

## ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА, ПРОТЕКАЮЩЕЙ В АССОЦИИ С УВЕИТОМ И БЕЗ ГЛАЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Сорожкина Е.С.<sup>1</sup>, Кричевская Г.И.<sup>1</sup>, Балацкая Н.В.<sup>1</sup>, Куликова И.Г.<sup>1</sup>, Андрюшин А.Е.<sup>1</sup>, Давыдова Г.А.<sup>1</sup>, Лисицына Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Резюме.** Болезнь Бехчета (ББ) – системное заболевание, основу которого составляет хронический васкулит. В патогенезе ББ важную роль играет гиперактивность врожденного и адаптивного иммунитета. Увеит возникает у 30-70% больных, часто рецидивирует и значительно снижает зрительные функции. Цель исследования – изучить особенности системной продукции иммуномедиаторов у пациентов с ББ в зависимости от наличия и активности увеита. 116 пациентов с ББ разделены на 3 группы: 1 (n = 41) – активный увеит (УА), 2 (n = 64) – увеит в ремиссии (УР), 3 (n = 11) – без увеита (БУ). Контрольная группа (КГ) – 34 условно здоровых человека. В сыворотке крови (СК) определяли частоту выявления (%) и содержание (пг/мл) IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12p70, IL-13, IL-18, IFN $\gamma$ , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CXCL1/GRO- $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 $\alpha$ , GM-CSF, TNF $\alpha$  (мультиплексный анализ, MAGPIX (Luminex Corp., США), наборы Procarta Plex™ “Human Th1/Th2&Chemokine Panel 20 plex” (Bioscience, Австрия); и TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 (ИФА, тест-системы АО «Вектор-Бест»).

У всех больных с ББ в СК в сравнении с КГ достоверно повышалась частота выявления CXCL1/GRO- $\alpha$  (но не его уровень). У пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с КГ повышались также частота выявления и содержание IL-6, IL-8. В отличие от больных УА и БУ в группе УР достоверно чаще по сравнению с КГ выявлялся IL-4. У пациентов БУ отмечено существенное повышение частоты выявления только CXCL1/GRO- $\alpha$ , уровень иммуномедиаторов не увеличивался. В сравнении с группой УА у пациентов БУ существенно уменьшалась концентрация IFN $\gamma$ , MCP-1, IP-10, MIP-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1; у больных УР дополнительно снижалась концентрация IL-18, Eotaxin, GRO- $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 2.

Полученные результаты свидетельствуют о важной роли ангиогенных и провоспалительных хемокинов и цитокинов в патогенезе увеитов, ассоциированных с ББ, наличии дисбаланса в продукции разных иммуномедиаторов. Значимое повышение частоты и уровня системной продукции IL-6 и IL-8 у пациентов не только с УА, но и с УР может быть обусловлено длительно сохраняющимся после купирования клинических симптомов слабым интраокулярным воспалением, возможно нуждающимся в терапевтической коррекции.

*Ключевые слова:* болезнь Бехчета, цитокины, хемокины, увеит активный, увеит в ремиссии

### Адрес для переписки:

Сорожкина Екатерина Сергеевна  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца»  
Министерства здравоохранения РФ  
105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрозская,  
14/19.  
Тел.: 8 (962) 922-69-43.  
E-mail: skai6@mail.ru

### Address for correspondence:

Sorozhkina Ekaterina S.  
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases  
105062, Russian Federation, Moscow, Sadovaya-  
Chernogryazskaya str., 14/19.  
Phone: 7 (962) 922-69-43.  
E-mail: skai6@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.С. Сорожкина, Г.И. Кричевская, Н.В. Балацкая, И.Г. Куликова, А.Е. Андрюшин, Г.А. Давыдова, Т.А. Лисицына «Особенности системной продукции цитокинов при болезни Бехчета, протекающей в ассоциации с увеитом и без глазных поражений» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1079-1088. doi: 10.15789/1563-0625-FOS-2341  
© Сорожкина Е.С. и соавт., 2021

### For citation:

E.S. Sorozhkina, G.I. Krichevskaya, N.V. Balatskaya, I.G. Kulikova, A.E. Andryushin, G.A. Davidova, T.A. Lisitsyna “Features of systemic cytokine production in Behcet’s disease associated with uveitis without ocular lesions”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 5, pp. 1079-1088. doi: 10.15789/1563-0625-FOS-2341  
DOI: 10.15789/1563-0625-FOS-2341

## FEATURES OF SYSTEMIC CYTOKINE PRODUCTION IN BEHCET'S DISEASE ASSOCIATED WITH UVEITIS WITHOUT OCULAR LESIONS

Sorozhkina E.S.<sup>a</sup>, Krichevskaya G.I.<sup>a</sup>, Balatskaya N.V.<sup>a</sup>, Kulikova I.G.<sup>a</sup>, Andryushin A.E.<sup>a</sup>, Davidova G.A.<sup>a</sup>, Lisitsyna T.A.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Behcet's disease (BD) is a systemic disease underlyed by chronic vasculitis. Hyperactivity of innate and adaptive immunity plays important role in its pathogenesis. Uveitis occurs in 30-70% of the patients, often recurring and reducing visual function. The objective of our work was to study the features of systemic production of immune mediators in BD patients, depending on presence and activity of uveitis. 116 BD patients were divided into 3 groups: (1) 41 patients with active uveitis (UA), (2) 64 subjects with uveitis remission (UR), (3) 11 uveitis-free BD patients (WU). Control group (CG) comprised 34 conditionally healthy people. Detection rate (%) and contents (pg/ml) were measured for IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12p70, IL-13, IL-18, IFN $\gamma$ , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CXCL1/GRO- $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 $\alpha$ , GM-CSF, TNF $\alpha$  in blood serum by means of multiplex analysis using MAGPIX analyzer (Luminex Corp., USA), Procarta Plex "Human Th1/Th2&Chemokine Panel 20 plex" kits (Bioscience, Austria). TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 levels were assayed by ELISA-test ("Vector-Best"). All the BD patients showed high detection rates of CXCL1/GRO- $\alpha$  (but not its level) in comparison with CG. Detection rate and levels of IL-6, IL-8 were increased in 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> BD groups, compared to CG. In UR, unlike UA and WU groups, IL-4 was detected more often than in CG. WU patients showed increased detection rate of only CXCL1/GRO- $\alpha$ . When compared with UA, WU patients had lower serum concentrations of IFN $\gamma$ , MCP-1, IP-10, MIP-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1; UR patients also showed decreased serum levels of IL-18, Eotaxin, GRO- $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 2. Our results indicate the importance of angiogenic and proinflammatory chemokines and cytokines in pathogenesis of BD uveitis, as well as imbalanced production of various immunomediators. Higher detection rates and levels of IL-6 and IL-8 in UA and UR patients may result from weak persistent intraocular inflammation, even upon relief of clinical symptoms, thus, probably, requiring therapeutic correction.

**Keywords:** Behcet's disease, cytokines, chemokines, active uveitis, uveitis remission

### Введение

Болезнь Бехчета (ББ) – тяжелое системное заболевание неясной этиологии предположительно аутоиммунно-аутовоспалительного генеза, в основе которого лежит хронический окклюзивный васкулит [9, 15].

В отличие от классического васкулита, при ББ не развивается истинный некротизирующий васкулит, гранулемы или отложения иммунных комплексов. При гистологическом исследовании выявляют инфильтрацию артерий и вен нейтрофилами и лимфоцитами, что приводит к эндотелиальной дисфункции. Тромбоз бывает приблизительно у 25-30% больных, чаще в венах, чем в артериях. Ключевой фактор, опосредующий тромбоз при ББ, – эндотелиальная дисфункция и нейтрофильное сосудистое воспаление [12, 15].

По разным данным, воспаление сосудистой оболочки глаза (увеит) возникает у 30-70% пациентов ББ [9].

Ассоциированные с ББ увеиты ухудшают зрительные функции, в связи с чем ряд исследова-

ний посвящен изучению иммунных механизмов, лежащих в основе возникновения и рецидивирования интраокулярного воспаления [9, 13].

Проведенная разными авторами оценка системного и локального синтеза цитокинов, как основы иммунопатогенеза увеитов при ББ, весьма противоречива.

**Цель исследования** – изучить особенности системной продукции цитокинов и хемокинов у пациентов с ББ с активными увеитами, увеитами в ремиссии и без поражения глаз.

### Материалы и методы

Обследовано 116 пациентов с ББ. Возраст пациентов варьировал от 19 до 61 года (средний возраст 36,6 $\pm$ 9,9), мужчин 73, женщин 43. Всех пациентов разделили на 3 группы в зависимости от наличия и активности увеита: 1-я группа – 41 человек с активными увеитами (ББ УА); 2-я группа – 64 человека с увеитами в стадии ремиссии (ББ УР); 3-я группа – 11 человек без увеита (ББ БУ). Контрольная группа (КГ) – 34 условно здо-

ровых человека, сопоставимых по полу и возрасту.

ББ диагностировали в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в соответствии с принятыми в 2014 г. Международными критериями (International Criteria for Behcet's Disease – ICBD) [1].

В сыворотке крови (СК) в мультиплексном анализе определяли уровень цитокинов и хемокинов: IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12p70, IL-13, IL-18, IFN $\gamma$ , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CXCL1/GRO- $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 $\alpha$ , GM-CSF, TNF $\alpha$ . Постановку осуществляли на анализаторе MAGPIX (Luminex Corp.,

США) с диагностическими наборами Procarta Plex™ “Human Th1/Th2&Chemokine Panel 20 plex” (Bioscience, Австрия) [4]. TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 исследовали в иммуноферментном анализе с тест-системами ЗАО «Вектор-Бест», Кольцово, РФ.

Статистический анализ проводили в программе STATISTICA 12.0, точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

В малочисленной группе 3 (ББ БУ) IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12p70 обнаружены только в 1 из проб, что ограничивало возможность проведения статистического анализа (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ББ С АКТИВНЫМ УВЕИТОМ, РЕМИССИЕЙ УВЕИТА И БЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ (M $\pm$ m, пг/мл) ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ**

TABLE 1. SERUM LEVELS OF CYTOKINES IN BD PATIENTS WITH ACTIVE UVEITIS, UVEITIS IN REMISSION AND WITHOUT UVEITIS (M $\pm$ m, pg/ml) COMPARED TO CONTROL

Цитокины Cytokines	Болезнь Бехчета / Behcet's disease (n = 116)						4. Контроль 4. Control (n = 34)
	1. Увеит активный 1. Active uveitis (n = 41)	p	2. Увеит в ремиссии 2. Uveitis in remission (n = 64)	p	3. Без увеита 3. Without uveitis (n = 11)	p	
IFN $\gamma$	23 (56%)*	$p_4^{***} = 0,002$	42 (66%)	$p_4 = 0,030$	5 (46%)	$p_4 < 0,05$	30 (88%)
	4,8 $\pm$ 0,5**	$p_3^{****} = 0,050$	6,1 $\pm$ 0,73	$p_3 = 0,003$	3,6 $\pm$ 0,3	$p_1 = 0,050$ $p_2 = 0,003$	4 $\pm$ 1,1
IL-1 $\beta$	6 (14,6%)		15 (23,4%)		1 (9,1%)		6 (17,6%)
	4,2 $\pm$ 2,4		1,2 $\pm$ 0,2	$p_4 = 0,0008$			0,3 $\pm$ 0,1
IL-2	10 (24%)	$p_4 = 0,002$	12 (18,8%)	$p_4 = 0,001$	2 (18,2%)	$p_4 = 0,012$	22 (64,7%)
	15,0 $\pm$ 4,6		8,5 $\pm$ 2,0		16,8 $\pm$ 4,2		14,0 $\pm$ 2,2
IL-4	8 (19,5%)		22 (34%)	$p_4 = 0,012$	1 (9,1%)		3 (8,8%)
	12,4 $\pm$ 3,6		7,8 $\pm$ 1,1		5,7		9,4 $\pm$ 1,7
IL-5	1 (2,4%)		0		1 (9,1%)		1 (2,6%)
	14,7				11,8		10
IL-6	8 (19,5%)	$p_4 = 0,028$	21 (32,8%)	$p_4 = 0,002$	1 (9,1%)		1 (2,8%)
	13,6 $\pm$ 3,3		7,6 $\pm$ 1,7		12,5		0,1
IL-8	9 (21,9%)	$p_4 = 0,011$	13 (20%)	$p_4 = 0,013$	1 (9,1%)		0
	83 $\pm$ 77,2		21,2 $\pm$ 9,4		2,4		
IL-12p70	17 (41,5%)		32 (50%)		1 (9,1%)	$p_4 = 0,018$	19 (55,9%)
	3,50 $\pm$ 0,15	$p_4 = 0,0000$	4,2 $\pm$ 0,9	$p_4 = 0,003$	2,8		1,3 $\pm$ 0,2
IL-13	15 (36,6%)		25 (39%)		3 (27%)		16 (47%)
	2,4 $\pm$ 0,7		1,9 $\pm$ 0,9		2,1 $\pm$ 1,1		1,8 $\pm$ 0,3
IL-18	28 (68%)		44 (68,8%)		9 (81,8%)		22 (64,7%)
	9,4 $\pm$ 1,9	$p_4 = 0,03$	14,9 $\pm$ 2,6	$p_4 = 0,0005$ $p_3 = 0,01$	6,5 $\pm$ 1,8		4 $\pm$ 1,5

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Цитокины Cytokines	Болезнь Бехчета / Behcet's disease (n = 116)						4. Контроль 4. Control (n = 34)
	1. Увеит активный 1. Active uveitis (n = 41)	p	2. Увеит в ремиссии 2. Uveitis in remission (n = 64)	p	3. Без увеита 3. Without uveitis (n = 11)	p	
TNF $\alpha$	13 (31,7%)	p <sub>4</sub> = 0,001	24 (37,5%)	p <sub>4</sub> = 0,001	3 (27,3%)	p <sub>4</sub> = 0,005	27 (79,4%)
	2,8 $\pm$ 0,5		2,9 $\pm$ 0,5		7 $\pm$ 6,2		3 $\pm$ 0,8
MCP-1	41 (100%)		64 (100%)		11 (100%)		34 (100%)
	77,0 $\pm$ 8,2	p <sub>4</sub> = 0,0001 p <sub>3</sub> = 0,001	96,4 $\pm$ 14,4	p <sub>4</sub> = 0,0002 p <sub>3</sub> = 0,002	35,5 $\pm$ 5,9	p <sub>4</sub> = 0,00000	144 $\pm$ 14,5
Eotaxin	41 (100%)		64 (100%)		11 (100%)		34 (100%)
	60,6 $\pm$ 6,8	p <sub>4</sub> = 0,000004	67,6 $\pm$ 4,9	p <sub>4</sub> = 0,000001 p <sub>3</sub> = 0,003	42,6 $\pm$ 6,4	p <sub>4</sub> = 0,000001	168,3 $\pm$ 20,6
GRO- $\alpha$	25 (61%)	p <sub>4</sub> = 0,001	32 (50%)	p <sub>4</sub> = 0,001	5 (45,5%)	p <sub>4</sub> = 0,047	4 (11,8%)
	29,2 $\pm$ 12,7		21,6 $\pm$ 6,5	p <sub>3</sub> = 0,038	7,4 $\pm$ 1,1		16,6 $\pm$ 8,0
IP-10	41 (100%)		64 (100%)		11 (100%)		34 (100%)
	51,8 $\pm$ 18,8	p <sub>3</sub> = 0,042	38,6 $\pm$ 6,7	p <sub>3</sub> = 0,0003	12,5 $\pm$ 1,2	p <sub>4</sub> = 0,01	24,0 $\pm$ 4,2
MIP-1 $\alpha$	29 (70,7%)	p <sub>4</sub> = 0,008	40 (62,5%)	p <sub>4</sub> = 0,001	4 (36,4%)	p <sub>4</sub> = 0,001	33 (97%)
	12,1 $\pm$ 2,1	p <sub>4</sub> = 0,039 p <sub>3</sub> = 0,0001	12,2 $\pm$ 2,0	p <sub>4</sub> = 0,036 p <sub>3</sub> = 0,001	2,2 $\pm$ 0,7	p <sub>4</sub> < 0,05	20,0 $\pm$ 3,1
MIP-1 $\beta$	40 (97,6%)		62 (96,9%)		11 (100%)		33 (97%)
	85,6 $\pm$ 12,6	p <sub>4</sub> = 0,0000 p <sub>3</sub> = 0,0000	96 $\pm$ 11,3	p <sub>4</sub> = 0,0000 p <sub>3</sub> = 0,0000	42,1 $\pm$ 8,5	p <sub>4</sub> = 0,0000	206 $\pm$ 15
RANTES	41 (100%)		64 (100%)		11 (100%)		34 (100%)
	61,3 $\pm$ 5,2	p <sub>4</sub> = 0,0036	73 $\pm$ 5,2	p <sub>4</sub> = 0,026 p <sub>3</sub> = 0,002	45,4 $\pm$ 7,0	p <sub>4</sub> = 0,0004	108,2 $\pm$ 14,7
SDF-1 $\alpha$	41 (100%)		64 (100%)		11 (100%)		33 (97%)
	428,4 $\pm$ 19,3	p <sub>4</sub> = 0,0016 p <sub>3</sub> = 0,00003	479,9 $\pm$ 26,5	p <sub>4</sub> = 0,0001 p <sub>3</sub> = 0,00000	301,4 $\pm$ 20,0		286 $\pm$ 39
GM-CSF	5 (12,2%)	p <sub>4</sub> = 0,019	6 (9,4%)	p <sub>4</sub> = 0,002	0	p <sub>4</sub> = 0,041	13 (38,2%)
	22,8 $\pm$ 5,3		19,5 $\pm$ 3,3				20 $\pm$ 12
TGF- $\beta$ 1	26 (100%)		48 (100%)		1/1 (100%)		12 (100%)
	34520 $\pm$ 3208	p <sub>4</sub> = 0,0002	26603 $\pm$ 2114	p <sub>4</sub> = 0,009	46541		17481 $\pm$ 2617
TGF- $\beta$ 2	15 (100%)		61 (97%)		5/7 (71%)		22 (100%)
	5177 $\pm$ 807		5175 $\pm$ 502	p <sub>3</sub> = 0,045	2120 $\pm$ 1405		4401 $\pm$ 1002

Примечание. \* – абсолютное число пациентов, у которых в сыворотке выявлен цитокин, в скобках – % выявления; \*\* – среднее содержание цитокина M $\pm$ m, пг/мл; \*\*\* – номер группы, с которой установлены достоверные различия в частоте выявления цитокина; \*\*\*\* – номер группы, с которой установлены достоверные различия в концентрации цитокина.

Note. \*, absolute number of patients detected with cytokine in serum, in brackets – % of detection; \*\*, average level of cytokine M $\pm$ m, pg/ml; \*\*\*, group number with which significant differences in cytokine detection rate were established; \*\*\*\*, group number with which significant differences in cytokine concentration were established.

**ТАБЛИЦА 2. ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ББ С АКТИВНЫМИ УВЕИТАМИ, В РЕМИССИИ И БЕЗ УВЕИТОВ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ**

TABLE 2. SYSTEMIC CYTOKINE PROFILE CHANGES IN BD PATIENTS WITH ACTIVE UVEITIS, UVEITIS IN REMISSION AND WITHOUT UVEITIS COMPARED WITH THE CONTROL GROUP

Обследованные группы Groups examined	Показатели повышены Indicators increased ( $p < 0,05$ )		Показатели снижены Indicators decreased ( $p < 0,05$ )	
	Частота выявления, % Detection rate, %	Уровень ( $M \pm m$ ), пг/мл Level ( $M \pm m$ ), pg/ml	Частота выявления, % Detection rate, %	Уровень ( $M \pm m$ ), пг/мл Level ( $M \pm m$ ), pg/ml
<b>1. ББ, увеит активный</b> 1. BD, active uveitis	IL-6 (19,5%)* IL-8 (21,9%) GRO- $\alpha$ (61%)	IL-6 (13,6 $\pm$ 3,3)** IL-8 (83,0 $\pm$ 77,2) IL-12p70 (3,50 $\pm$ 0,15) IL-18 (9,4 $\pm$ 1,9) SDF-1 $\alpha$ (428,4 $\pm$ 19,3) TGF- $\beta$ 1 (34520 $\pm$ 3208)	IFN $\gamma$ (56%) IL-2 (24%) TNF $\alpha$ (31,7%) MIP-1 $\alpha$ (70,7%) GM-CSF (12,2%)	MCP-1 (77,0 $\pm$ 8,2) Eotaxin (60,6 $\pm$ 6,8) RANTES (61,3 $\pm$ 5,2) MIP-1 $\alpha$ (12,1 $\pm$ 2,1) MIP-1 $\beta$ (85,6 $\pm$ 12,6)
<b>2. ББ, увеит в ремиссии</b> 2. BD, uveitis in remission	IL-4 (34%) IL-6 (32,8%) IL-8 (20%) GRO- $\alpha$ (50%)	IL-6 (7,6 $\pm$ 1,7) IL-8 (21,2 $\pm$ 9,4) IL-12p70 (4,2 $\pm$ 0,9) IL-18 (14,9 $\pm$ 2,6) SDF-1 $\alpha$ (479,0 $\pm$ 26,5) TGF- $\beta$ 1 (26603 $\pm$ 2114) IL-1 $\beta$ (1,2 $\pm$ 0,2)	IFN $\gamma$ (66%) IL-2 (18,8%) TNF $\alpha$ (37,5%) MIP-1 $\alpha$ (62,5%) GM-CSF (9,4%)	MCP-1 (96,4 $\pm$ 14,4) Eotaxin (67,6 $\pm$ 4,9) RANTES (73,0 $\pm$ 5,2) MIP-1 $\alpha$ (12,2 $\pm$ 2,0) MIP-1 $\beta$ (96,0 $\pm$ 11,3)
<b>3. ББ, без увеита</b> 3. BD, without uveitis	GRO- $\alpha$ (45%)		IFN $\gamma$ (46%) IL-2 (18,2%) TNF $\alpha$ (27,3%) MIP-1 $\alpha$ (36,4%) GM-CSF (0) IL-12p70 (9,1%)	MCP-1 (35,5 $\pm$ 5,9) Eotaxin (42,6 $\pm$ 6,4) RANTES (45,4 $\pm$ 7,0) MIP-1 $\alpha$ (2,2 $\pm$ 0,7) MIP-1 $\beta$ (42,1 $\pm$ 8,5) IP-10 (12,5 $\pm$ 1,2)

Примечание.\* – частота выявления в %; \*\* – средняя концентрация в сыворотке крови, пг/мл.

Note. \*, detection rate, %; \*\*, average concentration in blood serum, pg/ml.

Общим для всех пациентов с ББ, независимо от наличия и активности увеита, было существенное по сравнению с КГ увеличение частоты выявления системной продукции хемокина CXCL1/Gro- $\alpha$  (КГ – 11,8%; УА – 61%,  $p = 0,001$ ; УР – 50%,  $p = 0,001$ ; БГП – 45,5%,  $p = 0,047$ ). Концентрация Gro- $\alpha$  в СК была выше при УА (29,2 $\pm$ 12,7), снижалась в период ремиссии внутриглазного воспаления (21,6 $\pm$ 6,5) и достигала наименьших значений у пациентов без вовлечения глаза (7,4 $\pm$ 1,1) (табл. 1, 2).

У пациентов с увеитами, как активными (группа 1), так и в стадии ремиссии (группа 2), по сравнению с КГ (группа 4) достоверно чаще и в более высоких концентрациях выявлялись провоспалительные цитокины IL-6 ( $p = 0,028$ ,  $p = 0,002$  соответственно), IL-8 ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,013$ ); также в СК определялось высокое содержание IL-18 ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,0005$ ), IL-12p70 ( $p = 0,0000$ ,  $p = 0,003$ ), гомеостатического хемокина CXCL12/SDF-1 $\alpha$  с широким спектром действия ( $p = 0,0016$ ,  $0,0001$ ) [3], поливалентного цитокина TGF- $\beta$ 1 ( $p = 0,0002$ ,  $p = 0,009$ ) [2] (табл. 1). Напротив, су-

щественно снижались частота выявления в СК IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , GM-CSF и уровень хемокинов MCP-1, Eotaxin, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  (табл. 1, 2)

Среди пациентов с увеитами в стадии ремиссии (группа 2) по сравнению с КГ почти в 4 раза повышалось также число больных с системным синтезом противовоспалительного цитокина IL-4 ( $p = 0,012$ ) при незначительном изменении его концентрации ( $p > 0,05$ ) и существенно увеличивался уровень провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  ( $p = 0,0008$ ) (табл. 1, 2), что отличало эту группу от пациентов с активными увеитами (группа 1).

У больных с ББ без поражения глаза по сравнению с КГ достоверно повышалась только частота выявления CXCL-1/Gro- $\alpha$  ( $p = 0,047$ ). Увеличения уровня исследованных цитокинов и хемокинов в СК не отмечено (табл. 1, 2). Дополнительно к цитокинам и хемокинам, продукция которых существенно снижалась при ББ с увеитами (1-я и 2-я группа) по сравнению с КГ, у пациентов без увеитов достоверно реже по сравне-

нию с контролем выявлялся провоспалительный цитокин IL-12p70 ( $p = 0,018$ ) и снижался уровень провоспалительного хемокина CXCL-10/IP-10 ( $p = 0,01$ ) (табл. 1, 2).

Однонаправленное изменение частоты выявления определенного цитокина и его уровня в СК наблюдалось редко. Только у больных с увеитами (активными и в ремиссии) одновременно обнаружено повышение числа пациентов и средней концентрации IL-6, CXCL8/IL-8, а также снижение этих показателей для хемокина CCL2/MIP-1 $\alpha$  (табл. 1).

Частота выявления в СК исследованных цитокинов и хемокинов между 1-й (активные увеиты) и 2-й группой (увеиты в ремиссии) достоверно не отличалась (табл. 1). Однако в 3 группе (ББ без увеита) обнаружено существенное снижение средней концентрации IFN $\gamma$ , MCP-1, IP-10, MIP-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 по сравнению с 1-й и 2-й группами с увеитами (табл.3). Уровень IL-18,

Eotaxin, Gro- $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 2 в группе 3 достоверно снижался только по сравнению с группой 2 (увеиты в ремиссии) (табл. 3).

В таблице 3 представлен спектр цитокинов, сывороточные концентрации которых значимо отличаются у пациентов с ББ и офтальмопатологией от группы больных без вовлечения глаза.

## Обсуждение

Таким образом, обнаруживаемые в сыворотке крови цитокины и хемокины и характер их изменений в трех группах пациентов с ББ по сравнению с условно здоровыми лицами (КГ) во многом совпадали, что объясняется общей патогенетической основой системных поражений, но в каждой группе была своя особенность (табл. 3).

В сравнении с условно здоровыми лицами (КГ):

– у всех больных с ББ независимо от наличия и активности увеита достоверно выше ча-

**ТАБЛИЦА 3. ЗНАЧИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СК ПАЦИЕНТОВ С ББ И УВЕИТОМ ПО ОТНОШЕНИЮ К ГРУППЕ БОЛЬНЫХ С ББ БЕЗ ГЛАЗНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ**

TABLE 3. SIGNIFICANT CHANGES IN SERUM LEVELS OF CYTOKINES IN BD PATIENTS WITH UVEITIS COMPARED TO BD PATIENTS WITHOUT OCULAR MANIFESTATIONS

Цитокины Cytokines	Группы больных с увеитом Uveitic groups of patients	
	1. Увеит активный 1. Active uveitis	2. Увеит в ремиссии 2. Uveitis in remission
IFN $\gamma$	( $p = 0,05$ )* $\uparrow$	$p = 0,003$ $\uparrow$
IL-18		$p = 0,01$ $\uparrow$
MCP-1	$p = 0,001$ $\uparrow$	$p = 0,002$ $\uparrow$
Eotaxin		$p = 0,003$ $\uparrow$
GRO- $\alpha$		$p = 0,038$ $\uparrow$
IP-10	$p = 0,042$ $\uparrow$	$p = 0,0003$ $\uparrow$
MIP-1 $\alpha$	$p = 0,00000$ $\uparrow$	$p = 0,00000$ $\uparrow$
RANTES		$p = 0,002$ $\uparrow$
SDF-1 $\alpha$	$p = 0,00003$ $\uparrow$	$p = 0,000000$ $\uparrow$
TGF- $\beta$ 1	$p = 0,0002$ $\uparrow$	$p = 0,009$ $\uparrow$
TGF- $\beta$ 2		$p = 0,045$ $\uparrow$

Примечание.  $\uparrow$  – повышение по сравнению с 3 группой (без глазных проявлений); \* $p$  – достоверность различия в содержании цитокинов в СК по сравнению с 3 группой (без глазных проявлений).

Note.  $\uparrow$ , increase in comparison with group 3 (without ocular manifestations); \* $p$ , significance of the difference in serum levels of cytokines compared to 3<sup>rd</sup> group (without ocular manifestations).

стота выявления в СК ангиогенного хемокина G $\alpha$ ;

– только у пациентов с увеитами (активным и неактивным) провоспалительные цитокины IL-6, IL-8 выявлялись в СК достоверно чаще и в существенно более высоких концентрациях;

– только у больных с увеитами в ремиссии в СК достоверно чаще выявлялся противовоспалительный цитокин IL-4 и существенно повышался уровень провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ ;

– у пациентов с ББ без увеита отмечено повышение частоты выявления единственного из исследованных факторов – ангиогенного хемокина CXCL1/G $\alpha$ . Дополнительно к обнаруженному в 1 (ББ УА) и 2 (ББ УР) группах снижению уровня хемокинов MCP-1, Eotaxin, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , выявлено также уменьшение концентрации IP-10 и частоты обнаружения IL-12p70.

Межгрупповой анализ показал, что у пациентов с ББ без увеитов достоверно снижался системный уровень ряда цитокинов и хемокинов по сравнению с больными с поражением глаз. В сравнении с группой больных с активным увеитом у пациентов без увеитов в СК существенно уменьшалась концентрация 6 иммуномедиаторов: IFN $\gamma$ , MCP-1, IP-10, MIP-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1; у больных с увеитом в ремиссии дополнительно снижалась концентрация еще 5 факторов: IL-18, Eotaxin, G $\alpha$ , RANTES, TGF- $\beta$ 2 (табл. 3).

Изучена системная продукция 22 цитокинов и хемокинов у 116 пациентов с ББ с активными увеитами, увеитами в ремиссии и без поражения глаз.

Частота выявления и уровень цитокинов и хемокинов в СК, а также характер их изменений по сравнению с условно здоровыми лицами (КГ) в трех группах пациентов с ББ частично совпадали, что, по-видимому, обусловлено фундаментальными иммунопатогенетическими механизмами, приводящими к манифестации разных клинических форм болезни Бехчета. Однако в каждой из трех групп в сравнении с условно здоровыми лицами (КГ) выявлены отличительные особенности.

Общим для всех пациентов с ББ независимо от наличия или отсутствия увеита и его активности была усиленная по сравнению с контрольной группой продукция проангиогенного хемокина CXCL1/G $\alpha$ , что укладывается в современное представление о ББ как о системном хроническом васкулите. GRO- $\alpha$  относится к подгруппе ELR(+) СХС-хемокинов с сильно выраженным провоспалительным и ангиогенным действием [6, 8, 10]. Показана его важная роль в патогенезе синовита при ББ, ревматоидного артрита,

других системных заболеваний с поражением суставов, а также при синдроме Шегрена [10].

В отличие от поражений суставов в нашем исследовании достоверно повышалась только частота выявления, но не уровень GRO- $\alpha$  в СК по сравнению с условно здоровыми лицами. Важно, что в группе с ремиссией увеита GRO- $\alpha$  обнаружен у половины пациентов, существенно чаще, чем у больных ББ без увеита, что, по нашему мнению, может отражать сохраняющуюся слабую активность внутриглазного воспаления после наступления клинической ремиссии увеита (табл. 2).

У пациентов с ББ и увеитами независимо от их активности в отличие от больных без поражения глаза достоверно усиливалась системная продукция и других провоспалительных и ангиогенных факторов: повышалась частота выявления и концентрация в СК IL-6, IL-8, а также концентрация IL-18, CXCL12/SDF- $\alpha$  [9]. IL-8-хемокин, основной хемоаттрактант для нейтрофилов, играет важную роль в патогенезе ББ и преобладает в гипопионе при ассоциированных с ББ увеитах [7]. Некоторые авторы отметили корреляцию уровня IL-8 с активностью ББ и поражением сосудов [5].

Мы полагаем, что высокая продукция ряда провоспалительных и ангиогенных иммуномедиаторов у пациентов с ББ и ремиссией увеита может отражать наличие субклинической активности интраокулярного воспаления, возможно, нуждающегося в медикаментозной коррекции. Купированию симптомов активности увеита, по-видимому, способствовала системная продукция противовоспалительного цитокина IL-4, выявленного в СК только у пациентов с клинической ремиссией увеита.

Sadeghi A. и соавт. [14] в сходном с нами по дизайну исследовании определяли системную продукцию VEGF, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-17, IL-15, IL-2, IL-10, IL-8, IL-6, IL-4 в трех группах пациентов с ББ, в зависимости от наличия и активности увеита. Они обнаружили достоверное повышение концентрации только IL-2 у больных с активными увеитами по сравнению двумя другими группами. Среди обследованных нами 116 пациентов с ББ существенных отличий в концентрации IL-2 у пациентов с активным увеитом и увеитом в ремиссии не выявлено, что согласуется с результатами Türkçüoğlu P. и соавт. [16]. Нами также отмечено снижение частоты выявления IL-2 в сыворотке пациентов как с увеитами, так и без по сравнению с КГ.

На противоречивость литературных данных, отражающих частоту выявления и концентрацию разных иммуномедиаторов у пациентов с ББ, указывает большинство исследователей. Подобные расхождения связаны со многими фак-

торами, в первую очередь с генетическими особенностями больных, их клиническим статусом в момент обследования и особенностями проводимой терапии. Определенное влияние оказывает подход к оценке результатов, отсутствие в большинстве случаев анализа цитокинового профиля сыворотки в зависимости от наличия увеита, хотя во все обследованные группы входили больные с внутриглазным воспалением [11].

Помимо MIP-1 $\alpha$  и MCP-1 у всех пациентов с ББ существенно по сравнению с КГ уменьшалась частота выявления в СК IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$ , GM-CSF и системная продукция Eotaxin, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , обладающих провоспалительными и ангиогенными свойствами.

У пациентов с ББ без интраокулярного воспаления обнаружено также уменьшение частоты выявления IL-12p70 и концентрации IP-10.

Таким образом, общей чертой всех пациентов с ББ, независимо от наличия или отсутствия увеита, была достоверно более высокая по сравнению с КГ частота выявления Gro- $\alpha$  – хемокина с выраженными ангиогенными свойствами, снижение частоты выявления IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$ ,

MIP-1 $\alpha$ , GM-CSF и системного уровня MCP-1, Eotaxin, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ .

В группе больных с активным увеитом в СК вместе с Gro- $\alpha$  существенно чаще по сравнению с КГ обнаруживались провоспалительный цитокин IL-6 и провоспалительный хемокин IL-8.

У пациентов с клинической ремиссией увеита эта тенденция сохранялась, однако одновременно в СК появлялся противовоспалительный цитокин IL-4, который, по-видимому, способствовал купированию клинических симптомов воспаления. Остающаяся после наступления клинической ремиссии высокая частота системного синтеза IL-6 и IL-8 могла быть обусловлена слабым воспалительным процессом, сохраняющимся после наступления клинической ремиссии, и нуждается в коррекции терапии.

## Заключение

В целом у пациентов с ББ и увеитами дисбаланс системной продукции хемокинов был более выражен по сравнению с группой больных без вовлечения глаз.

## Список литературы / References

1. Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Давыдова Г.А. Болезнь Бехчета: клинические проявления, современные принципы диагностики и терапии // Научно-практическая ревматология, 2019. Т. 57, № 5. С. 553-563. [Lisitsyna T.A., Alekberova Z.S., Goloeva R.G., Davydova G.A. Behcet's disease: clinical manifestations, current principles of diagnosis and therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2019, Vol. 57, no. 5, pp. 553-563. (In Russ.)].
2. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел А.В., Зуева В.О., Казимова О.Э. Особенности биологии трансформирующего ростового фактора  $\beta$  и иммунопатология // Вестник Российской военно-медицинской академии, 2016. Т. 2, № 54. С. 206-216. [Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel A.V., Zueva V.O., Kazimova O.E. Features of biology of transforming growth factor  $\beta$  and immunopathology. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Vestnik of Russian Military Medical Academy*, 2016, Vol. 2, no. 54, pp. 206-216. (In Russ.)].
3. Прохорова О.В., Олина А.А., Толибова Г.Х., Траль Т.Г. Стромальный клеточный фактор роста: патоморфологический и клинический потенциал // РМЖ. Мать и дитя, 2020. Т. 3, № 3. С.198-204. [Prokhorova O.V., Olina A.A., Tolibova G.Kh., Tral T.G. Stromal cell-derived factor: pathological and clinical potentialities. *RMZh. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health. Mother and Child*, 2020, Vol. 3, no. 3, pp. 198-204. (In Russ.)].
4. Сорожкина Е.С., Балацкая Н.В., Давыдова Г.А., Лисицына Т.А. Скрининг цитокинов в сыворотке крови больных с поражением глаз при болезни Бехчета // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, Специальный выпуск. С. 225. [Sorozhkina E.S., Balatskaya N.V., Davidova G.I., Lisitsyna T.A. Cytokine screen in serum of BD patients with eye lesions. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, Special Iss., p. 225. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-0.
5. Akkurt Z.M., Bozkurt M., Uçmak D., Yüksel H., Uçak H., Sula B., Gürsel Özkurt Z., Yildiz M., Akdeniz D., Arica M. Serum cytokine levels in Behçet's disease. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2015, Vol. 29, no. 4, pp. 317-320.
6. Bechara C., Chai H., Lin P.H., Yao Q., Chen C. Growth related oncogene-alpha (GRO-alpha): roles in atherosclerosis, angiogenesis and other inflammatory conditions. *Med. Sci. Monit.*, 2007, Vol. 13, no. 6, RA87-90.
7. Durmazlar S.P., Ulkar G.B., Eskioglu F., Tatlican S., Mert A., Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int. J. Dermatol.*, 2009, Vol. 48, no. 3, pp. 259-264.
8. Erdem H., Pay S., Serdar M., Simşek I., Dinç A., Muşabak U., Pekel A., Turan M. Different ELR (+) angiogenic CXC chemokine profiles in synovial fluid of patients with Behçet's disease, familial Mediterranean fever, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Reumatol. Int.*, 2005, Vol. 26, no. 2, pp. 162-167.
9. Ksiaa I., Abroug N., Kechida M., Zina S., Jelliti B., Khochtali S., Attia S., Khairallah M. Eye and Behçet's disease. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2019, Vol. 42, no. 4, pp. e133-e146.



10. Lisi S., Sisto M., Lofrumento D.D., d'Amore M., de Lucro R., Ribatti D. A potential role of the GRO- $\alpha$ /CXCR2 system in Sjögren's syndrome: regulatory effects of pro-inflammatory cytokines. *Histochem. Cell Biol.*, 2013, Vol. 139, no. 2, pp. 371-379.
11. Lopalco G., Lucherini O.M., Vitale A., Talarico R., Lopalco A., Galeazzi M., Lapadula G., Cantarini L., Iannone F. Putative role of serum amyloid-A and proinflammatory cytokines as biomarkers for behcet's disease. *Medicine (Baltimore)*, 2015, Vol. 94, no. 42, e1858. doi: 10.1097/MD.0000000000001858.
12. Mendes-Frias A., Santos-Lima B., Furtado D.Z.S., Ruperes F.J., Assunção A., Matias M.J., Gomes V., Gaifem J., Barbas G., Castro A.G., Capela C., Silvestre R. Dysregulation of glycerophospholipid metabolism during Behçet's disease contributes to a pro-inflammatory phenotype of circulating monocytes. *J. Transl. Autoimm.*, 2020, Vol. 3, 10056. doi: 10.1016/j.jtautj.2020.100056.
13. Mesquida M., Molins B., Llorenç V., Sainz de la Maza M., Hernandez M.V., Espinosa G., Adán A. Proinflammatory cytokines and C-reactive protein in uveitis associated with Behçet's disease. *Mediators Inflamm.*, 2014, 396204. doi: org/10.1155/2014/396204.
14. Sadeghi A., Davatchi F., Shahram F., Karimimoghadam A., Alikhani M., Pezeshgi A., Mazloomzadeh S., Sadeghi-Abdollahi B., Asadi-Khiavi M. Serum profiles of cytokines in Behcet's disease. *J. Clin. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 5, 49. doi: 10.3390/jcm6050049
15. Tong B., Liu X., Xiao J., Su G. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 665. doi: 10.3389/fimmu.2019.00665.
16. Türkçüoğlu P., Arat Y.O., Kan E., Kan E.K., Chaudhry I.A., Koca S., Çeliker Ü., İlhan N. Association of disease activity with serum and tear IL-2 levels in Behçet disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2016, Vol. 24, no. 3, pp. 313-318.

---

**Авторы:**

**Сорожкина Е.С.** — научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Кричевская Г.И.** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Балацкая Н.В.** — к.б.н., начальник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Куликова И.Г.** — старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Authors:**

**Sorozhkina E.S.**, Research Associate, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Krichevskaya G.I.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Balatskaya N.V.**, PhD (Biology), Head, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Kulikova I.G.**, Senior Research Associate, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Андрюшин А.Е.** — научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Andryushin A.E.**, Research Associate, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Давыдова Г.А.** — к.м.н., научный сотрудник отдела патологии сетчатки, врач-офтальмолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Davidova G.A.**, PhD (Medicine), Leading Research Associate, Clinical Ophthalmologist, Department of Retinal and Optic Nerve Disorders, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

**Лисицына Т.А.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия

**Lisitsyna T.A.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Vascular Rheumatology, V. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 16.04.2021  
Отправлена на доработку 26.04.2021  
Принята к печати 18.05.2021

---

Received 16.04.2021  
Revision received 26.04.2021  
Accepted 18.05.2021