

Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом

Жебрун Д.А.^{1,2}, Маслянский А.Л.², Титов А.Г.², Патрухин А.П.¹,
Костарева А.А.², Гольцева И.С.², Арсентьева Н.А.¹, Любимова Н. Е.¹, Тотолян А.А.^{1,2}

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
¹197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14; ²197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

¹Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia;
²V.A. Almazov Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia
¹14 Mir St., Saint Petersburg 197101;
²2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Контакты:
Дарья Анатольевна Жебрун;
zhebrun
@almazovcentre.ru

Contact:
Daria Zhebrun; zhebrun
@almazovcentre.ru

В последние годы активно изучается роль хемокинов в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (РА). Ангиогенные и ангиостатические хемокины являются важными медиаторами ангиогенеза при образовании и распространении паннуса. В клинко-иммунологических исследованиях основным биоматериалом являются периферическая кровь и синовиальная жидкость (СЖ). При этом именно анализ СЖ может обеспечить наиболее информативные результаты, поскольку дает представление о тех процессах, которые происходят локально внутри сустава.

Цель исследования — сравнительный анализ содержания ряда CXС-, СС- и CX3С-хемокинов в СЖ пациентов с РА, остеоартрозом (ОА) и с травмами суставов.

Материал и методы. Методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) было проанализировано содержание CXС-, СС- и CX3С-хемокинов в СЖ и сыворотке крови пациентов с РА (n=20), ОА (n=9) и в контрольной группе (n=9).

Результаты и обсуждение. Содержание CCL24/эотаксина-2, а также ангиостатических хемокинов CXCL9/MIG, CXCL10/IP10, CXCL11/ITAC, CXCL13/BCA-1 в СЖ было выше в группе РА по сравнению как с контрольной группой, так и с группой ОА.

Установлена прямая корреляционная связь между содержанием CCL5/RANTES в СЖ и индексом DAS28, а также общей оценкой состояния здоровья больным по визуальной аналоговой шкале, прямая корреляционная связь между содержанием CCL2/MCP-1 в СЖ и содержанием антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови. Показано, что содержание в СЖ CXCL5/ENA78 и CXCL7/NAP-2 зависит от наличия АЦЦП в сыворотке крови. В сыворотке крови при РА было повышено содержание CXCL13/BCA-1 по сравнению с ОА и содержание CXCL7/NAP-2 по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; хемокины; синовиальная жидкость; DAS28; ангиогенез.

Для ссылки: Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Содержание хемокинов, регулирующих ангиогенез, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):58–62.

LEVELS OF ANGIOGENESIS-REGULATORY CHEMOKINES IN THE SYNOVIAL FLUID OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Zhebrun D.A.^{1,2}, Maslyansky A.L.², Titov A.G.², Patrukhin A.P.¹,
Kostareva A.A.², Goltseva I.S.², Arsenyeva N.A.¹, Lyubimova N.E.¹, Totolyan A.A.^{1,2}

The role of chemokines in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) has been actively investigated in recent years. Angiogenic and angiostatic chemokines are important mediators of angiogenesis in the development and extent of pannus. Peripheral blood and synovial fluid (SF) is a major biomaterial in clinical and immunological studies. At the same time, it is the SF test that may yield the most informative results since that gives an idea of the processes that occur locally within a joint.

Objective: to perform a comparative analysis of the levels of a number of CXС, CC, and CX3С chemokines in the SF of patients with RA, osteoarthritis (OA), and joint injuries.

Subjects and methods. The multiplex analysis using xMAP technology (Luminex, USA) was used to analyze levels of CXС, CC, and CX3С chemokines in SF and serum of patients with RA (n = 20), OA (n = 9) and controls (n = 9).

Results and discussion. The SF levels of CCL24/eotaxin-2, as well as those of the angiostatic chemokines CXCL9/MIG, CXCL10/IP10, CXCL11/ITAC, and CXCL13/BCA-1 were higher in the RA group than in the control and OA groups. There was a direct correlation between SF levels of CCL5/RANTES and DAS28, as well as patient global disease activity assessment on visual analogue scale, and that between the level of CCL2/MCP-1 in the SF and that of anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies in the serum. The SF concentrations of CXCL5/ENA78 and CXCL7/NAP-2 were shown to depend on the presence of serum anti-CCP. Serum CXCL13/BCA-1 levels were higher in RA than those in OA, as that of CXCL7/NAP-2 than in the control group.

Key words: rheumatoid arthritis; chemokines; synovial fluid; DAS28; angiogenesis.

For reference: Zhebrun DA, Maslyansky AL, Titov AG, et al. Levels of angiogenesis-regulatory chemokines in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):58–62.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-58-62>

Поступила 30.06.14

Ревматоидный артрит (РА) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний [1]. Важнейшей чертой РА является образование паннуса — гипертрофированной синовиальной оболочки, в которой идет активный процесс ангиогенеза [2]. В последнее

время, преимущественно в работах зарубежных авторов, активно изучается роль хемокинов в ангиогенезе и воспалении при РА. Хемокины, представляющие собой подсемейство хемотаксических цитокинов, играют ключевую роль как в нормальных, так и в патологических процессах в организме: иммунных

и воспалительных реакциях, вирусных инфекциях, ангиогенезе, клеточной дифференцировке, продукции коллагена, пролиферации гематopoэтических предшественников, опухолевом росте и метастазировании, онтогенезе центральной нервной системы. В зависимости от расположения консервативных цистеинов в белковой молекуле хемокины подразделяются на 4 семейства: CXC, CC, CX3C и C. Среди представителей как CC-, так и CXC-семейства выделяют соединения, обладающие ангиогенными либо ангиостатическими свойствами. К ангиогенным относят, например, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CXCL1/Gro- α , CXCL2/Gro- β , CXCL3/Gro- γ , CXCL5/ENA78, CXCL6/GCP-2, CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8 и пр., а к ангиостатическим – CCL21/SLC, CXCL4/PF4, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL13/BCA-1. Единственный представитель CX3C-хемокинов – CX3CL1/фракталин – также является мощным ангиогенным медиатором [3]. В исследованиях на клиническом материале наиболее часто используют сыворотку крови и синовиальную жидкость (СЖ). При этом именно анализ СЖ может обеспечить наиболее информативные результаты, поскольку дает представление о тех процессах, которые происходят локально внутри сустава. Однако существенной проблемой при исследовании образцов СЖ может стать определение нормальных значений содержания хемокинов. В предыдущей работе нами было проведено определение содержания широкого спектра хемокинов в СЖ в контрольной группе, в которую вошли пациенты с травмами в анамнезе без признаков активного воспаления в момент исследования [4]. В группу сравнения наиболее часто включаются пациенты с остеоартрозом (ОА), так как в этом случае первичным патологическим процессом является поражение суставного хряща, тогда как гипертрофические процессы в синовии и ангиогенез существенно менее выражены, чем при РА, или не присутствуют вообще.

Цель работы – сравнительный анализ содержания CXC-, CC- и CX3C-хемокинов в СЖ больных РА, ОА и с травмами суставов.

Материал и методы

В исследование включено 38 больных, проходивших стационарное лечение в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, СПб ГУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр», а также в СПб ГУЗ «Городская туберкулезная больница №2». В основную группу вошли 20 пациентов с РА, в группу сравнения – 9 пациентов с ОА. В контрольную группу («относительная норма») были включены 9 человек с травмами суставов в анамнезе, при отсутствии признаков активного воспалительного процесса на момент проведения исследования по лабораторным показателям.

Таблица 1 Общая характеристика групп обследованных

Характеристика	РА	ОА	Контрольная группа
Число пациентов	20	9	9
Пол, n (%):			
мужчины	4 (20)	2 (22,2)	2 (22,2)
женщины	16 (80)	7 (77,8)	7 (77,8)
Средний возраст, годы, M $\pm$ SD	44,6 $\pm$ 12,1	67,0 $\pm$ 10,5	47,9 $\pm$ 24,2
DAS28, M $\pm$ SD	4,74 $\pm$ 1,14	–	–

телям (нормальные значения СОЭ, С-реактивного белка – СРБ, количества лейкоцитов в анализе крови), а также при отсутствии артроскопических признаков синовита [4, 6]. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Образцы СЖ отбирались хирургом при плановых оперативных вмешательствах (ревизионная артроскопия, диагностическая артроскопия, эндопротезирование, артроскопическая синовэктомия). СЖ отбирали в стерильный шприц, переносили в стерильные пробирки и центрифугировали при 1000 g при +4 °C в течение 15 мин. Надосадочную жидкость отбирали в сухую пробирку, замораживали и хранили при -80 °C. Образцы крови забирали в вакуумные пробирки, выдерживали при комнатной температуре в течение 30 мин и далее центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин для отделения сыворотки. На проведение данного исследования было получено согласие этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера». Для оценки активности РА был использован индекс DAS28, учитывающий число болезненных суставов, число припухших суставов, СОЭ и общую оценку состояния здоровья больных по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Стадия РА оценивалась рентгенологически (по Штейнбрökerу) [5]. Определяли концентрацию ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Abbott Architect 8000 (США), концентрацию антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе фирмы Euroimmun AG (Германия).

Проведение анализа. Содержание хемокинов в СЖ и сыворотке крови определяли с помощью мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Panel I-III (Millipore, США) согласно инструкциям производителя. Для считывания результатов использовали прибор MAGPIX® (Millipore, США). Проводили определение концентраций следующих хемокинов: CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CCL24/эотаксин-2, CCL26/эотаксин-3, CCL21/SLC, CXCL1-3/Gro, CXCL5/ENA78, CXCL6/GCP-2, CXCL7/NAP-2, CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1, CX3CL1/фракталин.

Статистическая обработка. Анализ результатов и статистическую обработку проводили в программах GRAPH Pad Prism 5.0, 6.02 и MS Excel. Значения концентрации, выходящие за нижнюю границу чувствительности метода, принимались равными значению нижней границы. Если значение концентрации превышало верхнюю границу чувствительности, то концентрацию принимали равной верхней границе. При наличии нормального распределения для сравнения групп использовали t-тест, корреляцию по Пирсону; при отсутствии нормального распределения – критерий Манна–Уитни, ранговую корреляцию по Спирмену. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25-го; 75-го перцентилей].

Содержание трех из шести проанализированных CC-хемокинов – CCL5/RANTES, CCL24/эотаксина-2 и CCL26/эотаксина-3 – оказалось выше в группе РА по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация CCL24/эотаксина-2 повышена и по сравнению с груп-

Таблица 2 Содержание хемокинов в СЖ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Хемокин	Концентрация в СЖ, пг/мл			p (при сравнении с РА)	
	контрольная группа	ОА	РА	контроль	ОА
CCL2/MCP-1	1424,0 [360,0; 4772,0]	1963,0 [1389,0; 2663,0]	801,9 [423,2; 2219,0]	0,522	0,212
CCL5/RANTES	71,5 [45,3; 423,5]	507,6 [163,6; 1864,0]	649,5 [239,6; 1056,0]	0,039	0,979
CCL11/эотаксин	32,4 [17,1; 48,8]	41,5 [36,4; 75,8]	45,1 [31,4; 61,7]	0,247	0,811
CCL24/эотаксин-2	324,2 [126,4; 661,4]	333,9 [190,3; 481,0]	981,4 [377,7; 1697,0]	0,034	0,028
CCL26/эотаксин-3	4,9 [2,5; 10,7]	9,7 [1,7; 14,1]	13,71 [5,4; 135,0]	0,046	0,232
CCL21/SLC	772,7 [380,8; 1726,0]	1297,0 [881,5; 1650,0]	868,7 [441,4; 1745,0]	0,883	0,276
CXCL1-3/Gro*	1205* [597; 7550*]	2189,0 [598,0; 3340,0]	4609,0 [519,0; 7410,0]	0,460	0,144
CXCL5/ENA78	20,7 [8,0; 1508,0]	36,4 [31,1; 54,3]	25,0 [1,9; 94,5]	0,208	0,409
CXCL6/GCP-2	80,0 [28,0; 231,5]	61,4 [46,1; 180,9]	81,0 [56,0; 375,6]	0,302	0,276
CXCL7/NAP-2	9979,0 [4201,0; 40 603,0]	15 836,0 [6882,0; 62 561,0]	6818,0 [5738,0; 17 176,0]	1,000	0,212
CXCL8/IL-8	124,4 [32,1; 1757,0]	138,0 [119,0; 285,0]	606,2 [284,1; 3377,0]	0,094	0,021
CXCL9/MIG	1589,0 [583,0; 2612,0]	1717,0 [1287,0; 2594,0]	15 653,0 [6782,0; 21 241,0]	<0,0001	0,003
CXCL10/IP-10	888,6 [375,5; 2054,0]	1306,0 [612,3; 3340,0]	6759,0 [4208,0; 9951,0]	0,0002	0,012
CXCL11/I-TAC	9,9 [2,6; 17,2]	13,2 [5,2; 30,6]	76,0 [58,8; 180,4,0]	0,003	0,003
CXCL12/SDF-1	1606,0 [1266,0; 2721,0]	2112,0 [1172,0; 2699,0]	1850,0 [1499,0; 3072,0]	0,522	0,979
CXCL13/BCA-1	49,0 [14,9; 204,3]	93,2 [34,8; 187,8]	329,1 [215,3; 1961,0]	0,004	0,043
CX3CL1/фракталкин	1373,0 [1077,0; 33 718,0]	2577,0 [705,0; 10 252,0]	6786,0 [2490,0; 139 400,0]	0,181	0,220

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – концентрация CXCL1-3/Gro приводится в единицах флюоресценции (mean fluorescent units, MFI).

пой ОА (см. табл. 2). Уровни четырех ангиостатических CXС-хемокинов (CXCL9/MIG, CXCL10/IP10, CXCL11/ITAC, CXCL13/BCA-1) были значительно выше при РА по сравнению как с контрольной группой, так и с группой ОА (см. табл. 2). Содержание CX3CL1/фракталкина в СЖ в группе РА и группах сравнения не различалось.

Уровень CCL5/RANTES у пациентов с высокой активностью РА (DAS28>5,1) был выше, чем при умеренной и низкой активности болезни ($2,6 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$; рис. 1, а). Он коррелировал с индексом DAS28 (рис. 1, б) и с общей оценкой активности заболевания больным (рис. 1, в).

Концентрация CCL2/MCP-1 в СЖ коррелировала с уровнем АЦЦП в сыворотке крови (рис. 2, а). Содержание CXCL5/ENA78 было выше у больных с серопозитивным по АЦЦП РА, тогда как для CXCL7/NAP-2 наблюдалась обратная ситуация (рис. 2, б).

В сыворотке крови при РА уровень CXCL13/BCA-1 был достоверно выше, чем при ОА, содержание CXCL7/NAP-2 – выше и концентрация CCL5/RANTES – ниже, чем в контроле (табл. 3).

Обсуждение

Роль хемокинов в развитии и поддержании воспаления, а также в процессах ангиогенеза при РА в последние годы изучается достаточно широко. В литературе встречаются противоречивые данные о содержании хемокинов СС- и CXС-классов в СЖ при РА по сравнению с ОА. Например, как и в нашей работе, некоторыми исследователями показано повышенное содержание CCL11/эотаксина, CXCL1/Gro- α , CXCL8/IL-8 и CCL5/RANTES в СЖ пациентов с РА. Однако при этом они наблюдали пониженное содержание CXCL9/MIG и CXCL5/ENA78 [7, 8]. Другие авторы обнаружили повышенное содержание CCL5/RANTES и CXCL8/IL-8 при РА по сравнению с ОА и подагрой [9]. Встречаются данные о более высоких уровнях ангиостатических хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 в СЖ при РА по сравнению с ОА. Более того, продукция этих трех хемокинов изолированными синовиоцитами при РА также была выше, чем при ОА [10]. Есть работы, подтверждающие различия в содержании и некоторых других хемокинов, например CCL1, CCL13, CCL19

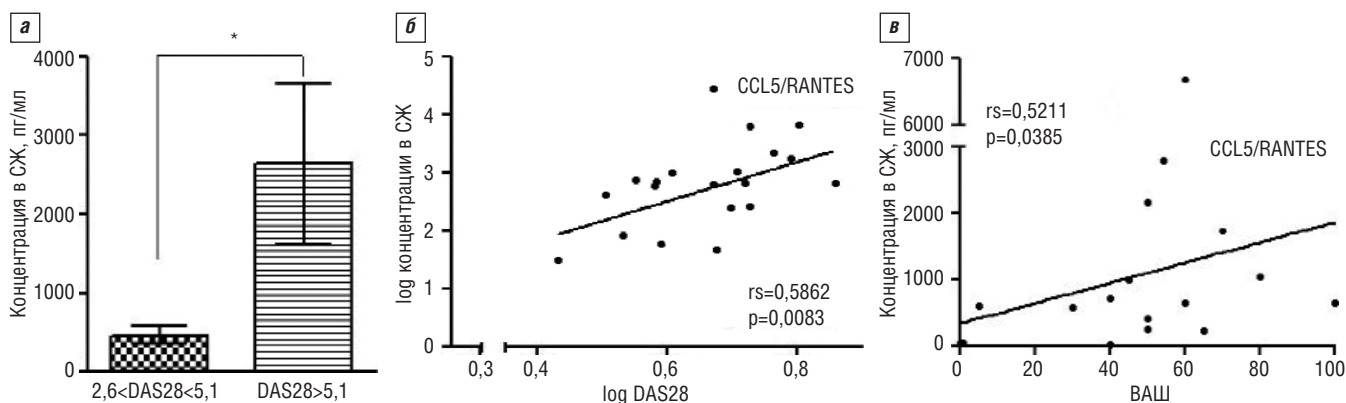


Рис. 1. Связь между содержанием CCL5/RANTES в СЖ пациентов и показателями активности РА (а), DAS28 (б) и общей оценкой активности заболевания больным (в)

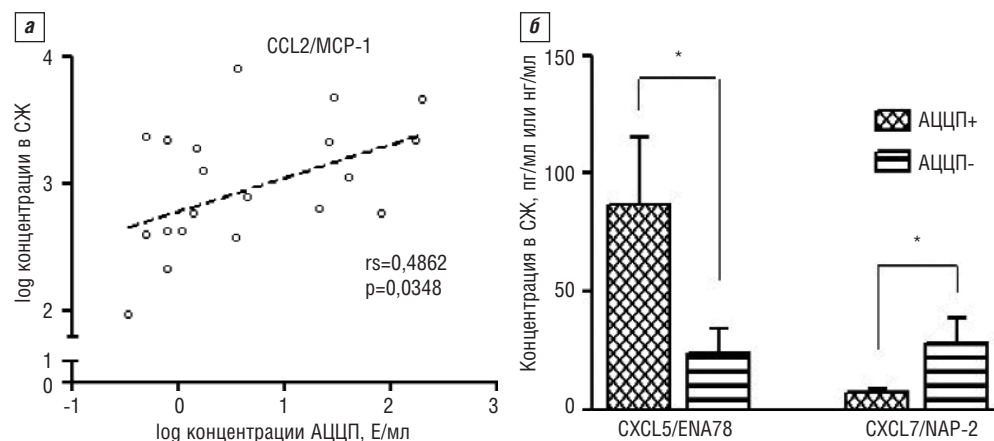


Рис. 2. Зависимость между содержанием хемокинов в СЖ и АЦЦП в сыворотке крови при РА

и CCL21, CCL24, CCL27 в СЖ больных РА, ОА и в нормальной СЖ [8, 11]. Показано, что при РА высокий уровень CCL5/RANTES в СЖ ассоциируется с более выраженным прогрессированием деструкции суставов, а также может отражать интенсивность клеточной инфильтрации синовиальной оболочки [12].

Судя по результатам настоящего исследования, четыре хемокина CXС-класса – CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC и CXCL13/BCA-1, – а также CCL24/эотаксин-2 могут рассматриваться в качестве новых потенциальных биомаркеров РА, поскольку более высокое содержание их в СЖ при РА по сравнению с ОА и контрольной группой сопровождалось также повышенной экспрессией мРНК этих хемокинов в синовиальной оболочке [13, 14]. CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC и CXCL13/BCA-1 представляют собой индуцируемые интерфероном хемокины с ангиостатическими функциями и являются лигандами рецептора CXCR3 [15]. Все они по принципу обратной связи подавляют пролиферацию эндотелиоцитов и ангиогенез, индуцированный фактором роста сосудистого эндотелия [16]. Видимо, такое увеличение

экспрессии мРНК и содержания этих ангиостатических медиаторов говорит о возникновении компенсаторных процессов при патологическом ангиогенезе и воспалении синовиальной оболочки.

Исследования, касающиеся роли эотаксина при РА, малочисленны. В одном из них было показано, что экспрессия CCL24/эотаксина-2 и рецепторов CCR2 и CCR5 в синовии при РА выше, чем у пациентов с повреждением мениска [17]. Нами впервые на клиническом материале обнаружено увеличение содержания CCL24/эотаксина-2 в СЖ при РА, которое сопровождалось повышенной экспрессией его мРНК в синовии по сравнению с контрольной группой и ОА [14]. CCL24/эотаксин-2 входит в подсемейство эотаксина наряду с CCL11/эотаксином и CCL26/эотаксином-3. Все они имеют сходные функции и в основном являются хемоаттрактантами для эозинофилов и базофилов. Наши данные показывают необходимость более детального изучения роли эотаксина в развитии РА.

Работ по исследованию хемокинов в сыворотке крови при РА множество. Встречаются интересные данные

Таблица 3 Содержание хемокинов в сыворотке крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Хемокин	Концентрация в сыворотке крови, пг/мл			р (при сравнении с РА)	
	контрольная группа	ОА	РА	контроль	ОА
CCL2/MCP-1	481,3 [359,7; 781,8]	453,9 [225,2; 720,2]	318,6 [167,5; 516,3]	0,053	0,248
CCL5/RANTES	12 094,0 [83 627,0; 202 227,0]	55 398,0 [20 796,0; 83 930,0]	70 754,0 [46 853,0; 99 670,0]	0,021	0,249
CCL11/эотаксин	162,2 [121,4; 235,1]	109,9 [90,2; 174,5]	137,1 [86,5; 201,0]	0,183	0,708
CCL24/эотаксин-2	900,1 [455,5; 1269,0]	76 [312,9; 1327,0]	596,9 [352,8; 1343,0]	0,627	0,832
CCL26/эотаксин-3	6,5 [4,9; 11,9]	7,9 [1,9; 11,9]	7,8 [0,7; 15,0]	0,725	0,869
CCL21/SLC	419,9 [336,6; 589,1]	441,4 [375,3; 551,8]	352,0 [228,8; 583,9]	0,377	0,267
CXCL1-3/Gro *	8949 [5447,0; 11 326,0]	5940,0 [2889,0; 7751,0]	6607,0 [4137,0; 8673,0]	0,158	0,409
CXCL5/ENA78	712,5 [495,4; 799,0]	682,3 [461,9; 920,3]	766,5 [443,1; 1070,0]	0,613	0,358
CXCL6/GCP-2	92,1 [56,0; 124,7]	79,8 [53,5; 92,0]	72,3 [52,5; 145,7]	0,947	0,869
CXCL7/NAP-2	633 284,0 [479 100,0; 844 241,0]	738 723 [562 315; 816 088]	857 040 [766 843; 935 767]	0,009	0,051
CXCL8/IL-8	42,0 [26,8; 114,9]	32,7 [16,4; 247,9]	29,1 [3,2; 51,9]	0,597	0,183
CXCL9/MIG	807,0 [430,8; 2575,0]	1277,0 [495,4; 1452,0]	742,4 [435,6; 1380,0]	0,676	0,383
CXCL10/IP-10	252,8 [107,7; 835,9]	227,0 [156,5; 446,5]	233,8 [145,4; 375,4]	0,912	0,759
CXCL11/I-TAC	47,2 [28,3; 195,1]	30,0 [14,5; 47,2]	51,9 [29,0; 130,1]	0,895	0,056
CXCL12/SDF-1	2405 [1352,0; 3150,0]	1827,0 [1405,0; 2616,0]	2719,0 [1823,0; 3266,0]	0,391	0,626
CXCL13/BCA-1	40,7 [31,4; 92,1]	30,1 [21,0; 45,4]	62,4 [37,6; 113,9]	0,187	0,022
CX3CL1/фракталкин	2994,0 [1373; 16 283]	6786 [3136; 10 252]	10 252 [3781; 63 624]	0,114	0,419

о взаимосвязи содержания CCL2/MCP-1 в плазме крови с показателями активности и содержанием лейкоцитов при РА [18, 19]. В одной из работ было высказано предположение, что цитокиновый профиль в сыворотке пациентов с РА ассоциирован с серологическим статусом заболевания, в первую очередь с уровнем АЦП [20]. Но результаты нашей работы позволяют говорить о большей информативности определения содержания хемокинов в СЖ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

- Gabriel S, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009 May 19;11(3):229. DOI: 10.1186/ar2669
- Firestein GS. Immunologic mechanisms in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2005;11(3 Suppl):39–44. DOI: 10.1097/01.rhu.0000166673.34461.33
- Szekanecz Z, Vegvari A, Szabo Z, Koch A. Chemokines and chemokine receptors in arthritis. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010 Jan 1; 2:153–67. DOI: 10.2741/s53
- Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Содержание некоторых хемокинов в нормальной синовиальной жидкости. Медицинская иммунология. 2014;16(2):189–94 [Zhebrun DA, Maslyanskiy AL, Titov AG, et al. Angiogenic and angiostatic chemokines level in normal synovial fluid. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2014;16(2):189–94 (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ, Насонова ВА. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008 [Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Moscow: GEOTAR-media; 2008].
- Жебрун ДА, Маслянский АЛ, Титов АГ и др. Определение МРНК ангиогенных и ангиостатических хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке методом количественной ПЦП в реальном времени. Медицинская иммунология. 2013;15(6):525–36 [Zhebrun DA, Maslyanskiy AL, Titov AG, et al. Analysis of expression of angiogenic and angiostatic chemokines and their receptors in synovial tissue by quantitative real-time PCR. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2013;15(6):525–36 (In Russ.)].
- Hampel U, Sesselmann S, Iserovich P, et al. Chemokine and cytokine levels in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fluid. *J Immunol Methods*. 2013 Oct 31;396(1–2):134–9. DOI: 10.1016/j.jim.2013.08.007
- Endres M, Andreas K, Kalwitz G, et al. Chemokine profile of synovial fluid from normal, osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients: CCL25, CXCL10 and XCL1 recruit human subchondral mesenchymal progenitor cells. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1458–66. DOI: 10.1016/j.joca.2010.08.003
- McNearney T, Baethge BA, Cao S, et al. Excitatory amino acids, TNF α , and chemokine levels in synovial fluids of patients with active arthropathies. *Clin Exp Immunol*. 2004 Sep;137(3):621–7. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02563.x
- Ueno A, Yamamura M, Iwahashi M, et al. The production of CXCR3-agonistic chemokines by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005 Jun;25(5):361–7. DOI: 10.1007/s00296-004-0449-x
- Pickens SR, Chamberlain ND, Volin MV, et al. Characterization of CCL19 and CCL21 in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):914–22. DOI: 10.1002/art.30232
- 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 Dec 14;2005(6):343–8. DOI: 10.1155/MI.2005.343
- Жебрун ДА, Тотолян Арег А, Маслянский АЛ и др. Синтез ангиогенных и ангиостатических СХС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите. Цитокины и воспаление. 2014;(2)39–44 [Zhebrun DA, Totolian Areg A, Maslyanskiy AL, et al. Synthesis of angiogenic and angiostatic CXC chemokines and their receptors in synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2014;(2)39–44 (In Russ.)].
- Жебрун ДА, Тотолян Арег А, Маслянский АЛ и др. Синтез некоторых СС-хемокинов и их рецепторов в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014;158(8):153–8 [Zhebrun DA, Totolian Areg A, Maslyanskiy AL, et al. The synthesis of certain CC-chemokines and their receptors in synovium in rheumatoid arthritis. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2014;158(8):153–8 (In Russ.)].
- Kuan WP, Tam LS, Wong CK, et al. CXCL 9 and CXCL 10 as Sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Feb;37(2):257–64. DOI: 10.3899/jrheum.090769
- Airolidi I, Ribatti D. Regulation of angiostatic chemokines driven by IL-12 and IL-27 in human tumors. *J Leukoc Biol*. 2011 Nov;90(5):875–82. DOI: 10.1189/jlb.0511237
- Schmutz C, Hulme A, Burman A, et al. Chemokine receptors in the rheumatoid synovium: upregulation of CXCR5. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(2):R217–29. DOI: 10.1186/ar1475
- Ellingsen T, Buus A, Stengaard-Pedersen K. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 is a marker for joint inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(1):41–6.
- Stankovic A, Slavic V, Stamenkovic B, et al. Serum and synovial fluid concentrations of CCL2 (MCP-1) chemokine in patients suffering rheumatoid arthritis and osteoarthritis reflect disease activity. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(10):641–6.
- Hitchon CA, Alex P, Erdile L, et al. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2336–46.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Благодарности

Данное исследование выполнено при частичной поддержке гранта РФФИ №12-04-32237 и гранта Минобрнауки России для физических лиц из федерального бюджета в рамках реализации федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.