

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Дмитрий Викторович Иванов^{1*}, Людмила Александровна Соколова¹, Евгений Юрьевич Гусев²,
Луиза Нозльевна Камкина³, Наталья Олеговна Плеханова⁴

¹Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург,

²Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург,

³Областная клиническая больница №1, г. Екатеринбург,

⁴Центральная городская клиническая больница №6, г. Екатеринбург

Реферат

Цель. Сравнение течения хронического системного воспаления при различных ревматических заболеваниях.

Методы. Обследовано три группы пациентов: с анкилозирующим спондилитом из 25 человек (20 мужчин и 5 женщин), ревматоидным артритом из 26 человек (11 мужчин и 15 женщин) и системной красной волчанкой из 49 человек (3 мужчин и 46 женщин). В контрольную группу вошли 50 практически здоровых людей (26 мужчин и 24 женщины). Анализировали следующие показатели: содержание интерлейкина-6, -8, -10, С-реактивного белка. Рассчитывали интегральный показатель коэффициента реактивности.

Результаты. Уровень исследуемых цитокинов был достоверно выше при системной красной волчанке, чем при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите, а содержание С-реактивного белка достоверно выше при анкилозирующем спондилите и ревматоидном артрите. Значения коэффициента реактивности были также достоверно выше при системной красной волчанке.

Вывод. Наличие системного воспаления выявлено у большинства больных системной красной волчанкой, в то время как анкилозирующий спондилит и ревматоидный артрит характеризуются лишь умеренными проявлениями системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системное воспаление, цитокины.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN RHEUMATIC DISEASES.

D.V. Ivanov¹, L.A. Sokolova¹, E.Yu. Gusev², L.N. Kamkina³, N.O. Plekhanova⁴. ¹Ural State Medical Academy, Ekaterinburg,

²Institute of Immunology and Physiology of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences RAS, Ekaterinburg, ³Regional Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, ⁴Central City Clinical Hospital № 6, Ekaterinburg. **Aim.** To compare the course of

chronic systemic inflammation during various rheumatic diseases. **Methods.** Examined were three groups of patients: with ankylosing spondylitis — 25 people (20 males and 5 females), with rheumatoid arthritis — 26 people (11 males and 15 females) and with systemic lupus erythematosus — 49 people (3 males and 46 females). The control group included 50 practically healthy individuals (26 males and 24 females). Analyzed were the following parameters: the content of interleukin-6, -8, -10, C-reactive protein. The integral index of the reactivity coefficient was calculated. **Results.** The level of the studied cytokines was significantly higher in systemic lupus erythematosus, than in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis, while the content of C-reactive protein was significantly higher in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. The values of the reactivity coefficient were also significantly higher in systemic lupus erythematosus. **Conclusion.** The presence of systemic inflammation was determined in most patients with systemic lupus erythematosus, while ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis were characterized only by mild manifestations of systemic inflammatory response. **Keywords:** ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic inflammation, cytokines.

Ревматические заболевания остаются важной проблемой современного здравоохранения. Неуклонно прогрессируя, ревматическая патология приводит к стойкой потере трудоспособности [2]. Использование современных лекарственных средств сопряжено со значительными проблемами как медицинского, так и социально-экономического плана [2].

К наиболее распространённым ревматическим заболеваниям относят ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и системную красную волчанку (СКВ) [2]. Этиопатогенез многих ревматических заболеваний, в том числе АС, РА и СКВ, ассоциирован с иммунопатологическими реакциями, приводящими к системной альтерации тканей и органов

аутоантителами, иммунными комплексами, аутореактивными клонами иммунокомпетентных клеток. Их биологические эффекты обуславливают возникновение системной воспалительной реакции (СВР), что приводит к процессам экссудации, инфильтрации тканей, микроциркуляторным расстройствам и патологии системы гемостаза. Медиаторы воспаления, поступающие в периферическую кровь, оказывают системные эффекты на костный мозг, центральную нервную систему, печень и другие органы, способствуя развитию пирогенных реакций, анемии, тромбоцитопении, изменений метаболизма, острофазового ответа [1]. Особенности этиопатогенеза и клинической картины данных заболеваний позволяют предположить разную выраженность СВР для каждой нозологической формы [1].

Цель исследования — проведение срав-

Таблица 1

Сравнение показателей воспалительной реактивности в сыворотке крови у исследуемых больных

Показатель	Исследуемая группа	Me, 25-я и 75-я процентиля	min	max	p
CRP, мг/дл	АС	0,87; 0,61÷2,1	0,06	7,25	$p_1=0,233$ $p_2=0,000$ $p_3=0,001$
	РА	1,93; 0,89÷2,65	0,11	5,84	
	СКВ	0,35; 0,13÷0,85	0,02	5,26	
IL-6, пг/мл	АС	2,4; 2÷6,2	2	23,4	$p_1=0,000$ $p_2=0,000$ $p_3=0,002$
	РА	11,95; 3,6÷24,9	2	82,5	
	СКВ	58,7; 8,8÷165	2	12 560	
IL-8, пг/мл	АС	5,4; 5÷7,1	2	88,5	$p_1=0,125$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
	РА	7,15; 5÷16,2	2	232	
	СКВ	588; 131÷1942	5	35 350	
TNF α , пг/мл	АС	10,3; 8,1÷12,7	5,4	61,1	$p_1=0,121$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
	РА	6,35; 6,9÷11,4	4	18,9	
	СКВ	69,5; 36,2÷144	4	1654	
КР, баллы	АС	1,5; 1÷3	0	7	$p_1=0,130$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
	РА	4; 2÷5	0	8	
	СКВ	10; 7÷11	0	15	

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — достоверность различий между значениями показателей больных АС и РА; p_2 — достоверность различий между значениями показателей больных АС и СКВ; p_3 — достоверность различий между значениями показателей пациентов с РА и СКВ.

нительного анализа СВР при АС, РА и СКВ на основании определения в плазме крови показателей ключевых медиаторов воспаления [интерлейкинов (IL), фактора некроза опухоли α (TNF α), С-реактивного белка (CRP)] и расчёта интегрального параметра коэффициента реактивности (КР).

Обследовано три группы пациентов: с АС, РА и СКВ. Группа больных АС состояла из 25 человек — 20 мужчин и 5 женщин. АС диагностировали на основании модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984). Медиана возраста (Me) 44 года; 36÷52 (25-я и 75-я процентиля), от 17 до 72 лет. Длительность заболевания составила от 1,5 до 46 лет. Активность заболевания оценивали по индексу ASDAS. Медиана индекса ASDAS составила 3; 2,1÷3,7 (от 1,2 до 5,1). Низкую активность имели 3,23% больных, среднюю — 16,13%, высокую — 45,16%, очень высокую — 35,48%.

Группа больных РА состояла из 25 человек — 11 мужчин и 15 женщин. При постановке диагноза использованы диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (1987). Медиана возраста составила 48 лет; 38÷59 (от 32 до 79). Длительность заболевания — от 1 до 38 лет. Активность

заболевания оценивали по индексу DAS28. Медиана индекса составила 4,7; 3,7÷5,2 (от 2,8 до 5,5). Низкую активность заболевания имели 20% больных, среднюю — 52%, высокую — 28%.

Группа больных СКВ состояла из 49 человек — 3 мужчин и 46 женщин. Диагноз ставили на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (1982). Медиана возраста составила 44 года; 36÷52 (от 38 до 66). Длительность заболевания — от 1 до 46 лет. Активность болезни оценивали по индексу SLEDAI. Медиана индекса составила 18; 11÷27 (от 4 до 55).

В контрольную группу вошли 50 практически здоровых доноров станции переливания крови «Сангвис» г. Екатеринбурга — 26 мужчин и 24 женщины. Медиана возраста составила 40 лет; 37÷49 (от 18 до 55).

Методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Immolute 2000» в плазме крови пациентов определено содержание интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли α (TNF α), CRP. На основании концентраций указанных медиаторов рассчитывали интегральный показатель КР (патент на изобретение №2335771 от 11.07.2006), представляющий

Частота повышения показателей СВР в группах больных

Показатель	ПДЗ	Частота повышения в группе АС	Частота повышения в группе РА	Частота повышения в группе СКВ	р
CRP	До 1 мг/дл	48% (12/25)	72% (18/26)	20% (10/49)	$p_1=0,083$ $p_2=0,014$ $p_3=0,000$
IL-6	До 5 пг/мл	32% (8/25)	65% (17/26)	80% (39/49)	$p_1=0,017$ $p_2=0,000$ $p_3=0,000$
IL-8	До 10 пг/мл	20% (5/25)	35% (9/26)	92% (45/49)	$p_1=0,242$ $p_2=0,000$ $p_3=0,001$
TNF α	До 8 пг/мл	76% (19/25)	46% (12/26)	94% (46/49)	$p_1=0,029$ $p_2=0,026$ $p_3=0,000$
IL-10	До 5 пг/мл	4% (1/25)	0% (0/26)	24% (12/49)	$p_1=0,294$ $p_2=0,029$ $p_3=0,006$
KP	До 1 балла	56% (14/25)	77% (20/26)	92% (45/49)	$p_1=0,113$ $p_2=0,000$ $p_3=0,031$

собой шкалу от 0 до 16 баллов. Каждому из параметров с учётом его биологических особенностей и диагностической значимости присваивали дозовые диапазоны значений. Точкой отсчёта при этом служила верхняя граница предельно допустимых значений (ПДЗ) нормы для каждого фактора. Определяли кратность её превышения. Каждому диапазону концентраций показателя присваивали определённое значение индивидуального индекса реактивности. Затем в результате суммирования трёх наибольших индексов реактивности вычисляли значения интегральных КР [1].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета «Statsoft Statistica 6.0» для Windows. Достоверность различий оценивали по критерию Манна-Уитни для количественных данных и точному критерию Фишера для качественных данных. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Признаки СВР выявлены во всех исследуемых группах. Однако отмечены существенные различия по экспрессии медиаторов воспаления. Результаты сравнительного анализа уровней и частот превышения ПДЗ исследуемых показателей приведены в табл. 1 и 2, а также на рис. 1 и 2.

В группе больных АС обнаружено достоверное повышение показателей CRP, IL-6, IL-8, TNF α по сравнению с контрольной группой. Показатель и частота превышения

ПДЗ CRP достоверно не отличались от значений в группе больных РА, но были достоверно выше, чем у пациентов с СКВ. Уровень и частота превышения ПДЗ IL-6 при АС были достоверно ниже, чем у больных РА и СКВ. По показателю IL-8 не выявлено достоверных различий с группой РА, но относительно больных СКВ концентрация в плазме крови и частота превышения ПДЗ были достоверно ниже. Значения IL-10 у большинства пациентов не превышали уровень чувствительности прибора. Повышение содержания данного цитокина отмечено лишь у одного больного. По содержанию TNF α между группами АС и РА достоверных различий не выявлено, но уровень данного цитокина у больных АС был достоверно ниже, чем при СКВ. Частота превышения ПДЗ TNF α у больных АС выше, чем при РА, но ниже, чем в группе пациентов с СКВ.

В группе больных РА выявлено повышение концентрации CRP, IL-6, IL-8, TNF α относительно лиц контрольной группы. Показатель CRP по уровню и частоте превышения ПДЗ не отличался от значений у пациентов с АС, но был выше, чем при СКВ. Уровень и частота превышения ПДЗ IL-6 в группе больных РА были достоверно выше, чем у пациентов с АС, но ниже, чем при СКВ. По показателю IL-8 достоверных различий между группами РА и АС не выявлено. Однако частота превышения ПДЗ

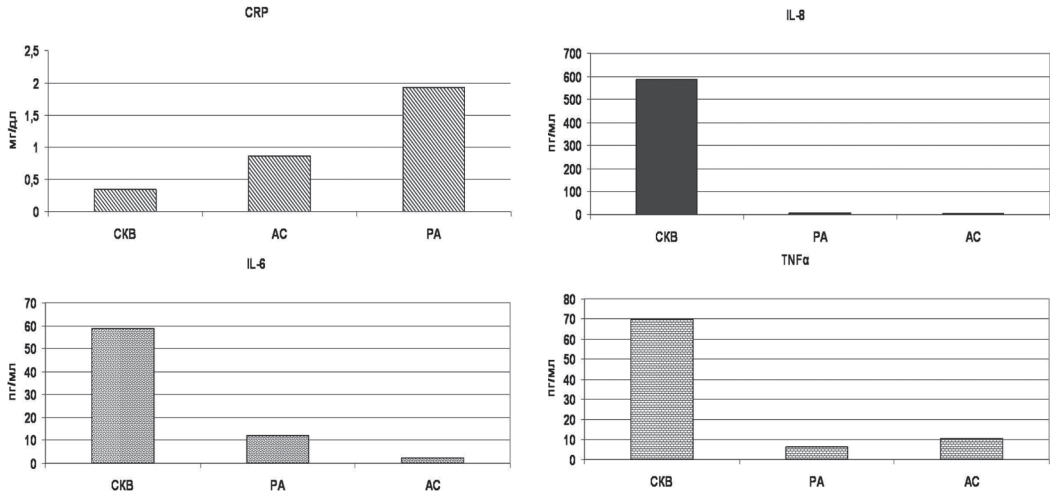


Рис. 1. Сравнение уровней исследуемых показателей при АС, РА и СКВ.

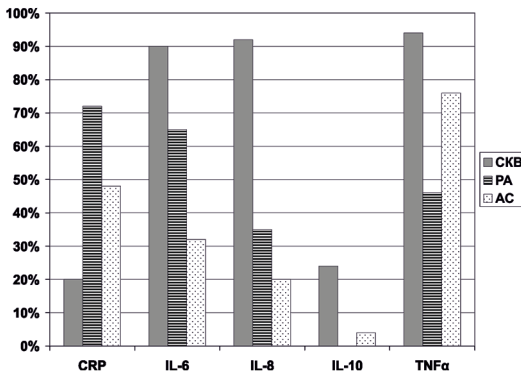


Рис. 2. Частота превышения ПДЗ исследуемых показателей при СКВ, РА и АС.

концентрации указанного цитокина в плазме при РА была ниже, чем в группе больных СКВ. Уровень IL-10 у всех больных РА не превышал нижних пределов чувствительности прибора. Между группами РА и АС не выявлено различий по содержанию TNFα, в то же время частота превышения ПДЗ данного цитокина при РА была ниже, чем у больных АС. Однако показатели TNFα при РА достоверно ниже, чем в группе больных СКВ.

Группа пациентов с СКВ характеризовалась повышением цифр CRP, IL-6, IL-8, IL-10 и TNFα относительно лиц контрольной группы. Обращает на себя внимание тот факт, что содержание исследуемых цитокинов в плазме у значительной части больных (увеличение хотя бы одного из исследуемых показателей у 51%) повышено в 10 раз и более. Концентрация в плазме крови и частота превышения ПДЗ IL-6, IL-8, TNFα у данной категории пациентов превосходит значения данных показателей в группах

АС и РА. Важной особенностью системы цитокинов при СКВ было наличие у 24% больных превышающего ПДЗ количества IL-10. До сих пор точно не установлено, какие клетки вносят наибольший вклад в синтез данного медиатора при СКВ, однако отмечена его роль в активации аутореактивных В-лимфоцитов и усилении синтеза аутоантител [18]. Другим существенным отличием СВР в группе больных СКВ было сохранение нормального уровня CRP у большинства пациентов. Концентрация и частота превышения ПДЗ указанного показателя у данной категории больных достоверно ниже, чем в остальных исследуемых группах, несмотря на то, что при СКВ отмечены самые высокие значения основного индуктора синтеза CRP — IL-6. Считают, что отсутствие повышения концентрации CRP — характерная особенность острофазового ответа при СКВ [6, 18]. Появление высоких значений этого показателя у данной категории пациентов обусловлено присоединением инфекции, в то же время CRP, определяемый высокочувствительными методами, обнаруживают у большинства пациентов с СКВ [6]. С этим и связано повышение данного показателя относительно контрольной группы в нашем исследовании.

Для интегральной оценки выраженности СВР на основании значений всех пяти исследуемых показателей рассчитывали значения шкалы КР у каждого больного. Наиболее высокие значения выявлены в группе пациентов с СКВ: они достоверно выше, чем при РА и АС, медиана значений составила 10 баллов (от 0 до 15). При АС и РА уровни

данного параметра достоверно не различались, медианы значений составили 1 (от 0 до 7) и 4 (от 0 до 8) соответственно. Наибольшая частота превышения ПДЗ КР (>1 балла) также была обнаружена при СКВ и составила 92%. Между группами АС и РА достоверных различий нет. Частота превышения ПДЗ КР при РА составила 77%, а при АС — 56%.

Во всех исследуемых группах у большинства больных КР превышал единицу, что свидетельствует о наличии СВР. Данный патологический процесс, выявленный при всех исследуемых заболеваниях, наиболее выражен у больных СКВ. В той же группе пациентов СВР диагностируют наиболее часто. На основе анализа уровней исследуемых показателей и значений КР можно предположить развитие хронического варианта СВР у значительной части больных данной группы. При СКВ содержание цитокинов в несколько десятков раз превосходит ПДЗ (51% — частота превышения ПДЗ в 10 раз и более хотя бы по одному исследуемому показателю). Возможно, столь высокая концентрация цитокинов в плазме отражает нарушение регуляции иммунной системы и гиперстимуляцию клеточных элементов, вовлечённых в воспалительный процесс. Сходные значения содержания медиаторов воспаления характерны для острого варианта СВР при таких заболеваниях, как сепсис [1]. Важное сходство с острым вариантом СВР — повышение количества IL-10 у значительной части больных СКВ. В то время как СВР при острых заболеваниях вызывает развитие полиорганной недостаточности и других критических осложнений, при СКВ патологический процесс, индуцирующий появление сходных уровней цитокинов, не сопровождается такой тяжестью клинических проявлений. Возможно, в данном случае лиганд-рецепторные эффекты цитокинов ограничиваются протективными в отношении развития клеточного стресса механизмами на уровне клетки. Вероятно, развитие этих пока ещё неизвестных механизмов требует длительной адаптации клеток к высокой гиперцитокинемии.

РА и АС характеризуются сходными значениями показателей цитокинов и КР, что свидетельствует о приблизительно одинаковой выраженности СВР. Различия в экспрессии IL-6 и TNF α , возможно, связаны с особенностями этиологии и патогенеза данных заболеваний.

Наши данные о повышении содержания провоспалительных цитокинов при РА со-

гласуются с результатами других исследований. Сообщают о повышенных показателях IL-6 [8, 13, 15], IL-8 [8, 13], высокой концентрации в плазме крови TNF α [8, 13–15], CRP [13, 14]. Важно отметить, что в исследовании R. Cascao (2010) показано, что у больных РА на фоне повышения количества IL-8, IL-6 и TNF α содержание IL-10 достоверно не отличается от данного показателя в контрольной группе [8]. У больных СКВ выявлено повышенное содержание IL-6, IL-10 и TNF α [4, 7, 18], а также IL-8 [4]. У больных АС обнаружена повышенная концентрация TNF α [5, 11, 16, 17], IL-6 [5, 16, 17], CRP [3, 9].

Исследование Gratacos J. (1994), посвящённое сравнению количества TNF α и IL-6 у больных АС и РА [10], показало, что уровни указанных цитокинов достоверно выше при РА, чем при АС. В нашем исследовании содержание IL-6 было достоверно выше при РА, не найдено достоверных различий концентраций TNF α при АС и РА. В исследовании Lacki J.K. (1997) проведено сравнение содержания IL-10 и IL-6 при РА и СКВ. Выявлены высокие показатели данных цитокинов при всех исследуемых заболеваниях. Также в работе показано, что концентрация CRP при РА и СКВ была достоверно выше, чем в контрольной группе, в то время как при РА значения данного показателя превышали уровень CRP при СКВ, что соответствует данным настоящего исследования. Возможно, разная выявляемость превышения норм содержания цитокинов обусловлена различными методами исследования [12]. В работе С. Gabay (1993) также продемонстрировано, что содержание IL-6 достоверно выше у больных СКВ, чем у пациентов с РА. В то же время значения CRP достоверно ниже, и корреляции между двумя этими показателями в группе больных СКВ нет, в отличие от РА [6].

Данное исследование показало большую вариабельность колебаний значений исследуемых показателей как при АС, РА и СКВ, так и внутри каждой группы (характерны выраженная нелинейность, ненормальность распределения). В этом отношении интегральная шкала КР даёт более целостное представление о характере СВР и позволяет эффективно мониторировать её значения у каждого пациента.

ВЫВОД

Иммунопатологические ревматические заболевания АС, РА и СКВ у большинства

пациентов характеризуются развитием СВР с повышением содержания цитокинов в плазме крови, а у части пациентов и острофазным ответом. При АС и РА частные и интегральные значения СВР выражены приблизительно одинаково и характеризуются умеренным количеством цитокинов в плазме крови (IL-6, IL-8, TNF α) и острофазного белка (CRP). Концентрация цитокинов в плазме больных СКВ отражает гиперстимуляцию клеточных элементов, вовлечённых в воспалительную реакцию, с одной стороны, и ограничение реализации биологических эффектов цитокинов на клеточном уровне — с другой. Существуют сходные черты между СВР при СКВ и острым вариантом данного патологического процесса. Шкала КР, основанная на определении нескольких показателей, позволяет количественно характеризовать выраженность СВР при иммунопатологических ревматических заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Хроническое системное воспаление, как типовой патологический процесс // Циток. восп. — 2008. — №4. — С. 3–10.
2. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространённость ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Науч.-практ. ревмат. — 2008. — №4. — С. 4–13.
3. Appel H., Janssen L., Listing J. et al. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment // Arth. Res. Ther. — 2008. — Vol. 10. — P. 125–131.
4. Avramescu C., Biciusca V., Daianu T. et al. Cytokine panel and histopathological aspects in the systemic lupus erythematosus // Rom. J. Morph. Embr. — 2010. — Vol. 51. — P. 633–640.
5. Bal A., Unlu E., Bahar G. et al. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6 and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis // Clin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 26. — P. 211–215.
6. Gabay C., Roux-Lombard P., de Moerloose P. et al. Absence of correlation between interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 20. — P. 815–821.
7. Becker-Merok A., Eilertsen G.O., Nossent J.C. Levels of transforming growth factor-beta are low in systemic lupus erythematosus patients with active disease // J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 37. — P. 2039–2045.
8. Cascao R., Moura R.A., Perpetuo I. et al. Identification of a cytokine network sustaining neutrophil and Th17 activation in untreated early rheumatoid arthritis // Arth. Res. Ther. — 2010. — Vol. 12. — P. 43–42.
9. Chen C.H., Lin K.C., Yu D. T. et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 414–420.
10. Gratacos J., Collado A., Filella X. et al. Serum cytokines (IL-6, TNF α , IL-1 β and IFN γ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity // Rheumatology. — 1994. — Vol. 33. — P. 927–931.
11. Kim H.R., Kim H.Y., Lee S.H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- κ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS) // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 1197–1200.
12. Lacki J.K., Samborski W., Mackiewicz S.H. Interleukin-10 and interleukin-6 in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, correlations with acute phase proteins // Clin. Rheumatol. — 1997. — Vol. 16. — P. 275–278.
13. Milman N., Karsh J., Booth R.A. Correlation of a multi-cytokine panel with clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Biochem. — 2010. — Vol. 43. — P. 1309–1314.
14. Olama S.M., Senna M.K., Elarman M. Synovial/ Serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion // Rheumatol. Intern. — 2010. — Vol. 10. — P. 1698–1705.
15. Ozgen M., Koca S.S., Dagil N. et al. Serum salusin-alpha level in rheumatoid arthritis // Regulat. Peptid. — 2011. — Vol. 167. — P. 125–128.
16. Park M.C., Lee S.W., Choi S.T. et al. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis // Scand. J. Rheumatol. — 2007. — Vol. 36. — P. 101–106.
17. Tarner I.H., Müller-Ladner U., Uhlemann C. et al. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis // Clin. Rheumatol. — 2009. — Vol. 28. — P. 397–402.
18. Yat Hin Yap D., Neng Lai K. Cytokines and their roles in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: from basics to recent advances // J. Biomed. Biotech. — 2010. — Vol. 2. — P. 12–22.