

## **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.**

**Юлдашева С.Л., Абдуллаева К.А., Мамажанова З.К.**

**Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан**

**Аннотация.** Повреждение сустава начинается с синовиальной оболочки, где приток и/или локальная активация мононуклеарных клеток и образование новых кровеносных сосудов вызывают синовит. Активированные антигеном CD4(+) Т-клетки усиливают иммунный ответ, стимулируя другие мононуклеарные клетки, синовиальные фибробласты, хондроциты и остеокласты. Несколько типов иммуномодулирующих молекул, в основном цитокины, секретируемые иммунными клетками, опосредуют патогенез РА. Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунное заболевание, генетические и средовые факторы, биомаркер, иммунные клетки, В-клетки, Т-клетки.

## **PATHOLOGICAL ACTIVATION OF THE IMMUNE SYSTEM IN RHEUMATOID ARTHRITIS.**

**Yuldasheva S.L., Abdullaeva K.A., Mamajanova Z.K.**

**Andijan State Medical Institute, Uzbekistan.**

**Annotation.** Joint damage begins at the synovial membrane, where the influx and/or local activation of mononuclear cells and the formation of new blood vessels cause synovitis. Antigen-activated CD4(+) T cells amplify the immune response by stimulating other mononuclear cells, synovial fibroblasts, chondrocytes and osteoclasts.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, autoimmune disease, genetic and environmental factors, biomarker, immune cells, B-cells, T-cells.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное аутоиммунное заболевание, чаще возникающее у женщин, чем у мужчин, преимущественно у лиц пожилого возраста. Уровень распространенности, зарегистрированный в 2002 г., колебался от 0,5% до 1% населения и имел региональные различия. Клинические проявления ревматоидного артрита появляются в возрасте от 20 до 40 лет, чаще у женщин, чем у мужчин, с соотношением 2–3:1 [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в течение 10 лет после С началом заболевания не менее 50% больных в развитых странах не могут работать полный рабочий день, предположительно, из-за наступившей инвалидности [1]. Ежегодная заболеваемость РА в Северной Европе и США составляет 0,15–0,6 на 1000 населения, в то время как во всем мире страдает 0,5–1,0% населения [2]. Выявленными факторами риска заболевания являются женский пол, возраст, употребление табака, воздействие кремнезема и ожирение [2]. Вовлечение РА в суставы обычно имеет характерную картину синовита, возникающего в симметричных мелких суставах. Отек сустава является внешним отражением воспаления синовиальной оболочки после активации иммунной системы. Наибольший интерес к вкладу Т-клеток был сосредоточен на их антиген-управляемой роли и высвобождении цитокинов специфических подмножеств Т-клеток. Эффекторные Т-клетки CD4 являются основными движущими силами аномального иммунитета при РА, поддерживая хронический синовит и поддерживая выработку аутоантител, а недостаток активных форм кислорода может стимулировать провоспалительные Т-клетки, что проливает свет на важность энергетического метаболизма при РА. Что касается В-клеток, исследования сосредоточены на представлении их антигенов, образовании и высвобождении антител, а также высвобождении цитокинов в окружающую среду.

Патогенная роль иммунных клеток при ревматоидном артрите.

Хорошо известно, что В-клетки являются важным компонентом адаптивного иммунитета человека, но в случае РА они также функционируют как один из основных факторов возникновения РА [3]. Цитотоксический эффект модулирует физиологические эпигенетические процессы, что влияет на экспрессию генов и детерминацию фенотипа, характерного для различных форм патологии. ИЛ-6 и ФНО обнаруживаются в окружении CD4<sup>+</sup> Т-клеток, активируется рецептор АНР (арилуглеводородный рецептор). Его присутствие специфически влияет на экспрессию цитокинов, характерных для Th17.

Значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др. в организме матери во внутриутробном периоде, а также в последующем развитии организма ребенка влияет на дифференцировку CD4<sup>+</sup> Т-клетки в лимфоциты Th17 при воспалении [6].

При РА множественные изотипы антител, включая IgG, IgA и IgM, направлены против этих цитруллинированных пептидов [7]. Присутствие АСРА IgA согласуется с гипотезой о том, что АСРА связан с курением или дисбиомоммикробиома, поскольку IgA связан с слизистым происхождением иммунного ответа. Синовиальная жидкость воспаленных суставов при ревматоидном артрите содержит цитруллинированные белки, что свидетельствует о том, что АСРА может связываться с этими антигенами в суставе и, возможно, усиливать местное воспаление [8]. Вырабатываются аутоантитела против этих посттрансляционных модификаций (АСРА), которые могут активировать другие (иммунные) клетки через Fc-рецепторы и стимулировать выработку цитокинов. Основной воспалительный каскад в конечном итоге приводит к клинически выраженному артриту. Антитела к АМРА против модифицированного белка [9]

## Вывод.

По мере развития технологий и методологий быстро растет интерес к пониманию методов лечения ревматоидного артрита. Терапевтическая цель РА сместилась с облегчения симптомов болезни на остановку болезненных процессов. В дополнение к типу лечения РА, раннее выявление заболевания, метод измерения заболевания, классификация заболевания и критерии ремиссии играют решающую роль в улучшении результатов лечения пациентов. Иммунные клетки, особенно В- и Т-лимфоциты, являются ключевыми компонентами, участвующими в каждом из аспектов, упомянутых выше. Текущие данные свидетельствуют о том, что эти иммунные клетки могут быть использованы в качестве одного из терапевтических подходов к РА, например, для истощения Т-клеток и В-клеток.

## Литература.

1. Хронические ревматические заболевания. [(по состоянию на 15 февраля 2018 г.)]
2. Гарно Э. Ревматоидный артрит. В: Ф.Ф. Ферри, редактор. Клинический консультант Ферри. 20-е изд. Эльзевир; Атланта, Джорджия, США: 2018. стр. 1125–1128.
3. Семерано Л., Декер П., Клавель Г., Буасье М.С. Разработка экспериментальных ингибиторов Янус-киназы при ревматоидном артрите. Мнение эксперта. исследование наркотиков. 2016; 25:1355–1359. doi: 10.1080/13543784.2016.1249565

4. Бугатти С., Витоло Б., Капорали Р., Монтекукко С., Манцо А. В-клетки при ревматоидном артрите: от патогенных игроков до биомаркеров заболевания. Биомед Рез. Интернационал 2014; 2014: 681678. Дои: 10.1155/2014/681678.
5. Гилтиай Н.В., Чаппелл С.П., Кларк Э.А. Селекция В-клеток и продукция аутоантител. Артрит рез. тер. 2012 г.; 14: С1. дои: 10.1186/ar3918
6. Браун Е.П. Регуляция В-клеточных ответов с помощью Toll-подобных рецепторов. Иммунология. 2012 г.; 136: 370–379. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03587.x.
7. VerpoortKN, Jol-vanderZijdeCM, Papendrecht-vanderVoortEA, etal. Изотипическое распределение антител к циклическому цитруллинированному пептиду при недифференцированном артрите и ревматоидном артрите имеет качественный постоянный иммунный ответ. Ревматический артрит. 2006;54(12):3799-3808. doi: 10.1002/art.22279.
8. vanBeers JJ, Schwarte CM, Stammen-Vogelzangs J, etal. Цитруллин в синовиальной жидкости при ревматоидном артрите обнаруживает новые цитруллинированные эпитопы в аполипопротеине Е, антигене миелоидной ядерной дифференцировки и бета-актине. Ревматический артрит. 2013;65(1):69-80. doi: 10.1002/art.37720.
9. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et.t. Антитела против цитруллинированных белков усиливают повреждение тканей при экспериментальном аутоиммунном артрите. Джей Клини Инвест. 2006;116(4):961-973. DOI: 10.1172/JCI25422.