

лактика заболеваний, ассоциированных с кишечной аритмией, стала возможной и реальной путем восстановления фазовой структуры околосуточного кишечного ритма.

Хрономедицинский подход к кишечной брадиаритмии, базирующийся на фундаментальном феномене циркадианности пищеварительных функций организма, позволяет отказаться от не совсем физиологичной рекомендации прошлого: «Обучать больного жить с не ежедневным стулом» [8]. Хронофизиологический подход к этой проблеме позволяет предложить физиологически обоснованную рекомендацию: «Помочь больному жить с ежедневным регулярным стулом».

## Литература

1. Баранская Е.К. Опыт применения современных слабительных препаратов при лечении функциональных запоров у взрослых // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2010; 5: 55–62.
2. Григорьева Г.А. Запоры: современное состояние проблемы // Врач. – 2010; 3: 52–54.
3. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Клиника и диагностика функциональных запоров // Лечащий врач. – 2001; 5–6: 26–29.
4. Игнатко И.В. Запоры у беременных: проблемы и пути решения // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2010; 9 (2): 16–21.
5. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиологические аспекты гастроэнтерологии // Хронобиология и хрономедицина: руководство. – М.: Медицина, 1989. – С. 400.
6. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 552 с.
7. Маев И.В., Самсонов А.А. Синдром хронического запора. – М., 2005. – 96 с.
8. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. – Л.: Медицина, 1991. – 224 с.
9. Шемеровский К.А. Запор – фактор риска колоректального рака // Клиническая медицина. – 2005; 12: 60–64.
10. Шемеровский К.А. Хронофизиологический фактор риска запора // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000; 10 (3): 84–87.
11. Шемеровский К., Барышникова Н., Успенский Ю. и др. Хеликобактериоз и синдром обстипации // Врач. – 2009; 2: 17–19.
12. Шульпекова Ю.О. Лечение запора // Врач. – 2010, 3: 14–19.
13. Яицкий Н.А., Седов В.М., Васильев С.В. Опухоли толстой кишки. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 376 с.
14. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and Rome III process // Gastroenterology. – 2006; 130 (5): 1377–1390.
15. Halberg F., Watanabe H. Chronobiology and Chronomedicine. Tokio, 1992.
16. Halberg F., Cornelissen G., Shemerovsky K. From Pavlov's time coding and conditioned reflexes to a Chronophysiology of human nutrition // Romanian J. Physiology. – 1995; 32 (1–4): 97–106.
17. Kotake K., Koyama Y., Nasy J. et al. Relation of Family history of cancer and environmental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study // Japanese J. Clin. Oncol. – 1995; 25: 195–202.
18. Sharma S., Longo W., Baniadam B. Colorectal manifestations of endocrine disease // Dis. Col. rect. – 1995; 38: 318–323.
19. Shemerovsky C. Chronobiologic Principle of Premature Ageing Prevention // Advances in Gerontology. – 2000; 5 (226): 79.
20. Tunaley A. Constipation – the secret national problem // Nutrition. – 1974; 28: 91–95.
21. Wiriyakosol S. et al. Randomized Controlled Trial of Bisacodyl Suppository Versus Placebo for Postoperative Ileus After Elective Colectomy for Colon Cancer // Asian J. Surgery. – 2007; 30 (3): 167–172.

### CONSTIPATION AS PROBLEM: CHRONOPHYSIOLOGICAL APPROACH

**K. Shemerovskii, MD, PhD**

Research Institute of Experimental Medicine, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg

A new chronophysiological approach is proposed for effectively normalizing the circadian rhythm of bowel evacuation function. Bowel rhythm monitoring is needed to diagnose the severity of constipation and to control the efficiency of drug use.

**Key words:** circadian bowel rhythm, constipation stages, chronophysiological approach.

## СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

**М. Пачкунова,**

**Т. Данилова,** доктор медицинских наук, профессор,

**Е. Феофанова**

Ярославская государственная медицинская академия

**E-mail:** pashkunov@mail.ru

*Изучение провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в развитии ревматоидного артрита (РА), способствует усовершенствованию методов терапии заболевания и оценке эффективности лечения. Рассматривается значение фактора некроза опухоли-α и интерферона-γ как ключевых цитокинов у больных РА.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, цитокины, фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ.

**Р**евматоидный артрит (РА) – хроническое системное соединительнотканное заболевание неизвестной этиологии с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу деструктивно-эрозивного полиартрита [7].

В основе патогенеза РА лежат иммунологические нарушения, затрагивающие лимфоцитарную систему, цитокиновую сеть и факторы неспецифической резистентности. Результатом взаимодействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов является выработка антител, которые при соединении с антигеном образуют иммунные комплексы, запускающие целый каскад воспалительных реакций. Это ведет к формированию симптомокомплекса болезни с развитием преходящей или стойкой деструкции тканей. Развитие аутоиммунного воспаления при РА с участием большого числа различных клеток, сопровождающееся их активацией, дифференцировкой и эффекторным функционированием, невозможно без вовлечения провоспалительных цитокинов.

За последние годы достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза РА, а также разработке современных средств диагностики и лечения данного заболевания [18, 22]. В связи с использованием биологической терапии при РА оценка профиля ключевых цитокинов до начала проведения терапии и на фоне лечения приобретает большое практическое значение [19].

Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, которые образуют универсальную сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей [3, 34]. Система цитокинов контролирует процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональную активность клеток. Синтезируясь локально, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления [3]. В рамках иммунной системы эти факторы осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом.

Под влиянием цитокинов и при участии контактных стимулов со стороны антигенпрезентирующих клеток происходит разделение Т-хелперов на 2 субпопуляции: 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типа, выполняющих различные хелперные функции. Интерферон- $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), интерлейкин (ИЛ) 12 способствуют дифференцировке CD4<sup>+</sup>-клеток в Th1, ИЛ4 – в Th2, различающихся между собой набором синтезируемых цитокинов и хемокинов [6]. Th1-лимфоциты продуцируют ИФН $\gamma$  и ИЛ2, 17, 18 направляя развитие иммунного ответа в сторону реакций клеточного типа, тогда как Th2-клетки синтезируют ИЛ4, 5, 10 и 13 и стимулируют преимущественно гуморальное звено иммунитета. При этом синтезируемые Th1-и Th2-цитокины обладают взаимоподавляющей активностью [39]. РА является системным аутоиммунным заболеванием, при котором преобладающая пусковая роль принадлежит Th1 [18]. Важным последствием поляризации иммунного ответа по Th1-типу является нарушение баланса синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9, 43].

Активированные Т-лимфоциты стимулируют синтез макрофагами провоспалительных медиаторов, главным образом фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), что играет фундаментальную роль в деструкции ткани и развитии воспаления при РА [27].

ФНО $\alpha$  первоначально описан как продукт моноцитов и макрофагов, индуцирующий лизис опухоли [23, 38]. Это плейотропный провоспалительный цитокин, который состоит из 2 вытянутых  $\beta$ -цепей с молекулярной массой 17 кДа; он выполняет регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе и воспалении. ФНО $\alpha$  существует в 2 видах: в трансмембранной форме и форме растворимого тримера [2]. Основным источником ФНО $\alpha$  являются стимулированные макрофаги и моноциты, однако этот цитокин могут продуцировать и другие клетки, в том числе Т-лимфоциты, нейтрофилы, клетки почечного эпителия и мезангия [36]. Действие ФНО $\alpha$  опосредуется через 2 рецептора с разной молекулярной массой (p55 и p75), находящихся на мембране нейтрофилов, эндотелиальных клеток и фибробластов [8]. Рецепторы ФНО $\alpha$  также были найдены в растворимой форме, при этом растворимые рецепторы ФНО $\alpha$  выступают в роли ингибитора этого цитокина, напрямую блокируя его действие или конкурируя за связывание с мембранными рецепторами. В то же время они могут выполнять роль резервуара ФНО $\alpha$  в организме, связываясь с цитокином и замедляя его диссоциацию из тримера в неактивный мономер. В сыворотке и синовиальной жидкости больных РА выявлено значительное повышение уровня растворимых рецепторов ФНО $\alpha$ , коррелирующего с содержанием ФНО $\alpha$  и активностью заболевания [8, 20].

ФНО $\alpha$  играет ключевую роль в иммунной системе [31]. Это важный медиатор местного воспаления, необходимый для локализации инфекции [38]. Высвобождение ФНО $\alpha$  приводит к выделению оксида азота, местной активации сосудистого эндотелия, адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, вазодилатации и повышению сосудистой проницаемости [34]. ФНО $\alpha$  усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (HLAII), стимулирует синтез хемокинов, фагоцитарную активность лейкоцитов, пролиферацию фибробластов и эндотелиальных клеток [16]. Этот цитокин играет важную роль в индукции и поддержании воспаления при РА, а также в развитии деструктивных

процессов в суставах при данном заболевании [15, 26, 28, 29, 31]. ФНО $\alpha$  при РА активно синтезируется макрофагами синовиальной оболочки, а также клетками палисадообразного слоя ревматоидной гранулемы [37].

Образуясь первым в каскаде воспалительного процесса, ФНО $\alpha$  инициирует синтез интерлейкинов-1 и 6 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [36, 41]. Показано, что ФНО $\alpha$  также может усиливать системные проявления РА путем стимуляции синтеза белков острой фазы и ингибции эритропоэза [29].

ФНО $\alpha$  наряду с другими провоспалительными цитокинами стимулирует ангиогенез, гиперваскуляризацию, способствуя формированию паннуса, за счет усиления синтеза проангиогенных молекул (VEGF,  $\alpha/\beta$  FGF, PDGF, TGF $\beta$ ). Данное свойство провоспалительных цитокинов, вероятно, является связующим звеном между синовитом, возникающим в дебюте РА, и последующим распространенным процессом деструкции костной и хрящевой ткани [28]. Кроме того, ФНО $\alpha$  подавляет синтез мезенхимальными клетками компонентов матрикса, активирует остеокласты, стимулирует матриксные металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин, желатиназа), образующиеся в зоне паннуса, что в конечном счете приводит к разрушению хряща и костной ткани [15]. ФНО $\alpha$  ингибирует апоптоз синовиальных клеток, что вносит вклад в пролиферативные процессы и деструкцию пораженных суставов и тканей при РА.

Убедительные доказательства роли ФНО $\alpha$  в патогенезе РА получены с помощью технологий создания трансгенных линий мышей путем трансфекции гена человеческого ФНО $\alpha$  мышам, моноциты которых в последующем экспрессировали повышенное количество этого цитокина. Контролем были генетически идентичные мыши, отличавшиеся только по одному гену – ФНО $\alpha$ . В дальнейшем у мышей, которым был трансфицирован данный ген, развивалась очень тяжелая форма полиартрита с пролиферацией синовии, напоминающей паннус у больных РА [32]. Назначение моноклональных антител к ФНО $\alpha$  предотвращало развитие артрита у трансгенных по ФНО $\alpha$  мышей. В других работах на животных использовалось интраартикулярное введение ФНО $\alpha$ , приводившее к синовиту; системное назначение ФНО $\alpha$  мышам с коллагениндуцированным артритом способствовало утяжелению симптоматики [42].

Уже на ранней стадии РА в сыворотке крови больных определяется достоверно более высокий уровень ФНО $\alpha$ , чем у здоровых [16, 24]. В синовиальной жидкости и в сыворотке крови больных РА отмечается достоверное увеличение концентрации ФНО $\alpha$  при наличии у пациентов системных проявлений заболевания, уровень ФНО $\alpha$  также коррелирует с клиническими признаками активности воспалительного процесса [13]. В то же время не выявлено достоверных различий содержания ФНО $\alpha$  у больных РА, серопозитивных или серонегативных по ревматоидному фактору, а также при раннем и позднем артрите [9, 13].

ИЛ1 и ФНО $\alpha$  индуцируют синтез ИЛ6, под влиянием которого гепатоциты вырабатывают С-реактивный белок (СРБ) [29]. Уровень ФНО $\alpha$  коррелирует с уровнем СОЭ и СРБ [9, 18]. Динамика уровня ФНО $\alpha$  у больных РА в процессе лечения может быть информативным показателем эффективности проводимой терапии [3].

В настоящее время в клиническую практику прочно вошел рекомбинантный препарат инфликсимаб, представляющий собой химерные моноклональные антитела

к ФНО $\alpha$ . Инфликсимаб блокирует растворимый и мембрано-связанный ФНО $\alpha$ , что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата через механизм антителозависимой цитотоксичности [11]. В последние годы появилось новое поколение препаратов – ингибиторов ФНО $\alpha$ : адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб. Кроме того, существуют лекарственные средства на основе растворимых рецепторов к ФНО $\alpha$  (этанерсепт, онерсепт) [2]. Накоплен положительный опыт применения данных препаратов у больных РА, что привело к принципиальному улучшению результатов терапии с уменьшением воспалительной активности заболевания и уменьшению летальности [2, 10, 33, 35]. Ингибиторы ФНО $\alpha$  способны не только подавлять развитие воспаления у больных РА, но и модифицировать иммунный ответ, направленный на аутоантигены [11].

Если ФНО $\alpha$ , помимо участия в воспалительном процессе, обеспечивает противoinфекционный и противоопухолевый иммунитет, участвует в защитно-приспособительных реакциях организма, то ИФН $\gamma$  вырабатывается в организме только при патологическом процессе (в том числе при иммунном воспалении) [25].

ИФН $\gamma$  является гомодимерным гликированным белком с молекулярной массой 21 кДа. Основным источником ИФН $\gamma$  считаются активированные Т-хелперы, относящиеся к субпопуляции Th1, и естественные киллеры [3, 25]. Специфические рецепторы для этого цитокина экспрессируются практически на всех клетках, поэтому масштабы влияния ИФН $\gamma$  могут быть очень значительны. Высокий уровень продукции ИФН $\gamma$  ассоциируется с эффективным иммунным ответом против внутриклеточных патогенов, а также с иммуноопосредованной и аутоиммунной патологией на основе реакции гиперчувствительности замедленного типа [25].

ИФН $\gamma$  является важным медиатором как доиммунной защиты, так и развивающегося специфического иммунного ответа. Роль этого цитокина в доиммунной защите заключается в подавлении репликации вирусов, активации фагоцитов и цитотоксической активности натуральных киллерных клеток [5]. ИФН $\gamma$  – главный медиатор клеточного иммунитета, он стимулирует поляризацию клеток в направлении Th1, усиливает экспрессию на поверхности макрофагов молекул HLA-II [4]. Кроме того, ИФН $\gamma$  способствует дифференциации Т- и В-лимфоцитов, является основным активатором макрофагов, стимулирует синтез антител В-лимфоцитами, увеличивает синтез основных провоспалительных цитокинов – ФНО $\alpha$ , ИЛ1 и 6. Этот цитокин рекрутирует CD4 $^{+}$ -Т-лимфоциты и другие клетки-эффекторы в очаг воспаления [5].

ИФН $\gamma$  (как ФНО $\alpha$  и ИЛ1) вызывает на синовиальных фибробластах экспрессию молекул адгезии, что способствует прогрессированию заболевания [9]. Кроме того, ИФН $\gamma$  даже в малых дозах способен угнетать синтез протеогликанов и пролиферацию хондроцитов, что может вносить определенный вклад в деструкцию хряща при РА [40].

ИФН $\gamma$  регулирует адаптивный иммунный ответ, влияя на ИФН $\gamma$ -антигенпрезентирующие фагоциты и антигенраспознающие лимфоциты, участвует в деструкции и элиминации антигенов при аутоиммунном процессе [14]. В связи с этим ИФН $\gamma$  способен усиливать аутоиммунные реакции. В цитокиновом взаимодействии при развитии процессов

иммунного воспаления ИФН $\gamma$  может занимать более высокую позицию, чем ФНО $\alpha$ , ИЛ1.

Использование современных иммуноферментных методик показало, что концентрация ИФН $\gamma$  достоверно повышена в сыворотке крови и в синовиальной жидкости больных РА [30]. По данным других авторов, у больных РА снижена способность лейкоцитов и лимфоцитов к продукции ИФН $\gamma$  [4, 17]. У пациентов с РА в сочетании с хронической герпесвирусной инфекцией секреция ИЛ2 и ИФН $\gamma$  ниже, чем при изолированных формах заболеваний [1].

Существует различие в выработке цитокинов в раннюю и позднюю фазы заболевания. Так, уровень ИФН $\gamma$  достоверно выше при длительности РА более 1 года и возрастает с увеличением активности заболевания [21].

Участие ИФН $\gamma$  в патогенезе аутоиммунных синдромов показано при назначении антител к ИФН $\gamma$  в двойном слепом сравнительном исследовании у больных РА, при этом положительный лечебный эффект наблюдался у 82% пациентов [10]. Исследователями был получен выраженный положительный результат терапии при использовании и антител к ИФН $\gamma$ , и антител к ФНО $\alpha$ . При этом клиническое улучшение, достигнутое у пациентов, получавших анти-ИФН $\gamma$ , было сопоставимо с результатами применения анти-ФНО $\alpha$  и в некоторых аспектах превосходило их [10, 14]. Так, такое прямое объективное доказательство противовоспалительного действия терапевтического препарата, как уменьшение толщины воспаленной синовиальной мембраны по данным УЗ-анализа, обнаружено лишь у пациентов, получавших анти-ИФН $\gamma$  [14].

Таким образом, провоспалительные цитокины имеют основополагающее значение в развитии и прогрессировании РА. ФНО $\alpha$  – центральный медиатор воспалительной реакции; неконтролируемая гиперпродукция этого цитокина с активацией фибробластов, индукцией деструктивных энзимов, тканевыми повреждениями лежит в основе воспалительного процесса при РА. ИФН $\gamma$  – главный медиатор клеточного иммунитета, важный фактор как доиммунной защиты, так и специфического иммунного ответа. При РА увеличено содержание ФНО $\alpha$ . Уровень этого цитокина нарастает при более тяжелых формах заболевания. Представления о содержании ИФН $\gamma$  противоречивы. С учетом значимости в развитии аутоиммунных заболеваний необходимо более тщательное изучение его содержания на разных стадиях РА. Дальнейшие исследования провоспалительных медиаторов цитокиновой сети позволят лучше понять патогенетические механизмы РА, разработать и усовершенствовать методы биологической терапии этого заболевания.

*Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)*

#### THE STATE OF SOME PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

*M. Pachkunova; Professor T. Danilova, MD; E. Feofanova  
Yaroslavl State Medical Academy*

*The study of proinflammatory cytokines that play an important role in the development of rheumatoid arthritis (RA) contributes to the improvement of methods for disease therapy and its efficiency evaluation. The implication of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  as key cytokines is considered in patients with RA.*

*Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ .*