

В.В. Дубас
О.А. Підгайна

ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України»

Ключові слова: системний червоний вовчак, активність захворювання, лабораторний маркер, інтерлейкін-2, сироватковий амілоїд А, феритин, васкулярний ендотеліальний фактор росту А, ендотелін-1.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКУ З КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПАЦІЄНТІВ

Пошук біомаркерів системного червоного вовчака (СЧВ), які б дозволили підвищити ефективність діагностики, моніторингу, стратифікації ризиків та прогнозування індивідуальної відповіді на лікування залишається актуальним питанням, яке зараз активно вивчається. **Мета** роботи — доповнити існуючі дані про інтерлейкін-2 (ІЛ-2), сироватковий амілоїд А (САА), феритин, васкулярний ендотеліальний фактор росту А (vascular endothelial growth factor А — VEGF-A), розчинний рецептор васкулярного ендотеліального фактора росту 1-го типу (sVEGF-R1) та ендотелін-1 (ЕТ-1) при СЧВ, вивчити їх зв'язки з рутинними лабораторними показниками та клінічними проявами захворювання. **Методи дослідження.** У дослідження включено 38 пацієнтів з діагнозом СЧВ, що проходили стаціонарне лікування у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України» в 2021–2023 рр. та 14 здорових осіб, зіставних за віком та статтю. **Результати дослідження.** Сироваткові рівні САА, феритину, VEGF-A, sVEGF-R1 та ЕТ-1 є достовірно вищими у пацієнтів з СЧВ порівняно з контрольною групою. ЕТ-1 та САА є маркерами високої активності СЧВ. За концентрацією ІЛ-2 в сироватці крові можна виділити групи з низьким та високим рівнем; у останніх виявлено нижчий рівень VEGF-A та вищий рівень С-реактивного білка. **Висновки.** Отримані результати мають теоретичне значення та потребують подальших досліджень на більших групах пацієнтів.

ВСТУП

Пошук біомаркерів системного червоного вовчака (СЧВ), які б дозволили підвищити ефективність діагностики, моніторингу, стратифікації ризиків та прогнозування індивідуальної відповіді на лікування залишається актуальним питанням, яке зараз досить активно вивчається. Ці зусилля є важливими з кількох причин:

- гіпер- та недодіагностика СЧВ є поширеним явищем, навіть серед досвідчених ревматологів;
- ідентифікація провісників та рання діагностика загострень СЧВ залишається більшою мірою мистецтвом, ніж наукою;
- здатність стратифікувати ризики пацієнтів, щоб передбачити, у кого будуть розвиватися специфічні моделі ураження органів, наразі неможлива, хоча потенційно могла б допомогти розробляти профілактичні терапевтичні стратегії;
- повільна, порівняно з іншими ревматологічними захворюваннями, розробка препаратів для лікування СЧВ [1, 2].

За даними аналізу літератури, обрано кілька потенційних маркерів активності аутоімунного процесу та ураження органів-мішеней: інтерлейкін-2 (ІЛ-2), сироватковий амілоїд А (САА), феритин, васкулярний ендотеліальний фактор росту А (vascular endothelial growth factor А — VEGF-A), розчинний рецептор васкулярного ендотеліального фактора росту 1-го типу (sVEGF-R1) та ендотелін-1 (ЕТ-1).

ІЛ-2 — цитокін з подвійними про- і протизапальними властивостями, роль якого при СЧВ вивчена недостатньо.

Феритин та САА — білки гострої фази, що поряд з С-реактивним білком відображають активність запального процесу.

VEGF-A та ЕТ-1 виробляються переважно ендотеліоцитами, мають прозапальні властивості та відіграють ключову роль в патогенезі судинних уражень.

Нижче коротко розглянемо кожен з досліджуваних маркерів.

ІЛ-2 відіграє важливу роль у підтриманні балансу між недостатністю та гіперактивністю імунітету. У високих дозах стимулює протипухлинний імуні-

тет, а в низьких підтримує субпопуляцію регуляторних Т-лімфоцитів (T-reg) та зменшує вираженість аутоімунних захворювань [3]. Його рівень знижується в дебюті СЧВ, проте зворотно підвищується на фоні лікування [4]. На цей момент проводиться кілька клінічних досліджень, що демонструють обнадійливі результати щодо ефективності призначення низьких доз ІЛ-2 при СЧВ [5].

Сироватковий амілоїд А є разом з С-реактивним білком, одним із основних білків гострої фази, який продукується гепатоцитами під дією прозапальних цитокінів, в основному — ІЛ-6. Відома його здатність формувати відкладення амілоїду при хронічних запальних процесах, проте його основна роль вивчена мало. Серед деяких відомих функцій такі:

- індукція синтезу ІЛ-1, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин альфа (TNF-альфа) нейтрофілами;
- подовження часу життя нейтрофілів шляхом супресії апоптозу;
- активація Toll-like-рецепторів 2-го і 4-го типів;
- участь у механізмах зворотного зв'язку, що забезпечують припинення гострофазової реакції [6].

Раніше показано підвищення САА при СЧВ та кореляцію з активністю захворювання [7].

Феритин — відомий маркер запального процесу, що підвищується, зокрема, при СЧВ. В одному з досліджень виявлено прямий кореляційний зв'язок з рівнем тромбоцитів і гемоглобіну та зворотний з рівнем лейкоцитів, що робить його потенційним маркером активності захворювання у пацієнтів з гематологічними проявами [8].

VEGF-A є одним із ключових цитокінів у процесі неоангіогенезу в ході запального процесу і пухлинного росту та вважається основним медіатором ендотеліальної дисфункції при СЧВ. Також чинить прозапальну дію шляхом активізації хемотаксису та інфільтрації тканин моноцитами/макрофагами та лімфоцитами [9, 10]. Існує 7 підтипів VEGF, серед яких основний — VEGF-A, рівень якого і визначався в нашому дослідженні. Він реалізує свої функції через 2 типи рецепторів VEGF-R1 (висока афінність) та VEGF-R2 (низька афінність) [9]. Доведено підвищення VEGF при СЧВ порівняно зі здоровими особами, а також у пацієнтів з люпус-нефритом порівняно з пацієнтами без ураження нирок [11, 12].

ЕТ-1 — потужний вазоконстриктор з прозапальними, профібротичними та мітогенними властивостями [13]. Показано, що при СЧВ імунні комплекси та антитіла до ендотеліоцитів стимулюють продукцію останніми ЕТ-1 [14]. При захворюваннях нирок та ниркових проявах ревматологічних захворювань відмічають підвищену внутрішньоренальну експресію ЕТ-1, концентрацію в сироватці крові та екскрецію із сечею. Разом з тим його роль в позаниркових проявах СЧВ та зв'язок з активністю захворювання вивчені недостатньо [13].

Мета роботи — доповнити існуючі дані щодо досліджуваних маркерів при СЧВ, вивчити їх зв'язки між собою, з рутинними лабораторними показниками та клінічними проявами захворювання.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 38 пацієнтів з СЧВ, що проходили стаціонарне лікування у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» в 2021–2023 рр. Діагноз встановлювався за критеріями Міжнародної співпраці клінік СЧВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics — SLICC), 2012 р., або Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу асоціацій ревматологів (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR), 2019 р. Контрольну групу становили 14 здорових осіб, зіставних за віком та статтю. Дані щодо клінічних проявів захворювання, рутинних лабораторних показників отримували з медичної документації пацієнтів. У всіх досліджуваних здійснювали забір крові натще та сепарацію сироватки крові. Після цього отриману сироватку розливали в пробірки типу «Епіндорф» та залишали для зберігання при температурі -80°C до моменту визначення концентрації досліджуваних маркерів.

Вміст VEGF-A, його рецептора sVEGFR-1 та ET-1 у сироватці крові пацієнтів досліджували методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів реагентів «Invitrogen» (США). Вміст ІЛ-2 визначали також за допомогою ІФА (тест-системи «FineTest», Китай). Постановки проводили згідно з інструкціями відповідних виробників. Облік здійснювали на імуноферментному аналізаторі «iEMSLabSystems» (Фінляндія). Результати наведено в пг/мл. Концентрацію сироваткового амілоїду А (мг/л) та феритину (нг/мл) визначали за допомогою імунофлуоресцентного методу (тест-системи «Finicare», Китай).

Порівнювали отримані показники у дослідній та контрольній групі, у групах пацієнтів з високою (індекс SELENA-SLEDAI >10) та низькою чи помірною активністю захворювання SELENA-SLEDAI=1–10); а також у пацієнтів з наявністю чи відсутністю кожного з основних клінічних проявів на момент забору крові. Характер розподілу отриманих значень оцінювали на нормальність за допомогою методу Колмогорова — Смірнова. При нормальному розподілі для порівняння груп використовували Т-критерій Стьюдента, при ненормальному — U-критерій Манна — Уїтні. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$. Вивчали кореляційні зв'язки досліджуваних показників між собою та з рутинними лабораторними параметрами. Використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Зв'язок вважали достовірним при $p < 0,05$.

Для оцінки діагностичної цінності досліджуваних лабораторних показників як маркерів високої активності СЧВ використовували ROC-аналіз (Receiver Operator Characteristic). Для кожного визначали площу під кривою (Area Under Curve): чим її значення ближче до одиниці, тим вища ефективність діагностичного тесту. Також визна-

чали порогові значення та відповідні їм специфічність і чутливість. Для аналізу статистичних даних використано програмне забезпечення Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) версії 26.0

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено достовірне підвищення сироваткових концентрацій САА, феритину, VEGF-A, sVEGF-R1 та ET-1 у пацієнтів з СЧВ порівняно з контрольною групою (рис. 1–6). Варто зауважити, що рівень sVEGF-R1 у всіх осіб з контрольної групи був нижчим межі чутливості методу визначення, тоді як серед контрольної групи лише у 16 (42%) (див. рис. 2).

Рівень ІЛ-2 в обох групах достовірно не відрізнявся (див. рис. 1), проте при аналізі таблиці розсіювання значень ІЛ-2 (рис. 7) виявлено специфічну закономірність, нехарактерну для інших показників: у більшості пацієнтів його концентрація в сироватці крові є низькою — 76,3 пг/мл (74,4–110,7), проте у 8 пацієнтів — значно вище середнього показника — 1027,5 пг/мл (282,4–1685,9).

В осіб контрольної групи високий рівень ІЛ-2 виявлено у 3 обстежених.

Проаналізувавши особливості пацієнтів з високим рівнем ІЛ-2, у них встановлено достовірно нижчий рівень VEGF-A ($p=0,006$) та вищий рівень С-реактивного білка з достовірністю на рівні тенденції ($p=0,088$). Інших зв'язків з лабораторними показниками чи клінічними проявами захворювання не виявлено. Подальше дослідження на більшій кількості пацієнтів, ймовірно, дозволить виявити інші специфічні характеристики пацієнтів з високим рівнем ІЛ-2.

Далі порівняли досліджувані параметри у групах пацієнтів з низькою чи помірною (SLEDAI=1–10) та високою активністю (SLEDAI >10). Результати наведено на рис. 8–13. Достовірно вищими у пацієнтів з високою активністю виявилися показники САА, VEGF-A та ET-1.

При проведенні ROC-аналізу для оцінки досліджуваних параметрів як маркерів високої активності СЧВ виявлено, що показник «площа під кривою» для ET-1 та САА є достовірно вищим за 0,5

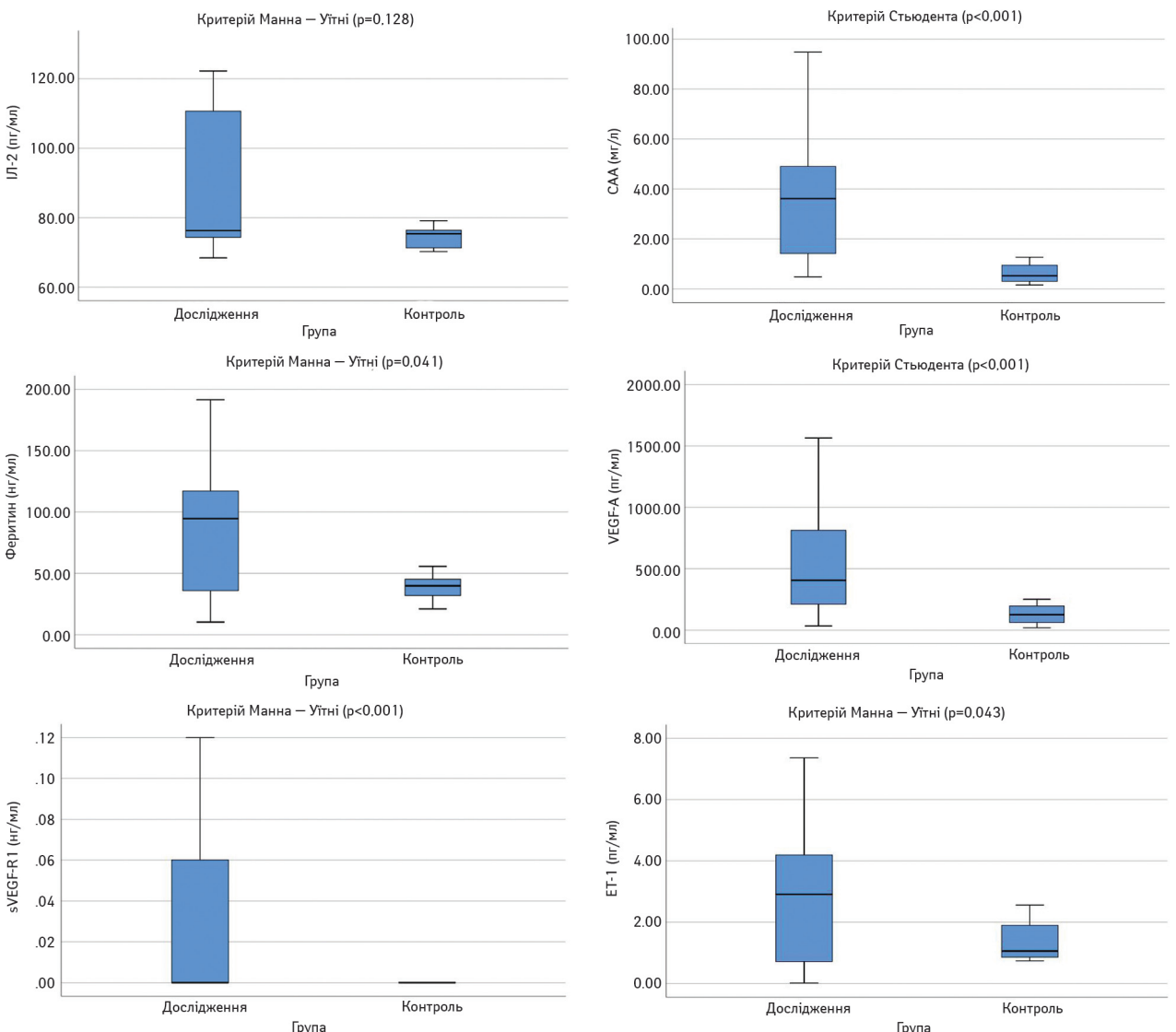


Рис. 1–6. Концентрація досліджуваних лабораторних показників у сироватці крові в дослідній та контрольній групах. Різниця достовірна при $p<0,05$.

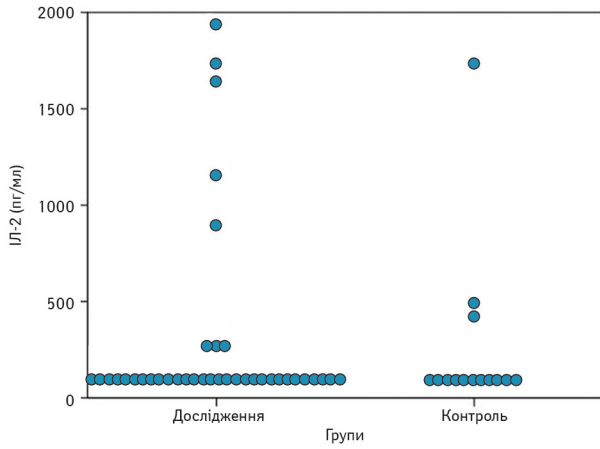


Рис. 7. Діаграма розсіяння значень ІЛ-2 у дослідній та контрольній групах

(табл. 1). Це свідчить про їх хорошу здатність диференціювати хворих на СЧВ з високою та низькою/помірною активністю захворювання.

Нижче наведено їх Cut-off значення та відповідні чутливість і специфічність:

ET-1 = 4,14 (чутливість 0,583; специфічність 0,857) (рис. 14);

САА = 35,75 (чутливість 0,833; специфічність 0,688) (рис. 15).

Результати проведення бінарної логістичної регресії (табл. 2) дозволили створити математичну модель взаємозв'язку між підвищенням концентрації САА та ET-1 в сироватці крові та високою активністю захворювання. Рівняння, що описує цей зв'язок, має наступний вигляд (Y — ймовірність того, що у пацієнта із заданими значеннями ET-1 та САА відзначається висока активність СЧВ):

$$Y = e^{-8,32+1,39 \cdot (ET-1)+0,09 \cdot (CAA)} / (1 + e^{-8,32+1,39 \cdot (ET-1)+0,09 \cdot (CAA)})$$

або

$$\ln Y / (1 - Y) = -8,32 + 1,39 \cdot (ET-1) + 0,09 \cdot (CAA)$$

Наступним кроком було визначення кореляційних зв'язків досліджуваних лабораторних показників між собою (табл. 3) та з рутинними загальноклінічними показниками у хворих на СЧВ (табл. 4).

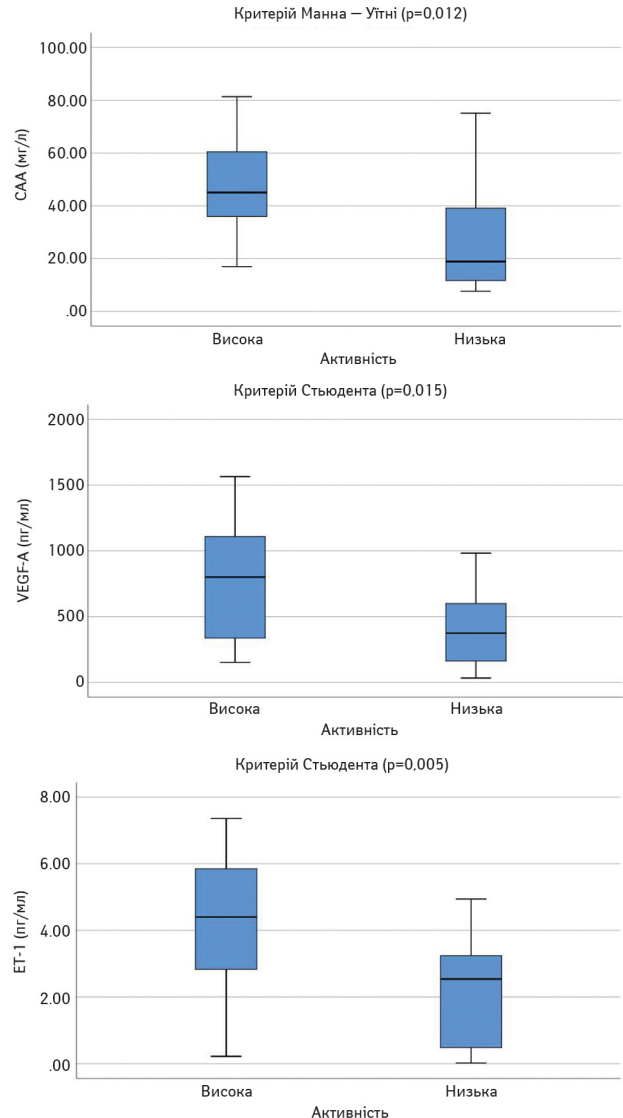
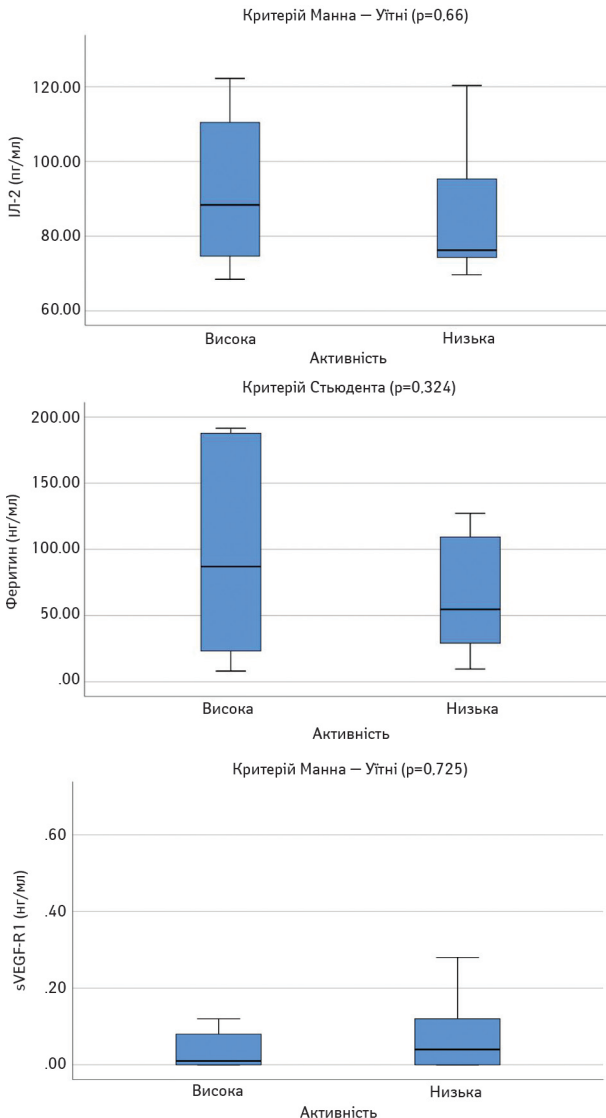


Рис. 8–13. Концентрація досліджуваних лабораторних показників у сироватці крові в групах пацієнтів з низькою чи помірною активностями (SLEDAI=1-10) та високою активністю (SLEDAI >10) захворювання. Різниця достовірна при p<0,05.

Таблиця 1

Показники ROC-аналізу досліджуваних показників як маркерів високої активності СЧВ

	Площа під кривою	Стандартна похибка	Рівень значимості, p	95% Довірчий інтервал	
				Нижня межа	Верхня межа
ІЛ-2, пг/мл	0,450	0,150	0,745	0,155	0,745
САА, мг/л	0,817	0,109	0,039*	0,604	1,000
Феритин, нг/мл	0,667	0,147	0,278	0,378	0,955
VEGF-A, пг/мл	0,733	0,139	0,129	0,460	1,000
sVEGF-R1, нг/мл	0,608	0,154	0,481	0,306	0,911
ЕТ-1, пг/мл	0,783	0,118	0,065*	0,552	1,000

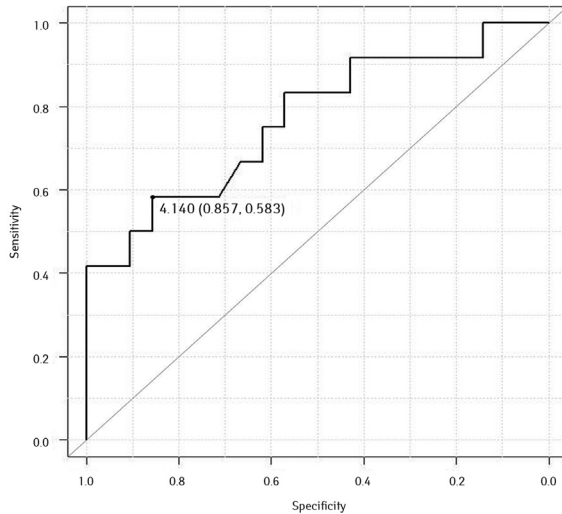


Рис. 14. ROC-крива для ЕТ-1 як маркера високої активності СЧВ із зазначенням cut-off показника і відповідних чутливості та специфічності

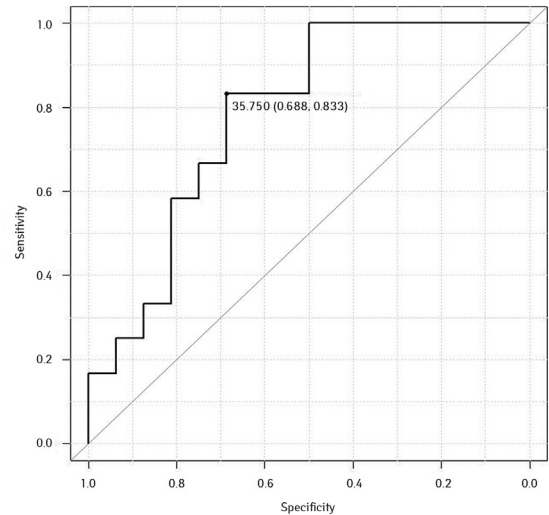


Рис. 15. ROC-крива для САА як маркера високої активності СЧВ із зазначенням cut-off показника і відповідних чутливості та специфічності

Таблиця 2

Показники бінарної логістичної регресії для САА та ЕТ-1 як маркерів високої активності СЧВ

Назва	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Значимість (p)
Базове значення	-8,32	3,666	0,0232
САА	0,09	0,042	0,0409
ЕТ-1	1,39	0,707	0,0487

Таблиця 3

Взаємні кореляційні зв'язки досліджуваних лабораторних показників сумарно в обох групах (метод рангової кореляції Спірмена, *зв'язок достовірний при p<0,05)

	ІЛ-2, пг/мл	САА, мг/л	Феритин, нг/мл	VEGF-A, пг/мл	sVEGF-R1, нг/мл	ЕТ-1, пг/мл
ІЛ-2, пг/мл	-	-0,045	-0,069	-0,096	-0,052	0,013
САА, мг/л	-0,045	-	0,301*	0,535*	0,212	0,447*
Феритин, нг/мл	-0,069	0,301*	-	0,368*	0,181	0,027
VEGF-A, пг/мл	-0,096	0,535*	0,368*	-	0,204	0,442*
sVEGF-R1, нг/мл	-0,052	0,212	0,181	0,204	-	0,222
ЕТ-1, пг/мл	0,013	0,447*	0,027	0,442*	0,222	-

Бачимо, що рівні ІЛ-2 та sVEGF-R1 не корелюють з жодним з інших показників. В той же час для решти (окрім пари феритин — ЕТ-1) існують достовірні прямі кореляційні зв'язки, що вказує на синергічність їх прозапальних властивостей (див. табл. 3).

Нижче наведено коментарі з приводу виявлених кореляційних зв'язків (див. табл. 4).

Гранулоцитарно-лімфоцитарне співвідношення (ГЛС) або його аналог нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (НЛС) є відомим маркером активності запального процесу при ряді захворювань: сепсис, COVID-19, онкопатологія, серцево-судинні захворювання. Також існують докази його

кореляції з активністю захворювання при СЧВ. Отримані дані показують зв'язок ГЛС з іншими маркерами запального процесу при цьому захворюванні, зокрема VEGF-A, ЕТ-1, САА [15, 16].

Зв'язок САА з рівнем тромбоцитів (прямий) є типовим проявом запального процесу за медіації ІЛ-6, рівень якого підвищується в більшості пацієнтів з СЧВ та корелює з активністю захворювання [17].

Прямий кореляційний зв'язок сироваткової концентрації креатиніну з sVEGF-R1 та феритином, ймовірно, пов'язаний з підвищенням концентрації цих речовин при люпус-нефриті та, відповідно, їх участі в ураженні нирок [18, 19].

Кореляційні зв'язки досліджуваних лабораторних показників з рутинними загальноклінічними показниками у дослідній групі (метод рангової кореляції Спірмена, *зв'язок достовірний при $p < 0,05$)

	ІЛ-2, пг/мл	САА, мг/л	Феритин, нг/мл	VEGF-A, пг/мл	sVEGF-R1, нг/мл	ЕТ-1, пг/мл
Лейкоцити, 10^9 /л	0,140	0,275	0,364	0,276	0,127	0,150
Лімфоцити, 10^9 /л	0,162	-0,165	0,046	-0,195	0,144	-0,207
Гранулоцити, 10^9 /л	0,103	0,360*	0,411*	0,345*	0,114	0,291
Гранулоцити/лімфоцити	-0,059	0,538*	0,310	0,525*	-0,056	0,385*
Гемоглобін, г/л	-0,007	-0,333	0,093	-0,193	0,104	-0,317
Тромбоцити, 10^9 /л	-0,118	0,490*	-0,263	0,171	-0,238	0,077
ШОЕ, мм/год	-0,113	0,318	0,037	0,164	0,003	0,534*
АлАТ, Од/л	0,091	0,057	0,415*	0,075	0,017	-0,063
Креатинін, ммоль/л	-0,084	0,332	0,475*	0,236	0,422*	0,109
Глюкоза, ммоль/л	-0,472*	-0,005	0,236	-0,010	0,156	-0,255
С-реактивний білок, мг/л	0,099	0,104	-0,141	-0,205	0,015	-0,102
Сечова кислота, ммоль/л	0,074	-0,096	0,462*	-0,053	0,021	0,079
Холестерин загальний, ммоль/л	-0,128	0,211	0,092	0,137	-0,092	0,226

У попередніх дослідженнях встановлено кореляцію між рівнями сечової кислоти та феритину в сироватці крові як у здорових осіб [20], так і в хворих на подагру [21]. Отримані результати підтверджують цей зв'язок і для пацієнтів з СЧВ.

Стосовно зв'язку між рівнем феритину і АлАТ, а також ІЛ-2 та глюкози літературні дані обмежені.

Не виявлено кореляційних зв'язків між досліджуваними маркерами та рівнем С-реактивного білка, що підтверджує його недостатню інформативність як показника активності СЧВ [22, 23]. Щодо ШОЕ, то виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок лише з рівнем ЕТ-1.

При порівнянні сироваткової концентрації досліджуваних маркерів у групах пацієнтів з наявністю чи відсутністю кожного конкретного клінічного прояву (на момент забору крові) виявлено наступні значимі закономірності (критерій Манна — Уїтні):

1. Рівень ЕТ-1 є достовірно вищим у пацієнтів з нефритом ($p=0,045$) та серозитом ($p=0,007$).

2. У пацієнтів з висипом за типом «метелика» виявлено вищі рівні VEGF-A ($p=0,009$) та САА ($p=0,023$).

3. Рівень ІЛ-2 є достовірно нижчим у пацієнтів з феноменом Рейно ($p=0,041$).

Серед отриманих результатів відомим фактом є підвищення ЕТ-1 при люпус-нефриті [24], інші потребують подальшого дослідження. Зокрема, про роль ІЛ-2 в патогенезі феномену Рейно відомо мало, проте існують дані про те, що ілопрост підвищує рівень ІЛ-2 в сироватці крові у пацієнтів з феноменом Рейно при системному склерозі [25].

Варто зауважити, що в нашому дослідженні не підтверджено деякі раніше отримані дані, зокрема зв'язок рівня феритину з гематологічними показниками [8], підвищення VEGF-A в сироватці крові при люпус-нефриті та у пацієнтів з вторинним феноменом Рейно [12], що, ймовірно, пов'язано з відносно невеликим розміром вибірки.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація САА, феритину, VEGF-A, sVEGF-R1 та ЕТ-1 у сироватці крові є достовірно вищими у пацієнтів з СЧВ порівняно з контрольною групою.

2. За концентрацією ІЛ-2 в сироватці крові можна виділити групи з низьким та високим рівнем цього показника. У хворих на СЧВ з високим рівнем ІЛ-2 виявлено достовірно нижчий рівень VEGF-A ($p=0,006$) та вищий рівень С-реактивного білка з достовірністю на рівні тенденції ($p=0,088$).

3. ЕТ-1 та САА є маркерами високої активності СЧВ згідно з даними ROC-аналізу.

4. Виявлені зв'язки досліджуваних маркерів з клініко-лабораторними характеристиками пацієнтів потребують подальшого дослідження на більшій за чисельністю групі хворих на СЧВ для оцінки їх діагностичної значимості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Liu C.C., Kao A.H., Manzi S. et al. (2013) Biomarkers in systemic lupus erythematosus: challenges and prospects for the future. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, 5(4): 210–33. doi.org/10.1177/1759720X13485503.
- Yu H., Nagafuchi Y., Fujio K. (2021) Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, 11(7): 928. doi.org/10.3390/biom11070928.
- Arenas-Ramirez N., Woytschak J., Boyman O. (2015) Interleukin-2: Biology, Design and Application. *Trends Immunol.*, 36(12): 763–777. doi.org/10.1016/j.it.2015.10.003.
- Sedighi S., Aghaei M., Musavi S. et al. (2014). Relationship between Serum Level of Interleukin-2 in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Disease Activity in Comparison with Control Group. *J. Clin. Diagnostic*, 8(7): 16–18. doi.org/10.7860/JCDR/2014/7903.4602.
- Bader L., Boyman O., Miro E. (2022). Rabeer Low-dose interleukin-2 for the treatment of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis (preprint). medRxiv 12.02.22283038. doi.org/10.1101/2022.12.02.22283038.
- Sack G.H. (2018) Serum amyloid A – a review. *Mol. Med.*, 24(1): 46. doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0.
- Wang C.M., Deng J.H., Mao G.F. et al. (2020) Serum Amyloid A: A Potential Biomarker Assessing Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Med. Sci. Monit.*, Jun 25; 26: e923290. doi: 10.12659/MSM.923290. PMID: 32584794; PMCID: PMC7333508.
- Gamal N.M., Khedr T.M., Ismail N.M. et al. (2020) Is it useful to measure serum ferritin level in systemic lupus erythematosus patients? *Egypt. Rheumatol.*, 42(1): 17–21.
- Shibuya M. (2011) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes. Cancer*, 2(12): 1097–105. doi.org/10.1177/1947601911423031.

10. Liu J., Wang X., Yang X. et al. (2015) Investigating the role of angiogenesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(6): 621–627.
11. Willis R., Smikle M., DeCeulaer K. et al. (2017). Clinical associations of proinflammatory cytokines, oxidative biomarkers and vitamin D levels in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26(14): 1517–1527. doi.org/10.1177/0961203317706557.
12. Ghazali W.S.W., Iberahim R., Ashari N.S.M. (2017) Serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Biomarker for Disease Activity in Lupus Nephritis. *Malays. J. Med. Sci.*, 24: 62–72. doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.7.
13. Neuhofer W., Pittrow D. (2006) Endothelin in human autoimmune diseases with renal involvement. *Rheumatol. (Oxford)*, 45(3): 39–41. doi.org/10.1093/rheumatology/kel277.
14. Yoshio T., Masuyama J., Mimori A. et al. (1995) Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 54(5): 361–365. doi.org/10.1136/ard.54.5.361.
15. Buonacera A., Stancanelli B., Colaci M. et al. (2022) Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(7): 3636. doi.org/10.3390/ijms23073636.
16. Wang L., Wang C., Jia X. et al. (2020) Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*, 75: e1450. doi.org/10.6061/clinics/2020/e1450.
17. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. (2014) IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.*, 6(10): a016295. doi.org/10.1101/cshperspect.a016295.
18. Edelbauer M., Kshirsagar S., Riedl M. et al. (2012) Soluble VEGF receptor 1 promotes endothelial injury in children and adolescents with lupus nephritis. *Pediatr. Nephrol.*, 27(5): 793–800. doi.org/10.1007/s00467-011-2062-z.
19. Tripathy R., Panda A.K., Das B.K. (2015) Serum ferritin level correlates with SLEDAI scores and renal involvement in SLE. *Lupus*, 24(1): 82–9. doi.org/10.1177/0961203314552290.
20. Ghio A.J., Ford E.S., Kennedy T.P. et al. (2005) The association between serum ferritin and uric acid in humans. *Free Radical Res.*, 39(3): 337–42. doi.org/10.1080/10715760400026088.
21. Fatima T., McKinney C., Major T.J. et al. (2018) The relationship between ferritin and urate levels and risk of gout. *Arthritis Res. Ther.*, 20: 179. doi.org/10.1186/s13075-018-1668-y.
22. Rezaieyazdi Z., Sahebari M., Hatef M. et al. (2011) Is there any correlation between high sensitive CRP and disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 20(14): 1494–1500. doi:10.1177/0961203311418706.
23. Luo K.-L., Yang Y.-H., Lin et al. (2020) Differential parameters between activity flare and acute infection in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Sci. Rep.*, Nov 16; 10(1): 19913. doi:10.1038/s41598-020-76789-6. PMID: 33199770; PMCID: PMC7670442.
24. Neuhofer W., Pittrow D. (2006) Endothelin in human autoimmune diseases with renal involvement, *Rheumatology*, Vol. 45, Issue suppl. 3, Oct: iii39–iii41. doi.org/10.1093/rheumatology/ kel277.
25. D'Amelio P., Cristofaro M.A., D'Amico L. et al. (2010) Iloprost modulates the immune response in systemic sclerosis. *BMC Immunol.*, 11: 62. doi.org/10.1186/1471-2172-11-62.

STUDY OF POTENTIAL LABORATORY MARKERS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHOMUS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS

V.V. Dubas, O.A. Pidhayna

Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Acad. M.D. Strazhesko of the National Academy of Sciences of Ukraine

Abstract. Introduction. The search for biomarkers of systemic lupus erythematosus (SLE), which would allow to increase the effectiveness of diagnosis, monitoring, risk stratification and prediction of individual response to treatment, remains an urgent issue that is currently being actively studied.

The aim of the work is to supplement the existing data on interleukin-2 (IL-2), serum amyloid A (SAA), ferritin, vascular endothelial growth factor A (vascular endothelial growth factor A – VEGF-A), soluble receptor of vascular endothelial growth factor type 1 (sVEGF-R1) and endothelin-1 (ET-1) in SLE, to study their relationships with routine laboratory parameters and clinical manifestations of the disease. **Materials and methods.** The study included 38 SLE patients, who underwent inpatient treatment at the SI «NSC» Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Acad. M.D. Strazhesko NAMS of Ukraine» in 2021–2023 and 14 healthy persons, comparable in age and sex ratio. **Results.** Serum levels of SAA, ferritin VEGF-A, sVEGF-R1 and ET-1 are significantly higher in patients with SLE compared to the control group. ET-1 and SAA are markers of high disease activity in SLE. According to the concentration of IL-2 in blood serum, groups with low and high levels can be distinguished; the latter have a lower level of VEGF-A and a higher level of C-reactive protein. **Conclusions.** The obtained results are of the theoretical importance and require further research on larger groups of patients.

Key words: systemic lupus erythematosus, disease activity, laboratory marker, interleukin-2, serum amyloid A, ferritin, vascular endothelial growth factor A, endothelin-1.

Адреса для листування:

Дубас Віталій Васильович
03151, Київ, вул. Святослава Хороброго, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»
E-mail: vdubas1994@gmail.com