

## КЛЕТочный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости при ревматоидном артрите

Жданова Е.В., Костоломова Е.Г., Волкова Д.Е., Зыков А.В.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Тюмень, Россия

**Резюме.** Ревматоидный артрит занимает первое место среди хронических заболеваний суставов. Часто поражая лиц трудоспособного возраста, заболевание сопровождается значительным снижением качества жизни пациентов и их ранней инвалидизацией.

Ревматоидный артрит является иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, следовательно, иммунная система обеспечивает формирование очага первичного повреждения, его персистенцию и периодическое обострение. Выяснение характера межклеточных взаимоотношений, опосредуемых с помощью цитокинов, на различных этапах хронического воспалительного процесса необходимо для разработки иммунотерапевтических подходов как для купирования обострения, так и поддержания ремиссии.

Цель исследования — оценить клеточный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом в стадии обострения и ремиссии.

В образцах синовиальной жидкости 60 больных ревматоидным артритом, 30 из которых находились в стадии обострения и 30 в стадии ремиссии, исследовали клеточный состав и цитокиновый профиль. В стадии обострения находились 21 женщина и 9 мужчин, их средний возраст составил  $57,0 \pm 15,4$  года, с длительностью болезни  $8,55 \pm 6,9$  года. Средний возраст 19 женщин и 11 мужчин, находившихся в стадии ремиссии, составил  $53,5 \pm 10,9$  года, длительность болезни  $6,9 \pm 5,8$  года.

Фенотипирование лейкоцитов осуществляли на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Содержание цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов ООО «Протеиновый контур» (Россия). Регистрацию результатов проводили на фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия).

Во время обострения содержание лейкоцитов в синовиальной жидкости увеличилось в 2,4 раза по сравнению с ремиссией. Клеточный инфильтрат был представлен нейтрофилами, при этом содержание лимфоцитов и моноцитов не изменилось. Усиленная миграция нейтрофилов сопровождалась возрастанием уровней TNF $\alpha$  в 8 раз, по сравнению с ремиссией, и IL-1 $\beta$  — в 6,3 раза. Абсолютное ко-

### Адрес для переписки:

Жданова Екатерина Васильевна  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
625027, Россия, г. Тюмень, ул. Котовского, 5/2.  
Тел.: 8 (3452) 20-00-61.  
E-mail: lenakost@mail.ru

### Address for correspondence:

Zhdanova Ekaterina V.  
Tyumen State Medical University  
625027, Russian Federation, Tyumen, Kotovsky str., 5/2.  
Phone: 7 (3452) 20-00-61.  
E-mail: lenakost@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.В. Жданова, Е.Г. Костоломова, Д.Е. Волкова, А.В. Зыков «Клеточный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости при ревматоидном артрите» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 1017-1026.  
doi: 10.15789/1563-0625-CCA-2520  
© Жданова Е.В. и соавт., 2022

### For citation:

E.V. Zhdanova, E.G. Kostolomova, D.E. Volkova, A.V. Zykov  
“Cellular composition and cytokine profile of synovial fluid in rheumatoid arthritis”, Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 1017-1026.  
doi: 10.15789/1563-0625-CCA-2520  
DOI: 10.15789/1563-0625-CCA-2520

личество CD3<sup>+</sup>T-лимфоцитов, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>B-клеток и CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>NK при обострении было таким же, как и в ремиссии, однако при этом изменялась численность субпопуляций T-лимфоцитов: число CD4<sup>+</sup> лимфоцитов уменьшалась, а CD8<sup>+</sup> возрастало, а также достоверно увеличивалось количество Treg-лимфоцитов и NKT-клеток. Увеличением в 4,3 раза концентрации IL-4 во время обострения свидетельствовало о преобладании Th2-иммунного ответа. Во время ремиссии в синовиальной жидкости в 1,5 раза возрастала концентрация IL-6 и в 2,5 раза IFN $\gamma$ , что характерно для активации Th1-ответа.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, синовиальная жидкость, нейтрофилы, T-лимфоциты, B-лимфоциты, цитокины

## CELLULAR COMPOSITION AND CYTOKINE PROFILE OF SYNOVIAL FLUID IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Zhdanova E.V., Kostolomova E.G., Volkova D.E., Zykov A.V.

*Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation*

**Abstract.** Rheumatoid arthritis (RA) ranks first among chronic joint diseases. The disease often affects people at their working age, being accompanied by significant decrease in the life quality of patients and their early disability. Rheumatoid arthritis is an immunoinflammatory rheumatic disease. Therefore, the immune system provides evolving focus of primary damage, its persistence and periodic exacerbation. Elucidation of intercellular relationships mediated by cytokines at various stages of the chronic inflammatory process is required in order to develop immunotherapeutic approaches, aimed for both recovery from exacerbations and maintenance of remission state. Purpose of our study was to evaluate cellular composition and cytokine profile of synovial fluid in the patients with rheumatoid arthritis at acute phase and in remission state.

We have studied the samples of synovial fluid taken in 60 patients with rheumatoid arthritis, with 30 subjects being at acute stage of the disease, and 30 patients in remission. Cellular composition and cytokine profile were assessed in the clinical samples. There were 21 women and 9 men at the acute stage ( $57.0 \pm 15.4$  years old), with the disease duration of  $8.55 \pm 6.9$  years. The average age of 19 women and 11 men examined in remission state was  $53.5 \pm 10.9$  years, with comparable duration of illness ( $6.9 \pm 5.8$  years). The leukocyte phenotyping was performed with a CytoFLEX flow cytometer (Beckman Coulter, USA). The cytokine contents were measured by enzyme immunoassay using a standard set of reagents from the "Proteinovy Kontour" LLC (Russia). The results were registered by a Multiscan photometer (Labsystems, Finland).

During the disease exacerbation, the leukocyte contents in synovial fluid increased 2.4-fold, as compared to the remission values. The cellular infiltrate was represented by neutrophils, whereas the contents of lymphocytes and monocytes did not change. Increased migration of neutrophils was accompanied by an 8-fold increase in TNF $\alpha$  levels, compared with remission state, and IL-1 $\beta$  levels were increased by 6.3 times. The absolute number of CD3<sup>+</sup>T lymphocytes, CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>B cells, and CD3<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>NK during exacerbation was similar to the remission levels. However, the number of T cell subpopulations was changed, i.e., the number of CD4<sup>+</sup> lymphocytes was decreased, and CD8<sup>+</sup> cell counts were increased, like as numbers of Treg lymphocytes and NKT cells which showed a significant increase. A 4.3-fold increase in the IL-4 concentration during the RA exacerbation suggested the predominance of Th2 immune response. During remission, the concentrations of IL-6 and IFN $\gamma$  in synovial fluid were increased, respectively, by 1.5 times and by 2.5 times, which is typical for activated Th1 response.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, synovial fluid, neutrophils, T lymphocytes, B lymphocytes, cytokines

## Введение

В структуре заболеваемости хроническими заболеваниями суставов первое место занимает ревматоидный артрит (РА), приводящий к инвалидизации уже через 3–5 лет после начала заболевания. Наиболее часто РА поражает лица трудоспособного возраста, при этом качество жизни больных значительно снижается.

РА является иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, следовательно, именно иммунная система обеспечивает формирование очага воспаления с зонами первичной и вторичной альтерации, реакции микроциркуляторного русла, выход жидкой части крови, биоорганических соединений, электролитов из сосудов в ткани — экссудацию, скопление эмигрирующих клеток гематогенного происхождения и активацию резидентных клеток *in situ*, а также исход процесса в виде развития склероза и фиброза или различной степени регенерации клеток и тканей [4]. На разных этапах хронического воспаления формируются определенные взаимодействия между клетками, эмигрировавшими из сосудистого русла, и клетками — резидентами, которые опосредуются с помощью цитокинов и других биологически активных веществ [25]. Оценка характера межклеточных взаимоотношений и роли цитокинов необходима для разработки иммунотерапевтических подходов не только для достижения, но и для поддержания ремиссии.

**Цель исследования** — оценить клеточный состав и цитокиновый профиль синовиальной жидкости у пациентов в стадии обострения и ремиссии РА.

## Материалы и методы

Образцы синовиальной жидкости были получены от 60 пациентов с ревматоидным артритом (РА), из которых 30 (21 женщина и 9 мужчин) находились в стадии обострения и 30 (19 женщин и 11 мужчин) в стадии ремиссии. Возраст больных, находившихся в стадии обострения, составил  $57,0 \pm 15,4$  года, с длительностью болезни  $8,55 \pm 6,9$  года. Средний возраст больных в стадии ремиссии составил  $53,5 \pm 10,9$  года, длительность болезни  $6,9 \pm 5,8$  года. Набор пациентов и верификация диагноза осуществлялись в отделении ревматологии ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» согласно приказу № 21 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным ревматоидным артритом» от 13 января 2006 г.

Образцы синовиальной жидкости (СЖ) отбирали в вакуумные пробирки с добавлением КЗЭДТА. СЖ обрабатывали гиалуронидазой (Sigma Chemical Co, США) в течение 20 мин при  $37^\circ\text{C}$  для снижения вязкости, затем смешивали с равным объемом среды RPMI 1640. Выделение моноклеарных клеток (МНК) из СЖ проводили стандартным методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина («Pharmacia», Швеция) ( $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ ). МНК СЖ окрашивали моноклональными антителами против CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD19, CD25, CD127 (Beckman Coulter, США). После окрашивания образцы однократно отмывали избытком физиологического раствора при 1500 об/мин в течение 7 мин. Анализ проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX (Beckman Coulter, США).

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. Регистрацию результатов проводили на фотометре Multiskan (Labsystems, Финляндия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Excel и Statistica 7.0 для WinXP. Статистическую достоверность различий между двумя группами данных оценивали по критерию t Стюдента.

## Результаты

В синовиальной жидкости у больных с обострением РА содержание лейкоцитов было значительно выше, чем в стадию ремиссии. Если в период ремиссии в гемограмме СЖ было одинаковое количество нейтрофилов и лимфоцитов, то в период обострения содержание нейтрофилов увеличилось в 4 раза, а число лимфоцитов и моноцитов осталось прежним (табл. 1, рис. 1).

Популяционный состав лимфоцитов при обострении также не изменялся (табл. 2, рис. 2). Абсолютное количество  $\text{CD3}^+\text{T}$ -лимфоцитов,  $\text{CD16}^+\text{CD56}^+\text{B}$ -клеток и  $\text{CD3}^+\text{CD19}^+\text{NK}$  при обострении было таким же, как и в ремиссии. Несмотря на то, что количество лимфоцитов и их популяционный состав не зависели от фазы заболевания, во время обострения изменялась численность субпопуляций Т-лимфоцитов: число  $\text{CD4}^+$  лимфоцитов уменьшалась, а  $\text{CD8}^+$  возрастало (табл. 2, рис. 3). Соотношение  $\text{CD4}/\text{CD8}$  в СЖ на фоне обострения составило 0,49, в то

ТАБЛИЦА 1. КЛЕТочный СОСТАВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ВО ВРЕМЯ РЕМИССИИ И ОБОСТРЕНИЯ РА

TABLE 1. CELLULAR COMPOSITION OF SYNOVIAL FLUID DURING REMISSION AND EXACERBATION OF RA

Исследуемый параметр Tested parameter	Ремиссия РА Remission RA	Обострение РА Exacerbation RA
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ Leukocytes, $10^9/\text{L}$	$8,30 \pm 4,25$	$20,12 \pm 1,80^*$
Нейтрофилы $10^9/\text{л}$ Neutrophils $10^9/\text{L}$	$3,60 \pm 1,88$	$15,65 \pm 1,59^*$
Лимфоциты $10^9/\text{л}$ Lymphocytes $10^9/\text{L}$	$4,197 \pm 2,200$	$3,86 \pm 0,53$
Моноциты $10^9/\text{л}$ Monocytes $10^9/\text{L}$	$0,510 \pm 0,287$	$0,660 \pm 0,099$

Примечание. \* – обозначены величины, достоверно отличающиеся от показателей в стадии ремиссии ( $p < 0,05$ ).

Note. \*, values are indicated that are significantly different from those in the remission stage ( $p < 0.05$ ).

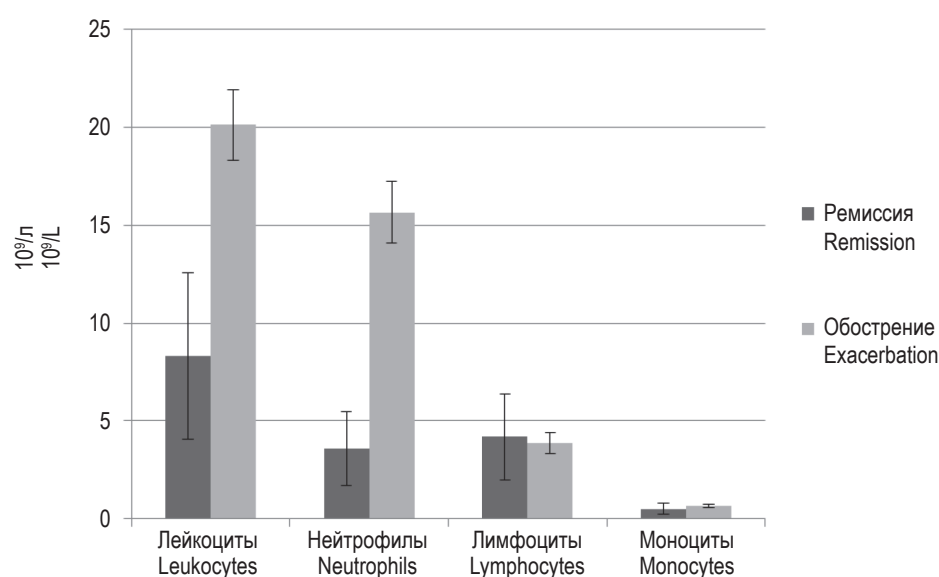


Рисунок 1. Клеточный состав синовиальной жидкости во время ремиссии и обострения РА

Figure 1. Cellular composition of synovial fluid during remission and exacerbation of RA

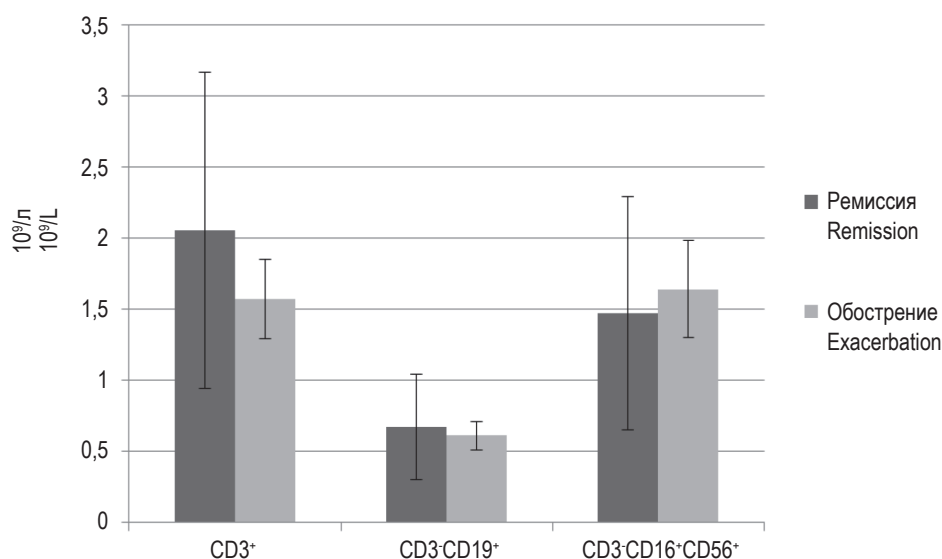


Рисунок 2. Популяционный состав лимфоцитов в СЖ во время ремиссии и обострения РА

Figure 2. Population composition of lymphocytes in synovial fluid during remission and exacerbation of RA

ТАБЛИЦА 2. ПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ В СЖ ВО ВРЕМЯ РЕМИССИИ И ОБОСТРЕНИЯ РА

TABLE 2. POPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES IN SYNOVIAL FLUID DURING REMISSION AND EXACERBATION OF RA

Исследуемый параметр Tested parameter	Ремиссия РА Remission RA	Обострение РА Exacerbation RA
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /L	2,05±1,11	1,57±0,28
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /L	0,80±0,34	0,224±0,110*
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /L	0,21±0,07	0,46±0,10*
Treg, 10 <sup>9</sup> /л (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> ) Treg, 10 <sup>9</sup> /L (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> )	0,12±0,02	0,214±0,025*
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /L	0,125±0,012	0,174±0,018*
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /L	0,67±0,37	0,61±0,10
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /L	1,47±0,82	1,64±0,34

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

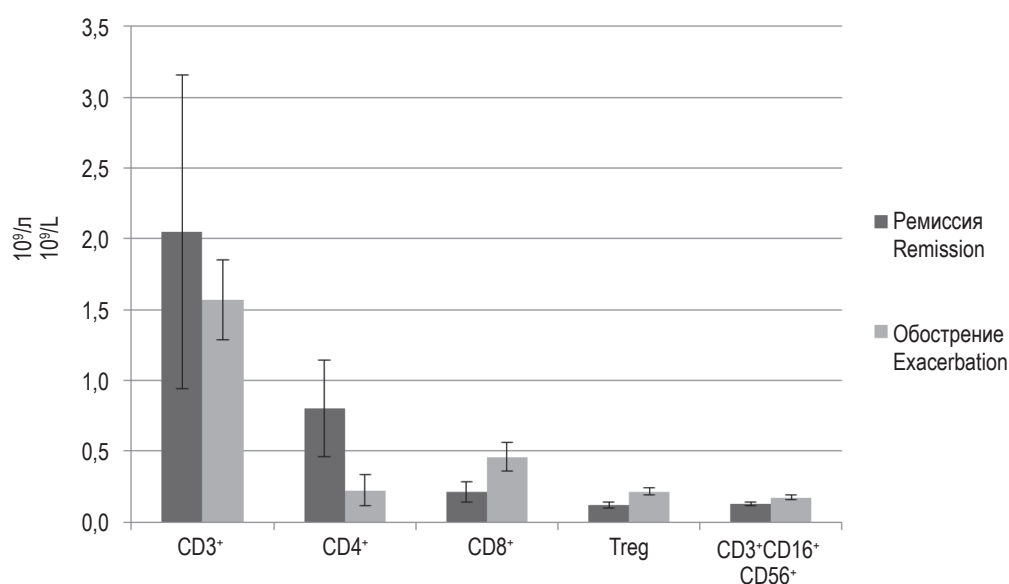


Рисунок 3 Субпопуляции Т-лимфоцитов в СЖ во время ремиссии и обострения РА

Figure 3. T lymphocyte subpopulations of in synovial fluid during remission and exacerbation of RA

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЖ У ПАЦИЕНТОВ С РА, пг/мл

TABLE 3. CONTENT OF CYTOKINES IN SYNOVIAL FLUID IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, pg/mL

Цитокин Cytokine	TNF $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-4	IL-6	IFN $\gamma$
Ремиссия РА Remission RA n = 30	7,39±2,01	10,53±4,19	4,25±0,75	191,09±38,90	70,99±23,39
Обострение РА Exacerbation RA n = 30	59,02±31,48*	65,827±8,415*	18,33±8,72*	119,49±24,60*	28,08±8,86*

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

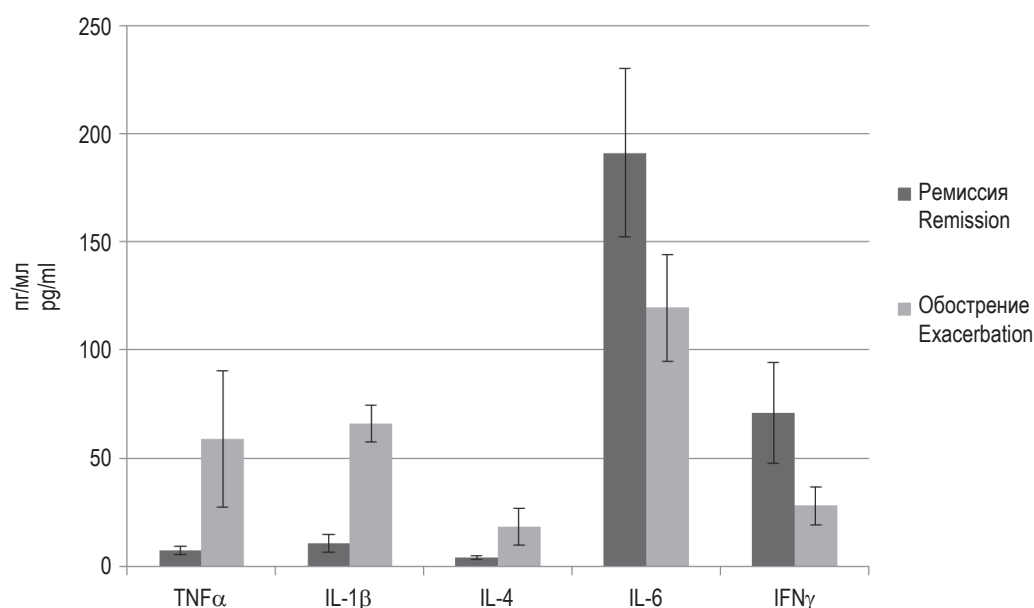


Рисунок 4. Содержание цитокинов в СЖ во время ремиссии и обострения РА

Figure 4. Cytokine levels in the synovial fluid during remission and exacerbation of RA

время как при ремиссии оно было 3,88. При обострении в СЖ достоверно возросло количество Treg-лимфоцитов и NKT-клеток.

При оценке уровня цитокинов в СЖ установлено, что при обострении РА уровень TNFα повышается в 8 раз по сравнению с ремиссией, IL-1β — в 6,3 раза, IL-4 — в 4,3 раза. При этом уровень IL-6 уменьшается в 1,5 раза, а IFNγ — в 2,5 раза (табл. 3, рис. 4).

## Обсуждение

Клеточный и цитокиновый профили СЖ зависят от фазы РА. При обострении РА в 2,4 раза увеличивается количество лейкоцитов за счет нейтрофилов. Усиленный синтез макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами, остеокластами цитокинов — IL-1β и TNFα — обуславливает выработку хемокинов и простагландинов, гиперэкспрессию молекул адгезии и активную миграцию нейтрофилов в СЖ [19]. В свою очередь нейтрофилы, находящиеся в синовиальной жидкости при РА, сами секретируют ряд провоспалительных факторов семейства TNF, включая TNFα [5, 6, 16], стимулируя выход гранулоцитов в очаг воспаления. Кроме того, TNFα может индуцировать образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые значительно усиливают продукцию IL-6, IL-8, хемокинов и молекул адгезии синовиальными фибробластами при РА.

Нейтрофилы, гибнущие после фагоцитоза, оставляют после себя в экссудате цитотоксические факторы, в том числе свободные радикалы, которые непосредственно повреждают внутрисуставные структуры [8, 12, 17]. Кроме того, в нейтрофилах синтезируется активатор рецептора лиганда ядерного фактора каппа-В (RANKL) [21], а сам лиганд остеопротегерина усиленно образуется под действием TNFα. Взаимодействие лиганда с рецептором обеспечивает дифференцировку остеокластов, что ведет к резорбции костной ткани при РА [9], а также способствует активации металлопротеиназ и коллагеназ. IL-1β также активирует матриксные протеиназы и ферменты, способствующие разрушению хряща и костной ткани.

Показано, что нейтрофилы, экспрессируя МНС II, способны презентировать антиген *in vitro* и *ex vivo* аутологичным CD4<sup>+</sup>T-клеткам памяти и активировать их пролиферацию [11, 21]. Кроме того, нейтрофильные клетки способны синтезировать фактор активации В-клеток (BAFF) [24], который индуцирует их пролиферацию и способствует выработке аутоантител. Таким образом, активированные нейтрофилы могут регулировать функции Т- и В-лимфоцитов.

В стадию ремиссии в СЖ преобладает IL-6, который не влияет на функции нейтрофилов [26].

Несмотря на неизменное количество лимфоцитов в СЖ и их популяционный состав, а также фенотип Т-клеток изменяется в зависимости от



фазы хронического процесса. Если во время ремиссии преобладали  $CD3^+CD4^+$ , то во время обострения —  $CD3^+CD8^+$ .

Синовialesные  $CD4^+$ Т-клетки больных РА экспрессируют рецептор-активатор лиганда ядерного фактора (RANKL), который взаимодействует с RANK, экспрессируемым на моноцитах, индуцируя их дифференцировку в остеокласты и, следовательно, вызывая эрозию кости. Моноциты являются предшественниками остеокластов, представляющих собой единственный тип клеток, способный разрушать кость. Если в норме резорбция кости остеокластами и образование кости остеобластами жестко регулируются для поддержания целостности скелета и гомеостаза, то при РА повышенная активность остеокластов в суставе приводит к несбалансированной эрозии кости [15]. Кроме того, опосредованно через связанные с мембраной  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$  и  $IL-1\alpha$   $CD4^+$ Т-клетки ингибируют синтез коллагена фибробластоподобными синовиоцитами [10, 22].

Во время ремиссии преобладает Th1-иммунный ответ, о чем свидетельствует возрастание концентраций  $IFN\gamma$  и  $IL-6$ .  $IFN\gamma$  замедляет внутрисуставную деструкцию, снижает продукцию  $IL-1$  и матриксных металлопротеиназ и пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов, но при этом тормозит коллаген-синтетическую функцию фибробластов [10, 18]. В свою очередь  $IL-6$  потенцирует дегенеративные нарушения в костной ткани через активацию пролиферации синовиальных фибробластов и стимуляцию остеокластов. За счет дифференцировки остеокластов, увеличения активности протеолитического фермента агреканазы и ускорения дегенерации протеогликана даже во время ремиссии прогрессируют околоуставной остеопороз и суставная деструкция.

Во время обострения преобладает Th2-иммунный ответ, что подтверждается увеличением концентрации  $IL-4$  в СЖ. Этот цитокин ингибирует продукцию Th1-цитокинов, в том числе  $IL-6$  и  $IFN\gamma$ , но при этом активирует пролиферацию и активность В-клеток. Несмотря на то, что количество  $CD16^+CD56^+$ В-клеток в СЖ при обострении не изменилось, их способность к выработке аутоантител может возрастать, так как степень экспрессии их мембраносвязанных рецепторов к  $TNF\alpha$  и  $IL-1\beta$  при РА реализуется как через процент позитивных клеток, так и через увеличение или уменьшение плотности распределения рецепторов на них [1, 13]. В свою очередь  $IL-4$  способен подавлять пролиферацию синовиоцитов.

При обострении в СЖ увеличилось количество Treg. Несмотря на то, что Treg-клетки ингибируют аутоиммунный ответ, если их количество и/или функция аномальны, родственные антигены и молекулы DR вызывают амплификацию иммунного каскада, что приводит к быстрому увеличению уровней различных цитокинов в организме, в частности  $IL-2$ , а также стимуляции продукции макрофагами многих воспалительных цитокинов, таких как  $IL-1$ ,  $IL-6$  и  $IL-8$ , в синовиальной оболочке суставов [20].

Возрастание в СЖ количества  $CD8^+$ Т-клеток может быть связано с их цитотоксическим потенциалом, однако другие исследования утверждают обратное: они играют в основном регулируемую роль в воспаленных суставах [7]. При этом у пациентов с РА количество  $CD8^+$ Т-клеток коррелирует с уровнями провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости, что указывает на их способность продуцировать большое количество цитокинов ( $IL-10$ , а также  $IFN\gamma$ ,  $IL-4$  и  $IL-5$ ) и, таким образом, активно способствовать воспалению и дегенерации суставов [14].

Увеличение в СЖ содержания  $CD3^+CD16^+CD56^+$ NKT-клеток во время обострения также свидетельствуют как о непосредственной роли цитотоксического клеточно-опосредованного механизма в повреждении сустава, так и о стимуляции неспецифической цитотоксичности других элементов врожденного иммунитета — NK-клеток и макрофагов.

## Заключение

Таким образом, клеточный состав синовиальной жидкости и ее цитокиновый профиль зависят от фазы хронического воспалительного процесса. Движущей силой обострения являются нейтрофилы, а также  $CD3^+CD8^+$  и  $CD3^+CD16^+CD56^+$  клетки при участии Treg. Активация Th2-иммунного ответа усиливает гуморальные механизмы повреждения. Цитокиноопосредованная стимуляция клеток, эмигрировавших внутрь сустава, и резидентов способствует повреждению внутрисуставных поверхностей и костей.

Модификация иммунного ответа и цитокинового профиля СЖ в период ремиссии направлена на стимуляцию репаративных процессов, однако формирование новых межклеточных взаимоотношений обеспечивает ремоделирование соединительной ткани суставов на основе ее склероза и фиброза.

## Список литературы / References

1. Альшевская А.А., Лопатникова Ю.А., Шкаруба Н.С. Экспрессия мембраносвязанных рецепторов к TNF $\alpha$  на моноцитах при atopическом дерматите и ревматоидном артрите // Цитокины и воспаление, 2015. Т. 14, № 1. С. 18-23. Alshevskaya A.A., Lopatnikova Yu.A., Shkaruba N.S. Expression of membrane-bound TNF $\alpha$  receptors on monocytes in atopic dermatitis and rheumatoid arthritis. *Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation*, 2015, Vol. 14, no. 1, pp. 18-23. (In Russ.)]
2. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А. цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов // Современные проблемы науки и образования, 2017. № 3. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26398>. [Zanin S.A., Onischuk V.V., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A. cytokine storm» in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and deforming osteoarthritis of large joints. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2017, no. 3. [Electronic resource]. Access mode: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26398>. (In Russ.)]
3. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова М.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология, 2010. Т. 48, № 2. С. 71-82. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptova M.A., Nasonov E.L. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*, 2010, Vol. 48, no. 2, pp. 71-82. (In Russ.)]
4. Саидов М.З. Патогенетическое значение клеточного инфильтрата при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1239-1270. [Saidov M.Z. Pathogenetic significance of cellular infiltrate in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1239-1270. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PVO-2386.
5. Alunno A., Carubbi F., Giacomelli R., Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol.*, 2017, Vol. 1, 3. doi: 10.1186/s41927-017-0001-8.
6. Brennan F., McInnes I. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 11, pp. 3537-3545.
7. Carvalheiro H., da Silva J.A., Souto-Carneiro M.M. Potential roles for CD8(+) T cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 2013, Vol. 12, no. 3, pp. 401-409.
8. Catrina A.I., Svensson C., Malmström V., Schett G., Klareskog L. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2017, Vol. 13, no. 2, pp. 79-86.
9. Chakravarti A., Raquil M.A., Tessier P., Poubelle P.E. Surface RANKL of Toll-like receptor 4-stimulated human neutrophils activates osteoclastic bone resorption. *Blood*, 2009, Vol. 114, no. 8, pp. 1633-1644.
10. Cho M.L., Yoon C.H., Hwang S.Y., Park M.K., Min S.Y., Lee S.H., Park S.H., Kim H.Y. Effector function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients: Cross-talk between T cells and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.*, 2004, Vol. 50, no. 3, pp. 776-784.
11. Cross A., Bucknall R.C., Cassatella M.A., Edwards S.W., Moots R.J. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, no. 10, pp. 2796-2806.
12. den Broeder A.A., Wanten G.J.A., Oyen W.J.G. Neutrophil migration and production of reactive oxygen species during treatment with a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, Vol. 30, pp. 232-237.
13. Humby F., Bombardieri M., Manzo A., Kelly S., Blades M.C., Kirkham B., Spencer J., Pitzalis C. Ectopic lymphoid structures support ongoing production of class-switched autoantibodies in rheumatoid synovium. *PLoS Med.*, 2009, Vol. 6, no. 1, e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0060001.
14. Hussein M.R., Fathi N.A., el-Din A.M., Hassan H.I., Abdullah F., al-Hakeem E., Backer E.A. Alterations of the CD4(+), CD8 (+) T cell subsets, interleukins-1beta, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor-alpha and soluble intercellular adhesion molecule-1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. *Pathol. Oncol.*, 2008, Vol. 14, no. 3, pp. 321-328.
15. Kotake S., Udagawa N., Hakoda M., Mogi M., Yano K., Tsuda E., Takahashi K., Furuya T., Ishiyama S., Kim K.J., Saito S., Nishikawa T., Takahashi N., Togari A., Tomatsu T., Suda T., Kamatani N. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: Possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.*, 2001, Vol. 44, no. 5, pp. 1003-1012.
16. Lupia E., Montrucchio G., Battaglia E., Modena V., Camussi G. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and platelet-activating factor in neoangiogenesis induced by synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 1996, Vol. 26, no. 8, pp. 1690-1694.
17. Mantovani A., Cassatella M., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity (in Eng). *Nat. Rev. Immunol.*, 2011, Vol. 11, no. 8, pp. 519-531.



18. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, Vol. 7, no. 6, pp. 429-442.
19. McInnes I.B., Leung B.P., Sturrock R.D., Field M., Liew F.Y. Interleukin-15 mediates T cell-dependent regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  production in rheumatoid arthritis. *Nat. Med.*, 1997, Vol. 3, no. 2, pp. 189-195.
20. Möttönen M., Heikkinen J., Mustonen L., Isomäki P., Luukkainen R., Lassila O. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2005, Vol. 140, iss. 2, pp. 360-367.
21. Nauseef W.M., Borregaard N. Neutrophils at work. *Nat. Immunol.*, 2014, Vol. 15, no. 7, pp. 602-611.
22. Raza K., Falciani F., Curnow J., Ross E.J., Lee C.Y., Akbar A.N., Lord J.M., Gordon C., Buckley C.D., Salmon M. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthr. Res. Ther.*, 2005, Vol. 7, no. 4, pp. 784-795.
23. Rezzonico R., Burger D., Dayer J.M. Direct contact between T lymphocytes and human dermal fibroblasts or synoviocytes down-regulates types I and III collagen production via cell-associated cytokines. *J. Biol. Chem.*, 1998, Vol. 273, no. 30, pp. 18720-18728.
24. Tanaka S. Emerging anti-osteoclast therapy for rheumatoid arthritis. *J. Orthop. Sci.*, 2018, Vol. 23, no. 5, pp. 717-721.
25. Veale D.J., Orr C., Fearon U. Cellular and molecular perspectives in rheumatoid arthritis. *Semin. Immunopathol.*, 2017, Vol. 39, no. 4, pp. 343-354.
26. Vono M., Lin A., Norrby-Teglund A., Koup R.A., Liang F., Loré K. Neutrophils acquire the capacity for antigen presentation to memory CD4<sup>+</sup> T cells *in vitro* and *ex vivo*. *Blood*, 2017, Vol. 129, no. 14, pp. 1991-2001.
27. Wright H.L., Cross A.L., Edwards S.W., Moots R.J. Effects of IL-6 and IL-6 blockade on neutrophil function *in vitro* and *in vivo*. *Rheumatology*, 2014, Vol. 53, no. 7, pp. 1321-1331.

---

**Авторы:**

**Жданова Е.В.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Тюмень, Россия

**Костоломова Е.Г.** — к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Тюмень, Россия

---

**Authors:**

**Zhdanova E.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pathological Physiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Kostolomova E.G.**, PhD (Biology), Associate Professor, Department of Microbiology, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Волкова Д.Е.** — студентка лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Тюмень, Россия

**Volkova D.E.**, Student, Faculty of Medicine, Tyumen State  
Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Зыков А.В.** — студент лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Тюмень, Россия

**Zykov A.V.**, Student, Faculty of Medicine, Tyumen State  
Medical University, Tyumen, Russian Federation

---

Поступила 17.05.2022  
Принята к печати 22.05.2022

---

Received 17.05.2022  
Accepted 22.05.2022