

Т.І. Гавриленко¹
М.Г. Ілляш¹
О.І. Мітченко¹
Л.Г. Воронков¹
Л.В. Якушко¹
Л.М. Панченко²
Н.О. Рижкова¹

¹Державна установа
 «ННЦ «Інститут кардіології
 ім. акад. М.Д. Стражеска
 НАМН України», Київ

²Державна установа
 «Інститут травматології
 та ортопедії» НАМН України»,
 Київ

Ключові слова: ранній
 ревматоїдний артрит,
 васкулярний ендотеліальний
 фактор росту, цитокіни,
 аутоантитіла.

РОЛЬ ВАСКУЛЯРНОГО ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ТА ІМУННОГО РЕАГУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ РАННІМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Обстежено 28 пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом (РА) і 15 практично здорових осіб. Методом імуноферментного аналізу визначали рівень інтерлейкіну (ІЛ)-1 β та -17, васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), антитіла до модифікованого цитрулінованого віментину (антиМСV), рівень імуноглобуліну (Іg)Е у сироватці крові та синовіальній рідині. Визначали вміст циркулюючих імуних комплексів (ЦІК) та аутоантитіл (ААТ) до синовіальної рідини. Тип імунопатологічної реакції у обстежених визначався залежно від вихідного рівня VEGF. Встановлено, що у хворих із нормальним рівнем VEGF мала перевагу аутоіммунна реакція (високий рівень у сироватці крові АЦЦП, антиМСV, ААТ до синовіальної рідини, ЦІК), а у хворих із високим рівнем VEGF — імунозапальна реакція (високий вміст ІЛ-1 β та -17, ІgЕ). Визначено відмінності у вмісті VEGF залежно від синовіту. У осіб із раннім РА з синовітом переважав вміст VEGF у сироватці крові; у хворих без синовіту — в синовіальній рідині.

ВСТУП

Ранній ревматоїдний артрит (РА) — це умовна клініко-патогенетична стадія захворювання із тривалістю активного синовіту не більше 1 року, яка характеризується антигенспецифічною активацією імунокомпетентних клітин (нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів), гіперпродукцією прозапальних цитокінів та відсутністю пануса, який є основою морфологічної деструкції суглобів (Orozco C., Olsen N.J., 2006; Соколова В.В. та співавт., 2007). Основною причиною суглобової деструкції при РА може бути активний ріст судинної тканини, що є ознакою ревматоїдного синовіту. Велике значення в розвитку ревматоїдного пануса надається ангиогенезу в синовіальній оболонці, тому що панус — це синовіальні клітини фібробластичного типу, які проліферують, а також макрофаги і новоутворені капіляри. У сукупності всі ці компоненти утворюють агресивну грануляційну тканину в суглобі (Fearon U. et al., 2003; Lieb W. et al., 2009).

На сьогодні не визиває вже сумнівів існування тісної взаємодії між процесами синовіального ангиогенезу і запаленням та безпосередньої участі в цих реакціях імунної системи (Гавриленко Т.І. і соавт., 2011а; Марченко Ж.С., Лукина Г.В., 2005; Stefan Frantz et al., 2005). У центрі цих подій одним із регуляторів ангиогенезу та імунного запалення виступає васкулярний ендотеліальний фактор росту судин (VEGF). Клітини імунної системи самі є продуцентами VEGF та одночасно є як регуляторами ангиогенезу, так і мішенями дії VEGF, оскільки мають специфічні рецептори для взаємодії з цим цитокіном (Киселева Е.П. і соавт., 2009). Для здійснен-

ня практично всіх своїх функцій клітини імунної системи безпосередньо контактують з ендотелієм як на шляху із кров'яного русла у тканини, так і на виході з тканин у лімфатичну систему, саме тому VEGF можна розглядати як важливий фактор фізіологічної імунорегуляції. VEGF може здійснювати свій вплив не лише локально в органах і тканинах, а й проявляти свої системні ефекти, а також спроможний регулювати синтез цитокінів та посилювати розвиток аутоіммунного запалення (Захарова Н.Б. і соавт., 2011).

Вміст VEGF у сироватці крові та синовіальній рідині значно вищий у пацієнтів із РА, ніж при інших захворюваннях суглобів (наприклад остеоартрози, реактивному та псоріатичному артриті), а також у групі практично здорових донорів, де VEGF визначається в низьких концентраціях (Ballara S. et al., 2001). В експериментальних роботах показано, що проангіогенний цитокін VEGF-A відіграє важливу роль у патофізіології артриту. При цільовому зниженні цього фактора у мишей спостерігалася значно менша вираженість припухлості суглобів та ознак їх запалення (Mould A.W. et al., 2004). Низькі концентрації VEGF необхідні для гомеостазу судин крові, виживаності ендотеліальних клітин, продукції NO, що виражається у вазодилатації, антитромботичних впливах та пригніченні проліферації гладком'язових клітин, тобто васкулопротекторних ефектах. Більш високі концентрації VEGF необхідні для проявлення його ангіогенних ефектів. Помірне підвищення вмісту VEGF при ішемії, при будь-якому ураженні судин сприяє відновленню нормального кровозабезпечення тканини (Киселева Е.П. і соавт., 2009).

У разі РА підвищений рівень VEGF реалізує процеси проникності судин, сприяючи розвитку запалення та ангіогенезу, що, у свою чергу, підвищує прояви запалення в суглобі та спричиняє розростання пануса. Все це призводить до формування типових деструктивних змін (Lieb W. et al., 2009).

Прогресування РА, формування пануса у разі РА пов'язане не лише з VEGF, а і з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β , фактора некрозу пухлини (ФНП)- α , інтерлейкіну (ІЛ)-17, в результаті чого розвивається дисбаланс у системі імунних медіаторів, що сприяє активації та деструкції кісткової тканини (Шостак Н.А., Тимофеев В.Т., 2009). Крім того, прозапальні цитокіни так само є індукторами секреції VEGF. Це відбувається тому, що зокрема ІЛ-1 β належить провідна роль у подальшій активації клітин (лімфоцитів та макрофагів синовіальної мембрани), їх взаємодії та розвитку гострого запального процесу в суглобі. Гіперпродукція цього цитокіну є основним стимулом для агресивної проліферації синовіальних клітин шляхом активації фактора росту фібробластів та VEGF (Сигидин Я.А., Лукина Г.В., 2009). ІЛ-1 β має здатність ініціювати запалення і руйнування кісткової та хрящової тканини (Tracey D. et al., 2008). Під впливом ІЛ-1 β хондроцити виробляють власні прозапальні медіатори, а також підвищену кількість оксиду азоту, що призводить до загибелі хрящової тканини. ІЛ-1 β відрізняється самоіндукуючою активністю, що спричиняє розвиток синовіту з лейкоцитарною інфільтрацією суглоба (Безгин А.В. и соавт., 2011).

В останні роки при визначенні цитокінів, які продукуються імункомпетентними клітинами (моноцитами, лімфоцитами, нейтрофілами), виявлено новий ряд субпопуляцій ефекторних хелперних CD4⁺ Т-клітин — Т-хелпери 17 (Th17), які є найважливішими активаторами імунного запалення. Одним з основних цитокінів, які продукуються Th17-клітинами, є ІЛ-17. Цей медіатор здатен посилювати дію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та -6, ФНП- α та ін.), відіграє ключову роль як при інфекційних захворюваннях, особливо бактеріальної природи (позитивний вплив), так і при аутоімунних (негативний вплив) реакціях (Stockinger B. et al., 2007; Miossec P. et al., 2009; Дьяченко П.А., Дьяченко А.Г., 2011).

На ранніх стадіях ІЛ-17 взаємодіє переважно з ІЛ-1 β та ФНП- α , а у більш пізній період запальний процес зумовлюється впливом ІЛ-17 і втрачає залежність від їх дії. ІЛ-17 має здатність інтенсифікувати локальний запальний процес за рахунок посилення ангіогенезу, впливаючи на VEGF, а також хемотаксис нейтрофілів і макрофагів до тканин суглоба (Koenders M.I. et al., 2006; Lee F.E. et al., 2010; Гавриленко Т.І. та співавт., 2011б). Виявлена активна участь ІЛ-17 у процесах деградації позаклітинного матриксу хряща та кісткової тканини через порушення процесів регуляції метаболізму хондроцитів у хворих на РА. Це стає можливим завдяки продукції ІЛ-6 та -8 синовіальними фібробластами під впливом ІЛ-17, що і призводить до хронізації запалення суглобів. Все це може сприяти утворенню аутоантитіл (ААТ) і виникненню аутоімунної реак-

ції, яка відіграє значну роль у розвитку РА, клінічних та імунопатогенетичних характеристик процесу (Annunziato F. et al., 2009; Sarah L. Gaffen, 2009). Поява ААТ при РА може відображати специфічну реактивність імунної системи, і, таким чином, серологічний статус хворого може визначати особливості захворювання і його прогноз. Це робить можливим використання ААТ для виділення групи хворих із несприятливим прогнозом (Damjanovska L. et al., 2010; Ger J.M. Pruijn et al., 2010).

Враховуючи все вищевикладене, мета виконаної роботи — встановлення ролі VEGF у розвитку запалення і типу імунопатологічної реакції у хворих на ранній РА.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Групу раннього РА становили 28 пацієнтів (жінок — 18, чоловіків — 10) із тривалістю симптомів РА <12 міс (середня тривалість — 10,8 \pm 4,6 міс). У групу контролю увійшли 15 практично здорових осіб, які не мали будь-якої патології та скарг з боку опорно-рухового апарату, зіставні за віком і статтю з основними групами.

Усім обстеженим проводили імунологічне обстеження, яке включало визначення: рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) за методом M. Digeon та співавторів (1977); рівня ААТ до антигену синовіальної оболонки за допомогою реакції споживання комплементу (РСК) за методикою Н.В. Кондрашової (Чернушенко Е.Ф., 1985). У сироватці крові та синовіальній рідині методом імуноферментного аналізу (ІФА) згідно з інструкціями до діагностичних наборів визначали: рівень імуноглобуліну (Ig)Е «Хема» (Росія); вміст антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) «Axies-Shield Diagnostic» (Велика Британія); рівень антитіл до модифікованого цитрулінового віментину (антиМСV) ORGENTEC Diagnostica GmbH (Germany); рівень ІЛ-1 β «ProCon» (Росія) та ІЛ-17А — «eBioscience» (Австрія); вміст VEGF Invitrogen Corporation (USA); рівень антитіл до колагену II «ИМПЕК» (Росія).

При статистичній обробці результатів використовували програму «Microsoft Excel». Вірогідність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження свідчать (табл. 1), що в загальній групі хворих на РА у сироватці крові спостерігалась активна системна аутоімунізація, яка проявлялася дуже високими рівнями АЦЦП, антитіл до тканин синовіальної оболонки, а також високим вмістом ЦІК. Все це супроводжувалось активною імунозапальною реакцією, про що свідчить дуже високий рівень ІЛ-1 β , який секретується в сироватку переважно моноцитами/макрофагами крові, та ІЛ-17, продуцентами якого є Th17-лімфоцити. При цьому такий цитокін, яким є VEGF, у загальній групі хворих на ранній РА вірогідно відрізнявся від показника у практично здорових осіб в 1,4 раза.

Імунологічні показники у хворих на РА (сироватка крові + синовіальна рідина) (M±m)

Показник	Практично здорові (n=15)	Хворі на РА	
		Сироватка крові (n=26)	Синовіальна рідина (n=11)
VEGF, пг/мл	129,8±17,7	372,4±58,0*	2385,2±493,6*•
АЦЦП, од./мл	<5	159,1±46,4*	78,6±12,2*
антиМСV, од./мл	<20	353,0±116,7*	159,0±123,3*
ІЛ-1β, пг/мл	24,3±0,5	186,2±23,3*	77,1±20,3*•
ІЛ-17, пг/мл	1,3±0,1	9,0±3,8*	88,9±34,9*•
IgE, МО/мл	51,3±5,9	104,8±22,2*	178,6±32,2*•
ЦІК, од. опт. щіл.	33,3±1,2	89,0±15,5*	38,2±9,9*•
Антитіла до колагену II	0,1	52,0±10,7*	83,3±16,3*
ААТ до синовія	0,1	20,0±1,1*	–

*p<0,05: вірогідні відмінності відносно групи донорів; •вірогідні відмінності відносно показників в сироватці крові.

Таблиця 2

Показники імунзапальної та аутоімунної реакцій хворих на РА залежно від рівня VEGF (M±m)

Показник	Практично здорові (n=15)	Група		
		1-ша (n=9)	2-га (n=16)	3-тя (n=3)
VEGF, пг/мл	129,8±17,7	163,4±22,4	581,3±66,0*•	36,5±19,2*••
АЦЦП, од./мл	<5	211,3±92,2*	127,8±56,9*	162,6±118,5*
антиМСV, од./мл	<20	703,7±146,1*	149,6±81,5*•	512,7±183,3*
ІЛ-1β, пг/мл	24,3±0,5	212,2±22,4*	188,4±27,1*•	155,3±94,5
ІЛ-17, пг/мл	1,3±0,1	5,7±2,3	12,8±3,0*•	1,5±0,1
IgE, МО/мл	51,3±5,9	73,0±17,3	88,0±8,4*	219,1±89,7
ЦІК, од. опт. щіл.	33,3±1,2	88,9±15,0*	104,4±27,0*	46,3±15,0
ААТ до синовія	0	20,0±1,7*	20,7±1,6*	16,7±3,3*

*p<0,05: вірогідні відмінності відносно групи донорів; •вірогідні відмінності показників 1-ї та 2-ї груп; *•вірогідні відмінності показників 1-ї та 3-ї груп; ••вірогідні відмінності показників 2-ї та 3-ї груп.

Також у цих хворих встановлено помірне підвищення рівня IgE.

Інша картина спостерігалася у осіб загальної групи при оцінці локального імунітету. Фактори імунзапальної реакції місцево були значно вищими, ніж показники системного запального процесу. Зокрема це стосувалося вищого вмісту IgE, ІЛ-17, тоді як ІЛ-1β у синовіальній рідині був вірогідно нижчим від показника сироватки крові. Заслужують на увагу результати, отримані при визначенні VEGF у синовіальній рідині, який у 6,5 раза перевищував показник у сироватці крові. Високий рівень цього цитокіну в синовіальній рідині дав обґрунтування для більш детального вивчення та визначення його значення у розвитку РА. Місцева аутоімунізація характеризувалася помірно підвищеним рівнем АЦЦП, антиМСV та високим рівнем ААТ до колагену.

Для встановлення ролі та взаємозв'язку VEGF з різними проявами імунопатологічної реакції усіх хворих на РА розподілили на три групи залежно від вихідного рівня VEGF. До 1-ї групи включено 9 (32%) хворих із рівнем VEGF у межах нормальних референтних значень (80–300 пг/мл); до 2-ї — 16 (57%) хворих із високим рівнем VEGF (>300 пг/мл) і до 3-ї — 3 (11%) хворих РА з низькими значеннями VEGF (<80 пг/мл).

У 1-й групі хворих із нормальним рівнем VEGF (табл. 2) спостерігалися вірогідно високі рівні ААТ як до АЦЦП, так і модифікованого віментину, до тканин синовіальної оболонки, а також вмісту ЦІК. При цьому рівень прозапального ІЛ-1β значно перевищував показники групи практично здорових осіб, що свідчить про початкову стадію розвитку запальної ре-

акції та гіперсекреторну функцію моноцитів крові, які продукують цей ІЛ.

Демографічно цю групу хворих (32%) становили пацієнти жіночої статі, середній вік яких — 43,7±7,6 року. Дебютом захворювання цих пацієнтів було симетричне ураження дрібних суглобів кистей, меншою мірою — колінних та гомілковостопних суглобів. Із анамнезу встановлено, що у 40% хворих цієї групи перед початком захворювання були наявні періодичний біль у м'язах та ранкова скутість тривалістю >40 хв. На момент первинного огляду та встановлення остаточного діагнозу у 60% учасників цієї групи відзначали системні прояви РА з ураженням серця (міокардіофіброз), слинних залоз (ксерофтальмія), анемічним синдромом, ревматоїдним васкулітом. Ступінь активності захворювання цих пацієнтів оцінювався за системою DAS28 і становив 4,8±1,2. Більшість хворих мали серопозитивний варіант перебігу РА за результатами визначення ревматоїдного фактора й АЦЦП.

У роботі В.В. Соколової та співавторів (2007) показана відсутність вірогідних відмінностей у рівнях VEGF між пацієнтами з раннім та більш тривалим перебігом РА, що свідчить про запуск патологічних процесів, які опосередковують суглобову деструкцію вже на етапі ініціації імунзапального процесу.

Результати дослідження показали, що у 2-й групі хворих на РА превалює імунзапальна реакція — на фоні значно підвищеного рівня ІЛ-17 має місце високий рівень IgE та ІЛ-1β. Названі фактори є індукторами секреції VEGF (Kowantz M., Ferrava N., 2006; Сигидин Я.А., Луткіна Г.В., 2009), який у хворих 2-ї групи значно підвищений. Водночас прояви

аутоімунізації спостерігаються, але вони менш виражені, ніж у хворих 1-ї та 3-ї груп. Учасники 2-ї групи (57%) — чоловіки та жінки, середній вік яких становив $42,2 \pm 5,4$ року. У групу увійшли пацієнти як із серопозитивним (37,5%), так і з серонегативним (53,5%) варіантом перебігу РА. Хворі з серопозитивним варіантом РА цієї групи характеризуються високою активністю процесу за значенням індексу DAS28 $5,6 \pm 1,3$. Тяжкість стану пацієнтів зумовлена наявністю системних проявів. У всіх хворих наявний гематологічний синдром (анемія хронічного запалення легкого та середнього ступеня тяжкості), ураження легень (пневмофіброз), серця (кардіосклероз), ревматичний васкуліт. Синовіт в уражених суглобах виявляли методом УЗД опорно-рухового апарату.

До цієї групи входять пацієнтки, які, на наш погляд, заслуговують особливої уваги. У хворої 1955 р.н. спостерігався найвищий рівень VEGF серед пацієнтів усієї групи. Тяжкість стану зумовлена ураженням поліартритом із залученням великих (колінних, кульшових, гомілковостопних) та дрібних суглобів кистей та стоп. Яскраво виражений суглобовий синдром з набряком м'яких тканин, почервонінням та підвищенням температури ділянки тіла над ураженими суглобами. Активність патологічного процесу за значенням індексу DAS28 становила 5,7 (висока активність). Ранкова скутість була максимальною серед представників усієї групи (до 6 год). Ураження суглобів супроводжувалось ексудативно-проліферативним синовітом (за даними УЗД). Додатково встановлено системні прояви у вигляді аміотрофій міжкісткових м'язів кистей. Методом рентгенівської денситометрії у пацієнтки також виявлено системний остеопороз.

Інша хвора 1987 р. н. мала також високий рівень VEGF ($428,5$ пг/мл). Клінічно встановлений перехресний (overlap) синдром: РА серопозитивний, акт. I ст., поліартрит із множинними контрактурами великих суглобів, м'язово-сухожилковими запальними контрактурами пальців кистей. Системний червоний вовчак, хронічний перебіг акт. I ст. з ураженням шкіри, придатків шкіри, периферичних судин, легень. Тяжкість стану пацієнтки також зумовлена неефективністю синтетичних базисних антиревматичних препаратів.

Найменшою (11%) була 3-тя група відбору. Учасниками цієї групи були пацієнтки жіночої статі (середній вік — $43,2 \pm 7,9$ року), які мали як серопозитивний, так і серонегативний варіант РА. Клінічно хворі з серопозитивним варіантом РА мали високий ступінь активності за DAS28, що становив $5,4 \pm 1,4$. Спостерігалось переважно ураження дрібних суглобів обох кистей, з ранковою скутістю до 4 год. Пусковим фактором розвитку захворювання було переохолодження в анамнезі. Системних проявів не відзначено, із супутньої патології — ураження серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба II ст.) та ендокринної системи (цукровий діабет II типу). Серонегативний варіант РА мала особа чоловічої статі віком 21 рік. Основними скаргами на момент госпіталізації було ураження великих

суглобів обох нижніх та верхніх кінцівок та ранкова скутість до 40 хв. Проте рентгенологічні зміни характеризувалися наявністю анкілозу правого ліктьового суглоба та остеопоротичними змінами кісткової тканини. Ступінь активності за DAS28 становив $2,8 \pm 0,9$. Системні прояви були відсутні.

У 3-й групі хворих основні показники, що характеризують аутоімунну та імунозапальну реакцію, були підвищеними, але не мали вірогідних відмінностей порівняно з пацієнтами з нормальним та високим рівнем VEGF за рахунок малочисельності групи.

Пояснення отриманих результатів знайшло відображення у вивченні рівнів VEGF не лише в сироватці крові, але й в синовіальній рідині. (рис. 1). Як зазначалося раніше, у групі хворих на РА в синовіальній рідині рівень VEGF перевищував в 4 рази показник цього цитокіну у осіб із високим його рівнем в сироватці крові (у 2-й групі).

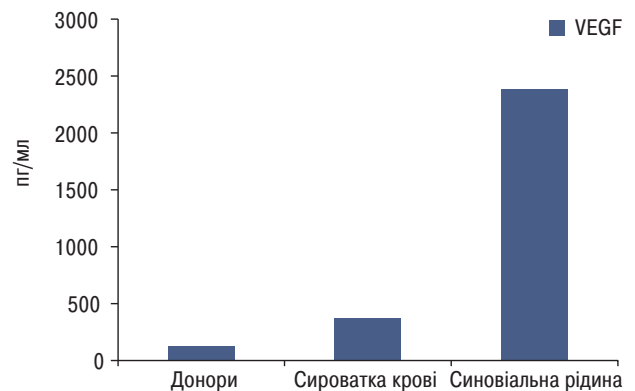


Рис. 1. Рівень VEGF у хворих РА у сироватці крові та синовіальній рідині

Нами оцінено особливості стану VEGF залежно від ступеня активності процесу за значенням інтегрального індексу DAS28. Встановлено, що при низькій активності процесу рівень VEGF становив $1307,2 \pm 321,5$ пг/мл; при помірній — $1025,0 \pm 442,8$ пг/мл, а у разі високої активності — $848,6 \pm 430,5$ пг/мл відповідно.

Крім того, виявлено прямий зв'язок між ступенем активності РА та рівнем VEGF у синовіальній рідині. Так, у хворих із I ступенем активності процесу рівень VEGF становив $2538,5 \pm 306,1$ пг/мл, а з II — $3585,0 \pm 516,6$ пг/мл. Тобто, якщо в сироватці крові встановлено зворотну залежність від ступеня активності запального процесу, то в синовіальній рідині — пряму.

При більш детальному аналізі хворих РА встановлено залежність рівня VEGF від наявності чи відсутності синовіту (рис. 2). Так, у хворих на РА із синовітом у сироватці крові рівень VEGF становив $1125,1 \pm 227,1$ пг/мл, тоді як його рівень у синовіальній рідині в 1,3 раза був нижчим ($887,1 \pm 196,6$ пг/мл). У групі хворих без синовіту кількість цього ростового фактора в сироватці крові становила $218,4 \pm 21,2$ пг/мл, тоді як у синовіальній рідині — в 11 разів більше і становила $2424,8 \pm 576,6$ пг/мл.

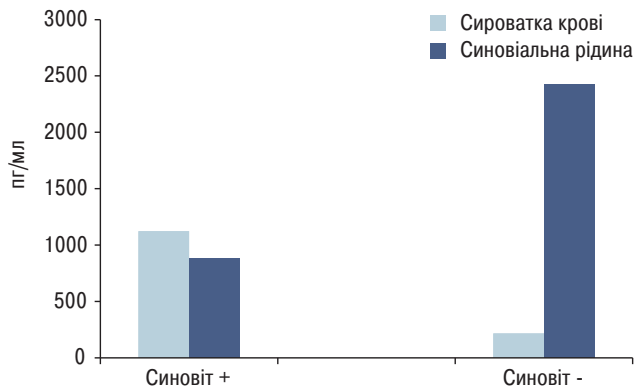


Рис. 2. Рівень VEGF у сироватці крові та синовіальній рідині у хворих на РА залежно від наявності чи відсутності синовіту

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що VEGF можна розглядати як маркер суглобової деструкції за рахунок того, що він сприяє ангіогенезу, а це веде до розростання панау.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із нормальним рівнем VEGF наявні прояви як аутоімунної, так і імунозапальної реакції, про що свідчать високі рівні АЦЦП, антиМCV, антитіл до синовіальної оболонки, а також вмісту ЦІК. Значно перевищений рівень прозапального ІЛ-1 β у цих хворих свідчить про початкову стадію розвитку запальної реакції та гіперсекреторну функцію моноцитів крові. При цьому ступінь активності захворювання по DAS28 становив $4,8 \pm 1,2$ та більшість хворих мали серопозитивний варіант перебігу РА за ревматоїдним фактором, АЦЦП та антиМCV.

2. У пацієнтів із високим рівнем VEGF превалює імунозапальна реакція — на фоні значно підвищеного рівня ІЛ-17 має місце високий рівень ІЛ-1 β та ІgE. Названі фактори є індукторами секреції VEGF, який у хворих цієї групи значно підвищений, що супроводжувалося вищою активністю процесу (II–III) за індексом DAS28 ($5,6 \pm 1,3$). Тяжкість стану була зумовлена наявністю системних проявів.

3. У пацієнтів з ексудативними процесами в суглобах (синовіт) має місце високий рівень VEGF у сироватці крові та його незначне підвищення в синовіальній рідині. Тоді як у хворих з ерозивними змінами в суглобах (без супутнього синовіту) відзначають його низький рівень у сироватці крові та високий — у синовіальній рідині.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Безгин А.В., Князева Л.А., Горяйнов И.И. (2011) Динамика показателей цитокинового статуса в синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом на фоне лечения. *Иммунология*, 1: 15–20.

Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. (2011а) Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Укр. кардіол. журн.*, 4: 87–95.

Гавриленко Т.И., Шманько О.В., Білявська Ю.В. (2011б) Асоціативні зв'язки рівня інтерлейкіну-17 у сироватці крові з клініко-лабораторними параметрами активності ревматоїдного артриту. *Укр. ревматол. журн.*, 2(44): 38–42.

Дьяченко П.А., Дьяченко А.Г. (2011) Клетки Th17 и их роль в возникновении аутоиммунных заболеваний (обзор литературы). *Імунологія та алергологія*, 2: 4–9.

Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю. и др. (2011) Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. *Фундамент. исслед.*, 11: 215–220.

Киселева Е.П., Крылов А.В., Старикова Э.А. и др. (2009) Фактор роста сосудистого эндотелия и иммунная система. *Успехи совр. биологии*, 129(4): 1–12.

Марченко Ж.С., Лукина Г.В. (2005) Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита. *Науч.-практ. ревматол.*, 1: 3–10.

Сигидин А.Я., Лукина Г.В. (2009) Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп. *Практическая медицина*, Москва, 302 с.

Соколова В.В., Лапин С.В., Москалев А.В. и др. (2007) Клинико-иммунологические взаимосвязи при раннем ревматоидном артрите. *Мед. иммунол.*, 9(6): 635–642.

Чернушенко Е.Ф. (1985) Методы выявления аутоиммунизации. В кн.: Е.Ф. Чернушенко (ред.) *Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней*. Киев, Здоров'я, с. 150–151.

Шостак Н.А., Тимофеев В.Т. (2009) Кардиоваскулярные нарушения и остеопороз у больных ревматоидным артритом. *Здоровье Украины*, 24: 26–28.

Anunziato F., Cosmi L., Liotta F. et al. (2009) Type 17 helper cells-origini, features and possible roles in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 5(6): 325–331.

Ballara S., Taylor P.C., Paleolog E.M. et al. (2001) Raised serum endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis. *Arth. Rheum.*, 44(9): 2055–2064.

Damjanovska L., Thabet M.M., Levarht E.W. (2010) Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69(4): 730–732.

Digeon M., Cazer M., Riza J. (1977) Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethyleneglycol. *Immunol. Methods*, 226: 497–509.

Ger J.M., Pruijn, Allan Wiik, Walther J. van Venrooij (2010) The use of circullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arth. Research & Therapy*, 12: 203–210.

Fearon U., Griosios K., Fraser A. et al. (2003) Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J. Rheumatol.*, 30: 260–268.

Koenders M.I., Lubberts E., van de Loo F.A. et al. (2006) Interleukin 17 acts independently of TNF- α under arthritic conditions. *J. Immunol.*, 176: 6262–6269.

Kowantz M., Ferrava N. (2006) Vascular endotheliae growth factor signaling pathways: therapeutic perspective. *Clin. Eancer Res.* 12(17): 5018–5022.

Lee F.E., Georas S.N., Beck L.A. (2010) IL-17: important for host defenses, autoimmunity, and allergy? *J. Invest. Dermatol.*, 130(11): 2540–2542.

Lieb W., Safa R., Benjamin E.J. et al. (2009) Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function. *Eur. Heart J.*, 30: 1121–1127.

Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. (2009) Interleukin 17 and Type 17 Helper T Cells. *N. Engl. J. Med.*, 361(9): 888–898.

Mould A.W., Tonks I.D., Cahill M.M. et al. (2004) Vegfb gene knockout mice display reduce pathology and synovial angiogenesis in both antigen- induce and collagen- induce models of arthritis. *Arthritis Rheum.*, 48: 2660–2669.

Orozco C., Olsen N.J. (2006) Identification of patients with early rheumatoid arthritis: challenges and future directions. *Clin. Dev. Immunol.*, 13(2–4): 295–297. **Sarah L. Gaffen.** (2009) Role of IL-17 in the Pathogenesis of Rheumatoid arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 11(5): 365–370.

Stefan Frantz, Karen A. Vincent, Olivier Feron et al. (2005) Innate Immunity and Angiogenesis. *Circ. Res.*, 96(1): 15–26.

Stockinger B., Veldoen M. (2007) Differentiation and function of Th 17 T cells. *Curr. Opin. Immunol.*, 19(3): 281–286.

Tracey D., Klareskov L., Sasso E. et al. (2008) Tumor necrosis factor antagonists mechanisms of actions: a comprehensive review. *Pharmacol. Therapeut.*, 117: 244–279.

РОЛЬ ВАСКУЛЯРНОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Т.И. Гавриленко, М.Г. Илляш,
Е.И. Митченко, Л.Г. Воронков,
Л.В. Якушко, Л.М. Панченко,
Н.А. Рыжкова**

Резюме. Обследовано 28 пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА) и 15 практически здоровых лиц. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень интерлейкина (ИЛ)-1 β и -17, васкулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF), антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП), антитела к модифицированному цитрулинированному виментину (антиМСВ), уровни иммуноглобулина (Ig)E в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и аутоантител (ААТ) к синовию. Тип иммунопатологической реакции у обследованных определялся в зависимости от исходного уровня VEGF. Установлено, что у больных с нормальным уровнем VEGF преобладала аутоиммунная реакция (высокий уровень АЦЦП, антиМСВ, ААТ к синовию, ЦИК), а у больных с высоким уровнем VEGF — иммуновоспалительная реакция (высокое содержание ИЛ-1 β и -17, IgE). Определены отличия в содержании VEGF в зависимости от синовита. У лиц с ранним РА с синовитом преобладало содержание VEGF в сыворотке крови; у больных без синовита — в синовиальной жидкости.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, васкулярный эндотелиальный фактор роста, цитокины, аутоантитела.

THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN DEVELOPMENT OF INFLAMMATION AND IMMUNOLOGICAL REACT IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

**T.I. Gavrilenko, M.G. Il'yash,
O.I. Mitchenko, L.G. Voronkov,
L.V. Yakushko, L.M. Panchenko,
N.A. Ryzhkova**

Summary. Examination of 28 patients with early rheumatoid arthritis (ERA) and 15 healthy individuals. Levels of interleukines (IL)-1 β , IL-17, vascular endothelial growth factor (VEGF), anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), antibodies to modified citrullized vimentin (anti-MCV), immunoglobulin (Ig)E in serum and synovial fluid were determined by enzyme immunoassay. The levels of circulate immune complexes (CIC), autoantibody (AAB) to antigen «synovia» were studied. The type of immunopathological reactions dependent on the levels of VEGF. It was found that in patients with normal VEGF level prevail autoimmune reactions (a high the serum levels anti-CCP, anti-MCV, AAB to antigen «synovia», CIC), and in patients with elevated VEGF — immunoinflammation reactions (increase contents of IL-1 β , IL-17, IgE). The differences in the contents of VEGF dependently from presence of synovitis was defined. In patients ERA with synovitis were found out higher contents of VEGF in serum; in patients without synovitis — in synovial fluid.

Key words: early rheumatoid arthritis, vascular endothelial growth factor, cytokines, antibodies.

Адреса для листування:

Гавриленко Тетяна Іллівна
03680 МСП, Київ-151,
вул. Народного ополчення, 5
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»,
відділ імунології

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Малые и средние исследовательские компании могут потеснить гигантов фарминдустрии

По материалам www.ec.europa

В Европейском агентстве по лекарственным средствам (European Medicines Agency — ЕМА) на сентябрь 2012 г. зарегистрировано >1000 исследовательских фармкомпаний категории малого или среднего бизнеса (SME), что на 48% больше, чем в 2011 г. Как считает ЕМА, именно малые и средние фармкомпании будут разрабатывать и внедрять в производство инновационные подходы. Стремительный рост SME-компаний ЕМА объясняют предпочтениями, которые малый и средний бизнес получает в рамках Европейской инициативы по развитию малого и среднего бизнеса (SME initiative). Так, исследовательские фармкомпании, зарегистрировавшись в ЕМА по особой процедуре как представители малого либо среднего бизнеса, поми-

мо стандартных предпочтений для SME (софинансирование проектов из европейских фондов для развития SME и льготные кредиты), получают бесплатные консультации от ЕМА в сфере регуляторной политики. Для них уменьшены платежи за научные рекомендации от ЕМА и проведение аудита, оплата за участие в проводимых ЕМА тренингах по функционированию системы «EudraVigilance».

76% фармацевтических SME-компаний занимаются разработкой лекарственных средств для людей, 4% — ветеринарных препаратов, 6% — медицинских и ветеринарных препаратов, 14% — консалтинговой деятельностью. С декабря 2005 г. фармацевтическими SME-компаниями создано \approx 2600 препаратов, \approx 50% из них — химические препараты, 25% — биологические, в том числе разработаны инновационные методы терапии.