

ИЛ-31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом

Н.А. Лапкина¹, А.А. Баранов¹, Н.Е. Абайтова¹, Н.Ю. Левшин¹, О.П. Речкина¹,
Е.А. Леонтьева¹, А.С. Авдеева², А.С. Артюхов³, Е.Л. Насонов^{2,4}

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
²V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

Цель исследования — изучить клинико-диагностическое значение определения интерлейкина (ИЛ) 31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 154 больных с достоверным диагнозом РА. Сывороточный уровень ИЛ-31 и ИЛ-33 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила (M+3σ): для ИЛ-31 — 15,08 пг/мл, для ИЛ-33 — 3,40 пг/мл.

Результаты. У больных РА наблюдались более высокие, чем в контрольной группе, уровни (Ме (25-й; 75-й перцентили)) ИЛ-31 — 13,75 (5,63; 308,52) и 6,10 (2,87; 8,62) пг/мл ($p < 0,001$) и ИЛ-33 — 18,86 (7,45; 65,95) и 0,52 (0,17; 0,78) пг/мл ($p < 0,001$).

Увеличение концентрации ИЛ-33 (более 3,40 пг/мл) отмечено у 87,0% пациентов, ИЛ-31 (более 15,08 пг/мл) — у 48,1% пациентов с РА. У 42,2% (65 из 154) пациентов с РА наблюдалось увеличение концентрации только ИЛ-33, в то время как изолированное увеличение концентрации ИЛ-31 отмечено только у 2 (1,3%) пациентов. Одновременная гиперпродукция ИЛ-33 и ИЛ-31 имела место у 69 (44,9%) пациентов.

Выявлена положительная связь показателей клинико-лабораторной активности РА с концентрацией цитокинов: оценка по SDAI (Simplified Disease Activity Index) коррелировала с ИЛ-33 ($r = 0,36$; $p < 0,05$), уровень С-реактивного белка — с ИЛ-31 ($r = 0,49$; $p < 0,05$) и ИЛ-33 ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Заключение. Концентрации ИЛ-31, ИЛ-33 повышены у больных РА и коррелируют с показателями воспалительной активности заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, интерлейкин 31, интерлейкин 33, мультиплексный анализ
Для цитирования: Лапкина НА, Баранов АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Речкина ОП, Леонтьева ЕА, Авдеева АС, Артюхов АС, Насонов ЕЛ. ИЛ-31 и ИЛ-33 у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):554–559.

IL-31 AND IL-33 IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

Natalia A. Lapkina¹, Andrey A. Baranov¹, Natalia E. Abaytova¹, Nikolay Yu. Levshin¹, Olga P. Rechkina¹,
Elena A. Leontyeva¹, Anastasia S. Avdeyeva², Alexander S. Artyukhov³, Evgeny L. Nasonov^{2,4}

Objective — to investigate clinical and diagnostic significance of IL-31 and IL-33 determination in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 154 patients with a reliable diagnosis of RA were examined. Serum levels of IL-31 and IL-33 were studied using multiplex xMAP technology on Bio-Plex™ 200 System analyzer (BIO-RAD, USA). The upper limit of the norm in the study of 20 healthy donor sera was (M+3σ): IL-31 — 15.08 pg/ml, IL-33 — 3.40 pg/ml.

Results. IL-31 (Me (25th; 75th percentile) — 13.75 (5.63; 308.52) and 6.10 (2.87; 8.62) pg/ml ($p < 0.001$), IL-33 — 18.86 (7.45; 65.95) and 0.52 (0.17; 0.78) pg/ml ($p < 0.001$) levels were observed in RA patients in comparison with the control group. An increase in IL-33 concentration (more than 3.40 pg/ml) was observed in 87.0% of patients, and IL-31 (more than 15.08 pg/ml) in 48.1% of patients with RA. An increase in IL-33 alone was observed in 42.2% (65 of 154 patients) with RA, while an isolated increase in IL-31 concentration was observed in only 2 (1.3%) patients. Simultaneous hyperproduction of IL-33 and IL-31 occurred in 69 (44.9%) patients. We revealed positive correlation of clinical and laboratory parameters of RA with cytokine concentration: SDAI correlated with IL-33 ($r = 0.36$; $p < 0.05$); CRP — with IL-31 ($r = 0.49$; $p < 0.05$) and IL-33 ($r = 0.40$; $p < 0.05$).

Conclusion. Concentrations of IL-31 and IL-33 are elevated in RA patients and correlate with the indices of inflammatory activity of the disease.

Key words: rheumatoid arthritis, interleukin 31, interleukin 33, multiplex analysis

For citation: Lapkina NA, Baranov AA, Abaytova NE, Levshin NYu, Rechkina OP, Leontyeva EA, Avdeyeva AS, Artyukhov AS, Nasonov EL. IL-31 and IL-33 in rheumatoid arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):554–559 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-554-559

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных с хроническим воспалением [1]. Центральное место в патогенезе занимает

дисрегуляция синтеза провоспалительных цитокинов, в первую очередь фактора некроза опухолей (ФНО) α, интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 [2–4]. В последнее время привлечено внимание к изучению роли ИЛ-31 и ИЛ-33 в развитии ИВРЗ, в том числе РА [4, 5], общая характеристика которых суммирована в таблице 1.

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Лапкина Наталья Александровна, ianaal@rambler.ru
Contacts: Natalia Lapkina, ianaal@rambler.ru

Поступила 30.08.2022

Принята 13.09.2022

Таблица 1. Характеристика ИЛ-33 и ИЛ-31 [6–13]

Характеристика	ИЛ-31	ИЛ-33
Семейства	ИЛ-6	ИЛ-1
Молекулярная масса	24 kDa	32 kDa (активная форма – 18 kDa)
Рецептор	IL-31RA/OSMR β	ST2
Сигнальные пути	MAPK, PI3K/AKT; Jak/STAT	NF- κ B, MAPKs
Клеточные источники	Активированные CD4 ⁺ T-клетки (преимущественно Th2), CD8 ⁺ T-клетки, моноциты, макрофаги, ДК, тучные клетки, кератиноциты, фибробласты	Некротизированные клетки, фибробласты, стромальные клетки, ЭК
Клеточные мишени	Кератиноциты, ЭК, ганглии задних рогов, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, моноциты	Базофилы, тучные клетки, эозинофилы, ДК, макрофаги, ЕК-клетки, ЕК Т-клетки, Е Т-клетки, В-клетки, эндотелиальные клетки, ЭК, фибробласты, ВЛК
Основные функции	Индукция синтеза ИЛ-6, хемокинов (ИЛ-8, CXCL1, CXCL8, CCL2, CCL8) в эозинофилах; усиление экспрессии мРНК хемокинов в кератиноцитах, факторов роста и хемокинов в ЭК; индукция пролиферации и апоптоза ЭК	Индукция Th2-типа иммунного ответа в мучозальной ткани; фактор созревания костномозговых ДК, вызывающий высвобождение провоспалительных цитокинов; усиление экспрессии молекул адгезии (интегрины) на базофилах и эозинофилах; индукция ВЛК
Связь с заболеваниями	Аллергические заболевания кожи (атопический дерматит, аллергический контактный дерматит), уртикарный васкулит, неатопическая экзема, астма, другие ИВРЗ (вероятно)	Аутоиммунные, сердечнососудистые заболевания, болезни ЖКТ и легких, РА, астма, паразитарные инфекции
«Таргетная» терапия	МАТ к ИЛ-31Р (nemolizumab): атопический дерматит	МАТ к ИЛ-3 (REGN3500, AMG282, GSK3772847, etokimab): астма; МАТ к ST2 (astegolimab): астма

Примечание: ИЛ – интерлейкин; MAPK – mitogen-activated protein kinase; PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase; AKT – Akt/protein kinase B; Jak – Janus kinase; STAT – signal transducer and activator of transcription; NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; Th2 – T-helper 2; ДК – дендритная клетка; ЭК – эпителиальная клетка; ЕК – естественные клетки-киллеры; ВЛК – врожденные лимфоидные клетки; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; РА – ревматоидный артрит; МАТ – моноклональные антитела.

Целью исследования было изучение клинического значения определения концентраций ИЛ-31 и ИЛ-33 при ревматоидном артрите.

Материал и методы

В исследование включено 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [14] (табл. 2).

Большинство пациентов были женщины среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ (ревматоидный фактор) и/или АЦЦП (антитела к циклическим цитруллинированным белкам), II и III рентгенологической стадией, умеренной и высокой активностью заболевания, умеренным нарушением жизнедеятельности. 144 (93,5%) пациента принимали базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин), а также нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды (ГК) до 10 мг/сут. в пересчете на преднизолон. Всем пациентам проводилось исследование клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных суставов (ЧБС), число припухших

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ревматоидным артритом (n=154), Me (25-й; 75-й перцентили)

Признак	Значение
Пол (м/ж), n (%)	41 (26,6)/113 (73,4)
Возраст, годы	56,0 (50,0; 64,0)
Длительность заболевания, годы	9,4 (3,0; 13,0)
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), n (%)	32 (20,8)/53 (34,4)/57 (37)/12 (7,8)
ФК (I/II/III/IV), n (%)	34 (22,1)/108 (70,1)/12 (7,8)/0
DAS28 (COЭ)	5,40 (4,65; 6,00)
CDAI	26,65 (19,0; 33,0)
SDAI	27,18 (20,0; 35,1)
HAQ	1,44 (0,875; 1,75)
COЭ, мм/ч	27,0 (18,0; 40,0)
СРБ, мг/л	10,25 (6,0; 18,5)
IgM РФ, МЕ/мл	107,0 (77,5; 741,0)
РФ-позитивные, n (%)	129 (83,8)
АЦЦП, Ед/мл	33,9 (15,38; 128,49)
АЦЦП-позитивные, n (%)	106 (68,8)
Фармакотерапия	
Метотрексат, n (%)	129 (83,8)
Лефлуномид, n (%)	13 (8,4)
Сульфасалазин, n (%)	2 (1,3)
Прием ГК, n (%)	44 (28,6)

Примечание: ФК – функциональный класс; DAS28 – Disease Activity Score 28; COЭ – скорость оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; IgM – иммуноглобулин М; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ГК – глюкокортикоиды.

суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больным (ОСЗБ) и врачом (ОСЗВ) по визуальной аналоговой шкале, индексы DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index), HAQ (Health Assessment Questionnaire) [15]. 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 (ОМ-НИКС, Россия). Сывороточный уровень ИЛ-31 и ИЛ-33 исследовали с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (BIO-RAD, США). Верхняя граница нормы при исследовании 20 сывороток здоровых доноров составила (М+3σ): для ИЛ-31 – 15,08 пг/мл, для ИЛ-33 – 3,40 пг/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., 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 (Ме) 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 наблюдались статистически значимо более высокие, чем у доноров, уровни ИЛ-31 и ИЛ-33 ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Концентрации ИЛ-31, ИЛ-33 в сыворотке крови больных ревматоидным артритом (n=154) и здоровых доноров (n=20), Ме (25-й; 75-й перцентили)

Показатели (пг/мл)	Больные РА (n=154)	Контроль (n=20)	p
ИЛ-31	13,75 (5,63; 308,52)	6,10 (2,87; 8,62)	$p < 0,001$
ИЛ-33	18,86 (7,45; 65,95)	0,52 (0,17; 0,78)	$p < 0,001$

Примечание: РА – ревматоидный артрит; ИЛ – интерлейкин.

Увеличение концентрации ИЛ-33 (более 3,40 пг/мл) отмечено у 87,0% пациентов, ИЛ-31 (более 15,08 пг/мл) – у 48,1% пациентов с РА. У 42,2% (65 из 154) пациентов с РА наблюдалось увеличение концентрации только ИЛ-33, в то время как изолированное увеличение концентрации ИЛ-31 – только у 2 (1,3%) пациентов. Одновременная гиперпродукция ИЛ-33 и ИЛ-31 имела место у 69 (44,9%) пациентов.

Для определения клинико-диагностического значения показателей ИЛ-31 и ИЛ-33 были сформированы три группы. В первую группу вошли больные РА с высокой концентрацией ИЛ-31 (n=75), вторую составили пациенты с повышенной концентрацией ИЛ-33 (n=134), третью – больные с одновременным повышением концентраций ИЛ-31 и ИЛ-33 (n=69). Данные группы пациентов сравнивались с больными, у которых эти показатели не превышали пределы верхних значений нормы (табл. 4).

Таблица 4. Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных по группам, в зависимости от уровня ИЛ-31 и ИЛ-33 Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признак	Концентрация ИЛ-31 (n=75)		Концентрация ИЛ-33 (n=134)		Концентрации ИЛ-31 и ИЛ-33 (n=69)	
	ИЛ-31 ≤ 15,08 пг/мл (n=80)	ИЛ-31 > 15,08 пг/мл (n=74)	ИЛ-33 ≤ 3,40 пг/мл (n=33)	ИЛ-33 > 3,40 пг/мл (n=134)	ИЛ-31 ≤ 15,08 пг/мл (n=85)	ИЛ-31 > 15,08 пг/мл (n=69)
ЧБС 28	10,0 (7,0; 13,0)	10,0 (8,0; 14,0)	11,0 (6,5; 15,0)	10,0 (7,0; 13,0)	10,0 (7,0; 14,0)	10,0 (7,0; 13,0)
ЧПС 28	6,0 (1,0; 10,0)	4,0 (1,0; 8,0)	5,0 (1,0; 10,0)	4,0 (1,0; 8,0)	6,0 (1,0; 10,0)	4,0 (1,0; 8,0)
ОСЗБ, ВАШ (0–10 см)	50,0 (40,0; 65,0)	50,0 (40,0; 60,0)	57,5 (35,0; 70,0)	50,0 (40,0; 60,0)	50,0 (40,0; 70,0)	50,0 (40,0; 60,0)
ОСЗВ, ВАШ (0–10 см)	50,0 (40,0; 60,0)	50,0 (40,0; 60,0)	50,0 (40,0; 55,0)	50,0 (40,0; 55,0)	50,0 (40,0; 60,0)	50,0 (40,0; 52,5)
Боль, ВАШ (0–10 см)	50,0 (40,0; 70,0)	50,0 (40,0; 70,0)	50,0 (42,5; 75,0)	50,0 (40,0; 70,0)	50,0 (40,0; 70,0)	50,0 (40,0; 70,0)
DAS28 (COЭ)	5,39 (4,51; 6,01)	5,42 (4,86; 5,92)	5,44 (4,43; 6,10)	5,38 (4,65; 5,97)	5,41 (4,54; 6,01)	5,4 (4,8; 5,89)
CDAI	26,0 (19,0; 32,0)	25,0 (20,0; 33,5)	25,5 (19,5; 35,5)	26,0 (19,0; 33,0)	26,0 (19,0; 32,0)	25,0 (20,0; 33,5)
SDAI	27,16 (19,92; 33,72)	27,30 (20,69; 36,45)	26,40 (20,69; 36,10)	27,1 (20,0; 35,1)	27,02 (19,92; 33,72)	27,55 (20,69; 36,45)
HAQ	1,50 (0,88; 1,75)	1,38 (0,75; 2,00)	1,62 (1,25; 1,75)	1,38 (0,87; 1,75)	1,50 (0,88; 1,75)	1,38 (0,75; 2,00)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л [#]	8,30±3,10	8,54±2,86	8,72±2,37	8,45±3,06	8,56±3,08	7,90±2,86
Гемоглобин, г/л [#]	128,61±15,53	127,26±16,30	129,60±15,07	128,26±16,02	128,59±15,32	130,00±16,59
Тромбоциты, 10 ⁹ /л [#]	262,28±81,47	261,13±86,32	293,84±119,20	257,4±76,19	266,00±88,43	247,00±77,50
СОЭ, мм/ч	25,0 (17,0; 40,0)	29,0 (20,0; 42,0)	29,5 (14,0; 34,5)	27,0 (18,0; 41,0)	27,5 (17,0; 40,0)	27,0 (19,5; 41,0)
СРБ, мг/л	8,85 (5,80; 14,60)	12,89* (6,80; 24,00)	8,65 (4,10; 14,30)	12,30 (6,10; 21,90)*	8,85 (5,65; 14,8)	12,85 (6,90; 24,00)*
IgM РФ, МЕ/мл	95,0 (73,0; 596,0)	441,0 (79,0; 780,0)	291,0 (82,0; 918,0)	106,0 (77,0; 622,0)	95,0 (73,0; 596,0)	474,0 (79,0; 780,0)
АЦЦП, Ед/мл	33,44 (14,79; 76,10)	40,03 (16,03; 141,17)	31,03 (13,18; 150,50)	36,20 (15,59; 128,49)	32,18 (14,79; 70,70)	45,26 (16,23; 146,03)

Примечание: ИЛ – интерлейкин; ЧБС 28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС 28 – число припухших суставов из 28; ОСЗБ – оценка состояния здоровья больным; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОСЗВ – оценка состояния здоровья врачом; DAS28 – Disease Activity Score 28; COЭ – скорость оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; СРБ – С-реактивный белок; IgM – иммуноглобулин М; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$; # – данные представлены в виде Ме (25-й; 75-й перцентили).

В группах пациентов с повышенным уровнем ИЛ-31 и ИЛ-33, а также с одновременным повышением обоих цитокинов отмечен более высокий уровень СРБ, чем у пациентов с нормальным уровнем этих цитокинов. Отмечена положительная корреляция между показателями клинико-лабораторной активности РА и концентрацией цитокинов. Значение индекса SDAI коррелировало с концентрацией ИЛ-33 ($r=0,36$; $p<0,05$), СРБ – с ИЛ-31 ($r=0,49$; $p<0,05$) и ИЛ-33 ($r=0,40$; $p<0,05$). Концентрации РФ или АЦЦП не коррелировали с уровнями ИЛ-31 и ИЛ-33. Отмечена корреляция между уровнями ИЛ-33 и ИЛ-31 ($r=0,18$; $p<0,05$).

Обсуждение

В настоящее время большое внимание уделяется изучению уровня провоспалительных цитокинов как маркеров воспалительной активности РА и мониторингу прогнозирования эффективности противовоспалительной терапии [6]. Увеличение концентрации различных цитокинов в сыворотке в большей или меньшей степени коррелирует с активностью воспаления, тяжестью заболевания и неблагоприятным прогнозом в отношении прогрессирования деструкции суставов как при раннем, так и при развернутом РА [16–20]. По нашим данным при РА чаще всего наблюдается увеличение концентрации как ИЛ-33, так и ИЛ-31, в то время как изолированная гиперпродукция ИЛ-31 имеет место очень редко. Возможность участия ИЛ-33 (и, вероятно, ИЛ-31) в патогенезе РА в определенной степени подтверждается в серии экспериментальных и клинических исследований. Так, по данным экспериментальных исследований, у мышей с ранней стадией коллагенового артрита отмечено увеличение экспрессии иРНК ИЛ-33 [21]. Кроме того, у мышей с коллагеновым артритом, лишенных гена ИЛ-33 рецептора – ST2 (knockout), и при введении мышам с экспериментальным артритом (коллагеновый и К/ВхN) моноклональных антител (мАТ) к ST2 отмечается снижение активности воспаления и концентраций ИЛ-17, ФНО- α и интерферона γ [21, 22]. При этом введение ИЛ-33 приводит к обострению артрита [23, 24]. Провоспалительные цитокины, в первую очередь ФНО- α , индуцируют экспрессию ИЛ-33 в фибробластах, который в свою очередь стимулирует образование ММП 3 (матриксной металлопротеиназы 3), ИЛ-8, ИЛ-6 и остеокластогенез [25]. В то же время имеются данные об противовоспалительном эффекте ИЛ-33 по крайней мере при экспериментальном артрите, что связывают с индукцией пролиферации Т-регуляторных клеток [26] или активацией тучных клеток, подавляющих активацию моноцитов [27]. Внутриклеточный ИЛ-33 обладает антиостеокластогенной и противовоспалительной активностью [28]. Имеются данные о В-клеточных эффектах

ИЛ-33, связанных с индукцией синтеза IgM, ИЛ-10 В-регуляторными клетками и активацией В1-клеток [29, 30]. Имеются данные, свидетельствующие об увеличении концентрации ИЛ-33 при РА как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости [31–33], коррелирующем с активностью заболевания [34–37], развитием костных эрозий [36], титрами IgM РФ [35], развитием интерстициальных заболеваний легких [36] и прогрессированием атеросклероза сонных артерий [38]. Увеличение концентрации растворимого ST2 также ассоциируется с активностью воспаления при РА [39]. Имеются данные о связи между базальным уровнем ИЛ-33 и эффективностью терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Например, отсутствие динамики уровня ИЛ-33 в сыворотке и синовиальной жидкости коррелирует с недостаточным эффектом ингибиторов ФНО- α [40]. Базальное увеличение концентрации ИЛ-33 ассоциируется с эффективностью терапии мАТ к CD20 В-клеток ритуксимабом [41], а снижение концентрации ИЛ-33 коррелирует с положительной динамикой активности воспаления на фоне лечения мАТ к ИЛ-6Р тоцилизумабом [35]. Однако, по данным других авторов, связи между базальным уровнем ИЛ-33 и эффективностью терапии ингибиторами ФНО- α и ГИБП с другим механизмами действия не прослеживалось, но данный показатель коррелировал с гиперпродукцией аутоантител [42]. По нашим данным, концентрация ИЛ-33 в сыворотке крови также была существенно выше у пациентов с РА по сравнению с группой контроля. Выявили корреляцию между увеличением концентрации ИЛ-33 с индексом SDAI и уровнем СРБ, что в целом соответствует представленным выше данным других авторов. Кроме того, отмечена корреляция между концентрациями ИЛ-33 и ИЛ-31, а одномоментное увеличение концентраций ИЛ-33 и ИЛ-31 ассоциировалось с выраженным увеличением концентрации СРБ.

Расшифровка роли ИЛ-31 и ИЛ-33 в иммунопатогенезе РА в перспективе может создать предпосылки для расширения возможностей персонализированной терапии этого заболевания. Поэтому клиническое значение определения ИЛ-33 (и, вероятно, ИЛ-31) и его динамики на фоне противовоспалительной терапии требует дальнейшего изучения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis – Shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63–68. doi: 10.1038/nrrheum.2015.171
- Ridley LA, Anderson AE, Pratt AG. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):207–214. doi: 10.1097/BOR.0000000000000470
- Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol*. 2017;1:3. doi: 10.1186/s41927-017-0001-8
- Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(1):9–17. doi: 10.1038/s41584-018-0109-2

6. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2004433. doi: 10.1002/adv.202004433
7. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008
8. Dong Y, Zhong J, Dong L. IL-33 in rheumatic diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:739489. doi: 10.3389/fmed.2021.739489
9. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033.
10. Murdaca G, Greco M, Tonacci A, Negrini S, Borro M, Puppo F, et al. IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5856. doi: 10.3390/ijms20235856
11. Cayrol C. IL-33, an alarmin of the IL-1 family involved in allergic and non allergic inflammation: Focus on the mechanisms of regulation of its activity. *Cells*. 2021;11(1):107. doi: 10.3390/cells11010107
12. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, Cordiano R, Alessandrello C, Gangemi S. IL-31: State of the art for an inflammation-oriented interleukin. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6507. doi: 10.3390/ijms23126507
13. Pelaia C, Pelaia G, Longhini F, Crimi C, Calabrese C, Gallelli L, et al. Monoclonal antibodies targeting alarmins: A new perspective for biological therapies of severe asthma. *Biomedicines*. 2021;9(9):1108. doi: 10.3390/biomedicines9091108
14. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–2581. doi: 10.1002/art.27584
15. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1540–1555. doi: 10.1002/acr.24042
16. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН, Каратеев ДЕ, Попкова ТВ, Лучихина ЕЛ и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):591–595. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, Karateev DE, Popkova TV, Luchikhina EL, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):591–595 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
17. Eastman PS, Manning WC, Qureshi F, Haney D, Cavet G, Alexander C, et al. Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;70:415–424. doi: 10.1016/j.jpba.2012.06.003
18. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013;8(4):e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
19. Laborde CM, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Contribution of multiplex immunoassays to rheumatoid arthritis management: From biomarker discovery to personalized medicine. *J Pers Med*. 2020;10(4):202. doi: 10.3390/jpm10040202
20. Burska A, Boissinot M, Ponchel F. Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:545493. doi: 10.1155/2014/545493
21. Palmer G, Talabot-Ayer D, Lamacchia C, Toy D, Seemayer CA, Viatte S, et al. Inhibition of interleukin-33 signaling attenuates the severity of experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):738–749. doi: 10.1002/art.24305
22. Li Y, Fu Y, Chen H, Liu X, Li M. Blocking interleukin-33 alleviates the joint inflammation and inhibits the development of collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol Res*. 2020;2020:4297354. doi: 10.1155/2020/4297354
23. Xu D, Jiang HR, Kewin P, Li Y, Mu R, Fraser AR, et al. IL-33 exacerbates antigen-induced arthritis by activating mast cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(31):10913–10918. doi: 10.1073/pnas.0801898105
24. Xu D, Jiang HR, Li Y, Pushparaj PN, Kurowska-Stolarska M, Leung BP, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol*. 2010;184(5):2620–2626. doi: 10.4049/jimmunol.0902685
25. Kunisch E, Chakilam S, Gandesiri M, Kinne RW. IL-33 regulates TNF- α dependent effects in synovial fibroblasts. *Int J Mol Med*. 2012;29(4):530–540. doi: 10.3892/ijmm.2012.883
26. Biton J, Khaleghparast Athari S, Thiolat A, Santinon F, Lemeiter D, Hervé R, et al. In vivo expansion of activated Foxp3+ regulatory T cells and establishment of a type 2 immune response upon IL-33 treatment protect against experimental arthritis. *J Immunol*. 2016;197(5):1708–1719. doi: 10.4049/jimmunol.1502124
27. Rivellese F, Suurmond J, Habets K, Dorjée AL, Ramamoorthi N, Townsend MJ, et al. Ability of interleukin-33- and immune complex-triggered activation of human mast cells to down-regulate monocyte-mediated immune responses. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2343–2353. doi: 10.1002/art.39192
28. Lee EJ, So MW, Hong S, Kim YG, Yoo B, Lee CK. Interleukin-33 acts as a transcriptional repressor and extracellular cytokine in fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2016;77:35–43. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.005
29. Ahmed A, Koma MK. Interleukin-33 triggers B1 cell expansion and its release of monocyte/macrophage chemoattractants and growth factors. *Scand J Immunol*. 2015;82(2):118–124. doi: 10.1111/sji.12312
30. Sattler S, Ling GS, Xu D, Hussaerts L, Romaine A, Zhao H, et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun*. 2014;50(100):107–122. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.032
31. Hong YS, Moon SJ, Joo YB, Jeon CH, Cho ML, Ju JH, et al. Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2011;26(9):1132–1139. doi: 10.3346/jkms.2011.26.9.1132
32. Erfurt S, Hoffmeister M, Oess S, Asmus K, Ritter O, Patschan S, et al. Serum IL-33 as a biomarker in different diseases: Useful parameter or much need for clarification? *J Circ Biomark*. 2021;10:20–25. doi: 10.33393/jcb.2021.2327
33. Mu R, Huang HQ, Li YH, Li C, Ye H, Li ZG. Elevated serum interleukin 33 is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2006–2013. doi: 10.3899/jrheum.100184
34. Tang S, Huang H, Hu F, Zhou W, Guo J, Jiang H, et al. Increased IL-33 in synovial fluid and paired serum is associated with disease activity and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:985301. doi: 10.1155/2013/985301
35. Choi IA, Lee SJ, Park W, Park SH, Shim SC, Baek HJ, et al. Effects of tocilizumab therapy on serum interleukin-33 and interleukin-6 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol*. 2018;33(4):389–394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6753
36. Xiangyang Z, Lutian Y, Lin Z, Liping X, Hui S, Jing L. Increased levels of interleukin-33 associated with bone erosion and interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2012;58(1):6–9. doi: 10.1016/j.cyto.2011.12.010
37. Kageyama Y, Torikai E, Tsujimura K, Kobayashi M. Involvement of IL-33 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: the effect of etanercept on the serum levels of IL-33. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):89–93. doi: 10.1007/s10165-011-0480-1
38. Shen J, Shang Q, Wong CK, Li EK, Wang S, Li RJ, et al. IL-33 and soluble ST2 levels as novel predictors for remission and progression of carotid plaque in early rheumatoid arthritis: A prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(1):18–27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.001
39. Shi LJ, Liu C, Li JH, Zhu XY, Li YN, Li JT. Elevated levels of soluble ST2 were associated with rheumatoid arthritis disease activity and ameliorated inflammation in synovial fibroblasts. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131(3):316–322. doi: 10.4103/0366-6999.223847

40. Matsuyama Y, Okazaki H, Hoshino M, Onishi S, Kamata Y, Nagatani K, et al. Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor: Possible association with persistent IL-1 β signaling and a poor clinical response. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1397–1401. doi: 10.1007/s00296-011-1854-6
41. Sellam J, Rivière E, Courties A, Rouzairé PO, Tulusso B, Vital EM, et al. Serum IL-33, a new marker predicting response to rituximab in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18(1):294. doi: 10.1186/s13075-016-1190-z
42. Rivière E, Sellam J, Pascaud J, Ravaut P, Gottenberg JE, Mariette X. Serum IL-33 level is associated with auto-antibodies but not with clinical response to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):122. doi: 10.1186/s13075-018-1628-6

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Абайтова Н.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8846-0401>

Левшин Н.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4846-4931>

Речкина О.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0444-2346>

Леонтьева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7979-1313>

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Артюхов А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1778>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>