

ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Пачкунова М.В., Данилова Т.Г., Феофанова Е.В.

ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ярославль, Россия

Резюме. У больных ревматоидным артритом повышено содержание фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ крови по сравнению с нормой. Увеличение уровня фактора некроза опухоли- α отмечается по мере роста активности воспалительного процесса, а также у больных с внесуставными проявлениями заболевания. Концентрация интерферона- γ достоверно связана с активностью воспалительного процесса и продолжительностью ревматоидного артрита более 1 года. Содержание фактора некроза опухоли- α и интерферона- γ крови взаимосвязано с суставным синдромом и функциональным статусом больных ревматоидным артритом.

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

Адрес для переписки:

Пачкунова Марина Валерьевна
к.м.н., старший лаборант кафедры терапии ГБОУ
ВПО «Ярославская государственная медицинская
академия»
150051, Россия, г. Ярославль, ул. Красноборская,
17, кв. 41.
Тел.: 8 (903) 691-36-06.
E-mail: pachkinov@mail.ru

Авторы:

Пачкунова М.В. — к.м.н., старший лаборант
кафедры терапии ГБОУ ВПО «Ярославская
государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ярославль, Россия
Данилова Т.Г. — д.м.н., профессор кафедры
терапии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная
медицинская академия» Минздрава России,
г. Ярославль, Россия
Феофанова Е.В. — аспирант кафедры терапии
ГБОУ ВПО «Ярославская государственная
медицинская академия» Минздрава России,
г. Ярославль, Россия

Поступила 07.10.2013

Отправлена на доработку 14.10.2013

Принята к печати 18.10.2013

STUDIES OF SEVERAL BLOOD CYTOKINES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL INTERRELATIONS

Pachkunova M.V., Danilova T.G., Feofanova E.V.

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract. Blood levels of tumor necrosis factor- α (TNF α) and interferon γ (IFN γ) are shown to be increased in patients with rheumatoid arthritis, as compared to normal values. An increase of TNF α levels is shown to correlate with higher activity of inflammatory process, as well as with extra-articulate lesions in patients. Concentration of IFN γ proved to be significantly connected with activity of inflammatory process, and at later terms of the disorder (> 1 year). TNF α and IFN γ levels are interconnected with joint lesions and functional scores of patients with rheumatoid arthritis. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 3, pp 273-280)

Keywords: rheumatoid arthritis, cytokines, tumor necrosis factor- α , interferon- γ

Address for correspondence:

*Pachkunova Marina V.
PhD, Senior Laboratory Assistant, Department of
Therapy, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl
State Medical Academy, Yaroslavl
150051, Russian Federation, Yaroslavl,
Krasnoborskaya str., 17, apt 41.
Phone: 7 (903) 691-36-06.
E-mail: pachkunov@mail.ru*

Authors:

*Pachkunova M.V., PhD (Medicine), Senior
Laboratory Assistant, Department of Therapy, Institute
of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical
Academy, Yaroslavl, Russian Federation*

*Danilova T.G., PhD, MD (Medicine), Professor,
Department of Therapy, Institute of Postgraduate
Education, Yaroslavl State Medical Academy,
Yaroslavl, Russian Federation*

*Feofanova E.V., Research Fellow, Department of
Therapy, Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl
State Medical Academy, Yaroslavl, Russian Federation*

Received 07.10.2013

Revision received 14.10.2013

Accepted 18.10.2013

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний суставов, частота которого в популяции в среднем составляет 1%. Это заболевание часто приводит к потере трудоспособности и сокращает продолжительность жизни пациентов [16, 12].

Известно, что основу патогенеза РА составляет сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов иммунорегуляторных механизмов с развитием активации иммунной системы в ответ на патогенные, а нередко и физиологические стимулы [10, 16, 18, 29, 31, 34]. Важная роль в развитии и прогрессировании данного заболевания отводится системе цитокинов. Цитокины представляют собой регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма. Синтезируясь локально, они воздействуют практически на все звенья гуморального и клеточного иммунного ответа и участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма. Уровень цитокинов в плазме крови отражает текущее состояние работы иммунной системы и развитие защитных реакций. Для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других [2, 5]. Под влиянием цитокинов и при участии контактных стимулов со стороны антигенпрезентирующих клеток происходит разделение Т-хелперов на две субпопуляции: первого и второго типа. РА является системным аутоиммунным заболеванием, при котором преобладающая пусковая роль принадлежит Т-хелперам первого типа [10, 16, 35]. Важным последствием поляризации иммунного ответа по Т-хелперному первому типу является нарушение баланса синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

В настоящее время, в связи с использованием биологической терапии при РА, оценка профиля ключевых цитокинов до начала проведения терапии и на фоне лечения приобретает большое практическое значение [4, 7, 13, 27, 30].

Провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли- α (TNF α) является активатором цитокинового каскада и инициатором воспалительной реакции. В основном он продуцируется моноцитами и макрофагами. TNF α играет важную роль в противоинфекционном иммунитете и иммунорегуляции [2, 5, 21]. Однако он участвует не только в защитных реакциях, но и является одним из главных медиаторов деструкции тканей. Уровень его в сыворотке крови возрастает при развитии воспалительной реакции. Существует гипотеза, что неконтролируемая гипер-

продукция TNF α с активацией фибробластов, индукцией деструктивных энзимов, тканевыми повреждениями лежит в основе прогрессирования воспаления при РА [7, 14, 20, 21, 23, 24]. Накоплен положительный опыт применения препаратов, содержащих моноклональные антитела к TNF α у больных РА, что привело к принципиальному улучшению результатов терапии с уменьшением воспалительной активности заболевания и уменьшению летальности [1, 4, 8, 33]. Ингибиторы TNF α способны не только подавлять развитие воспаления у больных РА, но и модифицировать иммунный ответ, направленный на аутоантигены [8]. По данным литературы, динамика уровня TNF α у больных РА в процессе лечения может быть информативным показателем эффективности проводимой терапии [11].

Интерферон- γ (IFN γ) является важным медиатором как доиммунной защиты, так и развивающегося специфического иммунного ответа. Продуцентами IFN γ являются активированные Т-хелперы первого типа и натуральные клетки-киллеры [2, 3, 19, 28, 36]. Этот цитокин стимулирует активность нейтрофилов, макрофагов, клеток натуральных киллеров, эндотелия сосудов. IFN γ приводит к экспрессии на поверхности макрофагов антигенов гистосовместимости II класса, которые играют основную роль в представлении антигенов Т-лимфоцитам, т.е. в становлении иммунной реакции [3, 6, 25, 26]. Кроме того, IFN γ способствует дифференциации Т- и В-лимфоцитов, является основным активатором макрофагов, стимулирует синтез антител В-лимфоцитами, увеличивает синтез основных провоспалительных цитокинов – TNF α , интерлейкинов 1 и 6 [14, 22, 32]. В связи с этим IFN γ способен усиливать аутоиммунные реакции.

Целью данного исследования явилось изучение доиммунного цитокина (TNF α) и цитокина-регулятора иммунного воспаления (IFN γ) у больных РА, а также исследование клинико-иммунологических взаимосвязей этих цитокинов.

Материалы и методы

Обследовано 80 женщин, диагноз РА у которых соответствовал критериям АРА, 1987 года. Средний возраст пациентов составлял $51,96 \pm 1,36$ года, длительность заболевания – в среднем $7,24 \pm 0,7$ лет, длительность РА до 1 года определена у 20 человек (25%), от 1 года до 10 лет – у 39 (48,75%), более 11 лет – у 21 (26,25%) пациента. I степень активности выявлена у 5 человек (6,25%), II – у 36 (45%) человек, III – у 39 (48,75%) пациентов. Системные проявления имели место у 39 больных (48,75%). Среди внесуставных проявлений на момент обследования наиболее часто встречались лимфаденопатия, ревматоидные

узелки, анемия, васкулит сосудов кожи и лихорадка.

Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 80% пациентов (64 человека). I-II рентгенологическая стадия определена у 42 больных (52,2%), III-IV – у 38 пациентов (47,5%). Преобладали больные со II и III функциональными классами (соответственно, 40 и 55%).

Объем исследования больных включал в себя анамнез, оценку тяжести заболевания врачом и пациентом и субъективную оценку болевого синдрома по 100 мм ВАШ; продолжительность утренней скованности; суставной индекс Ричи, суставной счет, число припухших суставов (исходя из 68 и из 44 суставов соответственно); динамометрию кистей; время, в течение которого больной проходит 30 м, поднимается и спускается на 1 пролет лестницы, опросник состояния здоровья для оценки качества жизни – HAQ. Всем больным проводилось общепринятое в ревматологии лабораторное и инструментальное исследование, включающее, помимо общего анализа крови и мочи, определение С-реактивного протеина (СРП) полуколичественным латекс-тестом, титра РФ твердофазным иммуноферментным анализом, рентгенологическое исследование пораженных суставов. Всем больным в динамике определяли уровень цитокинов TNF α и IFN γ в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов «ИФА-TNF-alfa» и «ИФА-IFN-gamma» Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера.

Статистическую обработку материала производили на персональном компьютере с помощью программы «Statistica StatSoft», версия 6,0. Для определения статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента, F-критерий (однофакторный дисперсионный анализ). Взаимосвязи между переменными вычислялись при помощи коэффициента корреляции Пирсона r. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Контрольную группу составили 25 относительно здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу.

Результаты

В сыворотке крови пациентов с РА, по сравнению с группой контроля, определено достоверное увеличение уровня TNF α в 3 раза ($4,51 \pm 0,26$ пг/мл и $1,52 \pm 0,08$ пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Уровень IFN γ в периферической крови больных РА, по сравнению с группой контроля, также был увеличен в 3 раза ($249,92 \pm 33,84$ пг/мл и $73,89 \pm 6,55$ пг/мл, $p < 0,05$).

Проводился анализ содержания TNF α и IFN γ в сыворотке крови в отдельных клинических группах больных, разделенных по степени активности воспалительного процесса, наличию или отсутствию внесуставных проявлений, длительности болезни. Содержание TNF α и IFN γ крови в зависимости от активности РА представлено в таблице 1.

Содержание TNF α у больных РА, по сравнению с контролем, достоверно увеличивается, начиная со 2 степени активности воспалительного процесса. При 1 степени активности, по сравнению с нормой, выявлена тенденция к увеличению TNF α . Определено достоверное увеличение TNF α крови в группе со 2 степенью активности, по сравнению с 1, и тенденция к увеличению содержания TNF α у больных РА с 3 степенью активности, по сравнению со 2. При помощи дисперсионного анализа определена взаимосвязь активности РА и уровня TNF α ($F = 3,45$; $p < 0,04$).

При всех степенях активности РА, по сравнению с нормой, определено достоверное увеличение уровня IFN γ . Определено закономерное увеличение содержания IFN γ крови ($F = 4,71$; $p < 0,05$) по мере повышения степени активности.

Содержание изучаемых цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия внесуставных проявлений РА представлено в таблице 2.

Уровень TNF α был статистически значимо выше в группе больных РА с наличием внесуставных проявлений, по сравнению с пациентами с суставной формой заболевания. Увеличение содержания IFN γ сыворотки крови у пациентов с внесуставными проявлениями носило характер тенденции ($p > 0,05$).

Изменение уровней TNF α и IFN γ крови в зависимости от длительности РА отражено в таблице 3.

У больных РА с продолжительностью заболевания до 1 года, по сравнению со всеми остальными группами пациентов РА, выявлен достоверно наименьший уровень IFN γ ($p < 0,05$).

Уровень TNF α в зависимости от длительности заболевания существенно не менялся ($p > 0,05$).

Были исследованы взаимосвязи между клинико-лабораторными и иммунологическими показателями РА. Определена умеренная прямая корреляционная связь между TNF α с одной стороны и суставным счетом и числом воспаленных суставов с другой стороны ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Зафиксирована умеренная обратная взаимосвязь между ССК с одной стороны и TNF α с другой стороны ($r = -0,37$; $p < 0,02$).

Определена умеренная прямая взаимосвязь между СРП с одной стороны и содержанием IFN γ крови с другой стороны ($r = 0,3$; $p < 0,05$). Определены умеренные прямые корреляцион-

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ TNF α И IFN γ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ РА (M \pm m)

Показатель	Здоровые n = 25	Степень активности		
		1 степень n = 5	2 степень n = 36	3 степень n = 39
TNF α , пг/мл	1,52 \pm 0,08	2,33 \pm 0,62 p (2,1) > 0,05	4,19 \pm 0,29 p (3,1) < 0,05 p (3,2) < 0,05	4,99 \pm 0,41 p (4,1) < 0,05 p (4,2) > 0,05 p (4,3) > 0,05
IFN γ , пг/мл	73,89 \pm 6,55	123,73 \pm 46,78 p (2,1) < 0,05	202,39 \pm 31,78 p (3,1) < 0,05 p (3,2) < 0,05	308,12 \pm 60,87 p (4,1) < 0,05 p (4,2) < 0,05 p (4,3) < 0,05

Примечание. p – уровень значимости различия групп с соответствующими номерами; n – количество обследованных.

ТАБЛИЦА 2. ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ TNF α И IFN γ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ ВНЕСУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РА (M \pm m)

Показатель	Здоровые n = 25	Наличие внесуставных проявлений	
		Есть n = 39	Нет n = 41
TNF α , пг/мл	1,52 \pm 0,08	5,18 \pm 0,32 p (2,1) < 0,05	3,79 \pm 0,43 p (3,1) < 0,05 p (3,2) < 0,05
IFN γ , пг/мл	73,89 \pm 6,55	207,61 \pm 44,64 p (2,1) < 0,05	291,03 \pm 50,35 p (3,1) < 0,05 p (3,2) > 0,05

Примечание. p – уровень значимости различия групп с соответствующими номерами; n – количество обследованных.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ TNF α И IFN γ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (M \pm m)

Показатель	Здоровые n = 25	Длительность заболевания		
		До 1 года n = 20	1-10 лет n = 39	> 10 лет n = 21
TNF α , пг/мл	1,52 \pm 0,08	4,48 \pm 0,41 p (2,1) < 0,05	4,84 \pm 0,45 p (3,1) < 0,05 p (3,2) > 0,05	3,97 \pm 0,41 p (4,1) < 0,05 p (4,2) > 0,05 p (4,3) > 0,05
IFN γ , пг/мл	73,89 \pm 6,55	124,56 \pm 15,24 p (2,1) < 0,05	304,25 \pm 53,36 p (3,1) < 0,05 p (3,2) < 0,05	285,66 \pm 75,1 p (4,1) < 0,05 p (4,2) < 0,05 p (4,3) > 0,05

Примечание. p – уровень значимости различия групп с соответствующими номерами; n – количество обследованных.

ные связи между показателями, отражающими функциональное состояние суставов, субъективные ощущения пациентов с одной стороны и IFN γ с другой стороны ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Таким образом, у больных РА в сыворотке крови увеличено содержание ключевого провос-

палительного цитокина TNF α . TNF α во многом определяет местные и системные клинические проявления РА. Нарастание концентрации TNF α сопровождается увеличением риска возникновения внесуставных проявлений болезни и обуславливает большую активность воспалительного процесса [9, 10, 11, 15, 17, 27]. У больных РА повышено содержание IFN γ крови [7, 13, 17]. IFN γ ,

оказывая многостороннее влияние на функционирование доиммунных и иммунных факторов защиты, играет основную роль в становлении аутоиммунной реакции, являющейся причиной ревматоидного воспаления [2, 3, 14]. Концентрация $IFN\gamma$ достоверно связана с активностью воспалительного процесса и продолжительностью заболевания более 1 года [9, 17]. Нарастание уровня $IFN\gamma$ крови приводит к снижению качества жизни и функционального статуса больных.

Определение содержания $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$ в крови может быть рекомендовано в качестве дополнительных лабораторных тестов для диагностики РА и оценки активности воспалительного процесса. Выявленные при РА иммунологические изменения крови, в виде увеличения уровней $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$, обосновывают применение препаратов биологической терапии, в том числе перспективу применения антител к $IFN\gamma$ [7, 13].

Список литературы

1. Балабанова Р.М. Инфликсимаб: на все ли вопросы получены ответы за 10 лет? // Современная ревматология. – 2010. – № 1. – С. 61-65.
2. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
3. Железникова Г.Ф. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе инфекций // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008 – № 4. – С. 3-8.
4. Каратеев Д.Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО- α // Современная ревматология. – 2009. – № 4. – С. 33-38.
5. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: Фолиант. – 2008. – 550 с.
6. Кологривова Е.Н., Новицкий В.В., Уразова О.И. Влияние персистенции вируса простого герпеса на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками при ревматоидном артрите // Медицинская иммунология. – 2009. – № 1. – С. 91-94.
7. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Андреева Л.Ю. Влияние антицитокиновой терапии на сывороточный уровень основных цитокинов при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 3. – С. 75.
8. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е. Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли α при ревматоидном артрите // Современная ревматология. – 2008. – № 4. – С. 46-51.
9. Лысак Н.В., Бугрова О.В., Лейзерман В.Г. Иммунологические особенности раннего ревматоидного артрита // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2007. – № 30. – С. 131-136.
10. Мазуров В.И. Нарушения иммунорегуляции при ревматоидном артрите и пути их коррекции // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 77-7
11. Маковский А.А., Мельник И.В. Роль цитокинов в индукции системных проявлений ревматоидного артрита и системной красной волчанки // Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 4. – С. 66-67.
12. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации // Врач. – 2007. – № 1. – С. 38-42.
13. Насонова В.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Нейтрализация ИФН- γ – новое направление в терапии ревматоидного артрита. // Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 5. – С. 30-37.
14. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова Н.А., Насонов Е.Л. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 2. – С. 71-82.
15. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Диатроптова Н.А., Насонов Е.Л. Мультиплексный анализ цитокинового профиля сыворотки крови и синовиальной жидкости у больных ранним ревматоидным артритом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 9. – С. 51.
16. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Насонова Е.Л., Насоновой В.А. // М.: ГЭОТАР-Медиа – 2008. – 720 с.
17. Топичева З.С., Гладилин Г.П., Зрячкин Н.И. Динамика активности цитокинов сыворотки крови больных ревматоидным артритом // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – № 22. – С. 56-58.

Ссылки 18-36 см. в References (стр. 279-280). See References for numbers 18-36 at pp. 279-280.

References

1. Balabanova R.M. Infliksimab: na vse li voprosy polucheny otvety za 10 let? [Infliksimab: whether on everything questions are received answers in 10 years]. *Sovremennaya revmatologiya – Modern Rheumatology*, 2010, no. 1, pp. 61-65.
2. Dem`yanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnosticheskaya tsennost' issledovaniya urovney tsitokinov v klinicheskoy praktike [The diagnostic value of research of levels of cytokines in clinical practice]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 2003, vol. 2, no. 3, pp. 20-35.
3. Zheleznikova G.F. Rol' gamma-interferona v immunopatogeneze infektsiy [Gamma interferon role in immunopathogenesis infections]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*, 2008, no. 4, pp. 3-8.
4. Karateev D.E. Voprosy bezopasnosti terapii ingibitorami FNO- α [The problems of the safety of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors]. *Sovremennaya revmatologiya – Modern Rheumatology*, 2009, no. 4, pp. 33-38.
5. Ketlinskiy S.A. Tsitokiny [Cytokines]. *St. Petersburg, Foliant*, 2008, 550 p.
6. Kologrivova E.N., Novitskiy V.V., Urazova O.I. Vliyanie persistentsii virusa prostogo gerpesa na produktsiyu tsitokinov immunokompetentnymi kletkami pri revmatoidnom artrite [Influence of herpes simplex virus persistence upon production of cytokines by Immunocompetent cells in rheumatoid arthritis]. *Meditsinskaya immunologiya – Medical Immunology*, 2009, no. 1, pp. 91-94.
7. Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Andreeva L.Yu. Vliyanie antitsitokinovoy terapii na syvorotochnyy uroven' osnovnykh tsitokinov pri revmatoidnom artrite [Impact of anticytokine therapy on serum levels of major cytokines in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific-Practical Rheumatology*, 2005, no. 3, pp. 75.
8. Luchikhina E.L., Karateev D.E. Aktual'nye voprosy primeneniya ingibitorov faktora nekroza opukholi α pri revmatoidnom artrite [Use of tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis: topical aspects]. *Sovremennaya revmatologiya – Modern Rheumatology*, 2008, no. 4, pp. 46-51.
9. Lysak N.V., Bugrova O.V., Leyzerman V.G. Immunologicheskie osobennosti rannego revmatoidnogo artrita [Immunological features of early rheumatoid arthritis]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya – Scientific and Medical Messenger of the Central Chernozem Region*, 2007, no. 30, pp. 131-136.
10. Mazurov V.I. Narusheniya immunoregulyatsii pri revmatoidnom artrite i puti ikh korrektsii [Immunoregulation violations at rheumatoid arthritis and way their correction]. *Rossiyskie meditsinskie vesti – Russian Medical Messages*, 2008, vol. 13, no. 2, pp. 77-79.
11. Makovskiy A.A., Mel'nik I.V. Rol' tsitokinov v induktsii sistemnykh proyavleniy revmatoidnogo artrita i sistemnoy krasnoy volchanki [Role cytokines in induction of system manifestations of rheumatoid arthritis and system lupus erythematosus]. *Voенно-meditsinskiy zhurnal – Military Medical Journal*, 2001, no. 4, pp. 66-67.
12. Nasonov E.L. Farmakoterapiya revmatoidnogo artrita – sovremennye rekomendatsii [Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis – modern recommendations]. *Vrach – Practitioner*, 2007, no. 1, pp. 38-42.
13. Nasonova V.A., Lukina G.V., Sigidin Ya.A. Neytralizatsiya IFN- γ – novoe napravlenie v terapii revmatoidnogo artrita [Neutralization IFN-gamma – the new direction in therapy of rheumatoid arthritis]. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive*, 2008, vol. 80, no. 52, pp. 30-37.
14. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptova N.A., Nasonov E.L. Rol' tsitokinov v patogeneze revmatoidnogo artrita [Role cytokines in journal rheumatoid arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya – Scientific Practical Rheumatology*, 2010, no. 2, pp. 71-82.
15. Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Diatroptova N.A., Nasonov E.L. Mul'tipleksnyy analiz tsitokinovogo profilya syvorotki krovi i sinovial'noy zhidkosti u bol'nykh rannim revmatoidnym artritom [The multiplex analysis of a profile of cytokines of serum of blood and synovial liquid at patients early rheumatoid arthritis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – Clinical Laboratory Diagnostics*, 2010, no. 9, p. 51.
16. Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Nasonova E.L., Nasonovoy V.A. [Rheumatology: national management. Ed. Nasonov E.L. Nasonova B.A.]. *Moscow, GEOTAR-Media*, 2008. 720 p.
17. Topicheva Z.S., Gladilin G.P., Zryachkin N.I. Dinamika aktivnosti tsitokinov syvorotki krovi bol'nykh revmatoidnym artritom [Dynamics of activity cytokines serum of blood of patients with rheumatoid arthritis]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Scientific and Medical Journal*, 2008, vol. 4, no. 22, pp. 56-58.
18. Atzeni F., Sarzi-Puttini P. Early rheumatoid arthritis. *Reumatismo*, 2007, vol. 59, no. 2, pp. 100-117.
19. Billiau A. Interferon- γ in autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 1996, vol. 7, no. 1, pp. 25-34.

20. Bingham Clifton O.J. The Pathogenesis of rheumatoid arthritis: Pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J. Rheumatol.*, 2002, vol. 29, no. 65, pp. 3-9.
21. Bradley J.R. TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.*, 2008, vol. 214, no. 1, pp. 149-160.
22. Crow M.K. Type I interferon in organ-targeted autoimmune and inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther.*, 2010, vol. 12, no. 1, p. 5.
23. David J.P., Schett G. TNF and bone. *Curr Dir Autoimmun.*, 2010, vol. 11, pp. 135-144.
24. Dayer J.M. Interleukin 1 or tumor necrosis factor alpha: Which is the real target in rheumatoid arthritis? *J. Rheumatol.*, 2002, vol. 29, no. 65, pp. 10-15.
25. Dolhain R.J., ter Haar N.T., Hoefakker S., Tak P.P., de Ley M., Claassen E., Breedveld F.C., Miltenburg A.M. Increased expression of interferon (IFN)-gamma together with IFN-gamma receptor in the rheumatoid synovial membrane compared with synovium of patients with osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1996, vol. 35, no. 1, pp. 24-32.
26. Doodes D., Cao Y., Hamel K.M., Wang Y., Rodeghero R.L., Mikecz K., Glant T.T., Iwakura Y., Finnegan A. IFN-gamma regulates the requirement for IL-17 in proteoglycan-induced arthritis. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 3, pp. 1552-1559.
27. Feldmann M., Maini S.R. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics. *Immunol. Rev.*, 2008, vol. 223, no. 6, pp. 7-19.
28. Gottenberg J.E., Chiochia G. Dendritic cells and interferon-mediated autoimmunity. *Biochimie*, 2007, vol. 89, no. 6-7, pp. 856-871.
29. Kunz M., Ibrahim S.M. Non-major histocompatibility complex rheumatoid arthritis susceptibility genes. *Crit. Rev. Immunol.*, 2011, vol. 31, no. 2, pp. 99-114.
30. Manadan A.M., Block J.A. Rheumatoid arthritis: beyond tumor necrosis factor-alpha antagonists, B cell depletion, and T cell blockade. *Am. J. Ther.*, 2008, vol. 15, no. 1, pp. 53-58.
31. McInnes I.B., O'Dell J.R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, vol. 69, no. 11, pp. 1898-1906.
32. Meyer O. Interferons and autoimmune disorders. *Joint Bone Spine*, 2009, vol. 76, no. 5, pp. 464-473.
33. Michaud K., Wolfe F. Reduced mortality among rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF therapy and methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, vol. 50, no. 12, p. 4095.
34. Okamoto H., Hoshi D., Kiire A., Yamanaka H., Kamatani N. Molecular targets of rheumatoid arthritis. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 53-66.
35. Ursaciuc C., Surcel M., Ciotaru D., Dobre M., Pirvu I.R., Munteanu A.N., Alecu M., Huic R. Regulatory T cells and TH1/TH2 cytokines as immunodiagnosis keys in systemic autoimmune diseases. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol.*, 2010, vol. 69, no. 2, pp. 79-84.
36. Wallet M.A., Wallet S.M., Guiulfo G., Sleasman J.W., Goodenow M.M. IFN-gamma primes macrophages for inflammatory activation by high molecular weight hyaluronan. *Cell Immunol.*, 2010, vol. 262, no. 2, pp. 84-88.