

DOI:10.33454/1728-1261-2024-4-15-22
УДК 616.72-002.772:612.017.1

Основные противовоспалительные цитокины и интерлейкин 6 у больных ревматоидным артритом: взаимосвязи и клиническое значение

А. А. Баранов¹, Н. А. Лапкина¹, А. С. Шутов¹, Н. Ю. Левшин¹, К. М. Коновалов¹, А. С. Артюхов²

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

² РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Major anti-inflammatory cytokines and interleukin 6 in patients with rheumatoid arthritis: relationships and clinical significance

A. A. Baranov¹, N. A. Lapkina¹, A. S. Shutov¹, N. Yu. Levshin¹, K. M. Konovalov¹, A. S. Artyukhov²

¹ Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А. А. Баранов – ORCID: 0000-0001-7847-1679; e-mail: bara_aa@mail.ru
Н. А. Лапкина – ORCID: 0000-0003-2692-399X; e-mail: lanaal@rambler.ru
А. С. Шутов – ORCID: 0000-0002-9079-5948; e-mail: artemka110886@yandex.ru
Н. Ю. Левшин – ORCID: 0000-0003-4846-4931; e-mail: levshin_nikolaiy@mail.ru
К. М. Коновалов – ORCID: 0009-0000-6641-7544; e-mail: k.koshkasa@gmail.com
А. С. Артюхов – ORCID: 0000-0001-7180-1778; e-mail: alexanderartyuhov@gmail.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

A. A. Baranov – ORCID: 0000-0001-7847-1679; e-mail: bara_aa@mail.ru
N. A. Lapkina – ORCID: 0000-0003-2692-399X; e-mail: lanaal@rambler.ru
A. S. Shutov – ORCID: 0000-0002-9079-5948; e-mail: artemka110886@yandex.ru
N. Yu. Levshin – ORCID: 0000-0003-4846-4931; e-mail: levshin_nikolaiy@mail.ru
K. M. Konovalov – ORCID: 0009-0000-6641-7544; e-mail: k.koshkasa@gmail.com
A. S. Artyukhov – ORCID: 0000-0001-7180-1778; e-mail: alexanderartyuhov@gmail.com

Резюме

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) важную роль играет дисфункция между продукцией основных противовоспалительных интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-4, ИЛ-10 и провоспалительных (ИЛ-6) цитокинов.

Цель. Определение у больных РА с развернутой стадией заболевания концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10, оценка взаимосвязи между ними, клиническими индексами активности заболевания, наличием ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Материал и методы. Обследовано 154 больных РА (41 мужчина и 113 женщин) среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) года), длительностью заболевания (9,4 (3,0; 13,0) года), серопозитивных 129 (83,8 %) по IgM РФ и/или 106 (68,8 %) АЦЦП с умеренной или высокой (DAS28-СОЭ – 5,40 (4,65; 6,00)) активностью заболевания. Концентрацию ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови определяли мультиплексной технологией.

Результаты. У больных РА концентрация ИЛ-4 значимо не отличалась от контроля, а для ИЛ-6 и ИЛ-10 она была достоверно выше, чем у доноров. Высокие значения ИЛ-6 встречались значимо чаще (51,6 %), чем ИЛ-4 (12,33 %, $p = 0,001$) и ИЛ-10 (16,23 %, $p = 0,001$). Выявлены достоверные корреляции между гиперпродукцией ИЛ-4 и ИЛ-6, ИЛ-6 и ИЛ-4, ИЛ-10. Для ИЛ-4 и ИЛ-10 подобной ассоциации не обнаружено. Концентрация и частота повышения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 не различались у пациентов позитивных или негативных по IgM РФ. Концентрация ИЛ-4 была значимо выше в группе больных серонегативных по АЦЦП в сравнении с серопозитивными, в ней также отмечено преобладание встречаемости высоких значений ИЛ-4. Для ИЛ-6 и ИЛ-10 подобной ассоциации не обнаружено. Концентрация ИЛ-6 достоверно положительно коррелировала с индексами (DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI) клинической активности РА, а уровень ИЛ-4 положительно ассоциировался с CDAI, SDAI, IgM РФ и обратно со значениями АЦЦП. Концентрация ИЛ-10 была связана с CDAI, SDAI, IgM РФ.

Заключение. У больных РА в развернутую стадию заболевания наблюдается преобладание продукции ИЛ-6 над выработкой ИЛ-4 и ИЛ-10. При наличии взаимосвязей между данными цитокинами имеют место определенные отличия в ассоциациях с клиническими индексами и лабораторными показателями активности заболевания, IgM РФ и АЦЦП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, цитокины, активность заболевания

Abstract

In the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), an important role is played by dysfunction between the production of the main anti-inflammatory interleukins (IL) IL-4, IL-10 and proinflammatory (IL-6) cytokines.

Objective. Determination of IL-4, IL-6 and IL-10 concentrations in RA patients with advanced stage of the disease, assessment of the relationship between them, clinical indices of disease activity, the presence of rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP).

Material and methods. The study included 154 RA patients (41 males and 113 females) of middle age (56.0 (50.0; 64.0) years), disease duration (9.4 (3.0; 13.0) years), seropositive 129 (83.8 %) for IgM RF and/or 106 (68.8 %) ACP with moderate or high (DAS28-ESR – 5.40 (4.65; 6.00)) disease activity. The concentration of IL-4, IL-6, IL-10 in the blood serum was determined by multiplex technology.

Results. In patients with RA, the concentration of IL-4 did not differ significantly from the control, and for IL-6 and IL-10 it was significantly higher than in donors. High values of IL-6 were significantly more common (51.6 %) than IL-4 (12.33 %, $p = 0.001$) and IL-10 (16.23%, $p = 0.001$). Reliable correlations were found between the hyperproduction of IL-4 and IL-6, IL-6 and IL-4, IL-10. For IL-4 and IL-10, such an association was not found. The concentration and frequency of increased IL-4, IL-6, IL-10 did not differ in patients positive or negative for IgM RF. The concentration of IL-4 was significantly higher in the group of patients seronegative for ACPA compared to seropositive ones, and the prevalence of high IL-4 values was also noted in this group. No such association was found for IL-6 and IL-10. The concentration of IL-6 significantly positively correlated with the indices (DAS28-ESR, CDAI, SDAI) of clinical activity of RA, and the level of IL-4 was positively associated with CDAI, SDAI, IgM RF and inversely with ACPA values. The concentration of IL-10 was associated with CDAI, SDAI, IgM RF.

Conclusion. In patients with RA in the advanced stage of the disease, the production of IL-6 predominates over the production of IL-4 and IL-10. In the presence of interrelations between these cytokines, there are certain differences in the associations with clinical indices and laboratory indicators of disease activity, IgM RF and ACPA.

Keywords: *rheumatoid arthritis, cytokines, disease activity*

Введение

Иммунопатологический процесс при ревматоидном артрите (РА) характеризуется активацией компонентов врожденного и приобретенного иммунитета, синтезом широкого спектра цитокинов, индуцирующих воспаление, деструкцию хряща и костной ткани, системное воспаление [1]. Центральное место в патогенезе РА занимает дисбаланс в продукции противо- и провоспалительных цитокинов, который наблюдается на различных стадиях болезни [2, 3]. При иммуновоспалительных заболеваниях человека к основным противовоспалительным цитокинам относят интерлейкин (ИЛ) ИЛ-4 и ИЛ-10, а ИЛ-6 рассматривается в качестве ключевого провоспалительного медиатора.

В литературе имеются отдельные работы об одновременном исследовании ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-6 при РА [4, 5]. В последнее время наблюдается возобновление интереса к оценке роли ИЛ-4 и ИЛ-10 в формировании воспаления при РА, взаимосвязях с клинической и лабораторной активностью болезни, уровнем ИЛ-6, наличием аутоиммунных маркеров субтипов болезни – ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическим цитрулинированным пептидам (АЦЦП). Публикации по данной проблеме содержатся в основном в зарубежной литературе [6, 7, 8, 9, 10], а в отечественных изданиях они представлены единичными исследованиями [11, 12].

Цель исследования

Определение у больных РА в развернутой стадии заболевания концентрации ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови, оценка взаимосвязи между ними, клиническими индексами активности заболевания, наличием РФ и АЦЦП.

Материал и методы

Согласно разрешению локального этического комитета ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава России (Протокол № 1 от 29.01.2015) в исследование включено 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, 2010 г.) [13] и развернутой стадией заболевания. Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования. Набор пациентов проводился в период с февраля 2015 года по май 2018 года.

Обследованы 41 (26,6 %) мужчина и 113 (73,4 %) женщин среднего возраста (56,0 (50,0; 64,0) года) и длительным течением заболевания (9,4 (3,0; 13,0) года), серопозитивные 129 (83,8 %) по IgM РФ и/или 106 (68,8 %) АЦЦП. Преобладали II и III рентгенологические стадии болезни: соответственно – 53 (34,4 %) и 57 (37,0 %). Активность заболевания у всех больных классифицировалась как умеренная или высокая (DAS28-СОЭ – 5,40 (4,65; 6,00) балла). 144 (93,5 %) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (БПВП) (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

Всем пациентам проводилось исследование клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале, подсчет индексов DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, HAQ.

Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), IgM РФ – иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Сапфир 400», Япония. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИНФ- γ в сыворотке крови определяли мультиплексной технологией с использованием реагентов производства Bio-Rad (США) на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad, США) в лаборатории НИИ трансляционной медицины ФГА-ОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России. Верхняя граница нормы ($M + 3\sigma$) при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила для ИЛ-4 – 73,24 пг/мл, для ИЛ-6 – 6,87 пг/мл и для ИЛ-10 – 9,45 пг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллиса (для независимых групп). Результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У больных РА концентрация ИЛ-4 составила 4,99 (1,35; 23,27) пг/мл и не отлича-

лась от контроля – 3,56 (0,01; 24,41) пг/мл ($p > 0,05$). Значения ИЛ-6 и ИЛ-10 были достоверно выше, чем у доноров: соответственно (7,56 (2,44; 21,17) пг/мл и 1,63 (0,54; 6,87) пг/мл, $p < 0,001$) и (1,87 (0,81; 5,56) пг/мл и 0,00 (0,00; 2,41) пг/мл, $p < 0,01$).

Наиболее часто (51,6 %) выявлялась гиперпродукция (более $M + 3\sigma$ значений в группе контроля) ИЛ-6, значительно реже встречались высокие уровни ИЛ-4 (12,33 %) и ИЛ-10 (16,23 %). При этом частота повышения ИЛ-6 (79 человек, 51,6 %) достоверно превышала значения данного показателя для ИЛ-4 (19 человек (12,33 %, $p = 0,001$) и ИЛ-10 (25 человек, 16,23 %, $p = 0,001$).

Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между концентрацией каждого цитокина (табл. 1). Подобные зависимости имели место и между высокими значениями ИЛ-4 и ИЛ-6, ИЛ-6 и ИЛ-4, ИЛ-10. Значимых ассоциаций между высокими значениями ИЛ-4 и ИЛ-10 не выявлено. При этом наиболее сильные взаимосвязи отмечены для ИЛ-6 и ИЛ-10, а для ИЛ-6 и ИЛ-4 они носили менее выраженную силу.

Не отмечено статистически значимых различий концентраций и частоты гиперпродукции ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 у пациентов РА позитивных или негативных по IgM РФ (табл. 2).

Концентрация ИЛ-4 была значимо выше в группе больных серонегативных, чем серопозитивных по АЦЦП, также у больных без АЦЦП высокие значения ИЛ-4 встречались достоверно чаще. Для ИЛ-6 и ИЛ-10 подобной ассоциации не обнаружено.

В таблице 3 представлены корреляционные связи между концентрацией изучаемых цитокинов, индексами клинической активности РА, значениями СОЭ, СРБ, уровнем IgM РФ и АЦЦП.

Таблица 1

Корреляционные связи между концентрациями (пг/мл) и высокими (более $M + 3\sigma$ в контроле) значениями ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 у больных РА

Показатель	Значения ИЛ-4		Значения ИЛ-6		Значения ИЛ-10	
	пг/мл	> $M + 3\sigma$	пг/мл	> $M + 3\sigma$	пг/мл	> $M + 3\sigma$
ИЛ-4	–	–	0,22*	0,17*	0,34**	0,16
ИЛ-6	0,22*	0,17*	–	–	0,42**	0,31**
ИЛ-10	0,34**	0,16	0,42**	0,31**	–	–

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Таблица 2

**Концентрация Me (25-й, 75-й перцентили)
и частота встречаемости высоких (более M + 3σ в контроле) значений цитокинов
в зависимости от наличия IgM РФ и АЦЦП у больных РА**

IgM ревматоидный фактор			
<i>Показатель</i>	<i>РФ-позитивные (n = 129)</i>	<i>РФ-негативные (n = 25)</i>	<i>p</i>
ИЛ-4 (пг/мл)	4,54 (1,46; 21,77)	4,16 (0,86; 10,42)	p > 0,05
ИЛ-4 > 73,24 пг/мл (n/%)	16 (12,4)	1 (4,0)	p > 0,05
ИЛ-6 (пг/мл)	7,42 (2,44; 21,17)	7,80 (2,84; 41,29)	p > 0,05
ИЛ-6 > 6,87 пг/мл (n/%)	65 (50,4)	13 (52,0)	p > 0,05
ИЛ-10 (пг/мл)	1,87 (0,91; 5,77)	3,04 (0,90; 5,10)	p > 0,05
ИЛ-10 > 9,45 пг/мл (n/%)	24 (18,6)	1 (4,0)	p > 0,05
АЦЦП			
<i>Показатель</i>	<i>АЦЦП-позитивные (n = 106)</i>	<i>АЦЦП-негативные (n = 48)</i>	<i>p</i>
ИЛ-4 (пг/мл)	4,09 (0,63; 12,93)	11,99 (3,95; 62,93)	p < 0,001
ИЛ-4 > 73,24 пг/мл (n/%)	7 (6,6)	11 (22,9)	p = 0,04
ИЛ-6 (пг/мл)	8,06 (2,44; 22,39)	6,30 (2,84; 12,80)	p > 0,05
ИЛ-6 > 6,87 пг/мл (n/%)	55 (51,9)	23 (46,9)	p > 0,05
ИЛ-10 (пг/мл)	1,80 (0,47; 6,50)	2,40 (1,17; 4,50)	p > 0,05
ИЛ-10 > 9,45 пг/мл (n/%)	20 (19,1)	6 (12,5)	p > 0,05

Таблица 3

**Корреляционные связи между концентрацией цитокинов,
показателями клинической и лабораторной активности РА, значениями аутоантител**

Показатель	DAS28-СОЭ	СDAI	SDAI	СОЭ	СРБ	IgM РФ	АЦЦП
ИЛ-4	0,05	0,20*	0,20*	-0,08	0,04	0,22*	-0,18*
ИЛ-6	0,17*	0,20*	0,20*	0,11	0,08	0,13	0,07
ИЛ-10	0,09	0,22*	0,24*	-0,01	0,14	0,21*	0,09

Примечание: *p < 0,05.

Концентрация ИЛ-6 достоверно положительно коррелировала с индексами (DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI) клинической активности РА. Уровень ИЛ-4 положительно коррелировал с CDAI, SDAI, IgM РФ и обратно со значениями АЦЦП. Концентрация ИЛ-10 была связана с CDAI, SDAI и IgM РФ.

Обсуждение

Особенностью иммуновоспалительного процесса при РА является избыточная продукция провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-1β, фактора некроза опухоли-α и др.) цитокинов, в то время как концентрация противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10 и др.) медиаторов остается на прежнем уровне [2, 3]. Полагают, что уровень цитокинов в сыворотке крови изменяется в зависимости от длительности РА [14]. В настоящей работе у больных РА, в сравнении с донорами, в развернутой стадии заболевания с умеренной или высокой активностью болезни наблюдалась достоверно более высокая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-10, а значения ИЛ-4 не отличались

от контроля. В большинстве исследований, посвященных одновременной оценке продукции при РА данных цитокинов, обнаружено также увеличение концентрации ИЛ-6 независимо от стадии болезни [5, 7, 12, 15].

При этом данные по ИЛ-4, ИЛ-10 противоречивы. Так, J. K. Laski и соавт. [5] в развернутую стадию обнаружили одновременное повышение ИЛ-10 и ИЛ-6 и в сыворотке крови, что согласуется с результатами настоящего исследования, а по данным других авторов, концентрация ИЛ-4 и ИЛ-10 не отличалась от нормы [6, 15]. В ряде работ сочетанное повышение ИЛ-6 и ИЛ-4 наблюдалось на фоне низких значений ИЛ-10 [4, 7, 8]. А. А. Новиков и соавт. [12] отметили отсутствие значимых различий между значениями ИЛ-4 и ИЛ-10 в обе фазы заболевания при выраженном повышении ИЛ-6. В нашей работе и в данных, приведенных выше, все пациенты находились на терапии стандартными БПВП. Примечательно, что и без ее примене-

ния в раннюю стадию РА концентрация ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-10 была значимо выше в группе больных, чем в контроле [16, 17].

Как правило, исследование цитокинов при РА ограничиваются сравнительным анализом их концентрации у больных со значениями контрольной группы. Так, высокий уровень ИЛ-6, ИЛ-4 выявлен в 21,7 % и 8,6 % случаев соответственно, а значения ИЛ-10 не превышали норму ни в одном случае [4]. У наших больных частота встречаемости гиперпродукции ИЛ-6 составила 51,6 % и была значимо выше, чем ИЛ-4 (12,33 %) и ИЛ-10 (16,23 %). Таким образом, наши результаты подтверждают наличие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов при РА в развернутую стадию болезни с преобладанием продукции ИЛ-6 над ИЛ-4 и ИЛ-10.

В настоящее время для своевременного назначения терапии продолжается изучение потенциальных биомаркеров, включая цитокины, активности РА. Большинство авторов независимо от стадии болезни отмечают положительную связь концентрации ИЛ-6 со всеми или отдельными индексами клинической активности (DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI) РА, лабораторными маркерами острофазового ответа (СОЭ или СРБ) организма [4, 5, 6, 17, 18], что согласуется и с нашими данными. Однако в нашей работе мы не отметили связи ИЛ-6 с СОЭ и СРБ. В отличие от других исследователей [12], у нас значения ИЛ-4, ИЛ-10 с CDAI и SDAI, без наличия связи с СОЭ и СРБ. На отсутствие ассоциаций между ИЛ-4, ИЛ-10 и СОЭ, СРБ указывает и ряд авторов [4, 5, 19]. Только в одном исследовании значения ИЛ-10 положительно коррелировали с СРБ [6].

Данные о взаимосвязях между изучаемыми нами цитокинами и аутоиммунными маркерами субтипов болезни (IgM РФ и АЦЦП) противоречивы. Так, у пациентов с ранним РА, не получающих БПВП, концентрация ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 положительно коррелировала как с IgM РФ, так и АЦЦП [17]. В отдельных исследованиях у больных РА, находящихся на терапии БПВП, в раннюю стадию болезни установлены положительные связи между всеми тремя цитокинами и IgM РФ, но не АЦЦП [12]. При длительном течении болезни подобные закономерности были характерны только для ИЛ-6 и ИЛ-10, что обнаружено и нами для ИЛ-10 и IgM РФ. В отличие от наших результатов для ИЛ-4, другие авторы в развернутую стадию РА не выявили связи между уровнем ИЛ-4 и IgM РФ [4, 12].

В целом в настоящей работе мы не отметили статистически значимых различий концентраций и частоты гиперпродукции ИЛ-4,

ИЛ-6, ИЛ-10 у больных РА с развернутой стадией болезни в зависимости от наличия или отсутствия IgM РФ. При этом концентрация ИЛ-4 и частота его высоких значений были значимо выше в группе больных без АЦЦП, чем с их наличием. Выявлена также значимая положительная связь низкой силы между концентрацией ИЛ-4 и IgM РФ и отрицательная со значениями АЦЦП. Для ИЛ-6 и ИЛ-10 подобных ассоциаций не обнаружено. Напротив, по данным Z. Reyes-Castillo и соавт. [6], при развернутом РА концентрация ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 достоверно коррелировала с уровнем АЦЦП, при этом наиболее сильные корреляции с последними были характерны только для ИЛ-10 и ИЛ-6. Таким образом, ассоциации между противо- и провоспалительными цитокинами в большей степени зависят от стадии заболевания и наличия определенных аутоантител.

Известно, что большинство цитокинов на разных этапах развития воспаления могут оказывать как стимулирующее, так и тормозящее влияние на продукцию других цитокинов, формируя сложную сеть взаимодействия друг с другом, которая способствует системному воспалению и формированию патогенного воспалительного микроокружения в синовиальной оболочке [2, 3]. В настоящем исследовании выявлены достоверные положительные корреляционные связи между концентрацией и высокими значениями ИЛ-4 и ИЛ-6, ИЛ-6 и ИЛ-10. Значения ИЛ-4 коррелировали с ИЛ-10, но ассоциации между гиперпродукцией данных цитокинов не наблюдалось. Наиболее сильные взаимосвязи отмечены для ИЛ-6 и ИЛ-10. Ряд авторов в раннюю стадию РА у больных без терапии БПВП также установили положительную корреляцию высокой силы между ИЛ-6 и ИЛ-10, ИЛ-4 и ИЛ-10, но не между ИЛ-4 и ИЛ-6 [17]. В развернутую стадию болезни значимая связь также выявлена для ИЛ-6 и ИЛ-10 [6]. Однако в отличие от наших данных другие исследователи в развернутую стадию РА не обнаружили корреляции между уровнями ИЛ-4 и ИЛ-6 [4], ИЛ-6 и ИЛ-10 [5].

Обсуждая механизмы участия про- и противовоспалительных цитокинов при РА, следует отметить, что ИЛ-6 является ключевым цитокином, вовлеченным в иммунопатогенез заболевания [20, 21]. ИЛ-6 принимает активное участие как в острой стадии, связанной с привлечением в очаг воспаления нейтрофилов, так и в хронической, обусловленной вторичным накоплением моноцитов [21, 22]. ИЛ-4 и ИЛ-10 рассматриваются в качестве основных противовоспалительных цитокинов при иммуновоспалительных заболеваниях челове-

ка, включая РА [23, 24, 25]. Полагают, что повышение их концентрации в сыворотке крови или синовиальной жидкости при РА является отражением их фундаментальной роли в модуляции воспаления и поддержании клеточного гомеостаза, направленных на подавление избыточной воспалительной активности других цитокинов и развития повреждения тканей [19, 23, 24].

Однако, кроме своих противовоспалительных эффектов, ИЛ-4 и ИЛ-10 способствуют дифференцировке, пролиферации, выживанию В-клеток и выработке ими антител, включая РФ и АЦЦП [17, 26, 27], что, возможно, объясняет выявленную нами положительную корреляцию между концентрацией ИЛ-4, ИЛ-10 и IgM РФ. ИЛ-4 и ИЛ-10 могут как стимулировать, так и подавлять пролиферацию Т-клеток [28]. Таким образом, ИЛ-4 и ИЛ-10, по-видимому, играют двойную роль при РА, одновременно подавляя синтез моноцитами/макрофагами, нейтрофилами ИЛ-6 и его воспалительные эффекты [5, 28] и усиливая гуморальный аутоиммунный ответ [23, 24].

ИЛ-4 и ИЛ-10 могут действовать сообща, возможно, взаимно усиливая свои противовоспалительные эффекты, что отражает выявленную нами положительная корреляция между данными цитокинами. Так, ИЛ-10 рассматривается как кофактор роста тимоцитов, стимулируя их пролиферацию в присутствии ИЛ-2 и ИЛ-4 [29]. Однако имеются и определенные функциональные различия между ними. В то время как ИЛ-4 усиливает презентацию антигена моноцитами/макрофагами и дендритными клетками, ИЛ-10 ингибирует ее [28]. Увеличение концентрации ИЛ-10, а не ИЛ-4, независимо от возраста и продолжительности заболевания, рассматривается в качестве основной защитной реакции организма, направленной на уменьшение прогрессирования эрозивного артрита [19]. При раннем РА у больных с умеренной/высокой активностью болезни обнаружено значительное снижение, в сравнении с контролем, CD19+CD27+ ИЛ-10+ В-клеток, продуцирующих ИЛ-10 [30]. При этом данные В-лимфоциты в ответ на двойную стимуляцию CpG + CD40L, кроме выработки самого ИЛ-10, синтезируют и ИЛ-6 [30]. Этот факт, возможно, объясняет наличие более тесных связей продукции ИЛ-6 с ИЛ-10, чем с ИЛ-4, установленных в нашей работе и других исследованиях. Сохранению воспаления и прогрессированию повреждения тканей при РА способствует существующий персистирующий дисбаланс в экспрессии провоспалительных и иммунорегуляторных генов в периферических

клетках крови пациентов при РА [10]. Активное заболевание связано с повышением экспрессии мРНК ИЛ-10 и более низкими уровнями мРНК ФНО- α в моноцитах крови больных РА [10].

С другой стороны, выявленные нами различия в связях между ИЛ-4 и ИЛ-10 с IgM РФ и АЦЦП могут быть обусловлены неконтролируемой активацией нейтрофилов и формированием «нейтрофильных внеклеточных ловушек» (нетозом), играющих важную роль в патогенезе РА [31]. Известно, что при РА в процессе воспаления нейтрофилы являются основным источником цитрулинированных аутоантигенов [32], к которым синтезируются АЦЦП. Этот процесс считается одним из ключевых звеньев патогенеза болезни [1]. Усиленный нетоз нейтрофилов коррелирует с наличием и уровнями АЦЦП, лабораторными маркерами воспаления (СОЭ и СРБ), а ИЛ-17A и фактор некроза опухоли- α индуцируют его [32]. При этом длительность болезни, особенности терапии (БПВП, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты), титры РФ, клиническая активность РА (по DAS-28) не коррелируют с его выраженностью.

Основываясь на этих данных, можно предположить, что выявленная нами обратная связь между ИЛ-4 и АЦЦП является отражением модулирующего действия цитокина на нейтрофилы при РА. ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывают мощное регуляторное воздействие на функцию нейтрофилов. В экспериментальных исследованиях установлено, что подавление развития и выраженности артрита, вызванного протеогликанами, обусловлено снижением, под воздействием ИЛ-4, активности макрофагов/нейтрофилов и, в меньшей мере, Т-клеток и влияния аутоантител [33]. ИЛ-4 и ИЛ-10 *ex vivo* подавляют активацию нейтрофилов человека, вызванную ИНФ- γ и ФНО- α . На модели адьювантного артрита у крыс воздействие ИЛ-4 и ИЛ-10 приводит к снижению фагоцитарной активности человеческих нейтрофилов в ответ на их стимуляцию провоспалительными цитокинами [34]. ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют как приток нейтрофилов в синовиальную оболочку сустава, так и их функцию. При этом эффекты ИЛ-4 сильнее, чем ИЛ-10, и проявляются как при низкой, так и при высокой активности заболевания [34].

Появление новых данных о важном участии ИЛ-4 и ИЛ-10 в поддержании цитокинового баланса на разных стадиях РА открывает новые возможности для разработки лекарственных препаратов персонифицированной терапии этого заболевания. Ранее использование в лечении РА рекомбинантного чело-

веческого ИЛ-10 показало неоднозначные результаты от его применения. В основном это было связано с развитием нежелательных явлений при умеренной эффективности препаратов, обусловленной, по-видимому, коротким (от 2,7 до 4,5 часа) периодом его полураспада в организме [23]. В настоящее время разработаны перспективные препараты на основе ИЛ-4 и ИЛ-10 и схемы их введения. Так, существуют методики, связанные с усилением трафика рекомбинантного ИЛ-10 в лимфоузлах [9] или с использованием парентерального введения двойного (ИЛ-4/ИЛ-10) антитела

в сочетании с базисной терапией метотрексатом [10], которые предварительно показали обнадеживающие результаты.

Заключение

В целом результаты настоящего исследования подтверждают наличие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов при РА в развернутую стадию болезни с преобладанием продукции ИЛ-6 над ИЛ-4 и ИЛ-10. Имеют место определенные отличия в ассоциациях с клиническими индексами и лабораторными показателями активности заболевания, IgM РФ и АЦЦП между данными цитокинами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е. А. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни // *Науч.-практ. ревматология*. 2017. Т. 55, № 3. С. 277–294.
2. Nasonov E. L. Problems of immunopathology of rheumatoid arthritis: evolution of the disease // *Scientific and practical rheumatology*. 2017. Vol. 55, № 3. P. 277–294.
3. Насонов Е. А. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии // *Науч.-практ. ревматология*. 2023. Т. 61, № 4. С. 397–420.
4. Nasonov E. L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology // *Scientific and practical rheumatology*. 2023. Vol. 61, No. 4. P. 397–420.
5. Gao Y., Zhang Y., Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances // *MedComm*. 2024. Vol. 5, № 3. e509. DOI 10.1002/mco2.509
6. Serum IL-4, IL-10 and IL-6 levels in inflammatory arthritis / F. M. Cicuttini et al. DOI 10.1007/BF00262298 // *Rheumatology Intern.* 1995. Vol. 14, № 5. P. 201–206.
7. Lacki J. K., Samborski W., Mackiewicz S. H. Interleukin-10 and interleukin-6 in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, correlations with acute phase proteins // *Clinical Rheumatology*. 1997. Vol. 16, № 3. P. 275–278. DOI 10.1007/BF02238963
8. Comparative analysis of autoantibodies targeting peptidylarginine deiminase type 4, mutated citrullinated vimentin and cyclic citrullinated peptides in rheumatoid arthritis: associations with cytokine profiles, clinical and genetic features / Z. Reyes-Castillo et al. DOI 10.1111/cei.12677 // *Clinical and Experimental Immunology*. 2015. Vol. 182, № 2. P. 119–131.
9. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity / R. M. Talaat et al. DOI 10.1016/j.cyto.2014.12.027 // *Cytokine*. 2015. Vol. 72, № 2. P. 146–153.
10. Diagnostic values of serum IL-10 and IL-17 in rheumatoid arthritis and their correlation with serum 14-3-3 η protein / C. H. Qu et al. DOI 10.26355/eurev.201903_17227 // *Europ. Rev. for Medical and Pharmacological Sciences*. 2019. Vol. 23, № 5. P. 1899–1906.
11. Suppression of rheumatoid arthritis by enhanced lymph node trafficking of engineered interleukin-10 in murine models / E. Yuba et al. DOI 10.1002/art.41585 // *Arthritis & Rheumatology*. 2021. Vol. 73, № 5. P. 769–778.
12. An elevated IL10 mRNA combined with lower TNFA mRNA level in active rheumatoid arthritis peripheral blood / G. Vasilev et al. DOI 10.3390/cimb46030167 // *Current Issues in Molecular Biology*. 2024. Vol. 46, № 3. P. 2644–2657.
13. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите / А. С. Авдеева и др. // *Науч.-практ. ревматология*. 2015. Т. 53, № 4. С. 385–390.
14. The relationship between cytokine levels and disease activity, autoantibody levels, and destructive joint changes in early rheumatoid arthritis / A. S. Avdeeva et al. // *Scientific and practical rheumatology*. 2015. Vol. 53, № 4. P. 385–390.
15. Новиков А. А., Александрова Е. Н., Лукина Г. В. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите // *Альм. клин. медицины*. 2019. Т. 47, № 5. С. 393–399.
16. Novikov A. A., Aleksandrova E. N., Lukina G. V. Features of the cytokine profile in rheumatoid arthritis // *Alm. clinical medicine*. 2019. Vol. 47, № 5. P. 393–399.
17. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha et al. DOI 10.1002/art.27584 // *Arthritis & Rheumatology*. 2010. Vol. 62, № 9. P. 2569–2581.
18. Ridgley L. A., Anderson A. E., Pratt A. G. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? // *Current Opinion in Rheumatology*. 2018. Vol. 30, № 2. P. 207–214. DOI 10.1097/BOR.0000000000000470
19. In vivo pro- and anti-inflammatory cytokines in normal and patients with rheumatoid arthritis / S. P. Sivalingam et al. // *Annals of the Acad. of Medicine, Singapore*. 2007. Vol. 36, № 2. P. 96–99.
20. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis / C. A. Hitchon et al. // *The J. of Rheumatology*. 2004. Vol. 31, № 12. P. 2336–2346.
21. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis / P. W. Meyer et al. DOI 10.1155/2010/158514 // *Mediators of Inflammation*. 2010. Vol. 2010. P. 158514.
22. Research progress on serological indices and their clinical application in rheumatoid arthritis / S. Meng et al. DOI 10.1002/jcla.24576 // *J. of Clinical Lab. Analysis*. 2022. Vol. 36, № 9. e24576.
23. Interleukin 10 (IL-10), not IL-4 or interferon-gamma production, correlates with progression of joint destruction in rheumatoid arthritis / C. M. Verhoef et al. // *The J. of Rheumatology*. 2001. Vol. 28, № 9. P. 1960–1966.
24. Насонов Е. А., Лила А. М. Ингибция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // *Науч.-практ. ревматология*. 2017. Т. 55, № 6. С. 590–599.
25. Nasonov E. L., Lila A. M. Inhibition of interleukin-6 in immune-inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects and hopes // *Scientific and practical rheumatology*. 2017. Vol. 55, № 6. P. 590–599.
26. Translating IL-6 biology into effective treatments / E. H. Choy et al. DOI 10.1038/s41584-020-0419-z // *Nature Reviews Rheumatology*. 2020. Vol. 16. P. 335–345.
27. Jarlborg M., Gabay C. Systemic effects of IL-6 blockade in rheumatoid arthritis beyond the joints // *Cytokine*. 2022. Vol. 149. P. 155742. DOI 10.1016/j.cyto.2021.155742

23. *Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy* / A. Saxena et al. DOI 10.1016/j.cyto.2014.10.031 // *Cytokine*. 2015. Vol. 74, № 1. P. 27–34.
24. Iwaszko M., Biały S., Bogunia-Kubik K. *Significance of interleukin (IL)-4 and IL-13 in inflammatory arthritis* // *Cells*. 2021. Vol. 10, № 11. P. 3000. DOI 10.3390/cells10113000
25. *The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions* / V. Carlini et al. DOI 10.3389/fimmu.2023.1161067 // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1161067.
26. *Interleukin 10 treatment of patients with rheumatoid arthritis enhances Fc gamma receptor expression on monocytes and responsiveness to immune complex stimulation* / J. van Roon et al. // *The J. of Rheumatology*. 2003. Vol. 30, № 4. P. 648–651.
27. *Autocrine il-10 promotes human b-cell differentiation into igm- or igg-secreting plasmablasts* / G. Heine et al. DOI 10.1002/eji.201343822 // *Europ. J. of Immunology*. 2014. Vol. 44, № 6. P. 1615–1621.
28. *Banchereau J. Converging and diverging properties of human interleukin-4 and interleukin-10* // *Behring Institute Mitteilungen*. 1995. Vol. 96. P. 58–77.
29. *IL-10, a novel growth cofactor for mature and immature T cells* / I. A. MacNeil et al. DOI 10.4049/jimmunol.145.12.4167 // *J. of Immunology*. 1990. Vol. 145, № 12. P. 4167–4173.
30. *Induction and differentiation of IL-10-producing regulatory B cells from healthy blood donors and rheumatoid arthritis patients* / Z. Bankó et al. DOI 10.4049/jimmunol.1600218 // *J. of Immunology*. 2017. Vol. 198, № 4. P. 1512–1520.
31. *Роль некроза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний* / Е. А. Насонов и др. // *Науч.-практ. ревматология*. 2023. Т. 61, № 5. С. 513–530.
- The role of netosis in the pathogenesis of immune-inflammatory rheumatic diseases* / E. L. Nasonov et al. // *Scientific and practical rheumatology*. 2023. Vol. 61, № 5. P. 513–530.
32. *NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis* / R. Khandpur et al. DOI 10.1126/scitranslmed.3005580 // *Science Translational Medicine*. 2013. Vol. 5, № 178. P. 178ra40.
33. *Interleukin-4 regulates proteoglycan-induced arthritis by specifically suppressing the innate immune response* / Y. Cao et al. DOI 10.1002/art.22422 // *Arthritis & Rheumatology*. 2007. Vol. 56, № 3. P. 861–870.
34. *Regulatory effects of interleukin-4 and interleukin-10 on human neutrophil function ex vivo and on neutrophil influx in a rat model of arthritis* / L. A. Bober et al. DOI 10.1002/1529-0131(200012)43:12<2660::AID-ANR5>3.0.CO;2-4 // *Arthritis & Rheumatology*. 2000. Vol. 43, № 12. P. 2660–2667.