

ЛИГАНДЫ ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR3 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 «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Саркоидоз – это полисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов, гетерогенное по клиническим проявлениям и исходам. Клетки иммунной системы, в частности Т-хелперы (Th), по хемокиновым градиентам привлекаются в легочную ткань и/или другие органы и играют важную роль в формировании гранулем. Из периферической крови в ткани Th мигрируют благодаря наличию на их поверхности хемокинового рецептора CXCR3, взаимодействующего с такими лигандами, как CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC. Целью исследования явилось определение уровней хемокинов CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC в периферической крови больных саркоидозом в зависимости от особенностей клинического течения заболевания до назначения иммуносупрессивной терапии. Были исследованы образцы плазмы крови больных саркоидозом (n = 52). У 37% (19/52) отмечалось острое, а у 63% (33/52) – хроническое течение заболевания. Контролем служили образцы периферической крови, полученные от 22 практически здоровых добровольцев. Концентрации хемокинов (пг/мл) определялись методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex), тест-системы Milliplex MAP (Millipore, США). У обследованных больных обнаружено достоверно повышенное содержание хемокинов относительно здоровых лиц: CXCL9 – 4013,00 пг/мл против 1142,00 пг/мл, p < 0,001; CXCL10 – 565,90 пг/мл против 196,60 пг/мл, p < 0,001; CXCL11 – 230,20 пг/мл против 121,10 пг/мл, p = 0,018. Концентрации CXCL9 и CXCL10 достоверно повышены как в образцах крови больных острым, так и хроническим саркоидозом относительно условно здоровых добровольцев, при p < 0,001. Уровень хемокина CXCL11 был достоверно повышен только у больных с хроническим саркоидозом, по сравнению с группой здоровых: 251,50 пг/мл и 121,10 пг/мл, при p = 0,044, причем уровень этого хемокина коррелировал с активностью ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (r = 0,374; p = 0,042). Как известно, уровень АПФ при саркоидозе служит клинико-лабораторным показателем активности заболевания. При остром течении саркоидоза уровень хемокина CXCL11 не был достоверно выше, чем у здоровых лиц, в то же время концентрация хемокина

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 «Лиганды
хемокинового рецептора CXCR3 при саркоидозе» //
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 1. С. 73–86.
doi: 10.15789/1563-0625-CCR-2181

© Лазарева Н.М. и соавт., 2021

For citation:

N.M. Lazareva, O.P. Baranova, I.V. Kudryavtsev,
N.A. Arsentieva, N.E. Lyubimova, T.P. Ses', M.M. Ilkovich,
Areg A. Totolian "CXCR3 chemokine receptor ligands in
sarcoidosis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 1, pp. 73–86.
doi: 10.15789/1563-0625-CCR-2181

DOI: 10.15789/1563-0625-CCR-2181

CXCL9 была достоверно повышенной и коррелировала с активностью АПФ ($r = 0,762$; $p = 0,037$). Установлено, что по мере появления признаков фиброзирования легочной ткани уровень хемокина CXCL9 снижается: у больных с признаками фиброзирования показатель составил 1839,88 пг/мл против 4375,52 пг/мл – у больных без признаков фиброза, $p = 0,035$. При системных проявлениях саркоидоза определялся достоверно более высокий уровень CXCL9: у больных с системными проявлениями – 6036,84 пг/мл против 1927,44 пг/мл у больных без признаков системности, $p = 0,018$. Анализ клинико-лабораторной значимости уровней хемокинов в плазме крови обследованных больных саркоидозом выявил параметры их чувствительности и специфичности. У больных с острым течением саркоидоза они составили: для CXCL9 – 84% и 95%, CXCL10 – 84% и 95%, CXCL11 – 74% и 59%; при хроническом: CXCL9 – 82% и 72%, CXCL10 – 91% и 77%, CXCL11 – 79% и 55% соответственно. Таким образом, определение хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 при саркоидозе вносит вклад в понимание их роли в развитии заболевания – привлечении Т-хелперов из периферической крови в легочную ткань и формировании гранулем. Клинико-иммунологические сопоставления уровня CXCL9 в периферической крови больных и особенностей течения саркоидоза указывают на роль этого диагностического параметра для оценки активности, признаков фиброзирования легочной ткани и системности заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз, хемокины, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCR3 лиганды, плазма крови

CXCR3 CHEMOKINE RECEPTOR LIGANDS IN SARCOIDOSIS

Lazareva N.M.^a, Baranova O.P.^a, Kudryavtsev I.V.^{a, b}, Arsentieva N.A.^c,
Lyubimova 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 Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Sarcoidosis is a polysystemic inflammatory disease of unknown etiology, morphologically related to the group of granulomatosis, with heterogeneous clinical manifestations and outcomes. Immune cells, in particular T helper cells, are attracted to lung tissue and/or other organs by chemokine gradients and play an important role in the granuloma formation. T helper cells migrate from peripheral blood to the tissues due to expression of CXCR3 chemokine receptor on their surface. It interacts, e.g., with CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, and CXCL11/I-TAC. Our study was aimed for determining the levels of CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC chemokines in peripheral blood of the patients with sarcoidosis, depending on the features of their clinical course before administration of immunosuppressive therapy. We studied peripheral blood plasma samples of the patients with sarcoidosis ($n = 52$). In 37% (19/52), they exhibited acute clinical manifestations, and 63% (33/52) had chronic sarcoidosis. The control group included peripheral blood samples from healthy volunteers ($n = 22$). The chemokine concentrations (pg/ml) were determined by multiplex analysis using xMAP technology (Luminex), and Milliplex MAP test system (Millipore, USA). In the patients with sarcoidosis, significantly higher levels of chemokines were shown relative to healthy volunteers: CXCL9, 4013.00 pg/ml vs 1142.00 pg/ml ($p < 0.001$); CXCL10, 565.90 pg/ml vs 196.60 pg/ml ($p < 0.001$); CXCL11, 230.20 pg/ml vs 121.10 pg/ml ($p = 0.018$). Plasma concentrations of CXCL9 and CXCL10 were significantly increased both in blood samples from patients with acute and chronic sarcoidosis compared to healthy volunteers, $p < 0.001$. The level of CXCL11 chemokine was significantly increased only in the patients with chronic sarcoidosis, compared to the healthy volunteers: respectively, 251.50 pg/ml and 121.10 pg/ml ($p = 0.044$). The levels of this chemokine correlated with the activity of angiotensin-converting enzyme (ACE), with $r = 0.374$; $p = 0.042$. The ACE level in sarcoidosis is considered a clinical and laboratory index of the disease activity. In acute sarcoidosis, the level of CXCL11 chemokine was not significantly higher than in healthy individuals, whereas the CXCL9 chemokine content was significantly increased and correlated with ACE activity ($r = 0.762$; $p = 0.037$). The level of CXCL9 chemokine was significantly decreased in patients with signs of fibrosis as compared with fibrosis-free patients (1839.88 pg/ml vs 4375.52 pg/ml, $p = 0.035$). Significantly higher levels of CXCL9 were detected in cases of systemic sarcoidosis, i.e. 6036.84 pg/ml, as compared with 1927.44 pg/ml in the patients

without these signs ($p = 0.018$). Evaluation of clinical and laboratory diagnostic characteristics for plasma chemokine levels in sarcoidosis patients allowed to assess their sensitivity and specificity. The respective values were as follows: in acute sarcoidosis: for CXCL9, 84% and 95%; for CXCL10, 84% and 95%; for CXCL11, 74% and 59%. In chronic sarcoidosis, the respective values for CXCL9 were 82% and 72%; for CXCL10, 91% and 77%; for CXCL11, 79% and 55%, respectively. Thus, the determination of plasma CXCL9, CXCL10, and CXCL11 chemokines in sarcoidosis allows of understanding their role in development of the disease, e.g., recruitment of T helper cells from peripheral blood to the lung tissue, and granuloma formation. Clinical and immunological comparisons of CXCL9 levels in the peripheral blood of patients and characteristics of the clinical course of sarcoidosis indicate to the role of this diagnostic parameter for assessing the disease activity, signs of lung fibrosis, and systemic manifestations in this disease.

Keywords: sarcoidosis, chemokines, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCR3 ligands, peripheral blood, plasma

Введение

Саркоидоз – это полисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, относящееся по своим морфологическим особенностям к группе гранулематозов, гетерогенное по клиническим проявлениям и исходам. Характерной особенностью саркоидоза является формирование эпителиоидно-клеточных гранул без признаков некроза, преимущественно в легочной ткани, внутригрудных лимфатических узлах, реже в других органах [3, 15, 23]. Важную роль в иммунопатогенезе саркоидоза, как и других гранулематозных заболеваний, играют CD4⁺Т-лимфоциты, продуцирующие интерферон-гамма (IFN γ) [12, 31, 37].

Миграция CD4⁺Т-лимфоцитов из периферической крови в поврежденные ткани при саркоидозе возможна благодаря наличию на поверхности клеток хемокинового рецептора CXCR3 [12, 16, 43, 49]. Экспрессировать CXCR3 способны также «пластичные» Т-хелперы 17-го типа (Th17), цитотоксические CD8⁺Т-лимфоциты, ряд субпопуляций Т-регуляторных клеток, В-лимфоциты, натуральные киллеры, дендритные клетки, а также клетки эпителия и эндотелия [4, 20, 28, 32, 41, 42]. В ряде наших публикаций представлены данные об особенностях субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и профиля цитокинов у больных саркоидозом, в том числе в сопоставлении с клиническими особенностями течения заболевания [2, 5, 6, 7]. Хемокиновый рецептор CXCR3 взаимодействует с несколькими лигандами (хемокинами), к числу которых относятся CXCL9 или MIG (от англ. monokine induced by gamma-interferon), CXCL10 или IP-10 (от англ. interferon-induced protein of 10kDa), а также CXCL11 или I-TAC (от англ. interferon inducible T cell alpha chemoattractant).

Все перечисленные хемокины, связывающие CXCR3, обладают целым рядом особенностей функционирования:

– CXCL9 и CXCL10 обладают различным сродством связывания с CXCR3 и способностью

к передаче сигнала через данный рецептор [12, 16, 17];

– CXCL11 обладает дополнительной способностью к взаимодействию с CXCR7, экспрессирующемуся на клетках иммунной системы [48];

– основным активатором экспрессии CXCL9 является интерферон-гамма. Под влиянием IFN γ лиганды к CXCR3 продуцируют макрофаги, клетки интерстиция, эпителия и эндотелия, а также фибробласты [11, 12, 48];

– синтез CXCL10, наряду с IFN γ , также способен вызывать интерферон-альфа (IFN α), фактор некроза опухолей-альфа (TNF α) и липополисахариды [12, 22, 30, 35, 38, 39, 49].

Взаимодействие CXCR3 с лигандами играет важную роль при инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, а также при ряде патологических состояний, связанных с нарушением регуляции ангиогенеза [1, 9, 10, 11, 12, 19, 41, 45].

Целый ряд исследований посвящен изучению лигандов для CXCR3 при саркоидозе [11, 12, 21, 33, 36, 45, 46]. Это определяется тем, что, с одной стороны, именно клетки, экспрессирующие CXCR3, участвуют в формировании гранул при саркоидозе, а с другой стороны, основным индуктором синтеза всех изученных лигандов CXCR3 является IFN γ , играющий важную патогенетическую роль в развитии иммунных ответов при заболевании.

Показано, что при саркоидозе CXCL9-, CXCL10-, CXCL11-хемокины, взаимодействующие с CXCR3-рецепторами клеток крови, обеспечивают хоуминг CD4⁺Т-лимфоцитов и моноцитов в очаг поражения для дальнейшего формирования гранул [22, 25, 33, 34, 47]. Эти хемокины также участвуют в процессах ангиогенеза и пролиферации клеток при саркоидозе [8, 44].

В литературе представлены данные о возможном использовании определения уровней CXCL9, CXCL10, CXCL11 в периферической крови больных саркоидозом для проведения клинико-лабораторных исследований. Ряд авторов

указывают на роль CXCL10 хемокина в механизмах формирования гранулем как при остром, так и при хроническом саркоидозе [12, 42]. В других работах описывается значимость определения концентраций CXCL10 в крови в качестве дополнительного диагностического показателя тяжести заболевания и показателя прогрессирующего течения заболевания [40, 45]. Arger и соавт. указывают, что повышение уровня CXCL11 в периферической крови и в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) у больных саркоидозом коррелирует со снижением показателей функции внешнего дыхания, легочных объемов и, соответственно, с ухудшением течения заболевания [11, 12].

Вместе с тем роль отдельных хемокинов в патогенезе саркоидоза и возможность применения данных показателей для клинической лабораторной диагностики с целью оценки течения заболевания и его прогноза остаются противоречивыми. В этой связи целью нашей работы явилось определение уровней хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL11 у больных саркоидозом в сопоставлении с особенностями клинического течения заболевания.

Материалы и методы

Объектом исследования служила венозная кровь, полученная путем пункции периферической вены и собранная в вакуумные пробирки с содержанием K_3EDTA .

Основную группу составили 52 больных саркоидозом в возрасте 20-67 лет, не получавших иммуносупрессивную терапию, в том числе системные кортикостероиды, и плазмаферез. В зависимости от клинического течения заболевания были выделены две основные группы. В первую группу вошли 19 пациентов с острым дебютом («синдром Лёфгрена»), во вторую — 33 пациента с хроническим дебютом заболевания («не синдром Лёфгрена»). 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 добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными саркоидозом.

Все исследования были проведены с информированного согласия пациентов и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участи-

ем человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Анализ исследуемых хемокинов проводили в сопоставлении с рядом клинических, инструментальных и лабораторных показателей. При обследовании больных учитывались появление жалоб, симптомов, наличие или отсутствие системных (экстрапульмональных) проявлений, повышение расчетного систолического давления в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.) по данным эходоплеркардиографии (ЭходоплерКГ), увеличение лимфоузлов, нарастание изменений в легочной ткани и распространенности очагов поражений, появление и прогрессирование признаков фиброза и другие проявления неблагоприятного течения саркоидоза по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК). Учитывали динамику изменения показателей функции внешнего дыхания, с определением легочных объемов, в том числе оценивали снижение диффузионной способности легких (DLCO, %) по данным комплексного функционального исследования внешнего дыхания (КФИВД).

В качестве лабораторного показателя оценки активности заболевания использовали активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови (ACE Unit (= 1 IU/ml)). Положительным считался результат активности АПФ больше 70 ACE Unit, референтные значения для лиц старше 18 лет составляли 20-70 ACE Unit.

В плазме крови измеряли концентрации CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10 и CXCL11/I-TAC хемокинов (пг/мл) методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex). Использовались коммерческие тест-системы Milliplex MAP (Millipore, США) с применением магнитных микросфер Milliplex Mag (США), согласно инструкциям 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

Всего было обследовано 52 больных саркоидозом, из них острый дебют заболевания отмечался у 37% (19/52), хронический – у 63% (33/52). Распределение обследованных пациентов по стадиям заболевания на основании данных рентгенологического обследования в момент первого визита к врачу и постановки диагноза до назначения терапии представлено в таблице 1.

Таким образом, среди всех обследованных больных как с острым (n = 13/19), так и с хроническим дебютом заболевания (n = 22/33), подавляющее большинство составляли больные со II стадией саркоидоза.

В образцах периферической крови во всей группе больных саркоидозом относительно условно здоровых добровольцев было достоверно повышено содержание трех хемокинов:

– концентрация CXCL9 в образцах плазмы крови больных составила 4013,00 (1859,00-7688,00) пг/мл относительно условно здоровых лиц – 1142,00 (584,70-1616,00) пг/мл при $p < 0,001$;

– CXCL10 хемокина – 565,90 (362,30-771,70) пг/мл против 196,60 (119,30-249,40) пг/мл у здоровых, при $p < 0,001$;

– CXCL11 – 230,20 (149,20-469,10) пг/мл против 121,10 (76,23-259,50) пг/мл, при $p = 0,018$.

Результаты сопоставления концентрации хемокинов в группах больных с острым (группа 1)

и хроническим (группа 2) дебютом заболевания в сравнении с группой контроля представлены в таблице 2 и рисунке 1.

Как видно из таблицы 2, содержание хемокинов CXCL9 и CXCL10 достоверно повышено как в образцах больных с острым, так и хроническим саркоидозом по сравнению с группой практически здоровых лиц.

Уровень хемокина CXCL11 повышен только у больных с хроническим саркоидозом по сравнению с практически здоровыми лицами: 251,50 (149,20-417,10) пг/мл и 121,10 (76,23-259,50) пг/мл, при $p = 0,044$ соответственно.

Достоверных различий по уровню всех трех исследуемых хемокинов между группами 1 и 2 обследуемых больных выявлено не было.

Для оценки информативности определения концентрации данных хемокинов в плазме крови был проведен анализ кривых операционной характеристики (receiver-operating-characteristic curve-ROC) и вычислены площади под характеристической кривой операционной характеристики (ППК). Отдельно сравнивались уровни хемокинов при остром и хроническом дебютах саркоидоза. Основные характеристики ROC-кривых представлены на рисунке 2.

При анализе информативности концентраций исследуемых хемокинов в плазме крови больных саркоидозом были получены следующие значения, представленные в таблице 3. Наиболее значимыми и информативными показателями как

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ НА ОСНОВАНИИ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF PATIENTS GROUPS WITH SARCOIDOSIS BASED ON X-ray EXAMINATION

| Рентгенологическая стадия Radiographic (X-ray) stage | Общее число больных саркоидозом Total number of patients with sarcoidosis (%) | Число больных острым саркоидозом Number of patients with acute sarcoidosis (%) | Число больных хроническим саркоидозом Number of patients with chronic sarcoidosis (%) |
|---|--|---|--|
| Стадия 0 Stage 0 | 0/52 (0%) | 0/19 (0%) | 0/33 (0%) |
| Стадия I Stage I | 10/52 (19,2%) | 6/19 (32%) | 4/33 (12%) |
| Стадия II Stage II | 35/52 (67,3%) | 13/19 (68%) | 22/33 (67%) |
| Стадия III Stage III | 7/52 (13,5%) | 0/19 (0%) | 7/33 (21%) |
| Стадия IV Stage IV | 0/52 (0%) | 0/19 (0%) | 0/33 (0%) |
| Всего Total | 52 | 19 | 33 |

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕМОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ (пг/мл) У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ (n = 19), ХРОНИЧЕСКИМ ДЕБЮТОМ САРКОИДОЗА (n = 33) 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 ACUTE (n = 19), CHRONIC SARCOIDOSIS (n = 33) AND HEALTHY VOLUNTEERS (n = 22), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

| Хемокины Chemokines | Концентрация в плазме крови, пг/мл Peripheral blood plasma level, pg/ml | | | Значимость различий (p) Statistically significant (p) |
|------------------------|--|---|---|--|
| | Группа 1 Острый саркоидоз Group 1 Acute sarcoidosis (n = 19) | Группа 2 Хронический саркоидоз Group 2 Chronic sarcoidosis (n = 33) | Группа 3 Условно здоровые добровольцы Group 3 Healthy volunteers (n = 22) | |
| CXCL9/MIG | 4698,00 (2698,00-8816,00) | 3582,00 (1581,00-6964,00) | 1142,00 (584,70-1616,00) | p ₁₋₂ = 0,334 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 |
| CXCL10/IP-10 | 667,40 (459,20-777,50) | 530,00 (315,3-795,8) | 196,6 (119,30-249,40) | p ₁₋₂ = 0,403 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ < 0,001 |
| CXCL11/I-TAC | 209,90 (166,10-481,50) | 251,50 (149,20-417,10) | 121,10 (76,23-259,50) | p ₁₋₂ = 0,689 p ₁₋₃ = 0,059 p ₂₋₃ = 0,044 |

при остром, так и хроническом саркоидозе являются уровни CXCL9 и CXCL10, по сравнению с хемокином CXCL11.

Для более детального анализа клинико-диагностической значимости определяемых хемокинов, выполнен корреляционный анализ концентраций хемокинов в плазме крови в зависимости от особенностей клинического течения саркоидоза на основании данных инструментального

обследования поражений органов и лабораторного показателя активности заболевания (уровень АПФ).

В общей группе всех обследованных больных саркоидозом (n = 52) установлена положительная взаимосвязь между уровнем хемокина CXCL9 (пг/мл) и уровнем активности АПФ (r = 0,345; p = 0,029).

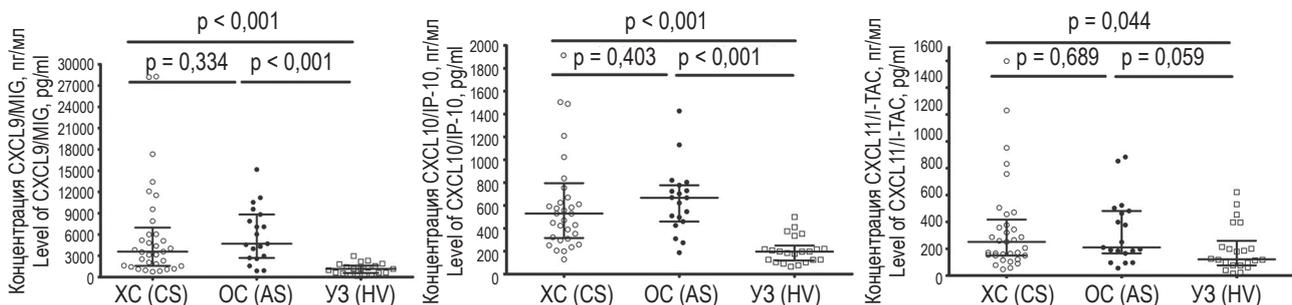


Рисунок 1. Концентрации хемокинов в плазме крови (пг/мл) больных с хроническим (n = 33), острым (n = 19) дебютом саркоидоза и условно здоровых добровольцев (n = 22)

Примечание. ХС – больные хроническим саркоидозом (n = 33); ОС – больные острым саркоидозом (n = 19); УЗ – условно здоровые добровольцы (n = 22). Различия между группами указаны согласно U-критерию Манна-Уитни.

Figure 1. Peripheral blood plasma levels of chemokines (pg/ml) in patients with acute (n = 19), chronic sarcoidosis (n = 33) and healthy volunteers (n = 22)

Note. CS, patients with chronic sarcoidosis (n = 33); AS, patients with acute sarcoidosis (n = 19); H, healthy volunteers (n = 22). Differences between groups are indicated according to the Mann–Whitney U-test.

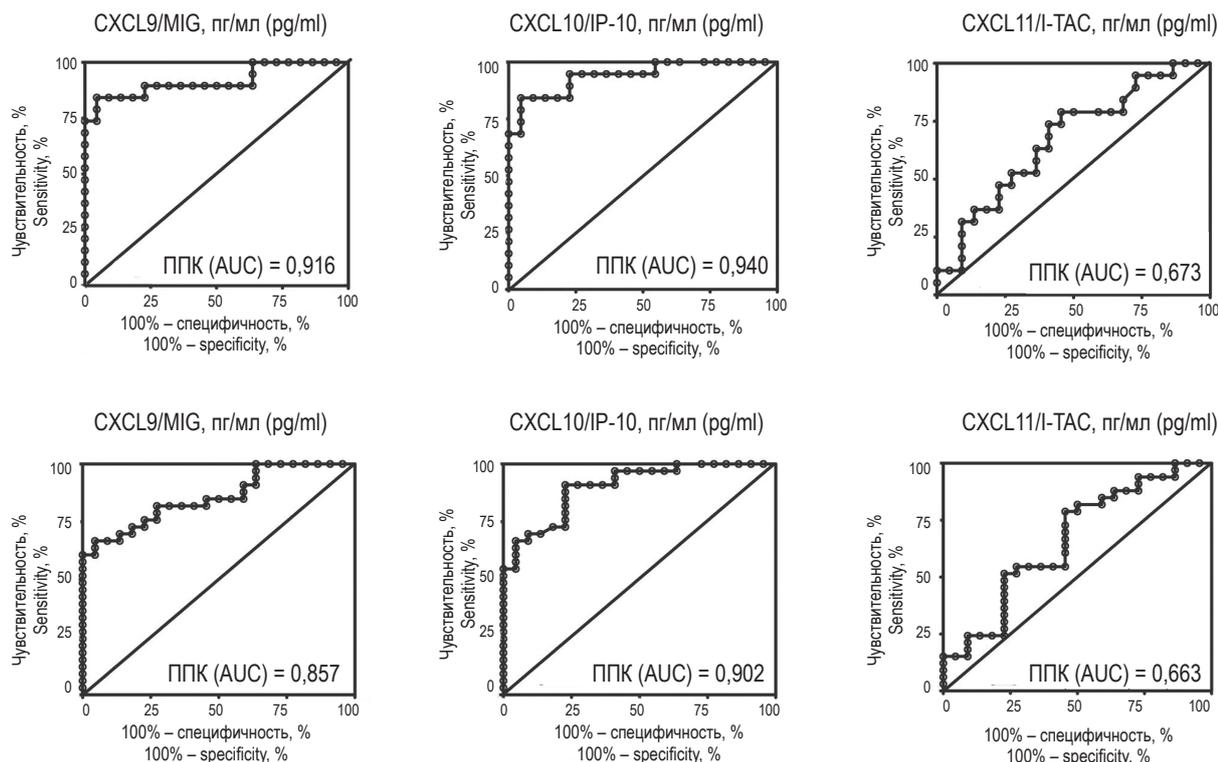


Рисунок 2. ROC-кривые, характеризующие зависимость чувствительности и специфичности концентраций хемокинов в плазме крови больных острым ($n = 19$) и хроническим ($n = 33$) саркоидозом

Примечание. Верхняя строка: ROC-кривые, характеризующие зависимость чувствительности и специфичности уровней хемокинов в плазме крови больных острым саркоидозом ($n = 19$). Нижняя строка: ROC-кривые, характеризующие зависимость чувствительности и специфичности уровней хемокинов в плазме крови больных хроническим саркоидозом ($n = 33$). ППК – вычисленная площадь под характеристической кривой операционной характеристики.

Figure 2. ROC curves characterizing the dependence of sensitivity and specificity of chemokines plasma levels in patients with acute ($n = 19$) and chronic ($n = 33$) sarcoidosis

Note. Upper line: ROC curves characterizing the dependence of sensitivity and specificity of chemokines plasma levels in patients with acute sarcoidosis ($n = 19$). Bottom line: ROC curves characterizing the dependence of sensitivity and specificity of chemokines plasma levels in patients with chronic sarcoidosis ($n = 33$). AUC, area under the operating characteristic curve.

В группе больных с хроническим саркоидозом выявлена положительная корреляция между концентрацией CXCL11 (пг/мл) и уровнем АПФ ($r = 0,374$; $p = 0,042$). У больных с острым дебютом саркоидозом выявлена прямая положительная связь между уровнем АПФ и концентрацией хемокина (пг/мл) CXCL9 ($r = 0,762$; $p = 0,037$). Таким образом, наиболее сильная корреляционная связь между анализируемыми показателями была получена для CXCL9 хемокина при остром течении саркоидоза (при синдроме Лёфгрена).

Метод мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких позволяет с высокой точностью визуализировать изменения в легочной ткани и размеры регионарных лимфатических узлов. В настоящем исследовании мы сравнивали изменения уровней хемокинов в зависимости от наличия или отсутствия тех или

иных признаков изменений на МСКТ: размеров лимфатических узлов; очаговых изменений в легочной ткани; проявлений пневмофиброза. Поскольку иммунорегуляторные процессы при саркоидозе могут приводить к спонтанной ремиссии заболевания, а исследуемые хемокины играют важную роль в привлечении клеток в легочную ткань и в формировании гранулем, были проанализированы уровни хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL11 у больных с хроническим саркоидозом с наличием признаков фиброза и без таковых.

Таким образом, можно косвенно установить диагностически значимые уровни хемокинов, свидетельствующие о развитии необратимых изменений в легочной ткани. Подобное исследование может иметь практическое значение для клинической лабораторной диагностики, поскольку обнаружение признаков пневмофиброза по ре-

ТАБЛИЦА 3. КРИТЕРИИ ИНФОРМАТИВНОСТИ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ХЕМОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ (n = 19) И ХРОНИЧЕСКИМ САРКОИДОЗОМ (n = 33)

TABLE 3. CRITERIA FOR LABORATORY VALUE OF PLASMA CHEMOKINE CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE (n = 19) AND CHRONIC SARCOIDOSIS (n = 33)

| Группа больных Patient group | Острый дебют саркоидоза Acute sarcoidosis (n = 19) | | | Хронический дебют саркоидоза Chronic sarcoidosis (n = 33) | | |
|--|--|-------------------|-------------------|---|-------------------|-------------------|
| | CXCL9/MIG | CXCL10/ IP-10 | CXCL11/ I-TAC | CXCL9/MIG | CXCL10/ IP-10 | CXCL11/ I-TAC |
| Хемокин Chemokine | | | | | | |
| Чувствительность Sensitivity | 84% | 84% | 74% | 82% | 91% | 79% |
| Специфичность Specificity | 95% | 95% | 59% | 72% | 77% | 55% |
| Критерий разделения (пг/мл) Criterion of the separation (pg/ml) | > 2440,00 пг/мл | > 418,10 пг/мл | > 181,40 пг/мл | > 1423,00 пг/мл | > 227,90 пг/мл | > 136,80 пг/мл |
| ППК* AUC* | 0,916 | 0,940 | 0,673 | 0,857 | 0,902 | 0,663 |
| p | p < 0,001 | p < 0,001 | p = 0,058 | p < 0,001 | p < 0,001 | p = 0,043 |

Примечание. * ППК – вычисленная площадь под характеристической кривой операционной характеристики.

Note. * AUC, area under the operating characteristic curve.

ТАБЛИЦА 4. КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕМОКИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ (пг/мл) БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ САРКОИДОЗОМ (n = 22) С ПРИЗНАКАМИ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ (n = 9) И БЕЗ ТАКОВЫХ ПРИЗНАКОВ (n = 13), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 4. PERIPHERAL BLOOD PLASMA LEVELS OF CHEMOKINES (pg/ml) IN PATIENTS WITH CHRONIC SARCOIDOSIS (n = 22) WITH SIGNS OF FIBROSIS OF THE LUNG TISSUE (n = 9) AND WITHOUT SUCH SIGNS (n = 13), Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

| Хемокины Chemokines | Концентрация в плазме крови, пг/мл Peripheral blood plasma level, pg/ml | | Значимость различий (p) Statistically significant (p) |
|------------------------|---|--|--|
| | Группа больных хроническим саркоидозом без признаков пневмофиброза Chronic sarcoidosis patients without signs of fibrosis of the lung tissue (n = 13) | Группа больных хроническим саркоидозом с признаками пневмофиброза Chronic sarcoidosis patients with signs of fibrosis of the lung tissue (n = 9) | |
| CXCL9/MIG | 4375,52 (2306,14-6036,84) | 1839,88 (1156,61-3582,48) | p = 0,035 |
| CXCL10/IP-10 | 429,31 (294,89-556,94) | 625,39 (353,09-1504,89) | p = 0,133 |
| CXCL11/I-TAC | 171,57 (163,72-357,92) | 149,24 (89,10-343,57) | p = 0,229 |

зультатам МСКТ является критически важным для назначения и коррекции дозы стероидной терапии у больных саркоидозом. Нами был выполнен анализ уровней хемокинов в плазме крови больных с хроническим дебютом заболевания

без признаков фиброзирования легочной ткани и с выявленными признаками пневмофиброза (табл. 4).

Поскольку достоверность различий между группами пациентов была установлена только

для CXCL9, для этого хемокина был выполнен анализ показателей клинико-лабораторной информативности у больных с хроническим дебютом саркоидоза с признаками пневмофиброза. По результатам проведенного ROC-анализа для CXCL9 получены следующие показатели: чувствительность – 89%; специфичность – 62%; критерий > 3962,00 пг/мл; ППК = 0,769; $p = 0,035$.

Таким образом, достоверно сниженные концентрации CXCL9 в плазме крови характерны для больных с хроническим саркоидозом при неблагоприятном течении заболевания (процессы фиброзирования легочной ткани).

Для выявления особенностей хемокиновой регуляции при системных проявлениях саркоидоза и оценки возможной диагностической значимости исследуемых хемокинов при генерализации процесса был выполнен анализ результатов клинико-инструментальных исследований.

С этой целью группу больных с хроническим течением саркоидоза разделили на 2 подгруппы: 1 – больные без наличия экстрапульмональных проявлений заболевания, с локализацией процесса только в органах дыхания; 2 – больные с выраженными экстрапульмональными проявлениями саркоидоза (признаки гепато-/спленомегалии по результатам УЗИ органов брюшной полости, наличие суставного синдрома; увеличение размеров лимфатических узлов внелегочной локализации (наддиафрагмальных, перипортальных, забрюшинных, паховых, шейных и иной локализации); поражения глаз (uveит саркоидной этиологии)).

У больных обеих подгрупп были проанализированы уровни всех исследуемых хемокинов в плазме крови. Достоверные различия были получены только для CXCL9. Оказалось, что уровни этого хемокина достоверно выше у больных с системными проявлениями и составляют 6036,84 (3582,48-12082,23) пг/мл против 1927,44 (954,02-2523,81) пг/мл у больных без признаков системности, $p = 0,018$.

Таким образом, согласно результатам проведенного анализа уровней хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 в плазме крови больных саркоидозом, наибольшей диагностической значимостью как при остром, так и хроническом саркоидозе, при появлении признаков пневмофиброза, а также при выраженных системных проявлениях саркоидоза является уровень хемокина CXCL9.

Обсуждение

Изучение хемокинов, в частности CXCL9, CXCL10, CXCL11 является актуальным и способствует более тонкому пониманию механизмов направленной миграции клеток-эффекторов им-

мунного ответа из периферической крови в пораженные органы и ткани.

В ряде работ отечественных и зарубежных авторов показано повышение уровня хемокина CXCL9, наряду с другими лигандами рецептора CXCR3, в сыворотке крови больных при аутоиммунном тиреоидите [9, 10], ревматоидном артрите [29], системной красной волчанке [27], саркоидозе [11, 12, 40, 41, 45], гепатите С [1, 19].

Поскольку при саркоидозе развивается системное гранулематозное воспаление, опосредуемое гиперактивностью клеток иммунной системы и синтезируемых ими цитокинов, в частности $IFN\gamma$ [3, 12, 31], на наш взгляд, определение концентраций $IFN\gamma$ -индуцированных хемокинов – CXCL9, CXCL10, CXCL11 – в плазме крови больных саркоидозом, в зависимости от клинических особенностей заболевания, является актуальным.

Объектом исследования служили образцы плазмы крови больных саркоидозом и практически здоровых лиц. Определение концентрации CXCL9, CXCL10 и CXCL11 хемокинов проводили с помощью современного метода мультиплексного анализа.

Для проведения клинико-иммунологических сопоставлений всех обследованных больных саркоидозом, в зависимости от особенностей клинического течения заболевания, распределили по группам (табл. 1).

На наш взгляд, очень важным для изучения иммунологических показателей является отсутствие иммуносупрессивной терапии у обследованных больных, поскольку диагноз «саркоидоз» им был установлен впервые, лечение кортикостероидными препаратами не проводилось.

У 52 обследованных больных с впервые установленным диагнозом «саркоидоз» обнаружено достоверное повышение уровня всех трех хемокинов: CXCL9, CXCL10 и CXCL11 относительно здоровых лиц (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, достоверное повышение концентраций CXCL9 и CXCL10 хемокинов отмечалось в группах больных как с острым, так и с хроническим течением саркоидоза по сравнению с группой практически здоровых, а уровень CXCL11 был повышен только у больных с хроническим течением саркоидоза.

Повышение уровней CXCL11 в периферической крови и в бронхоальвеолярном лаваже у больных саркоидозом, по данным ряда авторов, коррелирует со снижением показателей функции внешнего дыхания, легочных объемов и свидетельствует о неблагоприятном течении саркоидоза [11]. В нашей работе показано, что при остром дебюте заболевания, сопровождающимся, как известно, более благоприятным прогнозом и достаточно высокой вероятностью развития спон-

танной ремиссии заболевания, концентрация CXCL11 хемокина в плазме крови больных не отличалась от нормальных значений.

В настоящем исследовании показано, что в плазме крови больных саркоидозом достоверно повышены концентрации CXCL9 и CXCL10 хемокинов, что не противоречит данным Su R и соавт. [45]. В работе этих авторов была установлена обратная корреляционная зависимость между уровнями данных хемокинов и изменениями параметров функции внешнего дыхания (форсированная жизненная емкость легких и диффузионная способность легких). Уровень CXCL10 достоверно коррелировал с тяжестью заболевания; отмечалось нарастание концентрации CXCL10 у больных саркоидозом при прогрессировании заболевания по сравнению с больными в состоянии ремиссии [45].

В работах других авторов обсуждается роль CXCL10 в механизмах формирования гранулем в связи со способностью этого хемокина привлекать из периферической крови в легочную ткань различные субпопуляции Т-хелперов (Th1, Th17, регуляторные Т-лимфоциты), а также В-лимфоциты, как при остром, так и при хроническом саркоидозе [14, 42, 43]. Уровень CXCL10 в периферической крови был предложен в качестве диагностического показателя, отражающего тяжесть течения саркоидоза [40].

В нашем исследовании также был получен ряд прямых корреляционных взаимосвязей между уровнями исследуемых хемокинов – CXCL9, CXCL10 и CXCL11 и уровнем АПФ как основного клинико-лабораторного показателя активности саркоидоза. Наиболее высокие показатели коэффициента корреляции между уровнем CXCL9 и активностью АПФ отмечены у больных с острым течением саркоидоза ($r = 0,762$; $p = 0,037$). У больных с хроническим дебютом саркоидоза также установлена достоверная положительная корреляция между уровнем CXCL11 хемокина и активностью АПФ ($r = 0,374$; $p = 0,042$).

Полученные данные подтверждаются рядом исследований. Так, Geueг и соавт. методом мультиплексного анализа провели исследования уровней ряда цитокинов в плазме крови больных саркоидозом и установили повышенное содержание CXCL10 и TNF α при разной степени активности легочного саркоидоза, тяжести течения и ухудшения прогноза заболевания [21]. В сыворотке крови больных с поражением глаз при саркоидозе обнаружены высокие уровни хемокинов CXCL9 и CXCL10, что коррелировало с активностью заболевания и уровнем АПФ [46].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о важной роли хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11, во

многим определяющих активность процесса гранулемообразования при саркоидозе. Измерение их концентраций в плазме крови больных саркоидозом в динамике развития заболевания, наряду с другими клинико-лабораторными показателями, включая уровень АПФ, может способствовать более полной оценке активности заболевания и служить в качестве дополнительного критерия для своевременной коррекции терапии с целью улучшения прогноза.

Острое начало саркоидоза (синдром Лёфгрена), как правило, характеризуется достаточно благоприятным прогнозом. При хроническом течении саркоидоза также возможен благоприятный прогноз, однако при неблагоприятном течении активируются процессы фиброгенеза в пораженных органах [3, 11, 12, 14, 18, 24]. Мы изучали уровни хемокинов CXCL9, CXCL10, CXCL11 в плазме крови больных с хроническим течением заболевания без признаков фиброобразования легочной ткани и с пневмофиброзом. Оказалось, что концентрация хемокина CXCL9 у пациентов без признаков фиброза составила 4375,52 (2306,14-6036,84) пг/мл и была достоверно ($p = 0,035$) выше, чем у пациентов с пневмофиброзом 1839,88 (1156,61-3582,48) пг/мл. В экспериментальных работах на модели саркоидоза показано, что, в зависимости от режимов сенсибилизации животных, возможны разные исходы гранулемообразования: от полного обратного развития гранулематозных поражений до выраженного пневмофиброза, формирующегося вокруг гранулем, а также в перибронхиальных зонах [18, 24]. Основную роль для благоприятного прогноза заболевания, по-видимому, играет генетически обусловленная способность организма к своевременной активации иммунорегуляторных процессов, минимизирующих возможность деструкции и последующего фиброобразования пораженной ткани. Одним из таких механизмов является активация CCR4 – зависимых Т-регуляторных лимфоцитов и цитокиновая регуляция активности бронхолегочного эпителия, врожденных лимфоидных клеток, макрофагов, Т-хелперов в легочной ткани [13].

Хемокин CXCL9, как известно, способствует направленному движению клеток-эффекторов гранулемообразования в легкие из периферической крови [25, 33, 36, 41, 45]. Обнаруженное в настоящей работе пониженное содержание CXCL9 в плазме при активации процессов фиброобразования легочной ткани, вероятно, может свидетельствовать о снижении интенсивности гранулемообразования на этапе включения механизмов ремоделирования пораженной ткани и формирования пневмофиброза.

Помимо участия в регуляции процессов фиброобразования, иммунорегуляторные механизмы также во многом определяют интенсивность диссеминации гранулематозных поражений.

Для выявления особенностей хемокиновой регуляции при системных проявлениях саркоидоза в настоящей работе выполнено сопоставление уровней исследованных хемокинов в плазме крови у больных с хроническим течением саркоидоза без признаков системности и с таковыми.

К признакам, характеризующим системность процесса при саркоидозе, были отнесены: гепато-/спленоmegалии по результатам УЗИ органов брюшной полости, наличие суставного синдрома; увеличение размеров лимфатических узлов внелегочной локализации (наддиафрагмальных, перипортальных, забрюшинных, паховых, шейных и иной локализации); поражения глаз (увеит саркоидной этиологии). Оказалось, что из всех исследуемых хемокинов только концентрация CXCL9 достоверно повышена у больных с системными проявлениями.

По-видимому, хемокин CXCL9 является ключевым в процессах привлечения CXCR3⁺ клеток не только в легочную ткань, но также и в другие органы. Полученные данные согласуются с результатами других авторов, указывающих на корреляционную зависимость между уровнем CXCL9 и системными проявлениями саркоидоза с вовлечением нескольких органов [12].

По результатам данного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Определение уровней CXCL9-, CXCL10- и CXCL11-хемокинов в плазме крови больных с впервые диагностированным саркоидозом, не получавших иммуносупрессивную терапию, вносит вклад в понимание механизмов иммунопатогенеза заболевания, интенсивности процессов гранулемообразования, проявлений системности и инициации процесса фиброобразования легочной ткани.

2. Уровень хемокина CXCL9:
– повышен при остром течении саркоидоза и коррелирует с активностью АПФ у этих больных ($r = 0,762$; $p = 0,037$);
– повышается при появлении признаков системности заболевания (6036,84 пг/мл против 1927,44 пг/мл – у больных без признаков системности, $p = 0,018$);
– снижается при появлении признаков фиброобразования легочной ткани (1839,88 пг/мл против 4375,52 пг/мл – у больных без признаков фиброза, $p = 0,035$).

Возможно, определение уровня хемокина CXCL9 в плазме крови больных саркоидозом, в совокупности с другими клинико-лабораторными показателями, может играть вспомогательную роль в качестве прогностического фактора.

3. По результатам проведенного ROC-анализа, уровни исследуемых хемокинов могут служить в качестве дополнительных показателей клинической лабораторной диагностики, характеризующихся высокой чувствительностью и специфичностью для оценки активности саркоидоза и прогноза заболевания.

Список литературы / References

1. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Жебрун Д.А., Васильева Е.В., Тотолян А.А. Роль хемокинового рецептора CXCR3 и его лигандов при некоторых иммунопатологических состояниях // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 617-632. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Zhebrun D.A., Vasilyeva E.V., Totolian A.A. Role of CXCR3 chemokine receptor and its ligands in certain diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 4, pp. 617-632. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-617-632.
2. 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.)]
3. Илькович М.М. Диффузные паренхиматозные заболевания легких. М.: GEOTAR-Медиа, 2021. 440 с. [Ilkovich M.M. Diffuse parenchymal lung diseases]. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 440 p.
4. 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., Serebryakova M.K., Totolyan 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.
5. 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.)]

6. 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.

7. Лазарева Н.М., Баранова О.П., Кудрявцев И.В., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Сесь Т.П., Илькович М.М., Тотолян Арег А. Особенности цитокинового профиля при саркоидозе // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 5. С. 993-1002. [Lazareva N.M., Baranova O.P., Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Ses' T.P., Ilkovich M.M., Totolian Areg A. Features of cytokine profile in patients with sarcoidosis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, Vol. 22, no. 5, pp. 993-1002. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-FOC-2064.

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. Antonelli A., Ferrari S.M., Frascerra S. et al. Increase of circulating CXCL9 and CXCL11 associated with euthyroid or subclinically hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, Vol. 96, pp. 1859-1863.

10. Antonelli A., Ferrari S.M., Frascerra S. et al. Circulating chemo-kine (CXC motif) ligand (CXCL) 9 is increased in aggressive chronic autoimmune thyroiditis, in association with CXCL10. *Cytokine*, 2011, Vol. 55, pp. 288-293.

11. Arger N.K., Ho M., Woodruff P.G., Koth L.L. Serum CXCL11 correlates with pulmonary outcomes and disease burden in sarcoidosis. *Respir. Med.*, 2019, Vol. 152, pp. 89-96.

12. 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.

13. Bertolini T.B., Piñeros A.R., Prado R.Q., Gembre A.F., Ramalho L.N.Z., Alves-Filho J.C., Bonato V.L.D. CCR4-dependent reduction in the number and suppressor function of CD4⁺Foxp3⁺ cells augments IFN- γ -mediated pulmonary inflammation and aggravates tuberculosis pathogenesis. *Cell Death Dis.*, 2018, Vol. 10, no. 1, 11. doi: 10.1038/s41419-018-1240-3.

14. Broos C.E., van Nimwegen M., Hoogsteden H.C., Hendriks R.W., Kool M., van den Blink B. Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 10, no. 4, 437. doi: 10.3389/fimmu.2013.00437.

15. Chappell A.G., Cheung W.Y., Hutchings H.A. Sarcoidosis: a long-term follow up study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse. Lung. Dis.*, 2000, Vol. 17, no. 2, pp. 167-173.

16. Cole K.E., Strick C.A., Paradis T.J., Ogborne K.T., Loetscher M., Gladue R.P., Lin W., Boyd J.G., Moser B., Wood D.E., Sahagan B.G., Neote K. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *J. Exp. Med.*, 1998, Vol. 187, no. 12, pp. 2009-2021.

17. Colvin R.A., Campanella G.S., Sun J., Luster A.D. Intracellular domains of CXCR3 that mediate CXCL9, CXCL10, and CXCL11 function. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, no. 29, pp. 30219-30227.

18. Cooke G., Govender P., Watson C.J., Armstrong M.E., O'Dwyer D.N., Keane M.P., King R., Tynan A., Dunn M., Donnelly S.C. Sarcoidosis, alveolar β -actin and pulmonary fibrosis. *QJM*, 2013, Vol. 106, no. 10, pp. 897-902.

19. Fallahi P., Ferri C., Ferrari S.M. et al. Cytokines and HCV-related disorders. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, Vol. 2012, 468107. doi: 10.1155/2012/468107.

20. 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.

21. Geyer A.I., Kraus T., Roberts M., Wisnivesky J., Eber C.D., Hiensch R., Moran T.M. Plasma level of interferon γ induced protein 10 is a marker of sarcoidosis disease activity. *Cytokine*, 2013, Vol. 64, no. 1, pp. 152-157.

22. Groom J.R., Luster A.D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol. Cell Biol.*, 2011, Vol. 89, no. 2, pp. 207-215.

23. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M., Baughman R., Cordier J.F., du Bois R., Eklund A., Kitaichi M., Lynch J., Rizzato G., Rose C., Selroos O., Semenzato G., Sharma O.P. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American thoracic society/European respiratory society/world association of sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse. Lung. Dis.*, 1999, Vol. 16, no. 2, pp. 149-173.

24. Jiang D., Huang X., Geng J., Dong R., Li S., Liu Z., Wang C., Dai H. Pulmonary fibrosis in a mouse model of sarcoid granulomatosis induced by booster challenge with *Propionibacterium acnes*. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 23, pp. 33703-33714.

25. Kishi J., Nishioka Y., Kuwahara T., Kakiuchi S., Azuma M., Aono Y., Makino H., Kinoshita K., Kishi M., Batmunkh R., Uehara H., Izumi K., Sone S. Blockade of Th1 chemokine receptors ameliorates pulmonary granulomatosis in mice. *Eur. Respir. J.*, 2011, Vol. 38, no. 2, pp. 415-424.
26. Kriegova E., Fillerova R., Tomankova T., Hutyrova B., Mrazek F., Tichy T., Kolek V., du Bois R.M., Petrek M. T-helper cell type-1 transcription factor T-bet is upregulated in pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, Vol. 38, no. 5, pp. 1136-1144.
27. Lacotte S., Brun S., Muller S. et al. CXCR3, inflammation, and autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009, Vol. 1173, pp. 310-317.
28. Lasagni L., Francalanci M., Annunziato F., Lazzeri E., Giannini S., Cosmi L., Sagrinati C., Mazzinghi B., Orlando C., Maggi E., Marra F., Romagnani S., Serio M., Romagnani P. An alternatively spliced variant of CXCR3 mediates the inhibition of endothelial cell growth induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and acts as functional receptor for platelet factor 4. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 197, pp. 1537-1549.
29. Lee E.Y., Lee Z.H., Song Y.W. The interaction between CXCL10 and cytokines in chronic inflammatory arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2013, Vol. 12, pp. 554-557.
30. Medoff B.D., Wain J.C., Seung E., Jakobek R., Means T.K., Ginns L.C., Farber J.M., Luster A.D. CXCR3 and its ligands in a murine model of obliterative bronchiolitis: regulation and function. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 11, pp. 7087-7095.
31. Mollers M., Aries S.P., Dromann D., Mascher B., Braun J., Dalhoff K. Intracellular cytokine repertoire in different T cell subsets from patients with sarcoidosis. *Thorax*, 2001, Vol. 56, no. 6, pp. 487-493.
32. 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.
33. Nishioka Y., Manabe K., Kishi J. et al. CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, Vol. 149, pp. 317-326.
34. 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.
35. Ohmori Y., Wyner L., Narumi S., Armstrong D., Stoler M., Hamilton T.A. Tumor necrosis factor-alpha induces cell type and tissue-specific expression of chemoattractant cytokines in vivo. *Am. J. Pathol.*, 1993, Vol. 142, no. 3, pp. 861-870.
36. Piotrowski W.J., Mlynarski W., Fendler W. et al. Chemokine receptor CXCR3 ligands in bronchoalveolar lavage fluid: associations with radiological pattern, clinical course, and prognosis in sarcoidosis. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2014, Vol. 124, pp. 395-402.
37. Prasse A., Georges C.G., Biller H., Hamm H., Matthys H., Luttmann W., Virchow J.C. Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, Vol. 122, no. 2, pp. 241-248.
38. Proost P., Verpoest S., Van de Borne K., Schutyser E., Struyf S., Put W., Ronsse I., Grillet B., Opdenakker G., van Damme J. Synergistic induction of CXCL9 and CXCL11 by Toll-like receptor ligands and interferon-gamma in fibroblasts correlates with elevated levels of CXCR3 ligands in septic arthritis synovial fluids. *J. Leukoc. Biol.*, Vol. 75, no. 5, pp. 777-784.
39. Proost P., Vynckier A.K., Mahieu F., Put W., Grillet B., Struyf S., Wuyts A., Opdenakker G., Van Damme J. Microbial Toll-like receptor ligands differentially regulate CXCL10/IP-10 expression in fibroblasts and mononuclear leukocytes in synergy with IFN-gamma and provide a mechanism for enhanced synovial chemokine levels in septic arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, no. 11, pp. 3146-3153.
40. Ragusa F. Sarcoidosis and Th1 chemokines. *Clin. Ter.*, 2015, Vol. 166, no. 1, pp. e72-e76.
41. Ragusa F. Sarcoidosis and the Th1 chemokine MIG. *Clin. Ter.*, 2018, Vol. 169, no. 6, pp. e308-e313.
42. Sakthivel P., Bruder D. Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, Vol. 24, no. 1, pp. 59-65.
43. Smit M.J., Verdijk P., van der Raaij-Helmer E.M. et al. CXCR3-mediated chemotaxis of human T cells is regulated by a Gi- and phospholipase C-dependent pathway and not via activation of MEK/p44/p42 MAPK nor Akt/PI-3 kinase. *Blood*, 2003, Vol. 102, pp. 1959-1965.
44. 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.
45. Su R., Nguyen M.L., Agarwal M.R., et al. Interferon-inducible chemokines reflect severity and progression in sarcoidosis. *Respir. Res.*, 2013, Vol. 14, 121. doi: 10.1186/1465-9921-14-121.
46. Takeuchi M., Oh-I K., Suzuki J. et al. Elevated serum levels of CXCL9/monokine induced by interferon-gamma and CXCL10/interferon-gamma-inducible protein-10 in ocular sarcoidosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006, Vol. 47, pp. 1063-1068.
47. 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. *Dis. Model. Mech.*, 2015, Vol. 8, no. 3, pp. 253-269.

48. van Raemdonck K., van den Steen P.E., Liekens S., van Damme J., Struyf S. CXCR3 ligands in disease and therapy. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2015, Vol. 26, no. 3, pp. 311-327.

49. Xanthou G., Duchesnes C.E., Williams T.J., Pease J.E. CCR3 functional responses are regulated by both CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, no. 8, pp. 2241-2250.

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

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

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

Любимова Н.Е. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский 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, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой 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

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), Head, Laboratory of Immunoregulation, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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

Lyubimova N.E., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 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, Director, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation