

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ФЕРРИТИНА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ВОЛКОВА М.В.¹, КУНДЕР Е.В.¹, ГЕНЕРАЛОВ И.И.², СЕНЬКОВИЧ С.А.², КУНДЕР В.И.³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Лицей Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №5. – С. 77-83.

CLINICAL VALUE OF BLOOD SERUM ENZYMATIC ACTIVITY, PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND FERRITIN IN RHEUMATOID ARTHRITIS

VOLKAVA M.V.¹, KUNDZER E.V.¹, GENERALOV I.I.², SENKOVICH S.A.², KUNDZER V.I.³

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Lyceum of Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(5):77-83.

Резюме.

Использование широкого спектра биомаркеров лежит в основе разработки персонализированного подхода к диагностике и лечению ревматоидного артрита (РА). Целью работы стало исследование уровней ферментативной активности сыворотки крови, провоспалительных цитокинов, ферритина при РА и установление их клинического значения.

В исследование включено 128 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно критериям EULAR/ACR 2010, а также 33 здоровых добровольца. Определены уровни ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина 17А (ИЛ-17А), ферритина.

Ферментативная активность сыворотки крови, уровни ИЛ-6, ИЛ-17А и ферритина у пациентов с РА были значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень ФНО- α у пациентов с РА не превышал контрольных значений. Проведено сопоставление уровней ферментативной активности сыворотки, провоспалительных цитокинов и ферритина с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками РА. В результате обнаружен ряд взаимосвязей, которые указывают на возможности использования изучаемых показателей в качестве биомаркеров при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ДНКазная активность сыворотки, гиалуронидазная активность сыворотки, цитокины, ферритин.

Abstract.

The use of a wide range of biomarkers underlies the development of a personalized approach to the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA). The aim of the work was to study the levels of enzymatic activity of blood serum, proinflammatory cytokines, ferritin in RA and to determine their clinical value.

The study included 128 patients with a reliable diagnosis of RA according to the criteria of EULAR / ACR 2010, as well as 33 healthy volunteers. The levels of DNAse and hyaluronidase activity of blood serum, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin -6 (IL-6), interleukin 17A (IL-17A), ferritin were determined.

Blood serum enzymatic activity, IL-6, IL-17A and ferritin levels in RA patients were significantly higher than those in the control group ($p < 0.05$). TNF- α level in RA patients did not exceed the control values. The levels of serum enzymatic activity, proinflammatory cytokines and ferritin were compared with clinical, laboratory and instrumental characteristics

of RA, as a result, a number of relationships were found that indicate the possibility of using the studied parameters as biomarkers in RA.

Key words: rheumatoid arthritis, DNase serum activity, hyaluronidase serum activity, cytokines, ferritin.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся припухлостью, болезненностью и деструкцией синовиальных суставов, которое приводит к тяжелой нетрудоспособности и преждевременной смертности [1]. РА также характеризуется выработкой аутоантител (антитела к цитруллинированным пептидам, ревматоидный фактор), гиперплазией и воспалением синовиальной оболочки, а также системными проявлениями (легочными, сердечно-сосудистыми, психологическими, скелетными и др.). Хроническое воспаление и костные эрозии являются центральными характеристиками РА [2]. РА встречается примерно у 0,5~1% взрослого населения [3].

Использование широкого спектра биомаркеров лежит в основе разработки персонализированного подхода к диагностике и лечению РА. В качестве молекулярных биомаркеров выступают различные биохимические показатели, такие как уровни нуклеиновых кислот, белков, липидов, углеводов, метаболитов и других биомолекул в крови, синовиальной жидкости и других биологических жидкостях и тканях. Объективное, количественное измерение молекулярных биомаркеров с использованием различных методов служит индикатором нормального или патологического процесса, или индикатором ответа на лечение.

Потенциал исследования ферментативной активности сыворотки крови при РА остается окончательно нераскрытым. Ранее нами было установлено наличие высоких уровней активности при раннем РА [4]. Другими исследователями [5] установлено, что ДНКаза 1, главный фермент, отвечающий за деградацию ДНК, снижена при РА и обратно коррелирует с уровнем СОЭ и нейтрофилов.

На роль молекулярных биомаркеров при РА претендуют различные цитокины. При РА сложная цитокиновая сеть регулирует хроническое воспаление и деструкцию суставов [6, 7]. Хроническое воспаление при РА обусловлено дисбалансом между цитокинами про- и противовоспалительного действия и индукцией аутоиммунитета [8, 9]. ФНО- α , секретируемый

активированными макрофагами и Т-клетками, оказывает провоспалительное действие посредством связывания с одним из его рецепторов, р55 (ФНО-PI) или р75 (ФНО-PII), и играет жизненно важную роль в продукции других цитокинов и индукции хронического воспаления [10]. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) представляет собой плеiotропный цитокин с различными физиологическими эффектами, включая регуляцию воспалительных процессов, метаболизм костной ткани и иммунный ответ. Повышенная экспрессия ИЛ-6 может способствовать системному воспалительному процессу и стимуляции продукции цитокинов [11]. Данные предыдущих исследований свидетельствуют о том, что ФНО- α и ИЛ-6 играют значительную роль в возникновении и развитии РА вследствие их провоспалительных эффектов [12].

Интерлейкин-17 (ИЛ-17) был открыт в недавнее время и является важным медиатором воспаления и повреждения суставов при РА [13].

Ферритин является биохимическим маркером и отражает обмен железа в организме, его уровень повышается при хроническом воспалении. При развитии анемии хронического заболевания показатели ферритина сыворотки крови могут быть нормальными или повышенными из-за удержания железа ретикулоэндотелиальной системой [14].

Целью работы стало исследование уровней ферментативной активности сыворотки крови, провоспалительных цитокинов, ферритина при РА и установление их клинического значения.

Материал и методы

Исследование носит поперечный наблюдательный сплошной характер и основано на сборе сведений и заборе венозной крови во время визита у ревматолога или в период госпитализации в ревматологическое отделение.

В исследование включено 128 пациентов (110 женщин (85,93%), 18 (14,07%) мужчин) с достоверным диагнозом РА согласно критериям EULAR/ACR 2010 [1].

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием пациентов, проводились в

соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница г. Минска». Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие. Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

Контрольной группой послужили 33 здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Для определения ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови использовался метод риванолового сгустка [15, 16].

Уровни антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкциям производителя тест-систем фирмы Euroimmun (Германия).

Уровни ревматоидного фактора (РФ) оценивали методом кинетической нефелометрии на автоматическом анализаторе Beckman Coulter (USA). Наличие антинуклеарных антител (АНА) определяли методом непрямой иммунофлюоресценции (НИФ) согласно инструкциям производи-

теля тест-систем фирмы Euroimmun (Германия), а также с использованием автоматизированной системы учета непрямой иммунофлюоресценции AKLIDES с использованием соответствующих реагентов фирмы Medipan (Германия).

Для определения уровней фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 использовали тест-системы для ИФА «Вектор-Бест», Россия, для определения интерлейкина 17А – тест-системы Invitrogen, Германия в соответствии с инструкциями. Уровни ферритина определяли методом ИФА с использованием тест-систем ХОП «ИБОХ», Беларусь.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Statistica 7.0 (StatSoft, США) и Medcalc 12.5.0.0 (США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения различий между переменными, распределение которых не соответствовало нормальному распределению, использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа использовался метод ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с ревматоидным артритом

Показатель	Все пациенты
Пол, n (%) женщин	110 (85,93)
Возраст, годы*	54,12±13,85
Длительность заболевания, месяцы*	48,00 (95%ДИ: 31,32-75,69)
Рентгенологическая стадия РА, n (%)	
I	16 (12,50%)
II	68 (53,13%)
III	38 (29,69%)
IV	6 (4,68%)
Системные проявления, n (%)	35 (27,34%)
DAS 28*	4,56 (95%ДИ: 4,34-5,06)
SDAI*	19,90 (95%ДИ: 17,80-23,00)
CDAI*	21,95 (95%ДИ: 20,040-25,517)
РФ-позитивные, n (%)	88 (68,75%)
РФ-негативные, n (%)	40 (31,25%)
АЦЦП-позитивные, n (%)	96 (75,00%)
АЦЦП-негативные, n (%)	32 (25,00%)
Предшествующая терапия синтетическими базисными противовоспалительными лекарственными средствами	
Без базисной терапии	16 (12,50)
Метотрексат	85 (66,41%)
Доза метотрексата, мг/нед	15,00 (95%ДИ:12,50-15,00)
Сульфасалазин	12 (9,38%)
Лефлуномид	9 (7,03%)
Комбинированная терапия	6 (4,68%)
Пероральный прием ГК в дозе 4-8 мг/сутки, n (%)	69 (53,91%)

Результаты и обсуждение

Уровни провоспалительных цитокинов, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ферритина представлены в таблице 2. АНА определены у 104 пациентов, положительный уровень АНА обнаружен у 38 (36,53%) пациентов.

Ферментативная активность сыворотки крови у пациентов с РА была значимо выше, чем в контрольной группе. Установленные различия между уровнями ДНКазной активности сыворотки у обследованных пациентов и у здоровых лиц могут свидетельствовать о ее патогенетической роли в развитии и поддержании воспалительного процесса при РА и предполагают возможность рассматривать данный вид активности как компонент общего механизма воспалительного ответа, что согласуется с данными других исследований [17]. Ранее нами установлен факт повышения ДНКазной сывороточной активности уже на ранних стадиях заболевания РА, что также подтверждает участие компонентов сыворотки, обладающих нуклеазными свойствами, в патогенезе данного заболевания [5]. В данном исследовании ДНКазная активность была обратно взаимосвязана с наличием РФ ($r=-0,253$, $p=0,022$) и системных проявлений ($r=-0,216$, $p=0,045$), что может указывать на ее возможную протективную роль. Компенсаторное повышение нуклеазной сывороточной активности может быть обусловлено необходимостью клиренса избыточного количества ДНК, высвобождающегося при цитолизе в рамках иммунного воспаления. Вероятно, ДНКазная активность сыворотки снижает

антигенную нагрузку и выработку аутоантител и уменьшает напряженность воспалительного процесса, что проявляется в меньшей частоте системных проявлений.

Повышение гиалуронидазной активности при РА может быть связано с активным воспалением, которое приводит к деградации суставного хряща с образованием эрозий. Кроме того, при деградации гиалуроново́й кислоты усиливается проницаемость сосудов и скопление жидкости в тканях, что может усиливать выраженность синовита, обусловленного воспалением. В данном исследовании гиалуронидазная активность сыворотки крови коррелировала с наличием у пациентов АЦЦП ($r=0,266$, $p=0,026$). Известно, что наличие АЦЦП ассоциируется с более тяжелым деструктивным артритом [18]. Исходя из этого уровень гиалуронидазной активности сыворотки может быть потенциальным биомаркером суставной деструкции при РА.

Отсутствие значимого повышения уровня ФНО- α при РА не позволяет рассматривать этот показатель в качестве потенциального клинического биомаркера. В то же время изучение уровней ИЛ-6 и ИЛ-17А представляется перспективным с клинической точки зрения. При РА уровни этих цитокинов были значимо выше по сравнению с контрольной группой. Уровень ИЛ-6 был взаимосвязан с уровнем СРБ ($r=0,264$, $p=0,032$), а также рентгенологической стадией заболевания ($r=0,256$, $p=0,031$), что, с одной стороны, подтверждает патогенетическую роль этого цитокина в продукции белков острой фазы воспаления и суставной деструкции, с другой – позволяет рассматривать его как дополнительный показатель

Таблица 2 – Уровни провоспалительных цитокинов, ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, ферритина у обследованных лиц

Параметр	Пациенты с РА	Контрольная группа	Значимость различий
ФНО α , пг/мл	0,00; 0,00-1,34	0,00; 0,00-0,00	$p>0,05$
ИЛ-6, пк/мл	6,63; 2,99-16,52	0,11; 0,00-0,70	$p<0,0001$
ИЛ-17А, пк/мл	0,00; 0,00-4,67	0,00; 0,00-0,00	$p=0,0094$
ДНКазная сывороточная активность	3,00; 2,50-3,00	0,00; 0,00-1,00	$p<0,0001$
Гиалуронидазная сывороточная активность	3,00; 3,00-3,00	0,00; 0,00-1,00	$p<0,0001$
Ферритин	117,81; 71,89-198,97	41,16; 17,38-160,65	$p=0,029$

активности воспалительного процесса.

Уровень ИЛ-17А был взаимосвязан с рентгенологической стадией ($r=0,287$, $p=0,022$), наличием и уровнем РФ ($r=0,362$, $p=0,005$ и $r=0,409$, $p=0,004$ соответственно), системными проявлениями заболевания ($r=0,260$, $p=0,038$), что указывает на системное действие этого цитокина при РА.

Учитывая потенциал использования антицитокиновой терапии при РА, пациенты с повышенным базовым уровнем цитокинов могут рассматриваться как кандидаты для использования биологических лекарственных средств, направленных на данный цитокин. Однако в настоящее время проведены лишь небольшие исследования в этой области [19-20], в клинических испытаниях при включении и стратификации пациентов базовый уровень цитокинов пока не учитывается, что не позволяет оценить их прогностическую ценность.

Несмотря на доступность определения ферритина в клинической практике, его диагностическое значение при РА пока исследовано не в полной мере. Оценка уровня ферритина при РА используется для дифференциальной диагностики железо-дефицитной анемии и анемии хронического воспаления [14]. В нашем исследовании уровень ферритина коррелировал с возрастом начала заболевания ($r=0,312$, $p=0,01$), уровнем СРБ ($r=0,353$, $p=0,004$), с наличием и уровнем АНА ($r=0,604$, $p=0,01$ и $r=0,606$, $p=0,01$ соответственно), уровнем РФ ($r=0,313$, $p=0,023$). Ассоциации уровня ферритина с уровнями РФ и СРБ были установлены ранее Seyhan S и соавторами, при системной красной волчанке также установлена корреляция уровня ферритина с АНА и антителам к двухспиральной ДНК [21]. Взаимосвязи между уровнем ферритина и уровнями АНА и РФ указывают на его участие в патогенезе заболевания и требуют дальнейшего изучения, а взаимосвязь уровня ферритина и СРБ позволяет использовать его в качестве биомаркера активности воспалительного процесса.

Таким образом, в данной работе проведено сопоставление уровней ферментативной активности сыворотки, провоспалительных цитокинов и ферритина с клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками РА. В результате обнаружен ряд взаимосвязей, которые указывают на возможности использования изучаемых показателей в качестве биомаркеров при РА.

Заключение

Повышенные уровни ДНКазной и гиалуронидазной активности сыворотки крови, а также установленные ассоциации между ДНКазной активностью и отсутствием РФ, а также системных проявлений, гиалуронидазной активности и наличием АЦЦП, позволяют расценивать ферментативную активность сыворотки крови в качестве биомаркера активности воспалительного процесса при РА.

Целесообразно определение уровня ИЛ-6, ИЛ-17 А и ферритина, так как установлено их повышение при РА и наличие взаимосвязей с клиническими и лабораторными показателями. Прогностическая ценность этих показателей требует дальнейшего изучения.

Литература

1. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010 Sep. – Vol. 62, N 9. – P. 2569–2581.
2. McInnes, I. B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // *N. Engl. J. Med.* – 2011 Dec. – Vol. 365, N 23. – P. 2205–2219.
3. Schett, G. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment / G. Schett, E. Gravallesse // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012 Nov. – Vol. 8, N 11. – P. 656–664.
4. Choy, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / E. Choy // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012 Jul. – Vol. 51, suppl. 5. – P. v3–v11.
5. Волкова, М. В. Критерии дифференциальной диагностики ранних артритов на основе оценки сывороточной гиалуронидазной и дезоксирибонуклеазной активности / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // *Клин. лаб. диагностика.* – 2012. – № 10. – С. 22–26.
6. Correlation of DNase I in serum and synovial fluid with inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis / X. Y. Xu [et al.] // *Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* – 2016 Aug. – Vol. 36, N 9. – P. 1204–1208.
7. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis / L. Yeo [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011 Nov. – Vol. 70, N 11. – P. 2022–2028.
8. Regulation of TNF-alpha with a focus on rheumatoid arthritis / E. A. Moelants [et al.] // *Immunol. Cell. Biol.* – 2013 Jul. – Vol. 91, N 6. – P. 393–401.
9. TNF-alpha gene silencing using polymerized siRNA/thiolated glycol chitosan nanoparticles for rheumatoid arthritis / S. J. Lee [et al.] // *Mol. Ther.* – 2014 Feb. – Vol. 22, N 2. – P. 397–408.
10. Boissier, M. C. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis / M. C. Boissier // *Joint Bone Spine.* – 2011 May. – Vol. 78, N 3. – P. 230–234.
11. Nishimoto, N. Interleukin 6: from bench to bedside / N.

- Nishimoto, T. Kishimoto // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2006 Nov. – Vol. 2, N 11. – P. 619–626.
12. Inflammatory cytokines, endothelial markers and adhesion molecules in rheumatoid arthritis: effect of intensive anti-inflammatory treatment / W. Foster [et al.] // J. Thromb. Thrombolysis. – 2010 May. – Vol. 29, N 4. – P. 437–442.
 13. Enhanced and persistent levels of interleukin (IL)-17(+) CD4(+) T cells and serum IL-17 in patients with early inflammatory arthritis / N. J. Gullick [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2013 Nov. – Vol. 174, N 2. – P. 292–301.
 14. Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia / J. Przybyszewska [et al.] // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2013. – Vol. 123, N 3. – P. 105–111.
 15. Способ определения ДНКазной активности : пат. 1066 Респ. Беларусь : МПК С 12 Q 1/34, С 12 N 9/22 / Азаренок К. С., Генералов И. И., Голубева А. Г., Железняк Н. В., Конорев М. Р. ; заявитель и патентообладатель Витеб. мед. ин-т. – № 243А ; заявл. 06.04.93 ; опубл. 14.03.96.
 16. Азаренок, К. С. Определение гиалуронидазной активности методом риванолового сгустка / К. С. Азаренок, И. И. Генералов // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – № 5. – С. 40–42.
 17. Nagata, S. Rheumatoid polyarthritis caused by a defect in DNA degradation / S. Nagata // Cytokine Growth Factor Re. – 2008 Jun-Aug. – Vol. 19, N 3/4. – P. 295–302.
 18. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker / S. Nijenhuis [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2004 Dec. – Vol. 350, N 1/2. – P. 17–34.
 19. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis / K. Shimamoto [et al.] // J. Rheumatol. – 2013 Jul. – Vol. 40, N 7. – P. 1074–1081.
 20. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab / C. Diaz-Torne [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 2018 Jun. – Vol. 47, N 6. – P. 757–764.
 21. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / S. Seyhan [et al.] // Eur. J. Rheumatol. – 2014 Sep. – Vol. 1, N 3. – P. 92–95.

Поступила 06.09.2019 г.

Принята в печать 27.09.2019 г.

References

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011 Dec;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
3. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nat Rev Rheumatol. 2012 Nov;8(11):656-64. doi: 10.1038/nrrheum.2012.153
4. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51 Suppl 5:v3-11. doi: 10.1093/rheumatology/kes113
5. Volkova MV, Kunder EV. Differential criteria for the diagnosis of early arthritis based on the assessment of serum hyaluronidase and deoxyribonuclease activity. Klin Lab Diagnostika. 2012;(10):22-6. (In Russ.)
6. Xu XY, Yang WF, Zhang SG, Zhao Q, Linag LJ, Wang X, Shen HL. Correlation of DNase I in serum and synovial fluid with inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2016 Aug;36(9):1204-8.
7. Yeo L, Toellner KM, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Nov;70(11):2022-8. doi: 10.1136/ard.2011.153312
8. Moelants EA, Mortier A, Van Damme J, Proost P. Regulation of TNF-alpha with a focus on rheumatoid arthritis. Immunol Cell Biol. 2013 Jul;91(6):393-401. doi: 10.1038/icb.2013.15
9. Lee SJ, Lee A, Hwang SR, Park JS, Jang J, Huh MS, et al. TNF-alpha gene silencing using polymerized siRNA/thiolated glycol chitosan nanoparticles for rheumatoid arthritis. Mol Ther. 2014 Feb;22(2):397-408. doi: 10.1038/mt.2013.245
10. Boissier MC. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis. Joint Bone Spine. 2011 May;78(3):230-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.08.017
11. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. Nat Clin Pract Rheumatol. 2006 Nov;2(11):619-26. doi: 10.1038/ncprheum0338
12. Foster W, Carruthers D, Lip GY, Blann AD. Inflammatory cytokines, endothelial markers and adhesion molecules in rheumatoid arthritis: effect of intensive anti-inflammatory treatment. J Thromb Thrombolysis. 2010 May;29(4):437-42. doi: 10.1007/s11239-009-0370-y
13. Gullick NJ, Abozaid HS, Jayaraj DM, Evans HG, Scott DL, Choy EH, et al. Enhanced and persistent levels of interleukin (IL)-17(+) CD4(+) T cells and serum IL-17 in patients with early inflammatory arthritis. Clin Exp Immunol. 2013 Nov;174(2):292-301. doi: 10.1111/cei.12167
14. Przybyszewska J, Żekanowska E, Kędziora-Kornatowska K, Boinska J, Cichon R, Porzych K. Serum prohepcidin and other iron metabolism parameters in elderly patients with anemia of chronic disease and with iron deficiency anemia. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(3):105-11.
15. Azarenok KS, Generalov II, Golubeva AG, Zheleznyak NV, Konorev MR; Viteb med in-t, zaiavitel' i patentoobladatel'. Method for determining DNase activity: pat 1066 Resp Belarus': МПК S 12 Q 1/34, S 12 N 9/22. № 243А; zaiavl 06.04.93; opubl 14.03.96. (In Russ.)
16. Azarenok KS, Generalov II. Determination of hyaluronidase activity by the rivanol clot method. Klin Lab Diagnostika. 1994;(5):40-2. (In Russ.)
17. Nagata S. Rheumatoid polyarthritis caused by a defect in DNA degradation. Cytokine Growth Factor Rev. 2008 Jun-

- Aug;19(3-4):295-302. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.04.009
18. Nijenhuis S, Zendman AJ, Vossenaar ER, Pruijn GJ, vanVenrooij WJ. Autoantibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: clinical performance and biochemical aspects of an RA-specific marker. *Clin Chim Acta*. 2004 Dec;350(1-2):17-34. doi: 10.1016/j.cccn.2004.07.016
19. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, Amuro H, Tanaka A, Nishizawa T, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1074-81. doi: 10.3899/jrheum.121389
20. Diaz-Torne C, Ortiz MDA, Moya P, Hernandez MV, Reina D, Castellvi I, et al. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun;47(6):757-764. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.022
21. Seyhan S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Çakır N. The correlation between ferritin level and acute phase parameters in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol*. 2014 Sep;1(3):92-95. doi: 10.5152/eurjrheumatol.2014.032

Submitted 06.09.2019

Accepted 27.09.2019

Сведения об авторах:

Волкова М.В. – к.м.н., докторант кафедры кардиологии и ревматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8572-9252>;

Кундер Е.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и ревматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования;

Генералов И.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Сенькович С.А. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Кундер В.И. – учащийся лицея Белорусского государственного университета.

Information about authors:

Volkava M.V. – Candidate of Medical Sciences, doctoral candidate of the Chair of Cardiology & Rheumatology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8572-9252>;

Kundzer E.V. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Cardiology & Rheumatology, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education;

Generalov I.I. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Senkovich S.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Kundzer V.I. – student, Lyceum of Belarusian State University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, пр-т Независимости, 64, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра кардиологии и ревматологии. E-mail: margovolkova@gmail.com – Волкова Маргарита Васильевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220013, Minsk, 64 Nezavisimosti ave., Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chair of Cardiology & Rheumatology. E-mail: margovolkova@gmail.com – Margaryta V. Volkava.