

А. М. Гнилорыбов

Донецкий государственный
медицинский университет

Ключевые слова:

ревматоидный синовит,
патогенез, синовиальные
фибробласты,
протоонкогены, апоптоз,
интерлейкины.

ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОИДНОГО СИНОВИТА. I. МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ КЛЕТОК СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ И ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ

Резюме. Приведены данные литературы, касающиеся анализа патогенетических механизмов ревматоидного синовита. Обсуждаются причины активации/опухолеподобной трансформации синовиальных фибробластов и роль в этом протоонкогенов и апоптоза. Подробно рассмотрены иммунные нарушения и патогенетические эффекты цитокинов. Предложена схема патогенеза ревматоидного синовита. Отмечено, что на основе углубленного изучения патогенеза синовита разрабатываются новые подходы к терапии ревматоидного артрита.

Ревматоидный артрит (РА) — особая форма системного поражения суставов, характеризующаяся эрозивными изменениями суставного хряща вследствие пролиферации синовиальной оболочки суставов (Балабанова Р.М., 1997). Этиологические факторы РА до настоящего времени не известны (обсуждается роль ретровирусов, парвовируса В19, вирусов герпеса и др.) (Krause A. et al., 1996). Однако множество исследований, посвященных патогенезу этого заболевания, позволили обнаружить новые ключевые механизмы ревматоидного воспаления. Кроме того, благодаря достижениям молекулярной биологии в последние десятилетия были открыты и подробно изучены десятки новых соединений, играющих важную роль в воспалительном процессе, в том числе при РА. Это способствовало более глубокому пониманию патогенеза и послужило поводом к разработке новых перспективных направлений в лечении. И хотя важность в патогенезе иммунных нарушений по-прежнему никто не оспаривает, в последнее время все больше внимания уделяют неиммунным факторам. Ниже представлен обзор литературы, посвященный механизмам патогенеза ревматоидного синовита.

Одна из характерных особенностей синовиальной оболочки при РА — инфильтрация иммунокомпетентными клетками с их последующей иммунопролиферацией. Ведущая роль в иммунопатогенезе принадлежит ответу CD4⁺-лимфоцитов на презентируемый антиген. При иммуногистохимическом изучении образцов синовиальной ткани окрашиванием на моноклональные антитела (CD3, CD68, CD4, CD8) и альфа-рецепторы к интерлейкину-2 (ИЛ-2) (что отражает уровень активации Т-клеток) при ювенильном РА и РА у взрослых установлены определенные различия в инфильтрации разными типами Т-клеток, связанные с неоднородностью патогенетических механизмов. Степень активации CD8⁺-лимфоцитов при РА была существенно выше, чем CD4⁺-клеток, особенно при олигоартикулярном варианте заболевания (Murray K.J. et al., 1996).

Цитотоксические лимфоциты и естественные киллеры специфически выделяют гранзим А и перфорин. Гранзим А вызывает деградацию альфа-2-цепей коллагена основной мембраны IV типа (Simon M.M. et al., 1991) и обладает противовирусной активностью, а перфорин является одним из триггеров апоптоза. До 50% лимфоцитов синовиальной оболочки при РА экспрессируют мРНК гранзима А или перфорина, причем 90% из них активированы (несут маркер CD45RO) (Muller-Ladner U. et al., 1995b). Около 75% гранзим А-позитивных лимфоцитов — естественные киллеры (CD16⁺ или CD56⁺). Роль гранзима А может также состоять в активации выделения ИЛ-1-β (ИЛ-1β и индукции апоптоза) (Irmiler M. et al., 1995). Гранзим В-позитивные клетки обнаруживают уже на ранних стадиях РА.

Для исследования распределения α/β Т-клеточных популяций в суставах и в периферической крови при РА А. Lim и соавторы (1996) методом полимеразной цепной реакции изучили клонотип-специфические праймеры. При этом у здоровых доноров обнаружено гауссовское (нормальное) распределение клонов, у больных с РА — клональная экспансия одного или нескольких Т-клеточных клонов как в синовиальной ткани, так и в периферической крови (в меньшей степени), причем у каждого больного характер клональной экспансии был уникален.

Многие исследователи изучили Т-клеточные рецепторы при РА и последовательности генов, их кодирующие, однако рецепторные репертуары были очень специфичны. Из этого следует, что терапию с использованием Т-клеточных рецепторов следует проводить индивидуально (Muller-Ladner U., 1996).

Около 40% мононуклеаров, инфильтрирующих синовиальную оболочку, — это плазматические клетки (Brown K.A. et al., 1995). Отчасти это можно объяснить тем, что активированные синовиоциты способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазмоциты (Dechanet J. et al., 1995).

Молекулярная основа связывания Т-лимфоцитов с синовиальными клетками отличается от механиз-

ма адгезии Т-клеток к сосудистому эндотелию синовиальной оболочки. В первом случае взаимодействуют антиген лимфоцитов VLA-4 и VCAM-1 (молекула сосудисто-клеточной адгезии-1) или VLA-4/CS-1 (CS-1 — изоформа фибронектина-1), но не лимфоцитарный антиген LFA-1/ICAM-1 (ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии-1) (van Dinther Janssen A.C. et al., 1994). Т-лимфоциты преимущественно связываются с фибробластоподобными клетками типа В («выстилающие» синовиоциты).

Непосредственно причиной основного проявления РА — деградации хряща и кости — является инфильтрация ткани хряща «трансформированными» опухолеподобными синовиальными фибробластами. Интерес исследователей в последние годы был сконцентрирован на выяснении причин такой трансформации. Одним из возможных механизмов активации считают главный клеточный сигнальный каскад, названный онкогенной сетью (oncogene network) (Muller-Ladner U. et al., 1995a). С помощью онкогенной сети можно подробно описать влияние аберрантно активированных последовательностей генов (так называемых протоонкогенов — *myb*, *myc*, *sis*, *ras*), которые трансформируют нормальный клеточный цикл и приводят к инвазивному поведению синовиальных фибробластов при РА. Это свидетельствует о возможности Т-независимых (то есть неиммунных) путей развития РА.

В последние годы активно изучается роль апоптоза (программируемой клеточной смерти) в пролиферации клеток синовиальной оболочки. Предложена новая гипотеза и введен термин «свидетельный» апоптоз (*bystander apoptosis*). Чрезмерное количество апоптозных клеток появляется после аппликации анти-Fas-антител, что может свидетельствовать о триггерной роли клеточных рецепторов Fas (Mountz J.D. et al., 1994). Лимфоцитарные рецепторы Fas непосредственно в синовиальной ткани при РА обнаруживают достаточно редко, но, как правило, — вокруг терминальных сосудов. Таким образом, антитела к рецепторам Fas в принципе могут индуцировать апоптоз синовиальных клеток (Muller-Ladner U. et al., 1994; Nakajima T. et al., 1995).

Возможна взаимосвязь апоптоза и протоонкогенов. Отмечено, что протоонкоген *bcl-2* (ингибирующий конечные пути различных механизмов апоптоза) и соотношение *bcl-2* к оппозитному протеину *Bax* определяет дальнейшую судьбу клетки. Подобным образом действуют протоонкогены *bcl-xl* (смертельное ингибирование) и *bcl-xs* (промоутер апоптоза). В ревматоидной синовиальной оболочке протоонкоген *bcl-2* обнаружен в выстилающих клетках (Muller-Ladner U. et al., 1994) и лимфоцитарных агрегатах синовиальной оболочки (Firestein G.S. et al., 1995).

Zvaifler N.J. et al. (1997) описали особые клетки (панноциты) в местах повреждения хряща при РА. Панноциты имеют ромбовидную форму, что отличает их от биполярных фибробластоподобных синовиоцитов и сферических хондроцитов. Эти клетки значительно дольше живут, чем хондроци-

ты, не продуцируют оксид азота и ярко окрашиваются на VCAM-1. Авторы предполагают, что панноциты представляют собой раннюю стадию мезенхимальных клеток и могут иметь важное значение в деструкции суставов при РА.

C. Ritchlin и соавторы (1994) изучили культуры фибробластов при воспалительных поражениях суставов. Установлено, что мРНК молекул воспаления и деструкции (ИЛ, протеолитических энзимов, протоонкогенов) экспрессируется в ревматоидной синовиальной ткани в большом количестве. Кроме того, синтез молекул активными фибробластоподобными синовиоцитами усиливается под влиянием изоформы фибронектина EDA, связанного с опухолевой трансформацией и заживлением ран, причем фибронектин EDA обнаруживают при РА в тех же местах синовиальной выстилки, что и протоонкоген *fos* (Hino K. et al., 1995).

Ряд исследователей изучают роль других генных нарушений (не связанных с протоонкогенами) в механизмах трансформации синовиальных фибробластов. Семафорин Е — один из семейства белков, действующих как иммуносупрессоры путем ингибирования цитокинов. S.K Mangasser и соавторы (1997) выявили нарушение регуляции гена семафорина Е в синовиальных фибробластах у больных с РА.

Активация фибробластов приводит к активации протеинкиназ. Действие основного фактора роста фибробластов на синовиоциты тормозят ингибиторы протеинкиназ, такие, как гербимидин А и генистеин (Migita K. et al., 1995).

Основные клеточные и молекулярные взаимодействия в синовиальной оболочке при РА регулируются цитокинами. Набор цитокинов в ревматоидной синовиальной ткани отличается от такового при других аутоиммунных заболеваниях. Фибробластные и макрофагальные цитокины-ИЛ (ИЛ-1- α , ИЛ-1- β , ИЛ-6 и др.) в избытке имеются при РА как в синовиальной оболочке, так и в синовиальной жидкости. Напротив, лимфоцитарные цитокины ИЛ-2 и ИЛ-4, интерферон- γ и фактор некроза опухолей- β (TNF- β) присутствуют в наименьших количествах (Alvaro-Gracia J.M. et al., 1990; Firestein G.S. et al., 1990; Westacott C.I. et al., 1990; Brennan F.M. et al., 1991).

ИЛ-1 — одна из ключевых провоспалительных молекул синовиальной оболочки при РА. ИЛ-1 преимущественно продуцируется макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками. Основной патофизиологический эффект ИЛ-1 при РА — стимуляция фибробластоподобных синовиоцитов к продуцированию разрушающих хрящ энзимов (коллагеназы и стромелизина). Кроме того, ИЛ-1 подавляет продукцию компонентов синовиального матрикса (Bathon J.M. et al., 1994) и, следовательно, нарушает взаимодействие клеток с матриксом. Под влиянием ИЛ-1 значительно снижается продукция мРНК коллагена VI типа синовиальными фибробластами. Подобное действие оказывает и TNF- α . ИЛ-1 также ингибирует продукцию компонентов матрикса хряща (Von den Hoff H. et al., 1995). При введении ИЛ-1 синтез дерматансульфатпротеогликанов (бигликана и декорина) значительно

снижался и соответствовал исходному уровню только после прекращения введения.

В норме мононуклеары крови экспрессируют незначительное количество ИЛ-1- α и ИЛ-1- β , в то время как при активном РА — продуцируют оба цитокина, причем уровень ИЛ-1- α коррелирует с СОЭ, а ИЛ-1- β — с количеством пораженных суставов (Chikanza I.C. et al., 1995a). В.W. Kirkham и соавторы (1994) изучили экспрессию ИЛ-1- β в синовиальной оболочке до и после терапии ауротиомалатом (частично в сочетании с кортикостероидами). Иммуногистохимически выявлено значительное снижение ИЛ-1- β в синовиальной ткани через 12 нед терапии.

Естественный ингибитор ИЛ-1 в синовиальной ткани — антагонист рецепторов к ИЛ-1 (ИЛ-1Ra), конкурентно связывающийся с рецепторами типа I к ИЛ-1. Продукция антагониста преимущественно осуществляется макрофагами и фибробластами в 2 отличающихся изоформах. При РА в соотношении ИЛ-1 и ИЛ-1Ra значительно преобладает ИЛ-1, причем это отношение почти в 3 раза больше, чем при остеомиелите, и в 50 раз — чем при остеоартрите (Chikanza I.C. et al., 1995b). В исследовании M. Shingu и соавторов (1995) выявлено, что соотношение ИЛ-1- β ИЛ-1Ra в мононуклеарах периферической крови при активном РА выше, чем в стадии ремиссии. В то же время продукция ИЛ-1Ra мононуклеарами также увеличивается (хоть и в меньшей степени, чем ИЛ-1) и положительно коррелирует с параметрами воспаления, что свидетельствует о протекторном действии. Соотношение ИЛ-1 и его естественного антагониста регулируется другими ингибиторными цитокинами, такими, как ИЛ-4 и ИЛ-10 (в культуре синовиальной ткани преимущественно влияют ИЛ-4) (Chomarat P. et al., 1995).

В антиген-индуцированных моделях РА ИЛ-1Ra тормозит разрушение протеогликана, вызванного ИЛ-1, но не влияет на течение этого процесса при поликатион-индуцированных артритах у кролей. Представляет интерес влияние базисных средств на продукцию цитокинов. Только тиомалат золота усиливал продукцию ИЛ-1Ra человеческими моноцитами (Shingu M. et al., 1995). При лечении метотрексатом продукция ИЛ-1 уменьшается лишь в начале лечения (Barrera P. et al., 1994). Достичь терапевтического эффекта с помощью введения растворимых ИЛ-1Ra трудно, поскольку их аффинитет к рецепторам меньше, чем у ИЛ-1, поэтому необходим значительный молярный избыток ИЛ-1Ra (Arend W.P., Dayer J.-M., 1995). Достаточный уровень ИЛ-1Ra при ревматических заболеваниях может быть достигнут только путем переноса генов (Evans C.H., Robbins P.D., 1994).

Другой ключевой при РА провоспалительный цитокин — TNF- α . TNF- α имеет сходные с ИЛ-1 свойства, продуцируется большинством клеток, имеющихся в ревматоидной синовиальной ткани (включая фибробласты, макрофаги, клетки эндотелия, лимфоциты). И мРНК TNF- α , и сам белок в большом количестве экспрессируется в синовиальной оболочке больных с РА (Brennan F.M. et al., 1992; Arend W.P., Dayer J.-M., 1995). Описанные про-

воспалительные цитокины взаимосвязаны и кооперируются в воспалительном процессе. Введение антител к ИЛ-1 снижает уровень TNF в сыворотке крови (Probert L. et al., 1995). Введение антител к TNF- α снижает тяжесть течения болезни и безопасно на протяжении 8 нед (Rankin E.C.C. et al., 1995).

Естественным антагонистом TNF- α являются его растворимые отделенные рецепторы — две изоформы p55 и p75. Сравнение соотношения TNF- α и рецепторов при РА и ОА свидетельствует, что именно дисбаланс этого соотношения приводит к воспалению при РА (Brennan F.M. et al., 1995). Повышение содержания рецепторов TNF- α в сыворотке крови и синовиальной жидкости может быть маркером активации ревматоидного воспаления (Steiner G. et al., 1995).

Провоспалительный ИЛ-6 также может быть индикатором активности РА, особенно при низкой клинической активности процесса (van Leeuwen M.A. et al., 1995). Выявлена положительная корреляция между уровнями ИЛ-6 и фактора роста в синовиальной жидкости (Monier S. et al., 1994). Действие ИЛ-6 не связано с действием других цитокинов, поскольку антитела к нему и его рецепторам не ингибируют эффекта ИЛ-1, TNF- α , тромбоцитарного и фибробластного факторов роста. Ауротиомалат снижает уровень моноцитарного (Crilly A. et al., 1994), а циклоспорин — сывороточного ИЛ-6 при РА (Crilly A. et al., 1995).

ИЛ-15 могут продуцировать эндотелиальные клетки и играть важную роль в миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления. ИЛ-15 вызывает трансэндотелиальную миграцию Т-клеток путем активирования связывающей способности молекулы адгезии интегрин LFA-1 (лимфоцит-ассоциированный антиген-1) и повышает подвижность Т-лимфоцитов, что обнаружено как *in vitro*, так и *in vivo* у мышей с синдромом комбинированного иммунодефицита, которым прививали синовиальную ткань больного с РА (Orpenheimer M.N. et al., 1998).

Важную роль в aberrантной неоваскуляризации ревматоидной синовиальной оболочки может иметь глиостатин — тромбоцитарный фактор роста эндотелия. M. Takeuchi и соавторы (1994) при исследовании белкового ингибитора синовиальной жидкости у больных с РА, тормозящего включение 3H-тимидина в фибробласты и синовиоциты, выявили его химическую идентичность глиостатину, который потенциально является фактором ангиогенеза. Установлено, что тромбоцитарный фактор роста эндотелия тесно коррелирует в синовиальной жидкости с ИЛ-1 и ИЛ-8. В культуре фибробластоподобных синовиоцитов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 индуцировали экспрессию глиостатина (Waguri Y. et al., 1997).

Молекулярные и клеточные взаимодействия в синовиальной оболочке при РА регулируются не только провоспалительными, но и ингибиторными цитокинами. Один из них — ИЛ-10 — продуцируют Т-лимфоциты, макрофаги и моноциты (Howard M., O'Garra A., 1992). В то же время при ревматических заболеваниях Т-лимфоциты не являются основным источником этого медиатора.

ИЛ-10 при РА, системной красной волчанке и синдроме Шегрена вырабатывают В-лимфоциты и моноциты (Llorente L. et al., 1994). И ИЛ-10, и ИЛ-4 супрессируют выделение ИЛ-1-β моноцитами крови, однако только ИЛ-10 тормозит продукцию TNF-α. В то же время под влиянием ИЛ-4 повышается уровень ИЛ-1Ra (Hart P.H. et al., 1995).

J.J. Cush и соавторы (1995) установили, что повышение уровня ИЛ-10 в синовиальной жидкости и сыворотке крови обусловлено увеличением количества ревматоидного фактора. Возможно, активация синтеза ИЛ-10 при РА является следствием физиологического ингибиторного ответа иммунной системы на дисбаланс иммунокомпетентных клеток в синовиальной ткани.

Таким образом, патогенез ревматоидного синовита можно представить следующим образом (рисунок). Под влиянием неизвестного индуцирующего агента (например, ретровируса) происходит трансформация (протоонкогенез) синовиальных фибробластов с их пролиферацией и адгези-

ей к суставному хрящу. Активация Т-клеток, взаимодействие Т-клеточных рецепторов и последующая иммунопролиферация сопровождаются выделением специфического для РА комплекса цитокинов, вызывающих иммунное воспаление и усугубляющих деградацию суставного хряща. Пока не ясны причины активации клеток иммунной системы и их интенсивной миграции в синовиальную ткань. Соотношение иммунных и неиммунных механизмов в патогенезе ревматоидного синовита также является предметом дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

Балабанова Р.М. (1997) Ревматоидный артрит. В кн.: Насонова В.А. (ред.) Ревматические болезни. Руководство для врачей. Медицина, Москва, с. 257–294.

Alvaro-Gracia J.M., Zvaifler N.J., Firestein G.S. (1990) Cytokines in chronic inflammatory arthritis: V: mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-α on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synovocytes. J. Clin. Invest., 86: 1790–1798.

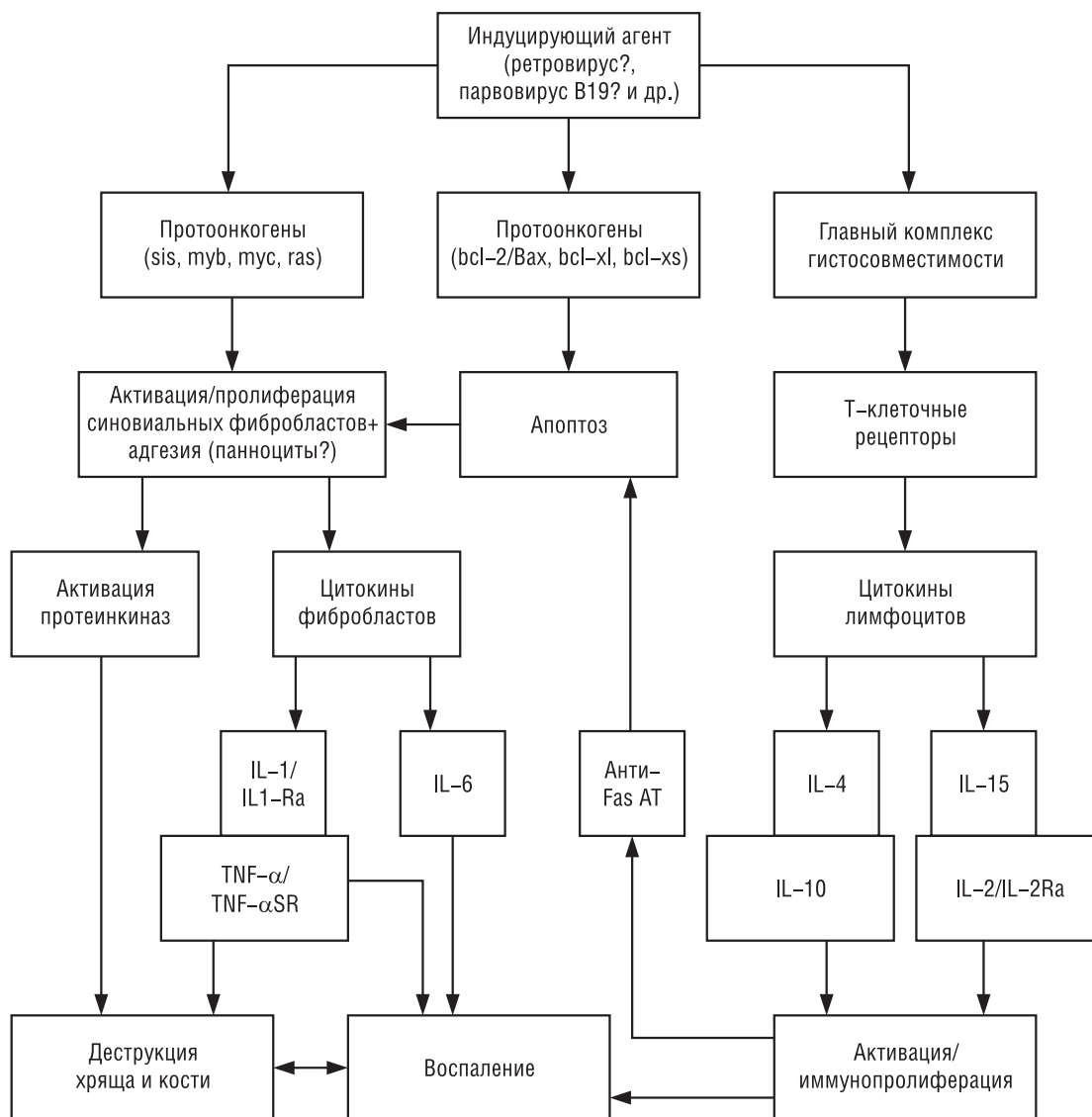


Рисунок. Схема патогенеза ревматоидного синовита:

ИЛ — интерлейкины; ИЛ-Ra — антагонисты рецепторов ИЛ; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; TNF-αSR — растворимые рецепторы фактора некроза опухоли альфа; Анти-Fas AT — антитела к рецепторам Fas

- Arend W.P., Dayer J.-M.** (1995) Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum.*, 38: 151–160.
- Barreira P., Boerbooms A.M.T., Demacker P.N.M., van de Putte L.B.A., Gallati H., van der Meer J.W.M.** (1994) Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose of methotrexate. *Brit. J. Rheumatol.*, 33: 1017–1024.
- Bathon J.M., Hwang J.J., Shin L.H., Precht P.A., Towns M.C., Horton W.E. Jr.** (1994) Type VI collagen-specific messenger RNA is expressed constitutively by cultured human synovial fibroblasts and is suppressed by interleukin-1. *Arthritis and Rheum.*, 37: 1350–1356.
- Brennan F.M., Field M., Chu C.Q., Feldmann M., Maini R.N.** (1991) Cytokine expression in rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheumatol.*, 30: 76–80.
- Brennan F.M., Gibbons D.L., Cope A.P., Katsikis P., Maini R.N., Feldmann M.** (1995) TNF inhibitors are produced spontaneously by rheumatoid and osteoarthritic synovial joint cell cultures: evidence of feedback control of TNF action. *Scand. J. Immunol.*, 42: 158–165.
- Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M.** (1992) TNF-alpha: a pivotal role in rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheumatol.*, 31: 293–298.
- Brown K.A., Perry M.E., Mustafa Y., Wood S.K., Crawley M., Taub M., Dumonde D.C.** (1995) The distribution and abnormal morphology of plasma cells in rheumatoid synovium. *Scand. J. Immunol.*, 41: 509–517.
- Chikanza I.C., Kingsley G., Panayi G.S.** (1995a) Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1alpha and 1beta during active rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 22: 600–606.
- Chikanza I.C., Roux-Lombard P., Dayer J.-M., Panayi G.S.** (1995b) Dysregulation of the in vivo production of interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: pathogenetic implications. *Arthr. and Rheum.*, 38: 642–648.
- Chomarat P., Vannier E., Dechanet J., Rissoan M.C., Banchereau J., Dinarello C.A., Miossec P.** (1995) Balance of IL-1 receptor antagonist/IL-1 beta in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and 11-10. *J. Immunol.*, 154: 1432–1439.
- Crilly A., Kofa S., Dougados M., Sturrock R.D., Amor B., Capell H.A., Madhok R.** (1995) Effect of cyclosporin A on interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 137–139.
- Crilly A., Madhok R., Watson J., Capell H.A., Sturrock R.D.** (1994) Production of interleukin-6 by monocytes isolated from rheumatoid arthritis patients receiving second-line drug therapy. *Brit. J. Rheumatol.*, 33: 821–825.
- Cush J.J., Splawski J.B., Thomas R., McFarlin J.E., Schulze-Koops H., Davis L.S., Fujita K., Lipsky P.E.** (1995) Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.*, 38: 96–104.
- Dechanet J., Merville P., Durand I., Banchereau J., Miossec P.** (1995) The ability of synovial cells to support terminal differentiation of activated B cells may explain plasma cell accumulation in rheumatoid synovium. *J. Clin. Invest.*, 95: 456–463.
- van Dinther Janssen A.C., Kraal G., van Soesbergen R.M., Scheper R.J., Meijer C.J.** (1994) Immunohistological and functional analysis of adhesion molecule expression in the rheumatoid synovial lining layer. Implications for synovial lining cell destruction. *J. Rheumatol.*, 21(11): 1998–2004.
- Evans C.H., Robbins P.D.** (1994) Prospects for treating arthritis by gene therapy. *J. Rheumatol.*, 21: 779–782.
- Firestein G.S., Alvaro-Gracia J.M., Maki R.** (1990) Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J. Immunol.*, 144: 3347–3353.
- Firestein G.S., Yeo M., Zvaifler N.J.** (1995) Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium. *J. Clin. Invest.*, 96: 1631–1638.
- Hart P.H., Ahern M.J., Smith M.D., Finlay-Jones J.J.** (1995) Comparison of the suppressive effects of interleukin-10 and interleukin-4 on synovial fluid macrophages and blood monocytes from patients with inflammatory arthritis. *Immunology.*, 84: 536–542.
- Hino K., Shiozawa S., Kuroki Y., Ishikawa H., Shiozawa K., Sekiguchi K., Hirano H., Sakashita E., Miyashita K., Chihara K.** (1995) EDA-containing fibronectin is synthesized from rheumatoid synovial fibroblast-like cells. *Arthr. and Rheum.*, 38: 678–683.
- Howard M., O'Garra A.** (1992) Biological properties of IL-10. *Immunol. Today.*, 13: 198–200.
- Irmiler M., Hertig S., MacDonald H.R., Sadoul R., Becherer J.D., Proudfoot A., Solan R., Tschopp J.** (1995) Granzyme A is an interleukin-1 beta converting enzyme. *J. Exp. Med.*, 181: 1917–1922.
- Kirkham B.W., Navarro F.J., Corkill M.M., Panayi G.S.** (1994) *In vivo* analysis of disease modifying drug therapy activity in rheumatoid arthritis by sequential immunohistological analysis of synovial membrane interleukin 1beta. *J. Rheumatol.*, 21: 1615–1619.
- Krause A., Kamradt T., Burmester G.R.** (1996) Potential infectious agents in the induction of arthritides. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 8(3): 203–209.
- van Leeuwen M.A., Westra J., Limburg P.C., van Riel P.L.C.M., van Rijswijk M.H.** (1995) Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 674–677.
- Lim A., Toubert A., Pannetier C., Dougados M., Charron D., Kourilsky P., Even J.** (1996) Spread of clonal T-cell expansions in rheumatoid arthritis patients. *Hum. Immunol.*, 48: 77–83.
- Llorente L., Richaud-Patin Y., Fior R., Alcocer-Varela J., Wijdenes J., Fourrier B.M., Galanaud P., Emilie D.** (1994) In vivo production of interleukin-10 (IL-10) by non T cells in rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and systemic lupus erythematosus: a potential mechanism of B-lymphocyte hyperactivity and autoimmunity. *Arthr. and Rheum.*, 37: 1647–1655.
- Mangasser S.K., Dooley S., Welter C., Mutschler W., Hanselmann R.G.** (1997) Identification of human semaphorin E gene expression in rheumatoid synovial cells by mRNA differential display. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 234(1): 153–156.
- Migita K., Eguchi K., Tsukada T., Kawabe Y., Aoyagi T., Nagataki S.** (1995) The role of protein kinase in human synovial fibroblast growth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 210: 1066–1075.
- Monier S., Reme T., Cognot C., Gao Q.L., Travaglio-Ecinoza A., Cuchacovich M., Gaillard J.P., Jorgensen C., Sany J., Dupuy D'Angeac A.** (1994) Growth factor activity of IL-6 in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 12: 595–602.
- Mountz J.D., Wu J., Cheng J., Zhou T.** (1994) Autoimmune disease: a problem of defective apoptosis. *Arthr. and Rheum.*, 37: 1415–1420.
- Muller-Ladner U.** (1996) Molecular and cellular interactions in rheumatoid synovium. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 8(3): 210–220.
- Muller-Ladner U., Kriegsmann J., Gay R.E., Gay S.** (1995a) Oncogenes in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.*, 21: 675–690.
- Muller-Ladner U., Kriegsmann J., Tschopp J., Gay R.E., Gay S.** (1995b) Demonstration of granzyme A and perforin mRNA in synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.*, 38: 477–484.
- Muller-Ladner U., Kriegsmann J., Gay R.E., Mountz J.D., Nishioka K., Talal N., Gay S.** (1994) Upregulation of bcl-2 mRNA in synovium of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum., Suppl.*, 37: 163.
- Murray K.J., Luyrink L., Grom A.A., Passo M.H., Emery H., Witte D., Glass D.N.** (1996) Immunohistological characteristics of T cell infiltrates in different forms of childhood onset chronic arthritis. *J. Rheumatol.*, 23(12): 2116–2124.
- Nakajima T., Aono H., Hasunuma T., Yamamoto K., Shirai T., Hriohata K., Nishioka K.** (1995) Apoptosis and functional fas antigen in rheumatoid arthritis synovial cells. *Arthr. and Rheum.*, 38: 485–491.
- Oppenheimer M.N., Brezinschek R.L., Mohamadzadeh M., Vita R., Lipsky P.E.** (1998) Interleukin 15 is produced by endothelial cells and increases the transendothelial migration of T cells in vitro and in the SCID mouse-human rheumatoid arthritis model in vivo. *J. Clin. Invest.*, 101(6): 1261–1272.
- Probert L., Plows D., Kontogeorgos G., Kollias G.** (1995) The type 1 interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor (TNF) to induce arthritis in TNF transgenic mice. *Europ. J. Immunol.*, 25: 1794–1797.
- Rankin E.C.C., Choy E.H.S., Kassimos D., Kingsley G.H., Sopwith A.M., Isenberg D.A., Panayi G.S.** (1995) The therapeutic effects of an engineered human anti-tumor necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheumatol.*, 34: 334–342.
- Ritchlin C., Dwyer E., Bucala R., Winchester R.** (1994) Sustained and distinctive patterns of gene activation in synovial fibroblasts and whole synovial tissue obtained from inflammatory synovitis. *Scand. J. Immunol.*, 40: 292–298.
- Shingu M., Fujikawa Y., Wada T., Nonaka S., Nobunaga M.** (1995) Increased IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) production and decreased IL-1beta/IL-1Ra ratio in mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Brit. J. Rheumatol.*, 34: 24–30.
- Simon M.M., Kramer M.D., Prester M., Gay S.** (1991) Mouse T cell associated serine proteinase 1 degrades collagen type IV: a structural basis for the migration of lymphocytes through vascular basement membrane. *Immunology*, 73: 117–119.

Steiner G., Studnicka-Benke A., Witzmann G., Hofler E., Smolen J. (1995) Soluble receptors for tumor necrosis factor and interleukin-2 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, reactive arthritis and osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 22: 406–412.

Takeuchi M., Otsuka T., Matsui N., Asai K., Hirano T., Moriyama A., Isohe I., Eksioğlu Y.Z., Matsukawa K., Kato T. (1994) Aberrant production of gliostatin/platelet-derived endothelial cell growth factor in rheumatoid synovium. *Arthr. and Rheum.*, 37(5): 662–672.

Von den Hoff H., de Koning M., van Kampen J., van der Korst J. (1995) Interleukin-1 reversibly inhibits the synthesis of biglycan and decorin in intact articular cartilage in culture. *J. Rheumatol.*, 22: 1520–1526.

Waguri Y., Otsuka T., Sugimura I., Matsui N., Asai K., Moriyama A., Kato T. (1997) Gliostatin/platelet-derived endothelial cell growth factor as a clinical marker of rheumatoid arthritis and its regulation in fibroblast-like synoviocytes. *Brit. J. Rheumatol.*, 36(3): 315–321.

Westacott C.J., Whicher J.T., Barnes I.C., Thompson D., Swan A.J., Dieppe P.A. (1990) Synovial fluid concentration of five different cytokines in rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.*, 49: 676–681.

Zvaviler N.J., Tsai V., Alsalameh S., von Kempis J., Firestein G.S., Lotz M. (1997) Pannocytes: distinctive cells found in rheumatoid arthritis articular cartilage erosions. *Amer. J. Pathol.*, 150(3): 1125–1138.

ПАТОГЕНЕЗ РЕВМАТОЇДНОГО СИНОВІТУ. I. МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ КЛІТИН СИНОВІАЛЬНОЇ ОБОЛОНКИ ТА ПРОДУКЦІЯ ЦИТОКІНІВ

A.M. Гнилорыбов

Резюме. Наведені дані літератури стосовно аналізу патогенетичних механізмів ревматоїдного синовіту. Обговорюються причини активації/трансформації синовіальних фібробластів та роль у цьому протоонкогенів і апоптозу. Докладно розглянуті порушення імунітету і патогенетичні ефекти цитокінів. Запропонована схема патогенезу ревматоїдного синовіту. Відзначено, що на підставі

вивчення патогенезу синовіту розроблюються нові підходи до терапії ревматоїдного артриту.

Ключові слова: ревматоїдний синовіт, патогенез, синовіальні фібробласти, протоонкогени, апоптоз, інтерлейкіни.

THE PATHOGENESIS OF RHEUMATOID SYNOVITIS. I. THE MECHANISMS OF ACTIVATION OF SYNOVIAL CELLS AND CYTOKINE PRODUCTION

A.M. Gnilorybov

Summary. This article reviews literature on pathogenic mechanisms of rheumatoid synovitis. The causes of activation/transformation of the synovial fibroblasts and the role of protooncogenes and apoptosis in this process are discussed. The profound study of the immune disturbances and cytokine production is presented. The scheme of pathogenesis of rheumatoid synovitis is described. It is shown that the results of the research reviewed here also provide new trends in the treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid synovitis, pathogenesis, synovial fibroblasts, protooncogenes, apoptosis, interleukins.

Адрес для переписки:

Гнилорыбов Андрей Михайлович
83045, Донецк, Ленинский просп., 47
Донецкий государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Тенденции в лечении больных при сердечной недостаточности: обсуждение на основе результатов обширных клинических исследований

Murayama Masahiro (1997) *Trends in heart failure remedies — a discussion based on the results of large-scale clinical studies. Asian Med. J.*, 40(12): 620–622.

Данные многочисленных клинических наблюдений свидетельствуют, в частности, о высокой эффективности применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с хронической сердечной недостаточностью. Пристальное внимание привлекают такие ингибиторы фосфодиэстеразы, как ксамотерол, эноксимон и милринон, эффективные при непродолжительном курсе лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (более длительное их применение — в течение 6–8 мес может стать причиной повышения смертности). Среди препаратов кардиотонического действия заслуживают внимания везнаринон и пимобендан. Среди антагонистов кальция наиболее достоверным терапевтическим эффектом при хронической сердечной недостаточности без ишемии сердца (например, при дилатационной кардиомиопатии) обладает амлодипин.

Длительное проспективное исследование метотрексата при ревматоидном артрите: итоги лечения в течение 132 месяцев

Weinblatt Michael E., Maier Agnes L., Fraser Patricia A., Coblyn Jonathan S. (1998) *Loingtem prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: Conclusion after 132 months of therapy. J. Rheumatol.*, 25(2): 238–242.

Лечение метотрексатом было начато в 1983 г. у 26 больных (средний возраст 59 лет) с рефрактерным ревматоидным артритом (РА). Базисную терапию у больных, принимавших преднизолон или нестероидные противовоспалительные препараты, продолжали, при необходимости снижая дозы препаратов. Метотрексат применяли перорально с максимальной дозой 15 мг в неделю. Максимальная доза преднизолона составляла не выше 10 мг в день. В течение 132 мес лечения регулярно выполняли клинические и лабораторные исследования. У 3 больных досрочно прекратили применение метотрексата из-за побочных эффектов (облысение — у 1, пневмонит — у 2). Полностью закончили курс лечения метотрексатом 10 пациентов. Результаты свидетельствуют, что метотрексат является эффективным средством при РА: отмечено снижение тяжести симптомов РА (боль и припухлость суставов), значительно снизились дозы преднизолона.