

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОФИБРОЗНЫХ И АНТИФИБРОЗНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВОЙ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF THE IMMUNOLOGICAL INDICATORS ACTIVATING AND INHIBITING FIBROSIS AT PATIENTS WITH LOCALIZED SCLERODERMA AND SYSTEMIC SCLEROSIS

**O. Mylnikova  
L. Kozlova  
L. Voronina  
A. Smolyagin  
E. Popova**

*Summary.* Results of a research of content of interleukin-6 (IL-6), interferon — gamma (IN-gamma) and a fibroblast growth factor basic (FGF2) in serum of blood of patients of localized scleroderma (LS) and systemic sclerosis (SS) are presented in article. Correlation communication between the size FGF2, quantity of the centers of damage of skin and level of anti-nuclear antibodies and antibodies to Scl-70 antigen and also his significant increase at a stage of an induration and an atrophy of skin at patients with LS is revealed. The research of the IL-6 level and IN-gamma at both diseases hasn't revealed essential changes.

*Keywords:* skleroderma, interleukin-6, interferon-gamma, fibroblast growth factor basic.

**Мыльникова Ольга Олеговна**

Аспирант, ФГБОУ ВО Оренбургский Государственный  
Медицинский Университет Минздрава России  
5fox1@mail.ru

**Козлова Лилия Константиновна**

Д.м.н, профессор, ФГБОУ ВО Оренбургский  
Государственный Медицинский Университет Минздрава  
России  
lilikon@list.ru

**Воронина Людмила Григорьевна**

Д.м.н, профессор, ФГБОУ ВО Оренбургский  
Государственный Медицинский Университет Минздрава  
России  
orenderm@mail.ru

**Смолягин Александр Иванович**

Д.м.н, профессор, ФГБОУ ВО Оренбургский  
Государственный Медицинский Университет Минздрава  
России  
problab.orenburg@mail.ru

**Попова Елизавета Васильевна**

К.м.н., доцент, Университет Святого Иосифа,  
Танзания  
pmvug@inbox.ru

*Аннотация.* В статье представлены результаты исследования содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерферона-гамма (ИФН-γ) и основного фактора роста фибробластов (ФРФ2) в сыворотке крови больных очаговой и системной склеродермией (ОСД и ССД). Выявлена корреляционная связь между величиной ФРФ2, количеством очагов поражения кожи и уровнем антинуклеарных антител и антител к антигену Scl-70, а также значимое его повышение на стадии индурации и атрофии кожи у пациентов с ОСД. Исследование уровня ИЛ-6 и ИФН-γ при обоих заболеваниях не выявило существенных изменений.

*Ключевые слова:* склеродермия, интерлейкин-6, интерферон-гамма, основной фактор роста фибробластов.

**О**СД и ССД относятся к заболеваниям, клинические проявления которых обусловлены поражением соединительной ткани. Основой патогенеза данных заболеваний являются неадекватные иммунные реакции и избыточное фиброобразование. Цитокины — основные медиаторы иммунного ответа, определяющие развитие патологических процессов при ОСД и ССД. Многими авторами подчёркивается деление цитокинов на профиброзные и антифиброзные. К профиброзным цитокинам относят интерлейкин-1 бета (ИЛ-1β), интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-6, интерлей-

кин-13 (ИЛ-13), интерлейкин-17 (ИЛ-17), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), трансформирующий фактор роста-бета 1 (ТФР-β1), тромбоцитарный фактор роста-бета (ТрФР-β). Антифиброзным влиянием на фибробласты обладает ИФН-γ [1,2]. Эффекты профиброзных медиаторов приводят к формированию фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена.

Известно, что первичная роль ИЛ-6 состоит в активации процессов восстановления нарушенного го-

меостаза, но его избыточная продукция способ ствует повреждению тканей. Так, существует прямая корреляция между степенью увеличения ИЛ-6 и прогрессией аутоиммунного ответа [3]. ИЛ-6 — один из наиболее часто определяемых цитокинов в сыворотках больных ССД. В научных работах описано повышение уровня данного цитокина как в сыворотке крови, так и в патологически изменённых тканях больных ССД. Наряду с увеличением синтеза ИЛ-6 склеродермическими фибробластами, отмечена и их патологически высокая чувствительность к этому цитокину. Важное патогенетическое значение имеет ИЛ-6 в инициации и прогрессировании фиброза при ССД [4,5]. В литературе имеются данные о повышении уровня ИЛ-6 в сыворотке пациентов с ОСД [6]. Также была выявлена зависимость между повышением уровня рецептора ИЛ-6 (Sil-6R) в сыворотке крови и площадью линейных очагов поражения кожи у пациентов с ОСД [7].

При изучении роли ИФН- $\gamma$  в патогенезе ССД было признано его антифиброзное действие и выявлены следующие эффекты: подавление синтеза коллагена I и III типа фибробластами кожи, снижение роста фибробластов и глюкозамингликанов, потенцирование резистентности фибробластов к ИЛ-4 путём ингибирования экспрессии рецепторов этого цитокина [8,9]. В некоторых исследованиях у больных ССД было выявлено снижение уровня ИФН- $\gamma$ , причём это снижение коррелировало с длительностью и тяжестью заболевания [10]. При изучении роли ИФН- $\gamma$  в патогенезе ОСД выявлены противоречивые данные. По одним данным у больных с ОСД в сыворотке крови отмечается недостаточность системы интерферона, а по другим — увеличение его уровня в 20% случаев [11,12].

Наряду с исследованием роли ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  при аутоиммунных заболеваниях в последние годы всё большее внимание при данной патологии уделяется изучению профиброзного действия основного фактора роста фибробластов (ФРФ2) [13,14,15]. Единичные работы посвящены изучению этого фактора роста в патогенезе ССД. В своём исследовании Lowrence A. с соавторами, обследуя пациентов с ССД, выявили избыточную экспрессию ФРФ2 в коже с помощью иммуногистохимического метода [16]. У мышей, страдающих склеродермоподобным синдромом «трансплантант против хозяина» матричные РНК для ТФР- $\beta$ , ТрФР- $\beta$ , ФРФ были повышены так же, как в крови пациентов, страдающих ССД [17].

По данным литературы, выявляющиеся в крови пациентов с ОСД антинуклеарные антитела являются маркёром более тяжёлого течения заболевания, а также данные антитела в 90% выявляются у пациентов с ССД. Известно, что наличие в крови антител к анти-

гену Scl-70 у пациентов с ССД сопряжено с наличием диффузной формы заболевания и является плохим прогностическим признаком развития лёгочного фиброза [18]. Определение корреляционной связи между концентрацией данных антител и уровнем профиброзных и антифиброзных цитокинов при ОСД может иметь значение в прогностическом плане.

Анализ литературных данных свидетельствует о малочисленности научных работ, в которых проведено сравнительное исследование уровня ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 при ОСД и ССД. Данные аспекты необходимо изучать для поиска возможностей патогенетической терапии этих заболеваний.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ содержания ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 в сыворотке крови больных ОСД и ССД, выявление корреляционной связи значений данных цитокинов с показателями иммунограммы и концентрацией аутоантител при данной патологии.

#### Материалы и методы исследования

Всего был обследован 61 пациент. Основную группу составили больные с ОСД (40 человек), которые были взяты в исследование в стадии прогрессирования заболевания и не получали до этого момента специфическую терапию. Группа сравнения включала 21 пациент с ССД. Среди больных с ОСД мужчин было 4 человека (10%), женщин — 36 (90%). Средний возраст составил  $51,2 \pm 14,6$  года. Больные с ССД были женского пола, средний возраст которых составил  $53 \pm 7,6$  года. В контрольную группу вошли относительно здоровые лица — 10 человек.

Критерии включения пациентов в исследование: достоверный диагноз ОСД и ССД, возраст от 18 лет, получение добровольного информированного согласия на обследование, лечение и обработку персональных данных. Критериями исключения больных из исследования явилась тяжёлая сопутствующая патология внутренних органов, онкологические, инфекционные и аллергические заболевания.

Диагноз ОСД верифицировался в соответствии с клиническими рекомендациями по дерматовенерологии Российского общества дерматовенерологов 2010 года [19]. Диагноз ССД верифицировался с учётом классификационных критериев ССД, предложенных Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Американской коллегией ревматологов (ACR) в 2013 г. [20]. Для определения степени активности была применена система оценки, предложенная Европейской группой по изучению ССД [21].

Таблица 1. Медиана содержания ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 в сыворотке крови пациентов исследуемых групп

Цитокины пг/мл	Контрольная группа (n=8) Me (min-max)	ОСД (n=40) Me (min-max)	ССД (n=21) Me (min-max)
ИФН- $\gamma$	3,65 (2,7–12,3)	9,22 (0,63–31,25)	3,1 (2,5–24,5)
ИЛ-6	0,94 (0,03–6,4)	2,65 (0,05–16,6) <sup>^</sup>	0,91 (0,03–12,2)
ФРФ2	10,21 (9,46–12,47)	11,44 (8,32–22,88)*	10,79 (8,3–31,2)

Здесь и в таблицах 2,3,4,5 знаком \* обозначены достоверно значимые различия по U-критерию Манна-Уитни между уровнями ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 у пациентов в группах ОСД сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ );  
 \*\* уровень ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 у пациентов в группах ОСД сравнении с контрольной группой ( $p < 0,01$ );  
 ^ уровень ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 у пациентов в 3 группе ОСД в сравнении с 1 группой ОСД ( $p < 0,05$ );

Таблица 2. Медиана содержания ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 в сыворотке крови пациентов с ОСД в зависимости от стадии патологических изменений кожи

Цитокины пг/мл	Контрольная группа (n=8) Me (min-max)	1 группа эритема/отёк (n=22) Me (min-max)	2 группа индурация (n=7) Me (min-max)	3 группа атрофия (n=11) Me (min-max)
ИФН- $\gamma$	3,65 (2,7–12,3)	11,3 (0,63–31,25)	7,8 (0,85–17,44)	9,2 (1,24–29,88)
ИЛ-6	0,94 (0,03–6,4)	3,35 (0,05–16,6)*	1,51 (0,32–12,6)	1,89 (0,5–14,91)
ФРФ2	10,21 (9,46–12,47)	10,4 (8,74–22,88)	12,48 (10,4–13,73)**	12,48 (8,32–16,22)* <sup>^</sup>

Определение ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа наборами реактивов «ИФА-IL-6» и «ИФА-IFN-gamma» («Цитокин», С.-Петербург). Определение ФРФ2 в сыворотке крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа набором реактивов «ELISA Kit Human FGF basic» («Invitrogen Corporation», Калифорния). Концентрация всех цитокинов выражалась в пг/мл.

Исследование содержания антинуклеарных антител, антител к антигену Scl-70, антицентромерных антител в сыворотке крови выполнялось иммуноферментным методом набором реактивов «ORGENTEC» («ORGENTEC Diagnostika», Германия). Показатели выражались в МЕ/мл.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel. При сравнении показателей в группах использовался U-критерий Манна-Уитни. Оценка корреляционных связей осуществлялась с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Сравнительный анализ уровня ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ФРФ2 у пациентов с ОСД и ССД выявил различные изменения их содержания в сыворотке крови (табл. 1). Уровень

ИФН- $\gamma$  при ОСД имел тенденцию к повышению. Концентрация ИЛ-6 при ОСД оказалась достоверно выше, чем при ССД. U-критерий Манна-Уитни показал достоверное повышение уровня ФРФ2 в сыворотке крови пациентов с ОСД в сравнении с группой контроля. При ССД не выявлено каких-либо существенных отличий с контрольной группой по всем цитокинам.

Учитывая разные стадии патологических изменений кожи при ОСД, был проведен анализ содержания исследуемых иммунологических показателей сыворотки крови в соответствующих группах (табл. 2). У пациентов 1 группы (эритема/отёк) наблюдалось повышение уровня ИЛ-6 в сравнении с контрольной группой. Также у пациентов данной группы обнаружена тенденция к повышению значений ИЛ-6. У пациентов 2 группы (индурация) выявлено достоверное повышение уровня ФРФ2. У пациентов 3 группы (атрофия) также выявлено достоверное повышение уровня ФРФ2 в сравнении с контролем и 2 группой пациентов.

При проведении аналогичного анализа лабораторных данных пациентов с ССД существенной разницы по исследуемым показателям не обнаружено (табл. 3). Из таблицы 4 видно, что у пациентов с лимитированной формой болезни данная тенденция прослеживается по большинству показателей как на стадии эритемы/отёка, так и на стадии индурации. У пациентов с диффузной формой наблюдается тенденция к снижению уровня ИЛ-6 при обеих стадиях поражения кожи, тогда как содержание ИФН- $\gamma$  имело тенденцию к повы-

Таблица 3. Медиана содержания ИЛ-6, ИФН-γ и ФРФ2 в сыворотке крови пациентов с ССД в зависимости от стадии патологических изменений кожи

Цитокины пг/мл	Контрольная группа (n=8) Me (min-max)	1 группа эритема/отёк (n=7) Me (min-max)	2 группа индукция (n=14) Me (min-max)
ИФН-γ	3,65 (2,7–12,3)	3,2 (2,9–20,5)	3,1 (2,5–24,5)
ИЛ-6	0,94 (0,03–6,4)	0,6 (0,03–5,9)	0,96 (0,03–12,2)
ФРФ2	10,21 (9,46–12,47)	10,79 (9,46–11,62)	10,71 (8,3–3,12)

Таблица 4. Медиана содержания ИЛ-6, ИФН-γ и ФРФ2 в сыворотке крови пациентов с ССД в зависимости от формы заболевания и стадии патологических изменений кожи

Цитокины пг/мл	Контрольная группа (n=8) Me (min-max)	1 группа Эритема/отёк (n=7) Me (min-max)		2 группа индукция (n=14) Me (min-max)	
		Лимитированная форма (n=5)	Диффузная форма (n=2)	Лимитированная форма (n=10)	Диффузная форма (n=4)
ИФН-γ	3,65 (2,7-12,3)	3,2 (2,9-20,5)	9 (2,6-15,4)	6,85 (2,5-24,5)	3 (2,7-22,9)
ИЛ-6	0,94 (0,03-6,4)	2,2 (0,54-5,9)	0,03 (0,03-0,03)	1,4 (0,03-12,2)	0,48 (0,04-2,7)
ФРФ2	10,21 (9,46-12,47)	10,62 (9,46-11,12)	10,79 (10,79-10,79)	10,71 (8,3-31,2)	10,71 (9,3-15,27)

Таблица 5. Медиана содержания ИЛ-6, ИФН-γ и ФРФ2 в сыворотке крови пациентов с ОСД в группах с разным количеством очагов поражения кожи

Цитокины пг/мл	Контрольная группа (n=8) Me (min-max)	1 группа 1–3 очага (n=12) Me (min-max)	2 группа 4–8 очагов (n=19) Me (min-max)	3 группа 9 и более очагов (n=11) Me (min-max)
ИФН-γ	3,65 (2,7–12,3)	9,11 (0,85–29,88)	13,3 (0,63–31,25)	2,4 (1,06–28,44)
ИЛ-6	0,94 (0,03–6,4)	1,1 (0,32–3,2)	4,41 (0,1–16,6)	3,19 (0,85–9,2)*^
ФРФ2	10,21 (9,46–12,47)	10,4 (8,32–16,22)	11,65(9,15–16,64)	13,73 (8,74–22,88)**^

шению при диффузной форме заболевания в 1 группе и при лимитированной форме — во 2 группе. Значения же ФРФ2 не отличались по группам.

В таблице 5 представлены уровни ИЛ-6, ИФН-γ и ФРФ2 в сыворотке крови пациентов с ОСД, имеющих разное количество очагов поражения кожи. Видно, что уровень концентрации ФРФ2 нарастает с увеличением количества очагов поражения. Причём в группе с максимальным количеством очагов поражения его уровень оказался достоверно выше, чем в контрольной группе и в группе с минимальным количеством очагов поражения. Эти данные также подтверждаются достоверной прямой корреляционной зависимостью между уровнем ФРФ2 и количеством очагов поражения кожи у пациентов с ОСД ( $r=0,37$ ;  $p<0,01$ ).

Значения ИЛ-6 во 2 и 3 группах были выше, чем в контрольной, причём в 3 группе (с максимальным количеством очагов поражения кожи) его уровень оказался достоверно выше по сравнению с контролем и с 1 группой пациентов, имеющих единичные очаги.

Выявлена достоверная прямая корреляционная зависимость между уровнями ИФН-γ и С-реактивного белка сыворотки крови при ССД ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ).

В ранее проведённом нашем исследовании при сравнении иммунологических показателей больных ОСД и ССД с разными стадиями поражения кожи была выявлена супрессия Т-клеточного звена иммунитета при обоих заболеваниях, которая выражалась в снижении относительного содержания CD3+, CD4+ и CD8+ клеток [22]. Полученные результаты были использованы в настоящей работе с целью выявления корреляционных связей со значениями профиброзных и антифиброзных цитокинов при ОСД и ССД.

Уровни ИФН-γ и ИЛ-6 при ОСД и ССД показали разнонаправленные корреляции с различными значениями иммунограммы.

У пациентов с ОСД уровень антифиброзного фактора ИФН-γ напрямую коррелировал с уровнем цитотоксических клеток (CD8+, %).

Концентрация ФРФ2 при ССД напрямую коррелировала с абсолютным количеством лимфоцитов ( $r=0,37$ ;  $p<0,01$ ), абсолютным и относительным количеством как Т-лимфоцитов (CD3+) ( $r=0,49$ ;  $p<0,01$ ), ( $r=0,34$ ;  $p<0,01$ ), так и В-лимфоцитов (CD20+) ( $r=0,60$ ;  $p<0,01$ ), ( $r=0,49$ ;  $p<0,01$ ). Также выявлена аналогичная корреляционная связь между уровнем ФРФ2 и относительным количеством цитотоксических клеток (CD8+) ( $r=0,30$ ;  $p<0,01$ ) и Т-хелперов (CD4+) ( $r=0,53$ ;  $p<0,01$ ).

Исследование содержания антинуклеарных антител, антител к антигену Scl-70, антицентромерных антител в сыворотке крови не выявило превышения этих показателей ни у одного больного ОСД. Однако корреляционный анализ определил достоверную положительную зависимость между уровнем ФРФ2 и антинуклеарными антителами и антителами к антигену Scl-70 ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ), ( $r=0,35$ ;  $p<0,05$ )).

## Обсуждение

Таким образом, только при ОСД определена тенденция к повышению уровней всех исследуемых цитокинов (ИЛ-6, ИФН- $\gamma$ , ФРФ2).

Повышение уровня ИЛ-6 у наших больных ОСД на стадии плотного отека (когда преобладает иммунное воспаление) и у пациентов, имеющих максимальное количество очагов поражения кожи, вероятно, связано с его провоспалительным эффектом и активацией фибробластов, которые участвуют в его синтезе [23].

Наличие корреляционной зависимости между уровнем ИФН- $\gamma$  и концентрацией С-реактивного белка у больных ССД можно объяснить его провоспалительным действием. Кроме того, наши данные показали прямую зависимость между уровнем ИФН- $\gamma$  и уровнем цитотоксических клеток (CD8+, %), что может быть связано с его способностью повышать активность цитотоксических клеток (CD8+), участвующих в воспалении [24].

В нашей работе была выявлена корреляционная связь между уровнем ФРФ2 и стадией патологических изменений кожи в сыворотке крови у пациентов с ОСД и ССД. Тенденция к его повышению наблюдается в стадию индурации, когда происходит отложение большого количества коллагеновых волокон в дерме, и в стадию атрофии, когда нормальные структуры кожи замещаются элементами соединительной ткани, что говорит о профиброзном действии ФРФ2.

Выявление в нашем исследовании прямой корреляционной связи между уровнем ФРФ2 и относительным

количеством Т-хелперов (CD4+) свидетельствует об их взаимодействии в развитии аутоиммунного воспаления при ССД. Аналогичные данные были получены при исследовании содержания ФРФ и CD4+ лимфоцитов в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом [25].

Установленная нами прямая корреляционная связь между ФРФ2 и уровнем Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ССД позволяет предполагать, что активация клеточного звена иммунитета, приводящая к формированию склеродермического типа фибробластов, влияет на возникновение неконтролируемого синтеза ФРФ2, что подтверждается данными научной литературы [1,5].

Эти данные подтверждают связь исследуемого фактора с развитием тканевого фиброза при ОСД и ССД.

Нарастание концентрации ФРФ2 с увеличением количества очагов поражения кожи при ОСД может свидетельствовать о его значении при прогрессировании заболевания.

Кроме того, в результате проведенного исследования нами была обнаружена прямая корреляционная связь между ФРФ2 и антинуклеарными антителами и антителами к антигену Scl-70 у пациентов с ОСД, что также может говорить о важной роли ФРФ2 в прогрессировании болезни.

## Выводы

1. Выявлено значительное повышение уровня ФРФ2 на стадии индурации и атрофии кожи у пациентов с ОСД. Определена четкая зависимость между его величиной и количеством очагов поражения кожи и уровнем антинуклеарных антител и антител к антигену Scl-70.

2. Исследование уровня профиброзного и провоспалительного ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с ОСД и ССД не выявило существенных изменений, однако его величина у пациентов с ОСД с максимальным количеством очагов поражения кожи оказалась значительно выше, чем в контрольной группе и группе больных с единичными очагами поражения кожи.

3. Исследование содержания антифиброзного цитокина ИФН- $\gamma$  при обоих заболеваниях не выявило существенных изменений.

4. Полученные данные возможно использовать в дальнейших научных исследованиях с целью повышения диагностики, прогнозирования течения и тактики лечения ОСД и ССД.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Невская Т.А., Ананьева Л. П., Гусева Н. Г. В-клеточные нарушения при системной склеродермии: взаимосвязь с фиброзом и васкулопатией, новые подходы к лечению // Журнал «Научно-практическая ревматология». 2009. № 1. С. 43–60.
2. Избранные лекции по клинической ревматологии: учебное пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования [под ред. Насоновой В. А., Бунчука Н. В.] АРР. Москва: Изд-во «Медицина», 2001. 272 с.
3. Насонов Е. Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний — ингибиция интерлейкина 6 и интерлейкина 17: лекция // Журнал «Современная ревматология». 2013. № 3. С. 5–14.
4. Lucille Desallais<sup>1</sup>, Jérôme Avouac et al. Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis // *Arthritis Research & Therapy*. 2014 16: R157 URL: <https://doi.org/10.1186/ar4672> (дата обращения: 11.05.2017).
5. Korsa Khan, Shiwen Xu, Svetlana Nihtyanova et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis // *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1235–1242 URL: <https://doi:10.1136/annrheumdis-2011-200955> (дата обращения: 11.05.2017).
6. Ihn H., Sato S., Fujimoto M., Kikuchi K., Takehara K. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma // *Arch Dermatol*. 1995. Vol. 287. P. 193–7.
7. Takehara K., Sato S. Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology*. 2005. Vol. 44 (3). P. 274–279.
8. Geppert T.D., Lipsky P. E. Dissection of defective antigen presentation by interferon-gamma treated fibroblasts // *J. Immunol*. 1987. Vol. 138. P. 385.
9. Whiteside T.L., Kumagai Y., Roumm A. D. et al. Suppressor cell function and T lymphocyte subpopulations in peripheral blood of patients with progressive systemic sclerosis // *Arthr.Rheum*. 1983. V. 26. P. 841–847.
10. Molteni N.L., Delia B. S., Mascagni B. Increased interferon-gamma (IN-gamma) levels produced in vitro by alloactivated T lymphocytes in systemic sclerosis and Raynauds phenomenon // *Clin. Exp. Immunol*. 1999. Vol. 116. N1. P. 164–168.
11. Кражева С.С., Сапронова Т. И., Булохова Л. М. К проблеме трансформации ограниченных кожных форм склеродермии в системную // *Рос. журн. кож. и вен. болезней*. 1998. № 6. С. 10–13.
12. Yamane K., Ihn H., Kubo M., et al. Increased serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and E-selectin in patients with localized scleroderma // *J Am Acad Dermatol*. 2000. Vol. 42. P. 64–9.
13. Иванникова Е.В., Кононенко И. В., Калашников В. Ю., Смирнова О. М. Фибробласты и факторы их роста в развитии сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа // *Научно-практический журнал для врачей «Медицинский совет»*. 2013. № 4. ч. 2. С. 7–9.
14. Лукашик С.П., Цыркунов В. М. Патоморфологические аспекты формирования фиброза печени при HCV-инфекции и других поражениях печени: современные представления // *Журнал ГрГМУ*. 2009. № 1. С. 8–13.
15. Бондарь И.А., Климонтов В. В., Парфентьева Е. М. Фиброгенные и антифиброгенные факторы роста в развитии диабетической нефропатии // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. Т. 26. № 4. Выпуск 2. С. 10–15.
16. Lowrence A. et al. Increased expression of basic fibroblast growth factor in skin of patients with systemic sclerosis // *Dermatol Online J*. 2006. Vol. 27. N12 (1). P. 2–5.
17. Zhou L., Askew D., Gillium A. C. Cutaneous gene expression by DNA microarray in murine sclerodermatous graft-versus-host disease, a model for human scleroderma // *J Invest Dermatol*. 2007. Vol. 127. N2. P. 281–292.
18. Александрова Е.Н., Новиков А. А., Насонов Е. Л. Федеральные клинические рекомендации. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Москва, 2014. 27 с.
19. Дерматовенерология. Клинические рекомендации [под ред. А. А. Кубановой] // *Российское общество дерматовенерологов*. Москва: ДЭКС-Пресс, 2010. С. 238–250.
20. Fankvanden Hoogen, Dinesh Khanna, Jaap Fransenet al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis // *J. Arthritis & Rheumatism*. 2013. Vol. 65. N11. P. 2737–2747.
21. Valentini G, Delia Rossa A, Bombardier S et al. European multicenter study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes // *Am. Rheum. Dis*. 2003. V.60. P. 592–598.
22. Мыльникова О.О., Козлова Л. К., Воронина Л. Г., Смолягин А. И. Сравнительный анализ изменений клеточного и гуморального иммунитета у больных очаговой и системной склеродермией // *Журнал «Врач-аспирант»*. 2016. № 6 (79). С. 75–83.
23. Воронина М.С., Шилкина Н.П., Виноградов А. А., Бутусова С. В. Интерлейкины 4, 6, 8 в патогенезе ревматоидного артрита и его осложнений // *«Цитокины и воспаление»*. 2014. № 1. С. 3–7.
24. Насонов Е. Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. Москва: Издательство «М-СИТИ», 1996. 307 с.
25. Тишевская Н.В., Геворкян Н. М., Козлова Н. И. Т-лимфоциты и тканевые факторы роста // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, 2015. 101. № 8. С. 865–884.

© Мыльникова Ольга Олеговна ( 5fox1@mail.ru ), Козлова Лилия Константиновна ( lilikon@list.ru ),  
 Воронина Людмила Григорьевна ( orenderm@mail.ru ), Смолягин Александр Иванович ( probllab.orenburg@mail.ru ),  
 Попова Елизавета Васильевна ( pmvug@inbox.ru ).  
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»