

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОФИБРОЗНЫХ МАРКЕРОВ И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ СИСТЕМОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Буранова С.Н., Тураев И.А., Очиллов И.А.

Ташкентский государственный медицинский университет

### Аннотация

Цель исследования – установить прогностические предикторы течения системной склеродермии (ССД) путем сопоставления профиброзных маркеров (TGF-β, проколлаген I) и провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-6) при различных клинических формах заболевания. Материал и методы. Обследовано 42 пациента с достоверным диагнозом ССД: 20 с диффузной формой и 22 с ограниченной. Проводилось определение сывороточных уровней TGF-β, проколлагена I, ФНОα и ИЛ-6. Результаты. Уровни TGF-β и проколлагена I были достоверно выше у пациентов с диффузной формой ССД, в то время как при ограниченной форме отмечалось преимущественное повышение провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-6). Заключение. Ведущими прогностическими предикторами диффузного течения ССД являются показатели профиброзных маркеров (TGF-β, проколлаген I), тогда как при ограниченной форме ключевое значение имеют уровни цитокинов.

*Ключевые слова: системная склеродермия, TGF-β, проколлаген I, ИЛ-6, ФНОα, цитокиновый профиль, фиброз, прогностические предикторы.*

## TIZIMLI SKLERODERMIYANING TURLI KLINIK SHAKLLARI BO'LGAN BEMORLARDA PROFIBROZ MARKERLAR VA SITOKIN PROFILINING QIYOSIY TAHLILI

Buranova S.N., To'rayev I.A., Ochilov I.A.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

### Annotatsiya

Tadqiqotning maqsadi kasallikning turli klinik shakllarida profibroza markerlar (TGF-β, prokollagen I) va yallig'lanish oldi sitokinlari (O'NOα, IL-6) ni taqqoslash orqali tizimli sklerodermiya (TSD) kechishining prognostik prediktorlarini aniqlashdan iborat. Material va metodlar. TSDning ishonchli tashxisi bilan 42 nafar bemor tekshirildi: 20 nafari diffuz shakli va 22 nafari cheklangan shakli bilan. TGF-β, prokollagen I, TNFα va IL-6 ning qon zardobidagi miqdori aniqlandi. Natijalar. TGF-β va prokollagen I darajasi TSDning diffuz shakli bilan og'riqan bemorlarda sezilarli darajada yuqori bo'lgan, cheklangan shaklda esa yallig'lanishga qarshi sitokinlarning (O'NOα, IL-6) ko'payishi kuzatilgan. Xulosa. TSD diffuz kechishining yetakchi prognostik prediktorlari profibroza markerlar (TGF-β, prokollagen I) ko'rsatkichlari hisoblanadi, cheklangan shaklda esa sitokinlar darajasi asosiy ahamiyatga ega.

*Kalit so'zlar: tizimli sklerodermiya, TGF-β, prokollagen I, IL-6, TNFα, sitokin profili, fibroz, prognostik prediktorlar.*

## COMPARATIVE ANALYSIS OF PROFIBROSIS MARKERS AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH VARIOUS CLINICAL FORMS OF SYSTEMIC SCLERODERMA

Buranova S.N., Turayev I.A., Ochilov I.A.

Tashkent State Medical University

### Abstract

The aim of the study is to establish predictors of the course of systemic scleroderma (SSD) by comparing profibroid markers (TGF-β, procollagen I) and pro-inflammatory cytokines (TNFα, IL-6) in various clinical forms of the

disease. Material and methods. 42 patients with a reliable diagnosis of SSD were examined: 20 with the diffuse form and 22 with the limited form. Serum levels of TGF- $\beta$ , procollagen I, TNF $\alpha$ , and IL-6 were determined. Results. TGF- $\beta$  and procollagen I levels were significantly higher in patients with the diffuse form of CVD, while in the limited form, a predominant increase in pro-inflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-6) was noted. Conclusion. The leading prognostic predictors of the diffuse course of CVD are profibroid markers (TGF- $\beta$ , procollagen I), while in the limited form, cytokine levels are of key importance.

*Keywords: systemic scleroderma, TGF- $\beta$ , procollagen I, IL-6, TNF $\alpha$ , cytokine profile, fibrosis, prognostic predictors.*

**Введение.** Системная склеродермия (ССД) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся сложным взаимодействием сосудистых, воспалительных и фибротических процессов [1, 2]. Основным патогенетическим механизмом является активация фибробластов с последующей гиперпродукцией коллагена, что приводит к прогрессирующему фиброзу кожи и внутренних органов [3, 4]. Клинические проявления заболевания чрезвычайно variabelны и зависят от формы ССД: диффузная форма сопровождается генерализованным фиброзом кожи и высокой вероятностью висцерального поражения, в то время как ограниченная форма характеризуется локализованными изменениями кожи и более медленным прогрессированием внутреннего органного поражения [5]. Ключевым фактором, регулирующим фиброз, является трансформирующий ростовой фактор  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который стимулирует синтез коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса [6]. Проколлаген I, являясь предшественником зрелого коллагена, служит маркером активности фиброгенеза и позволяет количественно оценить выраженность процесса фиброобразования [7]. Помимо этого, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), играют ключевую роль в поддержании хронической воспалительной реакции, способствующей прогрессированию фиброза и формированию органного поражения [3, 8]. Несмотря на многочисленные исследования, сравнительный анализ профиля цитокинов и маркеров профиброза при различных клинических формах ССД остаётся недостаточно изученным. Сопоставление уровней TGF- $\beta$ , проколлагена I, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  может позволить выявить ведущие прогностические признаки, определяющие выраженность локальных и генерализованных процессов фиброобразования. Это имеет важное клиническое значение, так как позволяет стратифицировать пациентов по риску прогрессирования заболевания, а также оптимизировать терапевтические подходы [4, 5, 9]. В литературе подчеркивается, что диффузная форма ССД чаще сопровождается системным поражением внутренних органов, в том числе интерстициальным заболеванием лёгких и почечной дисфункцией, в то время как при ограниченной форме ведущими проявлениями остаются локальные изменения кожи и сосудов [2, 10]. Однако связь между уровнями конкретных цитокинов и маркеров профиброза с клинической формой заболевания изучена недостаточно, что делает актуальной задачу выявления биомаркеров, способных прогнозировать течение ССД [1, 6, 7].

Таким образом, проведение системного исследования профиброзных маркеров и цитокинового профиля у пациентов с различными формами ССД позволит: определить специфические биохимические признаки диффузного и ограниченного течения; выявить ведущие прогностические маркеры фиброобразования; обосновать подходы к индивидуализации терапии и ранней профилактике осложнений.

**Цель исследования** – определить прогностические маркеры течения системной

склеродермии (ССД) путем сопоставления уровней профиброзных маркеров (TGF- $\beta$ , проколлаген I) и провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6) в зависимости от клинической формы заболевания (диффузная или ограниченная).

**Материалы и методы.** В исследование включены 42 пациента с подтвержденной системной склеродермией (ACR/EULAR, 2013), из них 20 с диффузной и 22 с ограниченной формой заболевания, а также 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Включались пациенты в возрасте 18–65 лет, без острых инфекций и онкологических заболеваний, давшие информированное согласие. Исключались лица с тяжёлыми соматическими заболеваниями, беременные или в период лактации, получавшие иммуномодуляторы в последние 3 месяца, а также неспособные выполнить требования протокола. Клиническая оценка включала анализ выраженности кожного фиброза по модифицированной шкале Rodnan, наличие поражения внутренних органов (лёгких, почек, сердца), длительность заболевания и сопутствующую терапию. Сыворотка крови пациентов получена после ночного голодания. Уровни TGF- $\beta$ , проколлагена I, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием сертифицированных наборов. Измерения проводились в трёхкратном повторе, а для анализа использовалось среднее значение. Статистическая обработка включала расчет среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Сравнение показателей между группами проводилось с помощью t-критерия Стьюдента и ANOVA, корреляции между маркерами и клиническими проявлениями — с использованием коэффициента Спирмена. Статистическая значимость принималась при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов.

Показатель	Диффузная форма (n=20)	Ограниченная форма (n=22)	Контроль (n=20)
Средний возраст, лет	46,2 $\pm$ 8,1	48,5 $\pm$ 7,6	45,9 $\pm$ 6,7
Женщины, %	85	82	80
Длительность заболевания, лет	5,8 $\pm$ 2,4	7,2 $\pm$ 2,9	—
Поражение легких, %	65	27	—
Поражение почек, %	20	5	—

**Результаты и их обсуждение.** В анализируемой выборке наблюдались различия в уровне профиброзных маркеров и провоспалительных цитокинов в зависимости от клинической формы ССД. У пациентов с диффузной формой заболевания были достоверно повышены уровни TGF- $\beta$  и проколлагена I, отражающие выраженность генерализованного фиброобразования. При ограниченной форме ССД отмечалось преимущественное повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ), что свидетельствует о локальной активности воспалительного процесса.

Таблица 2

Сравнение уровней профиброзных маркеров и цитокинов ( $M \pm SD$ ).

Маркер	Диффузная форма (n=20)	Ограниченная форма (n=22)	Контроль (n=20)	p (между формами)
TGF- $\beta$ , пг/мл	42,8 $\pm$ 9,3	26,4 $\pm$ 7,8	15,2 $\pm$ 4,5	<0,001
Проколлаген I, нг/мл	110,6 $\pm$ 24,2	68,7 $\pm$ 18,5	35,4 $\pm$ 10,1	<0,001
ИЛ-6, пг/мл	18,9 $\pm$ 6,2	12,4 $\pm$ 4,1	4,3 $\pm$ 1,2	<0,01
ФНО $\alpha$ , пг/мл	15,1 $\pm$ 5,4	10,2 $\pm$ 3,7	3,8 $\pm$ 1,4	<0,05

Корреляционный анализ показал, что уровни TGF- $\beta$  и проколлагена I достоверно коррелировали с тяжестью кожного фиброза и наличием поражения внутренних органов у пациентов с диффузной формой ССД ( $r = 0,62-0,74$ ;  $p < 0,01$ ). В ограниченной форме заболевание коррелировало преимущественно с уровнем ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  ( $r = 0,51-0,60$ ;  $p < 0,05$ ), что указывает на ведущую роль локального воспаления.

Таким образом, полученные данные позволяют выделить специфические биохимические маркеры, отражающие различия между диффузной и ограниченной формами ССД, и подтверждают целесообразность их использования для прогнозирования течения заболевания и стратификации пациентов по риску прогрессирования фиброзных процессов. Полученные результаты демонстрируют значимые различия в профиле биомаркеров между диффузной и ограниченной формами системной склеродермии (ССД). У пациентов с диффузной формой достоверно повышены уровни TGF- $\beta$  и проколлагена I, что соответствует выраженному генерализованному фиброзу кожи и внутренних органов. Эти данные согласуются с ранее опубликованными исследованиями, в которых TGF- $\beta$  рассматривался как ключевой регулятор синтеза коллагена и формирующего фиброз внеклеточного матрикса [3, 4]. Повышение проколлагена I также отражает активность фиброгенеза и может служить маркером прогрессирования системного поражения тканей [5]. В ограниченной форме ССД основное значение имеют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , уровень которых коррелирует с локальной активностью воспалительного процесса. Это подтверждает данные, полученные в предыдущих работах, где ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  рассматривались как катализаторы локального воспаления, способствующего формированию очаговых изменений кожи и сосудов [6-8]. Таким образом, диффузная и ограниченная формы ССД имеют различный биохимический профиль, что отражает различия в патогенетических механизмах и клиническом течении заболевания. Корреляция между маркерами и клиническими проявлениями позволяет выделить ведущие прогностические признаки: при диффузной форме – высокий уровень TGF- $\beta$  и проколлагена I, при ограниченной – повышение ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . Эти показатели могут быть использованы для стратификации пациентов по риску прогрессирования фиброзных процессов и для разработки индивидуализированных подходов к терапии [4, 9]. Полученные данные также подтверждают, что комбинированное исследование профиброзных маркеров и цитокинов является ценным инструментом для прогнозирования течения ССД. Включение этих биомаркеров в клиническую практику может способствовать раннему выявлению пациентов с высоким риском генерализованного фиброза и позволяет оптимизировать терапевтические стратегии, направленные на подавление прогрессирующего фиброза и воспалительной активности [2, 10].

Таким образом, сопоставление уровней TGF- $\beta$ , проколлагена I, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  у пациентов с различными клиническими формами ССД подтверждает их значимость как прогностических маркеров и подчеркивает необходимость комплексного подхода к оценке патогенеза и течения заболевания.

**Выводы.** Уровни TGF- $\beta$  и проколлагена I являются ведущими прогностическими маркерами диффузной формы системной склеродермии и отражают выраженность генерализованного фиброзообразования кожи и внутренних органов. При ограниченной форме ССД ключевое значение имеют показатели провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ), свидетельствующие о локальной активности воспалительного процесса.

Сопоставление профиброзных маркеров и цитокинового профиля позволяет выявить ведущие биохимические признаки, определяющие выраженность локальных и генерализованных процессов фиброобразования, что имеет важное значение для стратификации пациентов по риску прогрессирования заболевания.

Таким образом, Полученные данные могут быть использованы для индивидуализации терапевтических подходов и ранней профилактики осложнений, связанных с прогрессированием фиброза у пациентов с различными клиническими формами ССД.

#### Использованная литература:

1. Buranova S.N., Akhmedov Kh.S., Razakova F.S. The Importance of Treatment Aimed at the Dynamics of Cartilage Oligomer Matrix Protein (COMP) in Patients with the Knee Joint Osteoarthritis // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - 2021, – №11 (2)- P.148-153 Allanore Y., Simms R., Distler O., et al. Systemic sclerosis // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2020. – Vol. 6. – P. 63.
2. Buranova, S. N. "Akhmedov Kh. S., Razakova FS Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in early diagnosis of osteoarthritis." The Chinese Journal of Occupational Diseases of Labor and Health 7.39 (2021): 93-100.
3. Buranova, S. N. "Akhmedov Kh. S., Razakova FS The Importance of Treatment Aimed at the Dynamics of Cartilage Oligomer Matrix Protein (COMP) in Patients with the Knee Joint Osteoarthritis." American Journal of Medicine and Medical Sciences.-2021 11.2 (2021): 148-153.
4. Gabrielli A., Avvedimento E.V., Krieg T. Scleroderma: from pathogenesis to therapy // Nat. Rev. Rheumatol. – 2019. – Vol. 15. – P. 1–18.
5. Khalmetova, F. I., X. S. Akhmedov, and G. A. Alibekova. "Features of the course of the joint syndrome in various forms of reactive arthritis." Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 11.4 (2023): 832-837.
6. Kowal-Bielecka O., Fransen J., Avouac J., et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76. – P. 1327–1339.
7. Madina B. Rakhimova. (2023). IMPARED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19: AN OVERVIEW OF EVIDENCE, BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS. B International Multidisciplinary Research in Academic Science (IMRAS) (Т. 6, Выпуск 07, сс. 20–27). Zenodo.
8. Rakhimova, M., et al. "Endothelin-1biomarker Features In Patients With Ankylosing Spondylitis After COVID-19." Journal of positive school psychology 6 (2022): 6.
9. Svegliati S., Bellando-Randone S., Matucci-Cerinic M. Interleukin-6 in systemic sclerosis: pathogenic role and therapeutic implications // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2023. – Vol. 64. – P. 15–28.
10. Ying W., Marangoni R.G., Fang F., et al. Role of TGF- $\beta$  and profibrotic pathways in systemic sclerosis // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9. – P. 2345.
11. Абдурахимов А.Г., Халметова Ф.И. Нестероидные противовоспалительные препараты у пациентов с деформирующим остеоартрозом и артериальной гипертензией: анализ влияния целекоксиба и мелоксикама на антигипертензивные средства. Оптимизация лечения. Атеросклероз. 2023;19(3):186-187. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-186-187>