

ОБЗОР

УДК 616-72.002.77-092

РОЛЬ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА.

А.А.Ярилина.

Институт ревматологии (дир.-академик РАМН В.А.Насанова) РАМН, Москва

Введение.

Одним из наиболее характерных проявлений ревматоидного артрита (РА) является инфильтрация синовиальной мембраны Т-лимфоцитами и другими воспалительными клетками. Ключевая роль в этом процессе принадлежит молекулам адгезии, экспрессирующимся на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток. К середине 80-х годов появилось описание большого количества феноменов, объяснение которых возможно только с позиций прямого переноса информации в процессе непосредственного контакта между клетками. Изучение этих феноменов на молекулярном уровне привело к открытию и характеристике более 150 молекул, которые в большей или меньшей степени представлены практически на всех клетках организма и обеспечивают различные аспекты взаимодействия этих клеток друг с другом и с компонентами межклеточного матрикса [48]. К настоящему времени эти молекулы объединены в одну большую группу молекул адгезии. Около 40% всех охарактеризованных к настоящему времени поверхностных антигенов иммунокомпетентных клеток являются молекулами адгезии. Очень малое число молекул адгезии участвует исключительно в повышении сродства клеток друг к другу. Большинство из них, если не все, регулируют различные клеточные функции, в том числе важнейшие функции клеток иммунной системы. Применительно к лимфоцитам это: дифференцировка и созревание; хоминг предшественников иммунокомпетентных клеток и рециркуляция зрелых лимфоцитов; распознавание антигена; стимуляция лимфоцитов; эффективная активация или анергия, индукция и поддержание пролиферации; секреция цитокинов; выполнение

эффекторных функций, а также выживание или запрограммированная гибель лимфоцитов [1, 3, 11, 12, 32, 34, 35]. Клеточные молекулы адгезии являются белками, гликопротеинами или лектинами.

Классификация молекул адгезии.

В зависимости от строения выделяют 3 семейства молекул адгезии: 1) семейство селектинов, 2) семейство интегринов, 3) суперсемейство иммуноглобулинов (таблица 1).

Селектины – гликопротеины, экспрессирующиеся на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Общим структурным компонентом для всех представителей семейства является N-концевой лектиноподобный домен, ответственный за связывание с лигандом, за ним следует последовательность, гомологичная эпидермальному фактору роста, и короткий повтор, напоминающий последовательность в белках, регулирующих активацию комплемента. Описано 3 типа селектинов, участвующих в связывании лейкоцитов с эндотелиальными клетками в зоне воспаления: L-селектин (лейкоцитарный), E-селектин (эндотелиальный), P-селектин (тромбоцитарный) [28].

L-селектин постоянно экспрессируется на лейкоцитах и очень быстро освобождается с клеточной поверхности после активации Т-лимфоцитов и нейтрофилов. Благодаря этому селектину осуществляется адгезия лейкоцитов к клеткам лимфатических узлов и активированному эндотелию.

E-селектин экспрессируется на эндотелиальных клетках через 4-6 часов после стимуляции такими агентами, как фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ (γ -ИФН), интерлейкин 1 (ИЛ1), и играет важную роль в инициации связывания лейкоцитов с эндотелием в зоне воспаления.

P-селектин хранится в α -гранулах тромбоцитов и секреторных гранулах (тельца Weibel-Palade) эндотелиальных клеток, индуцируется

Адрес для переписки:

Ярилина А.А.

115522 Москва, Каширское шоссе, 34а

Институт ревматологии РАМН

Таблица 1.
Молекулы адгезии, вовлеченные в патогенез РА.

Название	Другие названия	Лиганды	Экспрессия на клетках
Селектины			
L-селектин	CD62L, MEL-14, LAM-1	CD34, MAdCAM-1, GlyCAM-1	T-клетки, моноциты, полиморфноядерные нейтрофилы
P-селектин	PADGEM, GMP149, CD62P	PSGL-1, сиалил Льюиса	Тромбоциты, эндотелиальные клетки (ЭК)
E-селектин	ELAM-1, CD62E	сиалил Льюиса, CLA	ЭК
β1-интегрины			
$\alpha_1\beta_1$	VLA-1, CD49a/CD29	Ламинин, коллаген	Активированные T- и B-лимфоциты, фибробласты
$\alpha_2\beta_1$	VLA-2, CD49b/CD29	Ламинин, коллаген	B-клетки, активированные T-клетки, фибробласты, ЭК, эпителий, тромбоциты
$\alpha_3\beta_1$	VLA-3, CD49c/CD29	Ламинин, коллаген, фибронектин	Активированные T-клетки, тимоциты, фибробласты, эпителий
$\alpha_4\beta_1$	VLA-4, CD49d/CD29	VCAM-1, фибронектин	Лимфоциты, эозинофилы, моноциты, тимоциты, фибробласты
$\alpha_5\beta_1$	VLA-5, CD49e/CD29	Фибронектин	Лимфоциты, моноциты, тимоциты, фибробласты, эпителий, тромбоциты, ЭК
$\alpha_6\beta_1$	VLA-6, CD49f/CD29	Ламинин	Лейкоциты, тимоциты
β2-интегрины			
$\alpha_L\beta_2$	LFA-1, CD11a/CD18	ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3	Лейкоциты, тимоциты
$\alpha_M\beta_2$	Mac-1, CR3, CD11b/CD18	ICAM-1, C3bi, фибриноген, фактор X	Лейкоциты
$\alpha_X\beta_2$	Gp150/95, CR14, CD11c/CD18	C3bi, фибриноген	Макрофаги, гранулоциты
β3-интегрины			
$\alpha_{IIb}\beta_3$	GpIIb/IIIa, CD41a/CD61	Фибриноген, фибронектин, фактор фон Виллебранда, витронектин, тромбоспондин	Тромбоциты, мегакариоциты
Другие интегрины			
$\alpha_4\beta_7$	LPAM-2	VCAM-1, MAdCAM-1, фибронектин	Лейкоциты
Иммуноглобулины			
ICAM-1	CD54	LFA-1, Mac-1, CD43,	Все клетки
ICAM-2	CD102	LFA-1	ЭК, лимфоциты, моноциты
ICAM-3	CD50	LFA-1	лейкоциты
VCAM-1	CD106	VLA-4, LPAM-1	ЭК, дендритные клетки, синовиоциты, моноциты
LFA-2	CD2	LFA-3	Лимфоциты, тимоциты, фибробласты
LFA-3	CD58	LFA-2	Лейкоциты, ЭК, строма
PECAM-1	CD31, endoCAM	PECAM-1, VNR	Лейкоциты, эндотелий, тромбоциты
CD28	gp44	B7/BB1, B70/B7-2	T- и плазматические клетки
Представители других семейств			
CD44	Hermes, pgp-1	Фибронектин, коллаген, гиалуроновая кислота, CD44, гликозаминогликаны	Эпителий, лимфоциты, гранулоциты, фибробласты

гистамином и тромбином, необходим для связывания полиморфноядерных нейтрофилов с эндотелием, вместе с цитокинами регулирует экспрессию интегринов, может принимать участие в начальных этапах адгезивных взаимодействий в очагах воспаления [1, 2, 28, 39]. На неактивированных клетках селектины практически не экспрессируются. Однако при различных активирующих воздействиях (изменение pH и температуры клеточного микроокружения, повреждение клеток, замедление кровотока, воздействие цитокинов, митогенов) экспрессия селектинов многократно возрастает, достигая максимума в промежутке времени от нескольких минут до нескольких часов с начала активации [28, 40].

Семейство **интегринов** является самым многочисленным среди рецепторов адгезии и включает в себя более 20 представителей, которые в основном обеспечивают взаимодействие клеток с гликопротеидами межклеточного матрикса, факторами свертывания крови, компонентами системы комплемента. В отличие от большинства рецепторов адгезии, состоящих из одной цепи, интегрины представляют собой гетеродимеры, образуемые двумя нековалентно ассоциированными и раздельно синтезируемыми полипептидными цепями (α и β -субъединицами). Одна и та же β -субъединица может объединяться с разными α -субъединицами, формируя подсемейство рецепторов. В соответствии с охарактеризованными на сегодняшний день восемью β -субъединицами в семейство интегринов входит 8 подсемейств. Номенклатура интегринов включает несколько названий, которые мы рассмотрим на примере LFA-1 (lymphocyte function antigen-1). Одно из названий связано с функцией рецептора - LFA-1; другое основывается на обозначении цепей, входящих в состав интег-ринов, в данном случае это - $\alpha_L\beta_1$; еще одна номенклатура базируется на классификации кластеров дифференцировки для тех же цепей - CD11a/CD18 [1, 39]. Интегрины экспрессируются на лейкоцитах. Уровень экспрессии может изменяться в зависимости от стадии дифференцировки и активации клеток [43, 54]. Лигандами для интегринов служат белки межклеточного матрикса и молекулы адгезии семейства иммуноглобулинов, одни и те же представители семейства интегринов могут связываться с несколькими лигандами. Кроме того, различные интегрины могут взаимодействовать с разными участками одних и тех же лигандов. Интегрины

присутствуют на клеточной поверхности в активной и неактивной формах. Адгезивные свойства и спектр лигандов интегринов могут зависеть от стадии активации этих молекул. Связывающая способность интегринов зависит от некоторых двухвалентных катионов, в частности Mn^{2+} , Mg^{2+} и Ca^{2+} [38, 50].

Рецепторы адгезии суперсемейства **иммуноглобулинов** включают в себя большую группу белковых молекул, которые имеют структурное сходство с иммуноглобулинами. Рецепторы этого семейства имеют в составе экстраклеточной части их молекул высококонсервативные Ig-домены, размером от 70 до 110 аминокислот, которые организованы в два антипараллельных β -складчатых слоя, связанных дисульфидными связями. Количество Ig-подобных доменов в рецепторах адгезии данного семейства может широко варьировать. Это семейство рецепторов включает в себя большое количество молекул адгезии, таких как CD2, CD31, CD58, CD54 (intercellular adhesion molecule type 1 или ICAM-1), ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1 и другие, а также неадгезивные молекулы, включая Т-клеточный рецептор (ТКР), CD3, CD4, CD8 и молекулы главного комплекса гистосовместимости [7, 54]. Экспрессия представителей суперсемейства иммуноглобулинов на поверхности клеток может быть постоянной и независимой от индукции (ICAM-2); постоянной, но усиливаемой цитокинами, липополисахаридом (ICAM-1, MAdCAM-1, CD31); или полностью зависимой от индуцирующих факторов (VCAM-1) [46, 47, 54]. Лигандами для членов суперсемейства иммуноглобулинов могут быть представители всех семейств молекул адгезии.

Существует еще одна молекула адгезии, которая не входит в описанные ранее семейства, однако, выполняет селектиноподобную функцию — это CD44. Данная молекула взаимодействует с неидентифицированными компонентами мембраны эндотелиальных клеток, а также с компонентами межклеточного матрикса (коллагеном, фибронектином, гиалуроновой кислотой). CD44 участвует в адгезии Т-лимфоцитов, их активации, хоминге и экстравазации лейкоцитов [36, 48].

Общим свойством большинства молекул адгезии является способность экспрессироваться более чем на одном типе клеток, включая различные субпопуляции лимфоцитов, нейтрофилы, моноциты, макрофаги, естественные

киллеры, тромбоциты, дендритные клетки, фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки [39, 48]. Повышение уровня экспрессии, а также появление молекул адгезии на дополнительных клетках происходит под влиянием клеточной активации, воздействия цитокинов и других медиаторов воспаления [23, 41, 52]. Обратная регуляция (уменьшение концентрации) рецепторов адгезии на мембране клеток происходит вследствие прекращения экспрессии генов, а также в результате их интернализации или ферментативного отщепления с поверхности клеток. Последним в определенной степени объясняется присутствие растворимых форм молекул адгезии в циркуляции [19].

Функции молекул адгезии.

Адгезивные взаимодействия необходимы для реализации 3 важных клеточных функций: миграции в очаги воспаления, хоминга в лимфоидную ткань и ко-стимуляции клеточной активации.

Большинство зрелых лимфоцитов постоянно рециркулируют из крови в ткани, в лимфатическую систему и обратно – в периферический кровоток, осуществляя тем самым защиту организма от чужеродных антигенов. Лимфоциты имеют тенденцию возвращаться в то микроокружение, где они впервые встретились с антигеном. Процесс направленного движения лимфоцитов к этим областям называется хомингом. Этот процесс лежит в основе направленной трансмиграции лимфоцитов памяти в очаги воспаления и нелимфоидные органы, а юных лимфоцитов – в лимфоидную ткань [8]. Последние исследования показали, что сигналы для хоминга и рециркуляции лимфоцитов с одной стороны и для миграции нейтрофилов и моноцитов в воспалительные очаги с другой имеют сходную молекулярную природу [53]. Для перехода из кровяного русла в ткани лимфоциты должны прилипнуть к сосудистому эндотелию. Прилипание и трансэндотелиальная миграция имеют место преимущественно в специализированных участках сосудистого русла, а именно в венах с высоким эндотелием. Это специализированные посткапиллярные вены, локализуемые во всех вторичных лимфоидных тканях и воспаленных нелимфоидных тканях, одним из примеров которых является синовиальная ткань при ревматоидном артрите [20, 24]. В отсутствие воспаления спонтанная адгезия лейкоцитов к эндотелию и их миграция через эндотелиальный барьер

ограничены. Однако при активации эндотелиальных клеток цитокинами и медиаторами воспаления развивается каскад реакций, ключевая роль в котором принадлежит молекулам адгезии [2, 40, 48, 51].

1 фаза – качения включает начальный контакт неактивированных лимфоцитов с эндотелиальными клетками. Скорость движения лимфоцитов в кровяном русле замедляется и они начинают перекачиваться вдоль сосудистой стенки. Основную роль на этом этапе играют E-селектин (ELAM-1, CD62E), L-селектин (Mel-14, CD62L) и P-селектин (PADGEM, CD62P), взаимодействующие с углеводными контррецепторами на мембране лимфоцитов. Селектины обеспечивают лишь нестойкую временную адгезию и без включения в каскад других молекул адгезии лейкоциты могут возвращаться в циркуляцию.

2 фаза – активации характеризуется усилением экспрессии и изменением экспонирования молекул интегринов на поверхности клеток, что обозначается как активация молекул. Она осуществляется в ответ на различные стимулы (сигналы от CD3-TKP, CD2, CD28, CD31, хемокины). Активация происходит очень быстро, и только часть клеточных интегринов может активироваться за этот промежуток времени. Они и запускают следующую фазу каскада.

3 фаза – прочной адгезии и связывания лимфоцитов эндотелиальными клетками. Эта фаза осуществляется благодаря взаимодействию интегринов с их лигандами на эндотелии: LFA-1 (CD11a/CD18, $\alpha_L\beta_2$), ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) и ICAM-3 (CD50); VLA-4 с VCAM-1 (CD106).

4 фаза – миграции в ткань. Адгезия ослабляется, меняется форма лимфоцита и он проходит в межклеточный промежуток между эндотелиальными клетками. Этот процесс определяется различными хемокинами, а также взаимодействиями, опосредованными CD44, CD31 и LFA-1.

Процесс адгезии лимфоцитов к эндотелию сосудов может регулироваться как минимум на четырех уровнях [19, 48]:

- 1) число рецепторов и их лигандов на клеточной поверхности может модулироваться под влиянием цитокинов, инфекционных агентов и генетических факторов;
- 2) изменения организации цитоскелета и адгезионного рецептора могут нарушать адгезию;

- 3) специфическая активация адгезионного рецептора может нарушать сродство контр-рецептора;
- 4) конформационные изменения молекул адгезии в процессе созревания и/или активации (гликозилирование, экспрессия новых эпитопов) могут приводить к ферментативному отщеплению молекул с поверхности клеток.

Другой важной функцией молекул адгезии является их участие в антиген-специфическом иммунном ответе. Специфическое распознавание антигенов и последующая активация клеток зависит от успешного взаимодействия с антиген-презентирующими клетками (АПК) [11, 60]. Первый этап взаимодействия Т-лимфоцита с АПК происходит за счет связывания комплементарных пар молекул адгезии на их поверхности. Молекула CD2 Т-лимфоцитов связывается с CD58 на АПК, LFA-1 и ICAM-1 могут экспрессироваться на обоих типах клеток и также образуют комплементарную пару [5]. Опосредованная интегринами адгезия может усиливаться при последующем перекрестном взаимодействии других поверхностных молекул: ТКР-CD3-комплекса и CD28 с их лигандами. После того, как клетки вступают в адгезивный контакт, становится возможным распознавание антигена, презентированного АПК, ТКР-CD3-комплексом. Однако помимо сигнала, опосредованного ТКР, существует ко-стимуляционные сигналы. Роль в ко-стимуляции Т-лимфоцитов установлена для нескольких пар молекул адгезии: CD2 и CD58; CD5 и CD72, CD24 и CD24; LFA-1 и ICAM-1,2,3; ICAM-1 и CD43; VLA-4 и VCAM-1; CD28 и CD80/CD86 [12]. В отсутствие ко-стимуляции сигнал с ТКР не может полноценно проводиться в клетку, что приводит к развитию анергии [49, 60]. Ко-стимулирующий сигнал важен также для дифференцировки Т-хелперов [59].

Адгезивные взаимодействия при РА.

В синовиальной мембране при РА наблюдается большое разнообразие адгезивных взаимодействий. После прилипания к сосудистому эндотелию Т-лимфоциты и другие воспалительные клетки мигрируют в синовиальную оболочку и жидкость. Предполагается, что лимфоциты участвуют в иммунном ответе, имеющем место в синовии [18]. Как только иммунный ответ запускается неизвестным антигеном, лимфоциты приходят в состояние постоянной иммунологической реактивности.

Взаимодействие Т-лимфоцитов с различными клетками синовиального микроокружения, а также с компонентами межклеточного матрикса запускает каскад иммунологических реакций, обуславливающий многие характерные проявления РА [40, 42].

В воспаленной синовиальной оболочке при РА регистрируется усиление экспрессии Р-и Е-селектинов [33, 56], LFA-3 [21], ICAM-1, ICAM-2 [21, 55], VCAM-1 [15, 56], CD31 [55, 56] эндотелиальными клетками.

На макрофагах синовиальной оболочки при РА повышена экспрессия VCAM-1 [30], ICAM-3 [55], CD31 [27]. Экспрессия ICAM-1 варьиабельна [55].

Клетки синовиальной выстилки экспрессируют ICAM-1 (55, 56), VCAM-1 [41, 56] Mac-1 [56] и CD31 [27]. В синовиальной оболочке также повышено содержание CD44 (27). На границе паннуса и хряща экспрессируются VLA-4, VLA-5 и ICAM-1 [25]. Эти молекулы опосредуют взаимодействие иммунокомпетентных клеток с компонентами экстраклеточного матрикса. Взаимодействие молекул VLA-4 и VCAM-1 необходимо для прилипания воспалительных клеток к эндотелию и их миграции в синовиальную ткань [39, 40]. При РА экспрессия обеих молекул на клетках синовиальной ткани значительно выше по сравнению со здоровыми донорами, больными остеоартрозом, а также с клетками синовиальной жидкости и периферической крови больных РА [61]. Это еще раз подтверждает ключевую роль данных молекул в процессе локализации воспалительных клеток в синовиальной оболочке.

Клетки, входящие в состав лимфоидных агрегатов синовиальной мембраны, позитивны по LFA-1, VLA-4 и ICAM-1 [26]. Высокий уровень экспрессии LFA-1 и ICAM-1 может свидетельствовать о взаимодействии лимфоцитов друг с другом внутри лимфоидных агрегатов, а преимущественная экспрессия LFA-1, VLA-4 и ICAM-1 в зародышевых центрах лимфоидных агрегатов подтверждает участие этих молекул в пролиферации В-клеток и взаимодействиях Т- и В-лимфоцитов [39, 40]. Экспрессия LFA-1 лимфоцитами синовиальной ткани при РА повышена по сравнению с лимфоцитами периферической крови [43]. Поскольку Т-клеточные агрегаты и отдельные лимфоциты синовиальной оболочки также экспрессируют ICAM-1 и LFA-3, можно предположить, что в их обособлении принимают участие молекулы

LFA-1 и CD2 [57]. Т-лимфоциты, выделенные из синовиальной оболочки, обладают в несколько раз повышенной по сравнению с лимфоцитами периферической крови способностью к миграции [14]. Способность молекулы LFA-1 на синовиальных лимфоцитах больных РА связываться со своим лигандом ICAM-1 выше по сравнению с лимфоцитами периферической крови [62].

В синовиальной жидкости профиль молекул адгезии, экспрессирующихся на клетках, несколько иной. Большинство Т-лимфоцитов синовиальной жидкости демонстрируют более высокую по сравнению с клетками периферической крови экспрессию CD29, Mac-1, LFA-1, CD2, CD58, CD44, ICAM-1 и VLA-1 и пониженную – VLA-2, ICAM-2, CD43, CD44 и L-селектина [57]. Большинство Т-лимфоцитов синовиальной жидкости являются клетками памяти и находятся в активированном состоянии [36, 62]. До конца не ясно, является ли присутствие в синовиальной жидкости лимфоцитов, несущих подобный фенотип, результатом избирательного накопления лимфоцитов или экспрессия молекул адгезии на поверхности лимфоцитов регулируется синовиальным микроокружением.

Часть исследователей показывает, что на лимфоцитах периферической крови экспрессия LFA-1, CD2 и ICAM-1 достоверно ниже, чем на лимфоцитах, выделенных из синовиальной жидкости [57]. Однако по данным других авторов, процент лимфоцитов крови и синовиальной жидкости, экспрессирующих LFA-1, не отличается, различия проявляются лишь в повыше-

отличаются от таковой у доноров [57]. С другой стороны есть данные о том, что экспрессия ICAM-1, как и других активационных маркеров, повышена на лимфоцитах, выделенных из любых тканей больных РА [44]. По нашим собственным данным (таблица 2) процент лимфоцитов, экспрессирующих молекулы CD2 и CD18, у больных РА снижен по сравнению со здоровыми донорами. Число CD54 лимфоцитов не отличалось у доноров и больных. Кроме того, используя различные методы статистического анализа, мы обнаружили обратную связь между численностью лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, и различными показателями активности РА.

Различия в экспрессии молекул адгезии, которые наблюдаются между синовиальной оболочкой, синовиальной жидкостью и периферической кровью при РА, могут быть обусловлены избирательной миграцией эффекторных клеток, несущих на своей мембране молекулы адгезии, в различные области или изменениями экспрессии, связанными с тяжестью и активностью заболевания.

Кроме того, в синовиальной жидкости и периферической крови пациентов с РА обнаружены растворимые формы молекул адгезии. Они образуются в результате альтернативного сплайсинга и лишены трансмембранного участка. Возможно, определенное значение имеет и ферментативное отщепление молекул адгезии с поверхности клеток. Предпринимаются попытки использовать повышение уровня некоторых растворимых молекул адгезии

в качестве индикатора активности ревматических болезней. При РА уровень растворимых форм селектинов повышен и в сыворотке и в синовиальной жидкости. Однако корреляции с активностью болезни установлены только для растворимых селектинов синовиальной жидкости и растворимого

P-селектина сыворотки [6, 9, 37, 58]. Уровень растворимого ICAM-1 также повышен в сыворотке и синовиальной жидкости и коррелирует с уровнем ФНО α , IgM-ревматоидного фактора в сыворотке больных и СОЭ [4, 31]. Повышение содержания растворимой формы CD44 наблюдается в синовиальной жидкости на

Таблица 2.

Экспрессия молекул адгезии на клетках больных РА и доноров.

Маркеры	Больные РА	Здоровые доноры
CD2	77,5 $\pm$ 4,5 (n=18)	86,8 $\pm$ 1,8 (n=18)
CD18	77,0 $\pm$ 4,1 (n=27)*	94,1 $\pm$ 2,3 (n=10)
CD54	17 $\pm$ 1,3 (n=58)	15,7 $\pm$ 1,5 (n=23)

В таблице указан процент лимфоцитов, несущих указанный маркер. Данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартная ошибка среднего, * p < 0,01.

нии плотности экспрессии рецептора на поверхности лимфоцитов, выделенных из синовиальной жидкости [13]. По сравнению с лимфоцитами периферической крови здоровых доноров на клетках больных РА достоверно понижена экспрессия обеих субъединиц LFA-1 (CD11 α и CD18), а экспрессия CD2 и ICAM-1 не

ранних стадиях РА [22]. Растворимые формы молекул адгезии могут связываться с рецепторами на клеточной поверхности и регулировать экспрессию молекул адгезии на клетках. Физиологическая роль растворимых молекул адгезии требует дальнейшего изучения.

Экспрессия молекул адгезии на поверхности лимфоцитов регулируется цитокинами и хемокинами, продуцируемыми клетками синовиальной оболочки. Так, экспрессия ICAM-1 усиливается под влиянием ИЛ1, ФНО α , γ - и α -ИФН. Эти же цитокины повышают адгезивность Т-лимфоцитов периферической крови [40].

Терапия, основанная на модуляции адгезии.

Модуляция экспрессии молекул адгезии на клеточной поверхности используется для терапии РА. С этой целью применяются моноклональные антитела к некоторым молекулам адгезии. В основном моноклональные антитела используются для подавления экспериментальных артритов у лабораторных животных [40, 48]. В клинической практике проведено испытание моноклональных антител к молекуле ICAM-1 при РА с хорошим терапевтическим эффектом [29]. Кроме того, проводятся испытания других биологических агентов прямо или косвенно влияющих на адгезию клеток: рекомбинантных молекул адгезии [3], химер иммуноглобулинов [16], комбинаций антител [10], биоспецифических антител [45]. Как и в случае с моноклональными антителами к молекулам адгезии эксперименты проводятся в основном на животных или *ex vivo*. Препараты, используемые для терапии РА, также могут влиять на экспрессию молекул адгезии. Нестероидные противовоспалительные препараты, например, способны подавлять β 2 интегрин-зависимую гомотипическую адгезию лейкоцитов [17, 43]. Дексаметазон подавляет индуцированную ФНО α экспрессию ICAM-1 на синовиальных фибробластах. Назначение кортикостероидов подавляет экспрессию Е-селектина и ICAM-1 эндотелиальными клетками, уменьшает адгезию периферических лимфоцитов к синовиальным фибробластам [17, 43]. Препараты золота подавляет экспрессию Е-селектина и VCAM-1 [17]. Колхицин подавляет экспрессию L-селектина, Е-селектина и ICAM-1 на иммунокомпетентных клетках [17]. Метотрексат уменьшает экспрессию L-селектина, Е-селектина и ингибирует интегринзависимую адгезию [17, 43]. Циклоспорин А уменьшает экспрессию ICAM-1 [56].

Таким образом, молекулы адгезии участвуют в миграции и накоплении лимфоцитов в

синовии. Дальнейшее изучение механизмов адгезии и молекул, принимающих в них участие, раскрывает новые аспекты патогенеза РА и других аутоиммунных заболеваний. Возможно, уровень некоторых растворимых молекул адгезии в синовиальной жидкости и сыворотке со временем сможет служить маркером активности ревматических заболеваний. Использование препаратов, влияющих на адгезию лейкоцитов, открывает новые перспективы терапии РА.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Козлов И.Г., Горлина Н.К., Чередеев А.Н. Рецепторы контактного взаимодействия. Иммунология., 1995, 6, 14-25.
2. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М.: М-Сити., 1996, 345.
3. Albert-Wolf M, Meuer S.C., Wallich R. Dual function of recombinant human CD58: inhibition of T cell adhesion and activation via CD2 pathway. *Int. Immunol.*, 1991, 3, 1335-1347.
4. Aoki S., Imai K., Yachi A. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Immunol.*, 1993, 38, 485-490.
5. Bierer B.E., Hahn W.C. T cell adhesion, avidity regulation and signaling: a molecular analysis of CD2. *Semin. Immunol.*, 1993, 5, 249-261.
6. Blann A.D., Herrick A., Jayson M.I.V. Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *British J. Rheumatol.*, 1995, 34, 814-819.
7. Buck C.A. Immunoglobulin superfamily: structure, function, and relationship to other receptor molecules. *Semin. Cell. Biol.*, 1992, 3, 179-188.
8. Butcher E.C., Picker L. J. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science*, 1996, 272, 60-66.
9. Carson C.W., Beall L. D., Hunder G. G., et al. Soluble E-selectin is increased in inflammatory synovial fluid. *J. Rheumatol.*, 1994, 21, 605-611.
10. Chavin K.D., Qin L., Lin J. et al. Combined anti-CD2 and anti-CD3 receptor monoclonal antibodies induce donor-specific tolerance in a cardiac transplant model. *J. Immunol.*, 1993, 151, 7249-7259.
11. Clark E.A., Ledbetter J.A. How B and T cells talk to each other. *Nature.*, 1994, 367, 425-428.
12. Clark E.A., Brugge J.S. Integrins and signal transduction pathways. The road taken. *Science*, 1995, 268, 233-239.
13. Cush J.J., Lipsky P.E. Phenotypic analysis of

- synovial tissue and peripheral blood lymphocytes isolated from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1988, 31, 1230-1238.
14. Cush J.J., Pietschmann P., Oppenheimer-Marks N., et al. The intrinsic migratory capacity of memory T cells contributes to their accumulation in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.*, 1992, 35, 1434-1444.
 15. Edwards J.C.W., Wilkinson L.S., Speight P., Isenberg D.A. Vascular cell adhesion molecule 1 and $\alpha 4$ and $\beta 1$ integrins in lymphocyte aggregates in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1993, 52, 806-811.
 16. Finck B.K., Linsley P.S., Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science*, 1994, 265, 1225-1227.
 17. FitzGerald O. Advances in understanding and therapeutic targets in inflammatory arthritis. *Ir. Med. Sci.*, 1995, 164, 4-11.
 18. Fox D.A. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1997, 40, 598-609.
 19. Gearing A.J., Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. *Immunol. Today*, 1992, 14, 506-512.
 20. Girard J.P., Springer T.A. High endothelial venules (HEVs): specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol. Today*, 1995, 16, 449-457.
 21. Hale L.P., Mart M.E., McCollum D.E. et al. Immunohistologic analysis of the distribution of cell adhesion molecules within the inflammatory synovial microenvironment. *Arthritis Rheum.*, 1989, 32, 22-30.
 22. Haynes B.F., Hale L.P., Patton K.L., et al. Measurement of an indicator of inflammatory disease activity: up-regulation of the receptor for hyaluronate (CD44) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1991, 34, 1434-1443.
 23. Hebbbar M., Lassale P., Janin A., et al. E-selectin expression in salivary endothelial cells and sera from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 406-412.
 24. Iguchi T., Ziff M. Electron microscopic study of rheumatoid synovial vasculature: intimate relationship between tall endothelium and lymphoid aggregates. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 355-361.
 25. Ishikawa H., Hirata S., Nishibayashi Y., et al. The role of adhesion molecules in synovial pannus formation in rheumatoid arthritis. *Clin. Orthop.*, 1994, 300, 297-303.
 26. Ishikawa H., Nishibayashi Y., Kita K., et al. Adhesion molecules in the lymphoid cell distribution in rheumatoid synovial membrane. *Bull. Hosp. Joint Dis.*, 1993, 53, 23-28.
 27. Johnson B.A., Haines G.K., Harlow L.A., Koch A.E. Adhesion molecule expression in human synovial tissue. *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 137-146.
 28. Kansas G.S. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood.*, 1996, 88, 3259-3287.
 29. Kavanaugh A.F., Davis L.S., Nichols L.A., et al. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1. *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 992-999.
 30. Koch A.E., Burrows J.C., Haines G.K. et al. Immunolocalization of endothelial and leukocyte adhesion molecules in human rheumatoid and osteoarthritic synovial tissues. *Lab. Invest.*, 1991, 64, 313-320.
 31. Koch A.E., Shah M.R., Harlow L.A., et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in arthritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1994, 71, 208-215.
 32. Koopman G., Keehnen R.M., Lindhout E., et al. Adhesion through the LFA-1 (CD11a/CD18)-ICAM-1 (CD54) and the VLA-4 (CD49d)-VCAM-1 (CD106) pathways prevents apoptosis of germinal center B cells. *J. Immunol.*, 1994, 152, 3760-3767.
 33. Krigsmann J., Keyszer G.M., Geiler T. et al. Expression of E-selectin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 750-754.
 34. Lamphear J.G., Stevens K.R., Rich R.R. ICAM-1 and LFA-3 provide costimulation for superantigen-induced T lymphocyte proliferation in the absence of a specific presenting molecule. *J. Immunol.*, 1998, 160, 615-623.
 35. Ley K., Tedder T.F. Leukocyte interactions with vascular endothelium. New insights into selectin-mediated attachment and rolling. *J. Immunol.*, 1995, 155, 525-528.
 36. Liao H.X., Haynes B.F. Role of adhesion molecules in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 1995, 21, 715-740.
 37. Littler A.J., Buckley C.D., Wordsworth P. et al. A distinct profile of six soluble adhesion molecules (ICAM-1, ICAM-3, VCAM-1, E-selectin, L-selectin and P-selectin) in rheumatoid arthritis. *British J. Rheumatol.*, 1997, 36, 164-169.
 38. Masumoto A., Hemler M.E. Multiple activation states of VLA-4: mechanistic differences