide Polymorphisms in Rheumatoid Arthritis-A Literature Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 23, no. 4. doi: 10.3390/ijms23042106.
8. Kuuliala K., Kuuliala A., Hämäläinen M., Koivuniemi R., Kautiainen H., Moilanen E., Repo H., Leirisalo-Repo M. Impaired akt phosphorylation in monocytes of patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Immunol.*, 2017, Vol. 85, no. 2, pp. 155-161.
9. Liu E., Perl A. Pathogenesis and treatment of autoimmune rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2019, Vol. 31, no. 3, pp. 307-315.
10. Miller F.W. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr. Opin. Immunol.*, 2023, Vol. 80, 102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266.
11. Morita T., Shima Y., Fujimoto K., Tsuboi H., Saeki Y., Narazaki M., Ogata A., Kumanogoh A. Anti-receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand antibody treatment increases osteoclastogenesis-promoting IL-8 in patients with rheumatoid arthritis. *Int. Immunol.*, 2019, Vol. 31, no. 5, pp. 277-285.
12. Scherer H.U., Häupl T., Burmester G.R. The etiology of rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.*, 2020, Vol. 110, 102400. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102400.
13. Wallace D.J., Gavin I.M., Karpenko O., Barkhordar F., Gillis B.S. Cytokine and chemokine profiles in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a potentially useful tool in differential diagnosis. *Rheumatol. Int.*, 2015, Vol. 35, no. 6, pp. 991-996.
14. Xiang M., Wang Y., Gao Z., Wang J., Chen Q., Sun Z., Liang J., Xu J. Exploring causal correlations between inflammatory cytokines and systemic lupus erythematosus: A Mendelian randomization. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 13, 985729. doi: 10.3389/fimmu.2022.985729.
15. Yang S., Zhao M., Jia S. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Front. Immunol.*, 2023, Vol. 14, 1080310. doi: 10.3389/fimmu.2023.1080310.

---

**Авторы:**

**Богатырева А.И.** – научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Киселева Д.Г.** – младший научный сотрудник кафедры биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

---

**Authors:**

**Bogatyрева A.I.**, Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Kiseleva D.G.**, Junior Research Associate, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; Junior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Чередниченко В.Р.** — младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Маркина Ю.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Кириченко Т.В.** — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

**Cherednichenko V.R.**, Junior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Markina Yu.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

**Kirichenko T.V.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular and Molecular Pathology of the Cardiovascular System, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 27.03.2024  
Отправлена на доработку 29.03.2024  
Принята к печати 30.03.2024

---

Received 27.03.2024  
Revision received 29.03.2024  
Accepted 30.03.2024