

вышение уровня двух активирующих ОК цитокинов – TNF- $\alpha$ , IL-17 и снижение только одного из трех исследованных ингибирующих цитокинов – IFN- $\gamma$ ). Выявленный высокий уровень ингибирующих ОК IL-4, IL-10 на фоне значительного роста активирующих остеокластогенез цитокинов, видимо не обеспечивал эффективное подавление костной резорбции, что подтверждается тяжестью поражения (у 58,8% обследуемых были поражены оба сустава). Таким образом, определение уровня цитокинов в крови пациентов с АНГБК может служить маркером нарушений ремоделирования костной ткани при данной патологии. Дальнейшее изучение иммунорегуляторных пептидов в динамике послеоперационного периода позволит установить их значение для оценки эффектив-

ности проводимого лечения и профилактики развития осложнений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Komori T. Cell Death in Chondrocytes, Osteoblasts, and Osteocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, Vol. 17, № 12, pii: E 2045.
2. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Cur. Medicinal Chemistry* 2016, Vol. 23, № 33, 3754-3774.
3. Матвейчев А. В., Талаев В. Ю., Евплова И. А. Физиология и функционирование Т-хелперов 17-го типа. *Успехи современной биологии* 2016, Т. 136, № 3, 285-300.
4. Чекушкин А. В., Сафронов А. А., Сафронов А. А. и др. Особенности иммунного статуса у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости. *Российский иммунологический журнал* 2016, Т. 10 (19), № 2 (1), 248-250.

### CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

**Chekushkin A. V., Safronov A. A., Safronov A. A.,  
Filippova Y. V., Matiyash A. M.**

*SEI HPE Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,  
Orenburg, Russia*

The levels of serum cytokines were investigated in 17 patients with aseptic necrosis of the femoral head before surgery total joint replacement aged between 33 and 57. A significant increase in the blood compared to normal levels of TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-4, IL-10 as well as the decrease of IFN- $\gamma$  was determined. The identified imbalance of cytokines which are positively and negatively regulating the osteoclastogenesis may contribute to an increased resorption of bone tissue in this pathology.

*Key words:* aseptic osteonecrosis, femoral head, cytokines

---

### РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

**Челпаченко О. Е., Данилова Е. И., Никифоров И. А.,  
Федотова Л. П.**

*ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН,  
Оренбург, Россия*

Проведенные клинико-иммунологическое обследование детей с реактивным артритом (ReA) и дискриминантный анализ позволили установить достоверно значимые факторы сыворотки крови, ассоциированные с вариантом течения ReA (IL-17, IL-6, INF- $\gamma$ , лизоцим, СРБ), что свидетельствует о возможном использовании их в качестве маркеров прогнозирования клинического течения ReA и исхода артрита.

*Ключевые слова:* реактивный артрит, цитокины, С-реактивный белок, лактоферрин, лизоцим

При изучении патогенеза иммунно-воспалительных заболеваний в настоящее время возрастает значимость эволюционного процесса ко-адаптации между кишечным микробиомом и иммунным ответом хозяина. Установлено, что кишечная микробиота поддерживает иммунную систему и модулирует гомеостаз у здоровых людей или способствует воспалению в случае развития дисбиоза [1]. Длительной персистенции бактерий в синовиальной оболочке и полости сустава, и индукции артрита способствуют активные моноклеарные клетки синовиальной жидкости больных РеА, которые переключаются на Th2-иммунный ответ с низкой продукцией INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , и высокой продукцией IL-4 [2]. Доказано, что микробные антигены способствуют увеличению экспрессии цитокинов IL-23 и IL-17 [3]. В тоже время, нарушение сигнального вектора IL-23/Th17 рассматривается как важный триггер хронического воспаления [4].

**Целью работы** явилось определение экспрессии некоторых цитокинов крови и показателей врожденного иммунитета у больных с острым и хроническим течением РеА и выявление маркеров для возможного прогнозирования исхода артрита (выздоровления или хронизации).

Проведено клинико-иммунологическое обследование 36 детей с РеА от 3-х до 17 лет, которые были разделены на две репрезентативные группы: первую группу составили 18 детей с РеА, вторую – 18 детей с хроническим течением артрита.

Для постановки диагноза РеА использовали критерии Международного совещания по РеА (Берлин, 1996). В сыворотке крови больных определяли следующие эффекторные белки врожденного иммунитета: провоспалительные цитокины: интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-17 (IL-17), интерферон- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ); противовоспалительный цитокин: интерлейкин-10 (IL-10), методом ИФА, с использованием реагентов «Цитокин» (СП-6, Россия), учет результатов проводили на фотометре Multiskan Lab-systems (Финляндия) при длине волны 492 нм; С-реактивный белок (СРБ) и лактоферрин (ЛФ) – методом ИФА с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия); лизоцим – фотометрическим методом с ацетонированным микрококком. Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10

(StatSoft, USA) с оценкой различий между средними величинами по t-критерию Стьюдента. Статистические результаты выражали в виде медианы (Me), нижних ( $Q_{25}$ ) и верхних ( $Q_{75}$ ) квартилей. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Выполнен дискриминантный анализ биохимической выборки на восемь эффекторных белков врожденного иммунитета.

Сравнительный анализ экспрессии уровня изучаемых иммунорегуляторных пептидов и врожденных антимикробных факторов показал достоверные отличия концентрации ряда этих показателей в сыворотке крови больных РеА в зависимости от варианта течения заболевания. В группу факторов, связанных с течением артрита, вошли: IL-17, IL-6, INF- $\gamma$ , лизоцим, СРБ. Так, у детей с острым течением РеА концентрация IL-17 составляла 357,5 [0-788,5] пг/мл против 0,0 пг/мл у больных с хроническим течением,  $p < 0,05$ ; IL-6 определялся на уровне 6,5 [6,07-30,08] пг/мл при остром течении и 16,1 [8,57-35,65] пг/мл при хроническом течении артрита,  $p < 0,05$ ; INF- $\gamma$  составлял 1,62 [1,49-1,66] пг/мл при остром течении и 2,19 [1,81-2,19] пг/мл – при хроническом течении заболевания,  $p < 0,05$ ; концентрация лизоцима – 0,5 [0,43-0,61] мкг/мл у детей с острым течением и 0,44 [0,33-0,43] мкг/мл у больных с хроническим течением РеА,  $p < 0,05$ ; уровень СРБ выражался показателем 0,57 [0,36-1,35] мкг/мл при остром течении и 0,9 [0,51-1,91] мкг/мл при хроническом течении артрита,  $p < 0,05$ .

В результате дискриминантного анализа определился 1 (один) дискриминантный корень с собственным значением 0,839, объединяющий пять значимых микробиологических показателей. Ниже приведены стандартизованные коэффициенты дискриминантной функции для каждого из них: INF- $\gamma$  (0,828635), IL-17 (-0,699175), Лизоцим (-0,299907), СРБ (0,404426), IL-6 (0,430060).

Ранжированная по значениям этих коэффициентов структура дискриминантного корня ROOT1 представляется следующим рядом: (-0,7) IL-17, (-0,3) Лизоцим, (+0,4) СРБ, (+0,43) IL-6, (+0,83) INF- $\gamma$ .

Согласно этим значениям вся биохимическая выборка уверенно разделилась на две группы, характеризующие хроническую и острую стадии течения реактивного артрита, соответственно.

Хроническое течение болезни в 90 % случаев преимущественно связано с положительными значениями дискриминантного корня ROOT1, а острое течение – с отрицательными.

Интерпретация значений дискриминантного корня показала, что хронизация болезни связана с возрастом в сыворотке крови концентрации следующих показателей: (+0,4) СРБ, (+0,43) IL-6, (+0,83) INF- $\gamma$ , пропорциональным коэффициентам дискриминантной функции. Одновременно при этом снижается уровень (-0,7) IL-17 и (-0,3) Лизоцима.

Для острого течения артрита, когда ROOT1 падает, типична обратная биохимическая картина, когда повышаются значения IL-17 и лизоцима, а концентрация СРБ, IL-6 и INF- $\gamma$  снижается.

Таким образом, проведенные исследования доказательно подтвердили возможность использования ряда эффекторных белков вро-

жденного иммунитета (IL-17, Лизоцима, СРБ, IL-6, INF- $\gamma$ ) в качестве маркеров для прогнозирования клинического течения РеА и, следовательно, исхода реактивного артрита (выздоровления или хронизации).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scher J.U. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases / J.U. Scher, D.R. Littman, S.B. Abramson // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol.68, N.1. – P. 35-45.
2. Sieper J. Pathogenesis of reactive arthritis / J. Sieper // *Curr Rheumatol Rep.* – 2001. – N. 3. – P. 412-418.
3. Rosenbaum J.T. The microbiome: A revolution in treatment for rheumatic diseases? / J.T. Rosenbaum, M.J. Asquith // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2016. – N.18. – P. 62.
4. Elevated levels of serum MRP8/14 in ankylosing spondylitis: Associated with peripheral arthritis and active disease / L. Gupta, S. Bhattacharya, V. Aggarwal et al. // *Clin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35, N.12. – P. 3075-3079.

### THE ROLE OF CERTAIN BLOOD CYTOKINES AND FACTORS OF INNATE IMMUNITY FOR PREDICTION OF REACTIVE ARTHRITIS OUTCOME

**Chelpachenko O. E., Danilova E. I., Nikiforov I. A., Fedotova L. P.**

*Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russia*

The clinical and immunological examination of children with reactive arthritis (ReA) and discriminant analysis allowed to establish significant serum factors associated with the clinical variant of ReA (IL-17, IL-6, INF- $\gamma$ , lysozyme, CRP), which indicates a possible Use them as markers for predicting the clinical course of ReA and the outcome of arthritis.

*Key words:* reactive arthritis, cytokines, C-reactive protein, lactoferrin, lysozyme