

Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты)

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна,
9056249400@mail.ru
Contacts:
Anastasia Avdeeva,
9056249400@mail.ru

Поступила 08.04.2025
Принята 17.06.2025

А.С. Авдеева, М.Е. Диатроптов, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, Е.Л. Насонов

Цель исследования — изучить сыровоточный уровень цитокинов, хемокинов, факторов роста у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в сравнении со здоровыми добровольцами для выявления перспективных показателей, более точной оценки активности заболевания и развития органных поражений.

Материал и методы. В анализ было включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ. Медиана длительности заболевания составила 3,0 [0,3; 12,0] года, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 7 [4; 11] баллов, SDI (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Damage Index) — 0 [0; 1] баллов. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммунного анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Результаты. У пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами отмечался более высокий уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), интерферона (ИФН) γ , интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8, моноцитарного хемотаксического протеина (MCP, monocyte chemotactic protein) 1, антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), макрофагального воспалительного протеина (MIP, macrophage inflammatory protein) 1 α , сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ-18, IP-10 (interferon-inducible protein 10), LIF (leukemia inhibitory factor), MCP-3, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), MIG (monokine induced by IFN- γ) ($p < 0,05$). В группе больных с нефритом ($n=40$) отмечалась более высокая концентрация ИФН- γ , ИЛ-7, СЭФР, ИФН- $\alpha 2$, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), в отличие от пациентов без нефрита ($p < 0,05$).

Заключение. В сыворотках пациентов с СКВ отмечается более высокий уровень провоспалительных цитокинов хемокинов, колониестимулирующих, стромальных и ангиогенных факторов; важную роль в развитии нефрита, вероятно, играет М-КСФ. Требуется дальнейшее исследование для улучшения наших представлений о роли показателей цитокинового профиля в патогенезе СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цитокиновый профиль, активность заболевания, аутоантитела

Для цитирования: Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):357–364.

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RELATIONSHIP WITH DISEASE ACTIVITY AND AUTOANTIBODY LEVELS (PRELIMINARY RESULTS)

Anastasia S. Avdeeva, Mikhail E. Diatroptov, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Tatiana A. Panafidina, Evgeny L. Nasonov

The aim — to study the serum level of cytokines, chemokines, growth factors in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in comparison with healthy volunteers to identify promising indicators for assessing disease activity and the development of organ damage.

Material and methods. The analysis included 139 patients (123 (88%) women and 16 (12%) men) with a reliable diagnosis of SLE. The median duration of the disease was 3.0 [0.3; 12.0] years, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 7 [4; 11] points, SDI (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Damage Index) — 0 [0; 1] points. The study of 48 cytokines in blood serum was carried out by the method of multiplex immune analysis based on suspension microarray technology xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, USA) according to the manufacturer's instructions. The control group consisted of 13 healthy donors, comparable in gender and age with the examined patients.

Results. In patients with SLE, compared with healthy donors, there was a higher level of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), interferon (IFN) γ , interleukin (IL) 6, IL-8, monocyte chemotactic protein (MCP) 1, IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), macrophage inflammatory protein (MIP) 1 α , vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-18, interferon-inducible protein 10 (IP-10), leukemia inhibitory factor (LIF), MCP-3, macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), MIG (monokine induced by IFN- γ) ($p < 0.05$). In the group of patients with nephritis ($n=40$), there was a higher concentration of IFN- γ , IL-7, VEGF, IFN- $\alpha 2$, M-CSF in contrast to patients without nephritis ($p < 0.05$).

Conclusion. In the sera of patients with SLE, a higher level of proinflammatory cytokines, chemokines, colony-stimulating, stromal and angiogenic factors is noted; M-CSF probably plays an important role in the development of nephritis. Further studies are required to improve our understanding of the role of cytokine profile parameters in the pathogenesis of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, cytokine profile, disease activity, autoantibodies

For citation: Avdeeva AS, Diatropov ME, Gorbunova YuN, Popkova TV, Panafidina TA, Nasonov EL. Cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity and autoantibody levels (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):357–364 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-357-364

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Патогенез СКВ характеризуется многообразием нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, включая активацию Т- и В-лимфоцитов и плазматических клеток, продуцирующих широкий спектр аутоантител, дисрегуляцию продукции цитокинов, дефекты клиренса апоптотических клеток и иммунных комплексов [2–5]. К патогенетически значимым цитокинам при СКВ относят BlyS (B lymphocyte stimulator), интерферон (ИФН) α , интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-17, ИЛ-12, ИЛ-23, фактор некроза опухоли (ФНО) α , IP-10 (interferon γ -inducible protein 10), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые усиливают продукцию аутоантител, поддерживают воспалительный процесс и могут быть использованы в качестве потенциальных мишеней для терапии генно-инженерными биологическими препаратами [2, 3, 5–7]. Увеличение сывороточной концентрации хемокинов IP-10, моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP-1, monocyte chemotactic protein) и макрофагального воспалительного протеина 3B (MIP-3B, macrophage inflammatory protein 3B), регулируемых ИФН тесно коррелирует с активностью волчаночного нефрита (ВН) и обострением заболевания [8]. К потенциальным биомаркерам активности СКВ относят также BlyS [9] и ряд других цитокинов (ФНО- α , антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ра), ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, CD40L) [2, 10, 11]. Обнаружение за три с половиной года и более до клинической манифестации СКВ повышенного уровня антинуклеарных антител (АНА; антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и антитела к экстрагируемым ядерным антигенам SS-A/Ro (анти-SS-A/Ro), SS-B/La (анти-SS-B/La), Sm (анти-Sm), Sm/RNP, RNP), а также цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-6) и монокина из семейства СХС хемокинов, индуцированного ИФН- γ (MIG, monokine induced by IFN- γ) позволяет прогнозировать развитие данного заболевания с точностью 92% [12].

Учитывая широкий спектр иммунологических нарушений при СКВ и гетерогенность заболевания, оценка активности патологического процесса и прогнозирование обострений по-прежнему остаются крайне сложной задачей. Мониторинг уровня аутоантител, компонентов комплемента свидетельствует об общей воспалительной активности, однако предсказать обострение заболевания или развитие органных повреждений не всегда представляется возможным. В связи с этим по-прежнему представляется актуальным поиск чувствительных сывороточных биомаркеров для более точной оценки активности заболевания и риска развития органных повреждений.

Целью данного исследования является изучение сывороточных уровней широкого спектра цитокинов, хе-

мокинов, факторов роста, аутоантител у пациентов с системной красной волчанкой в сравнении со здоровыми добровольцами для выявления перспективных показателей более точной оценки активности заболевания и развития органных поражений.

Материал и методы

Внаблюдательное проспективное исследование включено 139 пациентов (123 (88%) женщины и 16 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [13]. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 23.12.2021). Общая характеристика пациентов при включении представлена в таблице 1.

При включении в исследование медиана длительно-сти СКВ составила 3,0 [0,3; 12,0] года, медиана SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 7 [4; 11] баллов, медиана индекса повреждения SDI (SLICC Damage Index) — 0 [0; 1] баллов. На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (57%) с преобладанием лейкопении (37%); поражение суставов (артрит/артралгии; 40%); ВН (27%) с преобладанием IV (35%) и V (31%) классов по данным нефробиопсии; нерубцовая алопеция (25%); интерстициальное поражение легких (16%). Подавляющее большинство пациентов (94%) имели антинуклеарный фактор (АНФ), анти-дсДНК (70%) и гипокомплементемия по C3 и/или C4 компонентам комплемента (64%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром (АФС) [14] и синдром Шёгрена [15] обнаружены у 12% и 32% пациентов соответственно. За весь период наблюдения нейropsychические проявления СКВ имели место у 16 пациентов: эпилептический приступ — у 1, психоз — у 2, моно-/полиневрит — у 2, периферическая полинейропатия — у 8, острое нарушение сознания — у 3. Из лекарственных препаратов наиболее часто применялись глюкокортикоиды (84%) в низких дозах (медиана дозы — 10,0 [6,25; 20,0] мг/сут.) в сочетании с гидроксихлорохином (ГХ; 81%) в дозе 200 мг/сут. Иммуносупрессанты использовались реже, в основном микофенолата мофетил (21%), в единичных случаях — метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид. Никто из пациентов не получал генно-инженерные биологические препараты. Кроме того, 19 (14%) из 139 пациентов не получали лекарственную терапию — это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение.

Всем пациентам проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Активность

Таблица 1. Характеристика больных (n=139)

Параметры	Значение
Конституциональные:	
– лихорадка	5
– лимфаденопатия	5
– потеря веса	10
Кожно-слизистые:	
– фотодерматит	8
– «бабочка»	19
– подострая кожная красная волчанка	5
– хроническое поражение кожи	15
– нерубцовая алопеция	25
– язвы слизистых	9
Суставно-мышечные:	
– артрит/артралгии	40
– миалгии	5
Серозит	14
Нефрит, n (%)	38/139 (27%)
Нефробиопсия, n (%)	23/38 (60%)
– II класс ВН	4
– III класс ВН	26
– IV класс ВН	35
– V класс ВН	31
– VI класс ВН	4
Нейропсихические поражения (периферическая полинейропатия)	4
Гематологические нарушения	57
Иммунологические нарушения	99
– АНФ $\geq$ 1/160	94
– анти-дсДНК+	68
– анти-Sm+	10
– гипокомплементемия	64
– аФЛ+	21
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	11
Интерстициальное поражение легких	16
Индекс повреждения (SDI), Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 1] баллов
– SDI=0	59
– SDI=1	18
– SDI=2	12
– SDI=3	7
– SDI $\geq$ 4	4
Индекс активности (SLEDAI-2K), Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 11] баллов
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	7
– низкая активность (SLEDAI-2K=1–4)	33
– умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10)	35
– высокая активность (SLEDAI-2K=11–19)	14
– очень высокая активность (SLEDAI-2K $\geq$ 20)	11

Примечание: данные представлены как %, если не указано иначе; ВН – волчаночный нефрит; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; SDI – индекс повреждения (SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Damage Index); SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

СКВ определялась с помощью индекса SLEDAI-2K [16]. Для оценки необратимых органных повреждений применяли индекс SDI [17]. Уровень антинулеарного фактора (АНФ) определялся методом непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) с использованием коммерческого набора реагентов «IMMCO Diagnostics» (США). Специфические АНА к отдельным ядерным антигенам определялись с использованием коммерческих наборов реагентов (ORGENTEC Diagnostika, Германия). По рекомендации фирмы-изготовителя нормальные значения для анти-дсДНК составляли 0,0–20,0 МЕ/мл, для анти-Sm – 0,0–25,0 Ед/мл, для анти-Ro/SS-A – 0,0–25,0 Ед/мл, для анти-La/SS-B – 0,0–25,0 Ед/мл, IgG антител к кардиолипину (аКЛ) – 0,0–10,0 GPL, IgM аКЛ – 0,0–7,0 MPL, IgG антител к β 2-гликопротеину I (а β 2-ГП I) – 0,0–8,0 Ед/мл, IgM а β 2-ГП I – 0,0–8,0 Ед/мл. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммунного анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. 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 – Уоллеса; результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й процентиля]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами отмечался более высокий уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ИЛ-1 α , MIP-1 α , сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ИЛ-18, IP-10, LIF (leukemia inhibitory factor), MCP-3, макрофагального колониестимулирующего фактора (М-КСФ), MIG; содержание RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted), ФНО- β , тромбоцитарного фактора роста (ТФР) и CXCL-1 было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$; табл. 2).

В зависимости от активности заболевания все пациенты были разделены на две группы. У больных с высокой активностью (SLEDAI-2K $\geq$ 6) по сравнению со здоровыми донорами отмечался более высокий уровень Г-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ИЛ-1 α , MIP-1 α , СЭФР, ИЛ-16, ИЛ-18, IP-10, LIF, MCP-3, М-КСФ, MIG и более низкий уровень MIP-1 β , ИЛ-9, RANTES, ТФР-bb, CXCL-1 и ФНО- β . По сравнению с пациентами с низкой активностью (SLEDAI-2K $<$ 6) при высокой активности СКВ был выявлен более высокий уровень ИФН- γ , ИЛ-7, ИЛ-2 α , ИЛ12(p40), ИЛ-18, сывороточного фактора роста стволовых клеток (СФРКС) β и более низкая концентрация MIP-1 β , ИЛ-9, RANTES, LIF, CXCL-12, ФНО- β , фактора роста нервов (ФРН) β ($p < 0,05$; табл. 2).

Таблица 2. Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой и здоровых доноров, Me [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Пациенты с СКВ (n=87)	Пациенты с высокой активностью СКВ (n=61)	Пациенты с низкой активностью СКВ (n=26)	Здоровые доноры (n=13)
Г-КСФ	9,85 [5,95; 16,2]*	9,95 [6,05; 17,72]*	9,35 [5,95; 13,45]*	4,35 [3,35; 9]*
ГМ-КСФ	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИФН-γ	0,74 [0,1028; 2,13]*	1,07 [0,14; 3,44]*	0,44 [0,01; 1,0]*	0,01 [0,01; 0,4369]*
ИЛ-1β	0,32 [0,12; 0,56]	0,38 [0,19; 0,66]	0,27 [0,02; 0,53]	0,17 [0,01; 0,35]
ИЛ-2	0,01 [0,01; 0,62]	0,01 [0,01; 0,7]	0,01 [0,01; 0,41]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-4	0,51 [0,39; 0,66]	0,53 [0,42; 0,62]	0,505 [0,33; 0,7]	0,41 [0,36; 0,58]
ИЛ-5	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 101,0]*	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-6	0,255 [0,01; 1,36]*	0,32 [0,01; 0,98]*	0,039 [0,01; 0,81]	0,01 [0,01; 0,195]*
ИЛ-7	0,01 [0,01; 1,87]	0,14 [0,01; 6,05]	0,01 [0,01; 0,23]*	0,01 [0,01; 3,31]
ИЛ-8	2,36 [0,93; 5,77]*	2,7 [1,51; 5,97]*	1,695 [0,57; 4,31]	1,4 [0,28; 1,56]*
ИЛ-10	0,01 [0,01; 0,21]	0,01 [0,01; 1,33]*	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-12(p70)	0,01 [0,01; 0,5]	0,01 [0,01; 0,92]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
ИЛ-13	0,6 [0,4; 0,925]	0,58 [0,4; 0,93]	0,64 [0,43; 0,81]	0,42 [0,31; 0,87]
ИЛ-17	0,01 [0,01; 0,99]	0,01 [0,01; 1,09]	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,01]
МСР-1	8,12 [4,41; 15,09]*	8,28 [3,95; 18,93]*	7,79 [5,25; 11,38]	5,48 [4; 6,22]*
МIP-1β	104,42 [95,23; 118,9]	100 [88,84; 111,34]*	116,64 [102,8; 123,05]*	113,05 [101,5; 122,67]
ФНО-α	13,7 [9,83; 18,58]	13,86 [9,8; 18,66]	13,29 [11,36; 16,15]	10,74 [9,05; 16,31]
ИЛ-1Pa	47,61 [31,75; 84,56]*	48,07 [32,02; 87,07]*	46,795 [31,75; 80,73]*	25,65 [19,3; 28,48]*
ИЛ-9	161,72 [143,57; 175,97]	157,32 [141,3; 168,14]*	171,62 [155,9; 179,9]*	176,7 [157,24; 184,53]
ИЛ-15	0,01 [0,01; 5,25]	0,01 [0,01; 5,25]	0,01 [0,01; 1,53]	0,01 [0,01; 6,75]
Эотаксин	16,06 [11,57; 25,15]	15,57 [10,73; 24,39]	17,34 [14,16; 26,97]	15,01 [12,32; 17,11]
FGF basic	3,54 [2,55; 4,58]	3,65 [2,7; 4,66]	3,41 [2,06; 4,2]	2,74 [1,91; 3,29]
MIP-1a	0,63 [0,46; 1,31]*	0,67 [0,5; 1,31]*	0,53 [0,38; 0,76]*	0,27 [0,01; 0,37]*
ТФР bb	832,38 [609,51; 1172,42]*	782,25 [599,8; 1135,9]*	991,56 [720,2; 1218,8]*	1304,3 [1157,74; 1497,56]*
RANTES	7190,95 [4950,63; 9423,43]*	6126,65 [4650,7; 8359,6]*	9289,1 [7716,8; 14666,4]*	11409,5 [8832,47; 20342,84]*
СЭФР	25,08 [0,01; 101]*	63,91 [0,01; 101,0]*	10,16 [0,01; 101,0]	0,01 [0,01; 0,01]*
CTACK (CCL-27)	135,54 [111,3; 179,9]	132,21 [111,3; 170,26]	148,54 [11,9; 182,7]	160,28 [124,18; 164,44]
GROα (CXCL-1)	348,19 [314,59; 385,82]*	346,59 [306,2; 380,14]*	371,65 [322,0; 404,2]	379,13 [361,02; 391,13]*
HGF	47,24 [38,25; 67]	46,66 [37,69; 73,19]	49,29 [41,2; 63,9]	46,12 [44,64; 54,46]
ИФНα2	1,42 [0,45; 2,34]	1,38 [0,5; 2,23]	1,435 [0,14; 2,6]	1,3 [0,01; 1,76]
ИЛ-1α	2,84 [1,52; 4,13]	2,67 [1,28; 3,94]	3,145 [1,99; 4,94]	3,14 [1,87; 5,06]
ИЛ-2Pa	11,67 [7,79; 17,95]	14,31 [8,95; 20,12]	9,005 [6,16; 11,43]*	9,55 [7,24; 12,63]
ИЛ-12(p40)	0,01 [0,01; 7,36]	2,33 [0,01; 10,55]	0,01 [0,01; 1,44]*	0,01 [0,01; 0,98]
ИЛ-16	11,37 [8; 14,45]	11,45 [8,12; 15,2]*	11,18 [7,01; 13,46]	7,61 [7,18; 12,13]
ИЛ-18	12,31 [8,5; 16,97]*	12,91 [9,18; 19,72]*	10,01 [8,03; 12,17]**	5,96 [5,47; 7,9]*
IP-10	112,65 [65,43; 216,93]*	123,23 [65,43; 266,03]*	89,465 [65,6; 153,5]*	35,58 [29,04; 63,51]*
LIF	12,52 [9,74; 15,65]*	11,89 [9,52; 14,98]	14,26 [11,24; 17,69]**	9,1 [7,21; 13,21]*
МСР-3 (CCL-7)	0,25 [0,01; 0,93]*	0,305 [0,01; 0,95]*	0,01 [0,01; 0,69]	0,01 [0,01; 0,01]*
М-КСФ	3,28 [2,54; 5,18]*	3,37 [2,76; 5,82]*	3,08 [2,54; 3,47]*	1,8 [1,61; 2,23]*
MIF	76,28 [50,18; 118,37]	72,48 [50,18; 106,12]	89,56 [50,56; 141,7]*	48,29 [46,52; 72,37]
MIG	26,74 [12,27; 45,33]*	27,73 [12,27; 49,58]*	24,1 [13,87; 38,58]*	5,58 [4,01; 9,29]*
ФРН-β	0,87 [0,21; 2,24]	0,74 [0,1; 1,82]	1,665 [0,89; 3,72]*	1,71 [0,2; 2,81]
SCF	13,45 [10,01; 19,34]	13,07 [9,0; 19,34]	13,9 [11,65; 19,08]	9,72 [8,2; 15,75]
СФРСК-β	7112,86 [5513,89; 9165,59]	7954,68 [5835,7; 9368,4]	6191,1 [5285,1; 8117,4]**	7565,9 [6773,07; 9260,95]
SDF-1a (CXCL-12)	476,63 [181,49; 602,89]	416,7 [163,1; 559,0]	542,4 [394,1; 724,4]*	441,19 [383,65; 481,4]
ФНО-β	311,86 [278,8; 367,47]*	299,86 [272,3; 343,25]*	354,7 [316,6; 400,9]*	374,63 [324,17; 404,59]*
TRAIL	4,11 [1,98; 6,42]	3,93 [1,79; 5,98]	4,41 [2,49; 6,42]	3,15 [2,67; 6,96]

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; МСР – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemotactic protein); MIP – макрофагальный воспалительный протеин (macrophage inflammatory protein); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ-1Pa – антагонист рецептора интерлейкина 1; FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); ТФР – тромбоцитарный фактор роста; RANTES – Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; CTACK – cutaneous T cell-attracting chemokine; GROα – growth-regulated oncogene α; HGF – hepatocyte growth factor; IP-10 – interferon-inducible protein 10; LIF – leukemia inhibitory factor; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MIF – macrophage migration inhibitory factor; MIG – macrophage-induced gene; ФРН-β – фактора роста нервов β; SCF – stem cell factor; СФРСК-β – сывороточного фактора роста стволовых клеток β; SDF – stromal cell-derived factor; * – $p < 0,05$ по сравнению с донорами; ** – $p < 0,05$ между группами высокой и низкой активности системной красной волчанки

Отмечалась положительная корреляционная связь SLEDAI-2K с Г-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12(p70), ИЛ-12(p40), ИЛ-16, ИЛ-18, MIP-1 α , СЭФР, ИЛ-2Ra, MCP-3, М-КСФ, SCF (stem cell factor); АНФ и анти-дсДНК – с Г-КСФ, ИЛ-1Ra, FGF (fibroblast growth factor) basic, IP-10, MCP-3, М-КСФ; анти-Sm – с Г-КСФ, ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, FGF basic, IP-10,

М-КСФ; компонентов комплемента – с ИЛ-4, MIP-1 β , эотаксином, RANTES, ТФР bb, STACK (cutaneous T cell attracting chemokine), HGF (hepatocyte growth factor) (рис. 1).

Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь SLEDAI-2K с MIP-1 β , RANTES; АНФ – с STACK; анти-дсДНК – с ТФР bb, STACK и ФРН- β ; анти-Sm – с ИЛ-9 и HGF (рис. 1).

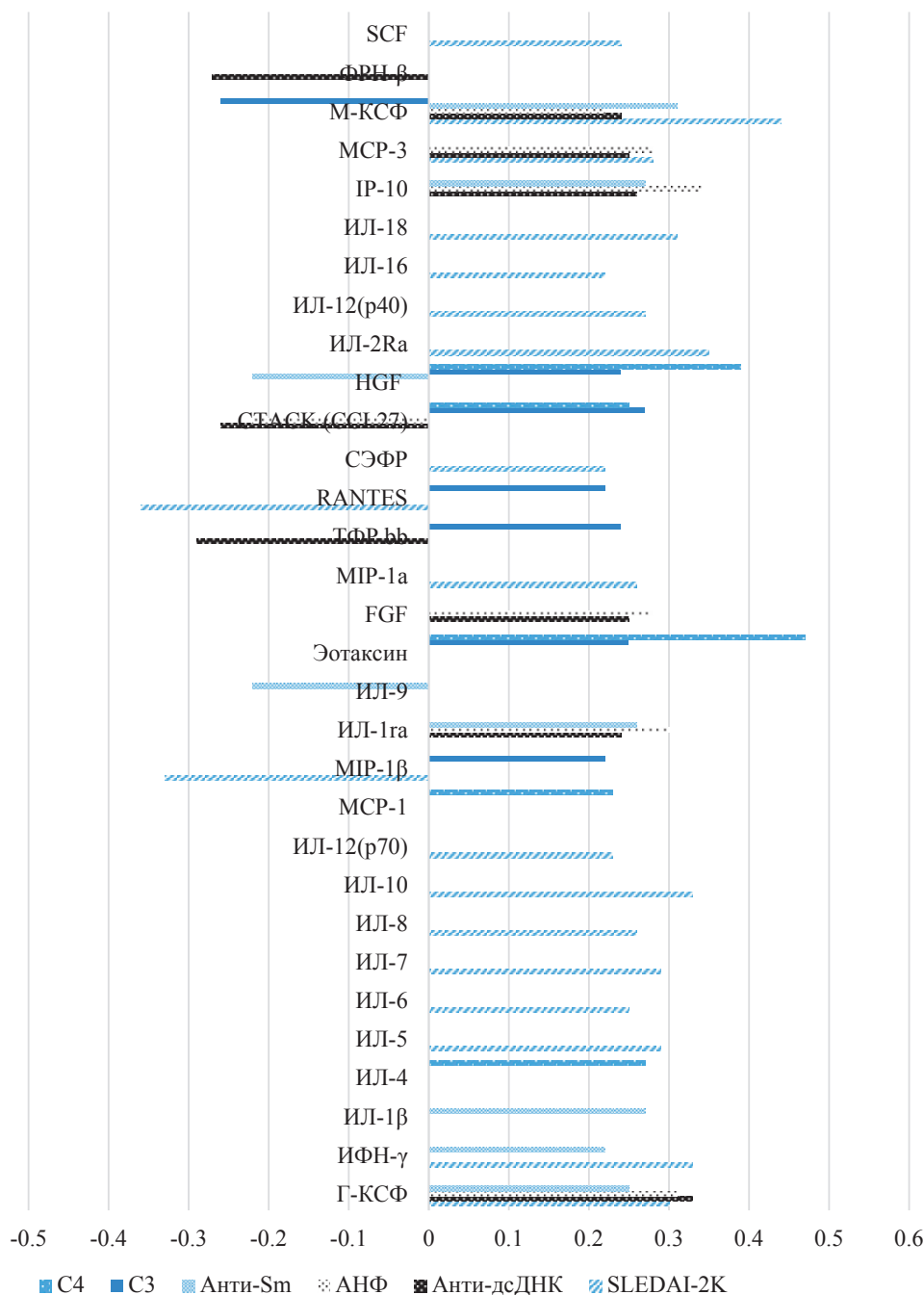


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля с клинико-лабораторными проявлениями системной красной волчанки (n=87): представлены коэффициенты корреляции (r); $p < 0,05$ во всех случаях; SCF – stem cell factor; ФРН- β – фактора роста нервов β ; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MCP – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemotactic protein); IP-10 – interferon-inducible protein 10; ИЛ – интерлейкин; HGF – hepatocyte growth factor; STACK – cutaneous T cell attracting chemokine; СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; RANTES – Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted; ТФР – тромбоцитарный фактор роста; MIP – макрофагальный воспалительный протеин (macrophage inflammatory protein); FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); ИФН – интерферон; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; анти-Sm – антитела к Smith антигену; АНФ – антиядерный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; SLEDAI-2K – индекс активности системной красной волчанки (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)

При анализе связи показателей цитокинового профиля с основными клиническими проявлениями СКВ получены следующие результаты: пациенты с поражением кожи ($n=66$) имели более высокий уровень ФНО- α (14,1 [11,5; 19,1]), М-КСФ (3,35 [2,76; 5,68]) и SCF (4,62 [11,65; 20,02]), чем при его отсутствии ($n=21$): 11,49 [8,9; 14,08], 3,09 [2,15; 3,56], 10,95 [8,86; 13,07] соответственно ($p<0,05$). У больных с серозитом ($n=42$) был выявлен более высокий уровень Г-КСФ (12,3 [7,65; 20,6]) и ИЛ-1 α (59,2 [36,18; 102,5]) по сравнению с группой больных без серозита ($n=46$): 8,95 [5,3; 13,5] и 40,7 [28,65; 63,3] соответственно ($p<0,05$). В группе больных с ВН ($n=40$) отмечалась более высокая концентрация ИФН- γ (1,02 [0,38; 2,79]), ИЛ-7 (0,45 [0,01; 53,5]), СЭФР (101,0 [0,01; 101,5]), ИФН- $\alpha 2$ (2,06 [0,79; 3,02]), М-КСФ (3,55 [3,06; 5,64]) и SCF (17,11 [11,85; 22,0]) и более низкий уровень ИЛ-1 α (2,36 [1,14; 3,39]), в отличие от пациентов с отсутствием ВН ($n=47$): 0,4 [0,01; 1,8], 0,01 [0,01; 1,06], 0,01 [0,01; 0,01], 1,1 [0,35; 1,76], 3,11 [2,35; 4,3], 12,3 [8,9; 16,1] и 3,39 [1,87; 5,0] соответственно ($p<0,05$).

Обсуждение

По нашим данным, у пациентов с СКВ отмечается увеличение концентрации ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18, ИФН- γ), хемокинов (ИЛ-8, MCP-1, MCP-3, MIP1 α , IP-10, MIG), колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, М-КСФ), стромальных и ангиогенных факторов (СЭФР, LIF) по сравнению со здоровыми донорами. У больных с высокой активностью обнаружены более высокий уровень ИФН- γ , ИЛ-7, ИЛ-2 α , ИЛ12(p40), ИЛ-18, СФРСК- β и более низкая концентрация MIP-1 β , ИЛ-9, RANTES, LIF, CXCL-12, ФНО- β , ФРН- β . Сходные данные были получены другими авторами [18, 19]. Y. Pacheco и соавт. [18] выявили повышенные средние уровни ИФН- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12/23p40, ИЛ-17A, ФНО- α , Г-КСФ и нормальные концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИФН- γ в сыворотках 67 больных СКВ. Было выделено четыре кластера цитокинов: нейтральный — с низкими уровнями цитокинов; хемокиновый — с доминированием ИЛ-8; с доминированием Г-КСФ; провоспалительный — с доминированием ИФН- α и в меньшей степени ИЛ-12/23p40, ФНО- α , ИЛ-17A, Г-КСФ, ИЛ-10. Все выделенные кластеры статистически значимо отражали активность СКВ по индексу SLAQ (Systemic Lupus Activity Questionnaire) ($p=0,022$). J. Lindblom и соавт. [20] при анализе 83 сывороточных белков в группе пациентов с СКВ ($n=422$) выявили статистически значимо повышенный уровень 29 из них; наиболее значимо была увеличена концентрация хемокинов CCL8, CXCL13 и ИЛ-1 α , что коррелировало с активностью заболевания. По данным ряда авторов, потенциальными биомаркерами активности СКВ являются ФНО- α , ИЛ-1 α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-15 [2, 10]. В нашей работе уровни ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12(p70) и ИЛ-12(p40) также коррелировали со SLEDAI-2K.

Широко обсуждается роль ИЛ-18 в качестве потенциального биомаркера активности СКВ. В настоящее время накоплен ряд данных, подтверждающих его важную роль в патогенезе заболевания [21]. У пациентов с СКВ отмечался более высокий уровень ИЛ-18 в периферическом кровотоке и пораженной коже по сравнению со здоровыми донорами [22]; позитивная корреляция между содержанием ИЛ-18, тяжестью СКВ и риском развития

ВН [23]. Был продемонстрирован более высокий уровень ИЛ-18 у пациентов с IV классом ВН по сравнению с больными, имевшими III и V классы [21–26]. Результаты недавно проведенного метаанализа, включающего 1968 пациентов с СКВ и 1439 здоровых доноров, также показали, что по сравнению со здоровым контролем пациенты с СКВ имели статистически значимо более высокий уровень ИЛ-18, который позитивно коррелировал с активностью заболевания по SLEDAI-2K [27]. В работе R. Mende и соавт. [28] при оценке уровня ИЛ-18 в сыворотках 184 пациентов с СКВ была выявлена его более высокая концентрация по сравнению со здоровыми донорами, корреляция с активностью заболевания и поражением почек. N. Ruchakorn и соавт. [29] продемонстрировали более значимую корреляцию ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-18) со SLEDAI-2K по сравнению со стандартными маркерами, такими как компоненты комплемента и анти-дсДНК. При проведении ROC-анализа было установлено, что ИЛ-18 обладает наилучшими характеристиками для прогнозирования активности заболевания (AUC=0,801; 95%-й доверительный интервал: 0,721–0,882). В нашей работе был также продемонстрирован более высокий уровень ИЛ-18 в сыворотках пациентов с СКВ, его позитивная корреляция со SLEDAI-2K, а также его более высокая концентрация в сыворотках пациентов с высокой активностью заболевания.

Важное значение в патогенезе СКВ играет нарушение в системе ИФН I типа [30]. В нашей работе было выявлено несколько белков, индуцируемых ИФН, концентрация которых была значительно повышена у пациентов с СКВ — IP-10, MCP 1, MCP 3, CXCL-1; уровень IP-10 позитивно коррелировал с титром АНФ, концентрацией анти-дсДНК и анти-Sm. Другими исследователями также обнаружена взаимосвязь увеличения сывороточного уровня хемокинов MCP-1 (CCL2), RANTES (CCL5), MIP-3 β (CCL19), IP-10 (CXCL10), SIGLEC-1, CXCL1, CXCL16, индуцируемых ИФН, с повышением активности СКВ и гиперпродукцией АНА [2, 31–34].

В патогенезе СКВ и развитии органных повреждений важное значение играет нарушение функции моноцитов/макрофагов [35, 36]. В физиологических условиях моноциты и макрофаги представляют собой важную часть врожденной иммунной системы с множеством иммунологических функций, включая презентацию антигена, фагоцитоз и продукцию цитокинов. Фенотип и функции макрофагов регулируются микроокружением [37–39]. Классически активированные макрофаги, или макрофаги M1, которые поляризуются ИФН- γ или ГМ-КСФ, обладают высокой провоспалительной, противоопухолевой и антимикробной активностью; продуцируют цитокины, такие как ИЛ-6 и ФНО- α . Альтернативно активированные, или макрофаги M2, которые являются иммунорегуляторными и поляризуются ИЛ-4 и М-КСФ, связаны с процессами репарации и противовоспалительной ролью, продуцируют ИЛ-10 [40, 41]. У пациентов с СКВ наблюдается поляризация макрофагов, что сопровождается дисрегуляцией продукции цитокинов [42, 43]. В ряде работ подчеркивается важная роль М-КСФ в оценке активности СКВ и риска развития ВН. R. Wang и соавт. [44] проанализировали уровень 8 цитокинов (ИФН- γ , ГМ-КСФ, ИЛ-6, ФНО- α ; М-КСФ, ИЛ-34, ИЛ-10, растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (uPAR, urokinase plasminogen activator surface receptor)), ассоциированных

с моноцитами/макрофагами в группе из 100 пациентов с СКВ и 44 здоровых доноров. Уровни ИФН- γ , ИЛ-6, ФНО- α , М-КСФ, ИЛ-10, uPAR были повышены у пациентов с активной СКВ по сравнению с донорами и больными с низкой активностью заболевания; уровни ИЛ-6, ИФН- γ и ФНО- α оказались полезны для прогнозирования активности заболевания, а уровень М-КСФ — для прогнозирования активности заболевания и риска развития ВН. Нами были получены сходные данные о важной роли М-КСФ: его концентрация была повышена у пациентов с СКВ, была выше в группах больных с ВН и поражением кожи, положительно коррелировала со SLEDAI-2K, титром АНФ, уровнем анти-дсДНК, анти-Sm и отрицательно — с концентрацией С3 компонента комплемента. Уровень ИФН- γ был также повышен в группе пациентов с высокой активностью заболевания и среди больных с ВН, положительно коррелировал со SLEDAI-2K и уровнем анти-Sm. Интересно, что содержание ГМ-КСФ не было статистически значимо повышено у пациентов с СКВ ни в нашем исследовании, ни в работе R. Wang и соавт. [44]. Необходимо отметить сообщение о смерти пациентов с СКВ при применении ГМ-КСФ и Г-КСФ в терапии лейкопении [45].

Таким образом в сыворотках пациентов с СКВ отмечается более высокий уровень провоспалительных цитокинов хемокинов, колониестимулирующих, стромальных и ангио-

генных факторов, что коррелирует с активностью заболевания и содержанием аутоантител. Следует отметить статистически значимое повышение уровня белков, продукция которых индуцируется ИФН и активностью моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. В качестве потенциальных маркеров активности можно рассматривать ИФН- γ , ИЛ-12(p40), ИЛ-18, СФРСК- β ; важную роль в развитии ВН и поражения кожи, вероятно, играет М-КСФ. Требуется дальнейшие исследования для улучшения наших представлений о роли показателей цитокинового профиля в патогенезе СКВ.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

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 получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- Capecchi R, Puxeddu I, Pratesi F, Migliorini P. New biomarkers in SLE: From bench to bedside. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):12-18. doi: 10.1093/rheumatology/keaa484
- Parodis I, Sjöwall C. Immune mechanisms and biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):9965. doi: 10.3390/ijms25189965
- Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: The challenging quest. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 1):32-45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407
- Zharkova O, Celhar T, Cravens PD, Satterthwaite AB, Fairhurst AM, Davis LS. Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 1):55-66. doi: 10.1093/rheumatology/kew427
- Yap DI, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus — From bench to bedside. *Nephrology*. 2013;18(12):243-255. doi: 10.1111/nep.12047
- Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928
- Alduraibi FK, Tsokos G. Lupus nephritis biomarkers: A critical review. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):805. doi: 10.3390/ijms25020805
- Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune W, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma, B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2453-2459. doi: 10.1002/art.23678
- Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun J, Jeon J, Ye Y, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27(7):461-466. doi: 10.1007/s10875-007-9104-0
- Zhang S, Xu R, Kang L. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Immun Inflamm Dis*. 2024:e70022. doi: 10.1002/iid3.70022
- Lu R, Munroe ME, Guthridge JM, Bean KM, Fife DA, Chen H, et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J Autoimmun*. 2016;74(1):182-193. doi: 10.1016/j.jaut.2016.06.001
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
- Pacheco Y, Barahona-Correa J, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Rojas M, Rodríguez Y, et al. Cytokine and autoantibody clusters interaction in systemic lupus erythematosus. *J Transl Med*. 2017;15(1):239. doi: 10.1186/s12967-017-1345-y
- Reynolds JA, McCarthy EM, Haque S, Ngamjanyaporn P, Sergeant JC, Lee E, et al. Cytokine profiling in active and quiescent SLE reveals distinct patient subpopulations. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):173. doi: 10.1186/s13075-018-1666-0

20. Lindblom J, Beretta L, Borghi MO and PRECISESADS Clinical Consortium, Alarco'n-Riquelme ME, Parodis I. Serum profiling identifies CCL8, CXCL13, and IL-1RA as markers of active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023;30:14:1257085. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257085
21. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):195-204. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):195-204 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-195-204
22. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Lin E, Chang J, et al. Analysis of serum interleukin (IL)-1beta and IL-18 in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1250. doi: 10.3389/fimmu.2018.01250
23. Umare V, Pradhan V, Nath S, Rajadhyaksha A, Ghosh K, Nadkarni AH. Impact of functional IL-18 polymorphisms on genetic predisposition and diverse clinical manifestations of the disease in Indian SLE patients. *Lupus.* 2019;28:545-554. doi: 10.1177/0961203319834677
24. Jafari-Nakhjavani MR, Abedi-Azar S, Nejati B. Correlation of plasma interleukin-18 concentration and severity of renal involvement and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Nephropathol.* 2016;5:28-33. doi: 10.15171/jnp.2016.05
25. Wu CY, Yang HY, Yao TC, Liu SH, Huang JL. Serum IL-18 as biomarker in predicting long-term renal outcome among pediatric-onset systemic lupus erythematosus patients. *Medicine.* (2016);95:e5037. doi: 10.1097/MD.0000000000005037
26. Hirooka Y, Nozaki Y. Interleukin-18 in inflammatory kidney disease. *Front Med.* 2021;8:639103. doi: 10.3389/fmed.2021.639103
27. Xiang M, Feng Y, Wang Y, Wang J, Zhang Z, Liang J. Correlation between circulating interleukin-18 level and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:4707. doi: 10.1038/s41598-021-84170-4
28. Mende R, Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, Lin E, Chang J, et al. Analysis of serum interleukin (IL)-1β and IL-18 in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2018;9:1250. doi: 10.3389/fimmu.2018.01250
29. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, Kafaksom T, Polpanumas C, Petpisit V. Performance of cytokine models in predicting SLE activity. *Arthrit Res Ther.* 2019;21:287. doi: 10.1186/s13075-019-2029-1
30. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;55(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
31. Bauer J, Baechler E, Petri M, Batliwalla F, Crawford D, Ortmann W, et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med.* 2006;3(12):e491. doi: 10.1186/s13075-019-2029-1
32. Kirou K, Lee C, George S, Louka K, Peterson M, Crow M. Activation of the interferon-alpha pathway identifies a subgroup of systemic lupus erythematosus patients with distinct serologic features and active disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1491-1503. doi: 10.1002/art.21031
33. Puapatanakul P, Chansritrakul S, Susantitaphong P, Ueaphongsukkit T, Eiam-Ong S, Praditpornsilpa K, et al. Interferon-inducible protein 10 and disease activity in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4954. doi: 10.3390/ijms20194954
34. Mirioğlu Ş, Çinar S, Uludağ Ö, Gürel E, Varelci S, Özlük Y. Serum and urine interferon-inducible protein 10, galectin-9, and SIGLEC-1 as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Turk J Med Sci.* 2024;54(2):391-400. doi: 10.55730/1300-0144.5804
35. Liu AC, Yang Y, Li MT, Jia Y, Chen S, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: A multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol.* 2018;37:93-100. doi: 10.1007/s10067-017-3625-6
36. Ayoub S, Hickey MJ, Morand EF. Mechanisms of disease: Macrophage migration inhibitory factor in SLE, RA and atherosclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:98-105. doi: 10.1038/ncprheum0701
37. Orme J, Mohan C. Macrophage subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Discov Med.* 2012;13:151-158.
38. Burbano C, Villar-Vesga J, Vasquez G, Muñoz-Vahos C, Rojas M, Castaño D. Proinflammatory differentiation of macrophages through microparticles that form immune complexes leads to T- and B-cell activation in systemic autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2019;10:2058. doi: 10.3389/fimmu.2019.02058
39. Horuluoglu B, Bayik D, Kayraklioglu N, Goguet E, Kaplan MJ, Klinman DM. PAM3 supports the generation of M2-like macrophages from lupus patient monocytes and improves disease outcome in murine lupus. *J Autoimmun.* 2019;99:24-32. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.004
40. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili S, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233:6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429
41. Jaguin M, Houlbert N, Fardel O, Lecureur V. Polarization profiles of human M-CSF-generated macrophages and comparison of M1-markers in classically activated macrophages from GM-CSF and M-CSF origin. *Cell Immunol.* 2013;281:51-61. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.01.010
42. Li F, Yang Y, Zhu X, Huang L, Xu J. Macrophage polarization modulates development of systemic lupus erythematosus. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37:1279-1288. doi: 10.1159/000430251
43. Wen S, He F, Zhu X, Yuan S, Liu H, Sun L. IFN-gamma, CXCL16, uPAR: Potential biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36:36-43.
44. Wang R, Zhao H, Liu Y, Li Y, Cai J. Macrophage colony-stimulating factor could evaluate both disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):2098-2107. doi: 10.21037/apm-20-2607
45. Ragsdale ME, Hall Zimmerman LG. Use of colony-stimulating factors in patients with systemic lupus erythematosus. *J Pharm Pract.* 2023;36(3):719-724. doi: 10.1177/08971900211053268

Авдеева А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>
Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>
Горбунова Ю.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2024-6927>
Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Панафидина Т.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1053-6952>
Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>