

КОНЦЕНТРАЦИЯ IL-1 β И TNF α В СУПЕРНАТАНТАХ КУЛЬТУР КЛЕТОК ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С АУТОИММУННОЙ И ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Пашнина И.А.¹, Криволапова И.М.^{1,2}, Черешнева М.В.²

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 представляют собой белки с малой молекулярной массой, участвующие в регуляции процессов воспаления, пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, реализации их эффекторных функций. К числу наиболее мощных индукторов воспалительного ответа относят IL-1 β и TNF α . Продукция провоспалительных цитокинов является частью нормальной реакции организма на инфекцию и компонентом патогенеза различных аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматических. Представляет интерес сравнение продукции цитокинов при аутоиммунной и инфекционной патологии, с целью выявления особенностей цитокинового профиля. В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α клетками периферической крови детей с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями.

Обследовано 194 ребенка от 2 до 17 лет: 99 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом; 26 больных с неуточненной реактивной артропатией; 14 детей с системной красной волчанкой; 24 ребенка с хроническим вирусным гепатитом С; 33 условно здоровых ребенка. Образцы гепаринизированной крови разводили глутаминсодержащей средой RPMI-1640 (ПанЭко, Россия), готовили контрольный образец без стимулятора и образец, стимулированный фитогемагглютинином (Sigma). Образцы разведенной крови инкубировали в течение 24 часов (37 °С, 5% CO₂), затем центрифугировали. Супернатанты отбирали с помощью автоматического дозатора и однократно замораживали для хранения и дальнейшего исследования. Определение концентрации IL-1 β и TNF α в супернатантах культур клеток крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирмы АО «Вектор-Бест» (Россия).

Выявлено, что в группах пациентов с ревматическими заболеваниями (системной красной волчанкой, ювенильным идиопатическим артритом и неуточненной реактивной артропатией) спонтанная продукция IL-1 β и TNF α была выше контрольных значений, а стимулированный синтез IL-1 β — ниже. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и клинически здоровых детей спонтанная концентрация обоих цитокинов и стимулированная концентрация IL-1 β не отличались. После сти-

Адрес для переписки:

Пашнина Ирина Александровна
ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница»
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32.
Тел.: 8 (343) 231-91-39.
E-mail: irina_pashnina@list.ru

Address for correspondence:

Pashnina Irina A.
Regional Children's Clinical Hospital
620149, Russian Federation, Yekaterinburg,
S. Deryabina str., 32.
Phone: 7 (343) 231-91-39.
E-mail: irina_pashnina@list.ru

Образец цитирования:

И.А. Пашнина, И.М. Криволапова, М.В. Черешнева
«Концентрация IL-1 β и TNF α в супернатантах
культур клеток периферической крови у детей
с аутоиммунной и инфекционной патологией»
// Российский иммунологический журнал, 2020. Т. 23,
№ 3. С. 271–278.
doi: 10.46235/1028-7221-336-IAT

© Пашнина И.А. и соавт., 2020

For citation:

I.A. Pashnina, I.M. Krivolapova, M.V. Cheresheva "IL-1 β
and TNF α measured in supernatants of peripheral blood
cell cultures from children with autoimmune and infectious
pathology", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 3, pp. 271–278.
doi: 10.46235/1028-7221-336-IAT

DOI: 10.46235/1028-7221-336-IAT

муляции продукция $\text{TNF}\alpha$ у больных с ювенильным идиопатическим артритом, неуточненной реактивной артропатией и гепатитом С была существенно выше, чем в контрольной группе. Более интенсивная спонтанная продукция провоспалительных цитокинов $\text{IL-1}\beta$ и $\text{TNF}\alpha$ в группах больных с ревматическими заболеваниями указывает на предшествующую активацию иммунокомпетентных клеток. Снижение стимулированной концентрации $\text{IL-1}\beta$ является свидетельством истощения их функциональных возможностей в условиях такой активации.

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

IL-1 β AND TNF α MEASURED IN SUPERNATANTS OF PERIPHERAL BLOOD CELL CULTURES FROM CHILDREN WITH AUTOIMMUNE AND INFECTIOUS PATHOLOGY

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

^a Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

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

Abstract. Cytokines are small-molecular weight proteins involved in regulating inflammation, proliferation and differentiation of immunocompetent cells, as well as effector functions. $\text{IL-1}\beta$ and $\text{TNF}\alpha$ are among the most powerful inducers of the inflammatory response. Production of proinflammatory cytokines comprises normal response to infection and represents an arm of various autoimmune disease pathogenesis. It is worth comparing cytokine production in autoimmune and infectious diseases to determine features of cytokine profile. The aim of the study was to evaluate proinflammatory cytokines $\text{IL-1}\beta$ and $\text{TNF}\alpha$ produced by blood cells in children with autoimmune and infectious diseases.

194 children, aged 2-17 years, were examined: 99 patients with juvenile idiopathic arthritis; 26 patients with unspecified reactive arthropathy; 14 children with systemic lupus erythematosus; 24 children with chronic viral hepatitis C; 33 healthy children. Heparinized blood samples were diluted with a glutamine-containing culture medium RPMI-1640, samples with/without phytohemagglutinin stimulation were prepared as well. Samples of diluted blood were incubated for 24 hours (37 °C, 5% CO_2). The concentrations of $\text{IL-1}\beta$ and $\text{TNF}\alpha$ in the cell culture supernatants were determined by ELISA.

It was found that groups of patients with rheumatic diseases (systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis and unspecified reactive arthropathy) were featured with spontaneous production of $\text{IL-1}\beta$ and $\text{TNF}\alpha$ at higher level than in control, and the stimulated synthesis of $\text{IL-1}\beta$ was lower. In patients with chronic viral hepatitis C, the spontaneous concentration $\text{IL-1}\beta$ and $\text{TNF}\alpha$ and the stimulated concentration of $\text{IL-1}\beta$ did not differ those ones found in healthy children. Stimulated $\text{TNF}\alpha$ production in patients with juvenile idiopathic arthritis, unspecified reactive arthropathy, and hepatitis C was significantly higher than in control group. More intensive spontaneous production $\text{IL-1}\beta$ and $\text{TNF}\alpha$ in groups of patients with rheumatic diseases indicates previous activation of immunocompetent cells. Decreased stimulated $\text{IL-1}\beta$ production in groups with various diseases points at exhaustion of immunocompetent cell functional reserve due to 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 01201352044, тема «Иммунная система в регуляции физиологических функций в норме и при патологических процессах»).

Введение

Цитокины (ЦК) представляют собой белки с малой молекулярной массой, участвующие в регуляции процессов воспроизводства и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, ре-

ализации их эффекторных функций. ЦК могут синтезироваться клетками не только иммунной системы, но и других тканей: эпителия, эндотелия, соединительной ткани и т.д. [9]. По преимущественному механизму действия в условиях развития воспалительных реакций ЦК разделяют на про- и противовоспалительные. От соотношения этих групп цитокинов зависит течение воспалительного процесса. К числу наиболее мощных индукторов воспалительного ответа относят IL-1 β и TNF α [1, 9]. Следует отметить, что TNF α находится на первом месте по количеству иммунобиологических препаратов, созданных для нейтрализации этого ЦК при аутоиммунных и других воспалительных процессах [3].

Поскольку ЦК участвуют в воспалительных процессах любой этиологии, их исследованию в сыворотке или плазме крови пациентов с различными заболеваниями посвящено огромное количество работ. Однако уровни ЦК в крови могут быть низкими или даже близкими к нулю в связи с тем, что эти белки являются короткоживущими молекулами и накапливаются в основном в очаге воспаления [12]. Кроме того, в сыворотке крови могут присутствовать растворимые рецепторы ЦК, антицитокиновые антитела и антагонисты рецепторов [10, 21]. Одним из подходов, позволяющих уменьшить влияние вышеперечисленных факторов, является исследование концентраций цитокинов в супернатантах культур клеток. Клетки периферической крови служат удобной моделью для таких исследований, в основном из-за их доступности [5, 10, 21]. Инкубацию клеток можно проводить в спонтанном и/или стимулированном вариантах — для оценки функционального резерва исследуемых клеток. В качестве неспецифических стимуляторов часто используют растительные митогенные лектины: фитогемагглютинин, конканавалин А, митоген лаконоса [9].

Производство провоспалительных ЦК является частью нормальной реакции организма на инфекцию и компонентом патогенеза различных аутоиммунных заболеваний, в том числе заболеваний соединительной ткани (ревматических) [13]. Представляет интерес сравнение характера продукции ЦК при аутоиммунной и инфекционной патологии для выявления особенностей цитокинового профиля. В связи с этим **целью настоящей работы** явилась оценка синтеза цитокинов клетками периферической крови детей с аутоиммунными и инфекционными заболеваниями.

Материалы и методы

Обследовано 194 ребенка от 2 до 17 лет: 99 пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА); 26 больных с неуточненной реактивной артропатией (нРеА); 14 детей с системной красной волчанкой (СКВ); 24 ребенка с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС); 33 условно здоровых ребенка (УЗД) (контрольная группа). В результате проведенной в наших предварительных исследованиях оценки уровня спонтанной и стимулированной продукции провоспалительных ЦК у детей с различными вариантами ЮИА не было выявлено различий между группами [11]. Это послужило основанием для объединения больных с ЮИА в одну группу.

Пациенты 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); для нРеА использованы критерии, принятые на IV Международном рабочем совещании по реактивным артритам (Берлин, 1999 г.). Все дети с ревматическими заболеваниями и контрольной группы на момент обследования не имели признаков острого или хронического инфекционного процесса. Критерием постановки диагноза «ХВГС» являлось обнаружение возбудителя и определение вирусной нагрузки.

Кровь забиралась в вакуумные гепаринизированные пробирки (Greiner, Австрия). Образцы крови разводили глутаминсодержащей средой RPMI-1640 (ПанЭко, Россия) в соотношении 1:9, готовили 2 образца с конечным объемом 500 мкл: контрольный образец без стимулятора; образец, стимулированный фитогемагглютинином (ФГА, Sigma), в конечной концентрации 20 мкг/мл. Образцы разведенной крови инкубировали в течение 24 часов (37 °С, 5% CO₂), затем центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин. Супернатанты отбирали с помощью автоматического дозатора и однократно замораживали для хранения и дальнейшего исследования. Определение концентрации IL-1 β и TNF α в супернатантах клеточных культур проводили методом ИФА с использованием диагностических наборов фирмы АО «Вектор-Бест» (Россия).

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ IL-1 β И TNF α В СУПЕРНАТАНТАХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР У ДЕТЕЙ С ЮИА, НРЕА, СКВ, ХВГС И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONCENTRATION OF IL-1 β AND TNF α 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-1 β	TNF α
СКВ SLE (n = 14)	Спонтанный Spontaneous	9,0** (4,0-17,0)	1,5** (1,0-11,0)
	ФГА PHA	290,0** (82,0-412,0)	187,5 (114,0-259,0)
ЮИА JIA (n = 78)	Спонтанный Spontaneous	8,0* (1,0-23)	3,0*** (1,0-5,0)
	ФГА PHA	333,0** (166,0-463,0)	306,0** (199,0-460,0)
нРеА nReA (n = 10)	Спонтанный Spontaneous	8,0 (0,0-13,0)	2,5* (1,0-8,0)
	ФГА PHA	182,0* (161,0-400,0)	405,0*** (299,0-463,0)
ХВГС CVHC (n = 24)	Спонтанный Spontaneous	3,5 (0,5-10,0)	0,0 (0,0-2,0)
	ФГА PHA	400,0 (377,5-424,5)	410,5*** (388,5-433,0)
Условно здоровые дети Healthy children (n = 33)	Спонтанный Spontaneous	2,0 (0,0-8,0)	0,4 (0,0-2,0)
	ФГА PHA	555,0 (263,0-670,0)	250,0 (186,0-290,0)

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.

Для оценки значимости различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты

При оценке спонтанной продукции провоспалительных цитокинов в супернатантах культур цельной крови установлено, что у пациентов с СКВ, ЮИА и нРеА выработка IL-1 β и TNF α клетками крови была выше, чем у условно здоровых детей (табл. 1). При этом у больных с ХГС уровень этих белков оставался на уровне контрольного.

Продукция провоспалительных ЦК культурами клеток крови при стимуляции ФГА в несколько раз превосходила их спонтанную секрецию,

как у здоровых детей, так и у больных с различными заболеваниями (табл. 1). У детей с ЮИА, нРеА и ХВГС выявлено увеличение стимулированной концентрации TNF α в культуральной жидкости по сравнению со здоровыми детьми. Различий по стимулированной продукции этого ЦК между группой больных с СКВ и контролем выявлено не было. Обнаружено снижение ФГА-стимулированной продукции IL-1 β у больных с ЮИА, нРеА и СКВ по сравнению со здоровыми детьми, больные с ХВГС не отличались от контрольной группы по данному параметру (табл. 1).

Обсуждение

Цитокины, исследованные в настоящей работе, относятся к числу наиболее мощных провоспалительных медиаторов, при этом IL-1 β и TNF α входят в число основных патогенетически значи-

мых цитокинов при аутоиммунных заболеваниях [1, 6, 14, 18], наряду с IL-6 [1, 17, 18]. Однако IL-1 β и TNF α различаются по происхождению и механизмам действия.

Продукция IL-1 β осуществляется, главным образом, моноцитами и макрофагами. Этот ЦК является главным медиатором развития местной воспалительной реакции. IL-1 β стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, активируя их адгезию, хемотаксис, фагоцитоз, продукцию свободных форм кислорода, усиливает рост и дифференцировку лимфоцитов, активирует макрофаги, фибробласты и эндотелий, способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов и ферментов, принимающих участие в процессах воспаления [9].

TNF α вырабатывается преимущественно активированными Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, а также фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, является индуктором продукции других провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, IL-8 [5, 9]. Этот ЦК повышает продукцию белков острой фазы воспаления, вызывает лихорадку, является хемотрактантом макрофагов и клеток Лангерганса, стимулятором ангиогенеза, активирует моноциты, а также фагоцитоз и продукцию свободных радикалов, участвует в регуляции апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток [9].

В нашем исследовании выявлено, что спонтанная продукция IL-1 β и TNF α клетками крови у детей с ревматическими заболеваниями (СКВ, ЮИА и нРеА) была выше, чем у здоровых детей, а в группе с ХВГС не отличалась от контроля. Следует отметить, что все вышеназванные заболевания имеют различные патогенетические механизмы. СКВ относят к классическим аутоиммунным заболеваниям [2]. ЮИА имеет смешанную аутоиммунно-аутовоспалительную природу [1]. В патогенезе нРеА предполагается участие как инфекционных агентов, так и собственной гиперреактивности иммунной системы [15]. Развитие ХВГС обусловлено присутствием вируса в организме, однако в хронической стадии могут присоединяться механизмы аутоиммунитета [4]. Таким образом, при ревматических заболеваниях, в патогенезе которых наиболее значимы аутоиммунные реакции (СКВ, ЮИА и нРеА), спонтанный уровень исследованных провоспалительных ЦК был повышен, а при вирусном гепатите не отличался от уровня у здоровых детей.

В доступных литературных источниках практически отсутствуют данные об изучении продукции IL-1 β и TNF α культурами клеток крови у детей при исследованных нами заболеваниях. В одной из немногочисленных работ, опубликованных по данной тематике, авторы не обнаружили различий между пациентами с ЮИА и здоровыми детьми по спонтанному уровню продукции IL-1 β и TNF α , а также при стимуляции клеток ФГА либо липополисахаридом *Escherichia coli* [25]. Другие авторы также не обнаружили различий между детьми с ЮИА и контрольной группой по стимулированной форбол-миристилацетатом и иономицином продукции TNF α , хотя концентрация IL-1 β после стимуляции у больных была повышена [26].

При исследовании сыворотки крови у детей с ЮИА рядом авторов выявлено повышение концентрации TNF α [19, 22] и IL-1 β [14, 28]. Однако другими авторами показано, что у лиц детского возраста с ЮИА уровень TNF α в сыворотке был ниже по сравнению с группой здоровых лиц [20]. У детей с постинфекционным реактивным артритом не выявлено различий по концентрации IL-1 β с контрольной группой [14]. В работе Журавлевой Ю.А. и соавт. (2017) показано, что у взрослых пациентов с СКВ, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и РеА уровень TNF α в сыворотке крови был выше, чем у здоровых, при этом у больных с СКВ уровень этого ЦК был самым высоким [8]. В работах других авторов у взрослых больных с СКВ также обнаружены повышенные сывороточные концентрации TNF α [16, 27], выявлена положительная корреляция уровня этого ЦК с активностью заболевания по шкале SLEDAI [16, 24], пациенты с повышенным уровнем TNF α были более склонны к поражению почек [24]. Однако в другой работе сделано заключение, что у взрослых при СКВ увеличение синтеза TNF α является защитным фактором при волчаночном нефрите, и использование блокаторов этого цитокина может усугублять течение заболевания [23]. У пациентов детского и взрослого возраста с хроническими вирусными гепатитами С и В при исследовании сывороточных концентраций IL-1 β и TNF α выявлено повышение уровней этих белков по сравнению с контрольной группой [4, 7].

Резюмируя данные литературы, можно заключить, что в большинстве опубликованных работ выявлены повышенные концентрации IL-1 β и TNF α в сыворотке крови у детей и взрослых со всеми исследованными нами заболеваниями.

Полученные нами результаты относительно увеличения спонтанной продукции IL-1 β и TNF α клетками крови больных с СКВ, ЮИА и нРеА в целом согласуются с данными литературы.

Стимулированный синтез TNF α в исследованных нами группах с ЮИА, нРеА и ХВГС также был повышен. Для IL-1 β наблюдалась другая закономерность: у больных с СКВ, ЮИА и нРеА концентрация этого ЦК после стимуляции ФГА была ниже контрольной. Снижение стимулированной продукции IL-1 β , вероятно, является индикатором истощения функционального резерва клеток крови в условиях хронического воспалительного процесса.

Заключение

Таким образом, в группах детей с ревматическими заболеваниями, СКВ, ЮИА и нРеА, спонтанная продукция IL-1 β и TNF α была выше контрольных значений, а стимулированный син-

тез IL-1 β – ниже. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и клинически здоровых детей спонтанная концентрация обоих ЦК и ФГА-индуцированная концентрация IL-1 β не отличались. Стимулированная продукция TNF α у больных с ЮИА, нРеА показателей группы и ХВГС была более интенсивной, чем в контрольной группе. Более интенсивная спонтанная продукция провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α в группах больных с ревматическими заболеваниями указывает на предшествующую активацию иммунокомпетентных клеток, а снижение стимулированной концентрации IL-1 β является свидетельством истощения их функциональных возможностей в условиях такой активации.

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 E.I. Juvenile idiopathic arthritis: Clinical picture, Diagnosis, Treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*, 2015, Vol. 14, no. 1, pp. 78-94. (In Russ.)]
2. Баранов А.А. Педиатрия: национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 768 с. [Baranov A.A. Pediatrics: national guide: short edition]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 768 p.
3. Белов Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы // Научно-практическая ревматология, 2014. Т. 52, № 3. С. 322-330. [Belov B.S. Biological therapy and infections in patients with rheumatoid arthritis: relevance and prospects. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2014, Vol. 52, no. 3, pp. 322-330. (In Russ.)]
4. Бударина Н.А. Цитокиновый профиль при остром вирусном гепатите В у детей // Педиатрия, 2004. № 6. С. 22-26. [Budarina N.A. Cytokine profile in acute viral hepatitis B in children. *Pediatriya = Pediatrics*, 2004, no. 6, pp. 22-26. (In Russ.)]
5. 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.)]
6. Дроздова Е.А., Ядыкина Е.В., Мезенцева Е.А., Никушина К.В. Изменение цитокинового профиля у детей с увеитом, ассоциированным с ювенильным идиопатическим артритом // Вестник офтальмологии, 2017. № 1. С. 27-31. [Drozdova E.A., Yedikina E.V., Mezentseva E.A., Nikushina K.V. Cytokine profile changes in children with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Vestnik oftalmologii = Russian Annals of Ophthalmology*, 2017, no. 1, pp. 27-31. (In Russ.)]
7. Железникова Г.Ф., Горячева Л.Г., Шилова И.В., Монахова Н.Е. Продукция цитокинов при хронических вирусных гепатитах у детей разного возраста // Цитокины и воспаление, 2011. Т. 10, № 2. С. 15-21. [Zheleznikova G.F., Goryacheva L.G., Shilova I.V., Monakhova N.E. Production of the cytokines in chronic viral hepatitis in children of different ages. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2011, Vol. 10, no. 2, pp. 15-21. (In Russ.)]
8. Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В., Гусев Е.Ю. Особенности цитокинемии при различных аутоиммунных заболеваниях // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11, № 20 (2). С. 315-316.

[Zhuravleva Yu.A., Solomatina L.V., Gusev E.Yu. Characteristics of cytokinemia in various autoimmune diseases. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11, no. 20 (2), pp. 315-316.

9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*]. St. Peterburg: Foliant, 2008. 552 p.

10. Коненков В.И., Ракова И.Г., Авдошина В.В., Гельфгат Е.Л. Комплексная оценка уровня спонтанной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека // Цитокины и воспаление, 2005. № 2. С. 33-37. [Konenkov V.I., Rakova I.G., Avdoshina V.V., Gelfgat E.L. Complex evaluation of spontaneous cytokines production in the culture of peripheral blood mononuclear cells of healthy person. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2005, no. 2, pp. 33-37. (In Russ.)]

11. 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., Chereshev 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.)]

12. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология, 2010. № 2. С. 71-82. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatropova M.A., Nasonov E.L. The role of cytokines in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2010, no. 2, pp. 71-82. (In Russ.)]

13. 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.)]

14. Спиваковская А.Ю., Спиваковский Ю.М., Черненко Ю.В. Анализ клинико-иммунологических показателей у детей с суставной патологией // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2018. Т. 63, № 6. С. 55-59. [Spivakovskaya A.Yu., Spivakovskiy Yu.M., Chernenkov Yu.V. Analysis of clinical and immunological parameters in children with joint pathology. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2018, Vol. 63, no. 6, pp. 55-59. (In Russ.)]

15. 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.

16. Arora V., Verma J., Marwah V., Kumar A., Anand D., Das N. Cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus: a study on northern Indian subjects. *Lupus*, 2012, no. 21, pp. 596-603.

17. Bielak M., Husmann E., Weyandt N., Haas J.-P., Hügler B., Horneff G., Neudorf U., Lutz T., Lilientha E., Kallinich T., Tenbrock K., Berendes R., Niehues T., Wittkowski H., Weißbarth-Riedel E., Heubner G., Oommen P., Klotsche J., Foell Dirk, Lainka E. IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – achievement of inactive disease and remission (data from the German AID-registry). *Pediatr. Rheumatol. Online J.*, 2018, Vol. 16, no. 1, 22. doi: 10.1186/s12969-018-0236-y.

18. Funk R.S., Chan M.A., Becker M.L. Cytokine biomarkers of disease activity and therapeutic response after initiating methotrexate therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pharmacotherapy*, 2017, Vol. 37, no. 6, pp. 700-711.

19. Gorska A., Kowal-Bielecka O., Urban M., Pietrewicz E. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels in the serum and synovial fluid in relation to bone mineral density and turnover in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Immunol. Centr. Eur. J. Immunol.*, 2008, Vol. 33, no. 4, pp. 216-219.

20. Guo L., Lu M.P., Tang Y.M., Teng L.P., Xu Y.P., Zou L.X., Zheng R.J., Zheng Q. Serum cytokine levels in children with newly diagnosed active systemic juvenile idiopathic arthritis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2014, Vol. 16, no 12, pp. 1241-1244.

21. Heney D., Whicher T.J. Factors affecting the measurement of cytokines in biological fluids: implications for their clinical measurement. *Ann. Clin. Biochem*, 1995, no. 32, pp. 358-368.

22. Kaminiarczyk-Pyzalka D., Adamczak K., Mikos H., Klimecka I., Moczko J., Niedziela M. Proinflammatory cytokines in monitoring the course of disease and effectiveness of treatment with etanercept (ETN) of children with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Clin. Lab.*, 2014, Vol. 60, no. 9, pp. 1481-1490.

23. Lee H.-M., Sugino H., Nishimoto N. Cytokine networks in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2010, Vol. 2010, 676284. doi: 10.1155/2010/676284.

24. McCarthy E.M., Smith S., Lee R.Z., Cunnane G., Doran M.F., Donnelly S., Howard D., O'Connell P., Kearns G., Ní Gabhann J., Jefferies C.A. The Association of cytokines with disease activity and damage scores in systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, Vol. 53, no. 9, pp. 1586-1594.

25. 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.
26. Pascual V., Allantaz F., Arce E., Purano M. Role of interleukin-1(IL-1) in the pathogenesis in systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J. Exp. Med.*, 2005, no. 201, pp. 1479-1486.
27. Sabry A., Sheashaa H., El-Husseini A., Khaleed M., Khaleed F.E., Shahir K.G., Ehab A.-K., El-Shafey E.M., Hamdy A.-Z. Proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity. *Cytokine*, 2006, Vol. 35, no. 3-4, pp. 148-153.
28. Yilmaz M., Kendirli, S.G., Altıntas D., Bing G., Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2001, Vol. 20, no. 1, pp. 30-35.

Авторы:

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

Криволапова И.М. — биолог клинико-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

Черешнева М.В. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

Authors:

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

Krivolapova I.M., Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital; Junior Research Associate, Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Chereshneva M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Main Research Associate, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

Поступила 09.06.2020
Принята к печати 01.07.2020

Received 09.06.2020
Accepted 01.07.2020