

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.08.48-51>

Исследование биомаркеров воспаления и цитокинов при аутовоспалительных заболеваниях

Девяткина Е.А., Назаров В.Д., Мусонова А.К., Лапин С.В., Холопова И.В.

ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России
197101, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6/8

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – аутовоспалительное заболевание, развивающееся вследствие гиперактивации инфламмасомы, вызванной патогенными вариантами в гене *MEFV*, которая приводит к гиперпродукции ИЛ-1b и ИЛ-18. ССЛ характеризуется высокой вариабельностью экспрессивности и пенетрантности. В исследование вошли 1336 образцов, 1271 из них имеет варианты в гене *MEFV*. 160 образцов были разделены на 3 группы: 95 пациентов с вариантами гена *MEFV* (ССЛ), 49 пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и 16 условно здоровых доноров (УЗД). Во всех группах проведено исследование уровня СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18 методом ИФА. По уровню ИЛ-8 не было получено статистически значимых различий, уровень остальных цитокинов в группе ССЛ выше, чем в группе УЗД ($p < 0,0001$), а уровни СРБ и ИЛ-18 выше, чем в группе СКВ ($p < 0,0001$). Уровень ИЛ-18 во всех подгруппах ССЛ выше, чем в группе УЗД ($p < 0,0001$). Уровень ИЛ-18 у пациентов с агрессивными вариантами выше, чем у носителей других вариантов ($p = 0,0411$). Уровень провоспалительных маркеров пациентов с ССЛ определяется генотипом и вариантами гена *MEFV*.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка, аутовоспаление, *MEFV*.

Для цитирования: Девяткина Е.А., Назаров В.Д., Мусонова А.К., Лапин С.В., Холопова И.В. Исследование биомаркеров воспаления и цитокинов при аутовоспалительных заболеваниях. *Медицинская генетика*. 2025; 24(8): 48-51.

Автор для корреспонденции: Девяткина Е.А.; **e-mail:** e.deviatkina@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 12.08.2025

Принята: 30.08.2025

Cytokines levels as an inflammation markers in autoinflammatory diseases

Deviatkina E.A., Nazarov V.D., Musonova A.K., Lapin S.V., Kholopova I.V.

Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
6/8, L.Tolstogo st., St. Petersburg, 197101, Russian Federation

Familial Mediterranean fever (FMF) is an autoinflammatory disease manifested by recurrent fever with signs of systemic inflammation caused by *MEFV* gene pathogenic variants that lead to inflammasome hyperactivation and hyperproduction of IL-1b and IL-18. FMF is a disorder with variable expressivity and penetrance. The study included 1336 samples, 1271 samples were positive for pathogenic variants in *MEFV* gene. 160 samples divided into 3 groups: 95 patients (FMF) with different *MEFV* genotypes (5 subgroups), 49 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and 16 samples as a group of healthy donors (HD). Concentrations of CRP, IL-6, IL-8 and IL-18 were measured for all samples. Concentrations of CRP, IL-6 and IL-18 in FMF group was significantly higher than in HD and SLE groups ($p < 0.0001$). Concentration of IL-18 was significantly higher in all FMF genotypes subgroups than in HD. Comparing IL-18 levels between different pathogenic *MEFV* variants samples with «aggressive» variants (p.Met694Val and p.Met680Ile) characterized by increased concentration of IL-18 ($p = 0.0411$).

Keywords: familial mediterranean fever, autoinflammation, *MEFV*.

For citation: Deviatkina E.A., Nazarov V.D., Musonova A.K., Lapin S.V., Kholopova I.V. Cytokines levels as an inflammation markers in autoinflammatory diseases. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(8): 48-51. (In Russian).

Corresponding author: Deviatkina E.A.; **e-mail:** e.deviatkina@list.ru

Funding. The study was not supported by sponsorship.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 12.08.2025

Accepted: 30.08.2025

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) — аутовоспалительное заболевание, вызываемое патогенными вариантами гена *MEFV*, клинически характеризующееся рецидивирующими приступами лихорадки с системными проявлениями. Ген *MEFV* кодирует белок пирин, участвующий в регуляции воспалительной активности через систему инфламмасом. Появление патогенных вариантов в данном гене приводит к гиперактивации инфламмасы, приводящей к гиперпродукции ИЛ-1 β и ИЛ-18. Считается, что ССЛ представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание с крайне вариабельным уровнем экспрессивности и пенетрантности, на что влияют как генотип пациента, так и ряд внешних факторов. Более того, даже гетерозиготное носительство патогенных вариантов в гене *MEFV* может привести к развитию симптомов ССЛ.

Цель: исследовать цитокиновый профиль пациентов с разным генотипом гена *MEFV*.

Методы

В исследование были включены 1336 образцов. Методом секвенирования по Сэнгеру проведено генотипирование 2, 3, 5, 10 экзонов гена *MEFV* 1271 об-

разца и обнаружены патогенные, вероятно патогенные и варианты неясной клинической значимости (VUS). Из них у 95 пациентов были отобраны образцы ЭДТА сыворотки для проведения исследования уровня провоспалительных цитокинов. Данные образцы были включены в группу ССЛ (n=95) и в соответствии с выявленными генотипами и клинической значимостью обнаруженных вариантов были разделены на подгруппы: гомозиготы (1, n=18), компаунд-гетерозиготы (2, n=27), гетерозиготы (3, n=42) и носители VUS (4, n=7). В качестве групп сравнения выбраны группа пациентов с установленным диагнозом системная красная волчанка (СКВ, n=49) и условно здоровые доноры (УЗД, n=16). В трех группах проведено исследование уровня цитокинов (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-18) методом ИФА.

Результаты

По результатам генотипирования гена *MEFV* выделено 26 генотипов, разделенных на группы: гомозиготы (11,49%), компаунд-гетерозиготы (27,69%), гетерозиготы (48,07%) и носители VUS (12,75%). Из 32 обнаруженных вариантов наиболее распространенные: p.Met694Val (39,89%), p.Val726Ala (19,12%) и p.Met680Ile (13,86%).

Таблица 1. Уровень цитокинов в исследуемых группах.

Table 1. Cytokines levels in comparing groups.

Группа Параметр		ССЛ	СКВ	УЗД
CRP	Q1	1,87	0,57	0,28
	Me	7,87	1,10	0,47
	Q3	17,27	2,32	0,97
IL-6	Q1	1,28	2,22	0
	Me	2,43	3,34	0,50
	Q3	4,06	5,71	1,81
IL-8	Q1	5,65	7,20	11,98
	Me	9,98	12,17	18,23
	Q3	30,71	16,35	26,98
IL-18	Q1	1644	723	122
	Me	3197	1096	152
	Q3	6552	1540	206

Уровень исследованных цитокинов в группах ССЛ, СКВ и УЗД представлен в таблице. Не обнаружено статистически значимых различий по уровню ИЛ-8. В группе ССЛ уровень СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-18 статистически значимо выше, чем в группе УЗД ($p < 0,0001$) (рис. 1). При сравнении уровня цитокинов в группах ССЛ и СКВ наблюдается статистически значимое различие уровня СРБ и ИЛ-18 ($p < 0,0001$) (рис. 1). Была показана статистически значимая разница уровня СРБ

между подгруппами 1 и 2 ($p = 0,448$). Уровень ИЛ-6 в подгруппе 4 выше, чем в подгруппах 1 ($p = 0,0394$) и 3 ($p = 0,0331$), а в подгруппе 3 выше, чем в подгруппе 2 ($p = 0,017$). Во всех подгруппах ССЛ уровень ИЛ-18 выше, чем в группе УЗД ($p < 0,0001$) (рис. 2). Уровень ИЛ-18 у пациентов с патогенными вариантами р.Мет680Ile и р.Мет694Val (в гомо-, гетеро- и компаунд-гетерозиготном состоянии) выше, чем у носителей других вариантов ($p = 0,0411$).

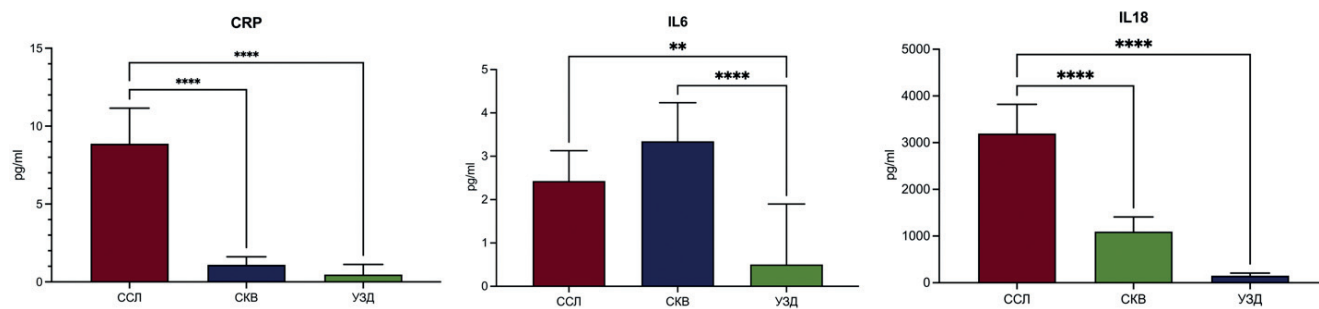


Рис. 1. Сравнение уровня цитокинов в исследованных группах. Примечание: ** $p = 0,0012$, **** $p < 0,0001$.

Fig. 1. Difference in cytokine levels in comparing groups. Note: ** $p = 0,0012$, **** $p < 0,0001$.

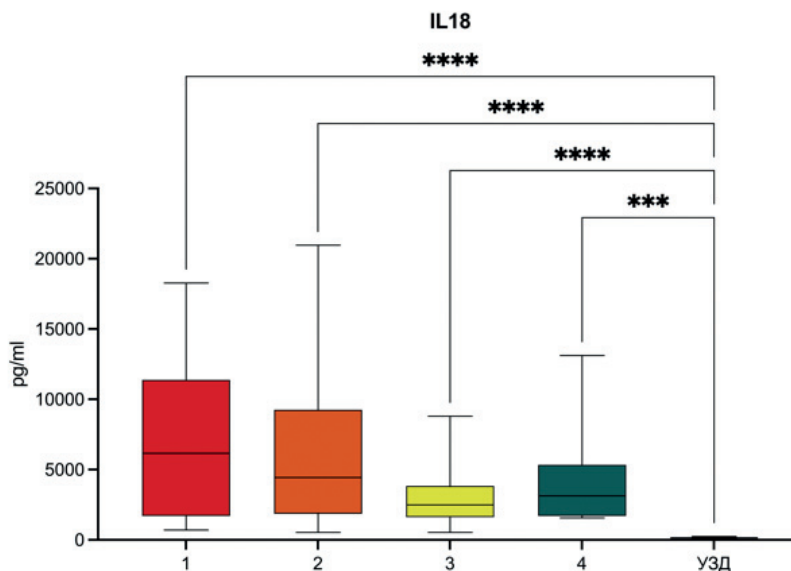


Рис. 2. Сравнение уровня ИЛ-18 в подгруппах пациентов с обнаруженными вариантами в гене *MEFV* с группой УЗД, где 1 – гомозиготные варианты, 2 – компаунд-гетерозиготные варианты, 3 – гетерозиготные варианты, 4 – варианты неясной клинической значимости. *** $p = 0,0001$, **** $p < 0,0001$.

Fig. 2. Comparison of IL-18 levels in subgroups of patients with detected variants in the *MEFV* gene with the HD group: 1 – homozygous variants, 2 – compound heterozygous variants, 3 – heterozygous variants, 4 – variants of unclear clinical significance. *** $p = 0,0001$, **** $p < 0,0001$.

Обсуждение

Уровень ИЛ-18 отражает степень гиперактивации инфламмасы и соотносится с агрессивностью обнаруженных генетических вариантов. Поиск точек приложения оценки данного цитокина в диагностическом алгоритме может благоприятно отразиться на своевременности установления диагноза ССЛ. Такие молекулярно-генетические характеристики как генотип и обнаруженные варианты гена *MEFV* оказывают влияние на цитокиновый профиль пациентов с ССЛ.

Литература

1. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему. Современная ревматология. 2013;7(1):24-30.
2. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15;61(10):1447-53.
3. Booth D.R., Gillmore J.D., Lachmann H.J., et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. QJM. 2000;93(4):217-21.
4. Manukyan G., Aminov R. Update on Pyrin Functions and Mechanisms of Familial Mediterranean Fever. Front Microbiol. 2016 31;7:456.
5. Marek-Yagel D., Berkun Y., Padeh S., et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2009;60(6):1862-6.
6. Moradian M.M., Sarkisian T., Ajrapetyan H., et al. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations. J Hum Genet. 2010;55(6):389-93.
7. Ozen S., Bakkaloglu A., Yilmaz E., et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? J Rheumatol. 2003;30(9):2014-8.
8. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473-83.

References

1. Fedorov ES, Salugina SO. Semeynaya sredizemnomorskaya likhoradka (periodicheskaya bolezнь): sovremennyy vzglyad na problemu [Familial Mediterranean fever (periodic disease): history or a real problem]. Sovremennaya Revmatologiya [Modern Rheumatology Journal]. 2018;12(3):61-69. (In Russ.)
2. Ben-Chetrit E., Touitou I. Familial mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15;61(10):1447-53.
3. Booth D.R., Gillmore J.D., Lachmann H.J., et al. The genetic basis of autosomal dominant familial Mediterranean fever. QJM. 2000;93(4):217-21.
4. Manukyan G., Aminov R. Update on Pyrin Functions and Mechanisms of Familial Mediterranean Fever. Front Microbiol. 2016 31;7:456.
5. Marek-Yagel D., Berkun Y., Padeh S., et al. Clinical disease among patients heterozygous for familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2009;60(6):1862-6.
6. Moradian M.M., Sarkisian T., Ajrapetyan H., et al. Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations. J Hum Genet. 2010;55(6):389-93.
7. Ozen S., Bakkaloglu A., Yilmaz E., et al. Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? J Rheumatol. 2003;30(9):2014-8.
8. Touitou I. The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. Eur J Hum Genet. 2001;9(7):473-83.