

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ САРКОИДОЗЕ

Лазарева Н.М.¹, Баранова О.П.¹, Кудрявцев И.В.^{1,2}, Арсентьева Н.А.³, Любимова Н.Е.³, Сесь Т.П.¹, Илькович М.М.¹, Тотолян Арег А.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Саркоидоз — это воспалительное заболевание неизвестной этиологии с поражением легких и других органов, в которых формируются характерные гранулемы без признаков некроза. При этом происходит активация клеток иммунной системы, в частности Т-лимфоцитов, и продукция широкого спектра цитокинов. Целью данного исследования явилось изучение особенностей цитокинового профиля плазмы крови больных саркоидозом. Были исследованы образцы плазмы периферической крови больных саркоидозом (n = 52). Контролем служили образцы периферической крови, полученные от 22 практически здоровых лиц. Определялся уровень 46 цитокинов (пг/мл): IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IFN α 2, IFN γ , TNF α , TNF β , IL-1Ra, IL-10, EGF, FGF-2, Flt3 Ligand, G-CSF, GM-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF α , VEGF-A, sCD40L, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL11, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CX3CL1. Обнаружено достоверно повышенное содержание интерлейкинов и некоторых провоспалительных цитокинов: IL-3 — 0,70 против 0,20, p = 0,003; IL-4 — 14,37 против 3,15, p = 0,009; IL-5 — 1,06 против 0,89, p < 0,001; IL-12 (p70) — 1,27 против 0,56, p = 0,028; IL-17A — 1,48 против 0,43, p < 0,001; IFN α 2 — 41,79 против 25,04, p = 0,003; IFN γ — 4,13 против 1,14, p < 0,001; TNF α — 21,67 против 6,70, p < 0,001; противовоспалительного цитокина IL-10: 1,03 против 0,45, p = 0,019; ростовых факторов: FGF-2 — 40,08 против 30,58, p = 0,008, G-CSF — 24,18 против 8,21, p = 0,006 и VEGF-A — 42,52 против 26,76, p = 0,048; хемокинов: CCL3 — 3,86 против 1,33, p < 0,001; CCL17 — 78,24 против 26,24, p < 0,001; CCL20 — 7,19 против 5,64, p = 0,021; CCL22 — 660,60 против 405,00, p < 0,001; CXCL9 — 4013 против 1142, p < 0,001; CXCL10 — 565,90 против 196,60, p < 0,001; CXCL11 — 230,20 против 121,10, p = 0,018; CX3CL1 — 56,99 против 5,16, p < 0,001. Концентрации хемокина CCL11 у больных относительно группы условно здоровых достоверно снижены: 77,58 против 124,70, при p = 0,022. Выявление особенностей цитокинового профиля у больных саркоидозом может свидетельствовать об их важной роли в процессах формирования и исходов гранулем. А также требует дополнительного более детального изучения, сопоставления с фенотипами, вариантами течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз, цитокины, хемокины, ростовые факторы, плазма крови

Адрес для переписки:

Лазарева Наталья Михайловна
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6-8.
Тел.: 8 (921) 394-84-20.
E-mail: nmlazareva@gmail.com

Address for correspondence:

Lazareva Natalia M.
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstoy str., 6-8.
Phone: 7 (921) 394-84-20.
E-mail: nmlazareva@gmail.com

Образец цитирования:

Н.М. Лазарева, О.П. Баранова, И.В. Кудрявцев,
Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова, Т.П. Сесь,
М.М. Илькович, Арег А. Тотолян «Особенности
цитокинового профиля при саркоидозе» // Медицинская
иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 993-1002.
doi: 10.15789/1563-0625-FOC-2064

© Лазарева Н.М. и соавт., 2020

For citation:

N.M. Lazareva, O.P. Baranova, I.V. Kudryavtsev,
N.A. Arsentieva, N.E. Liubimova, T.P. Ses', M.M. Ilkovich,
Areg A. Totolian "Features of cytokine profile in patients with
sarcoidosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 993-1002.
doi: 10.15789/1563-0625-FOC-2064

DOI: 10.15789/1563-0625-FOC-2064

FEATURES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

Lazareva N.M.^a, Baranova O.P.^a, Kudryavtsev I.V.^{a,b}, Arsentieva N.A.^c, Liubimova N.E.^c, Ses' T.P.^a, Ilkovich M.M.^a, Totolian Areg A.^{a,c}

^a First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Sarcoidosis is an inflammatory disease of unknown etiology with damage to the lungs and other organs characterized by development of necrosis-free epithelioid cell granulomas. Granulomatous inflammation characterized by the activation of different immune system cells, in particular T lymphocytes, and the cytokines production. Our study was aimed at investigating the characteristics of the cytokine profile of blood plasma in patients with sarcoidosis. We studied peripheral blood plasma samples of patients with sarcoidosis (n = 52). The control blood samples were taken from healthy volunteers (n = 22). The level of 46 cytokines (pg/ml) was determined, as follows: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A, IFN α 2, IFN γ , TNF α , TNF β , IL-1ra, IL-10, EGF, FGF-2, Flt3 Ligand, G-CSF, GM-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB / BB, TGF α , VEGF-A, sCD40L, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL11, CCL17, CCL20, CCL22, CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CX3CL1. Significantly higher levels of interleukins and some proinflammatory cytokines were found in the patients with sarcoidosis, i.e., IL-3, 0.70 vs 0.20, p = 0.003; IL-4, 14.37 vs 3.15, p = 0.009; IL-5, 1.06 vs 0.89, p < 0.001; IL-12 (p70), 1.27 vs 0.56, p = 0.028; IL-17A, 1.48 vs 0.43, p < 0.001; IFN α 2, 41.79 vs 25.04, p = 0.003; IFN γ , 4.13 vs 1.14, p < 0.001; TNF α , 21.67 vs 6.70, p < 0.001; anti-inflammatory cytokine IL-10, 1.03 vs 0.45, p = 0.019; growth factors: FGF-2, 40.08 vs 30.58, p = 0.008, G-CSF, 24.18 vs 8.21, p = 0.006, and VEGF-A, 42.52 vs 26.76, p = 0.048; chemokines: CCL3, 3.86 vs 1.33, p < 0.001; CCL17, 78.24 vs 26.24, p < 0.001; CCL20, 7.19 vs 5.64, p = 0.021; CCL22, 660.60 vs 405.00, p < 0.001; CXCL9, 4013 vs 1142, p < 0.001; CXCL10, 565.90 vs 196.60, p < 0.001; CXCL11, 230.20 vs 121.10, p = 0.018; CX3CL1, 56.99 vs 5.16, p < 0.001. Peripheral blood chemokine CCL11 levels were significantly lower in patients compared to the group of healthy volunteers: 77.58 vs 124.70, p = 0.022. The features of the cytokine profile in patients with sarcoidosis may indicate their important role in the processes of formation and outcomes of granulomas. These issues require an additional detailed study, comparison with phenotypes, differential course and outcomes of the disease.

Keywords: sarcoidosis, cytokines, chemokines, growth factors, peripheral blood plasma

Введение

Саркоидоз является мультисистемным воспалительным заболеванием неизвестной этиологии, характеризующийся образованием гранул без признаков некроза, Т-лимфоцитарной инфильтрацией, продукцией цитокинов, играющих важную роль в иммунопатогенезе заболевания. Образование гранул при саркоидозе чаще происходит в легких, лимфатических узлах бронхопальмональных групп, реже поражаются другие органы (лимфатические узлы иной локализации, кожа, глаза, суставы, сердце, нервная система и другие) [2, 14, 22].

Известно, что Т-хелперы 1 типа (Th1) активируют макрофаги, которые синтезируют провоспалительные цитокины, хемокины, факторы бактерицидности. Это приводит к стимуляции воспалительного каскада, а образование грануле-

мы происходит в результате изменения архитектуры пораженной ткани, привлечения клеток в очаг воспаления из сосудистого русла и локальной пролиферации клеток. Первоначально саркоидоз описывался как заболевание, связанное с активацией Th1-звена, по причине высокой местной экспрессии цитокинов: IFN γ , TNF α , IL-12 и IL-18, которые являются патогенетически важными в индукции образования и поддержания гранул [12, 15, 19, 22].

Помимо этого, в формировании гранул принимают участие Th17 и разные «пластичные» их варианты и продуцируемые ими цитокины, IL-17A, IL-22, IFN γ . Также в составе гранул могут присутствовать цитотоксические CD8⁺Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, В-лимфоциты, фибробласты [12, 21, 22].

Изучение хемотаксических цитокинов – хемокинов, рекрутирующих разные клетки из кро-

вотока и привлекающих их в очаг воспаления также является актуальным. Это способствует пониманию механизмов направленной миграции клеток-эффекторов иммунного ответа из периферической крови в пораженные органы и ткани. Особенный интерес представляют хемокины, привлекающие Th1, Th2, Th17, фолликулярные Т-хелперы (Tfh), Т-регуляторные клетки, В-лимфоциты.

Дополнительное изучение цитокинов — маркеров ангиогенеза, факторов роста является важным в понимании процессов формирования, созревания и исхода гранулемообразования при саркоидозе. Факторы ангиогенной активности участвуют в различных этапах физиологических и патологических процессов, таких как пролиферация, созревание и выживание клеток, формировании новых кровеносных сосудов, миграции клеток в очаг воспаления из периферической крови.

Следовательно, для изучения иммунопатогенеза саркоидоза и более полного понимания его механизмов важна роль не только различных клеток, но и продуцируемых ими цитокинов.

Цель исследования — изучить особенности цитокинового профиля плазмы крови больных саркоидозом.

Материалы и методы

Объектом исследования служила венозная кровь, полученная путем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием К₃ЭДТА.

Всего было обследовано 52 больных саркоидозом в возрасте 20-67 лет, не получавших иммуносупрессивную терапию, в том числе системные кортикостероиды, и плазмаферез. Все больные саркоидозом проходили обследование на базе клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, у 94% больных диагноз был подтвержден с помощью гистологического исследования.

В качестве группы сравнения использовали образцы периферической крови 22 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными саркоидозом.

Все исследования были проведены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

В плазме крови измеряли содержание цитокинов (пг/мл) методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex). Определялся уровень 46 цитокинов: интерлейкины и некоторые провоспалительные цитокины (IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-15, IL-17A/CTLA8, IFN α 2, IFN γ , TNF α , TNF β /Lymphotoxin- α (LTA)); противовоспалительные цитокины (IL-1Ra, IL-10); ростовые факторы (EGF, FGF-2/FGF-basic, Flt3 Ligand, G-CSF, GM-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF α , VEGF-A); другие растворимые факторы (sCD40L); хемокины (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CCL17/TARC, CCL20/MIP-3 α , CCL22/MDC, CXCL1/GRO, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA-1, CX3CL1/Fractalkine).

Использовались коммерческие тест-системы «Milliplex MAP» (Millipore) (США) с применением магнитных микросфер «Milliplex Mag» (США), согласно инструкциям фирмы-производителя. Регистрацию и анализ данных проводили на приборе «Luminex MAGPIX» (Luminex) (США).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакетов программ Statistica 8.0 (StatSoft, США) и GraphPad Prism 5.00 for Windows (GraphPad Prism Software Inc., США).

Полученные результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q_{0,25}-Q_{0,75}). Для сравнения выборок полученных данных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, а также корреляционный анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции r-Спирмена.

Результаты

Значения концентраций 46 исследованных цитокинов в плазме крови больных саркоидозом относительно группы условно здоровых добровольцев подробно представлены в таблицах 1 и 2.

Среди всех определяемых интерлейкинов и некоторых провоспалительных цитокинов в образцах больных относительно условно здоровых лиц отмечалось достоверно значимое повышение концентраций следующих цитокинов: IL-3 — 0,70 против 0,20, $p = 0,003$; IL-4 — 14,37 против 3,15, $p = 0,009$; IL-5 — 1,06 против 0,89, $p < 0,001$; 1,03 против 0,45, $p = 0,019$; IL-12 (p70) — 1,27 против 0,56, $p = 0,028$; IL-17A/CTLA8 — 1,48 против 0,43, $p < 0,001$; IFN α 2 — 41,79 против 25,04, $p = 0,003$; IFN γ — 4,13 против 1,14, $p < 0,001$; TNF α — 21,67 против 6,70, $p < 0,001$ (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ (пг/мл) У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ (n = 52) И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (n = 22), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. PERIPHERAL BLOOD PLASMA LEVELS OF CYTOKINES (pg/ml) IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS (n = 52) AND HEALTHY VOLUNTEERS (n = 22), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Цитокины Cytokines	Концентрация в плазме крови, пг/мл Peripheral blood plasma levels, pg/ml		Значимость различий (p) Statistically significant (p)
	Саркоидоз Sarcoidosis (n = 52)	Условно здоровые добровольцы Healthy volunteers (n = 22)	
Интерлейкины и некоторые провоспалительные цитокины Interleukins and some proinflammatory cytokines			
IL-1 α	29,74 (18,28-124,10)	386,60 (38,75-734,40)	p = 0,274
IL-1 β	3,04 (1,18-10,63)	7,45 (0,58-14,69)	p = 0,391
IL-2	1,53 (0,72-2,67)	0,89 (0,54-1,83)	p = 0,177
IL-3	0,70 (0,36-1,58)	0,20 (0,12-0,53)	p = 0,003**
IL-4	14,37 (3,66-27,62)	3,15 (0,01-11,71)	p = 0,009**
IL-5	1,06 (0,95-1,31)	0,89 (0,81-0,98)	p < 0,001***
IL-6	< 3,2	< 3,2	
IL-7	3,91 (2,04-5,69)	2,59 (1,58-4,46)	p = 0,279
IL-9	< 3,2	< 3,2	
IL-12 (p40)	11,86 (3,95-28,41)	12,76 (0,36-17,20)	p = 0,633
IL-12 (p70)	1,27 (0,56-2,02)	0,56 (0,23-1,27)	p = 0,028*
IL-13	8,58 (3,00-75,91)	3,69 (0,65-210,00)	p = 0,613
IL-15	1,08 (0,29-2,87)	0,29 (0,16-2,48)	p = 0,334
IL-17A/CTLA8	1,48 (0,44-3,26)	0,43 (0,15-1,17)	p < 0,001***
IFN α 2	41,79 (33,98-74,43)	25,04 (13,81-33,98)	p = 0,003**
IFN γ	4,13 (2,70-6,85)	1,14 (0,29-2,28)	p < 0,001***
TNF α	21,67 (12,58-30,34)	6,70 (3,39-10,64)	p < 0,001***
TNF β /Lymphotoxin- α (LTA)	< 3,2	< 3,2	

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Цитокины Cytokines	Концентрация в плазме крови, пг/мл Peripheral blood plasma levels, pg/ml		Значимость различий (p) Statistically significant (p)
	Саркоидоз Sarcoidosis (n = 52)	Условно здоровые добровольцы Healthy volunteers (n = 22)	
Противовоспалительные цитокины Anti-inflammatory cytokines			
IL-1ra	31,77 (12,13-80,95)	25,11 (11,37-59,08)	p = 0,383
IL-10	1,03 (0,45-2,91)	0,45 (0,28-1,09)	p = 0,019*
Ростовые факторы Growth factors			
EGF	15,36 (8,870-33,110)	17,08 (11,84-34,28)	p = 0,594
FGF-2/FGF-basic	40,08 (30,58-69,39)	30,58 (0,01-42,00)	p = 0,008**
Flt3 Ligand	12,02 (8,288-22,730)	12,81 (8,51-22,05)	p = 0,984
G-CSF	24,18 (13,17-46,38)	8,21 (2,424-19,860)	p = 0,006**
GM-CSF	9,47 (4,281-16,430)	4,87 (4,28-11,43)	p = 0,260
PDGF-AA	1340 (724,90-2635,00)	1008 (550,50-2355,00)	p = 0,315
PDGF-AB/BB	9301 (4639-14504)	9328 (6207-17389)	p = 0,496
TGF α	2,01 (0,86-4,92)	1,76 (0,95-4,03)	p = 0,221
VEGF-A	42,52 (26,76-74,91)	26,76 (13,80-47,69)	p = 0,048*
Другие растворимые факторы Other soluble factors			
sCD40L	767,50 (407,90-1765,00)	711 (461,9-1713,0)	p = 0,887

Примечание. Значимость различий: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Note. *, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001.

В образцах плазмы крови больных саркоидозом в сравнении с образцами практически здоровых добровольцев отмечалось достоверно повышенное содержание некоторых хемокинов. Среди СС-хемокинов: CCL3/MIP-1 α – 3,86 против 1,33, p < 0,001; CCL17/TARC – 78,24 против 26,24, p < 0,001; CCL20/MIP-3 α – 7,19 против 5,64, p = 0,021; CCL22/MDC – 660,60 против 405,00, p < 0,001. Концентрация хемокина

CCL11/Eotaxin оказалась достоверно ниже в группе больных и составила 77,58 против 124,70, при p = 0,022. Отмечалось достоверно повышенное содержание СХС-хемокинов в плазме крови больных: CXCL9/MIG – 4013 против 1142, p < 0,001; CXCL10/IP-10 – 565,90 против 196,60, p < 0,001; CXCL11/I-TAC – 230,20 против 121,10, p = 0,018, а также представителя СХ3С-хемокинов – CX3CL1/Fractalkine – 56,99 про-

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕМОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ (пг/мл) У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ (n = 52) И УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ (n = 22), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. PERIPHERAL BLOOD PLASMA LEVELS OF CHEMOKINES (pg/ml) IN PATIENTS WITH SARCOIDOSIS (n = 52) AND HEALTHY VOLUNTEERS (n = 22), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Цитокины Cytokines	Концентрация в плазме крови, пг/мл Peripheral blood plasma levels, pg/ml		Значимость различий (p) Statistically significant (p)
	Саркоидоз Sarcoidosis (n = 52)	Условно здоровые добровольцы Healthy volunteers (n = 22)	
СС-хемокины CC-chemokines			
CCL2/MCP-1	226,60 (163,10-299,30)	218,70 (151,30-316,50)	p = 1,000
CCL3/MIP-1α	3,86 (2,96-5,34)	1,33 (0,16-1,92)	p < 0,001***
CCL4/MIP-1β	17,83 (9,21-27,75)	14,62 (0,00-23,37)	p = 0,120
CCL5/RANTES	26955 (13909-58637)	18943 (15138-40316)	p = 0,404
CCL7/MCP-3	11,52 (7,39-82,32)	86,44 (10,74-162,10)	p = 0,475
CCL11/Eotaxin	77,58 (46,43-115,00)	124,70 (70,33-153,40)	p = 0,022*
CCL17/TARC	78,24 (35,72-167,40)	26,24 (13,28-49,55)	p < 0,001***
CCL20/MIP-3α	7,19 (5,64-12,61)	5,64 (3,84-9,66)	p = 0,021*
CCL22/MDC	660,60 (417,40-914,60)	405,00 (287,50-508,00)	p < 0,001***
СХС-хемокины CXC-chemokines			
CXCL1/GRO	333,80 (164,20-941,80)	349,70 (94,56-578,60)	p = 0,285
CXCL8/IL-8	6,76 (3,06-26,65)	19,98 (3,22-126,00)	p = 0,158
CXCL9/MIG	4013 (1859-7688)	1142 (584,70-1616,00)	p < 0,001***
CXCL10/IP-10	565,90 (362,30-771,70)	196,60 (119,30-249,40)	p < 0,001***
CXCL11/I-TAC	230,20 (149,20-469,10)	121,10 (76,23-259,50)	p = 0,018*
CXCL13/BCA-1	53,20 (33,32-90,88)	31,94 (21,32-62,69)	p = 0,081
СХ3С-хемокины CX3C-chemokines			
CX3CL1/Fractalkine	56,99 (5,16-108,30)	5,16 (0,00-35,53)	p < 0,001***

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

тив 5,16, $p < 0,001$. Уровни CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL7/MCP-3, CXCL1/GRO, CXCL8/IL-8, CXCL13/BCA-1 в представленных группах достоверно не отличались (табл. 2).

Среди ростовых факторов у больных саркоидозом отмечалось достоверно повышенное содержание FGF-2/FGF-basic (40,08 против 30,58, при $p = 0,008$), G-CSF (24,18 против 8,21, при $p = 0,006$) и VEGF-A (42,52 против 26,76, при $p = 0,048$) (табл. 1).

Концентрации цитокинов IL-6, IL-9, TNF β /Lymphotoxin- α (LTA) и в той, и в другой группе оказались за пределами уровня детекции прибора ($< 3,2$ пг/мл).

Обсуждение

Ранее нами был проведен анализ содержания некоторых популяций и субпопуляций Т- и В-лимфоцитов при саркоидозе. Описано содержание на разных стадиях дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов, особенностей состава регуляторных Т-лимфоцитов, а также изменение субпопуляционного состава В-лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом при разной степени активности заболевания [1, 4, 5, 6, 7]. Известно, что направленную миграцию клеток в ткани обеспечивают лиганды для определенных рецепторов, экспрессирующихся на клеточной мембране. Полученные нами данные могут свидетельствовать не только о важности изучения субпопуляций клеток, но и продуцируемых ими цитокинов, а также цитокинов, привлекающих клетки в очаг гранулематозного воспаления. Это важно для определения патогенетически важных цитокинов для индукции формирования, поддержания и исходов гранулем. В том числе и в сравнении с особенностями клинического течения, активности саркоидоза, системности поражения и исходов заболевания.

Саркоидоз является Th1-опосредованным заболеванием, что определяется повышением синтеза IFN γ Т-хелперами в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), а также присутствием цитокинов, направляющих дифференцировку наивных Т-хелперов в сторону Th1, IL-12 и IL-18, как в гранулематозной ткани, так и в БАЛ. В последнее время в иммунопатогенезе рассматривается не только изолированная роль Th1, а комбинация Th1- и Th17-ассоциированных факторов в развитии и прогнозе заболевания. Соответственно, и продуцируемых ими цитокинов. Кроме того, обнаружены «пластичные» Th17, способные к изолированной или сочетанной продукции IL-17A и/или IFN γ . Также описаны различия в участии Th17 как при остром дебюте саркоидоза (син-

дроме Лефгрена), так и при хроническом дебюте заболевания [12, 15, 22]. В результате нашего исследования в плазме больных саркоидозом отмечалось достоверно повышенное содержание IL-12 (p70), IL-17A/CTLA8, IFN γ .

При саркоидозе описывается роль и изменение концентраций IFN γ зависимых хемокинов: CXCL9/MIG (от англ. monokine induced by gamma-interferon); CXCL10/IP-10 (от англ. interferon-induced protein of 10 kDa); CXCL11/I-TAC (от англ. interferon inducible T cell alpha chemoattractant). Они взаимодействуют с CXCR3 рецепторами на поверхности клеток и обеспечивают хоуминг CD4⁺Т-лимфоцитов и моноцитов в очаг поражения для дальнейшего формирования гранулем [13, 18, 19, 25]. Экспрессировать CXCR3 способны также «пластичные» Th17, цитотоксические CD8⁺Т-лимфоциты, ряд субпопуляций Т-регуляторных клеток, В-лимфоциты, натуральные киллеры, дендритные клетки, а также клетки эпителия и эндотелия [3, 11, 16, 21, 22]. Эти хемокины также участвуют в процессах ангиогенеза и пролиферации клеток при саркоидозе [8, 23]. Полученные нами данные свидетельствуют о повышенном содержании всех трех IFN γ зависимых хемокинов в образцах крови больных саркоидозом.

По данным литературы, у больных саркоидозом отмечается повышение уровней CXCL9, CXCL10, CXCL11. Хемокин CXCL10 принимает участие в механизмах формирования гранулем при саркоидозе и может быть использован в качестве дополнительного диагностического и прогностического показателя тяжелого течения заболевания. Повышение концентрации хемокина CXCL11 в периферической крови и в БАЛ у больных саркоидозом коррелировало со снижением показателей функции внешнего дыхания, а, следовательно, ухудшением течения заболевания [9, 21, 22, 24].

Это может свидетельствовать о важности дальнейшего более детального изучения роли данных хемокинов в иммунопатогенезе саркоидоза, при различных вариантах течения заболевания, особенностей клинической картины, исхода и прогноза заболевания.

Хемокины CCL17/TARC (от англ. thymus and activation-regulated chemokine) и CCL22/MDC (от англ. macrophage-derived chemokine) привлекают из кровотока в очаг воспаления Т-хелперы, несущие на своей поверхности хемокиновый рецептор CCR4, который экспрессируется Th2; регуляторными Т-лимфоцитами [10, 17]. Отмечается, что концентрация хемокина CCL17/TARC достоверно повышена в сыворотке крови больных саркоидозом по сравнению с практически здоровыми лицами. Также отмечается более тяжелое

течение заболевания, его активность и системное гранулематозное поражение органов у пациентов с высоким уровнем данного хемокина [17]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что содержание данных хемокинов в плазме крови больных оказалось достоверно выше группы условно здоровых добровольцев. Но помимо это, отмечалось повышенное содержание и других СС-хемокинов.

Из числа исследованных ростовых факторов у больных саркоидозом отмечалось достоверно повышенное содержание FGF-2/FGF-basic (от англ. basic fibroblast growth factor), G-CSF (от англ. granulocyte-colony stimulating factor), VEGF-A (от англ. vascular endothelial growth factor A). Это может свидетельствовать о роли данных цитокинов в процессах формирования гранул при саркоидозе, привлечении клеток в очаг воспаления и

вариантах исхода гранулемообразования в рассасывание или фиброз.

Некоторые ростовые факторы могут быть повышены как у больных саркоидозом, так и идиопатическим легочным фиброзом. Проангиогенный фактор VEGF и профибротический фактор FGF-2 могут способствовать прогрессированию саркоидоза. Их содержание достоверно повышено у пациентов с сниженными значениями диффузионной способности легких [20, 26, 27].

Выявление особенностей цитокинового профиля у больных саркоидозом требует дополнительного более детального изучения. Необходимо сопоставление уровней цитокинов у больных с разными фенотипами заболевания (острый и хронический саркоидоз), вариантами течения и исхода заболевания. Что важно не только для известных патогенетически значимых цитокинов, но и хемокинов, а также факторов роста.

Список литературы / References

1. Баранова О.П., Кудрявцев И.В., Лазарева Н.М., Серебрякова М.К., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолян Арег А. Цитотоксические Т-лимфоциты при хроническом течении саркоидоза // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12 (21), № 4. С. 605-608. [Baranova O.P., Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Serebriakova M.K., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian Areg A. Cytotoxic T lymphocytes in chronic sarcoidosis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12 (21), no. 4, pp. 605-608. (In Russ.)]
2. Илькович М.М. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: GEOTAR-Media, 2016. 560 с. [Ilkovich M.M. Interstitial and orphan lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 560 p.
3. Кудрявцев И.В., Борисов А.Г., Кробинец И.И., Савченко А.А., Серебрякова М.К., Тотолян А.А. Хемокиновые рецепторы на Т-хелперах различного уровня дифференцировки: основные субпопуляции // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 3. С. 239-250. [Kudryavtsev I.V., Borisov A.G., Krobinec I.I., Savchenko A.A., Serebriakova M.K., Totolian A.A. Chemokine receptors at distinct differentiation stages of T-helpers from peripheral blood. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 239-250. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-239-250.
4. Кудрявцев И.В., Лазарева Н.М., Баранова О.П., Серебрякова М.К., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолян Арег А. Особенности экспрессии CD57 цитотоксическими Т-лимфоцитами при саркоидозе // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12 (21), № 3. С. 329-334. [Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Baranova O.P., Serebriakova M.K., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian Areg A. CD57 expression by peripheral blood cytotoxic T cells in sarcoidosis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12 (21), no. 3, pp. 329-334. (In Russ.)]
5. Кудрявцев И.В., Лазарева Н.М., Баранова О.П., Головкин А.С., Исаков Д.В., Серебрякова М.К., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолян Арег А. Экспрессия CD39 регуляторными Т-лимфоцитами при хроническом и остром саркоидозе // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 3. С. 467-478. [Kudryavtsev I.V., Lazareva N.M., Baranova O.P., Golovkin A.S., Isakov D.V., Serebriakova M.K., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian Areg A. CD39⁺ expression by regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis and Lofgren's syndrome. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 3, pp. 467-478. (In Engl.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-467-478.
6. Лазарева Н.М., Кудрявцев И.В., Баранова О.П., Серебрякова М.К., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолян Арег А. Субпопуляционный состав цитотоксических Т-лимфоцитов периферической крови при саркоидозе // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12 (21), № 3. С. 348-353. [Lazareva N.M., Kudryavtsev I.V., Baranova O.P., Serebriakova M.K., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian Areg A. Peripheral blood cytotoxic T cells in patients with sarcoidosis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12 (21), no. 3, pp. 348-353. (In Russ.)]
7. Лазарева Н.М., Кудрявцев И.В., Баранова О.П., Серебрякова М.К., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолян Арег А. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных саркоидозом при разной степени активности заболевания // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 6. С. 1081-1098. [Lazareva N.M., Kudryavtsev I.V., Baranova O.P., Serebriakova M.K., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian Areg A. Peripheral blood B cell subsets from patients with various activity of chronic sarcoidosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 6, pp. 1081-1098. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1081-1098.

8. Aksoy M.O., Yang Y., Ji R., Reddy P.J., Shahabuddin S., Litvin J., Rogers T.J., Kelsen S.G. CXCR3 surface expression in human airway epithelial cells: cell cycle dependence and effect on cell proliferation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006, Vol. 290, no. 5, pp. 909-918.
9. Arger N.K., Ho M.E., Allen I.E., Benn B.S., Woodruff P.G., Koth L.L. CXCL9 and CXCL10 are differentially associated with systemic organ involvement and pulmonary disease severity in sarcoidosis. *Respir. Med.*, 2020, Vol. 161, 105822. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105822.
10. d'Ambrosio D., Albanesi C., Lang R., Girolomoni G., Sinigaglia F. and Laudanna C. Quantitative differences in chemokine receptor engagement generate diversity in integrin-dependent lymphocyte adhesion. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, pp. 2303-2312.
11. Garcia-Lopez M.A., Sanchez-Madrid F., Rodriguez-Frade J.M., Mellado M., Acevedo A., Garcia M.I., Albar J.P., Martinez C., Marazuela M. CXCR3 chemokine receptor distribution in normal and inflamed tissues: expression on activated lymphocytes, endothelial cells, and dendritic cells. *Lab. Invest.*, 2001, Vol. 81, pp. 409-418.
12. Greaves S.A., Atif S.M., Fontenot A.P. Adaptive immunity in pulmonary sarcoidosis and chronic beryllium disease. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 474. doi: 10.3389/fimmu.2020.00474.
13. Groom J.R., Luster A.D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol. Cell Biol.*, 2011, Vol. 89, no. 2, pp. 207-215.
14. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 2015, Vol. 7, no. 5, pp. 196-205.
15. Miedema J.R., Kaiser Y., Broos C.E., Wijsenbeek M.S., Grunewald J., Kool M. Th17-lineage cells in pulmonary sarcoidosis and Löfgren's syndrome: friend or foe? *J. Autoimmun.*, 2018, Vol. 87, pp. 82-96.
16. Muehlinghaus G., Cigliano L., Huehn S., Peddinghaus A., Leyendeckers H., Hauser A.E. Regulation of CXCR3 and CXCR4 expression during terminal differentiation of memory B cells into plasma cells. *Blood*, 2005, Vol. 105, pp. 3965-3971.
17. Nguyen C.T.H., Kambe N., Ueda-Hayakawa I., Kishimoto I., Ly N.T.M., Mizuno K., Okamoto H. TARC expression in the circulation and cutaneous granulomas correlates with disease severity and indicates Th2-mediated progression in patients with sarcoidosis. *Allergol. Int.*, 2018, Vol. 67, no. 4, pp. 487-495.
18. Nishioka Y., Manabe K., Kishi J., Wang W., Inayama M., Azuma M., Sone S. CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, Vol. 149, pp. 317-326.
19. Nureki S., Miyazaki E., Ando M., Ueno T., Fukami T., Kumamoto T., Sugisaki K., Tsuda T. Circulating levels of both Th1 and Th2 chemokines are elevated in patients with sarcoidosis. *Respir. Med.*, 2008, Vol. 102, no. 2, pp. 239-247.
20. Piotrowski W.J., Kiszalkiewicz J., Górski P., Antczak A., Górski W., Pastuszek-Lewandoska D., Migdalska-Sęk M., Domańska-Senderowska D., Nawrot E., Czarnecka K.H., Kurmanowska Z., Brzezińska-Lasota E. Immunoexpression of TGF- β /Smad and VEGF-A proteins in serum and BAL fluid of sarcoidosis patients. *BMC Immunol.*, 2015, Vol. 16, 58. doi: 10.1186/s12865-015-0123-y.
21. Ragusa F. Sarcoidosis and Th1 chemokines. *Clin. Ter.*, 2015, Vol. 166, no. 1, pp. 72-76.
22. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, Vol. 24, no. 1, pp. 59-65.
23. Strieter R.M., Burdick M.D., Gomperts B.N., Belperio J.A., Keane M.P. CXC chemokines in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2005, Vol. 16, no. 6, pp. 593-609.
24. Su R., Nguyen M.L., Agarwal M.R., Kirby C., Nguyen C.P., Ramstein J., Darnell E.P., Gomez A.D., Ho M., Woodruff P.G., Koth L.L. Interferon-inducible chemokines reflect severity and progression in sarcoidosis. *Respir. Res.*, 2013, Vol. 14, 121. doi: 10.1186/1465-9921-14-121.
25. Torraca V., Cui C., Boland R., Bebelman J.P., van der Sar A.M., Smit M.J., Siderius M., Spaink H.P., Meijer A.H. The CXCR3-CXCL11 signaling axis mediates macrophage recruitment and dissemination of mycobacterial infection. *DMM*, 2015, Vol. 8, no. 3, pp. 253-269.
26. Tuleta I., Biener L., Pizarro C., Nickenig G., Skowasch D. Proangiogenic and profibrotic markers in pulmonary sarcoidosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018, Vol. 1114, pp. 57-66.
27. Ziora D., Jastrzębski D., Adamek M., Czuba Z., Kozielski J.J., Grzanka A., Kasperska-Zajac A. Circulating concentration of markers of angiogenic activity in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.*, 2015, Vol. 15, 113. doi: 10.1186/s12890-015-0110-3.

Авторы:

Лазарева Н.М. – старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Lazareva N.M., Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Баранова О.П. — к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, доцент кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Кудрявцев И.В. — к.б.н., доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; заведующий лабораторией иммунорегуляции, отдел иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Арсентьева Н.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Любимова Н.Е. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Сесь Т.П. — д.б.н., профессор, профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Илькович М.М. — д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких, заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; директор ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Baranova O.P., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Associate Professor, Department of Pulmonology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Senior Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Liubimova N.E., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Ses' T.P., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Ilkovich M.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Interstitial and Orphan Lung Diseases, Head, Department of Pulmonology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 28.05.2020
Принята к печати 15.06.2020

Received 28.05.2020
Accepted 15.06.2020