

А.Н. Кайлина, Л.М. Огородова, Ю.П. Часовских, Е.Э. Кремер

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

## Показатели системы матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) при ювенильных артритах у детей

Одним из перспективных направлений современной ревматологии является изучение системы матриксных металлопротеиназ (ММП) при ювенильных артритах — ферментов, играющих ключевую роль в процессах суставной деструкции. **Цель:** оценить содержание ММП-2 и ММП-9 и их тканевого ингибитора (ТИМП-1) в сыворотке крови и синовиальной жидкости при различных вариантах ювенильного артрита у детей. **Пациенты и методы.** В исследовании приняли участие 82 ребенка с ювенильными артритами и 20 здоровых детей. Уровень ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 определяли в сыворотке крови и синовиальной жидкости методом ИФА. **Результаты.** Установлено, что при любой форме артрита сывороточная концентрация ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 достоверно превышала контрольные значения, однако уровень ММП-2 в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, не отличался от контрольного. Изучаемые показатели в синовиальной жидкости значительно превышали сывороточный уровень. При развитии увеитов ТИМП-1 в сыворотке крови был ниже, чем при отсутствии поражения глаз. В процессе лечения пациентов достоверных изменений изучаемых ферментов установлено не было. При хорошем ответе на терапию уровень ММП-9 в сыворотке крови снижался, при недостаточной эффективности — повышался. **Выводы.** Полученные данные подтверждают участие ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в процессах воспалительных изменений суставов при ЮИА и реактивном артрите независимо от пола и возраста пациентов.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, реактивный артрит, матриксная металлопротеиназа-2 и-9, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

36

### Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание у детей, которое характеризуется воспалением синовиальной оболочки суставов, деструкцией хрящевой и костной ткани, развитием широкого спектра внесуставных проявлений. Это клинически гетерогенная группа заболеваний неизвестной этиологии, характеризующаяся наличием артрита продолжительностью более 6 недель у детей до 16-летнего возраста. Общепризнан факт, что патогенез ЮИА является чрезвычайно сложным и многокомпонентным [1–4].

При ревматоидном артрите непосредственное деструктивное действие на суставы оказывает паннус, который формируется из вновь образованных сосудов, обеспечивающих приток новых клеток, цитокинов и различных факторов роста. Паннус представляет собой клеточно-соединительнотканное образование, которое значительно превышает массу здоровой синовиальной оболочки, обладает признаками опухолеподобного роста, пенетрирует в хрящ, субхондральную кость и связочный аппарат. Клетки паннуса, в первую очередь синовиоциты, секретируют множество ферментов, определяющих суставную деструкцию, в т.ч. и ма-

A.N. Kajlina, L.M. Ogorodova, Ju.P. Chasovskih, E.Je. Kremer

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## Indices of Matrix Metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, TIMP-1) with Juvenile Arthritis in Children

One of the perspectives of modern rheumatology is the study of matrix metalloproteinases (MMP) in juvenile arthritis - enzymes that play a key role in the process of joint destruction. **Aim.** To analyse the content of matrix MMP-2 and MMP-9 and their tissue inhibitor (TIMP-1) in blood serum and synovial fluid in various embodiments of juvenile arthritis in children. **Patients and Methods.** The study involved 82 children with juvenile arthritis, and 20 healthy children. The level of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 were determined in serum and synovial fluid by ELISA. **Results.** It was found out that with any form of arthritis serum concentrations of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 was significantly higher than control values, but the level of MMP-2 in a subset of enthesitis-related arthritis, didn't differ from the control. Studied parameters in the synovial fluid were much higher than the serum level. With the development of uveitis TIMP-1 in blood serum was lower than in the absence of eye damage. On treatment of patients significant changes in the studied enzymes weren't established. On a good response to therapy the level of MMP-9 in serum decreased, on the lack of effectiveness — increased. **Conclusions.** The analysis results confirm the involvement of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in the processes of inflammatory changes of the joints in juvenile idiopathic arthritis (JIA) and reactive arthritis, regardless the patients' sex or age.

**Key words:** juvenile idiopathic arthritis, reactive arthritis, matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1, children.

триксные металлопротеиназы (ММП). Данные ферменты относятся к  $Zn^{2+}$ - и  $Ca^{2+}$ -зависимым эндопептидазам, участвующим в ремоделировании соединительной ткани посредством разрушения ее органических компонентов как при физиологических, так и при патологических процессах [5–10].

Секреция ММП в основном происходит под действием провоспалительных цитокинов, и главными их источниками являются активированные макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, синовиальные клетки и хондроциты [6, 10–12]. Желатиназы ММП-2, ММП-9 отвечают за деградацию таких компонентов экстрацеллюлярного матрикса, как коллаген II, IV, V, VII, XI типа, ламинин, фибронектин, эластан, агрекан [6, 7, 10]. Ряд ММП, в т.ч. ММП-2 и ММП-9, играют роль в резорбции кости остеокластами [12]. Экспериментальная модель дефицита ММП-9 показала, что фермент является ключевым регулятором ангиогенеза и апоптоза гипертрофированных хондроцитов [7].

Активность ММП регулируется специфическими ингибиторами, такими как  $\alpha_2$ -макроглобулин, и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП). ТИМП подавляет активность ММП при связывании с ними в молярном соотношении 1:1 с образованием стойких нековалентных комплексов. Нарушение баланса в соотношении ММП и ТИМП приводит к протеолитическим процессам в тканях сустава [8, 10, 13]. Из 4 представителей ТИМП самый большой интерес вызывает ТИМП-1 как наиболее универсальный ингибитор большинства ММП [11, 14]. Хотя ТИМП-зависимое ингибирование ММП — наиболее изученное его свойство, недавно было установлено, что ТИМП также участвует в стимулировании пролиферации клеток, тканевой дифференцировке, регулировании апоптоза и ингибировании ангиогенеза [15].

Данные по содержанию ММП при ревматоидном артрите немногочисленны и зачастую противоречивы, а у детей с ЮИА — единичны [3, 5, 6, 13, 16, 17].

**Цель исследования:** установить содержание ММП-2, ММП-9 и их тканевого ингибитора ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости при различных вариантах ювенильного артрита у детей, в т.ч. на фоне лечения.

### Пациенты и методы

#### Участники исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов с ЮИА, соответствующие критериям ILAR (International League of Associations for Rheumatology, Durban, 1997; Edmonton, 2001), в возрасте от 1,1 года до 17,9 лет (средний возраст  $10,2 \pm 0,49$  лет), из них 27 (45,0%) мальчиков и 33 (55,0%) девочки. Пациенты группы ЮИА были разделены на 3 подгруппы с учетом классификационных критериев ILAR: подгруппа олигоартрита ( $n = 29$ ; 48,3%), полиартрита ( $n = 20$ ; 33,3%) и артрита, ассоциированного с энтезитом ( $n = 11$ ; 18,3%). Клиническая характеристика подгрупп ЮИА представлена в табл.

В группу сравнения вошли 22 пациента с реактивным артритом в возрасте от 2,6 до 16,2 лет (средний возраст  $8,9 \pm 0,94$  лет). Преобладали мальчики — 14 (63,6%) человек, девочек было 8 (36,4%). Этиологически развитие реактивного артрита было связано с перенесенной кишечной инфекцией, с инфицированием *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*. Реактивный артрит протекал в форме асимметричного моно- и олигоартрита преимущественно нижних конечностей. Группу контроля составили 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

#### Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Степень активности олиго- и полиартрита определяли с помощью индекса DAS28. В подгруппе артрита, ассоци-

Таблица. Характеристика больных ювенильным идиопатическим артритом, включенных в исследование

Показатель	Подгруппы ювенильного идиопатического артрита		
	Олигоартрит ( $n = 29$ ; 48,3%)	Полиартрит ( $n = 20$ ; 33,3%)	Артрит, ассоциированный с энтезитом ( $n = 11$ ; 18,3%)
Мальчики/девочки	14/15	7/13	6/5
Возраст на момент включения в исследование, лет	$9,2 \pm 0,60$	$10,4 \pm 1,0$	$14,7 \pm 0,66$
DAS 28 <sup>1</sup>	$2,9 \pm 0,17$	$4,2 \pm 0,3$	—
BASDAI <sup>2</sup>	—	—	$4,1 \pm 0,37$
Поражение глаз (передний увеит, панувеит)	3 (10,3%)	2 (10,0%)	1 (9,0%)
<b>Функциональный класс по Штейнбрюкеры</b>			
1	21 (72,5%)	5 (25,0%)	4 (36,4%)
2	8 (27,5%)	12 (60,0%)	7 (63,6%)
3	—	2 (10,0%)	—
4	—	1 (5,0%)	—
<b>Рентгенологическая стадия по Штейнбрюкеры<sup>3</sup> и Келлгрену<sup>4</sup></b>			
0	3 (10,3%)	1 (5,0%)	1 (9,1%)
1	13 (44,8%)	4 (20,0%)	7 (63,6%)
2	13 (44,8%)	9 (45,0%)	3 (27,3%)
3	—	4 (20,0%)	—
4	—	2 (10,0%)	—

Примечание.  $n$  — число пациентов, <sup>1</sup> — степень активности при олиго- и полиартрикулярном варианте ЮИА, <sup>2</sup> — степень активности в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, <sup>3</sup> — рентгенологическая стадия для пациентов олиго- и полиартрикулярного варианта ЮИА, <sup>4</sup> — рентгенологическая стадия при поражении аксиального скелета в подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом.

ированного с энтезитом, степень активности оценивали по индексу BASDAI.

Рентгенологическую стадию устанавливали по максимально пораженному суставу с использованием критериев Штейнброекера для периферического скелета и по Келлгрену при наличии сакроилеита. Функциональный класс определяли по критериям Штейнброекера.

Содержание ревматоидного фактора (РФ) IgM в сыворотке крови («Диагностические системы», Россия) и концентрацию антител к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ) («Orgentec Diagnostics», Германия) определяли методом иммуноферментного анализа.

Содержание матричных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора оценивали в сыворотке крови и синовиальной жидкости методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов MMP-2 — «R&D System» (США), MMP-9 и TIMP-1 — «eBioscience» (Австрия) на анализаторе «Hydro Flex» (TECAN, Австрия). Обследование отдельных пациентов проводили в динамике, через 6 мес. В подгруппе артрита, ассоциированного с энтезитом, синовиальная жидкость не была получена по причине отсутствия выраженной экссудации.

Все пациенты получали стандартную болезнь- и/или симптом-модифицирующую терапию.

### 38 Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows» (StatSoft Inc., США). Характер распределения выборки определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — ошибка среднего. При сравнении количественных признаков в попарно не связанных группах использовали  $U$ -критерий Манна–Уитни. При анализе данных в двух связанных группах (при достаточном числе проб) применяли критерий Вилкоксона. Связь между исследуемыми параметрами анализировали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $R$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В группах детей с ЮИА и реактивным артритом зафиксирован достоверно более высокий уровень всех из-

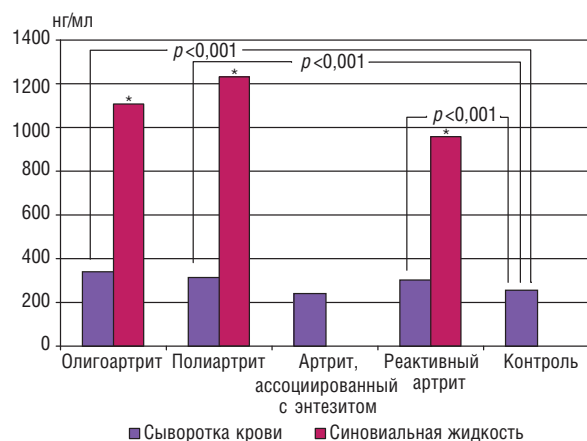


Рис. 1. Содержание матричной металлопротеиназы-2 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в исследуемых группах.

Примечание. \* —  $p < 0,001$  по сравнению с сывороткой крови.

учаемых показателей системы матричных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9, ТИМП-1) в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), за исключением группы артрита, ассоциированного с энтезитом, где содержание ММП-2 не отличалось от контрольных значений ( $p > 0,05$ ) (рис. 1–3). Концентрация матричных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора была выше в синовиальной жидкости по сравнению с сывороткой крови ( $p < 0,001$ ) при артритах (при ЮИА содержание ММП-2 было повышено в среднем в 4 раза, при реактивном артрите — в 3 раза; ММП-9 при ЮИА — в 8 раз, при реактивном артрите — в 9 раз; ТИМП-1 при ЮИА и реактивном артрите — в сотни раз) (рис. 1–4). Данный факт не зависит от варианта артрита и обусловлен максимальной концентрацией ферментов непосредственно в очаге поражения, что также подтверждается рядом исследований [7, 10, 17, 18]. Зависимости степени активности по DAS28, BASDAI, функционального класса, пола и возраста пациентов в группе ЮИА от уровня ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови и синовиальной жидкости не установлено. Детальный анализ концентрации данных ферментов в подгруппах ЮИА позволил обнаружить следующие особенности.

При АЦМВ-позитивном (АЦМВ<sup>+</sup>) полиартрите присутствовала связь концентрации ММП-2 в сыворотке крови с наличием эрозий на рентгенограммах ( $R = 0,86$ ;  $p < 0,05$ ). Эти данные подтверждают участие ММП-2 в формировании пролиферативных, а затем и эрозивных процессов при полиартикулярном варианте ЮИА. Принято считать, что ангиогенез при ревматоидном артрите является ключевым событием с формированием пролиферации синовиальной оболочки с непосредственным участием в этом процессе ММП-2 и -9 [19]. Описанный выше факт, что концентрация ММП-2 в сыворотке крови при артрите, ассоциированном с энтезитом, не отличалась от контрольных значений, может быть обусловлен характерным для данной подгруппы отсутствием повышения классических серологических маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивного белка, РФ), а также отсутствием выраженных экссудативных проявлений со стороны периферических суставов, что служит свидетельством вклада ММП-2 в экссудативный компонент воспаления.

Сывороточный уровень ММП-9 при полиартрите и артрите, ассоциированном с энтезитом, был достоверно выше, чем у пациентов с реактивным артритом ( $p < 0,05$ ). При олигоарттикулярном варианте значения

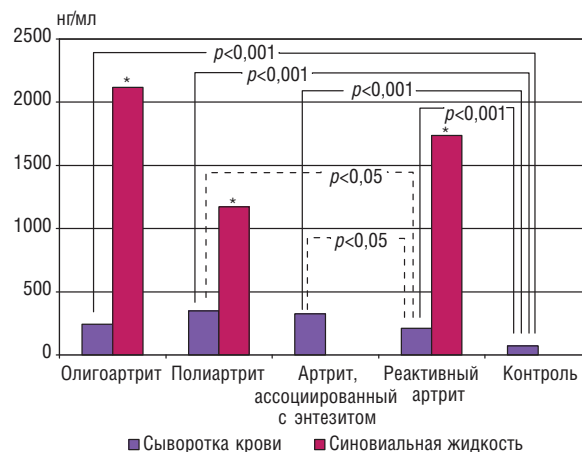


Рис. 2. Содержание матричной металлопротеиназы-9 в сыворотке крови и синовиальной жидкости в исследуемых группах.

Примечание. \* —  $p < 0,001$  по сравнению с сывороткой крови.

ММП-9 были сопоставимы с таковыми в группе реактивного артрита. У пациентов с ЮИА с выраженными экссудативными проявлениями со стороны суставов отмечена прямая корреляция значений ММП-9 в сыворотке крови с показателями АМЦВ ( $R=0,88$ ;  $p<0,05$ ). Наличие цитруллинированных белков и формирование антител к ним крайне характерны для воспалительных изменений в синовиальной оболочке [20]. Установлена прямая связь ММП-9 с АМЦВ, что демонстрирует участие этого фермента в данном процессе. В подгруппе полиартрита число пораженных суставов коррелировало с уровнем ММП-9 в сыворотке крови ( $R=0,86$ ;  $p=0,002$ ). При АМЦВ+ олигоартрите содержание ММП-9 в сыворотке крови было ассоциировано с рентгенологическими стадиями по Штейнбрюкеру ( $R=0,84$ ;  $p=0,03$ ). Таким образом, высокие значения ММП-9 в сыворотке крови соответствовали большому числу пораженных суставов и рентгенологически более продвинутой стадии заболевания.

Среди особенностей содержания ТИМП-1 в сыворотке крови следует отметить низкие его значения при вариантах течения ЮИА, осложненных поражением глаз ( $p<0,05$ ), что, возможно, свидетельствует о протективной роли данного ингибитора в отношении сосудистой оболочки глаз при ревматоидном поражении. Уровень ТИМП-1 в сыворотке крови был выше среди пациентов, соответствующих состоянию ремиссии и низкой степени активности по DAS28 ( $p<0,05$ ). В группе реактивного артрита отмечено, что концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови отрицательно коррелировала с возрастом манифестации болезни ( $R=-0,64$ ;  $p=0,01$ ). В этой же группе содержание ТИМП-1 в сыворотке крови было ниже при высокой лабораторной активности и отрицательно коррелировало с СОЭ ( $R=-0,87$ ;  $p<0,01$ ). Данный факт характеризует ТИМП-1 как важный регулятор контроля активности заболевания. Средние значения изучаемых представителей системы ММП в динамике на фоне лечения (через 6 мес) статистически значимо не изменялись (рис. 5–7), однако при детальном анализе отмечена тенденция к снижению концентрации ММП-9 в сыворотке крови у пациентов с хорошим ответом на терапию, тогда как при прогрессировании суставного синдрома либо в случае недостаточной эффективности терапии активность данного фермента, напротив, повышалась.

### Заключение

В результате проведенного исследования установлены высокие сывороточные концентрации ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 у больных любой формой артрита (ЮИА и реактивный артрит) по сравнению со здоровыми детьми, что определяет вклад данных ферментов в формирование воспалительных изменений суставов. При этом ММП-2 в большей степени участвует в морфологических изменениях периферических суставов при олиго- и полиартрите и не повышается при артрите, ассоциированном с энтезитом. Концентрация ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в синовиальной жидкости не зависела от типа артрита и значительно превышала сывороточный уровень. При АМЦВ-положительных олиго- и полиартрите содержание ММП-2, ММП-9 в сыворотке крови с высокой достоверностью ассоциировано с более продвинутой рентгенологической стадией патологического процесса. Изучение содержания ТИМП-1 в сыворотке крови может оказаться полезным для определения риска поражения глаз при ЮИА. Для пациентов с ЮИА низкой степени активности и больных, находящихся в состоянии ремиссии, харак-

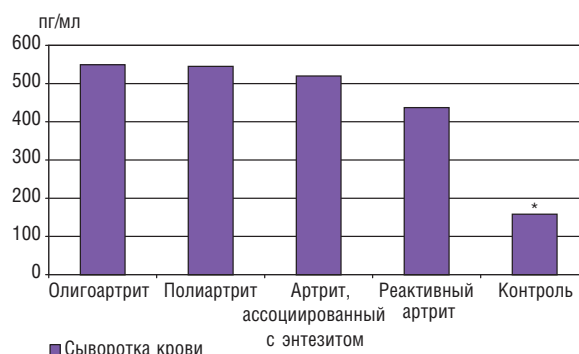


Рис. 3. Содержание тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 в сыворотке крови в исследуемых группах.

Примечание. \* —  $p<0,001$  — достоверность различий контрольной группы по сравнению с другими группами.

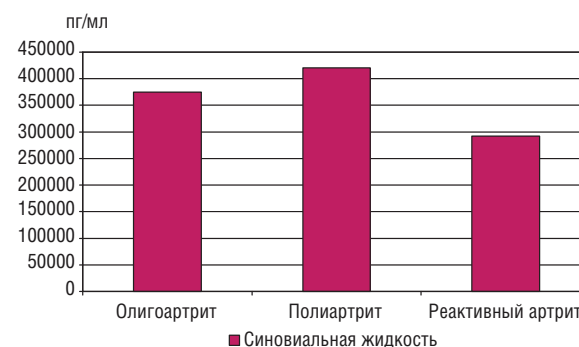


Рис. 4. Содержание тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 в синовиальной жидкости в исследуемых группах.

Примечание. Статистически значимых различий между исследуемыми группами получено не было.

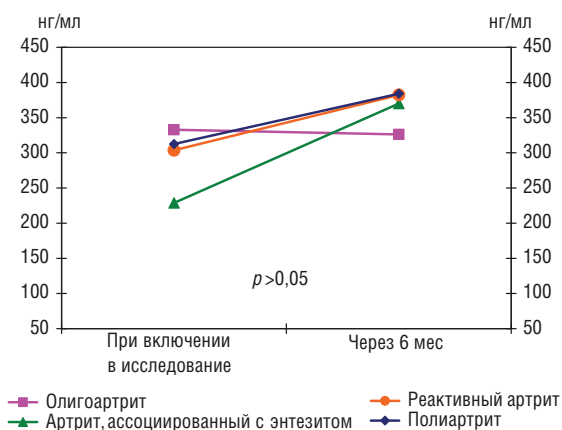
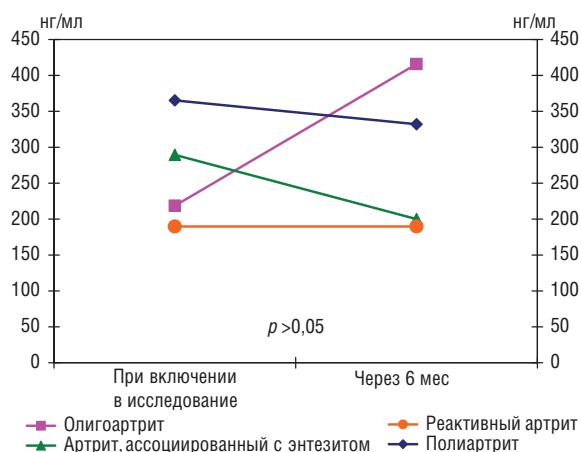


Рис. 5. Динамика содержания матричной металлопротеиназы-2 в сыворотке крови в исследуемых группах при включении в исследование и через 6 месяцев на фоне лечения.

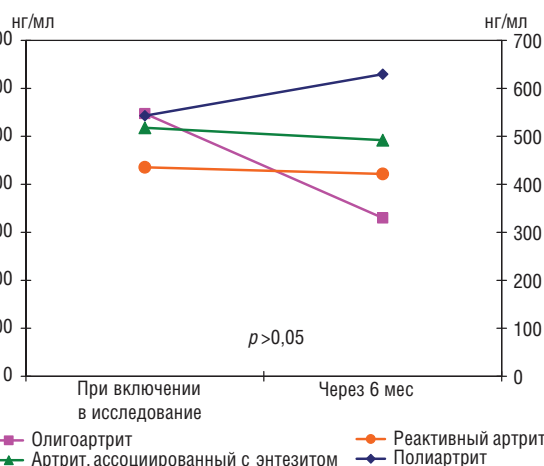
Примечание.  $p$  — достоверность различий уровня ММП-2 в сыворотке крови у пациентов при включении в исследование и на фоне терапии через 6 месяцев.

терна высокая сывороточная концентрация ТИМП-1, что характеризует данный показатель как важный регулятор активности процесса.



**Рис. 6.** Динамика содержания матричной металлопротеиназы-9 (нг/мл) в сыворотке крови в исследуемых группах при включении в исследование и через 6 месяцев на фоне лечения.

*Примечание.*  $p$  — достоверность различий уровня ММП-9 в сыворотке крови у пациентов при включении в исследование и на фоне терапии через 6 месяцев.



**Рис. 7.** Динамика содержания тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 в сыворотке крови в исследуемых группах при включении в исследование и через 6 месяцев на фоне лечения.

*Примечание.*  $p$  — достоверность различий уровня ТИМП-1 в сыворотке крови у пациентов при включении в исследование и на фоне терапии через 6 месяцев.

REFERENCES

- Alekseeva E.I., Litvitskii P.F. *Yuvenil'nyi revmatoidnyi artritis: etiologiya, patogenez, klinika, algoritmy diagnostiki i lecheniya: rukovo dlya vrachei, prepodavatelei, nauch. sotr* [Juvenile rheumatoid arthritis: etiology, pathogenesis, clinic, algorithms for diagnosis and treatment : guidelines for physicians, teachers, researchers]. Pod obshch. red. Baranova A.A. [Baranov A.A. (under the general editorship)]. Moscow: VEDI. 2007. 368 p.
- Baranov A.A., Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Chistyakova E.G., Sleptsova T.V., Mitenko E.V. *Voprosy sovremennoi pediatrii - Current Pediatrics*. 2011; 1: 176–211.
- Gowdie P.J., Tse S.M. *Pediatr. Clin. North Am.* 2012; 59 (2): 301–327.
- Peake N.J., Khawaja K., Myers A., Jones D., Cawston T.E., Rowan A.D., Foster H.E. *Rheumatology*. 2005; 44 (11): 1383–1389.
- Kim K.S., Choi H.M., Lee Y.A., Choi I.A., Lee S.H., Hong S.J., Yang H.I., Yoo M.C. *Rheumatol. Int.* 2011; 31 (4): 543–547.
- Turna A.A. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya - Scientific-Practical Rheumatology*. 2010; 3: 59–66.
- Poteryaeva O.N. *Electronic Journal "Medicine and education in Siberia"*. 2010; 5. Available at: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=449](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449).
- Zitka O., Kukacka J., Krizkova S., Huska D., Adam V., Masarik M., Prusa R., Kizek R. *Curr. Med. Chem.* 2010; 17 (31): 3751–3768.
- Bobkova I.N., Kozlovskaya L.V., Li O.A. *Nefrologiya i dializ - Nephrology and Dialysis*. 2008; 2: 105–111.
- Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. *Front Biosci.* 2006; 1 (11): 529–43.
- Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E., McInnes I.B., O'Dell J.R. *Kelley's Textbook Rheumatol.* 9th ed. 2013; 8: 97–115.
- Murphy G., Lee M.H. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (4): 44–47.
- Chen C.H., Lin K.C., Yu D.T., Yang C., Huang F., Chen H.A., Liang T.H., Liao H.T., Tsai C.Y., Wei J.C., Chou C.T. *Rheumatol. (Oxford)*. 2006; 45 (4): 414–420.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A. *Kardiologiya - Cardiology*. 2008; 10: 14–20.
- Bokarewa M., Dahlberg, Tarkowski A. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7(5): 1014–1022.
- Yarygina E.S. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie aktivnosti matriksnykh metalloproteinaz i lizosomal'nykh fermentov pri artritakh u detei. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Clinical and diagnostic importance of the matrix metalloproteinases activity and lysosomal enzymes in children with arthritis. Abstract for Dissertation for the degree of Candidate of medical science]. Novosibirsk. 2005. 22 p.
- Giannelli G., Erriquez R., Iannone F., Marinosci F., Lapadula G., Antonaci S. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004; 22 (3): 335–338.
- Gruber B.L., Sorbi D., French D.L., Marchese M.J., Nuovo G.J., Kew R.R., Arbeit L.A. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996; 78 (2): 161–171.
- Pakozdi A., Amin M.A., Haas C.S., Martinez R.J., Haines G.K., Santos L.L., Morand E.F., David J.R., Koch A.E. *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8 (4): 132.
- Lapin S.V., Totolyan A.A. *Immunologicheskaya laboratornaya diagnostika revmaticheskikh zabolevanii: Pos. dlya vrachei* [Immunological laboratory diagnosis of rheumatic diseases: guidelines for doctors]. St. Petersburg: Chelovek. 2006. 128 p.

FOR CORRESPONDENCE

**Kailina Anna Nikolaevna**, PhD student, Pediatrics Department of the Medical Faculty with Children's Diseases Course, Siberian State Medical University  
**Address:** 634050, Tomsk, Moscow path, 2; **tel.:** (3822) 90-53-84; **e-mail:** kaylinan@mail.ru  
**Ogorodova Lyudmila Mikhailovna**, PhD, Professor, RAMS cor. member, Head of the Pediatrics Department of the Medical Faculty with Children's Diseases Course, Siberian State Medical University  
**Address:** 634050, Tomsk, Moscow path, 2; **tel.:** (3822) 90-53-84; **e-mail:** lm-ogorodova@mail.ru  
**Chasovskikh Yuliya Pavlovna**, PhD, Assistant, Pediatrics Department of the Medical Faculty with Children's Diseases Course, Siberian State Medical University  
**Address:** 634050, Tomsk, Moscow path, 2; **tel.:** (3822) 90-53-84; **e-mail:** juliaclock@rambler.ru  
**Kremer Elena Eduardovna**, PhD, Junior Research Worker, Central Research Laboratory of Siberian State Medical University  
**Address:** 634050, Tomsk, Moscow path, 2; **tel.:** (3822) 52-83-97; **e-mail:** elenakremer@yandex.ru