

Связь цитокинового профиля и антител к посттрансляционным модификациям белков у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные данные)

Д.А. Дибров¹, А.С. Авдеева¹, М.Е. Диатроптов¹, В.В. Рыбакова¹, Е.Л. Насонов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²I.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:
Дибров Данил
Алексеевич,
dibrov995@gmail.com
Contacts: Danil Dibrov,
dibrov995@gmail.com

Поступила 12.01.2024
Принята 04.03.2024

Цель исследования — изучить связь уровня цитокинов и значений антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антител к карбамилированным белкам (анти-Карб) у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. В исследование были включены 106 пациентов с достоверным диагнозом ревматоидного артрита. Определение анти-Карб и АЦЦП проводилось методом иммуноферментного анализа. Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP.

Результаты. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от значений АЦЦП и анти-Карб. При сравнении иммунологических подгрупп у АЦЦП(+) пациентов отмечены более высокие концентрации интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ-1Ra, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, основного фактора роста фибробластов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (КСФ), гранулоцитарно-макрофагального КСФ, интерферона γ (ИФН-γ), ИФН-γ-индуцируемого белка, моноцитарного хемотаксического белка 1, макрофагального белка воспаления 1α (МБВ-1α), тромбоцитарного фактора роста bb, фактора некроза опухоли α и васкулоэндотелиального фактора роста. У АЦЦП(−) пациентов были выше значения ИЛ-5, ИЛ-9, эотаксина, МБВ-1β и RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted). В подгруппе АЦЦП(−) пациентов выявлена обратная корреляция между ИЛ-5 и суммарным счетом Шарпа, между ИЛ-9 и DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка). У анти-Карб(−) пациентов (n=73) зафиксированы более высокие значения ИЛ-17.

Выводы. Для РА как гетерогенного заболевания характерно наличие различных клинико-иммунологических субтипов, выделение которых может иметь важное значение для совершенствования персонализированной терапии.

Ключевые слова: цитокины, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, АЦЦП, антитела к карбамилированным белкам, анти-Карб, ревматоидный артрит

Для цитирования: Дибров ДА, Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Рыбакова ВВ, Насонов ЕЛ. Связь цитокинового профиля и антител к посттрансляционным модификациям белков у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):186–191.

RELATION OF CYTOKINE PROFILE AND ANTIBODY VALUES TO POST-TRANSLATIONAL PROTEIN MODIFICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (PRELIMINARY DATA)

Danil A. Dibrov¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Mikhail E. Diatroptov¹, Valeriya V. Rybakova¹, Evgeny L. Nasonov^{1,2}

The aim of the study was to investigate the relationship between cytokine levels and values of antibodies to cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and antibodies to carbamylated proteins (anti-CarP) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 106 patients with a reliable diagnosis of rheumatoid arthritis were included in the study. Determination of anti-CarP and anti-CCP was performed by enzyme immunoassay. Patients were divided into subgroups depending on the values of anti-CCP and anti-CarP. The concentration of 27 cytokines in serum was determined using multiplex xMAP technology.

Results and discussion. When comparing immunological subgroups, anti-CCP(+) patients had higher concentrations of interleukin (IL) 1β, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, fibroblast growth factor, granulocyte colony-stimulating factor (CSF), granulocyte-macrophage CSF, interferon (IFN) γ, IFNγ-induced protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein 1α (MIP-1α), transforming growth factor bb, tumor necrosis factor α and vascular endothelial growth factor. IL-5, IL-9, eotaxin, MIP-1β and RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) values were higher in anti-CCP(−) patients. In the subgroup of anti-CCP(−) patients, an inverse correlation was found between IL-5 and total Sharpe score, between IL-9 and DAS28-CRP (Disease Activity Score with C-reactive protein calculation). In anti-CarP(−) patients (n=73) higher values of IL-17 were recorded.

Conclusion. Our data support the concept of RA heterogeneity, characterised by the existence of different clinical and immunological subtypes, which may have implications for improving personalised therapy.

Key words: cytokines, antibodies to cyclic citrullinated peptide, anti-CCP, antibodies to carbamylated proteins, anti-CarP, rheumatoid arthritis

For citation: Dibrov DA, Avdeeva AS, Diatroptov ME, Rybakova VV, Nasonov EL. Relation of cytokine profile and antibody values to post-translational protein modifications in patients with rheumatoid arthritis (preliminary data). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):186–191 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2024-186-191

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (ИВРЗ), проявляющееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. В настоящее время РА рассматривается как синдром, характеризующийся клинической и патогенетической гетерогенностью, связанной с многообразием механизмов патологической активации врожденного и приобретенного иммунитета, определяющих вариabельность течения, исходы воспалительного процесса и эффективность противовоспалительной терапии [2–4]. Важной характеристикой иммунопатологии РА является нарушение регуляции синтеза цитокинов, что приводит к развитию самоподдерживающегося воспалительного процесса в синовиальной ткани [5]. Важность изучения цитокинов при РА связана с применением широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на ингибирование определенных цитокинов [6, 7]. Выделение иммунологических подтипов РА, основанных на оценке эффективности ГИБП в сочетании с анализом биомаркеров воспаления [4], создает предпосылки для изучения особенностей патологического процесса и оптимизации терапии в «тераностической» классификации ИВРЗ [8].

Цель исследования – изучить связь уровня цитокинов и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и к карбамилированным белкам (анти-Карб) у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы

В исследование включено 106 пациентов с достоверным диагнозом ревматоидного артрита по критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2010 г. [9] и 30 здоровых людей в качестве группы контроля. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 22 от 02.12.2021). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали женщины (83%) среднего возраста с длительностью заболевания 48 [24; 96] месяцев; у большинства больных была умеренная и высокая активность заболевания.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли стандартным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя, за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов (AxisShield, Великобритания: верхняя граница нормы – 5,0 Ед/мл; Orgentec, Германия: верхняя граница нормы – 20,0 Ед/мл). Определение анти-Карб проводилось методом иммуноферментного анализа (BlueGene Biotech, Китай). Верхняя граница нормы анти-Карб была установлена по 95-му процентилю значений здорового контроля и составила 143,46 нг/мл.

Концентрацию 27 цитокинов в сыворотке крови, включая интерлейкин (ИЛ) 1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, эотаксин, основной фактор роста фибробластов (ФРФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ (ИФН- γ), ИФН- γ -индуцируемый белок (ИП-10), моноцитарный хемотаксический белок 1 (МХБ-1), макрофагальный белок воспаления (МБВ) 1 α и 1 β , трансформирующий фактор роста (ТФР), RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (BIORAD, США). Активность ревматоидного артрита оценивалась по индексу DAS28 (Disease Activity

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристики	Пациенты (n=106)
Пол: женщины/мужчины, n (%)	88 (83%) / 18 (17%)
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	54 [44; 62]
Длительность заболевания (месяцы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	48 [24; 96]
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	12 [2,2; 38,25]
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й процентиля]	23,5 [14; 56]
DAS28-CO3, M $\pm$ σ	5,28 $\pm$ 1,31
DAS28-СРБ, M $\pm$ σ	4,98 $\pm$ 1,15
Внесуставные проявления, n (%)	37 (34,9%)
РФ-позитивные, n (%)	58 (54,7%)
АЦЦП-позитивные, n (%)	59 (55,7%)
Анти-Карб-позитивные, n (%)	33 (31,1%)
Рентгенологическая стадия: I/II/III/IV, n (%)	15 (15,4%) / 46 (46,9%) / 21 (21,4%) / 16 (16,3%)

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; DAS28 – Disease Activity Score 28; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; анти-Карб – антитела к карбамилированным белкам

Score 28) [10]. Оценка рентгенологических изменений суставов кистей и стоп проводилась по методу Шарпа в модификации ван дер Хейде.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. При статистической обработке данных количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (М), стандартного отклонения (d), медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности) и непарный t-критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального,

использовался U-тест Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с РА было выявлено статистически значимое увеличение концентрации ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, МБВ-1 β и ФНО- α в сравнении с контролем ($p < 0,05$ во всех случаях). При анализе подгрупп пациентов в зависимости от позитивности по АЦЦП и анти-Карб не выявлено статистически значимых отличий по возрасту, продолжительности и активности заболевания, а также по значениям СРБ и СОЭ.

Данные, касающиеся уровня цитокинов в зависимости от обнаружения АЦЦП, представлены в таблице 2. У АЦЦП(+) пациентов обнаружены более высокие

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у позитивных и негативных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду пациентов с ревматоидным артритом

Цитокины (пг/мл), Me [25-й; 75-й перцентили]	АЦЦП(+) (n=60)	АЦЦП(-) (n=46)	p
Провоспалительные			
ИЛ-1	6,99 [3,99; 30,33]	1,95 [1,05; 3,25]	<0,001*
ИЛ-6	93,31 [42,07; 378,7]	5,7 [2,9; 9,8]	<0,001*
ИЛ-15	13,04 [1,83; 97,2]	0,01 [0,01; 0,01]	<0,001*
ФНО- α	167,31 [56,62; 685,2]	44,38 [29,48; 58,94]	<0,001*
МБВ-1	10,1 [7,04; 21,62]	0,29 [0,01; 1,35]	<0,001*
МБВ-1	117,8 [82,23; 174,43]	282,7 [129,78; 324,14]	<0,001*
Антивоспалительные			
ИЛ-1Ra	418,32 [237,52; 2000,03]	61 [38; 138]	<0,001*
ИЛ-10	41,93 [14,43; 247,46]	6,9 [2,9; 8,9]	<0,001*
ИЛ-13	20,97 [5,75; 75,43]	4,82 [3,39; 8,04]	<0,001*
Th1			
ИФН- γ	454,8 [170,61; 3841,1]	1,18 [0,28; 3,53]	<0,001*
ИЛ-2	19,21 [0,96; 110,77]	0,001 [0,001; 0,15]	<0,001*
ИЛ-12	57,42 [26,91; 193,78]	0,01 [0,01; 0,01]	<0,001*
Th2			
ИЛ-4	6,77 [3,74; 21,62]	6,1 [5,2; 7,95]	0,258
ИЛ-5	5,64 [3,61; 24,45]	195 [115; 340]	<0,001*
ИЛ-9	101,55 [46,7; 284,09]	1549,3 [1144,3; 1844,3]	<0,001*
Эотаксин	102,42 [19,39; 585,69]	127,66 [84,6; 171,76]	0,001*
Th17			
ИЛ-17	60,27 [11,24; 98,1]	12,33 [6,33; 18,33]	<0,001*
Колонистимулирующие факторы			
ИЛ-7	26 [8,23; 111,39]	76 [20; 108]	0,243
Г-КСФ	72,25 [9,22; 130,55]	3,4 [0,6; 8,4]	<0,001*
ГМ-КСФ	99,64 [10,48; 307,82]	5,75 [3,75; 7,5]	<0,001*
Стромальные и ангиогенные факторы			
Основной ФРФ	41,9 [19,12; 69,6]	28,23 [21,07; 33,41]	0,003*
ВЭФР	182,8 [89,13; 686,91]	0,01 [0,01; 0,01]	<0,001*
ТФРbb	6224,72 [3747,8; 11741,97]	1600,54 [1182,34; 2323,01]	<0,001*
Хемокины			
ИЛ-8	34,35 [22,14; 49,07]	5,34 [3,38; 11,05]	<0,001*
ИП-10	3036,69 [1499,33; 10911,17]	453,78 [297,3; 858,58]	<0,001*
МХБ-1	98,31 [48,26; 247,78]	24,6 [19,39; 35,49]	<0,001*
RANTES	1814,09 [788,19; 8299,67]	14277,8 [10888,8; 16373,3]	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ИЛ – интерлейкин; ФНО- α – фактор некроза опухоли; МБВ – макрофагальный белок воспаления; Th – Т-хелперы; ИФН- γ – интерферон; Г-КСФ – гранулоцитарный колонистимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор; ФРФ – основной фактор роста фибробластов; ВЭФР – васкулоэндотелиальный фактор роста; ТФР – трансформирующий фактор роста; ИП-10 – интерферон-индуцибельный белок; МХБ-1 – моноцитарный хемотаксический белок 1; RANTES – хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted)

Таблица 3. Корреляционная взаимосвязь уровня цитокинов с клиническими и рентгенологическими показателями в подгруппе позитивных по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду пациентов с ревматоидным артритом

Показатели	ИЛ-6		ИЛ-15		ИЛ-17		ИЛ-2		ИЛ-12	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
DAS28-COЭ	0,214	0,103	0,206	0,117	0,254	0,052	0,289	0,027*	0,242	0,064
DAS28-СРБ	0,285	0,042*	0,2	0,16	0,313	0,025*	0,286	0,042*	0,23	0,105
Счет эрозий	0,248	0,068	0,315	0,019*	0,2	0,142	0,285	0,035*	0,271	0,045*
Счет сужений	0,149	0,278	0,271	0,046*	0,146	0,289	0,247	0,07	0,23	0,092
Суммарный счет Шарпа	0,222	0,104	0,325	0,018*	0,193	0,159	0,295	0,029*	0,278	0,04*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); DAS28 – Disease Activity Score 28; СРБ – С-реактивный белок; COЭ – скорость оседания эритроцитов

концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, основного ФРФ, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-10, МХБ-1, МБВ-1 α , ТФР β , ФНО- α и ВЭФР, а у АЦЦП(–) пациентов – ИЛ-5, ИЛ-9, эотаксина, МБВ-1 β и RANTES.

В подгруппе АЦЦП(+) пациентов выявлена позитивная корреляция между концентрацией ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17 и DAS28 и ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-15 и деструкцией суставов по данным рентгенологического исследования (табл. 3).

В подгруппе АЦЦП(–) пациентов выявлена обратная корреляция между ИЛ-5 и суммарным счетом Шарпа ($r = -0,381$; $p = 0,022$), счетом эрозий ($r = -0,351$; $p = 0,036$) и счетом сужений ($r = -0,377$; $p = 0,023$), а также обратная корреляция между ИЛ-9 и DAS28-СРБ ($r = -0,337$; $p = 0,044$).

При сравнении уровня цитокинов на основании серологического статуса по анти-Карб для большей части цитокинов не выявлено статистически значимых отличий. Однако у пациентов с отрицательными результатами определения анти-Карб ($n = 73$) по сравнению с анти-Карб

позитивными ($n = 33$) отмечены статистически значимо более высокие значения ИЛ-17 – 19,85 [11,67; 77,19] против 9,33 [4,33; 57,72] соответственно ($p = 0,011$) (рис. 1), тенденция к более высоким значениям эотаксина – 175,72 [109,52; 423,17] против 123,16 [55,96; 245,84] ($p = 0,074$) и RANTES – 10618,05 [6930,8; 14608,8] против 8964,47 [730,79; 12592,3] ($p = 0,059$). В группе пациентов, отрицательных по анти-Карб, отмечена прямая корреляция между уровнями ИЛ-17 и IgM РФ ($r = 0,465$; $p < 0,001$).

Обсуждение

Синтез цитокинов при РА характеризуется выраженной гетерогенностью и ассоциируется с клинико-иммунологическими субтипами и стадией РА [5, 11, 12]. В целом концентрация цитокинов у АЦЦП-позитивных пациентов с РА была выше, чем у АЦЦП-негативных, что соответствует материалам других авторов [13–20]. По данным Z. Reyes-Castillo и соавт. [13], отмечена корреляция ИЛ-10, ИЛ-6,

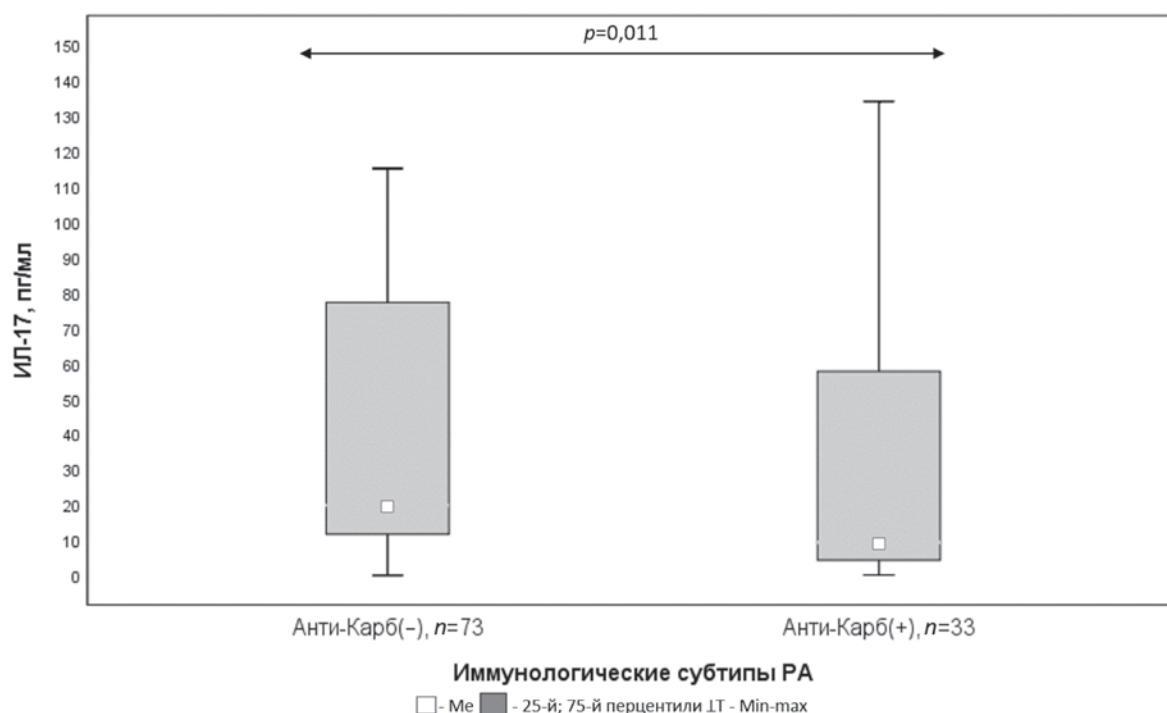


Рис. 1. Сравнение уровня интерлейкина 17 (ИЛ-17) в зависимости от иммунологических субтипов ревматоидного артрита (РА) по антителам к карбамилированным белкам (анти-Карб); Me – медиана

ИЛ-4, ИЛ-1 β и ФНО- α с АЦЦП и антителам к цитруллинированному виментину. W. Huebner и соавт. [17] в зависимости от уровня цитокинов выделили высокий и низкий кластеры, первый из которых ассоциировался с увеличением титров IgM РФ (285 МЕ/мл) и АЦЦП (472,2 Ед/мл) по сравнению со вторым (IgM РФ – 32,1 МЕ/мл; АЦЦП – 28,0 Ед/мл) ($p < 0,05$). В исследовании А.А. Новикова и соавт. [18] отмечена корреляция между ИЛ-1 β , ИЛ-1РА, ИЛ-9, ИЛ-15, Г-КСФ, ГМ-КСФ с АЦЦП. По данным Н. Kokkonen и соавт. [19], у 50 из 86 пациентов обнаружено увеличение концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-1РА, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-12, ИЛ-4, эотоксин, ИЛ-10, ИЛ-7, ГМ-КСФ и Г-КСФ) и хемокинов (МХБ-1 и МВБ-1 α) в среднем за 3,3 года до появления клинических признаков РА.

По нашим данным, у АЦЦП-позитивных пациентов с РА отмечена корреляция между увеличением концентрации Th1-цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12) с активностью заболевания и эрозивными изменениями в суставах. Эти данные подтверждают связь между гиперпродукцией цитокинов, АЦЦП и прогрессированием РА [11]. В то же время у пациентов с АЦЦП-негативным РА отмечены другие закономерности, а именно повышение концентрации ИЛ-5, ИЛ-9, эотаксина, МВБ-1 β и RANTES и негативная корреляция между ИЛ-5 и суммарным счетом Шарпа и между ИЛ-9 и DAS28-СРБ. Это позволяет обсуждать роль эозинофилов в разрешении воспаления при РА. По данным Z. Chen и соавт. [21], ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и эотаксин стимулирует миграцию эозинофилов в кровоток и ткани, где они могут подавлять воспаление за счет поляризации макрофагов в направлении М-2 фенотипа [22].

Представляют интерес данные об увеличении концентрации ИЛ-17 у пациентов, негативных по анти-Карб, что привлекает внимание к роли этого цитокина в иммунопатогенезе РА [23]. По данным клинических исследований, моноклональные антитела к ИЛ-17 проявляют

умеренную эффективность в терапии РА [23]. Высказано предположение о существовании ИЛ-17-зависимого подтипа РА [23–25], патогенетические механизмы которого, как и при спондилоартритах (СпА) и псориатическом артрите (ПсА), ассоциируются с Th17-типом иммунного ответа [26]. При ПсА, который в подавляющем большинстве случаев серонегативен по РФ и АЦЦП, отмечено увеличение концентрации Th17-цитокинов – ИЛ-17 и ИЛ-23, а также ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ и ФНО- α , в то время как при РА – ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-22, ИЛ-33, ФНО- α , эотоксина и CXCL13 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 13) [27].

Таким образом, наши данные, касающиеся изучения уровня цитокинов и аутоантител, подтверждают концепцию о гетерогенности РА, характеризующейся существованием спектра клинко-иммунологически субтипов, что может иметь значение для совершенствования персонализированной терапии, в том числе Th17-субтипа, для лечения которого может быть показано применение моноклональных антител, блокирующих ИЛ-17 [28, 29].

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования государственного задания по теме «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (номер государственного задания № 1021051402790-6).

Прозрачность исследования

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. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клинко-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):276–291. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: Focus on the seronegative subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023; 61(3):276–291 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-276-291
- Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med*. 2023;388(6):529–542. doi: 10.1056/NEJMra2103726
- McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1115–1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
- 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
- Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175–187. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409–419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham 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
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):44–48. doi: 10.1002/art.1780380107
- Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922
- Новиков АА, Александрова ЕН, Диатропова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(2):71–82.

- [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82 (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
13. Reyes-Castillo Z, Palafox-Sánchez CA, Parra-Rojas I, Martínez-Bonilla GE, del Toro-Arreola S, Ramírez-Dueñas MG, et al. 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. *Clin Exp Immunol*. 2015;182(2):119-131. doi: 10.1111/cei.12677
 14. Reyes-Pérez IV, Sánchez-Hernández PE, Muñoz-Valle JF, Martínez-Bonilla GE, García-Iglesias T, González-Díaz V, et al. Cytokines (IL-15, IL-21, and IFN- γ) in rheumatoid arthritis: Association with positivity to autoantibodies (RF, anti-CCP, anti-MCV, and anti-PADI4) and clinical activity. *Clin Rheumatol*. 2019;38(11):3061-3071. doi: 10.1007/s10067-019-04681-4
 15. Meyer PW, Hodgkinson B, Ally M, Musenge E, Wade AA, Fickel H, et al. Circulating cytokine profiles and their relationships with autoantibodies, acute phase reactants, and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:158514. doi: 10.1155/2010/158514
 16. Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2336-2246.
 17. Hueber W, Tomooka BH, Zhao X, Kidd BA, Drijfhout JW, Fries JF, et al. Proteomic analysis of secreted proteins in early rheumatoid arthritis: Anti-citrulline autoreactivity is associated with up regulation of proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):712-719. doi: 10.1136/ard.2006.054924
 18. Новиков АА, Александрова ЕН, Лукина ГВ. Особенности цитокинового профиля при ревматоидном артрите. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(5):393-399. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Lukina GV. Serum cytokine profile in early and established rheumatoid arthritis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):393-399 (In Russ.)). doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-058
 19. Kokkonen H, Söderström I, Rocklöv J, Hallmans G, Lejon K, Rantapää Dahlqvist S. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):383-391. doi: 10.1002/art.27186
 20. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, Lahey LJ, Derber LA, Chandra PE, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(5):e35296. doi: 10.1371/journal.pone.0035296
 21. Chen Z, Andreev D, Oeser K, Krljanac B, Hueber A, Kleyer A, et al. Th2 and eosinophil responses suppress inflammatory arthritis. *Nat Commun*. 2016;7:11596. doi: 10.1038/ncomms11596
 22. Pan Q, Walls AF, Pan Q. Editorial: Th2-associated immunity in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:975553. doi: 10.3389/fimmu.2022.975553
 23. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Усачева ЮВ. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):165-180. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, Dubinina TV, Usacheva JV. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165-180 (In Russ.)). doi: 10.47360/1995-4484-2023-165-180
 24. van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, Aarass S, Tang MW, Ramwadhoebe TH, et al. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: Possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy? *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):426. doi: 10.1186/s13075-014-0426-z
 25. Mease PJ, Bhutani MK, Hass S, Yi E, Hur P, Kim N. Comparison of clinical manifestations in rheumatoid arthritis vs. spondyloarthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Ther*. 2022;9(2):331-378. doi: 10.1007/s40744-021-00407-8
 26. Robert M, Miossec P. IL-17 in rheumatoid arthritis and precision medicine: From synovitis expression to circulating bioactive levels. *Front Med (Lausanne)*. 2019;5:364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364
 27. Gremese E, Tolusso B, Bruno D, Perniola S, Ferraccioli G, Alivernini S. The forgotten key players in rheumatoid arthritis: IL-8 and IL-17 – Unmet needs and therapeutic perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:956127. doi: 10.3389/fmed.2023.956127
 28. Merola JF, Espinoza LR, Fleischmann R. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis. *RMD Open*. 2018;4(2):e000656. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000656
 29. McDonald S, Reed R, Baricevic-Jones I, Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate, Ling S, Plant D, et al. Can serum interleukin-17 and interleukin-10 levels predict response to biologic treatments in patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1872-1873. doi: 10.1093/rheumatology/kez147

Дибров Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>

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

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Рыбакова В.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1404-4963>

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