

## ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНЕМИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Журавлева Ю. А.<sup>1</sup>, Соломатина Л. В.<sup>1,2</sup>, Гусев Е. Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН; <sup>2</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

В статье представлены результаты сравнительного анализа выраженности цитокинемии (IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ ) при различных аутоиммунных заболеваниях: аутоиммунный тиреоидит, клапанная болезнь сердца, псориатический артрит, ревматоидный артрит, реактивный артрит, анкилозирующий спондилит, хронический гломерулонефрит с терминальной почечной недостаточностью, системная красная волчанка. Показано, что выраженность цитокинового ответа максимальна при системной красной волчанке и хроническом гломерулонефрите. Наибольшие отклонения от уровня нормы при исследуемых заболеваниях отмечались у двух цитокинов – TNF $\alpha$  и IL-8.

*Ключевые слова:* аутоиммунные заболевания, цитокины

**Введение.** В настоящее время патогенез ряда аутоиммунных заболеваний (АЗ) можно рассматривать с позиции хронического системного воспаления [1], одним из проявлений которого является гиперцитокинемия. Её причиной является не только поступление в кровоток цитокинов из очага аутоиммунного воспаления, но и внутрисосудистая активация лейкоцитов, включение в цитокиногенез сосудистых макрофагов и эндотелиоцитов посткапиллярных венул вследствие генерализации иммунных комплексов и других факторов системной альтерации [2]. Однако патогенетические особенности каждого АЗ подразумевают различия в выраженности цитокинемии и специфичности изменения уровней отдельных цитокинов при каждой патологии.

**Цель работы:** провести сравнительный анализ выраженности цитокинового ответа при различных аутоиммунных заболеваниях.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 210 пациентов с аутоиммунной патологией, в том числе: аутоиммунный тиреоидит (АИТ, n=29), клапанная болезнь сердца (КБС, n=15), псориатический артрит (n=12), ревматоидный артрит (РА, n=28), реактивный артрит (РеА, n=30), анкилозирующий спондилит (АС, n=27), хронический гломерулонефрит (ХГН, n=22) у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (гемодиализ),

системная красная волчанка (СКВ, n=49). Контрольную группу составили 50 здоровых доноров крови. Методом иммунохемилюминесценции (Immulite) в плазме крови определяли уровни интерлейкинов (IL)-6,8,10, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Статистическая обработка данных (расчет основных статистических характеристик, корреляционный анализ методом Спирмена, сравнение групп методами Ньюмена-Кейлса и Дункана) проводилась в пакете Statistica6.0. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Уровни (M $\pm$  $\sigma$ ) IL-6 составили: 2,0 $\pm$ 0,45 пг/мл в контроле, 3,0 $\pm$ 2,2 пг/мл при АИТ, 3,3 $\pm$ 1,6 пг/мл при КБС, 8,9 $\pm$ 7,5 пг/мл при псориатическом артрите, 18,9 $\pm$ 20,3 пг/мл при РА, 7,5 $\pm$ 11,6 пг/мл при РеА, 5,5 $\pm$ 5,5 пг/мл при АС, 8,5 $\pm$ 14,6 пг/мл при ХГН, 548,6 $\pm$ 1929,3 пг/мл при СКВ. Уровни IL-8: 5,6 $\pm$ 1,6 пг/мл в контроле, 6,5 $\pm$ 4,0 пг/мл при АИТ, 40,0 $\pm$ 91,6 пг/мл при КБС, 15,0 $\pm$ 31,8 пг/мл при псориатическом артрите, 34,8 $\pm$ 59,8 пг/мл при РА, 33,8 $\pm$ 71,7 пг/мл при РеА, 16,9 $\pm$ 27,4 пг/мл при АС, 249,0 $\pm$ 474,7 пг/мл при ХГН, 2097,2 $\pm$ 5224,7 пг/мл при СКВ. Уровни TNF $\alpha$ : 4,3 $\pm$ 12,9 пг/мл в контроле, 5,9 $\pm$ 2,7 пг/мл при АИТ, 13,7 $\pm$ 14,1 пг/мл при КБС, 6,3 $\pm$ 4,9 пг/мл при псориатическом артрите, 14,7 $\pm$ 17,6 пг/мл при РА, 11,7 $\pm$ 11,9 пг/мл при РеА, 13,8 $\pm$ 11,9 пг/мл при АС, 109,8 $\pm$ 139,1 пг/мл при ХГН, 159,3 $\pm$ 280,4 пг/мл при

СКВ. Уровни в крови этих показателей достоверно (по критерию Манна-Уитни) превышали контрольные значения в большинстве групп (недостоверны отличия между контролем и АИТ (по IL-8), и псориатическим артритом по IL-8 и TNF $\alpha$ ). Однако при сравнении нескольких групп для выявления принципиальных различий между ними наиболее целесообразно применение множественного критерия Дункана. Так, множественное межгрупповое сравнение позволило разделить исследуемые патологии на 2 класса. К 1-му классу по выраженности цитокинемии можно отнести АИТ, КБС, псориатический артрит, РА, РеА, АС. Ко 2-му классу – СКВ. Промежуточное положение занимает ХГН, при котором уровни IL-6, IL-8, IL-10 достоверно отличались только от СКВ, но в отношении TNF $\alpha$  выявлены достоверные отличия как от СКВ, так и от остальных заболеваний. Кроме того, в группах СКВ и ХГН выявлено наибольшее количество корреляционных взаимосвязей между показателями, что, согласно концепции А. А. Михайленко [3], свидетельствует о наибольшей функциональной нагрузке патогенетических факторов на иммунную систему.

При АЗ, в отличие от острых заболеваний, наиболее выражен цитокиновый ответ со стороны IL-8 и TNF $\alpha$ . Уровни этих маркеров в наибольшей степени превышали контрольные, а также коррелировали ( $R > 0,4$ ,  $p < 0,05$ ) между собой в большинстве групп (АИТ, КБС, РА, АС, ХГН, СКВ). Уровень IL-10 оставался в пределах нормальных значений ( $< 5$  пг/мл) у абсолютного большинства пациентов. Повышение IL-10 выявлено в 28,6% случаев при СКВ, в 25% – при

псориатическом артрите, в 9,1% – при ХГН, в 6,7% – при КБС, в 3,7% и 3,3% при АС и РеА соответственно. Вероятно, при АЗ среди противовоспалительных механизмов продукция IL-10 не является доминирующей. Таким образом, все исследуемые АЗ, кроме АИТ, характеризуются выраженной цитокинемией, преимущественно со стороны провоспалительных цитокинов.

**Заключение.** Развитие аутоиммунного процесса характеризуется гиперцитокинемией, выраженность которой зависит от особенностей конкретного заболевания. Наибольшая выраженность системной воспалительной реакции отмечается при СКВ и ХГН. К ключевым цитокиновым показателям, которые можно рассматривать в качестве возможных критериев системного воспалительного ответа при многих аутоиммунных заболеваниях, относятся TNF $\alpha$  и IL-8, в то время как повышение в крови противовоспалительного цитокина – IL-10 отмечается только в отдельных случаях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А., Журавлева Ю. А., Соломатина Л. В., Зубова Т. Э. Варианты развития хронического системного воспаления. Мед. иммунол. 2009, 2-3, 131-140.
2. Гусев Е. Ю., Черешнев В. А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса. Патол. физиол. эксп. тер. 2012, 4, 3-14.
3. Михайленко А. А., Федотова Т. А. Роль корреляционных взаимосвязей в оценке функциональных возможностей иммунной системы. Иммунология 2000, 6, 59-61.

### CHARACTERISTICS OF CYTOKINEMIA IN VARIOUS AUTOIMMUNE DISEASES

Zhuravleva Iu. A.<sup>1</sup>, Solomatina L. V.<sup>1,2</sup>, Gusev E. Yu.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Immunology and Physiology of the UB RAS; <sup>2</sup>Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

The article presents the results of comparative analysis of cytokinemia (IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ ) in various autoimmune diseases: autoimmune thyroiditis, valvular heart disease, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, reactive arthritis, ankylosing spondylitis, chronic glomerulonephritis with end-stage renal disease, systemic lupus erythematosus. Severity of cytokine response was maximal in systemic lupus erythematosus and chronic glomerulonephritis. The greatest deviations from normal values in these autoimmune diseases were observed in TNF $\alpha$  and IL-8 levels.

*Key words:* autoimmune diseases, cytokines