

Вклад апоптоза в патогенез ревматоидного артрита.**Возможные пути управления процессом**

А.Н. ГОЛЬЦЕВ, Л.В. ОСТАНКОВА, И.В. РАССОХА

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков***Contribution of Apoptosis to Rheumatoid Arthritis Pathogenesis.****Probable Ways for the Process Control**

GOLTSEV A.N, OSTANKOVA L.V., RASSOKHA I.V.

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of the Ukraine, Kharkov

Рассматривается проблема поиска путей адекватного лечения ревматоидного артрита (РА). Очевидно, что реализация путей оптимизации лечения данной патологии невозможна без расшифровки фундаментальных механизмов инициации и поддержания РА. Предлагается возможность применения продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса (ПЭФПК) как модуляторов состояния иммунореактивности при РА и, в частности, управления процессами апоптоза.

Розглядається проблема пошуку шляхів адекватного лікування ревматоїдного артриту. Очевидно, що реалізація шляхів оптимізації лікування даної патології неможлива без розшифрування фундаментальних механізмів ініціації і підтримки РА. Пропонується можливість застосування продуктів ембріофетоплацентарного комплексу як модуляторів стану імунореактивності при РА і, зокрема, управління процесами апоптозу.

The problem of search for the adequate treatment ways of rheumatoid arthritis (RA) is considered. Obviously, realisation of the optimisation ways for this pathology treatment is impossible without the decoding of fundamental mechanisms for the RA initiation and maintenance. The possibility to use the products of embryo fetoplacental complex (PEFPC) as the modulators of immune reactivity state during RA, and particularly, to control the apoptosis processes is proposed.

Ревматоидный артрит – мультифакторное аутоиммунное заболевание (АИЗ), характеризующееся гиперплазией синовиальной ткани, ангиогенезом, клеточной инфильтрацией, костной и хрящевой деструкцией. Деформация суставов, потеря трудоспособности и ранняя инвалидизация существенно снижают качество жизни населения, поэтому РА относится к числу тяжелых и социально значимых форм хронической патологии человека. Более чем полвека назад было высказано предположение и сформулирована гипотеза об участии иммунной системы (ИС) в развитии этой патологии [15]. В последние годы в связи с бурным развитием клинической иммунологии наблюдается прогресс в расшифровке этиопатогенеза РА. Спектр механизмов возникновения и развития иммунных расстройств при данной патологии очень велик, но объяснить все варианты развития аутоиммунных реакций одним каким-либо механизмом невозможно. Считается, что ведущими нарушениями функций ИС при РА являются ослабление супрессорных механизмов и развивающаяся на этом фоне гиперактивация В-лимфоцитов, многообразные проявления которой определяются избыточной антигенной стимуляцией [1, 22]. Об аутоиммунной природе РА свидетельствуют: повышение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, среди которых манифестно увеличивается концентрация ревматоидного фактора, иммунных комплексов, лимфоцитов, сенсibilизированных к компонентам соединительной ткани, сходство

Rheumatoid arthritis is a multi-factor autoimmune disease (AID), characterised by synovial tissue hyperplasia, angiogenesis, cellular infiltration, bone and cartilage destruction. Deformation of joint, disablement and premature invalidisation significantly diminish the life quality of population, therefore RA has been related to the number of severe and socially significant forms of human chronic pathologies. More than 50 years ago there was a supposition and hypothesis formulated about the immune system (IS) participation in this pathology development [15]. Recently owing to a rapid development of clinical immunology, the progress in decoding the RA etiopathogenesis has been noted. Spectrum of the mechanisms for appearance and development of immune disorders during this pathology is quite widened, however it is impossible to explain all the variants of autoimmune reaction development by a single mechanism. Weakening of suppressory mechanisms and developing at this background the hyper-activation of B-lymphocytes, multiple manifestations of which are determined by a surplus antigen stimulation, have been considered as the main impairments of the IS function [1, 22]. The following characteristics testify to the RA autoimmune origin: an increase of serum immunoglobulin concentration, among which the concentration of rheumatoid factor, immune complexes, lymphocytes, sensibilised to the components of connective tissue; similarity of focal pathohistological changes to the manifestation of immune inflammation, have manifestly increased [2, 6].

очаговых патогистологических изменений с проявлениями иммунного воспаления [2, 6]. Большое значение в инициации и поддержании АИЗ имеет изменение цитокинового профиля, формируемого различными субстратами ИС и характеризуемого разбалансировкой соотношения про- и противовоспалительных медиаторов [20]. Действительно в патогенезе РА, кроме гиперактивации В-лимфоцитов, немаловажную роль играют дисфункция субпопуляций регуляторных Т-клеток, моноцитов/макрофагов, а также нарушение синтеза и рецепции многих медиаторов, контролирующих пролиферацию, дифференцировку, функциональную активность В- и Т-клеток [1,22].

Кроме того, при РА увеличивается содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности активационные антигены: белки второго класса главного комплекса гистосовместимости (Ia⁺-клетки), рецепторы для ИЛ-2 (CD-25), рецепторы для трансферрина (TFR⁺-клетки) [4]. Такого рода изменения наблюдаются на фоне заметного снижения уровня CD8- и повышения CD4-лимфоцитов и, как следствие, – существенного увеличения иммунорегуляторного индекса [2]. Оценка иммунного статуса с использованием тест-систем, идентифицирующих субпопуляции Th1- и Th2-клетки, показывает, что для РА характерен их дисбаланс, причем равновесие сдвигается в сторону Th1-клеток [2, 22]. Как известно, клетки данной субпопуляции продуцируют провоспалительные цитокины в виде ИЛ-2, ФНО- α , ИФ- γ и др., поддерживающие манифестацию не только острого, но и хронического воспаления [13]. Свои эффекты Th2-клетки реализуют преимущественно через ИЛ-4. Согласно данным [2], этот цитокин проявляет противовоспалительный эффект и обладает антиапоптозным действием [21].

Секреция цитокинов Th1-клетками обуславливает активацию макрофагов, естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов. Непосредственный клеточный контакт со стимулированными Т-лимфоцитами индуцирует в моноцитах синтез ФНО- α и ИЛ-1 β . Эти провоспалительные медиаторы активируют фибробласты, гладкие миоциты и эндотелиальные клетки в очаге воспаления. Активированные клетки начинают вырабатывать цитокины и факторы роста, служащие мощными хемоаттрактантами и играющие значительную роль в усилении и продлении воспалительной реакции. Кроме того, ФНО- α и ИЛ-1 β индуцируют в синовиоцитах фибробластного типа синтез фактора 1 α , полученного из стромальных клеток (SDF-1 α) [13] и защищающего Т- и В-клетки от апоптоза. Тем самым повышается вероятность вовлечения клеток в иммунновоспалительный процесс. Необходимо отметить, что ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют также синтезу ИЛ-15, потенцирующего продукцию

The change of a cytokine profile, formed by various IS substrates and characterised by disbalance of the ratio of pro- and antiinflammatory mediators has a significant role in the initiation of autoimmune diseases (AID). Indeed, in the RA pathogenesis, besides the B-lymphocytes' hyperactivation, the dysfunction of T-regulatory cells' subpopulations, monocytes/macrophages, and the synthesis impairment, as well as one of the reception of many mediators, controlling the proliferation, differentiation, functional activity of B- and T-cells [1, 22].

The following characteristics testify to the RA autoimmune origin: an increase of the concentration of serum immunoglobulins, among which the concentration of rheumatoid factor, immune complexes, lymphocytes, sensibilised to the components of connective tissue has manifestly increased, as well as the similarity of focal pathohistological changes with the manifestation of immune inflammation [2, 6].

The change of a cytokine profile, formed by various IS substrates and characterised by disbalance in the ratio of pro- and antiinflammatory mediators [20] has a great importance when initiating and maintaining autoimmune diseases (AID). Indeed, in the RA pathogenesis excepting B-lymphocytes hyperactivation, a significant role is played by the dysfunction of subpopulations of regulatory T-cells, monocytes-macrophages, as well as the impairment of the synthesis and reception of many mediators, controlling proliferation, differentiation, functional activity of B- and T-cells [1, 22]. In addition, during RA the content of T-lymphocytes, expressing on their surface activation antigens has increased: the 2nd class proteins of the main histocompatibility complex (Ia⁺-cells), receptors for IL-2 (CD-25), receptors for transferrin (TFR⁺-cells) [4]. Such changes are observed at the background of certain reduction of CD8-lymphocytes level and rise of CD4-lymphocytes level, and as a result, of a significant rise of an immune regulated index [2]. Immune status estimation using test-systems, which identify Th1 and Th2 cell subpopulations, demonstrates that their disbalance is characteristic for RA, in this case the balance is shifted to Th1 cells [2, 22]. As it has been known, the cells of this population produce antiinflammatory IL-2-, TNF- α -, IF- γ -like cytokines and others, maintaining manifestation of not only acute, but chronic inflammation as well [13]. Th 2 cells realise their effects predominantly through IL-4. According to the data [2], this cytokine possesses antiinflammatory and antiapoptotic effects [21].

Cytokine secretion by Th1-cells has stipulated the activation of macrophages, natural killers and cytotoxic T-lymphocytes. Direct cellular contact with stimulated T-lymphocytes initiates in monocytes the synthesis of TNF- α and IL-1 β . These proinflammatory mediators have activated fibroblasts, smooth myocytes and endothelial cells

ИЛ-17, под действием которого в моноцитах/макрофагах увеличивается продукция тех же ФНО- α и ИЛ-1 β . Развивается как бы порочный круг реактивации ФНО- α и ИЛ-1 β , наиболее важных цитокинов в патогенезе РА. Очевидно также, что в данном случае нарушается баланс между про- и антиапоптотическими молекулами.

Проблема генетических и метаболических нарушений процессов инициации и реализации апоптоза лишь недавно привлекла к себе внимание как одна из возможных причин развития РА. В управлении процессом апоптоза участвуют многочисленные эндо- и экзогенные факторы, степень его проявления определяет характер многих важных процессов, протекающих в организме, при формировании тканей и их архитектуры [11]. В многоклеточном организме апоптоз выступает как неотъемлемый компонент поддержания клеточного гомеостаза [7]. Поэтому нетрудно предположить последствия, наступающие при нарушении такого тонкого и универсального процесса, как апоптоз. Считается, что аутоиммунная патология является следствием проявлений этих нарушений. На наш взгляд, в иерархии механизмов, лежащих в основе патогенеза РА, апоптоз занимает одно из ведущих мест. При РА апоптоз имеет особенности проявления, что связано с сохранением аутореактивных клонов лимфоцитов, тропных к синовиальной оболочке суставов и способных "ускользнуть" от апоптоза. Клетки, инфильтрирующиеся в очаг воспаления, дефектны к активационно-индуцируемой клеточной гибели (резистентны к различным триггерным стимулам апоптоза) по причине аутоиммунитета, что позволяет оставаться в живых аутореактивным Т- и В-клеткам [20]. Возможно, в данном случае на уровне ранних предшественников иммунокомпетентных клеток (ИКК) развивается ситуация, подобная той, которая имеет место при мутации гена, ответственного за продукцию белка p53, активно участвующего в реализации апоптоза [9].

Пусковые сигналы и начальные механизмы развития апоптоза могут быть разнообразными и лишь на определенном этапе они вливаются в единый сигнальный путь, реализующийся в виде эффекторного механизма. Акцепция летального сигнала осуществляется через ядерные и мембранные рецепторы. В настоящее время интенсивно исследуются Fas-рецепторы (Apo-1, CD-95) и рецепторы TNF (фактор некроза опухоли). Эти структуры относятся к суперсемейству рецепторов, имеющих гомологию во внеклеточных доменах, представленную в виде участков с высоким содержанием цистеина. Семейство включает также рецептор фактора роста, маркер активации Т-лимфоцитов CD-27, В-клеточный антиген CD-40 и некоторые гомологи млекопитающих и вирусов. Fas-рецептор называют профессиональным акцептором апоптотического

in an inflammatory focus. Activated cells are starting the production of cytokines and growth factors, which are strong chemoattractants and play significant role in the intensification and the prolongation of inflammatory reaction. In addition, TNF- α and IL-1 β have initiated in a fibroblast-type synoviocytes the synthesis of I α -factor, derived from stromal cells (SDF-1 α) [13], which protects T- and B-cells against apoptosis. In such a way the probability of cell involvement into immune inflammatory process has increased. It should be noted that TNF- α and IL-1 β also promote to the IL-15 synthesis, which potentiated the IL-17 production, under the effect of which the production of TNF- α and IL-1 β has increased in monocytes/macrophages. It looks like, that a vicious circle of the reactivation of TNF- α and IL-1 β has developed, which are the most important cytokines in the RA pathogenesis. It is also obvious, that in this case the balance of pro- and antiapoptotic molecules has been destroyed.

The problem of genetic and metabolic impairments of the processes of apoptosis initiation and realisation has attracted the attention as one of probable causes of the RA development. Numerous endo- and exogenous factors participate when controlling the apoptosis process, the degree of its manifestation determines the character of many important processes, occurred in an organism when forming their tissues and architecture [11]. In multicellular organism apoptosis has played the role of an integral component for the maintenance of cell homeostasis [7]. Therefore it is easy to suppose the consequences, occurred during the disturbance of such a delicate and universal process as apoptosis. Autoimmune pathology is considered as the consequence of the manifestation of such impairments. From our point of view, apoptosis possesses one of the leading places in the hierarchy of the mechanisms, being at the base of RA pathogenesis. Apoptosis during RA has certain peculiarities of manifestation, that is connected with the maintenance of autoreactive lymphocyte clones, tropic to synovial membrane of joints and capable of "escaping" from apoptosis. The cells, infiltrating into the inflammation focus, are defective to the activation-induced cell death (resistant to various trigger stimuli of apoptosis) owing to the immunity, that allows autoreactive T- and B-cells to remain alive [20]. Probably, in the given case at the level of early precursors of immunocompetent cells (ICC), there has developed the situation similar to that, occurred during the mutation of gene, responsible for the production of p53 protein, which actively participates in the apoptosis realisation [9].

Triggering signals and initial mechanisms for the apoptosis development can be various and only at a certain stage they join a common signal way, realised in an effector mechanism. Acceptation of lethal signal

сигнала, так как для него неизвестны другие функции, чем индукция апоптоза. Мутации в Fas-рецепторе или его лиганде приводят к аутоиммунной патологии, так как Fas-индуцируемый апоптоз участвует в клональной селекции Т- и В-клеток на уровне центральных органов ИС [12]. Формирующиеся рецепторные комплексы лиганд через адаптерные молекулы (FADD, TRADD, RAIDD) запускают каскад реакций, завершающийся реализацией программируемой клеточной гибели [7, 11]. Однако в общем сигнальном пути, приводящем к развитию апоптоза, выделяют реперные точки, в которых возможен выбор между гибелью и выживанием клетки. Одной из таких точек является соотношение белков семейства Bcl-2/Bax.

Как известно, белок Bcl-2 обладает мощной антиапоптозной активностью. Со степенью экспрессии гена bcl-2 коррелирует устойчивость клеток к апоптозу [14]. Принимая во внимание его предпочтительную связь с митохондриальными мембранами, защита от апоптоза геном bcl-2 связана с функциями митохондрий, а именно с модуляцией их мембранного потенциала ($\Delta\Psi$). Как известно, снижение $\Delta\Psi$ является одним из наиболее ранних проявлений апоптоза и обусловлено увеличением проницаемости внутренней мембраны митохондрий [7]. Кроме того, согласно данным [14], bcl-2 участвует в контроле перераспределения внутриклеточного Ca^{2+} и функционирует в антиоксидантных путях.

Белок Bax способен усиливать апоптоз. Это происходит за счет активации сериновых протеаз Ich-1, обуславливающих переход к универсальному этапу индукции апоптоза [12]. Известен целый ряд белков этого семейства, обладающих либо анти- (Bcl-2, Bcl-X1, Bcl-w), либо про- (Bak, Bcl-Xs, Bad) апоптозной активностью [8, 18]. От баланса компонентов данного семейства зависит, будет ли клетка жить или она подвергнется элиминации за счет апоптоза. Это соотношение представляет своего рода константу, которая, безусловно, может флюктуировать и в физиологическом состоянии организма, тем более при разных патологиях. При том же РА остается спорным вопрос, какова степень экспрессии Bcl-2. Одни авторы на экспериментальных моделях показали низкую экспрессию Bcl-2 [19], другие высокую [17], поэтому в будущем следует проводить научные исследования не только по изучению механизма развития апоптоза в целом, но и экспрессии Bcl-2.

Определенная роль в регуляции апоптоза принадлежит фосфопротеину p53. Этот белок поддерживает генетическую стабильность организма. К его многочисленным функциям относятся контроль транскрипции, репарации и репликации ДНК, прохождение клеточного цикла. Участие p53 в индукции апоптоза связано с активацией белков семейства pRb, которые причастны к задержке

is accomplished through nuclear and membrane receptors. Nowadays Fas-receptors (Apo-1, CD-95) and TNF receptors (tumour necrosis factor) have been intensively investigated. These structures are related to a super family of the receptors having homology in extracellular domains, represented by the sites with a high content of cysteine. The family also comprises the receptor of growth factor, marker for CD-27 T-lymphocytes activation, B-cells' CD-40 antigen and some homologues of mammals and viruses. Fas-receptor is called as a professional acceptor of apoptotic signal, because other functions are unknown, except the apoptosis induction. Mutations in Fas-receptor or its ligand have resulted in an autoimmune pathology, Fas-induced apoptosis participated in clonal selection of T- and B-cells at the level of central organs of IS [12]. Forming receptor-ligand complexes through the adapter molecules (FADD, TRADD, and RAIDD) trigger a cascade of reactions, finished with the realisation of programmable cell death [7, 11]. However, in a total signal way, resulting in the apoptosis development, there are fixed points, where there is the choice between a cell death and viability. The ratio of proteins of Bcl-2/Bax family is one of such points.

As it is known, Bcl-2 protein possesses a strong antiapoptosis activity. Cell resistance to apoptosis correlates with the degree of bcl-2 gene expression [14]. Taking into consideration its predominant bond with the mitochondrion membranes, protection against apoptosis by bcl-2 gene is related to the mitochondrion functions, namely with the regulation of their membrane potential ($\Delta\Psi$). It is known, that the $\Delta\Psi$ reduction is one of the earliest manifestations of apoptosis, which is stipulated by the permeability increase of the mitochondrion internal membrane [7]. In addition, according to the data [14], bcl-2 participates in the control of redistribution of intracellular Ca^{2+} and functions in antioxidative ways.

Bax protein is capable of the apoptosis intensification. This occurs due to the activation of serine proteases [12]. The series of proteins of this family, possessing either anti- (Bcl, Bcl-X1, Bcl-w), or proapoptotic activity (Bak, Bcl-Xs, Bad), has been known [8, 18]. It will depend on the balance of this family components, whether this cell is alive or subjected to elimination due to apoptosis. This ratio is such a constant, which without any doubt, can also fluctuate at a physiological state of an organism, and, more over, at various pathologies. During RA a questionable point has remained, what is the Bcl-2 expression degree. Some authors showed low Bcl-2 expression in experimental models [19], others demonstrated a high one [17], therefore in future one should carry-out researches related not only to studying the mechanism of apoptosis development in the whole, but also Bcl-2 expression.

клеток на границе G1 и S фаз клеточного цикла [9]. Кроме того, p53 является позитивным регулятором экспрессии гена bax и негативным регулятором экспрессии гена bcl-2. Таким образом, p53 смещает баланс Bcl-2/Bax в сторону проапоптотических белков. В норме p53 активирует программу апоптоза, а мутации в его гене сопряжены с появлением множества патологий, в том числе РА.

Существует много предпосылок к подавлению апоптоза и, как следствие, хронизации воспалительного процесса. Однако согласно данным [20], Т-лимфоциты, присутствующие в пораженной полости сустава при РА, имеют все признаки, "обрекающие" их на развитие апоптоза (в частности, высокую экспрессию Fas-рецептора и низкую Bcl-2). Тем не менее в процесс апоптоза они не вовлекаются. Предполагается, что в данном случае срабатывает пока еще неизвестный механизм, препятствующий развитию апоптоза Т-лимфоцитов (нейтрофилы в суставных полостях тех же больных подвергаются массовому апоптозу [15]).

В связи с этим возникает вопрос, насколько изменяется при РА сбалансированное соотношение пролиферации и апоптоза в клеточно-тканевых субстратах ИС, инициирующих и поддерживающих развитие АИЗ. Другими словами, интенсифицируется ли апоптоз в данном случае вообще, в какой степени и какие информативные тесты могут быть использованы для его идентификации? Немаловажным является вопрос, как меняются характер развития про- и антиапоптотических процессов и в целом структурно-функциональная организация лимфогемopoэтического комплекса при РА. Изменение цитокинового профиля при РА предполагает высокую вероятность модификации мембранных маркеров, ответственных за каскадно реализующиеся процессы про- и противовоспалительных реакций. Вместе с тем имеющиеся данные свидетельствуют о том, что домены мембранных рецепторных структур (включая молекулы главного комплекса гистосовместимости, костимулирующие рецепторы, активирующие ИКК и др.) тесно связаны через внутриклеточные домены с системой сигнального апоптоза [7]. Такого рода фундаментальные исследования являются предпосылкой для разработки методов направленной регуляции процессом апоптоза в условиях развития АИЗ и, в частности, оптимизации методов терапии РА. Широко используемая до настоящего времени глюкокортикоидная терапия не является оптимальной для лечения данной патологии, вызывая повреждения прежде всего тех структур и тканей, которые определяют гомеостатическое постоянство организма [2, 3]. Остаются актуальными вопросы, касающиеся возможности коррекции тех параметров апоптоза (или антиапоптотических процессов), которые находятся вне "физио-

Certain role in the apoptosis regulation belongs to p53 phosphoprotein. This protein maintains genetic stability of an organism. Its numerous functions comprise the control of transcription, reparation and DNA replication, a cellular cycle passing. Participation of p53 in the apoptosis induction is related to the activation of pRb family proteins, which are playing the role in cell delay at the boundary of G1 and S cellular cycle phases [9]. In addition, p53 is positive regulator of Bax gene expression and negative one of bcl-2 gene expression. Thus, p53 has shifted the Bcl-2/Bax balance to proapoptotic proteins. In the norm p53 activates an apoptosis program, and its mutations in the gene entail the manifestations of many pathologies, and RA as well.

There are many preconditions to the apoptosis suppression and, as a result, to the chronisation of inflammatory process. However, according to the data [20], T-lymphocytes, which are present in a damaged joint cavity during RA, have all the characteristics, "dooming" them to the apoptosis development (in particular, high expression of Fas-receptor and low Bcl-2 one). Nevertheless they are not involved into the apoptosis process. It has been supposed that in the given case the unknown mechanism is triggered, preventing the apoptosis development of T-lymphocytes (neutrophils in joint cavities in these patients are subjected to massive apoptosis [5]).

In this connection there has risen the question about the degree of the change during RA of the balanced ratio of proliferation and apoptosis in the cellular-tissue IS substrates, initiating and maintaining the AID development. By another words, whether apoptosis is initiated in this case, and in which degree, and what kind of informative tests can be used for its identification? Quite an important question is, how the character of development of pro- and antiapoptotic processes has changed during RA, as well as structural and functional organisation of lymphohemopoietic complex in the whole. Cytokine profile change during RA supposes a high probability of the membrane markers modification, responsible for a cascade-like realisation of the processes of pro- and antiinflammatory reactions. At the same time there are the data testifying to the fact that the domains of membrane-receptor structures (including the molecules of the main histocompatibility complex, which co-stimulate the receptors, activating ICC etc.), closely connected via intracellular domains with the system of the apoptosis signalling [7]. Such fundamental investigations are the preconditions for elaborating the methods of direct regulation of the apoptosis process under the conditions of AID development and, in particular, optimisation of the methods for RA therapy. Glucocorticoid therapy, widely used till now, has not been the optimum for this pathology treatment,

логического коридора”, т.е. необходимы механизмы, с помощью которых можно управлять этим процессом, корректировать не только это состояние, но и восстанавливать баланс про- и антиапоптотических молекул. Не вызывает сомнений, что триггерным фактором “дисгармонии” апоптоза может быть несбалансированное состояние про- и противовоспалительных цитокинов. Исходя из этого, одним из возможных механизмов управления процессом апоптоза может быть модуляция цитокинового профиля, что подтверждает разработанная в последнее время ведущими мировыми медицинскими центрами программа по применению ингибиторов ФНО- α в виде анти-ФНО моноклональных антител [10]. Однако дороговизна этих препаратов и учащающиеся случаи отрицательных результатов лечения РА при их применении заставляют искать возможные альтернативные пути. Перспективными, с нашей точки зрения, могут быть препараты, обладающие биогенной активностью, способные продуцировать в организме реципиента регуляторные молекулы. Такого рода активность присуща ПЭФПК. По данным [3], ПЭФПК способны вмешиваться в процессы межклеточного взаимодействия в ИС. На характер и степень развития патологических процессов, включая АИЗ в виде РА, существенное влияние также оказывают нарушение взаиморегулирующей активности различных типов ИКК и отклонение от физиологического баланса уровня продуцируемых ими цитокинов [2]. В этой ситуации ПЭФПК, обладая широким спектром иммуномоделирующей активности, могут способствовать коррекции состояния регуляторных субпопуляций ИС, обеспечивающих становление и поддержание толерантности [2, 3], следовательно, существуют предпосылки возможности управления биологически активными субстанциями в виде ПЭФПК как общего процесса аутоиммунных патологий, так и частных механизмов их развития, а именно апоптотических процессов.

Таким образом, требуют дальнейшего изучения особенности проявления и реализации этих механизмов как в условиях развития РА, так и после применения указанных методов терапии.

Литература

1. Бенесон Е.В., Мамасаидов А.Т., Йай Е.Г. Антиген-специфическая В-клеточная активация при ревматоидном артрите и остеоартрозе // Ревматология.– 1992.– №1.– С.18-21.
2. Гольцев А.Н. Возможные причины развития аутоиммунной патологии и поиск путей ее лечения // Пробл. мед. науки та освіти.– 2000.– №1.– С. 22-37.
3. Гольцев А.Н., Останкова Л.В. Луценко Е.Д. и др. Ответ лимфогемопозитической системы организма на введение продуктов фетоплацентарного комплекса // Пробл. криобиологии.– 2000.– №2.– С.15-29.
4. Караулов А.В., Балашов К.Е. Клеточный иммунитет при аутоиммунных заболеваниях // Терапевтический архив.– 1991.– Т.63, №4.– С. 147-150.

causing the damages, first of all of the structures and tissues, which determine homeostatic constancy of an organism [2, 3]. The questions related to the possibility of the apoptosis parameters' correction (or antiapoptotic processes), which are outside the “physiological corridor”, have remained actual, i.e. there is the necessity in the mechanisms, by means of those we can control this process, correct not only this state, but also recover the balance of pro- and antiapoptotic molecules. According to this fact, the modulation of a cytokine profile can be one of the possible mechanisms of controlling the apoptosis process, which is confirmed with the program recently elaborated by the leading world medical centres, on the application of TNF- α inhibitors as anti-TNF monoclonal antibodies [10]. However, a high cost of these preparations and more frequent cases of negative results in RA treatment when applying them, make to search for possible alternative ways. From our point of view, there is a perspective for preparations of biogenic origin, capable of reproducing in a recipient's organism the regulatory molecules. Such an activity is characteristic for PEFPC. According to the data [3], PEFPC are capable of interfering the processes of intercellular interaction in IS. The disorders in interregulating activity of various ICC types and deviation from the physiological balance of the level of produced by them cytokines [2] also affect the character and degree of pathological process development, including such AID as RA. In this situation the PEFPC, possessing a wide spectrum of immune modulating activity, may promote to the correction of the state of the IS regulatory subpopulations, providing the formation and maintenance of tolerance [2, 3], i.e. there have been the preconditions to the possibility of controlling with biologically active substances as PEFPC of both general process of autoimmune pathologies and particular mechanisms of their development, namely, apoptotic processes.

Thus, the peculiarities of these mechanisms' manifestation and realisation both under the conditions of RA development and after the application of the mentioned therapy methods have required further investigation.

References

1. Beneson E. V., Mamasaidov A. T., Jay E. G. Antigen-specific B-cellular activation at rheumatoid arthritis and osteoarthritis // *Revmatologiya*.– 1992.– N1.– P. 18-21.
2. Goltsev A. N. Probable causes of the development of autoimmune pathology and search for the ways of its treatment // *Probl.med.nauki ta osvity*.– 2000.– N1.– P. 22-37.
3. Goltsev A. N., Ostankova L. V., Lutsenko E. D. et al. Response of lymphohemopoietic system of an organism on the introduction of the products of embryofetoplacental complex // *Problems of Cryobiology*.– 2000.– N2.– P. 15-29.

5. *Маянский Н.А., Заславская М.И., Маянский А.Н.* Апоптоз эксцудативных нейтрофилов человека // Клеточная иммунология.– 2000.– №2.– С.11-13.
6. *Насонов В.А., Астапенко М.Г.* Клиническая ревматология: Руководство для врачей.– М.: Медицина, 1989.– 592 с.
7. *Самуилов В.Д., Олескин А.В., Лагунова Е.М.* Программируемая клеточная гибель // Биохимия.– 2000.– Т.65. Вып. 8.– С.1029-1046.
8. *Саприн А.Н., Калинина Е.В.* Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов // Успехи биол. химии.– 1999.– Т. 39.– С. 289-326.
9. *Чумаков П.М.* Роль гена p53 в программированной клеточной смерти // Известия АН. Серия биол.– 1998.– №2.– С. 151-156.
10. *Ширинский С.В., Силков А.Н., Ширинский И.В.* Цитокиновая и антицитокиновая терапия ревматоидного артрита и рассеянного склероза // Мед. иммунология.– 2001.– Т. 3.– №3.– С. 401-414.
11. *Ярылин А.А.* Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология.– 1996.– №6.– С.10-21.
12. *Ярылин А.А.* Апоптоз. Природа феномена и его роль в целомом организме // Патол. физиология и эксперим. терапия.– 1998.– №2.– С. 38-48.
13. *Burger D.* Cell contact interactions in rheumatology // Arthritis Res.– 2000.– 2(6).– P. 472-476.
14. *By Lou A. Smets, Joop Van den Berg, Dennis Acton et al.* Bcl-2 expression and mitochondrial activity in leukemic cells with different sensitivity to glucocorticoid -induced apoptosis // Blood.– 1994.– V.84, N5.– P. 1613-1619.
15. *Eguci K.* Apoptosis in autoimmune diseases // Med.– 2001.– 40 (4).– P. 275-284.
16. *Gergely P., Lang I., Neram K. et al.* Immune responsiveness of patients with autoimmune disease and immunodeficiency // Ann. immunol. hung.– 1979.– N19. - P. 105-115.
17. *Liang H.Y., Jiang M., Chen H.M.* Overexpression of proto-oncogene bcl-2 in rheumatoid synovium // Br. J. Rheumatol.– 1996.– V.73.– P. 803-804.
18. *Mary M. Tomayco, Jenniter A. Punt.* Expression of the Bcl-2 family member A1 is developmentally regulated in T-cells // International Immunology.– 2000.– V.11, N3.– P. 1753-1761.
19. *Matsumoto S., Muller-Ladner U., Gey R.E. et al.* Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts // J. Rheumatol.– 1996.– V.23.– P. 1345-1352.
20. *Michael V., Volin and Alisa E.* Cell implications in the patogenesis of rheumatoid arthritis // Frontiers in bioscience.– N1.– P. 594-601.
21. *Relic B., Guicheux J., Mtzin F., Lubbetrts E.* IL-4 and IL-13, but IL-10, protect human synoviocytes from apoptosis // J. Immunology.– 2001.– 166 (4).– P. 2775-2782.
22. *Simon A.K., Seipelt E., Sieper J.* Divergent T-cells cytokine patterns in inflammatory arthritis // Immunology.– 1994.– V.91.– P. 8562-8566.
4. *Karaulov A.V., Balashov K.E.* Cellular immunity at autoimmune diseases // Ter. arkh.– 1991.– V.63.– N4.– P. 147-150.
5. *Mayansky N.A., Zaslavskaya M.I., Mayansky A.N.* Apoptosis of exudative human neutrophils // Kletochnaya immunologiya.– 2000.– N2.– P. 11-13.
6. *Nasonov V.A., Astapenko M.G.* Clinical rheumatology: Handbook for physicians.: Meditsina, 1989.– 592 p.
7. *Samuilov V.D., Oleksin A.V., Lagunova E.M.* Programmable cell death // Biokhimiya.– 2000.– V.65, Issue 8.– P. 1029-1046.
8. *Saprin A.N., Kalinina E.V.* Oxidative stress and its role in the mechanisms of apoptosis and development of pathological processes // Uspekhi biol. khimii.– 1999.– V.39.– P. 289-326.
9. *Chumakov P.M.* Role of p53 gene in a programmable cell death // Izvestiya AN. Biological series.– 1998.– N2.– P. 151-156.
10. *Shirinsky S.V., Silkov A.N., Shirinsky I.V.* Cytokine and anticytokine therapy of rheumatoid arthritis and disseminated sclerosis // Med. Immunologiya.- 2001.- V.3.- N3.- P.401-414.
11. *Yarylin A.A.* Apoptosis and its place in immune processes// Immunologiya.- 1996.- N6.- P. 10-21.
12. *Yarylin A.A.* Apoptosis. The phenomenon nature and its role in the whole organism //Pat. Fiziologiya i Eksperim. Terapiya.- 1998.- N2.- P. 38-48.
13. *Burger D.* Cell contact interactions in rheumatology // Arthritis Res.– 2000.– 2(6).– P. 472-476.
14. *By Lou A. Smets, Joop Van den Berg, Dennis Acton et al.* Bcl-2 expression and mitochondrial activity in leukemic cells with different sensitivity to glucocorticoid -induced apoptosis // Blood.– 1994.– V.84, N5.– P. 1613-1619.
15. *Eguci K.* Apoptosis in autoimmune diseases // Med.– 2001.– 40 (4).– P. 275-284.
16. *Gergely P., Lang I., Neram K. et al.* Immune responsiveness of patients with autoimmune disease and immunodeficiency // Ann. immunol. hung.– 1979.– N19. - P. 105-115.
17. *Liang H.Y., Jiang M., Chen H.M.* Overexpression of proto-oncogene bcl-2 in rheumatoid synovium // Br. J. Rheumatol.– 1996.– V.73.– P. 803-804.
18. *Mary M. Tomayco, Jenniter A. Punt.* Expression of the Bcl-2 family member A1 is developmentally regulated in T-cells // International Immunology.– 2000.– V.11, N3.– P. 1753-1761.
19. *Matsumoto S., Muller-Ladner U., Gey R.E. et al.* Ultrastructural demonstration of apoptosis, Fas and Bcl-2 expression of rheumatoid synovial fibroblasts // J. Rheumatol.– 1996.– V.23.– P. 1345-1352.
20. *Michael V., Volin and Alisa E.* Cell implications in the patogenesis of rheumatoid arthritis // Frontiers in bioscience.– N1.– P. 594-601.
21. *Relic B., Guicheux J., Mtzin F., Lubbetrts E.* IL-4 and IL-13, but IL-10, protect human synoviocytes from apoptosis // J. Immunology.– 2001.– 166 (4).– P. 2775-2782.
22. *Simon A.K., Seipelt E., Sieper J.* Divergent T-cells cytokine patterns in inflammatory arthritis // Immunology.– 1994.– V.91.– P. 8562-8566.

Поступила 15.02.2002

Accepted in 15.02.2002