

ОБЗОРЫ

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α И ЕГО РАСТВОРИМЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: КЛИНИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

О. А. Кричевская*, Н. Г. Клюквина**, Е. Н. Александрова*, Р. Т. Алекперов*, Е. Л. Насонов*

* ГУ Институт ревматологии РАМН

** Кафедра ревматологии ФППОВ ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченова, Москва

Цитокины – семейство белковых или гликопротеиновых молекул, выполняющих функцию медиаторов межклеточных взаимодействий и принимающих участие в пролиферации, дифференцировке клеток, репарации и ремоделировании тканей, а также в регуляции иммунного ответа и воспаления [8].

Среди них особое внимание привлекает фактор некроза опухоли- α (ФНО α) – плеотропный цитокин, который рассматривается как важнейший медиатор иммунновоспалительного процесса при различных заболеваниях человека [17]. ФНО α представляет собой молекулу массой 17 кДа, в циркуляции он присутствует в виде тримера, состоящего из трех полипептидных цепей. Синтез ФНО α осуществляется в виде процитокина массой 26 кДа, состоящего из 233 аминокислот, биологически активная форма которого включает 157 аминокислот и образуется при отщеплении резидуального пептида с участием металлопротеазы. Процитокин является транспортной формой ФНО α , а отщепление пептида происходит во время трансмембранной секреции. Основным источником ФНО α являются стимулированные макрофаги и моноциты, однако этот цитокин способны продуцировать и другие клетки, в том числе Т-лимфоциты, нейтрофилы, клетки почечного эпителия и мезангия [8, 16, 17].

Синтез ФНО α генетически детерминирован и связан с носительством различных аллелей антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA). Ген, кодирующий синтез ФНО α , расположен на 6 хромосоме и характеризуется выраженным полиморфизмом [53]. Полиморфизм фрагмента -308 (-308A) ассоциируется с гаплотипом DR3 и часто определяется у больных системной красной волчанкой (СКВ), герпетиформным дерматитом и ревматоидным артритом (РА). У носителей DR3 стимулированные макрофаги и В-лимфоциты синтезируют ФНО α более активно, чем у носителей других антигенов класса II ГКГ [53]. ФНО α проявляет многочисленные иммуномодулирующие и "провоспалительные" эффекты, большинство из которых может иметь фундаментальное значение в иммунопатологии воспалительных ревматических заболеваний (РЗ).

ФНО α оказывает прямые токсические эффекты в организме в виде гипертермии, усиления катаболизма, гиперкоагуляции, гипотонии вследствие стимуляции выработки эндотелина и окиси азота, стимулирует экспрессию молекул адгезии [4, 16]. Введение ФНО α здоровым добровольцам приводит к индукции синтеза других "провоспалительных" цитокинов, активации коагуляционной системы, фибринолиза, стимуляции кислородзависимого метаболизма нейтрофилов [50].

ФНО α является ответственным за развитие синдрома системного воспалительного ответа при РЗ, инфекциях, злокачественных новообразованиях [20]. В то же время имеются данные, указывающие на способность ФНО α в определенных ситуациях оказывать противовоспалительные эффекты. Например, при

сепсисе увеличение концентрации ФНО α в сыворотке ассоциируется с благоприятным прогнозом [43]. Недавно была обнаружена его способность ограничивать интенсивность и продолжительность воспалительного процесса в ЦНС при рассеянном склерозе.

В последние годы интенсивно изучается роль ФНО α в патогенезе одного из самых распространенных и тяжелых РЗ – РА. При РА ФНО α активно синтезируется моноцитами-макрофагами синовиальной оболочки, а также клетками палисадообразного слоя ревматоидной гранулемы [21]. ФНО α принимает участие в активации цитокинового каскада, приводящего к развитию ревматоидного воспаления, индуцируя синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-ГСФ). Так, у трансгенных линий мышей, несущих модифицированный ген ФНО α человека, наблюдается гиперэкспрессия этого цитокина, и спонтанно развивается эрозивный воспалительный артрит, прогрессирование которого эффективно контролируется блокадой синтеза ФНО α [31]. В синовиальной жидкости и сыворотке больных РА отмечено увеличение концентрации ФНО α , коррелирующее с клиническими признаками активности воспалительного процесса [7, 21, 25].

Данные о концентрации ФНО и его патогенетическом значении при системных заболеваниях соединительной ткани, в первую очередь при СКВ, противоречивы. ФНО α является фактором роста В-лимфоцитов, в результате чего увеличиваются синтез антител к ДНК и образование иммунных комплексов. Кроме того, ФНО α ингибирует апоптоз, что приводит к нарушению клиренса аутоантигенов (в частности, ядерных), которое, в свою очередь, стимулирует синтез аутоантител [12]. По данным ряда авторов при СКВ не отмечается увеличения концентрации ФНО α [29, 40], в том числе и у пациентов с волчаночным нефритом [9]. В то же время Е. Robak и соавт. [44] выявили повышение уровня ФНО α (а также ИЛ-6), коррелирующее с активностью воспалительного процесса. По данным С. Gabau и соавт. [28] концентрация ФНО α и ИЛ-6 были выше при СКВ, чем при РА и спондилоартропатиях. В исследовании А. Г. Бородин [2] было установлено, что концентрация ФНО α в сыворотке крови больных СКВ достоверно коррелирует с активностью воспалительного процесса и развитием антифосфолипидного синдрома (АФС). Особенно существенное увеличение ФНО было отмечено у пациентов с волчаночным нефритом.

Изучение роли ФНО α в развитии поражения почек имеет особое значение в связи с тем, что прогноз больных СКВ во многом определяется именно этой патологией [5]. Повышение уровня ФНО α в моче обнаружено у больных с нефротическим синдромом [47]. При исследовании биоптатов почек 19 больных СКВ с III и IV типами волчаночного нефрита в 52% случаев выявлены депозиты ФНО α в почечных канальцах и клубочках, что рассматривается как доказательство активного синтеза цитокина в почках [37]. О потенциальном участии ФНО α в поражении почек свидетельствуют данные о повышенном его содержании в

клубочках у лабораторных животных с волчаночно-подобным заболеванием [47]. С другой стороны, имеются экспериментальные данные, говорящие о "протективной" роли ФНО α в развитии волчаночного нефрита. При введении мышам линии (NZBxNZW) F1 иммуномодулятора AS101 (в течение 6 мес) отмечено увеличение уровня ФНО α и интерферона- γ в сочетании со снижением концентрации ИЛ-10, что сопровождалось быстрым снижением сывороточной концентрации антител к ДНК, замедлением развития протеинурии, уменьшением количества депозитов иммунных комплексов в клубочках почки по сравнению с животными, не получавшими лечения [38].

Имеются сообщения об увеличении ФНО α при АФС [18]. По данным J. Frostergard [27] у пациентов СКВ с АФС с сердечно-сосудистыми осложнениями в анамнезе уровень ФНО α был достоверно выше, чем у пациентов без осложнений. При этом у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями уровень ФНО α коррелировал с уровнями триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности. Сходные данные о связи между увеличением концентрации ФНО α и развитием сердечно-сосудистых осложнений при СКВ получены G. Fei и соавт. [26].

Обсуждается связь не только самого заболевания, но и влияние проводимой терапии на синтез ФНО α . Имеются данные о том, что моноциты больных СКВ, получающих глюкокортикоиды (ГК), синтезируют пониженное количество ФНО при стимуляции липополисахаридом, а у пациентов, не получающих ГК, его синтез сопоставим с показателями контрольной группы [48].

Изучается роль ФНО α и при системной склеродермии (ССД) - аутоиммунном воспалительном заболевании соединительной ткани, характеризующимся распространенным поражением микроциркуляторных сосудов и интерстициальным фиброзом тканей. ФНО α оказывает фиброгенный эффект, индуцирует экспрессию растворимых молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекул II класса HLA на фибробластах, эндотелиальных клетках, особенно выраженную на ранних стадиях ССД [33]. В большинстве исследований ФНО α при ССД было выявлено как системное [34, 39], так и локальное повышение уровня цитокина. Большая экспрессия ФНО α у больных ССД по сравнению со здоровыми донорами определялась в клетках зернистого слоя кожи, а также в пневмоцитах 2 типа и бронхоальвеолярной лаважной жидкости [19], что, возможно, свидетельствует об участии цитокина в развитии фиброзирующего альвеолита.

Наряду с самим ФНО α несомненный интерес представляет определение и изучение роли его растворимых (р) рецепторов (Р) (рФНО-Р), которые рассматриваются как показатель, отражающий синтез, а возможно и биологическую активность ФНО α [49]. рФНО α -Р представляют собой внеклеточный домен мембран-ассоциированного ФНО рецептора и обнаруживаются в сыворотке и других биологических жидкостях в концентрациях в 100-1000 раз выше, чем ФНО α .

В настоящее время выделены два типа клеточных рецепторов к ФНО α : 55 кДа (тип 1, CD120a, рФНО α -55Р) и 75 кДа (тип 2, CD120b, рФНО α -75Р). Рецепторы ФНО α экспрессируются нейтрофилами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Воздействие на 55кДа рФНО-Р приводит к индукции апоптоза, опосредует цитотоксичность и экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах [17].

Биологическая роль рФНО α -Р определяется их способностью выступать в роли антагониста (или ингибитора ФНО α), напрямую блокируя его действие или конкурируя за связывание с мембранными ФНО α -Р [4]. Являясь "связывающим" белком, рФНО α -Р принимают участие в транспорте ФНО α и, вероятно, обладают способностью стабилизировать или даже усиливать эффекты ФНО α , замедляя его диссоциацию из тримера в мономер и выполняя роль "резервуара" этого цитокина в организме человека. Формирование комплексов ФНО α - рФНО α -Р при относительно невысокой концентрации последних в циркуляции может приводить к усилению активности и пролонгированию действия цитокина. Напротив, избыток растворимых рецепторов "инактивирует" ФНО α [51]. Основными клетками, синтезирующими рФНО α -Р, являются активированные нейтрофилы, Т-клетки и моноциты [41]. Наряду с ФНО α , который

индуцирует высвобождение ФНО-Р с клеточных мембран за счет ферментативного расщепления, некоторые цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и др.) также индуцируют увеличение сывороточного уровня рФНО-Р [14].

Полагают, что ФНО α , мембранная и растворимая форма ФНО-Р составляют единую биологическую систему, в которой функциональная активность самого ФНО α зависит от относительной концентрации и скорости клиренса ее компонентов и, в первую очередь, от дисбаланса между синтезом ФНО α и рФНО α -Р [52]. Таким образом, образование рФНО-Р является важной составляющей иммунного ответа и тесно связано с другими параметрами активации клеточного иммунитета при заболеваниях человека [5].

Определение уровня рФНО α -Р имеет ряд преимуществ перед выявлением самого ФНО α , так как свободный ФНО α быстро выводится из циркуляторного русла, а многие тест-системы не обладают способностью выявлять ФНО α , связанный с рФНО α -Р [24]. Молекулы рФНО α -Р являются достаточно стабильными и их концентрация обычно намного выше, чем самого ФНО α . Обнаружен определенный параллелизм между кинетикой синтеза самого цитокина и его растворимых рецепторов, а в ряде случаев цитокин-индуцированная продукция рФНО α -Р выше, чем ФНО α [5].

Оба растворимых рецептора ФНО α определяются в сыворотке крови здоровых людей, при этом в норме уровень рФНО α -55Р несколько ниже, чем рФНО α -75Р. Более выраженное повышение уровня рФНО α -75Р по сравнению с растворимыми рецепторами I типа отмечено у пациентов с новообразованиями и наличием воспаления, тогда как преобладание в сыворотке рФНО α -55Р чаще выявляется при травмах [13].

Полагают, что повышенный риск развития инфекционных и неопластических заболеваний у лиц пожилого возраста в определенной степени связан с высоким сывороточным уровнем обоих типов рФНО α -Р, которые ингибируют физиологические иммунорегуляторные эффекты самого ФНО α [35].

Повышение сывороточного уровня рФНО-Р было обнаружено у пациентов с воспалительными РЗ, такими как ССД, смешанное заболевание соединительной ткани, СКВ, дерматомиозит, РА, однако данные о наличии связи между рФНО α -Р и клинико-лабораторными параметрами заболеваний достаточно противоречивы [9, 28, 36].

По нашим данным [7] повышение уровня рФНО α -55Р у больных с РА коррелирует с активностью заболевания (индекс DAS), функциональными индексами, выраженностью внесуставных проявлений, а также уровнями СОЭ и СРБ.

По данным M. Gatto [30] средний уровень ФНО у больных с различными формами ювенильного хронического артрита был в пределах нормы, и не коррелировал с активностью болезни. Однако при этом была выявлена достоверная прямая связь обоих типов рФНО α -Р с активностью, СОЭ и СРБ и обратная корреляция с уровнем гемоглобина. R. Ваггера и соавт. [15] обнаружили достоверное повышение сывороточной концентрации ФНО α , обоих рФНО α -Р у больных РА по сравнению с контрольной группой. При этом ни один из маркеров не коррелировал с клиническими показателями активности заболевания, хотя была отмечена достоверная корреляция между уровнем рФНО α -Р и лабораторными показателями (СОЭ, СРБ, тромбоциты), а развитие клинического эффекта на фоне лечения базисными препаратами ассоциировалось со снижением концентрации рФНО α -55Р.

В немногочисленных исследованиях рФНО α -55Р при ССД было показано, что уровень растворимых рецепторов ФНО коррелирует с поражением легких, уровнем рVCAM-1, растворимых рецепторов ИЛ-2 и другими серологическими признаками воспаления [1, 32, 42].

Наибольший интерес представляют исследования, в которых сопоставляется уровень ФНО α с содержанием его растворимых рецепторов, так как именно это соотношение может во многом определять характер биологических эффектов.

По данным G. Steiner и соавт. [45] концентрация рФНО α -Р в сыворотке крови и синовиальной жидкости также была достоверно выше у больных РА по сравнению с пациентами с реак-

тивным артритом, остеоартрозом и здоровыми донорами. Отмечено также достоверное повышение уровня рФНО α -Р в синовиальной жидкости при "серопозитивном" РА. Установлена корреляция между концентрацией рФНО α -Р и самим ФНО α в синовиальной жидкости, между концентрацией растворимых рецепторов и длительностью утренней скованности, однако ассоциации с такими показателями клинической активности, как индекс Ричи, СОЭ и СРБ, обнаружено не было.

При сравнении групп больных РА, СКВ и пациентов со спондилоартропатиями было обнаружено, что уровень рФНО -Р был достоверно выше у больных с СКВ по сравнению с остальными группами пациентов, а соотношение ФНО α /рФНО α -Р - достоверно выше при РА, чем при СКВ [28].

В работе А. Studnicka-Benke и соавт. изучался уровень ФНО α , а также рФНО α -55Р и рФНО α -75Р у женщин с СКВ [46]. Концентрация ФНО α коррелировала с содержанием рецепторов к нему, а также с активностью заболевания (индекс ECLAM), уровнем антител к нативной ДНК, С-реактивному белку, СОЭ, концентрацией ИЛ-6 и анемией. Сходные данные получены другими исследователями [28, 40]. По нашим данным [3] увеличение концентрации рФНО α -55Р выявлено у 32 (44%) пациентов, повышенный уровень ФНО α - у 13 (18%) из 73 обследованных больных СКВ. Корреляции между уровнями ФНО α и рФНО α -55Р обнаружено не было. Повышенная концентрация рФНО -55Р ассоциировалась с активностью и обострением СКВ, поражением почек, в то же время отсутствовала связь между повышенным уровнем самого цитокина и клинико-лабораторными параметрами СКВ, признаками активности заболевания. Е. М. Davas и соавт. [22] обнаружили, что при СКВ уровень рФНО α -55Р, рФНО α -75Р и растворимым рецептором

к ИЛ-2 коррелировал с активностью заболевания (индексы SLEDAI и ECLAM). При этом наиболее существенное увеличение уровня растворимых рецепторов этих цитокинов имело место у больных с волчаночным нефритом, который снижался на фоне эффективной терапии параллельно со снижением уровня антител к ДНК.

Учитывая выраженную провоспалительную активность ФНО, его способность вызывать тканевое повреждение с высвобождением аутоантигенов, влиять на апоптоз клеток, активизировать В-лимфоциты, стимулировать выработку ИЛ-12, ИЛ-18, обсуждается вопрос о применении антител к ФНО α в лечении больных СКВ. М. Aringer с соавт. сообщает об опыте лечения инфликсимабом в сочетании с азатиоприном или метотрексатом больных СКВ (4 - с волчаночным нефритом, 3 - с артритом, резистентным к предыдущей терапии) [11]. Пациентам проводилось четырехкратное введение препарата в течение 10 нед. с последующим 52-нед. наблюдением. У всех больных во время лечения отмечалось снижение активности СКВ по SLEDAI, однако у пациентов с волчаночным артритом через 10 нед. после последней инъекции инфликсимаба артрит рецидивировал. У пациентов с нефритом наблюдалось уменьшение протеинурии, сохраняющееся в течение всего периода наблюдения. У 4 больных отмечалось повышение уровня антител к ДНК и антител к кардиолипину, что, однако, не сопровождалось снижением уровня комплемента, развитием обострения и тромбозов.

Дальнейшее изучение ФНО α и его растворимых рецепторов у больных СКВ позволит не только уточнить роль этого цитокина в патогенезе заболевания, но и может послужить основанием для разработки новых подходов к фармакотерапии этого тяжелого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекперов Р. Т., Тимченко А. В., Самсонов М. Ю. и др. Уровень растворимых рецепторов I типа фактора некроза опухоли α у больных системной склеродермией. Тер. архив, 2004, 5, 11-15.
2. Бородин А. Г. Клинико-патогенетическое значение спектра аутоантител и содержания фактора некроза опухоли- α при системной красной волчанке и некоторых ревматических заболеваниях. Авт. дисс. д. м. н., Ярославль, 2000.
3. Кричевская О. А., Ключкина Н. Г., Александрова Е. Н. и др. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли α у больных системной красной волчанкой. Клин. мед., 2004, 10, 51-55.
4. Насонов Е. Л. ФНО α - новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. РМЖ, 2000, 17, 718-722.
5. Насонов Е. Л., Чичасова Н. В., Самсонов М. Ю. и др. Растворимые рецепторы фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите. Клин. мед., 2001, 8, 33-36.
6. Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. М., Медицина, 1989, 143-175.
7. Степанец О. В. Клиническое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухоли α 55 kDa при ревматоидном артрите. Авт. дисс. к. м. н., М., 2001.
8. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии. Иммунол., 1997, 5, 7-14.
9. Aderka D., Wysenbeek A., Engelman H. et al. Correlation between serum levels of soluble tumor necrosis factor receptor and disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum., 1993, 36, 1111-1120.
10. al-Janadi M., al-Ball S., al-Dalaan A. et al. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. J. Clin. Immunol., 1993, 13, 58-67.
11. Aringer M., Graninger W., Steiner G. et al. Safety and efficacy of TNF- α blockade in SLE. Arthr. Rheum., 2004, 10, 3161-3169.
12. Aringer M., Smolen J. Complex cytokine effects in a complex autoimmune disease: tumor necrosis factor in systemic lupus erythematosus. Arthr. Res. Ther., 2003, 5(4), 172-177.
13. Aukrust P., Liabak N. B., Müller F. et al. Serum levels of

- tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type I infection: Correlations to clinical immunologic and virologic parameters. J. Infect. Dis., 1994, 169, 420-424.
14. Bargetzi M. J., Lantz M., Smit C. G. et al. Interleukin-1 beta induces interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein in humans. Cancer Res., 1993, 53, 4010-4013.
15. Barrera P., Boerbooms A. M., Janssen E. M. et al. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis: Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. Arthr. Rheum., 1993, 36(8), 1070-1079.
16. Baud L., Ardaillou R. Tumor necrosis factor alpha in glomerular injury. Kidney Int., 1994, 45, 32-36.
17. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. N. Engl. J. Med., 1996, 334, 1717-1725.
18. Bertolaccini M. L., Atsumi T., Lanchbury J. S. et al. Plasma tumor necrosis factor alpha level and 238-A promoter polymorphism in patients with antophospholipid syndrome. Thromb. Haemost., 2001, 85, 193-194.
19. Bolster M. B., Ludwicka A., Sutherland S. E. et al. Cytokine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. Arthr. Rheum., 1997, 40(4), 743-751.
20. Brouckaert P., Fiers W. Tumor necrosis factor and the systemic inflammatory response syndrome. Curr. Top. Microbiol. Immunol., 1996, 216, 167-187.
21. Chu C. Q., Field M., Feldman M. et al. Localisation of tumor necrosis factor ? in synovial tissues and at cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1991, 34, 1125-1132.
22. Davas E. M., Tsirogianni A., Kappou I. et al. Serum IL-6, TNF α , p55 srTNF α , p75srTNF α , srIL-2 α levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin. Rheum., 1999, 18, 17-22.
23. Dayer J. M., Beutler B., Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulate collagenase and prostaglandin E production by human synovial cells and dermal fibroblast. J. Exp. Med., 1985, 162, 2163-2168.
24. Engelberts I., Moeller A., Schoen G. J. M. et al. Evaluation

of measurement of human TNF in plasma by ELISA. *Lymphokine Cytokine*, 1991, 10, 69-75.

25. Espersen G.T., Vestergaard M., Ernst E. et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-2 in plasma from rheumatoid arthritis patients in relation with disease activity. *Clin. Rheum.*, 1991, 10, 374-376.

26. Fei G. Z., Svenungsson E., Padyukov L. et al. The A - 1087 IL10 allele is associated with cardiovascular disease in SLE. *Atherosclerosis*, 2004, 177(2), 409-414.

27. Frostegard J., Svenungsson E., Gunnarsson I. Elevated triglycerides and low levels of high-density lipoprotein as markers of disease activity in association with up-regulation of TNF / tumor necrosis factor receptor system in SLE. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48(9), 2533-2540.

28. Gabay C., Kahir N., Moral F. et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J. Rheumatol.*, 1997, 24(2), 303-308.

29. Gattorno M., Picco P., Barbano G. et al. Differences in tumor necrosis factor-alpha soluble receptor serum concentrations between patients with Henoch-Schonlein purpura and pediatric systemic lupus erythematosus: pathogenetic implications. *J. Rheum.*, 1998, 25, 361-365.

30. Gattorno M., Picco P., Buoncompagni A. et al. Serum p55 and p75 tumour necrosis factor receptors as markers of disease activity in juvenile chronic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55(4), 243-247.

31. Georgopoulos S., Plows D., Kollias G. Transmembrane TNF is sufficient to induce localized tissue toxicity and chronic inflammatory arthritis in transgenic mice. *J. Inflamm.*, 1996, 46, 86-97.

32. Gruschwitz M.S., Albrecht M., Vieth G. et al. In situ expression and serum levels of tumor necrosis factor-alpha receptors in patients with early stages of systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 1997, 24(10), 1936-1943.

33. Gruschwitz M.S., Vieth G. Up-regulation of class II major histocompatibility complex and intercellular adhesion molecule 1 expression on scleroderma fibroblasts and endothelial cells by interferon-gamma and tumor necrosis factor alpha in the early disease stage. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40(3), 540-550.

34. Hasegawa M., Fujimoto M., Kikuchi K. et al. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J. Rheumatol.*, 1997, 24(4), 663-665.

35. Hasegawa Y., Sawada M., Ozaki N. et al. Increased soluble tumor necrosis factor receptor levels in the serum of elderly people. *Gerontol.*, 2000, 46(4), 185-188.

36. Heilig B., Fiehn C., Brockhaus M. et al. Evaluation of soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors and TNF receptor antibodies in patients with systemic lupus erythematosus, progressive systemic sclerosis, and mixed connective tissue disease. *J. Clin. Immunol.*, 1993, 13, 321-328.

37. Herrera-Esparza R., Barbosa-Cisneros O., Villalobos-Hurtado R. et al. Renal expression of IL-6 and TNFalpha genes in lupus nephritis. *Lupus*, 1998, 7, 154-158.

38. Kalechman Y., Gafter U., Da J.P. et al. Delay in the onset

of systemic lupus erythematosus following treatment with the immunomodulator AS101: association with IL-10 inhibition and increase in TNF-alpha levels. *J. Immunol.*, 1997, 159, 2658-2667.

39. Kantor T.V., Friberg D., Medsger T.A. Jr. et al. Cytokine production and serum levels in systemic sclerosis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1992, 65(3), 278-285.

40. Lacki J.K., Leszczynski P., Kelemen J. et al. Cytokine concentration in serum of lupus erythematosus patients: the effect on acute phase response. *J. Med.*, 1997, 28, 99-107.

41. Lantz M., Bjornberg F., Olsson I. et al. Adherence of neutrophils induces release of soluble tumor necrosis factor receptor forms. *J. Immunol.*, 1994, 152, 1362-1369.

42. Majewski S., Wojas-Pelc A., Malejczyk M. et al. Serum levels of soluble TNF alpha receptor type I and the severity of systemic sclerosis. *Acta Derm. Venerol.*, 1999, 79(3), 207-210.

43. Riche F., Panis Y., Laisne M.J. et al. High tumor necrosis factor serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: A prospective study in 59 patients. *Surgery*, 1996, 120, 801-807.

44. Robak E., Sysa-Jedrzejewska A., Dziankowska B. et al. Association of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 serum levels with systemic lupus erythematosus activity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 1998, 46, 375-380.

45. Steiner G., Studnicka-Benke A., Witzmann G. et al. Soluble receptor for tumor necrosis factor and interleukin-2 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, reactive arthritis and osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 406-412.

46. Studnicka-Benke A., Steiner G., Petera P. et al. Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Brit. J. Rheum.*, 1996, 35, 1067-1074.

47. Suranyi M.G., Guasch A., Hall B.M. et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in the nephrotic syndrome in humans. *Amer. J. Kidney Dis.*, 1993, 21, 251-259.

48. Swaak A.J., van den Brink H.G., Aarden L.A. Cytokine production (IL-6 and TNF alpha) in whole blood cell cultures of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheum.*, 1996, 25, 233-238.

49. Tilz G.R., Diez-Ruiz A., Baier-Bitterlich G. et al. Soluble receptor for tumor necrosis factor and neopterin as parameters of cell-mediated immune activation. *ACI International*, 1997, 9, 110-118.

50. Van der Poll T., van Deventer S.J.H., Hack C.E. et al. Effects on leukocytes following injection of tumor necrosis factor into healthy humans. *Blood*, 1992, 79, 693-699.

51. van Zee K.J., Kohno T., Fischer E. et al. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1992, 89, 4845-4851.

52. Weckmann A.L., Acocer-Varela J. Cytokine inhibitors in autoimmune disease. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1996, 26, 539-557.

53. Wilson A.G., Symons J.A., McDowell T.L. et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1997, 94, 3195-3199.

Поступила 10.10.04