

УДК 616.72-002.77 + 612.112.94.017.1

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА

Г.М. Бондаренко

Институт дерматологии и венерологии АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: болезнь Рейтера, *Chlamydia trachomatis*, синовиальная жидкость, цитокины, иммунология.

Хламидии являются внутриклеточными бактериальными патогенами эукариотических клеток и вызывают более 20 клинических синдромов и патологических состояний человека (от уретрита, эндоцервицита, конъюнктивита до пневмонии и артрита) [2]. Следует особо выделить этиологическую роль *C. trachomatis* при болезни Рейтера, когда их выделяют из мочеполовых путей у 60—80% больных [1].

Об инфекционной (хламидийной) этиологии болезни Рейтера свидетельствует обнаружение антител и антигенов хламидий в суставной жидкости и периартикулярных тканях пораженных суставов. Впервые это удалось J. Schachter и соавторам в 1966 году. Они выделили хламидии из пунктата суставов у 4 больных [36]. В 1983 году А.С. Keat обнаружил антигены хламидий в биоптатах синовиальной оболочки больных БР с помощью иммунофлюоресцентной методики и электронной микроскопии [20].

В последние годы с применением высокочувствительных и специфичных методов молекулярной диагностики (полимеразная цепная реакция, лигазная цепная реакция) появились многочисленные сообщения об обнаружении хламидийной ДНК и РНК в синовиальной ткани и суставной жидкости у таких больных [9, 31].

При этом хламидии в полости сустава выступают в роли провоспалительных антигенов, инициирующих ответную инфильтрацию синовиальной оболочки Т-клетками, плазматическими клетками и макрофагами. Предполагается, что Т-клетки регулируют воспаление в синовиальной оболочке путем генерации цитокинов [43].

На основании способности продуцировать разные виды цитокинов среди Т-хелперных (Th) лимфоцитов человека принято различать 3 субпопуляции клеток — Th₀, Th₁ и Th₂-лимфоциты. Th₁-лимфоциты являются источником интерлейкина (ИЛ)-1α, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-12, фактора некроза опухолей (ФНО)-α, ФНО-β и интерферона (ИФН)-γ. Th₂-лимфоциты "специализируются" на продукции ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13. В свою очередь Th₀-лимфоциты — это предшественники Th₁- и Th₂-лимфоцитов. Предполагают, что Th₁-цитокины обеспечивают главным образом гуморальный иммунитет, а Th₂-цитокины вовлечены в реакции клеточного иммунитета.

ИЛ-1β и ФНО-α есть важнейшими регуляторами воспалительных процессов в организме. Оба эти провоспалительные цитокины, продуцируемые главным образом синовиальными макрофагами, стимулируют пролиферацию фибробластов, повышают уровень

циклооксигеназы-2, простагландина E₂, Th₂-лимфоцитов. ФНО-α и ИЛ-1β в качестве медиаторов воспаления отвечают за многие локальные и генерализованные реакции, характерные для острого воспаления [44].

ИФН-γ вырабатывается, главным образом, активированными Th₁-лимфоцитами, обладает противовирусной, тумороцидной и иммуномодулирующей активностью. Активирует макрофаги (продукция цитокинов, экспрессия HLA-1 и HLA-2 мембранных белков) и стимулирует созревание костномозговых предшественников моноцитов. Подавляет продукцию цитокинов Th₂-лимфоцитами.

ИЛ-6, воздействуя на гепатоциты, вызывает гиперпродукцию острофазовых белков, также стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, дифференцировку В-лимфоцитов в антителпродуцирующие плазматические клетки. Обладает как провоспалительной, так и противовоспалительной активностью.

Другой продуцент Th₂-лимфоцитов — ИЛ-4 обладает выраженной противовоспалительной активностью. ИЛ-4 подавляет освобождение цитокинов воспаления (ФНО-α, ИЛ-1), простагландинов E₂, цитокинов Th₁-звена (ИЛ-2, ИФН-γ и др.). Усиливает дифференцировку Th₀ в Th₂-лимфоциты.

Цель исследования — определение типа и характера реагирования иммунной системы пациентов с болезнью Рейтера (БР) хламидийной этиологии путем исследования концентрации ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-1β, -4, -6 в синовиальной жидкости.

Материалы и методы исследования

Обследован 21 больной с болезнью Рейтера. 9 пациентов были с острой формой БР (продолжительность заболевания до 6 мес), у 12 — хроническая или хроническая рецидивирующая формы БР (продолжительность болезни более 1 года). Диагноз БР ставили на основании тщательного изучения анамнеза, клиники, рентгенологических данных, лабораторных исследований. Всем обследуемым до начала противовоспалительной и антибактериальной терапии проводили диагностическую пункцию коленных суставов с последующим лабораторным исследованием синовиальной жидкости.

В качестве контрольной группы использовали синовиальную жидкость, полученную интраоперационным методом от 3 больных, которым проводили менiscectomy коленных суставов в клинике Института патологии позвоночника и суставов АМН Украины. Во время проведения операции явлений выраженного синовита у данных больных не отмечалось.

Также у всех 3 пациентов была исключена хламидийная инфекция путем определения *C. trachomatis* в мочеполовой системе и синовиальной жидкости.

Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Диагностику урогенитального хламидиоза проводили с помощью методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) [2]. Мочеполовая хламидийная инфекция была обнаружена у 100% больных исследуемой группы.

Определение *C. trachomatis* в синовиальной жидкости осуществляли методом полимеразной цепной реакции. В результате ДНК *C. trachomatis* обнаружены у 7 (77,8%) пациентов с острой формой и у 10 (83,3%) — с хронической формой БР.

Содержание цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов ООО "Протеиновый контур" (Россия). В день проведения исследований пробы размораживали. Анализ проводили согласно инструкции, прилагаемой к набору фирмой-изготовителем [3]. Интенсивность окраски продукта ферментативной реакции количественно определяли на ридере PR2100 SANOFI Diagnostic Pasteur (Франция). По результатам измерения оптической плотности строили калибровочный график и с применением математического пакета обработки данных "УРАН" [6] рассчитывали концентрацию веществ в пробе. Результаты анализа выражали в пкг/мл.

Результаты и их обсуждение

Полученные нами данные об уровне цитокинов в синовиальной жидкости приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при острых формах БР отмечается значительное увеличение количества всех исследуемых цитокинов по сравнению с контрольной группой: ФНО- α повышен в 9,82 раза, ИЛ-1 β — в 10,3 раза, ИЛ-6 — в 23,75 раза, ИЛ-4 — в 11,93, ИФН- γ — в 2,09 раза.

При хронических формах БР также наблюдается увеличение количества цитокинов: ФНО- α повышен в 1,22 раза по сравнению с контролем, ИЛ-1 β — в 1,52 раза, ИЛ-6 — в 41,96 раза, ИЛ-4 — в 13,11, ИФН- γ — в 5,64 раза.

Уровень ФНО- α достоверно повышен при острых формах БР (в 9,82 раза), при хронических формах БР уровень этого показателя практически не отличается от контрольной группы (в 1,22 раза).

Наибольшие уровни ИЛ-1 β зафиксированы также при острых формах БР (в 10,3 раза), при хронических формах БР диагностировано повышение ИЛ-1 β в 1,52 раза, что практически не отличает его от контрольной группы.

Обращают на себя внимание значительные концентрации ИЛ-6 как при острых, так и при хронических формах БР: увеличение в 23,75 и 41,96 раза соответственно.

Уровень ИЛ-4 достоверно практически в равных концентрациях повышен при обеих формах БР (в 11,93 раза при острой и в 13,11 раза при хронической форме).

Уровень содержания ИФН- γ при хронических формах БР повышен в 5,64 раза, а при острых формах всего в 2,09 раза.

ИФН- γ является одним из основных факторов, играющих важную роль в элиминации хламидийной инфекции [10, 18, 21]. Согласно модели патогенеза,

Таблица 1. Характеристика больных болезнью Рейтера

Пациенты	Пол	Возраст, года	Продолжительность болезни Рейтера, мес	Количество пораженных суставов
Острая форма болезни Рейтера	9 мужчин	31,0 \pm 7,21 (21—37)	2,66 \pm 1,22 (1—4)	2,33 \pm 1,11 (1—4)
Хроническая форма болезни Рейтера	3 женщины 9 мужчин	29,25 \pm 5,49 (23—38)	87,0 \pm 27,0 (34—120)	10,75 \pm 1,13 (9—12)

Таблица 2. Содержание цитокинов в синовиальной жидкости, пкг/мл

Показатель	ФНО- α	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-4	ИФН- γ
Контрольная группа (n=3)	5,894 \pm 0,008	6,191 \pm 0,008	4,486 \pm 0,015	2,122 \pm 0,005	12,584 \pm 0,019
Хроническая форма БР (n=12)	7,22 \pm 1,960 (5,476—10,422)	9,414 \pm 4,009 (5,627 — 16,67)	188,268 \pm 258,828 (38,506 — 617,419)	27,842 \pm 0,844 (26,377 — 28,796)	71,038 \pm 83,397 (21,147 — 209,39)
Острая форма БР (n=9)	57,924 \pm 71,486 (6,526 — 153,765)	63,827 \pm 84,015 (7,674 — 175,933)	106,549 \pm 22,960 (77,527 — 132,614)	25,338 \pm 8,472 (18,459 — 36,926)	26,408 \pm 7,486 (19,765 — 36,317)

рассматривающей деление Т-клеток-хелперов на две категории в зависимости от продукции цитокинов (Th_1 и Th_2), ИФН- γ относится к Th_1 группе. Большинство исследователей считают, что для элиминации урогенитальной хламидийной инфекции требуется гуморальный Th_1 -ответ [10, 40]. Также считается, что при артритах хламидийной этиологии, как и при ревматоидном артрите, в синовиальной жидкости должен преобладать Th_1 -ответ [4]. Так, М. Lehmann и соавторы [22], изучая синовиальную жидкость при хламидийных артритах, обнаружили, что в иммунном ответе преобладает Th_1 -ответ (высокие уровни ИФН- γ) при низком уровне Th_2 (ИЛ-4, ИЛ-5). Подобные заключения делают и другие исследователи [16, 39]. Однако во всех вышеперечисленных исследованиях не разделяли болезнь Рейтера на острые и хронические формы, хотя очевидно, что иммунный ответ синовиальной жидкости на разных стадиях БР будет неодинаковым. Более того, в этиопатогенезе БР на всех его этапах преобладает влияние инфекции, в то время как при РА преобладают аутоиммунные нарушения. Так, исследования, проведенные на лабораторных животных, показали, что активизация Th_1 -звена связана с возникновением аутоиммунных нарушений, в то время как преобладание Th_2 -ответа снижает данные нарушения [7].

В наших исследованиях мы наблюдаем одновременно с ИФН- γ высокие уровни ИЛ-4 (Th_2 -ответ), являющегося антагонистом ИФН- γ . При этом уровень ИЛ-4 увеличен более чем в 10 раз по сравнению с контролем, как при острых, так и при хронических формах БР. На этом фоне уровень ИФН- γ повышается, но не столь значительно, его концентрация при хронических формах БР почти вдвое больше, нежели при острых. Таким образом, при острой форме БР отмечается относительная недостаточность Th_1 -ответа (двукратное увеличение уровня ИФН- γ по сравнению с нормой), а при хронических формах — относительное увеличение Th_1 -ответа (6-кратное увеличение уровня ИФН- γ по сравнению с нормой) на фоне практически равнозначного уровня Th_2 -ответа (ИЛ-4) как при острых, так и при хронических формах БР.

Относительно низкие уровни ИФН- γ при острой форме БР обратно коррелировали с высокой степенью активности воспалительного процесса таким показателем, как СОЭ (коэффициент корреляции — -0,56). При хронических формах БР также наблюдалась обратная корреляция между этими показателями (коэффициент корреляции — -0,48).

Как известно, ИФН- γ предотвращает внутриклеточное размножение хламидий в инфицированных хламидиями эпителиальных клетках [10, 34, 40]. Высокие дозы γ -интерферона полностью ингибируют рост хламидий, в то время как низкие, наоборот, индуцируют образование aberrantных форм включений, характерных для персистирующей инфекции [32]. Вероятно, что высокие концентрации ИЛ-4 указывают на неадекватный Th_1 -ответ, что может приводить к персистенции хламидийной инфекции в суставе. Эти результаты отчасти подтверждаются в работе Kotake S. и соавторов, в исследованиях которых у больных хламидийными реактивными артритами в синовиальной жидкости обнаружены высокие уров-

ни ИЛ-10 (Th_2 -ответ) при достаточно высоких уровнях γ -интерферона [21].

Проводя параллель с ревматоидным артритом (РА), преобладание уровня ИФН- γ над уровнем ИЛ-4, наблюдаемое при этом заболевании, может быть патогенетически значимым для РА. Высокий уровень Th_1 -ответа синовиальной жидкости при РА сопутствует прогрессирующему и деструктивному характеру синовита при этом заболевании [12, 25]. Преобладание в синовиальной жидкости Th_1 -ответа наблюдается и при псориатической артропатии, также протекающей с явлениями деструкции суставов [29]. В то время как преобладание Th_2 -цитокинов при БР вероятно связано с менее агрессивным течением артрита. Эрозивные изменения суставов при болезни Рейтера, как правило, протекают доброкачественно, нет склонности к фиброзному анкилозированию и остеолиту [5]. Подобных изменений суставов не отмечалось и в исследуемой нами группе больных.

Многочисленные исследования показывают, что цитокины, вырабатываемые преимущественно макрофагами (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6) — это важнейшие медиаторы воспаления [44, 23, 35, 41]. Более того, с гиперпродукцией ИЛ-1 β и ФНО- α также связывают деструкцию суставов при ревматоидном артрите [8, 11]. Данные цитокины индуцируют синтез металлопротеиназ, таких как стромелизин-1 (матрикс-металлопротеиназа-3) и коллагеназа (матрикс-металлопротеиназа-1), энзимов, непосредственно участвующих в процессе деструкции хрящевой и костной ткани [33]. Приведенные данные подтверждаются успешным применением антицитокиновой терапии [15, 24], позволяющей остановить деградиционный процесс в суставах при РА.

Десятикратное увеличение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α при острых формах БР в наших исследованиях обусловлено высокой степенью воспалительной активности при указанных формах БР. При хронических формах уровень этих цитокинов в синовиальной жидкости снижен и практически не отличается от контроля. Воспалительная активность при длительно протекающих формах БР стабильна, однако выражена значительно меньше, чем при острых формах. Эти результаты подтверждаются исследованиями цитокинов в синовиальной ткани при ранних и поздних стадиях ревматоидного артрита, проведенных Ulfgren A.K. и соавторами [42].

В наших исследованиях при острых формах БР высокий уровень ФНО- α сопутствует относительно низкому уровню ИФН- γ . Согласно данным Rodel J. и соавторов, это можно объяснить тем, что при инфицировании синовиальных фибробластов *S. trachomatis in vitro* [34] повышение ФНО- α приводит к увеличению уровня ИФН- β . β -интерферон является антагонистом ИФН- γ , и его повышение приводит к снижению содержания γ -интерферона.

Делать однозначный вывод в подобной ситуации о недостаточности иммунного ответа на хламидии нельзя, так как ФНО- α сам по себе является ингибитором роста и развития хламидий. Действует он опосредованно через активацию β -интерферона, блокирует репродукцию хламидий путем усиления экспрессии мембранных белков клеток, и возможно уг-

нетения образования триптофана [38]. Повышенные уровни ФНО- α обнаружены в синовиальной жидкости больных серонегативными спондилоартропатиями, включая болезнь Рейтера [21, 37].

Еще один из возможных механизмов персистенции хламидийной инфекции был показан в работах Jendro M.C. и соавторов [19], а также Geng Y. и соавторов [17]. В этих исследованиях на клеточной культуре клеток человеческих моноцитов/макрофагов было показано, что инфицированные *Chlamydia trachomatis* макрофаги могут не только стимулировать образование Т-клеток, но и вызывать их апоптоз. Авторы предполагают, что выявленное угнетение Т-клеточного иммунитета путем апоптоза может приводить к развитию персистирующей хламидийной инфекции, в частности при хламидийных артритах.

Одним из возможных механизмов индукции апоптоза макрофагами является выработка ими ФНО- α [46]. Perfettini J.-L. и соавторы [30] в своей работе показали, что при генитальной инфекции мышей *C. trachomatis* в состоянии апоптоза находилось большее количество эпителиальных клеток, чем у неинфицированных мышей. При этом с добавлением антител против ФНО- α , уровень апоптоза значительно уменьшался. В другом исследовании показано, что при генитальной инфекции, вызванной *C. trachomatis*, регистрировались различные уровни ФНО- α в зависимости от тяжести инфекции, наличия осложнений [13]. Очевидно, что относительно низкие уровни выработки ФНО- α будут способствовать персистенции, а высокие, наоборот, эрадикации хламидийной инфекции. Вероятно, этот факт будет иметь большое значение при лечении хламидийных артритов, поскольку терапия анти-ФНО- α антителами должна предотвращать Т-клеточный апоптоз и способствовать эрадикации хламидий из сустава.

ИЛ-6 является плеiotропным цитокином, обладая как провоспалительной, так и противовоспалительной активностью. На различные типы клеток действует по-разному: на макрофаги и синовиальные фибробласты оказывает супрессивное влияние, вызывая таким образом провоспалительный эффект. Антивоспалительное действие состоит в стимуляции пролиферации Т-лимфоцитов, дифференцировке В-лимфоцитов в антителпродуцирующие плазматические клетки, индукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1RA) и ингибции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-12) [26, 27, 28].

Более чем двадцатикратное увеличение уровня ИЛ-6 при острых формах БР, вероятно, обусловлено стимулирующим эффектом высоких уровней ИЛ-1 β и ФНО- α . Гиперпродукция ИЛ-6 (более нежели сорокакратное повышение) при хронических артритах в свою очередь приводит к угнетению выработки ИЛ-1 β и ФНО- α [14]. С одной стороны, это позитивный эффект, так как данные цитокины ответственны за деструкцию суставного хряща и высокую воспали-

тельную активность. С другой стороны, высокие уровни ИЛ-6 выполняют провоспалительную функцию, оказывая супрессивное влияние на макрофаги и синовиальные фибробласты.

Williams D.M. и соавторы [45] показали, что дефицит ИЛ-6 у инфицированных *C. trachomatis* мышей приводит к угнетению Th₁-клеточного звена, прежде всего за счет снижения выработки ИФН- γ . В нашей работе также прослеживается высокая степень прямой корреляции между уровнями ИФН- γ и ИЛ-6: относительно низкие уровни первого соответствуют низким уровням второго, и наоборот (коэффициент корреляции для острой формы БР — 0,91, для хронической — 0,96).

Выводы

Резюмируя анализ цитокинового статуса синовиальной жидкости при хламидийных артритах можно говорить об определенном балансе цитокинов при этом заболевании. Многовекторность эффектов изученных цитокинов с одной стороны приводит к персистенции инфекции в синовиальной ткани и хронизации артрита, с другой — ответственна за относительно "доброкачественность" течения артритов при болезни Рейтера.

В нашем исследовании наблюдается наличие высоких уровней активности как Th₁ (ИФН- γ), так и Th₂-звена (ИЛ-4, ИЛ-6) Т-лимфоцитов синовиальной жидкости. Известно, что для эрадикации хламидийной инфекции необходимо преобладание в иммунном ответе Th₁-ответа при низком уровне Th₂. Одновременные высокие уровни активности Th₁- и Th₂-звеньев указывают на недостаточный Th₁-ответ на хламидии, что может приводить к персистенции хламидий в синовиальной оболочке. При рассмотрении болезни Рейтера с различной ее длительностью отмечено: при острой форме БР наблюдается относительная недостаточность Th₁-ответа, а при хронических формах — относительное увеличение Th₁-ответа (ИФН- γ) на фоне практически одинакового уровня Th₂-ответа (ИЛ-4) как при острых, так и при хронических формах БР.

Таким образом, на основании полученных данных о цитокиновом статусе синовиальной жидкости пациентов с болезнью Рейтера и современных данных об их интерпретации практический вывод данного исследования заключается в двух основных точках приложения лечебных мероприятий (наряду с традиционной терапией) при БР: повышение уровня эндогенного интерферона- γ (индукторы интерферона) и снижение уровня ФНО- α (анти-ФНО- α антитела, пентоксифиллин) на как можно ранних этапах заболевания. Для обеспечения хорошего клинического эффекта и предотвращения перехода БР в хроническую форму необходима начатая в ранние сроки болезни активная антибактериальная, противовоспалительная и иммунномодулирующая терапия.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И. Болезнь Рейтера.— Челябинск.: Вариант-книга, 1993.— 240 с.
2. Мавров И.И. Половые болезни: Руководство для врачей.— Харьков: Факт, 2002.— 789 с.
3. Методические рекомендации к наборам реактивов: Набор реактивов ProCоп. Для научных исследований/ООО "Протеиновый контур".— СПб, 2002.— 2 с.
4. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В.Н. Коваленко.— К.: Морион, 2001.— 272 с.
5. Смирнов А.В. Клинико-рентгенологическая характеристика болезни Рейтера: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук.— М., 1995, 18 с.
6. Уманский В.Я., Зяблицев С.В., Чернобровцев П.А., Пущулина С.В. Использование информационной системы "УРАН" для управления качеством лабораторных исследований // Вестник гигиены и эпидемиологии.— 2002.— Т.6, № 1.— С. 87—91.
7. Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes // Nature.— 1996.— Vol. 383.— P. 787—793.
8. Arend W.P. Cytokines and cellular interactions in inflammatory synovitis // J. Clin. Invest.— 2001.— Vol. 107.— P. 1081—1082.
9. Bas S., Ninet B., Delaspre O., Vischer T.L. Evaluation of commercially available tests for Chlamydia nucleic acid detection in synovial fluid of patients // Br. J. Rheumatol.— 1997.— Vol. 36.— P. 198—202.
10. Beatty W.L., Morrison R.P., Byrne G.I. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis // Microbiol. Rev.— 1994.— Vol. 58(4).— P. 686—699.
11. Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M. Role of proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis // Springer Semin Immunopathol.— 1998.— Vol. 20.— P. 133—147.
12. Canete J.D., Martinez S.E., Farres J. et al. Differential Th₁/Th₂ cytokine patterns in chronic arthritis: interferon is highly expressed in synovium of rheumatoid arthritis compared with seronegative spondyloarthropathies // Ann. Rheum. Dis.— 2000.— Vol. 59.— P. 263—268.
13. Darville T., Andrews C.W., Laffoon K.K. et al. Mouse strain-dependent variation in the course and outcome of chlamydial genital infection is associated with differences in host response // Infect. Immun.— 1997.— Vol. 65.— P. 3065—3073.
14. Deon D., Ahmed S., Ta K. et al. Cross-Talk Between IL-1 and IL-6 Signaling Pathways in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts // The J. Immunol.— 2001.— Vol. 167.— P. 5395—5403.
15. Elliot M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // Lancet.— 1994.— Vol. 344.— P. 1105—1110.
16. Gaston J.S.H. Immunological basis of Chlamydia induced reactive arthritis // Sex. Transm. Inf.— 2000.— Vol. 76.— P. 156—161.
17. Geng Y., Shane R.B., Berencsi K. Et al. Chlamydia pneumoniae inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10 // J. Immunol.— 2000.— Vol. 164(10).— P. 5522—5529.
18. Ito J.T., Lyons J.M. Role of Gamma Interferon in Controlling Murine Chlamydial Genital Tract Infection // Infect. Immun.— 1999.— Vol. 67.— P. 5518—5521.
19. Jendro M.C., Deutsch I.T., Korber I.B. et al. Infection of Human Monocyte-Derived Macrophages with Chlamydia trachomatis Induces Apoptosis of T Cells: a Potential Mechanism for Persistent Infection // Infect. Immun.— 2000.— Vol. 68.— P. 6704—6711.
20. Keat A.C. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective // New Engl. J. Med.— 1983.— Vol. 309.— P. 1606—1615.
21. Kotake S., Schumacher R.Jr., Arayssi T.K. et al. Gamma Interferon and Interleukin-10 Gene Expression in Synovial Tissues from Patients with Early Stages of Chlamydia-Associated Arthritis and Undifferentiated Oligoarthritis and from Healthy Volunteers // Infect. Immun.— 1999.— Vol. 67, N 5.— P. 2682—2686.
22. Lehmann M., Rodehl O., Grohlt A. et al. Cell Proliferation And Cytokine Pattern In Patients With Reactive Arthritis // Proc. 4th Meet. Eur. Soc. Chlamydia Res., Helsinki, Finland, 2000, P. 196.
23. Miyazawa K., Mori A., Miyata H. et al. Regulation of Interleukin-1 β -induced Interleukin-6 gene expression in human fibroblast-like synoviocytes by p38 mitogen-activated protein kinase // The J. Biol. Chemistry // 1998.— Vol. 273.— P. 24832—24838.
24. Moreland L.W., Baumgartner S.W., Schiff M.H. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumour necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein // N. Engl. J. Med.— 1997.— Vol. 337.— P. 141—147.
25. Nicholson L.B., Kuchroo V.K. Manipulation of the Th₁/Th₂ balance in autoimmune disease // Curr. Opin. Immunol.— 1996.— Vol. 8.— P. 837—842.
26. Nishimoto N., Ito A., Ono M. et al. IL-6 inhibits the proliferation of fibroblastic synovial cells from rheumatoid arthritis patients in the presence of soluble IL-6 receptor // Int. Immunol.— 2000.— Vol. 12.— P. 187—191.
27. Oh J.W., Van Wagoner N.J., Rose-John S., Benveniste E.N. Role of IL-6 and the soluble IL-6 receptor in inhibition of VCAM-1 gene expression // J. Immunol.— 1998.— Vol. 161.— P. 4992—4996.
28. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagas S.C., Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease // Ann. Intern. Med.— 1998.— Vol. 128.— P. 127—131.
29. Partsch G., Wagner E., Leeb B.F. et al. T cell derived cytokines in psoriatic arthritis synovial fluids // Ann. Rheum. Dis.— 1998.— Vol. 57.— P. 691—693.
30. Perfettini J.L., Darville T., Gachelin G. Effect of Chlamydia trachomatis infection and subsequent tumor necrosis factor alpha secretion on apoptosis in the murine genital tract // Infect. Immun.— 2000.— Vol. 68.— P. 2237—2244.
31. Rahman M.U., Cheema M.A., Schumcher H.R., Hudson A.P. Molecular evidence for the presence of Chlamydia in the synovium of patients with Reiter's Syndrome // Arthritis Rheum.— 1992.— Vol. 35.— P. 521—529.
32. Rank, R. G., K. H. Ramsey, E. A. Pack, and D. M. Williams. Effect of gamma interferon on resolution of murine chlamydial genital infection // Infect. Immun.— 1992.— Vol. 60.— P. 4427—4429.
33. Ribbens C., Andre B., Kaye O. et al. Synovial fluid matrix metalloproteinase-3 levels are increased in inflammatory arthritides whether erosive or not // Rheumatol.— 2000.— Vol. 39.— P. 1357—1365.
34. Rodel J., Groh A., Vogelsang H. et al. Beta Interferon Is Produced by Chlamydia trachomatis-Infected Fibroblast-Like Synoviocytes and Inhibits Gamma Interferon-Induced HLA-DR Expression // Infect. Immun.— 1998.— Vol. 66.— P. 4491—4495.
35. Rodel J., Straube E., Lungershausen W. et al. Secretion of cytokines by human synoviocytes during in vitro infection with Chlamydia trachomatis // J. Rheumatol.— 1998.— Vol. 25.— P. 2161—2168.
36. Schachter J., Barnes M.C., Janes J.P. et al. Isolation of Bedsoniae from the joints of patients with Reiter's syndrome // Proc. Soc. Exp. Biol.— 1966.— Vol. 122.— P. 283—285.
37. Schlaak J.F., Pfers I., Meyer zum Buschenfelde K.H., Marker-Herrmann E. Different cytokine profiles in synovial fluid of patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis and seronegative spondylarthropathies // Clin. Exp. Rheumatol.— 1996.— Vol. 14.— P. 155—162.
38. Shemer-Avni Y., Walach D., Sarov I. Reversion of the anti-chlamydial effect of tumor necrosis factor by tryptophan and antibodies to beta interferon // Infect. Immun.— 1989.— Vol. 57.— P. 3483—3490.
39. Simon, A. K., E. Seipelt, and J. Sieper. Divergent T-cell cytokine patterns in inflammatory arthritis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1994.— Vol. 91.— P. 8562—8566.

40. Tseng C.-T., Rank R. Role of NK cells in early host response to chlamydial genital infection // *Infect. Immun.*— 1998.— Vol. 66.— P. 5867—5875.
41. Tuokko J., Koskinen S., Westman P. *et al.* Tumor necrosis factor microsatellites in reactive arthritis // *Br. J. Rheumatol.*— 1998.— Vol. 37.— P. 1203—1206.
42. Ulfgren A.K., Grondal L., Lindblad S. *et al.* Interindividual and intra-articular variation of proinflammatory cytokines in patients with rheumatoid arthritis: potential implications for treatment // *Ann. Rheum. Dis.*— 2000.— Vol. 59.— P. 439—447.
43. Ward M.E. The immunobiology and immunopathology of chlamydial infections // *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.*— 1990.— Vol. 103.— P. 769—796.
44. Westacott C.T., Whicher J.T., Barnes I.C. *et al.* Synovial fluid concentrations of five different cytokines in rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.*— 1990.— Vol. 53.— P. 521—524.
45. Williams D.M., Grubbs B.G., Darville T. *et al.* A role for Interleukin-6 in host defense against murine *Chlamydia trachomatis* infection // *Infect. Immun.*— 1998.— Vol. 66.— P. 4564—4567.
46. Zheng L., Fisher G., Miller R.E. *et al.* Induction of apoptosis in mature T cells by tumour necrosis factor // *Nature.*— 1995.— Vol. 377.— P. 348—351.

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС СИНОВІАЛЬНОЇ РІДИНИ ПРИ ХВОРОБІ РЕЙТЕРА

Г.М. Бондаренко

Наведено результати вивчення рівня цитокінів (ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , -4, -6) у синовіальній рідині у 21 хворого при гострій та хронічній формах хвороби Рейтера. При гострій формі хвороби спостерігається відносна недостатність Th₁-відповіді, а при хронічній — відносне збільшення Th₁-відповіді на тлі підвищеного рівня Th₂-відповіді. Тому призначення імуномодуляторів при хворобі Рейтера є доцільним.

CYTOKINES LEVEL OF SYNOVIAL FLUID IN REITER'S DISEASE

G.M. Bondarenko

Data about the cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , -4, -6) levels study in the synovial fluid in 21 patients with acute and chronic forms of the *Chlamydia* etiology Reiter disease has presented in the article. Relative insufficient of the Th₁-answer in acute forms and relative increase of Th₁-answer on the background of high level of Th₂-answer level has established. Because of this prescription of immunomodulators in the Reiter disease is necessary.