

О.Б. Яременко

Национальный медицинский университет, Киев

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В РЕВМАТОЛОГИИ:

I. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Ключевые слова:

полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозаноиды, цитокины, ревматические заболевания.

Резюме. *Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), а именно эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая содержатся в жире морских рыб и в некоторых морепродуктах. Поступая с пищей, они соперничают с омега-6 ПНЖК, прежде всего с арахидоновою кислотой (АК) за место в мембранных фосфолипидах. В дальнейшем ЭПК вступает в конкурентные отношения с АК как субстрат для циклооксигеназного и липооксигеназного путей метаболизма. Получаемые из ЭПК простагландины и лейкотриены обладают значительно более низкой биологической активностью по сравнению с метаболитами АК. Создающийся в результате баланс эйкозаноидов имеет противовоспалительную и антитромботическую направленность. Путем угнетения синтеза из АК лейкотриенов 4-й серии омега-3 ПНЖК снижают также выработку мононуклеарными клетками провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли, интерлейкинов-1, 2 и 6. Эти данные подтверждены в опытах на животных и особенно убедительны в исследовании с участием здоровых людей, которые получали диету, обогащенную омега-3 ПНЖК. Положительное влияние пищевых омега-3 ПНЖК на профиль синтезируемых эйкозаноидов и цитокинов, а также на денатурантную стабильность эндогенных белков может быть основанием для их применения в терапии иммунозависимых хронических воспалительных заболеваний.*

Ревматоидный артрит (РА), другие хронические артропатии, диффузные болезни соединительной ткани являются практически неизлечимыми заболеваниями, при которых больные вынуждены длительно, зачастую непрерывно принимать противовоспалительные препараты. В течение длительного времени вполне понятный и широко распространенный интерес пациентов к фитотерапии, разного рода диетам и пищевым добавкам, «мегадозовой» витаминотерапии как альтернативе или хотя бы дополнению к традиционным фармакологическим препаратам наталкивался на обоснованный скептицизм практических врачей и научной общественности. Между тем в последние два десятилетия в контролируемых исследованиях получены данные, свидетельствующие о реальном патогенетическом воздействии и клинической эффективности по крайней мере некоторых методов нетрадиционной фармакотерапии. Одним из наиболее теоретически обоснованных направлений, развитие которого завершилось промышленным выпуском препаратов, является применение в лечении пациентов с хроническими воспалительными ревматическими заболеваниями омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

История вопроса. Толчком к проведению научных работ в этой области послужили эпидемиологические исследования, продемонстрировавшие необычайно низкую распространенность инфаркта миокарда и атеросклероза у эскимосов, живущих на острове Гренландия, по сравнению с

сопоставимыми по полу и возрасту группами населения континентальной Европы (Dyerberg J. et al., 1975; Kromann N., Green A., 1980; Kromhout D. et al., 1985). Н.О. Bang и соавторы в 1975 г. предположили, что это может быть обусловлено высоким потреблением с пищей рыбьего жира, содержащего омега-3 жирные кислоты. Повышенный интерес к связи между количеством потребляемых морепродуктов и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, установленной и у жителей Японии (Hirai A. et al., 1980; Kagawa Y. et al., 1982), на время затмил установленный в то же время N. Kromann и A. Green (1980) факт, что у эскимосов очень редко диагностируют такие аутоиммунные и воспалительные заболевания, как бронхиальная астма, РА, псориаз, сахарный диабет I типа. Установлено, что они не болеют рассеянным склерозом. Объяснения этого факта также строились на гипотезе о потенциально положительном эффекте омега-3 ПНЖК (Horrobin D.F., 1987). Действительно, у эскимосов наблюдался более высокий, чем в других популяциях, сывороточный уровень эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), а также дигомог-линоленовой (эйкозатриеновой) кислоты, и при этом – более низкие уровни арахидоновою (эйкозатетраеновой) (АК) и линолевой кислот из семейства омега-6. Несмотря на то, что различия в соотношении уровня этих кислот являются следствием не только диеты, но и генетически обусловлены в этой популяции (Horrobin D.F., 1987), дальнейшие наблюдения представили убедитель-

ные аргументы в пользу того, что метаболиты омега-3 кислот являются для организма более полезными и способны влиять на течение воспалительных и иммунных реакций.

Номенклатура ПНЖК. Из более 200 существующих в природе жирных кислот в тканях человека и животных обнаруживаются около 70, а практически значимое распространение имеют немногим более 20 (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1995). Примерно $\frac{3}{4}$ жирных кислот являются ненасыщенными, то есть содержат двойные связи. В соответствии с сокращенной систематической номенклатурой они обозначаются двумя цифрами, например, линолевая C 18:2, где первая цифра указывает число углеродных атомов в молекуле, а вторая - число ненасыщенных связей. По новой номенклатуре указывается очередность атома углерода с первой двойной связью по отношению к углероду концевой метильной группы (омега-положение; от w - последней буквы греческого алфавита) и рациональное название кислоты греческого происхождения, первая часть которого обозначает число атомов углерода (октадека - 18, эйкоза - 20, докоза - 22 и т.д.), а вторая - количество двойных связей - «ен» (ди - 2, три - 3, тетра - 4, пента - 5, гекса - 6). Характеристика некоторых наиболее физиологически важных ненасыщенных жирных кислот представлена в табл. 1. Во многих зарубежных публикациях концевой (метильной группы) углерод жирной кислоты обозначают не греческой буквой w, а латинской n.

Таблица 1
Номенклатура и характеристика некоторых физиологически важных ненасыщенных жирных кислот

Название кислоты: рациональное (тривиальное)	Количество в молекуле		Положение первой двойной связи, считая с конца молекулы	Омега-номенклатура (семейство)
	атомов углерода	двойных связей		
Октадеценовая (олеиновая)	18	1	9	омега-9
Октадекатриеновая (γ-линоленовая)	18	3	6	омега-6
Октадекатриеновая (α-линоленовая)	18	3	3	омега-3
Эйкозатриеновая (дигомо-γ-линоленовая)	20	3	6	омега-6
Эйкозатетраеновая (арахидоновая)	20	4	6	омега-6
Эйкозапентаеновая (тимонодоновая)	20	5	3	омега-3
Докозагексаеновая (цервоновая)	22	6	3	омега-3

Сравнительная физиология обмена омега-3 и омега-6 ПНЖК. Клетки млекопитающих способны синтезировать только омега-9 жирные кислоты, которые содержат не более 3 двойных связей и не далее чем у 9-го атома углерода от метильного конца. Незаменимые (эссенциальные) омега-6 и омега-3 ПНЖК поступают в организм только с пищей, поскольку в клетках млекопитающих нет ферментов, катализирующих введение двойных связей в цепь жирных кислот далее 9-го атома углерода.

При этом омега-6 ПНЖК - линолевая, γ-линоленовая и арахидоновая - содержатся в растительных маслах и в фосфолипидах животных, а омега-3 ПНЖК - эйкозапентаеновая и докозагексаеновая (ДГК) - в фитопланктоне и жире поедающих его морских рыб (лосось, макрель, сардина, сельдь и др.). Еще одна кислота семейства омега-3 - α-линоленовая - обнаруживается в грецких орехах, льняном семени, соевом масле (DeLuca P. et al., 1995; James M.J. et al., 2000).

Поступающие с пищей ПНЖК уже в энтероцитах ресинтезируются в фосфолипиды, которые структурируются в липопротейды высокой плотности и переносятся непосредственно к клеткам всех тканей. В момент ассоциации липопротейдов с клетками более полиеновая экзогенная жирная кислота переходит из фосфолипида липопротейда в фосфолипид клеточной мембраны, а менее полиеновая эндогенная кислота - в обратном направлении. Таким пассивным (нерегулируемым) путем клетки поглощают омега-6 ПНЖК. Омега-3 ПНЖК поступают в клетки более сложным - рецепторным путем: после этерификации холестерином они в составе липопротейдов низкой плотности поглощаются посредством эндоцитоза через апоВ-100 рецепторы (Титов В.Н., 2001). В основном поглощают омега-3 ПНЖК два вида клеток: 1) высокодифференцированные и 2) специализированные клетки рыхлой соединительной ткани. Первые используют эссенциальные ПНЖК как предшественники и синтезируют из них более сложные кислоты, которые, встраиваясь в мембрану, во многом определяют специфичную функцию клеток (клетки сетчатки, гломерулярной мембраны почек, нейроны, сперматозоиды и др.). Вторые (эндотелий, гладкомышечные клетки, фибробласты, тромбоциты, нейтрофильные гранулоциты, моноциты и макрофаги) синтезируют из омега-6 (главным образом, АК) и омега-3 ПНЖК (в основном ЭПК) биологически активные вещества - простагландины, тромбоксаны и лейкотриены (Linn D.S. et al., 1998; Титов В.Н., 2001). АК является предшественницей так называемой 2-й серии простагландинов и 4-й серии лейкотриенов, а ЭПК - соответственно 3-й и 5-й серий (см. рисунок).

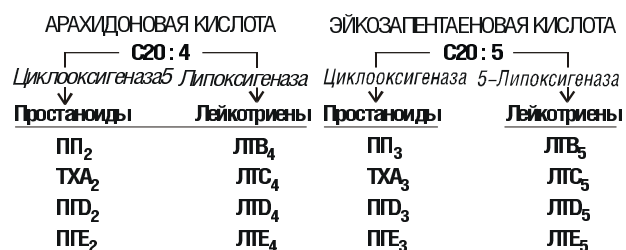


Рисунок. Эйкозаноиды, получаемые из арахидоновой (семейство w-6) и эйкозапентаеновой (семейство w-3) кислот

Эйкозаноидный механизм противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК. Функциональные свойства эйкозаноидов, получаемых из АК и ЭПК, являются во многом противоположными. Так, PGE₂ повышает функциональную активность полиморфноядерных нейтрофильных грану-

лоцитов, а ПГЕ₃ снижает ее. Если ТХА₂ индуцирует выраженное сужение сосудов, активацию нейтрофильных гранулоцитов и тромбоцитов, то ТХА₃ - слабый вазоконстриктор, ингибирует агрегацию тромбоцитов, уменьшает биологические эффекты этих клеток (Belch J.J. et al., 1988; Raederstorff D. et al., 1996). Напротив, ПГ₁₃ и простаглицлин (ПГ₁₂) сопоставимы по своей антикоагулянтной активности и вазодилаторной способности (Fischer S., Weber P., 1984). Полагают, что именно это различие соотношений биологической активности тромбоксанов и простаглицлинов 2-й и 3-й серии ответственно за удлинение времени кровотечения и ослабление агрегации тромбоцитов, наблюдающееся у эскимосов Гренландии (Dyerberg J., Bang H.O., 1979).

Получаемые из АК лейкотриены обладают очень мощными провоспалительными свойствами (Dyerberg J., Bang H.O., 1979; James M.J. et al., 2000). ЛТВ₄, продуцируемый нейтрофильными гранулоцитами, является активным хемоаттрактантом, он усиливает миграцию в очаг воспаления и адгезию нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и макрофагов, вызывает дегрануляцию нейтрофильных гранулоцитов, повышает сосудистую проницаемость. Другие лейкотриены - С₄, D₄ и E₄ (выделяются главным образом эозинофильными гранулоцитами), кроме увеличения сосудистой проницаемости, индуцируют спазм гладких мышц в сосудистой стенке и бронхах. Основной продукт липооксигеназного пути метаболизма ЭПК - ЛТВ₅ - имеет лишь от 1 до 10% разных видов биологической активности ЛТВ₄ (табл. 2) и, кроме того, подавляет синтез ЛТВ₄. В то же время продуцируемые эозинофильными гранулоцитами LTC₅, LTD₅ и LTE₅ по способности вызывать спазм гладких мышц близки к лейкотриенам 4-й серии, хотя и подавляют продукцию последних (Lee T.H., Austen K.F., 1986). С учетом этих данных в научных исследованиях для оценки биохимических последствий диеты, обогащенной омега-3 ПНЖК, чаще всего определяют уровень в крови именно ЛТВ₄ и ЛТВ₅.

Таблица 2
Сравнительная биологическая активность ЛТВ₄ и ЛТВ₅

	ЛТВ ₄	ЛТВ ₅
<i>Нейтрофильные гранулоциты</i>		
Хемотаксис	100	10
Хемокинез	100	3
Активация рецепторов к комплементу (CR ₁ и CR ₂)	100	1
Агрегация	100	5
Высвобождение лизосомальных ферментов	100	1
<i>Сосуды: повышение сосудистой проницаемости, индуцированное брадикинином</i>	100	1

Примечание. Все виды активности ЛТВ₄ условно приняты за 100.

Таким образом, в целом эйкозаноиды - производные омега-6 ПНЖК обладают провоспалительными, вазоконстрикторными и проагрегантными свойствами, обеспечивая филогенетически закрепленные защитные реакции - воспаление и остановку кровотечения. Эйкозаноиды, синтезируемые из омега-3 ПНЖК, оказывают противовоспалитель-

ное и антитромботическое действие в противоположность биологическим эффектам метаболитов АК. Если содержание в пище омега-3 ПНЖК повышается, ЭПК и ДГК соперничают с АК за место в мембранных фосфолипидах, частично вытесняя последнюю и в дальнейшем вступают в конкурентные отношения с ней в качестве субстрата для дальнейших биохимических превращений, в частности в циклооксигеназном и липооксигеназном путях. В результате равновесие смещается в сторону синтеза эйкозаноидов с противовоспалительными и дезагрегантными свойствами.

Снижение содержания в клеточных мембранах АК и сопутствующее снижение синтеза соответствующих эйкозаноидов под влиянием диеты, обогащенной омега-3 ПНЖК (главным образом в виде рыбьего жира или его концентратов), продемонстрировано в многочисленных исследованиях (Endres S. et al., 1989; Brouard C., Pascaud M., 1990; Hardardottir I., Kinsella J.E., 1992; Fritsche K.L. et al., 1993; Black J.M., Kinsella J.E., 1993; Yaqoob P., Calder P.C., 1995). При этом доля ЭПК и ДГК в мембранных жирных кислотах возрастала, а производство простаглицлинов и тромбоксанов 3-й серии и лейкотриенов 5-й серии увеличивалось (Brouard C., Pascaud M., 1990; Chapkin R.S. et al., 1990; Grimminger F. et al., 1993). Обогащение пищевого рациона омега-3 ПНЖК приводило также к подавлению генерации нейтрофильными гранулоцитами и моноцитами еще одного воспалительного медиатора-хемоаттрактанта - фактора активации тромбоцитов (Lee T.H. et al., 1985; Sperling R.L. et al., 1987; Schmidt E.B. et al., 1991; Sperling R.L., 1991).

Интересно, что и семейство омега-6 кислот включает в себя одну ПНЖК - дигомо-*g*-линоленовую, метаболиты которой имеют ярко выраженную противовоспалительную направленность, подобную таковой производных семейства омега-3 ПНЖК. В условиях внутриклеточного дефицита омега-3 ПНЖК с пятью и шестью двойными связями и омега-6 ПНЖК с четырьмя связями высокодифференцированные клетки и специализированные клетки рыхлой соединительной ткани компенсаторно начинают сами синтезировать из эндогенной омега-9 олеиновой жирной кислоты дигомо-*g*-линоленовую ПНЖК (омега-6), которая имеет только три двойные связи (Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999). Естественно, что физико-химические свойства триеновой ПНЖК существенно отличаются от эссенциальных АК, ЭПК и ДГК. Использование дигомо-*g*-линоленовой кислоты высокодифференцированными клетками при сборке фосфолипидов имеет в целом нежелательные последствия: увеличивается микровязкость мембраны, снижается отрицательный заряд на ее поверхности, что может приводить к дисфункции мембранных белков и самих клеток (Титов В.Н., 2001). В то же время в специализированных соединительнотканых клетках образуются метаболиты дигомо-*g*-линоленовой кислоты, которым приписывается благоприятное противовоспалительное действие. Эта кислота конкурирует с АК

за окислительные ферменты, таким образом сокращая производство циклооксигеназных продуктов АК (Kernoff P.V.A. et al., 1977). В циклооксигеназном пути метаболизма дигомо- γ -линоленовой кислоты образуется ПГЕ₁ (Manku M.S. et al., 1986). Вместе с другими простагландинами ПГЕ₁ стимулирует развитие кардинальных признаков воспаления, однако на клетки воспаления он действует главным образом подавляюще. ПГЕ₁ повышает внутриклеточное содержание цАМФ и это приводит к ослаблению хемотаксиса, прилипания полиморфноядерных лейкоцитов к сосудистой стенке и высвобождения ими лизосомальных ферментов. Подобное депрессивное влияние оказывает ПГЕ₁ и на лимфоциты (Rogers T.H., 1985; Belch J.J.F., Muir A., 1998). Полагают, что ПГЕ₁ выполняет функцию отрицательной обратной связи при хроническом воспалительном процессе, первоначально способствуя развитию кардинальных признаков воспаления, а затем оказывая супрессивное действие (Belch J.J.F., Muir A., 1998).

Сама дигомо- γ -линоленовая кислота не может быть преобразована в воспалительные лейкотриены (Hammarstrom S., 1981) и, кроме того, формирует производные, которые блокируют метаболические превращения АК в лейкотриены 4-й серии (Voorlees, 1993). Следовательно, увеличение поступления в организм этой ПНЖК или γ -линоленовой кислоты (которая способна в клетках метаболизироваться в дигомо- γ -линоленовую) может конкурентно ингибировать выработку 2-й серии простагландинов и 4-й серии лейкотриенов и таким образом подавлять активность хронических воспалительных заболеваний типа РА (Jantti J. et al., 1989; Oxholm P. et al., 1992). Обнаружено также снижение агрегации лейкоцитов под влиянием добавления в пищу γ -линоленовой кислоты (Maple C. et al., 1998).

Приведенные данные явились основанием для многих центров, занимающихся фитотерапией, рекомендовать включение в пищевые добавки некоторых растений (примула аптечная, огуречник лекарственный и др.) или их масел, содержащих дигомо- γ -линоленовую кислоту.

Цитокиновый механизм противовоспалительного действия омега-3 ПНЖК. Биологические эффекты омега-3 ПНЖК не исчерпываются только описанными механизмами. Увеличение поступления этих кислот в организм сопровождается также снижением синтеза мононуклеарными клетками провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов (Endres S. et al., 1989; Schmidt E.V. et al., 1991). Избыточная продукция цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), ассоциируется со многими воспалительными ревматическими заболеваниями (Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., 1997; Al-Janadi M. et al., 1993).

Цитокины представляют собой растворимые белковые медиаторы, продуцируемые многими мононуклеарными клетками вследствие их активации специфическими стимулами. Цитокины влия-

ют на деятельность эффекторных клеток, связываясь со специальными рецепторами, экспрессированными на их поверхности. Первым в каскаде цитокинов медиатором, выделяемым активированными моноцитами и макрофагами, является ФНО- α . Он может также продуцироваться лимфоцитами, натуральными киллерами, нейтрофильными гранулоцитами и тучными клетками. ФНО- α стимулирует нейтрофильные гранулоциты, моноциты и макрофаги, повышает экспрессию молекул адгезии на поверхности нейтрофильных гранулоцитов и эндотелиоцитов и этим способствует повышению проницаемости эндотелиальных белков, активирует функцию Т- и В-клеток, усиливает контроль за антигенами комплекса гистосовместимости и инициирует синтез других провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 и ИЛ-6. ИЛ-1 - второй цитокин, освобождаемый в ответ на воспалительные стимулы, включая ФНО- α . Кроме моноцитов и макрофагов, он может быть произведен также другими разновидностями клеток типа эндотелиоцитов, кератиноцитов, В-клеток. ИЛ-1 дублирует многие провоспалительные клинико-метаболические эффекты ФНО- α , включая лихорадку, сонливость, недомогание, снижение аппетита, массы тела, синтеза альбумина и повышение синтеза гепатоцитами белков острой фазы (С-реактивного протеина, орозомукоида, трансферрина, протромбина, фибриногена и других), нейтрофилез и лимфопению, стимуляцию продукции других цитокинов, в том числе и ФНО- α (табл. 3). Кроме того, он потенцирует активность прокоагулянтов и повышает выработку ингибитора активатора плазминогена и эндотелина, а также эйкозаноидов. В ответ на действие ИЛ-1 и ФНО- α мононуклеарами (среди прочих - и Т-клетками) вырабатывается ИЛ-6, играющий важную роль в воспалении, но имеющий более узкий спектр действия по сравнению с первыми двумя ключевыми цитокинами (Endres S. et al., 1995; Feldman M. et al., 1996; Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., 1997; Белобородов В.Б., 2001;). Следовательно, выделение цитокинов в межклеточное пространство и в кровоток обеспечивает сигнальные функции, связанные с формированием генерализованной воспалительной реакции.

Таблица 3
Биологические эффекты провоспалительных цитокинов

	ФНО- α	ИЛ-1	ИЛ-6
Лихорадка	++	++	+
Синтез острофазовых белков	+	+	++
Активация Т- и В-лимфоцитов	++	+	++
Активация гемопоэза	-	+	+
Активация фосфолипазы А ₂ и циклооксигеназы	+	+	-
Активация эндотелиоцитов	+	+	-
Активация синовиоцитов	++	+	-
Активация остеокластов	+	+	-
Стимуляция продукции ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8	+	+	-

В исследованиях на животных получено много доказательств, что скормливание растительных масел и рыбьего жира, богатых омега-3 ПНЖК,

изменяет, чаще в сторону снижения, производство ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-2, хотя имеется много противоречивых данных (Endres S. et al., 1995; Calder P.C., 1997). Вероятно, несоответствие результатов вытекает из различий использовавшихся протоколов экспериментов (количество жира и длительность приема, характер сравнительной диеты, разновидность используемого животного, способы выделения макрофагов, стимуляторы синтеза цитокинов и их концентрация, способы культивирования клеток и т.п.) и типов исследованных клеток – продуцентов цитокинов (альвеолярные, перитонеальные макрофаги, купферовские клетки, мононуклеары периферической крови). Исследования с участием людей дали более последовательные результаты: в нескольких работах продемонстрировано, что обогащение диеты здоровых добровольцев омега-3 ПНЖК приводит к уменьшению выработки ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а и ИЛ-2 мононуклеарными клетками периферической крови (Endres S. et al., 1989; Meydani S.N. et al., 1991; Molvig J. et al., 1991; Virella G. et al., 1991; Calder P.C., Newsholme E.A., 1992; Cooper A.L. et al., 1993; Meydani S.N. et al., 1993; Caughey G.E. et al., 1996). S. Endres и соавторы (1989) первыми установили, что у здоровых людей употребление с пищей повышенных количеств омега-3 ПНЖК уже через 6 нед приводит к достоверному снижению продукции мононуклеарами ИЛ-1а и ИЛ-1b, причем выработка цитокинов оставалась угнетенной и спустя 10 нед после возврата к обычной диете. Это объясняют длительным периодом «вымывания», способностью ЭПК и ДПК пролонгированно инкорпорироваться в мембрану циркулирующих клеток. Лишь через 20 нед после окончания приема высоких доз омега-3 ПНЖК продукция ИЛ-1 возвращалась к исходному уровню. Подобным образом, но менее выражено, изменялась и продукция ФНО-а. В более поздней работе этих же авторов (Endres S. et al., 1993) доказано супрессивное влияние аналогичной диеты и на выработку ИЛ-2. Эти и упомянутые выше другие исследователи приводят данные о снижении уровня ИЛ-1 в основном в пределах 30–85%, ФНО-а – до 40%. Caughey G.E. и соавторы (1996) установили наличие корреляции между содержанием ЭПК в мононуклеарных клетках и продукцией ИЛ-1 и ФНО-а.

Подавление синтеза цитокинов омега-3 жирными кислотами, вероятно, достигается на уровне транскрипции генетической информации, на что указывают сниженные уровни информационной (матричной) РНК (Endres S. et al., 1995). В последние годы большее значение придается эйкозаноидопосредованному механизму (Calder P.C., 1997).

Выработка цитокинов и продукция эйкозаноидов находятся в тесной функциональной взаимосвязи. С одной стороны, как видно из данных табл. 3, цитокины активируют фосфолипазу A_2 и синтез эйкозаноидов, с другой – циклооксигеназные и липооксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты способны влиять на выработку провоспалительных цитокинов. Так, высокие концен-

трации ПГЕ₂ ингибируют выработку ФНО-а моноцитами и макрофагами путем повышения внутриклеточного уровня циклического АМФ (Renz H. et al., 1988; Endres S. et al., 1991). Напротив, низкие концентрации ПГЕ₂ стимулируют выработку циклического ГМФ и в результате увеличивают продукцию ФНО-а (Kovacs E.J. et al., 1988). Имеются сообщения о том, что ПГЕ₂ угнетает производство ИЛ-1, хотя эти данные не столь однозначны. ПГЕ₁ и ПГЕ₂ подавляют выработку ИЛ-2 Т-лимфоцитами (Paliogianni F. et al., 1993). Липооксигеназный продукт ЛТВ₄ увеличивает производство ФНО-а моноцитами (Gagnon L. et al., 1989), а при лечении ингибиторами липооксигеназы концентрация ФНО-а снижается (Schade U.F. et al., 1989). Как и в отношении ПГЕ₂, сведения о влиянии ЛТВ₄ и ЛТС₄ на выработку ИЛ-1 противоречивы. В то же время известно, что ЛТВ₄ увеличивает продукцию ИЛ-6 и интерферона- γ человеческими моноцитами и лимфоцитами (Rola-Pleszczynski M. et al., 1983; Poubelle P. et al., 1991).

Таким образом, в целом ПГЕ₂ подавляет продукцию ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-2, в то время как лейкотриены 4-й серии увеличивают выработку этих цитокинов. При частичном вытеснении АК из фосфолипидов мембран кислотами семейства омега-3 объем синтезируемых из АК эйкозаноидов ПГЕ₂ и особенно ЛТВ₄ снижается, вследствие чего уменьшается и выработка провоспалительных цитокинов. По-видимому, это – главный механизм, лежащий в основе ингибирующего влияния омега-3 ПНЖК на продукцию цитокинов с провоспалительными свойствами.

Новую, дополнительную гипотезу для объяснения механизма возможного положительного влияния омега-3 ПНЖК на течение хронических аутоиммунных воспалительных болезней предложили L. Saso и соавторы (1999). Авторы исходили из того, что при этих заболеваниях имеет место денатурация и гликозилирование эндогенных сывороточных белков (как острофазовых, так и неострофазовых), что является одной из причин их антигенности (Silvestrini B. et al., 1989; Saso L. et al., 1993; Saso L. et al., 1993), поддерживающей и усиливающей аутоиммунный процесс. Сравнительное исследование различных солей, кислот и препаратов показало, что *in vitro* антиденатуратная активность ПНЖК рыбьего жира в отношении человеческого альбумина выше, чем таковая известных антиденатуратных лекарственных средств (бендазака и биндарита) и НПВП (фенилбутазона и индометацина). В эксперименте на животных омега-3 ПНЖК, применяемые перорально, защищали сывороточные белки от температурной денатурации больше, чем бендазак (Saso L. et al., 1999). Следовательно, стабилизация эндогенных белков – еще один потенциально выгодный эффект применения омега-3 ПНЖК при ревматических заболеваниях.

Таким образом, омега-3 ПНЖК, выступая в качестве субстрата для окисления в циклооксигеназном и липооксигеназном путях, способствуют вы-

работке простагландинов и лейкотриенов с противовоспалительными и антитромботическими свойствами. Повышение содержания этих кислот в фосфолипидах клеточных мембран сопровождается угнетением продукции цитокинов, играющих ключевую роль в развитии хронических воспалительных процессов. Итоговый метаболический результат в виде снижения потенциала воспаления и дезагрегантно-гипокоагуляционных сдвигов, а также, вероятно, антиденатурантный эффект дают основания рассчитывать на положительный клинический эффект применения омега-3 ПНЖК при ревматических заболеваниях. Опыты на животных и исследования с участием здоровых людей свидетельствуют, что реальным путем повышения содержания в организме и, в частности, в клеточных мембранах омега-3 ПНЖК является пероральное применение определенных количеств рыбьего жира или соответствующих препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Белобородов В.Б.** (2001) Сепсис: итоги последнего десятилетия. *Клин. антибиотикотерапия*, 1(9): 3–8.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г.** (1995) Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Питер Пресс, СПб, 304 с.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г.** (1999) Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. Руководство для врачей. Питер Пресс, СПб, с. 281–373.
- Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю.** (1997) Иммунопатология ревматических болезней: роль цитокинов. В кн.: Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова, В.А. Насонова. Проблема остеопороза в ревматологии. СТИН, Москва, с. 203–249.
- Титов В.Н.** (2001) Атеросклероз - патология полиеновых жирных кислот. *Клин. лаб. диагностика*, 1: 3–9.
- Al-Janadi M., Al-Balla S., Al-Dalaan M., Raziuddin S.** (1993) Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J. Clin. Immunol.*, 13: 58–67.
- Bang H.O., Dyerberg J., Hjorne N.** (1976) The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med. Scand.*, 209: 69–93.
- Belch J. J. F., Muir A.** (1998) n-6 and n-3 Essential fatty acids in rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions. *Proc. Nutr. Soc.*, 57: 563–569.
- Belch J.J., Ansell D., Madhok R., O'Dowd A., Sturrock R.D.** (1988) Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 47: 96–104.
- Black J.M., Kinsella J.E.** (1993) Dietary n-3 fatty acids alter mouse peritoneal macrophage cytotoxicity. *Ann. Nutr. Metab.*, 37: 110–120.
- Brouard C., Pascaud M.** (1990) Effects of moderate dietary supplementations with n-3 fatty acids on macrophage and lymphocyte phospholipids and macrophage eicosanoid synthesis in the rat. *Biochim. Biophys. Acta*, 1047: 19–28.
- Calder P.C.** (1997) n-3 Polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann. Nutr. Metab.*, 41: 203–234.
- Calder P.C., Newsholme E.A.** (1992) Polyunsaturated fatty acids suppress human peripheral blood lymphocyte proliferation and interleukin 2 production. *Clin. Sci.*, 82: 695–700.
- Caughey G.E., Mantzioris E., Gibson R.A., Cleland L.G., James M.J.** (1996) The effect on human tumor necrosis factor α and interleukin 1 β production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am. J. Clin. Nutr.*, 63: 116–122.
- Chapkin R.S., Hubbard N.E., Erickson K.L.** (1990) 5-Series peptidoleukotriene synthesis in mouse peritoneal macrophages: Modulation by dietary n-3 fatty acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 171: 764–769.
- Cooper A.L., Gibbons L., Horan M.A., Little R.A., Rothwell N.J.** (1993) Effect of dietary fish oil supplementation on fever and cytokine production in human volunteers. *Clin. Nutr.*, 12: 321–328.
- DeLuca P., Rothman D., Zurier R.B.** (1995) Marine and botanical lipids as immunomodulatory and therapeutic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.*, 21: 759–777.
- Dyerberg J., Bang H.O., Hjorne N.** (1975) Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 28: 958–966.
- Dyerberg J., Bang H.O.** (1979) Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet*, 2: 433–435.
- Endres S., Ghorbani R., Kelley V.E. et al.** (1989) The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumour necrosis factor by mononuclear cells. *N. Engl. J. Med.*, 320: 265–271.
- Endres S., Fulle H.J., Sinha B., Stoll D., Dinarello C.A., Gerzer R., Weber P.C.** (1991) Cyclic nucleotides differentially regulated the synthesis of tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β by human mononuclear cells. *Immunology*, 72: 56–60.
- Endres S., Meydani S.N., Ghorbani R., Schindler R., Dinarello C.A.** (1993) Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and mononuclear cell proliferation. *J. Leuk. Biol.*, 54: 599–603.
- Endres S., Eisenhut T., Sinha B.** (1995) n-3 Polyunsaturated fatty acids in the regulation of human cytokine synthesis. *Biochem. Soc. Transact.*, 23: 277–281.
- Feldman M., Brennan F.M., Maini R.N.** (1996) Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.*, 14: 397–440.
- Fischer S., Weber P.** (1984) Prostaglandin I β is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid. *Nature (London)*, 307: 165–168.
- Fritsche K.L., Alexander D.W., Cassidy N.A., Huang S.-C.** (1993) Maternally supplied fish oil alters piglet immune cell fatty acid profile and eicosanoid production. *Lipids*, 28: 677–682.
- Gagnon L., Filion L.G., Dubois C., Rola-Pleszczynski M.** (1989) Leukotrienes and macrophage activation: Augmented cytotoxic activity and enhanced interleukin 1, tumor necrosis factor and hydrogen peroxide production. *Agents Actions*, 26: 141–147.
- Grimminger F., Fuhrer D., Papavassilis C., Schlotzer E., Mayer K., Heuer K. U., Kiss L., Walmrath D., Piberhofer S., Lubbecke F., Kramer H. J., Stevens J., Schutterle G., Seeger W.** (1993) Influence of intravenous n-3 lipid supplementation on fatty acid profiles and lipid mediator generation in a patient with severe ulcerative colitis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 23: 706–715.
- Hammarstrom S.** (1981) Conversion of dihomogammalinolenic acid to an isomer of leukotriene C β oxygenated at C8. *J. Biol. Chem.*, 256: 7712–7715.
- Hardardottir I., Kinsella J.E.** (1992) Increasing the dietary (n-3) to (n-6) polyunsaturated fatty acid ratio increases tumor necrosis factor production by murine resident peritoneal macrophages without an effect on elicited peritoneal macrophages. *J. Nutr.*, 122: 1942–1951.
- Hirai A., Hamazaki T., Terano T. et al.** (1980) Eicosapentaenoic acid and platelet function in Japanese. *Lancet*, 2: 1132–1133.
- Horrobin D.F.** (1987) Low prevalence of coinjury artery disease (CHD), psoriasis, asthma and rheumatoid arthritis in eskimos: are they caused by high dietary intake of eicosapentaenoic acid (EPA), a genetic variation of essential fatty acid (EFA) metabolism or a combination of both? *Med. Hypothesis*, 22: 421–428.
- James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G.** (2000) Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 71 (Suppl.): 343S–348S.
- Jantti J., Nikkari T., Solskivi T., Vapaatalo H., Isomaki H.** (1989) Evening primrose oil in rheumatoid arthritis: changes in serum lipids and fatty acids. *Ann. Rheum. Dis.*, 48: 124–127.
- Kagawa Y., Nishizawa M., Suzuki M. et al.** (1982) Eicosapolyenoic acid of serum lipids of Japanese islanders with low incidence of cardiovascular diseases. *J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo)*, 28: 441–453.
- Kernoff P.B.A., Willis A.L., Stone K.J. et al.** (1977) Antithrombotic potential of dihomogamma-linolenic acid in man. *Brit. Med. J.*, 2: 1441–1444.
- Kovacs E.J., Radzioch D., Young H.A., Varesio L.** (1988) Differential inhibition of IL-1 and TNF α mRNA expression by agents which block second messenger pathways in murine macrophages. *J. Immunol.*, 141: 3101–3105.
- Kromann N., Green A.** (1980) Epidemiological studies in the Upernivik District, Greenland. *Acta Med. Scand.*, 208: 401–406.

- Kromhout D., Bosschieter E.B., de Lezenne Coulander C.** (1985) The inverse relationship between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 312: 1205–1208.
- Lee T.H., Austen K.F.** (1986) Arachidonic acid metabolism by the 5-lipoxygenase pathway and the effects of alternative dietary fatty acids. *Adv. Immunol.*, 39. Acad Press: 145–175.
- Lee T.H., Hoover R.L., Williams J.D. et al.** (1985) Effect of dietary enrichment with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N. Engl. J. Med.*, 312: 1217–1224.
- Linn D.S., Connor W.F., Wolf D.P., Anderson G.L.** (1998) Metabolism of polyunsaturated fatty acids in health and disease. *J. Lipid. Res.*, 39: 620–628.
- Manku M.S., Morse N., Belch J.J.F.** (1986) Effects of gamma-linolenic acid supplementation on plasma essential fatty acids. *Progr. Lipid Res.*, 25: 469–473.
- Maple C., McLaren M., Belch J.J.F.** (1998) Dietary essential fatty acid supplementation with omega 3 and omega 6 fatty acids reduces whole blood white blood cell aggregation in healthy volunteers. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 72: 196–203.
- Meydani S.N., Endres S., Woods M.M., Goldin B.R., Soo C., Morrill-Labrode A., Dinarello C., Gorbach S.L.** (1991) Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: Comparison between young and older women. *J. Nutr.*, 121: 547–555.
- Meydani S.N., Lichtenstein A.H., Cornwall S., Meydani M., Goldin B.R., Rasmussen H., Dinarello C.A., Schaefer E.J.** (1993) Immunologic effects of national cholesterol education panel step-2 diets with and without fish-derived n-3 fatty acid enrichment. *J. Clin. Invest.*, 92: 105–113.
- Molvig J., Pociot F., Worsaae H., Wogensens L.D., Back L., Christensen P., Mandrup-Poulsen T., Andersen K., Madsen P., Dyerberg J., Nerup J.** (1991) Dietary supplementation with w-3 polyunsaturated fatty acids decreases mononuclear cell proliferation and interleukin-1b content but not monokine secretion in healthy and insulin-dependent diabetic individuals. *Scand. J. Immunol.*, 34: 399–410.
- Oxholm P., Pedersen B.K., Horrobin D.F.** (1992) Natural killer cell functions are related to the cell membrane composition of essential fatty acids differences in healthy persons and patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin. Exper. Rheumat.*, 10: 229–234.
- Paliogianni F., Kincaid R.L., Boumpas D.T.** (1993) Prostaglandin E and other cyclic AMP elevating agents inhibit interleukin 2 gene transcription by counteracting calcineurin-dependent pathways. *J. Exp. Med.*, 178: 1813–1817.
- Poubelle P., Stankova J., Grassii J., Rola-Pleszczynski M.** (1991) Leukotriene B₄ up-regulates IL-6 rather than IL-1 synthesis in human monocytes. *Agents Actions*, 34: 42–45.
- Raederstorff D., Pantze M., Bachmann H., Moser U.** (1996) Antiinflammatory properties of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids in phorbol ester induced mouse ear inflammation. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 111: 284–290.
- Renz H., Gong J.H., Schmidt A., Nain M., Gerns D.** (1988) Release of tumor necrosis factor alpha from macrophages: Enhancement and suppression are dose dependently regulated by prostaglandin E₂ and cyclic nucleotides. *J. Immunol.*, 141: 2388–2393.
- Rogers T.J.** (1985) The role of arachidonic acid metabolites in the function of murine suppressor cells. In: J.S. Goodwin (Ed.) *Prostaglandins and Immunity*. M.A. Martinus Nijhoff, Boston, pp. 80–86.
- Rola-Pleszczynski M., Gagnon L., Sirois P.** (1983) Leukotriene B₄ augments human natural cytotoxic cell activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 113: 531–537.
- Samuelsson B.** (1981) Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*, 220: 568–575.
- Saso L., Silvestrini B., Lahita R., Cheng C.Y.** (1993a) Changes of immunoreactivity in α₁-antitrypsin in patients with autoimmune diseases. *Inflammation*, 17: 383–400.
- Saso L., Silvestrini B., Guglielmotti A., Lahita R., Cheng C.Y.** (1993b) Abnormal glycosylation of α₂-macroglobulin, a non-acute-phase protein, in patients with autoimmune diseases. *Inflammation*, 17: 465–479.
- Saso L., Valentini G., Casini M.L., Mattei E., Braghiroli L., Mazzanti G., Panzironi C., Grippa E., Silvestrini B.** (1999) Inhibition of protein denaturation by fatty acids, bile salts and other natural substances: A new hypothesis for the mechanism of action of fish oil in rheumatic diseases. *Jpn. J. Pharmacol.*, 79: 89–99.
- Schade U.F., Ernst M., Reinke M., Wolter D.T.** (1989) Lipoxygenase inhibitors suppress formation of tumor necrosis factor in vitro and in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 159: 748–754.
- Schmidt E.B., Pedersen J.O., Varming K. et al.** (1991) n-3 Fatty acids and leukocyte chemotaxis. Effects in hyperlipidemia and dose response studies in healthy men. *Arteriosclerosis*, 11: 429–435.
- Silvestrini B., Guglielmotti A., Saso L., Cheng C.Y.** (1989) Changes in concanavalin A-reactive proteins in inflammatory disorders. *Clin. Chem.*, 35: 2207–2211.
- Sperling R.I.** (1991) Dietary omega-3 fatty acids: effects on lipid mediators of inflammation and rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Amer.*, 17: 373–389.
- Sperling R.I., Robin J.-L., Kylander K.A., Lee T.H., Lewis R.A., Austen K.F.** (1987) The effects of N-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of PAF-acether by human monocytes. *J. Immunol.*, 12: 4187–4191.
- Virella G., Fourspring K., Hyman B., Haskill-Stroud R., Long L., Virella L., La Via M., Gross A.J., Lopes-Virella M.** (1991) Immunosuppressive effects of fish oil in normal human volunteers: Correlation with the in vitro effects of eicosapentaenoic acid on human lymphocytes. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 61: 161–176.
- Voorlees J.J.** (1993) Leukotrienes and other lipoxygenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. *Arch. Dermatol.*, 119: 541–547.
- Yaqoob P., Calder P.C.** (1995) Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages. *Cell. Immunol.*, 163: 120–128.

ОМЕГА-3 ПОЛІЕНАСИЧЕНІ ЖИРНІ КИСЛОТИ В РЕВМАТОЛОГІЇ: І. ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ

О.Б. Яременко

Резюме. *Омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), а саме ейкозапентаєнова (ЕПК) і докозагексаєнова, містяться в жиру морських риб і в деяких морепродуктах. Надходячи з їжею, вони конкурують з омега-6 ПНЖК, насамперед з арахідоновою кислотою (АК), за місце в мембранних фосфоліпідах. Надалі ЕПК вступає в конкурентні відношення з АК як субстрат для циклооксигеназного і ліпооксигеназного шляхів метаболізму. Простагландини і лейкотрієни, отримані з ЕПК, виявляють значно нижчу біологічну активність у порівнянні з метаболітами АК. Баланс ейкозаноїдів, що утворюється в результаті, має протизапальну й антитромботичну спрямованість. Шляхом пригнічення синтезу з АК лейкотрієнів 4-ї серії омега-3 ПНЖК знижують також продукцію мононуклеарними клітинами прозапальних цитокінів — фактора некроза пухлини, інтерлейкінів -1, 2 і 6. Ці дані підтверджені в дослідженнях з участю здорових людей, які одержували дієту, збагачену омега-3 ПНЖК. Позитивний вплив харчових омега-3 ПНЖК на профіль синтезованих ейкозаноїдів і цитокінів, а також на денатурантну стабільність ендогенних білків може бути підставою для їхнього застосування в терапії імунозалежних хронічних запальних захворювань.*

Ключові слова: поліненасичені жирні кислоти, ейкозаноїди, цитокіни, ревматичні захворювання.

OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN RHEUMATOLOGY:**I. THEORETICAL BASES****O.B. Yaremenko**

Summary. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), namely eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic acid, are contained in fat of sea fishes and some sea's products. Acting with food, they compete with omega-6 PUFAs, first of all by arachidonic acid (AA), for a place in membrane phospholipids. In subsequent EPA enters the competitive relations with AA as substratum for metabolism by the cyclooxygenase and lipoxygenase pathways. Received from EPA prostaglandins and leukotrienes have much lower biological activity in comparison with AA-derived metabolites. The eicosanoids balance, developing in result, has anti-inflammatory and anti-thrombotic orientation. Inhibiting synthesis of 4-series leukotrienes from AA, omega-3 PUFAs reduce also

production by mononuclear cells of pro-inflammatory cytokines – tumour necrosis factor, interleukin-1, -2 and -6. These data are confirmed in animal studies and, especially convincingly, in studies on healthy people which received a omega-3 PUFAs enriched diet. The positive influence of dietary omega-3 PUFAs on a profile synthesized eicosanoids and cytokines and also on denaturant stability of endogenous proteins can be the basis for their application in treatment of immunodependent chronic inflammatory diseases.

Key words: polyunsaturated fatty acids, eicosanoids, cytokines, rheumatic diseases.

Адрес для переписки:

Яременко Олег Борисович
01030, Киев, бульв. Тараса Шевченко, 13
Национальный медицинский университет
им. А.А. Богомольца, кафедра госпитальной
терапии № 1

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Плечевой сустав при анкилозирующем спондилоартрите: частое поражение, но нечастая утрата функции

Will R., Kennedy G., Elswood J., et al. Ankylosing spondylitis and the shoulder: commonly involved but infrequently disabled // *J Rheumatol* 2000; 27(1): 177–82.

Английские исследователи (Royal National Hospital for Rheumatic Diseases) провели 2 независимых исследования, включавшие заполнение пациентами специально разработанного опросника (исследования А и Б), а также проведение рентгенографии (исследование Б). В исследовании А сильную/очень сильную боль в плечевом суставе испытывали соответственно 15,2 и 13,8% больных; в исследовании Б – 9,6 и 17,6%. Функциональная недостаточность плечевого сустава среди этих пациентов наблюдалась редко. Наличие у пациентов сильной/очень сильной боли в плечевом суставе ассоциировалось (исследование А) со значительным поражением тазобедренного и коленного суставов. Изменения на рентгенограммах выявлены (исследование Б) у 31% пациентов, однако в большинстве случаев они были минимальны. Выраженность рентгенологических изменений коррелировала ($r=0,87$; $p<0,001$) с суммарной оценкой объемов движений в плечевых суставах.

Выводы: Болевой синдром и ограничение подвижности плечевых суставов – частые проявления анкилозирующего спондилоартрита, коррелирующие с болевым индексом и оценкой жизни по Arthritis Impact Measurement Scale, редко приводят к утрате функции сустава. Поражение плечевого сустава при анкилозирующем спондилоарт-

рите коррелирует с поражениями других периферических суставов и со степенью выраженности поражений по данным рентгенологического исследования.

Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов периферической крови и синовиальной жидкости у больных реактивным артритом

Beacock-Sharp H; Young JL; Gaston JS. Analysis of T cell subsets present in the peripheral blood and synovial fluid of reactive arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1998 Feb, 57(2):100–6.

Реактивный артрит (РеА) – HLA-B27-ассоциированная артропатия, развивающаяся у предрасположенных лиц после инфицирования определенными группами микроорганизмов. Т-клеточное звено иммунитета является важным звеном ее патогенеза, однако роль отдельных субпопуляций продолжает дебатироваться.

С помощью трехцветной жидкостной цитометрии определяли фенотипы Т-клеток в периферической крови и синовиальной жидкости у больных реактивным артритом (РеА), у которых обнаружено повышение содержания CD69+, CD25+, и HLA-DR+ CD3+ Т-клеток. В субпопуляциях Т-клеток CD25 экспрессировались в основном на CD4+ Т-клетках; однако большинство CD8+ Т-клеток были HLA-DR-позитивными.

Выводы: Полученные результаты свидетельствуют об активации как CD4+, так и CD8+ Т-клеточных популяций. Каким образом эти клетки вовлечены в патогенез развития воспаления, его регулирование, и механизмы их активации (миграция через эндотелий?) – остается предметом дальнейшего изучения.