

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Контакты: Александр Александрович Новиков irramnlab@rambler.ru

Contact: Aleksandr Aleksandrovich Novikov irramnlab@rambler.ru

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. В основе патогенеза РА лежат два тесно взаимосвязанных процесса: антиген-специфическая активация CD4⁺ Т-лимфоцитов по Th1-типу, характеризующаяся синтезом интерлейкина 2 (ИЛ 2), интерферона γ (ИФН γ) и ИЛ 17, а также возникновение дисбаланса между гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми [1].

При РА в синовиальной мембране значительно увеличивается количество активированных В- и Т-лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, вовлеченных в процессы неоваскуляризации и лимфоангиогенеза. Хронизация воспаления достигается за счет нарастания количества активированных в процессе хрящевой и костной деструкции тканевых фибробластов, хондроцитов и остеокластов. Осуществление рекрутинга, активации и эффекторных функций клеток, участвующих в развитии аутоиммунного воспалительного процесса при РА, невозможно без участия широкого спектра цитокинов [2].

Для изучения патогенеза РА наиболее информативным является исследование цитокинового профиля синовиальной ткани, однако в клинической практике получить ее образцы возможно в основном на поздних стадиях заболевания. В связи с этим для оценки изменений, происходящих на ранних стадиях РА, а также в диагностических и прогностических целях измерение уровня цитокинов производится в синовиальной жидкости и периферической крови (табл. 1) [3]. Изучение роли цитокинов в развитии хронического аутоиммунного воспалительного процесса при РА является актуальной задачей в связи с разработкой и применением в терапевтических целях антагонистов их провоспалительного действия — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [3—5].

Классификация цитокинов и их рецепторов

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, обладающие выраженной биологической активностью и существующие в секретируемой и мембраносвязанной формах. Их действие может осуществляться как внеклеточным (паракринным), так и внутриклеточным (аутокринным) путем через соответствующие клеточные рецепторы. Цитокины принимают участие в регуляции процессов гемопоэза, воспаления, дифференцировки и роста иммунокомпетентных клеток, иммунорегуляции, хемотаксиса лимфоцитов (табл. 2) [51].

Классификация цитокинов основана на формировании групп по характеру их трехмерной структуры, что дает возможность установить сходство клеточных рецепторов к ним, определить общие сигнальные субъединицы, найти общность строения лигандов и биологических эффектов

[51, 73]. Например, для семейства ИЛ 1 характерно присутствие иммуноглобулин-подобного домена, семейства фактора некроза опухоли (ФНО) — наличие во внеклеточных доменах повторяющихся регионов, содержащих цистеин. К общим сигнальным субъединицам относят: γ -цепь рецептора ИЛ 2 (ИЛ 2R) для ИЛ 2, 4, 7, 15, молекулу gp130 для семейства ИЛ 6; рецепторную субъединицу β c (gp140) для гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ КСФ) ИЛ 3, 5. Общим для ИЛ 1P1, ИЛ 18P и семейства Toll-like рецепторов (TLRs) является домен TIR (Toll-interleukin 1 receptor) (табл. 3). Относительная степень активности каждого цитокина может зависеть от степени экспрессии клеток-мишеней [51, 74].

При РА основным местом синтеза как основных провоспалительных, так и некоторых противовоспалительных цитокинов является синовиальная ткань, одновременно их концентрация возрастает и в синовиальной жидкости. Главными их продуцентами являются макрофаги, фибробласты и Т-клетки (табл. 4, 5) [17, 51, 75].

Основные механизмы действия цитокинов

Связывание цитокинов с рецептором через ряд промежуточных стадий приводит к активации транскрипции определенных генов. Основными семействами факторов транскрипции являются AP-1 (*c-fos*, *c-jun*), ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), митоген-активируемая протеинкиназа p38 (p38 МАПК), а также переносчики сигнала и активаторы транскрипции (signal transducers and activators of transcription — STAT). Субъединицы p50 и p65 семейства NF- κ B определяются при РА как в макрофагах синовиальной оболочки, так и в эндотелиальных клетках [76, 77]. У пациентов с ранним РА NF- κ B компоненты локализованы на стыке хряща с паннусом, что подтверждает их роль в развитии суставной деструкции [78]. Транскрипция генов таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α , ИЛ 1, 6 и 8, невозможна без участия NF- κ B. Показано, что блокирование *in vitro* NF- κ B в ревматоидной синовиальной ткани подавляет продукцию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ [79].

При ревматоидном воспалении в синовиальной оболочке обнаружена высокая ДНК-связывающая способность активаторного протеина AP 1, коррелирующая с активностью заболевания [78]. Степень экспрессии, локализованной в фибробластах синовиальной оболочки мРНК протоонкогена *c-fos* и *c-jun* коррелирует с уровнем активации AP 1 [80]. Именно от белков семейства AP 1 в наибольшей степени зависит продукция коллагеназы при ревматоидном синовите. Ингибирование активности *c-fos*/AP 1 путем применения специфических олигонуклеотидов приводит к снижению деструкции сустава при коллаген-индуцированном артрите и в других сходных экспериментальных моделях РА [81]. Еще один путь передачи сигнала основан на действии p38 МАПК. Блокирование этого фермента также приводит к снижению активности течения РА.

Таблица 1

Концентрация цитокинов на разных стадиях РА в синовиальной ткани (СТ), синовиальной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК)

Цитокин	Уровень цитокинов						Литературный источник			
	ранний РА	СТ	РА	ранний РА	СЖ	РА		ранний РА	СК	РА
ИЛ 1*	?		▲	▲	▲	▲	?	▲		[6–8]
ИЛ 2 ^х	?			▲		?	▲		?	[9–12]
ИЛ 4 ^х	?		▼	▲		?	▼		?	[13–15]
ИЛ 6**	?		▲	▲	▲	▲	▼▲		▲	[16–20]
ИЛ 7	?		▲	?		▲	?	▲▼		[21–23]
ИЛ 8	?		▲	?		▲	?		?	[24, 25]
ИЛ 10 ^х	?		?	?		▲	▲	▲▼		[26–28]
ИЛ 12**	?		?	?		▲	▲		▲	[29–32]
ИЛ 13	?		▼	?		?	▲		?	[15, 33]
ИЛ 15**	?		▲	▲	▲	▲	▲		▲	[34–36]
ИЛ 17***	?		▲	▲	▲	▲	▲		?	[37–39]
ИЛ 18***	?		▲	?		?	?	▼		[40–46]
Эотаксин	?		?	?		?	?	●		[47]
ФРФ 2	?		?	▲		▲	?		?	[15, 48]
G ГКФ	?		?	?		▲	?		▲	[49]
ГМ КСФ	?		?	?		▲	▼		?	[15, 50–52]
ИФН γ ^х	?		▼	?		▼	▼		?	[53–56]
ИБ 10	?		▲	?		?	?		?	[57]
МХБ 1 (MCAF)	?		▲	?		▲	?		▲	[58]
МБВ 1a	?		▲	?		▲	?		▲	[59–61]
МБВ 1b	?		?	?		?	▲		?	[62, 63]
RANTES	?		?	?		▲	?		?	[64–66]
ФНО α*	?		▲	?		?	?		▲	[67–70]
ВЭФР	?		▲	?		▲	?		▲	[71, 72]

Примечание. *— Существуют лицензированные ГИБП; **— ГИБП в стадии клинических испытаний; ***— представляют потенциальный интерес для создания ГИБП; ^х— использование в качестве ГИБП не эффективно; ▲ — повышение концентрации; ▼ — понижение концентрации; ● — концентрация не меняется; ? — нет данных.

Рецепторы цитокинов не имеют собственных киназных доменов и фосфорилируются по остаткам тирозина, что становится возможным благодаря *Jak*-тирозинкиназам, обладающим двумя киназными доменами [82]. После агрегации рецептора с цитокином происходит активация *Jak* за счет их трансфосфорилирования. Активированные *Jak* фосфорилируют множество тирозинов в цитоплазматической части рецепторов. К фосфотирозинам присоединяются латентные цитоплазматические факторы транскрипции — STAT [83], которые, проникая в ядро, регулируют транскрипцию специфических генов. Изолированные клетки синовиальной жидкости пациентов с РА продуцируют STAT 3 и способны индуцировать экспрессию этого же транскрипционного фактора в по-

коящихся клетках периферической крови, ингибируя экспрессию STAT 1 [84].

Одним из основных признаков развития РА является значительное увеличение количества фибробластоподобных синовиоцитов. Способность к пролиферации и устойчивость этих клеток к апоптозу обеспечиваются, в частности, гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и ростовых факторов в зоне прогрессирующего синовиального воспаления. Синовиальная гиперплазия, характерная для поздней стадии РА, также ассоциирована с повышением уровня провоспалительных цитокинов [51, 85].

ФНО α

При РА ФНО α продуцируется макрофагами синовиальной ткани, его максимальная концентрация достигает-

ся в активной стадии заболевания. Основными патогенетическими эффектами ФНО α при РА являются увеличение продукции фактора дифференцировки остеокластов — лиганда остеопротегерина (RANKL), отвечающего за резорбцию костной ткани, а также индукция гиперэкспрессии молекул адгезии, металлопротеиназ, коллагеназ, хемокинов и простагландинов [67, 86].

ФНО α способен индуцировать продукцию двух форм растворимых рецепторов: ФНО RI (p55) и

Таблица 2

Функциональные свойства цитокинов

Функции	Цитокины
Гемопозитическая	SCF, ИЛ 3, 5, TPO, EPO, GM KCF, G ГКФ, M CSF
Рост и дифференцировка	ТФР, EGF, FGF, IGF, TGF β , VEGF
Иммунорегуляция	TGF β , ИФН γ , ИЛ 2, 4, 7, 9—16, 18—21, 23—27
Провоспалительная	ИЛ 1 α и β , ФНО α , LT, ИЛ 6, LIF, ИЛ 17, 22
Противовоспалительная	ИЛ 1Ra, ИЛ 4, 10, 13, ИФН β
Хемотаксис	ИЛ 8, МБВ 1 α и 1 β , МХБ 1, 2 и 3, RANTES, GRO α , ENA 78

Таблица 3

Классификация рецепторов цитокинов

Класс рецепторов	Число внеклеточных доменов	Особенности строения	Цитокины
I. Гемопозитиновые рецепторы	2—7	Наличие 4 цистеинов и аминокислотной последовательности Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS)	ИЛ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9; EPO, TPO, GM KCF, G ГКФ, пролактин, гормон роста
II. Семейство рецепторов ИФН	1—2	Наличие 4 цистеинов	ИФН, ИЛ 10
III. Семейство рецепторов ФНО	1	Три рецептора объединены в гомотример для взаимодействия с тримером ФНО	Цитокины семейства ФНО
IV. Семейство рецепторов ИЛ 1	3	Внутриклеточная часть рецептора имеет сходство в строении и механизмах передачи сигнала с Toll-рецепторами	ИЛ 1, 18
Суперсемейство иммуноглобулиновых рецепторов	5	Общность строения с рецепторами иммунной системы	M KCF, c-kit, flt-3, EGF, ТФР
Рецепторы хемокинов	—	Полипептидная цепь рецептора 7 раз пересекает клеточную мембрану	Хемокины
Другие рецепторы	1	Различные типы рецепторов	ИЛ 2, 15; TGF β

ФНО RII (p75). Важно отметить, что концентрация этих рецепторов возрастает именно при РА, что может способствовать дифференцировке этого заболевания с подагрическим артритом и остеоартрозом. ФНО R, реагируя с мембранной протеиназой «ФНО α -конвертирующим энзимом» (TACE), переходит в растворимую форму (pФНО R), являющуюся естественным антагонистом ФНО α [87].

Несмотря на успешную разработку и применение таких ГИБП, как инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб, продолжается поиск новых, более эффективных способов блокирования ФНО α , например путем пролонгации срока действия его ингибиторов. Для достижения этой цели используют генную терапию (введение в кровеносное русло или непосредственно в сустав рецепторов ФНО α с помощью аденовирусного вектора), моноклональные антитела к ФНО α (CDP 870 и CNTO 148), растворимые рецепторы ФНО α (пегсунерцепт, ленерцепт, онерцепт), а также ингибиторы TACE [51, 88—92].

ИЛ 1

Одним из важнейших медиаторов воспаления при РА является ИЛ 1. Его продукция осуществляется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами. У пациентов с РА отмечается значительное увеличение продукции ИЛ 1 в синовиальной ткани, с последующим ростом

Таблица 4

Цитокины и хемокины, экспрессирующиеся в синовиальной ткани при РА

Цитокин	мРНК	Белковая молекула	Клетки-продуценты
ИЛ 1 α / β , ИЛ 1Ra, ФНО α , ИЛ 6, 8, 15, 16, GM KCF, FGF, TGF β 1, LIF, MCP 1, МХБ 1 α , RANTES, ENA 78, Fractalkine	+	+	Макрофаги и фибробласты
ИЛ 7	+	+	Фибробласты
ИЛ 10	+	+	Макрофаги и Т-клетки
ИЛ 12	+	+	Макрофаги и дендритные клетки
ИЛ 17	+	+	Т-клетки
ИЛ 18, ТФР, VEGF, GRO α	+	+	Макрофаги

Таблица 5

Цитокины, секретируемые Th1- и Th2-лимфоцитами

Фенотип лимфоцитов	Цитокины	Действие
Th 1	ИФН γ , ИЛ 2, 12, 15, 17, 18, 23	Провоспалительное
Th 2	ИЛ 4, 5, 10, 13	Противовоспалительное

его концентрации в синовиальной жидкости и сыворотке крови, коррелирующей с активностью заболевания [93, 94].

ИЛ 1 стимулирует выход нейтрофилов из костного мозга, рост и дифференцировку лимфоцитов, участвует в запуске ассоциированного с синовитом неоангиогенеза, активирует макрофаги. Данный цитокин способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани. Существуют 2 формы ИЛ 1: ИЛ 1 α , представленный в виде молекулы, способной проводить сигнал в мембраносвязанном состоянии, и ИЛ 1 β , действие которого возможно только после перехода в активную растворимую форму посредством взаимодействия с ИЛ 1-конвертирующим ферментом ICE (каспаза 1). Обе формы связываются с одним рецептором (ИЛ 1R1) и далее взаимодействуют с белком ИЛ 1РАсР, играющим критическую роль в процессе передачи сигнала. Участие ИЛ 1 в патогенезе РА подтверждено его способностью усиливать тяжесть коллаген-индуцированного артрита и при введении интраартикулярно вызывать артритоподобные изменения [51].

У ИЛ 1Р существует естественный антагонист — ИЛ 1Ра, способный препятствовать его связыванию с цитокином. Мыши с дефицитом ИЛ 1Ра спонтанно разворачивают картину РА с высокой воспалительной активностью, снижающейся после его искусственного введения. Хотя ИЛ 1Ра и представлен в синовиальной ткани, при РА концентрация ИЛ 1 повышается настолько, что его количества не хватает для эффективной блокировки деструктивного эффекта. Этот факт подтолкнул к созданию способов увеличения концентрации ИЛ 1Ра с помощью рекомбинантного белка — негликозилированного ИЛ 1Ра, отличающегося от нативной формы одной аминокислотной последовательностью в N-терминальной части (ГИБП Анакинра) [95, 96]. Еще одним способом блокирования действия ИЛ 1 является метод цитокиновой «ловушки», использующий способность высокоаффинных рецепторных компонентов связывать лиганд-мишень. Используемая в качестве ловушки рекомбинантная молекула состоит из экстрацеллюлярного домена (ИЛ 1R1 + ИЛ 1РАсР), характерного для обоих рецепторов к ИЛ 1, связанного с фрагментом Fc человеческого IgG 1. Связываясь с ИЛ 1 α и ИЛ 1 β , она препятствует взаимодействию цитокина с рецептором [97].

Как показано выше, для перехода в активную форму ИЛ 1 β необходимо взаимодействие с ICE, поэтому существует возможность блокировки данного фермента ICE-ингибитором (пралнаказан) с целью подавления ревматоидного воспаления. Однако клинические испытания не подтвердили эффективность последних трех методов [98, 99].

ИЛ 6

ИЛ 6 представляет собой гликопротеин, синтезируемый лимфоцитами, моноцитами, нейтрофилами, эозинофилами, В-клетками, фибробластами, тучными клетками, эндотелиальными клетками, синовиальными фибробластами и макрофагами. При РА наблюдается значительное увеличение уровня ИЛ 6 в синовиальной ткани, синовиальной

жидкости и плазме крови. ИЛ 6 способен активировать продукцию острофазовых белков, антител В-клетками, хемокинов эндотелиальными клетками, экспрессию молекул адгезии, вызывать пролиферацию синовиальных фибробластов и активировать остеокласты [16, 51, 100]. Действие

ИЛ 6 реализуется через взаимодействие с рецептором (ИЛ 6Р), являющимся мономером, состоящим из 468 аминокислотных остатков и обладающим участком из 90 аминокислот, гомологичным определенным доменам иммуноглобулинов. В отличие от рецепторов к другим цитокинам, ИЛ 6Р имеет цитоплазматический участок, состоящий из 82 аминокислотных остатков, однако он не способен участвовать в передаче сигнала внутрь клетки, так как в его составе отсутствуют места связывания тирозинкиназ [101].

Механизм передачи сигнала ИЛ 6 внутрь клетки состоит из связывания ИЛ 6 с α -цепью ИЛ 6Р, присоединения комплекса ИЛ 6/ИЛ 6Р к *gp130*, ковалентной гомодимеризации *gp130* и последующего каскада внутрицитоплазматического фосфорилирования с участием JAK 1, JAK 2, TYK 2, STAT 1, STAT 3 [102]. Биологическая активность ИЛ 6 может быть ингибирована блокадой непосредственно цитокина, ИЛ 6Р или молекулы *gp130*. Патологическое действие ИЛ 6 при РА состоит в стимуляции пролиферации В-клеток, секреции иммуноглобулинов, синтеза С-реактивного белка (СРБ), дифференцировки плазматических клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов. ИЛ 6 может принимать участие в развитии околосуставного остеопороза и суставной деструкции через влияние на дифференцировку остеокластов, увеличение активности протеолитического фермента агреканазы и ускорение деградации протеогликана. Уровень ИЛ 6 при РА коррелирует с активностью заболевания и степенью эрозивного поражения суставов [103]. В настоящее время продолжается изучение клинического действия такого блокатора ИЛ 6, как гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ 6Р. Показано, что применение данных антител существенно снижает СОЭ, концентрацию СРБ и VEGF в сыворотке крови пациентов с РА [104].

ИЛ 15

ИЛ 15 впервые был идентифицирован по своему биологическому действию — способности стимулировать пролиферацию Т-клеточных клонов. ИЛ 15 проявляет функциональное сходство с ИЛ 2 и может использовать ИЛ 2R β и ИЛ 2R γ для передачи сигнала в клетку, однако, в отличие от последнего, продуцируемого только активированными Т-лимфоцитами, ИЛ 15 вырабатывается многими типами клеток: макрофагами, дендритными клетками, кератиноцитами и эпителиальными клетками [105, 106]. ИЛ 15 и его мРНК обнаруживаются в периферической крови пациентов с РА, и их количественное содержание коррелирует с длительностью заболевания [107]. ИЛ 15 обнаруживается в синовиальной ткани и ревматоидных узелках как в мембраносвязанной, так и в растворимой формах [34]. Этот цитокин способен активировать нейтрофилы, Т-клетки, NK-клетки, В-клетки и поддерживает взаимодействие Т-клеток с макрофагами. При РА он способен повышать экспрессию CD 40L и рецепторов хемокинов CCR 5 на Т-клетках. Более того, ИЛ 15 способен напрямую стимулировать продукцию ФНО α синовиальными Т-клетками и опосредованно участво-

вать в усилении синтеза ФНО α макрофагами. Синовиоциты могут продуцировать ИЛ 15 только после прямого контакта с Т-клетками [108—111].

На моделях *in vivo* продемонстрировано достаточно эффективное применение ингибиторов как самого цитокина, так и его рецептора. Показано, что рекомбинантный белок CRB 15, состоящий из константного региона IgG 2a и мутантного ИЛ 15, связываясь с ИЛ 15R, делает невозможной передачу сигнала, прерывая дальнейшую цитокин-опосредованную клеточную пролиферацию [112, 113]. Полностью человеческие антитела к ИЛ 15 IgG 1/K (HuMax IL 15) связываются с участком ИЛ 15, ответственным за взаимодействие с γ -цепью его рецептора, и блокируют передачу сигнала [114].

ИЛ 18

ИЛ 18 играет одну из ключевых ролей в реализации иммунного ответа по Th1-типу. Основными продуцентами ИЛ 18 являются макрофаги, а также лимфоциты, дендритные клетки, остеобласты. ИЛ 18 стимулирует пролиферацию Т-клеток, FasL-опосредованную цитотоксическую активность NK-клеток, продукцию Th1-клетками ИЛ 2 и ИФН γ , ГМ КСФ, снижает продукцию ИЛ 10 Th2-клетками.

ИЛ 18 существует в виде неактивного пропептида, и только после протеолитического расщепления под воздействием ICE или другой каспазы он приобретает возможность выполнять свои биологические функции. Его рецепторы экспрессируются на нейтрофилах, макрофагах, NK-клетках, CD4+ Т-клетках, эндотелиальных клетках. Рецептор ИЛ 18 не может функционировать без стимуляции его γ -цепи ИЛ 12 [115—117].

При РА ИЛ 18 обнаруживается в синовиальной оболочке сустава и синовиальной жидкости, причем высокий уровень в очаге воспаления ассоциируется со снижением его продукции мононуклеарными клетками периферической крови [40]. Повышение уровня ИЛ 18 коррелирует с активностью заболевания. *In vitro* ИЛ 18 способен индуцировать продукцию ФНО α , ГМ КСФ, ИФН γ в синовиальной мембране и синовиальной жидкости. Интенсивность продукции ИЛ 18 значительно возрастает в присутствии таких цитокинов, как ИЛ 12 и/или ИЛ 15, а ИЛ 10 и ТФР β , наоборот, снижают его синтез [41, 42].

Существует несколько подходов к блокированию действия этого цитокина: использование моноклональных антител, рекомбинантного белка, связывающего ИЛ 18Р (ИЛ 18BP), и блокирование процессинга пропептида ИЛ 18. На моделях *in vivo* это приводит к снижению степени активности коллаген-индуцированного артрита. В связи с тем что ИЛ 18 находится в тесных синергетических связях с другими цитокинами, принимающими участие в Th1-иммунном ответе, требуются дополнительные исследования относительно эффективности его изолированной блокады с целью снижения активности РА [43—46].

ИЛ 12

ИЛ 12 продуцируется макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, активированными В-лимфоцитами и является ярко выраженным провоспалительным цитокином. Он способен индуцировать продукцию следующих цитокинов: ИЛ 6, 15, 18, ФНО α и ГМ КСФ. В его присутствии незрелые Т-лимфоциты дифференцируются в Т-хелперы 1-го типа, усиливающие продукцию. Под влиянием ИЛ 12 повышается активность NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, антигенспецифических киллеров, дендритных клеток и В-лимфоцитов. По совокупности действий данный

цитокин осуществляет связь между врожденным и приобретенным звеньями иммунитета [118—121].

ИЛ 12 представляет собой гетеродимерную молекулу, состоящую из двух белков, соединенных дисульфидной связью, кодируемой двумя различными генами (p35 и p40), локализованными в 3-й и 5-й хромосомах соответственно. Рецепторы этого цитокина (ИЛ 12R), экспрессирующиеся на активированных Т- и NK-клетках, состоят из двух субъединиц и принадлежат к подгруппе, характеризующейся наличием общей сигнальной субъединицы gp130 [122].

При РА ИЛ 12 экспрессируется на макрофагах и клетках синовиальной выстилки [30]. Существует два возможных пути запуска гиперпродукции этого цитокина: опосредованный CD 40—CD 154-взаимодействием (Т-клеточно-зависимый) и опосредованный ФНО α (Т-клеточно-независимый) [123]. При ревматических заболеваниях одним из способов ингибирования ИЛ 12 является применение препаратов золота [124]. Интересными представляются данные об отсутствии эффекта при изолированном введении антител к ИЛ 12 мышам с коллаген-индуцированным артритом и наличии положительной динамики при их совместном применении с антителами к ФНО α [125]. Возможно, противоречивое действие антител к ИЛ 12 связано с перекрестной блокадой действия структурно гомологичного ИЛ 23, поэтому необходимо дополнительное изучение эффектов изолированного ингибирования ИЛ 12 [126—128].

ИЛ 17

В настоящее время роль ИЛ 17 в развитии аутоиммунного воспалительного процесса при РА еще недостаточно изучена. Известно, что он проявляет выраженную провоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*, а также способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО, ИЛ 6, 1 [129]. Важным медиатором гиперпродукции ИЛ 17 является ИЛ 23 [130]. При РА секреция ИЛ 17 происходит в основном CD 4+ Т-клетками. Этот цитокин участвует в развитии ранней стадии воспаления, и его повышенная концентрация обнаруживается в синовиальной жидкости и периферической крови [131]. ИЛ 17 стимулирует продукцию ИЛ 6, 8, LIF и PGE 2 в синовиальных фибробластах, что подтверждает участие CD 4+ Т-клеток синовиальной оболочки в развитии суставного воспаления и последующего тканевого повреждения. Кроме того, ИЛ 17 может напрямую участвовать в разрушении хрящевой ткани, вызывая увеличение продукции оксида азота хондроцитами. Он также усиливает процесс костной резорбции через взаимодействие с RANKL [132—135]. ИЛ 17 совместно с ИЛ 1 и ФНО α вызывает гиперпродукцию цитокинов синовиоцитами и может регулировать баланс мРНК циклооксигеназы 2 и матриксных металлопротеиназ, влияя на p38-МАПК-каскад. На модели коллаген-индуцированного артрита повышенное содержание ИЛ 17 ассоциируется с развитием костных эрозий, а его дефицит или блокада оказывает протективный эффект, подавляя коллаген-специфические Т-клетки и продукцию IgG 2a [136—139].

ИЛ 10

ИЛ 10 продуцируется макрофагами, CD5+ В-клетками, CD4+ Т-клетками и моноцитами. Этот цитокин способен подавлять экспрессию ИЛ 1, 6, 8, ФНО α и матриксных металлопротеаз. ИЛ 10 блокирует Т-клеточный ответ на специфические антигены и ингибирует костимуляторную активность макрофагов, одновременно этот противовоспалительный эффект снижается активацией В-клеточ-

ной пролиферации и усилением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса.

При РА отмечено снижение уровня ИЛ 10 [51]. Перенос с помощью аденовирусного вектора гена ИЛ 10 подавляет развитие коллаген-индуцированного артрита, однако у людей подобного результата достичь не удается. Возможно, это связано с повышением экспрессии Fc γ R при терапии ИЛ 10, что способствует значительному снижению противовоспалительного эффекта [28]. Необходимо дальнейшее изучение механизмов противовоспалительного действия ИЛ 10 при РА, в частности, для разработки новых эффективных способов терапии [140].

ИЛ 4

ИЛ 4 продуцируется Т-хелперами 2-го типа и, подобно ИЛ 10, способен ингибировать продукцию таких Th1-цитокинов, как ИЛ 1, 2, 6, ФНО α , ИФН γ , макрофагальную активацию NF- κ B, оказывать пролиферативный и активационный эффект на В-клетки, стимулировать продукцию IgE. ИЛ 4 индуцирует экспрессию молекул МНС II класса на макрофагах и дендритных клетках, принимая участие в созревании и активации последних. Важно отметить, что этот цитокин способен подавлять пролиферацию синовиоцитов [51, 141, 142]. Попытки применения ИЛ 4 при РА с терапевтической целью, в том числе для снижения костной резорбции, не дали ожидаемых результатов, несмотря на обнадеживающие данные экспериментов *in vivo*. Эффективность ИЛ 4 либо значительно уступала, либо не отличалась от таковой у стандартных базисных противовоспалительных препаратов [14].

ИФН γ

ИФН γ продуцируется Т-лимфоцитами и способен активировать мононуклеарные фагоциты, повышать экспрессию молекул МНС I и II класса, влиять на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активировать эндотелиальные клетки, нейтрофилы и естественные киллеры. Данные о роли ИФН γ в развитии синовита противоречивы. Внесение этого цитокина в смешанную культуру Т-клеток и моноцитов приводило к стимуляции синтеза ФНО α . Одновременно ИФН γ способен замедлять суставную деструкцию, снижать продукцию ИЛ 1, матриксных металлопротеиназ и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов [58, 143]. Крайне малое содержание ИФН γ в синовиальной ткани при РА привело к попыткам применения методов повышения его концентрации в терапевтических целях, однако клинические исследования с использованием рекомбинантного человеческого ИФН γ не дали значимых результатов [56, 144].

ИЛ 2

Одним из наиболее важных цитокинов, участвующих в процессе развития иммунного ответа, является ИЛ 2. В основном ИЛ 2 секретируется Т(CD4+)-хелперами. Связывание этого цитокина со специфическими ИЛ 2R, присутствующими на различных клетках иммунной системы, вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты, стимулирует естественные киллеры и генерацию лимфокин-активированных киллеров [145—147]. Установлено, что ИЛ 2 стимулирует синтез и секрецию таких цитокинов, как ИЛ 4, 6, ИФН γ , КСФ, ФНО α [145, 148, 149]. На данный момент убедительных данных о терапевтической целесообразности подавления провоспалительного действия ИЛ 2 при РА не получено. Использование для этой цели рекомбинантных антител непосредственно к ИЛ 2 и дифтерийного токсина (DAV486IL 2 и DAV389IL 2) оказалось малоэффективным [10, 11]. Сравнительно большим ингибирующим потенци-

алом обладают антитела, направленные против ИЛ 2R (даклизумаб), однако эти данные получены исключительно на животных моделях [12].

ИЛ 7

Основными клетками—продуцентами ИЛ 7 в организме человека являются клетки нелимфоидного происхождения: стромальные (эпителиальные) клетки тимуса и костного мозга. Кроме того, синтез ИЛ 7 может осуществляться в эпителии тонкого кишечника, эндотелии, печени, а также дендритными клетками и кератиноцитами. Основными мишенями ИЛ 7 являются Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки. Показано, что ИЛ 7 способен стимулировать пролиферацию и выживание В-клеток, однако в организме человека его активность ограничивается популяцией про-В-лимфоцитов [150]. У пациентов с РА отмечается повышенный сывороточный уровень ИЛ 7, коррелирующий с воспалительной активностью заболевания [151, 152]. При РА клетки синовиальной оболочки экспрессируют ИЛ 7 и его мРНК в значительно большем количестве, чем при остром реактивном артрите. ИЛ 7 индуцирует продукцию моноцитами и макрофагами ФНО α , ИЛ 1 β , ИЛ 6 и ИЛ 8 [153]. Рецептор для ИЛ 7 (ИЛ 7R) состоит из двух компонентов — α -цепи (CD127) и γ -цепи (CD132). γ -Цепь рецептора экспрессируется на CD4+ Т-клетках, что позволяет ИЛ 7 стимулировать продукцию ими ФНО α и ИФН γ [150]. Еще одним свойством ИЛ 7 является индукция гиперпродукции Т-клетками RANKL, приводящей к развитию костной резорбции [134].

ИЛ 8

ИЛ 8 является хемокином, ответственным за хемотаксис нейтрофилов в зону воспаления. ИЛ 8 синтезируется макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, клетками эпителия и эпидермиса. Индукторами его продукции могут служить ИЛ 1 и 3, ФНО α , GM КСФ и др. ИЛ 8 обладает выраженными провоспалительными свойствами, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам [155, 156]. При РА значительно возрастает концентрация ИЛ 8 в синовиальной жидкости за счет его гиперпродукции нейтрофилами [24].

ИЛ 9

Основными продуцентами ИЛ 9 являются Т-хелперы 2-го типа. Главным эффектом ИЛ 9 является активация цитотоксических и тучных клеток; кроме этого, он служит синергистом ИЛ 1, 2, 4, 5 [157]. Уровень ИЛ 9 повышается при многих патологических состояниях, в частности, лимфомаобразовании и астме. Рецептор к ИЛ 9 (ИЛ 9R) состоит из двух цепей: α — специфичной только для данного цитокина и γ — способной взаимодействовать с ИЛ 2, 4, 7, 15 [158]. Данные об участии этого цитокина в патогенезе РА отсутствуют.

ИЛ 13

ИЛ 13 продуцируется в основном тучными и активированными Т-лимфоцитами. Наряду с ИЛ 4 и 10 он принимает участие в развитии Th2-иммунного ответа. ИЛ 13 является модулятором активности моноцитов и В-клеток, при этом не оказывая прямого влияния на Т-клетки. ИЛ 13 способен подавлять продукцию ИЛ 1 β и ИФН γ в культурах мононуклеарных клеток, изолированных из периферической крови и синовиальной жидкости больных РА [159]. На моделях *in vivo* показан противовоспалительный эффект ИЛ 13, выражающийся в уменьшении припухлости суставов и торможении развития ангиогенеза [160].

Эотаксин

Эотаксин — негликозилированный полипептид, генетически тесно связанный с моноцитарными хемотаксическими белками и относящийся к СС-подсемейству хемокинов, являющийся хемоаттрактантом для эозинофилов и регулятором клеточной активности. Он продуцируется лимфоцитами, эозинофилами и моноцитами/макрофагами. Эотаксин взаимодействует с СС-хемокиновым рецептором 3 (CCR 3), экспрессирующимся на Т-лимфоцитах, эозинофилах, базофилах, дендритных клетках и остеокластах. Отмечается обратная корреляция уровня эотаксина со степенью эрозивного поражения суставов при раннем РА, что может указывать на наличие у него протективных свойств [47].

Фактор роста фибробластов 2 (ФРФ 2)

ФРФ 2 является членом семейства гепарин-связывающих ростовых факторов. При РА наблюдается значительное увеличение концентрации ФРФ 2 в синовиальной жидкости, ассоциирующееся с тяжестью течения заболевания [161]. ФРФ 2 усиливает пролиферацию синовиальных фибробластов и, обладая способностью увеличивать синтез VEGF, стимулирует ангиогенез. Кроме этого, связываясь с рецептором (ФРФ Р1) на синовиальных фибробластах и активируя ERK-киназу, он ускоряет RANCL- и ICAM 1-опосредованное созревание остеокластов, приводящее к развитию костной резорбции [162]. Введение с использованием вирусного вектора антител к ФРФ 2 приводит к снижению тяжести течения ревматоидного артрита и замедлению суставной деструкции на моделях *in vivo* [161].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G (G ГКФ)

G ГКФ является главным регулятором продукции гранулоцитов. Он продуцируется стромальными клетками костного мозга, эндотелиальными клетками, макрофагами и фибробластами. В исследованиях *in vitro* показан синтез G ГКФ хондроцитами и синовиальными фибробластами под действием ИЛ 1 и ФНО α . G ГКФ взаимодействует с G ГКФ-рецептором (G ГКФР), экспрессирующимся на ранних прогениторных клетках миелоидного ряда, нейтрофилах, моноцитах/макрофагах, эндотелиальных клетках, Т- и В-лимфоцитах. Воздействуя на макрофаги, G ГКФ способны увеличивать количество экспансирующихся моноцитов/макрофагов, повышая интенсивность фагоцитоза, и регулировать продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. При РА повышенный уровень G ГКФ обнаруживается как в периферической крови, так и в синовиальной жидкости. В экспериментах *in vivo* продемонстрирована способность G ГКФ усугублять течение коллаген-индуцированного артрита. Предполагается, что он стимулирует развитие воспалительного процесса в суставе, увеличивая продукцию клеток миелоидного ряда и их мобилизацию из костного мозга, а также локальную активацию этих клеток в периферических тканях. Блокада G ГКФ при коллаген-индуцированном артрите приводит к замедлению развития и снижению воспалительной активности заболевания, что сопоставимо с эффектом, наблюдающимся при применении ингибиторов ФНО α [49].

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ КСФ)

ГМ КСФ индуцирует экспрессию моноцитов/макрофагов МНС II класса, презентацию антигенов дендритными клетками, синтез моноцитами цитокинов и продукцию моноцитами/макрофагами активатора плазминогена, стимулирует фагоцитоз и продукцию перекиси нейтрофилами, а также является хемоаттрактантом для этих клеток.

При РА мРНК данного цитокина широко экспрессируется в синовиальной ткани, повышенный уровень ГМ КСФ определяется в синовиальной жидкости, а также обнаруживается увеличение количества рецепторов ГМ КСФ на моноцитах периферической крови. В ряде экспериментов продемонстрирована опосредованная ИЛ 1 и ФНО α гиперпродукция ГМ КСФ в культурах хондроцитов и синовиальных фибробластов, а также показана способность этого цитокина стимулировать продукцию этих и других провоспалительных цитокинов [50, 163].

ИФН γ -индуцибельный белок (ИБ 10)

ИБ 10 принадлежит к семейству СХС-хемокинов, его синтез и экспрессия моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками стимулируется ИФН γ и ФНО α . ИБ 10 играет важную роль в миграции Т-клеток в зону воспаления. Показана способность этого хемокина ингибировать ангиогенез. При РА ИБ 10, являясь СХСР 3-лигандом, может экспрессироваться в синовиальной ткани и участвовать в привлечении Th1-лимфоцитов в пораженный сустав. Взаимодействие активированных лимфоцитов с фибробластоподобными синовиоцитами приводит к значительному увеличению экспрессии и секреции ИБ 10. Индукция синтеза ИБ 10 может быть подавлена с помощью антител к ICAM 1, а также такими интегринами, как CD 11b и CD 18 [164].

Моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ 1)

МХБ 1 синтезируется макрофагами, фибробластами, эндотелиальными и опухолевыми клетками в ответ на стимуляцию ИЛ 6, ФНО α и ИЛ 1 β . МХБ 1 участвует в патогенезе различных заболеваний, характеризующихся инфльтрацией мононуклеарных клеток, в том числе и РА. При РА отмечается более высокий уровень этого хемокина по сравнению с ОА и здоровыми лицами, а также корреляция с уровнем ИЛ 18. В изолированной синовиальной ткани отмечен синтез мРНК МХБ 1 в ответ на стимуляцию липополисахаридом, ИЛ 1 β и ФНО α [58].

МХБ 1 усиливает пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов и продукцию ИЛ 15, 18 и ФНО α . На фибробластоподобных синовиоцитах экспрессируются такие изоформы рецептора к МХБ 1, как CCR 2A и CCR 2B. Увеличение уровня экспрессии CCR 2A в синовиальной ткани, стимулированной эндогенными МХБ 1, ТФР β , CD 40L и ИЛ 15, дает возможность считать его одним из основных медиаторов передачи провоспалительных сигналов при РА [165].

Макрофагальный белок воспаления 1 (МБВ 1)

МБВ 1 является членом СС-подсемейства хемокинов и существует в виде α - и β -форм. МБВ 1 способствует хемотаксису моноцитов и Т-клеток, увеличению содержания внутриклеточного кальция, усилению экспрессии интегринов и повышению адгезивных свойств по отношению к эндотелиальным клеткам. МБВ 1 усиливают пролиферацию Т-клеток, а также секрецию ИЛ 12 и экспрессию его рецептора. Продуцентами МБВ 1 α являются липополисахарид-индуцированные макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и фибробласты. У больных РА значительно повышается концентрация МБВ 1 α в синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и периферической крови. Секреция и экспрессия МБВ 1 α нейтрофилами синовиальной жидкости может отражать активность воспаления при РА [61]. Экспрессия МБВ 1 α в очаге воспаления может регулироваться не только провоспалительными цитокинами, но и непосредственным взаимодействием между лейкоцитами и фибробластоподобными синовиоцитами [60].

Антитела к МБВ 1α способны снижать хемотаксисную активность макрофагов синовиальной жидкости. Макрофаги изолированной синовиальной ткани способны экспрессировать мРНК МБВ 1α, что позволяет предположить участие МБВ 1α в их селективном рекрутинге при развитии воспалительного процесса в суставе, обусловленного РА [59].

На моделях РА *in vivo* показано наличие гиперсекреции МБВ 1α в зоне костной деструкции, приводящей к миграции предшественников остеокластов, повышению остеокластогенеза и гиперсекреции RANKL [166, 167].

Тромбоцитарный фактор роста (ТФР)

ТФР является представителем группы белковых факторов роста. Он служит потенциальным митогеном для клеток крови, гладкой мускулатуры, соединительной ткани и мезенхимальных клеток. Предполагается, что ТФР может изменять пролиферативный статус клетки, влияя на интенсивность белкового синтеза, одновременно не оказывая действия на транскрипцию генов раннего ответа *c-myc* и *c-fos*. ТФР представлен в виде трех димеров с различными биологическими свойствами. Димеры АА и АВ обычно обнаруживаются в виде растворимых форм. ВВ, напротив, связан с плазматической мембраной. Митогенные свойства различных изоформ ТФР неодинаковы. Наиболее мощным митогеном является ВВ [168]. АА, являясь более слабым митогеном, одновременно ингибирует действие АВ из-за конкурентного связывания с рецептором [169, 170]. Однако при одновременном повышении концентраций ТФР АА и АВ конкурентная способность димера снижается, что связано с наличием 2 типов клеточных рецепторов к ТФР (ТФР Р): первый тип обладает высокой аффинностью как к АА, так и к АВ, второй тип высокоаффинен только к ВВ, и его активация является наиболее мощным митогенным стимулом для клетки [171, 172]. Изолированные клетки синовиальной ткани пациентов с РА демонстрируют стойкую гиперпродукцию ТФР [173]. Также отмечена способность ТФР стимулировать пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов, которую в свою очередь возможно подавить иматиниб-мезилатом, являющимся ингибитором ТФР R [174].

Хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted – RANTES)

RANTES — ветвь СС-семейства хемокинов, регулирующая миграцию лимфоцитов в очаг воспаления. Синтез RANTES циркулирующими Т-клетками, активированными ИЛ 1 и ФНО α, связан с процессом высвобождения гистами-

на, а также с эндотелиальной адгезией моноцитов. При РА высокий уровень RANTES в синовиальной жидкости ассоциируется с неблагоприятным прогнозом в плане развития деструктивного поражения суставов, а также отражает интенсивность клеточной инфильтрации в суставе. Экспрессия его основного рецептора ССR 5 в синовиальной жидкости значительно превышает таковую в периферической крови [64].

Васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР)

ВЭФР участвует в неоангиогенезе, стимулируя пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов. Существует несколько типов ВЭФР: А, В, С, D, Е. ВЭФР-С участвует в образовании лимфатических сосудов. ВЭФР секретируется макрофагами, фибробластами, лимфоцитами, полиморфноядерными клетками [71, 175]. При РА отмечено повышение секреции ВЭФР клетками синовиальной оболочки и увеличение его концентрации в синовиальной жидкости и сыворотке крови. ВЭФР играет основную роль в развитии ангиогенеза при РА, являясь митогеном исключительно для эндотелиальных клеток. ВЭФР и ФНО α, продуцируемые макрофагами синовиальной ткани, изолированной у больных РА, стимулируют неоангиогенез в экспериментах *in vivo* [71]. ВЭФР-опосредованный рост сосудистой ткани играет важную роль в патогенезе РА и является характерным признаком ревматоидного синовиита на ранних стадиях. ВЭФР способен повышать проницаемость сосудов, увеличивая отеки и соответственно припухлость суставов [176, 177]. Показано, что ингибирование тирозин-киназного домена ВЭФР 1, ответственного за сигнал, модулирующий пролиферацию гематопоэтических клеток костного мозга, иммунологическую активность моноцитов/макрофагов и развитие хронического воспаления, приводит к замедлению прогрессирования РА [175, 178].

Заключение

Функционирование «цитокиновой сети» при РА определяется сложными взаимодействиями между двумя ее звеньями: провоспалительным и противовоспалительным. В качестве основных провоспалительных цитокинов, принимающих участие в патогенезе заболевания, следует выделить ФНО α, ИЛ 6 и 1, отвечающие за прогрессирование тканевого повреждения, а также играющие ключевую роль в развитии системных проявлений при РА (табл. 6).

ТРФ β, ИЛ 10, 4, 1Ра обладают выраженными противовоспалительными свойствами и способны замедлять суставную деструкцию.

На ранних стадиях развития РА в синовиальной ткани наблюдается гиперэкспрессия мРНК таких цитокинов, как

Таблица 6
Участие ФНО α, ИЛ 6 и ИЛ 1 в патогенезе РА

Показатель	ФНО α	ИЛ 6	ИЛ 1	
Воспаление	Повышение уровня в периферической крови и синовиальной жидкости	+	+	+
	Активация эндотелия	+	+	+
	Миграция нейтрофилов	+	+	+
	Секреция протеаз и матриксных металлопротеаз	+	+	+
Костная деструкция	Активация остеокластов	+	+	+
	Ингибирование функций остеобластов	+	+	+
Аутоиммунные нарушения	Стимуляция В-клеток	—	+	?
	Презентация Th 17	—	+	+
Системные проявления	Продукция острофазовых белков	+	+	+
	Анемия	+	+	+
	Поражение ЦНС	+	+	+

ФНО α , ИЛ 10, 15, 1 β и ИФН γ . В меньших количествах представлена мРНК ИЛ 6 и 12, а мРНК ИЛ 4 и 13 отсутствуют. На более поздних стадиях РА в синовиальной ткани продолжает определяться повышенная концентрация ФНО α , ИЛ 6, 1, ВЭФР, при этом отмечается высокая экспрессия мРНК ИЛ 4 и 10 [17]. Однако имеются данные о повышении на ранней стадии РА концентраций ИЛ 4 и 13 и одновременном отсутствии следов ИФН γ в синовиальной жидкости [15], что может свидетельствовать об участии не только

Th1-, но и Th2-цитокинов в развитии раннего РА. Эти факты говорят о необходимости более тщательного изучения баланса между Th1- и Th2-типами иммунного ответа на разных стадиях заболевания [179]. Прогресс в изучении роли все большего количества цитокинов, включая ИЛ 17, 18 и RANCL, вовлеченных в развитие аутоиммунного воспалительного процесса, создает предпосылки для лучшего понимания патогенетических механизмов РА и совершенствования биологической терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;296—300.
2. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7(6):429—42.
3. Brennan F., McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118(11):3537—45.
4. Fabre S., Guisset C., Tatem L. et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2009;155(3):395—402.
5. Blom M., Wénink M., Huijbens R. et al. Altered Circulating Cytokine Pattern after Administration of Rituximab is Correlated with Response to Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheum* 2008;58(19):450.
6. Eastgate J., Symons J., Wood N. et al. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988;24,2(8613):706—9.
7. Firestein G., Boyle D., Yu C. et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37(5):644—52.
8. Barksby H., Lea S., Preshaw P. et al. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007;149(2):217—25.
9. Nouri A., Panayi G., Goodman S. Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease. II. The presence of interleukin-2 in synovial fluids. *Clin Exp Immunol* 1984;58(2):402—9.
10. Moreland L.W., Sewell K.L., Trentham D.E. et al. Interleukin-2 diphtheria fusion protein (DAB486IL-2) in refractory rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. *Arthr Rheum* 1995;38(9):1177—86.
11. Sewell K., Moreland L., Cush J. et al. Phase I/II double-blind dose-response trial of a second fusion toxin DAB389-IL-2 in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1993;36:130.
12. Brok H., Tekoppele J., Hakimi J. et al. Prophylactic and therapeutic effects of a humanized monoclonal antibody against the IL-2 receptor (DACLIZUMAB) on collagen-induced arthritis (CIA) in rhesus monkeys. *Clin Exp Immunol* 2001;124(1):134—41.
13. Van den Bosh F., Russel A., Keystone E. rhuIL-4 in subject with active rheumatoid arthritis (RA): a phase I dose escalating safety study. *Arthr Rheum* 1998;41:56.
14. Lee C.K., Lee E.Y., Chung S.M. et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs and antiinflammatory cytokines on human osteoclastogenesis through interaction with receptor activator of nuclear factor kappaB, osteoprotegerin, and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand. *Arthr Rheum* 2004;50(12):3831—43.
15. Raza K., Falciani F., Curnow S. et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthr Res Ther* 2005;7:784—95.
16. Brozik M., Rosztochy I., Meretey K. et al. Interleukin 6 levels in synovial fluids of patients with different arthritides: correlation with local IgM rheumatoid factor and systemic acute phase protein production. *J Rheumatol* 1992;19(1):63—8.
17. Kanik K., Hagiwara E., Yarboro C. et al. Distinct patterns of cytokine secretion characterize new onset synovitis versus chronic rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(1):16—22.
18. Choy E.H., Isenberg D.A., Garrood T. et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthr Rheum* 2002;46(12):3143—50.
19. Nishimoto N., Yoshizaki K., Maeda K. et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol* 2003;30(7):1426—35.
20. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50(6):1761—9.
21. Hartgring S., Bijlsma J., Lafeber F. et al. Interleukin-7 induced immunopathology in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:69—74.
22. Churchman S., Ponchel F. Interleukin-7 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:753—75.
23. Leonard W. Interleukin-7 deficiency in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2005;7:42—3.
24. Kraan M., Patel D., Haringman J. et al. The development of clinical signs of rheumatoid synovial inflammation is associated with increased synthesis of the chemokine CXCL8 (interleukin 8). *Arthr Res* 2001;3:65—71.
25. Endo H., Akahoshi T., Takagishi K. et al. Elevation of interleukin-8 (IL-8) levels in joint fluids of patients with rheumatoid arthritis and the induction by IL-8 of leukocyte infiltration and synovitis in rabbit joints. *Lymphokine Cytokine Res* 1991;10(4):245—52.
26. Cush J., Splawski J., Thomas R. et al. Elevated IL-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38(1):96—104.
27. Lapadula G., Iannone F., Dell'Accio F. et al. IL-10 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(5):629—32.
28. Van Roon J., Wijngaarden S., Lafeber F. et al. Interleukin 10 treatment of patients with rheumatoid arthritis enhances Fc gamma receptor expression on monocytes and responsiveness to immune complex stimulation. *J Rheumatol* 2003;30(4):648—51.
29. Kim W., Min S., Cho M. et al. The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000;119:175—81.
30. Sakkas L.I., Johanson N.A., Scanzello C.R. et al. Interleukin-12 is expressed by infiltrating macrophages and synovial lining cells in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Cell Immunol* 1998;15, 188(2):105—10.
31. Morita Y., Yamamura M., Nishida K. et al. Expression of interleukin-12 in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41(2):306—14.
32. Malfait A.M., Butler D.M., Presky D.H. et al. Blockade of IL-12 during the induction of collagen-induced arthritis (CIA) markedly attenuates the severity of the arthritis. *Clin Exp Immunol* 1998;111(2):377—83.
33. Morita Y., Yamamura M., Kawashima M. et al. Flow cytometric single-cell analysis of cytokine production by CD4+ T cells in synovial tissue and peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41(9):1669—76.
34. Hessian P., Highton J., Kean A. et al. Cytokine profile of the rheumatoid nodule suggests that it is a Th1 granuloma. *Arthr Rheum* 2003;48(2):334—8.
35. al-Mughales J., Blyth T., Hunter J. et al. The chemoattractant activity of rheumatoid synovial fluid for human lymphocytes is due to multiple cytokines. *Clin Exp Immunol* 1996;106(2):230—6.
36. Baslund B., Tvede N., Danneskiold-Samsøe B. et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthr Rheum* 2005;52(9):2686—92.
37. Ziolkowska M., Koc A., Luszczkiewicz G. et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol* 2000;1, 164(5):2832—8.
38. Gaffen S.L. Biology of recently discovered cytokines: interleukin-17 a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis. *Arthr Res Ther* 2004;6(6):240—7.

39. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B. et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am J Pathol* 2005;167(1):141–9.
40. Kawashima M., Novick D., Rubinstein M. et al. Regulation of interleukin-18 binding protein production by blood and synovial cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(6):1800–5.
41. Moller B., Kessler U., Rehart S. et al. Expression of interleukin-18 receptor in fibroblast-like synoviocytes. *Arthr Res Ther* 2002;4:139–44.
42. Miossec P. An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(3):218–22.
43. Novick D., Kim S., Fantuzzi G. et al. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity* 1999;10(1):127–36.
44. Plater-Zyberk C., Joosten L., Helsen M. et al. Therapeutic effect of neutralizing endogenous IL-18 activity in the collagen-induced model of arthritis. *J Clin Invest* 2001;108(12):1825–32.
45. Ye X., Tang B., Ma Z. et al. The roles of interleukin-18 in collagen-induced arthritis in the BB rat. *Clin Exp Immunol* 2004;136(3):440–7.
46. Tissi L., McRae B., Ghayur T. et al. Role of interleukin-18 in experimental group B streptococcal arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(6):2005–13.
47. Syversen S.W., Goll G.L., Haavardsholm E.A. et al. A high serum level of eotaxin (CCL 11) is associated with less radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Arthr Res Ther* 2008;10(2):28.
48. Manabe N., Oda H., Nakamura K. et al. Involvement of fibroblast growth factor-2 in joint destruction of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(8):714–20.
49. Lawlor K., Campbell I., Metcalf D. et al. Critical role for granulocyte colony-stimulating factor in inflammatory arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(31):11398–403.
50. Campbell I.K., Rich M.J., Bischof R.J. et al. The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF. *J Leukoc Biol* 2000;68(1):144–50.
51. Firestein G., Panayiand G., Wollheim F. *Rheumatoid Arthritis*. Oxford University Press, 2006;173–92.
52. Campbell I., Bendele A., Smith D. et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor exacerbates collagen induced arthritis in mice. *Ann Rheum Dis* 1997;56(6):364–8.
53. Hopkins S., Meager A. Cytokines in synovial fluid: II. The presence of tumour necrosis factor and interferon. *Clin Exp Immunol* 1988;73(1):88–92.
54. DeGre M., Mellbye O., Clarke-Jenssen O. Immune interferon in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis and related disorders. *Ann Rheum Dis* 1983;42(6):672–6.
55. Canete J., Martinez S., Farres J. et al. Differential Th1/Th2 cytokine patterns in chronic arthritis: interferon gamma is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2000;59(4):263–8.
56. Machold K., Neumann K., Smolen J. Recombinant human interferon gamma in the treatment of rheumatoid arthritis: double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1992;51(9):1039–43.
57. Proost P., Struyf S., Loos T. et al. Coexpression and interaction of CXCL10 and CD26 in mesenchymal cells by synergising inflammatory cytokines: CXCL8 and CXCL10 are discriminative markers for autoimmune arthropathies. *Arthr Res Ther* 2006;8(4):107.
58. Koch A.E., Kunkel S.L., Harlow L.A. et al. Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992;90(3):772–9.
59. Koch A.E., Kunkel S.L., Harlow L.A. et al. Macrophage inflammatory protein-1 alpha. A novel chemotactic cytokine for macrophages in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1994;93(3):921–8.
60. Hanyuda M., Kasama T., Izooki T. et al. Activated leucocytes express and secrete macrophage inflammatory protein-1alpha upon interaction with synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis via a beta2-integrin/ICAM-1 mechanism. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(11):1390–7.
61. Hatano Y., Kasama T., Iwabuchi H. et al. Macrophage inflammatory protein 1 alpha expression by synovial fluid neutrophils in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58(5):297–302.
62. Hosaka S., Akahoshi T., Wada C. et al. Expression of the chemokine superfamily in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994;97(3):451–7.
63. Shahrra S., Amin M., Woods J. et al. Chemokine receptor expression and in vivo signaling pathways in the joints of rats with adjuvant-induced arthritis. *Arthr Rheum* 2003;48(12):3568–83.
64. Stanczyk J., Kowalski M., Grzegorzczak J. et al. RANTES and chemotactic activity in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Mediators Inflamm* 2005;14(6):343–8.
65. Snowden N., Hajeer A., Thomson W. et al. RANTES role in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;343:547–8.
66. Hirano F., Kobayashi A., Hirano Y. et al. Thrombin-induced expression of RANTES mRNA through protease activated receptor-1 in human synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis* 2002;61(9):834–7.
67. Dayer J., Beutler B., Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 1985;162(6):2163–8.
68. Koch A.E., Kunkel S.L., Strieter R.M. Cytokines in rheumatoid arthritis. *J Invest Med* 1995;43(1):28–38.
69. Fox D.A. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis: inhibition of tumor necrosis factor. *Arch Intern Med* 2000;28,160(4):437–44.
70. Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008;118(11):3537–45.
71. Brenchley P.E. Antagonising angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(Suppl. 3):71–4.
72. Ballara S., Taylor P., Paleolog E. et al. Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arthr Rheum* 2001;44(9):2055–64.
73. Hansel T., Barnes P. New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. *Prog. Respir Res (Basel Karger)* 2001;31:242–6.
74. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004;3(2):16–23.
75. Kotake S., Shumacher H., Yarboro C. et al. In vivo gene expression of type 1 and type 2 cytokines in synovial tissues from patients in early stages of rheumatoid, reactive and undifferentiated arthritis. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109:286–302.
76. Hehdel M., McMorro L., Gravelle E. Nuclear factor-kB in rheumatoid synovium. *Arthr Rheum* 1995;38:1762–70.
77. Marok R., Winyard P., Coumbe A. et al. Activation of the transcription factor nuclear factor-kB in human inflamed synovial tissue. *Arthr Rheum* 1996;39:583–91.
78. Benito M., Murphy E., Murphy E.P. et al. Increased synovial tissue NF-kB1 expression at site adjacent to the cartilage-pannus junction in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:1781–7.
79. Bondeson J., Foxwell B., Brennan F. et al. Defining therapeutic targets by using adenovirus: blocking NF-kB inhibits both inflammatory and destructive mechanisms in rheumatoid synovium but spares anti-inflammatory mediators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:5668–93.
80. Asahara H., Fujisawa V., Kobata T. et al. Direct evidence of high DNA binding activity of transcription factor AP-1 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthr Rheum* 1997;40:912–8.
81. Shiozava S., Shimizu K., Tanaka K. et al. Studies of the contribution c-fos/AP-1 to arthritic joint destruction. *J Clin Invest* 1997;99:1210–6.
82. Briscoe J., Kohlhuber F., Müller M. JAKs and STATs branch out. *Trends in Cell Biology* 1996;6(9):336–40.
83. Becker S., Groner B., Müller C. Three-dimensional structure of the Stat3b homodimer bound to DNA. *Nature* 1998;394:145–51.
84. Wang F., Sengupta T., Zhong Z. et al. Regulation of the balance of cytokine production and the signal transducer and activator of transcription (STAT) transcription factor activity by cytokines and inflammatory synovial fluids. *J Exp Med* 1995;182(6):1825–31.
85. Burmester G., Stuhlmüller B., Keyszer G. et al. Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis: mastermind of workhorse in arthritis? *Arthr Rheum* 1997;40:5–18.
86. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996;334(26):1717–25.
87. Moss M., Sklair-Tavron L., Nudelman R. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4(6):300–9.
88. Le C.H., Nicolson A.G., Morales A. et al. Suppression of collagen-induced arthritis through adenovirus-mediated transfer of a

- modified tumor necrosis factor alpha receptor gene. *Arthr Rheum* 1997;40(9):1662–9.
89. Quattrocchi E., Wälmsley M., Browne K. et al. Paradoxical effects of adenovirus-mediated blockade of TNF activity in murine collagen-induced arthritis. *J Immunol* 1999;163(2):1000–9.
 90. Robbins P., Evans C., Chernajovsky Y. Gene therapy for rheumatoid arthritis. *Springer. Semin. Immunopathol* 1998;20(1–2):197–209.
 91. Choy E., Hazleman B., Smith M. et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(10):1133–7.
 92. Fleischmann R., Cohen S., Calldwell J. et al. Phase I studies evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous administration of a fully human monoclonal antibody to human TNF- α (CNT048) in rheumatoid arthritis patients. *Arthr Rheum* 2004;48:178.
 93. Dinarello C.A. Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann N Y Acad Sci* 1998;29(856):1–11.
 94. Hom J.T., Bendele A.M., Carlson D.G. In vivo administration with IL-1 accelerates the development of collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 1988;141(3):834–41.
 95. Firestein G., Boyle D., Yu C. et al. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37(5):644–52.
 96. Bendele A., McAbee T., Sennello G. et al. Efficacy of sustained blood levels of interleukin-1 receptor antagonist in animal models of arthritis: comparison of efficacy in animal models with human clinical data. *Arthr Rheum* 1999;42(3):498–506.
 97. Bingham C., Genovese M., Moreland M. et al. Results of phase II study of IL-1 Trap in moderate to severe rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;48:237.
 98. Rudolph K., Gerwin N., Verzijl N. et al. Pralnacasan, an inhibitor of interleukin-1beta converting enzyme, reduces joint damage in two murine models of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11(10):738–46.
 99. Loher F., Bauer C., Landauer N. et al. The interleukin-1 beta-converting enzyme inhibitor pralnacasan reduces dextran sulfate sodium-induced murine colitis and T helper 1 T-cell activation. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308(2):583–90.
 100. Flannery C.R., Little C.B., Hughes C.E. et al. IL-6 and its soluble receptor augment aggrecanase-mediated proteoglycan catabolism in articular cartilage. *Matrix Biol* 2000;19(6):549–53.
 101. Kishimoto T., Tanaka T., Yoshida K. et al. Cytokine signal transduction through a homo- or heterodimer of gp130. *Ann N Y Acad Sci* 1995;766:224–34.
 102. Bravo J., Heath J. Receptor recognition by gp130 cytokines. *EMBO J* 2000;1, 19(11):2399–411.
 103. Dasgupta B., Corkill M., Kirkham B. et al. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19(1):22–5.
 104. Boe A., Baiocchi M., Carbonatto M. et al. Interleukin 6 knock-out mice are resistant to antigen-induced experimental arthritis. *Cytokine* 1999;11(12):1057–64.
 105. Grabstein K., Eisenman J., Shanebeck K. et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science* 1994;264(5161):965–8.
 106. Fehniger T.A., Caligiuri M.A. Interleukin 15: biology and relevance to human disease. *Blood* 2001;97(1):14–32.
 107. Gonzalez-Alvaro I., Ortiz A., Garcia-Vicuna R. et al. Increased serum levels of interleukin-15 in rheumatoid arthritis with long-term disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5):639–42.
 108. McInnes I.B., Leung B.P., Sturrock R.D. et al. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor-alpha production in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1997;3(2):189–95.
 109. Liew F.Y., McInnes I.B. Role of interleukin 15 and interleukin 18 in inflammatory response. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl. 2):100–2.
 110. McInnes I., al-Mughales J., Field M. et al. The role of interleukin-15 in T-cell migration and activation in rheumatoid arthritis. *Nat Med* 1996;2(2):175–82.
 111. McInnes I.B., Leung B.P., Liew F.Y. Cell-cell interactions in synovitis. Interactions between T lymphocytes and synovial cells. *Arthr Res* 2000;2(5):374–8.
 112. Ruchatz H., Leung B.P., Wei X.Q. et al. Soluble IL-15 receptor alpha-chain administration prevents murine collagen-induced arthritis: a role for IL-15 in development of antigen-induced immunopathology. *J Immunol* 1998;160(11):5654–60.
 113. Ferrari-Lacraz S., Zanelli E., Neuberger M. et al. Targeting IL-15 receptor-bearing cells with an antagonist mutant IL-15/Fc protein prevents disease development and progression in murine collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2004;173(9):5818–26.
 114. Baslund B., Tvede N., Danneskiold-Samsoe B. et al. A novel human monoclonal antibody against IL-15 (HuMax-IL15) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) results of a double-blind, placebo controlled phase I/II trial. *Arthr Rheum* 2003;46:652.
 115. Gracie J.A., Robertson S.E., McInnes I.B. Interleukin-18. *J Leukoc Biol* 2003;73(2):213–24.
 116. Göbel T., Schneider K., Schaerer B. et al. IL-18 stimulates the proliferation and IFN-gamma release of CD4+ T cells in the chicken: conservation of a Th1-like system in a nonmammalian species. *J Immunol* 2003;171(4):1809–15.
 117. Dai S., Matsuno H., Nakamura H. et al. Interleukin-18 enhances monocyte tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta production induced by direct contact with T lymphocytes: implications in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50(2):432–43.
 118. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003;3(2):133–46.
 119. Trinchieri G. Interleukin-12 and interferon-gamma. Do they always go together? *Am J Pathol* 1995;147(6):1534–8.
 120. Trinchieri G. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Ann Rev Immunol* 1995;13:251–76.
 121. Trinchieri G., Scott P. Interleukin-12: a proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions. *Res Immunol* 1995;146(7–8):423–31.
 122. Desai B.B., Quinn P.M., Wolitzky A.G. et al. IL-12 receptor. II. Distribution and regulation of receptor expression. *J Immunol* 1992;148(10):3125–32.
 123. Kitagawa M., Mitsui H., Nakamura H. et al. Differential regulation of rheumatoid synovial cell interleukin-12 production by tumor necrosis factor alpha and CD40 signals. *Arthr Rheum* 1999;42(9):1917–26.
 124. Kim T.S., Kang B.Y., Lee M.H. et al. Inhibition of interleukin-12 production by auranofin, an anti-rheumatic gold compound, deviates CD4(+) T cells from the Th1 to the Th2 pathway. *Br J Pharmacol* 2001;134(3):571–8.
 125. Butler D.M., Malfait A.M., Maini R.N. et al. Anti-IL-12 and anti-TNF antibodies synergistically suppress the progression of murine collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol* 1999;29(7):2205–12.
 126. Cua D., Sherlock J., Chen Y. et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003;421(6924):744–8.
 127. Vandembroeck K., Alloza I., Gadina M. et al. Inhibiting cytokines of the interleukin-12 family: recent advances and novel challenges. *J Pharm Pharmacol* 2004;56(2):145–60.
 128. Watford W.T., O'Shea J.J. Autoimmunity: A case of mistaken identity. *Nature* 2003;421(6924):706–8.
 129. Fossiez F., Djossou O., Chomarat P. et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996;183(6):2593–603.
 130. Aggarwal S., Ghilardi N., Xie M. et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003;278(3):1910–4.
 131. Bush K.A., Walker J.S., Lee C.S. et al. Cytokine expression and synovial pathology in the initiation and spontaneous resolution phases of adjuvant arthritis: interleukin-17 expression is upregulated in early disease. *Clin Exp Immunol* 2001;123(3):487–95.
 132. Kotake S., Udagawa N., Takahashi N. et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103(9):1345–52.
 133. Attur M.G., Patel R.N., Abramson S.B. et al. Interleukin-17 up-regulation of nitric oxide production in human osteoarthritis cartilage. *Arthr Rheum* 1997;40(6):1050–3.
 134. Lubberts E., van den Bersselaar L., Oppers-Walgreen B. et al. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003;170(5):2655–62.
 135. Miossec P. Interleukin-17 in rheumatoid arthritis: if T cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy. *Arthr Rheum* 2003;48(3):594–601.
 136. Nakae S., Nambu A., Sudo K. et al.

- Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol* 2003;171(11):6173–7.
137. Nakae S., Saijo S., Horai R. et al. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(10):5986–90.
138. Burchill M.A., Nardelli D.T., England D.M. et al. Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 2003;71(6):3437–42.
139. Lubberts E., Koenders M., Oppers-Walgreen B. et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthr Rheum* 2004;50(2):650–9.
140. Trachsel E., Bootz F., Silacci M. et al. Antibody-mediated delivery of IL-10 inhibits the progression of established collagen-induced arthritis. *Arthr Res Ther* 2007;9(1):9.
141. Hong K., Cho M., Min S. Effect of interleukin-4 on vascular endothelial growth factor production in rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exper Immunology* 2006;147:573–9.
142. Ohmura K., Nguyen L., Locksley R. et al. Interleukin-4 can be a key positive regulator of inflammatory arthritis. *Arthr Rheum* 2005;52(6):1866–75.
143. Möller B., Paulukat J., Nold M. et al. Interferon-gamma induces expression of interleukin-18 binding protein in fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(3):442–5.
144. Cannon G.W., Pincus S.H., Emkey R.D. et al. Double-blind trial of recombinant gamma-interferon versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1989;32(8):964–73.
145. Smith K.A. T-cell growth factor. *Immunol Rev* 1980;51:337–57.
146. Blanchard D.K., Kavanagh J.J., Sinkovics J.G. et al. Infiltration of interleukin-2-inducible killer cells in ascitic fluid and pleural effusions of advanced cancer patients. *Cancer Res* 1988;48(22):6321–7.
147. Yokoyama A., Evavold B., Dunn D. et al. Production of IL-2 and IFN by TH2 clones. *Immunol Lett* 1989;21(2):119–25.
148. Hamblin AS. Lymphokines and interleukins. *Immunol Suppl* 1988;1:39–41.
149. Бережная Н.М., Горещкий Б.А. Биологические эффекты интерлейкина-2 и перспективы его использования в иммунотерапии злокачественных новообразований. *Эксперим онкол* 1989;11(6):38–44.
150. Fry T.J., Mackall C.L. Interleukin-7: from bench to clinic. *Blood* 2002;99(11):3892–904.
151. De Benedetti F., Massa M., Pignatti P. et al. Elevated circulating interleukin-7 levels in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22(8):1581–5.
152. van Roon J.A., Glaudemans K.A., Bijlsma J.W. et al. Interleukin 7 stimulates tumour necrosis factor alpha and Th1 cytokine production in joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(2):113–9.
153. Alderson M.R., Tough T.W., Ziegler S.F. et al. Interleukin 7 induces cytokine secretion and tumoricidal activity by human peripheral blood monocytes. *J Exp Med* 1991;173(4):923–30.
154. Toraldo G., Roggia C., Qian W. et al. IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha from T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(1):125–30.
155. Taha A., Grant V., Kelly R. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases. *Postgrad Med J* 2003;79(929):159–63.
156. Rothe L., Collin-Osdoby P., Chen Y. et al. Human osteoclasts and osteoclast-like cells synthesize and release high basal and inflammatory stimulated levels of the potent chemokine interleukin-8. *Endocrinology* 1998;139(10):4353–63.
157. Кадагидзе З.Г. Цитокины. *Практ онкол* 2003;4(3):131–9.
158. Lejeune D., Demoulin J., Renaud J. Interleukin 9 induces expression of three cytokine signal inhibitors: cytokine-inducible SH2-containing protein, suppressor of cytokine signalling (SOCS)-2 and SOCS-3, but only SOCS-3 overexpression suppresses interleukin 9 signalling. *Biochem J* 2001;353(1):109–16.
159. Hart P.H., Ahern M.J., Smith M.D. et al. Regulatory effects of IL-13 on synovial fluid macrophages and blood monocytes from patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol* 1995;99(3):331–7.
160. Haas C.S., Amin M.A., Ruth J.H. et al. In vivo inhibition of angiogenesis by interleukin-13 gene therapy in a rat model of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56(8):2535–48.
161. Yamashita A., Yonemitsu Y., Okano S. et al. Fibroblast growth factor-2 determines severity of joint disease in adjuvant-induced arthritis in rats. *J Immunol* 2002;168(1):450–7.
162. Nakano K., Okada Y., Saito K. et al. Induction of RANKL expression and osteoclast maturation by the binding of fibroblast growth factor 2 to heparan sulfate proteoglycan on rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthr Rheum* 2004;50(8):2450–8.
163. Cook A.D., Braine E.L., Campbell I.K. et al. Blockade of collagen-induced arthritis post-onset by antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): requirement for GM-CSF in the effector phase of disease. *Arthr Res* 2001;3(5):293–8.
164. Hanaoka R., Kasama T., Muramatsu M. et al. A novel mechanism for the regulation of IFN-gamma inducible protein-10 expression in rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2003;5(2):74–81.
165. Cho M.L., Yoon B.Y., Ju J.H. et al. Expression of CCR2A, an isoform of MCP-1 receptor, is increased by MCP-1, CD40 ligand and TGF-beta in fibroblast like synoviocytes of patients with RA. *Exp Mol Med* 2007;39(4):499–507.
166. Toh K., Kukita T., Wu Z. et al. Possible involvement of MIP-1alpha in the recruitment of osteoclast progenitors to the distal tibia in rats with adjuvant-induced arthritis. *Lab Invest* 2004;84(9):1092–102.
167. Wang C.R., Liu M.F. Regulation of CCR5 expression and MIP-1alpha production in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2003;132(2):371–8.
168. Beckmann M.P., Betsholtz C., Heldin C. et al. Comparison of biological properties and transforming potential of human PDGF-A and PDGF-B chains. *Science* 1988;241(4871):1346–9.
169. Nister M., Libermann T., Betsholtz C. et al. Expression of messenger RNAs for platelet-derived growth factor and transforming growth factor-alpha and their receptors in human malignant glioma cell lines. *Cancer Res* 1988;48(14):3910–8.
170. Nistör M., Hammacher A., Mellström K. et al. A glioma-derived PDGF A chain homodimer has different functional activities from a PDGF AB heterodimer purified from human platelets. *Cell* 1988;52(6):791–9.
171. Hart C., Forstrom J., Kelly J. et al. Two classes of PDGF receptor recognize different isoforms of PDGF. *Science* 1988;240(4858):1529–31.
172. Heldin C., Bäckström M.G., Ostman A. et al. Binding of different dimeric forms of PDGF to human fibroblasts: evidence for two separate receptor types. *EMBO J* 1988;7(5):1387–93.
173. Thornton S.C., Por S.B., Penny R. et al. Identification of the major fibroblast growth factors released spontaneously in inflammatory arthritis as platelet derived growth factor and tumour necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol* 1991;86(1):79–86.
174. Kameda H., Ishigami H., Suzuki M. et al. Imatinib mesylate inhibits proliferation of rheumatoid synovial fibroblast-like cells and phosphorylation of Gab adapter proteins activated by platelet-derived growth factor. *Clin Exp Immunol* 2006;144(2):335–41.
175. Murakami M., Iwai S., Hiratsuka S. et al. Signaling of vascular endothelial growth factor receptor-1 tyrosine kinase promotes rheumatoid arthritis through activation of monocytes/macrophages. *Blood* 2006;108(6):1849–56.
176. Klimiuk P., Sierakowski S., Latosiewicz R. et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(9):804–9.
177. Марченко Ж.С., Лукина Г.В. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2005;1:57–61.
178. Kowanetz M., Ferrara N. Vascular endothelial growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin Cancer Res* 2006;12(17):5018–22.
179. Firestein G.S. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: how early is early? *Arthr Res Ther* 2005;7(4):157–9.

Поступила 15.07.09