

О.В.Пішак

ВПЛИВ ФЛОГЕНЗИМУ НА ЦИТОКІНОВУ РЕГУЛЯЦІЮ В-КЛІТИННОЇ ІМУНОЛОГІЧНОЇ РЕАКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. - проф. О.І.Волошин),
кафедра нормальної фізіології (зав. - д.м.н. О.Л.Кухарчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. З метою визначення впливу флогензиму на цитокінову регуляцію гуморального імунітету у хворих на остеоартроз досліджено вміст у сироватці крові імуноглобулінів А, М, G, інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактора некрозу пухлин- α (ФНП α) і трансформуючого фактора росту- β 1 (ТФР β 1) за наявності або відсутності гострого запалення синовіальної оболонки суглобів. Показано, що ІЛ-1 β і ФНП α сприяють автоімунізації хворих на ОА в період гострого запалення суглобів, тоді як ТФР β 1 володіє антагоністичними ефектами щодо дії прозапальних цитокінів. Зроблено висновок, що одним із механізмів системної ензимотерапії є протеолітична активація ТФР- β 1.

Ключові слова: остеоартроз, імунітет, лімфоцити, цитокіни, ензими

Вступ. Актуальність проблеми остеоартрозу (ОА) визначається високою частотою цього захворювання. За даними І.М.Ганджі та співавт. [9], В.М.Коваленко та співавт. [6] на ОА страждають 10-12% населення України. В останні роки ОА все частіше розвивається після 30-35 років, а в людей старших 60 років трапляються у 97-100% випадків [7, 8, 11].

Найбільш виражені патоморфологічні зміни при ОА відбуваються у хрящовому матриксі і характеризуються прогресуючою ерозією хряща та зруйнуванням колагенових волокон II типу за деградації протеогліканових макромолекул. Хронічне імунне запалення розвивається у випадку нездатності організму обмежити дію пошкоджуючого фактора, при цьому запальний процес підсилюється продуктами тканинної деструкції, розвивається автоімунне та імунокомплексне запалення з порушенням функції органів і систем.

Відомо, що цитокіни не тільки регулюють метаболізм сполучної тканини за нормальних умов [1], але й беруть безпосередню участь у механізмах імунного запалення [5,21].

Прозапальні цитокіни - ІЛ-1 β і ФНП α у підвищених кількостях виявляються у синовіальній рідині у хворих на ОА в період гострого запалення суглобів [12]. Водночас, у хворих на ОА без синовіту їх рівні також підвищені - у хрящі та синовіальній оболонці суглобів [25], що вказує на участь прозапальних цитокінів у механізмах деструкції хряща [16].

Цитокінова регуляція нормальної імунної відповіді організму людини здійснюється за коперативною участю як про-, так і протизапальних цитокінів, глікопротеїнів, трансформуючого фактора росту- β 1 [1], зокрема, активація латентної форми якого відбувається шляхом протеолізу [22].

Зважаючи на те, що клінічна ефективність ензимотерапії пов'язується з активацією протеолітичних та антипротеолітичних систем [10], можна припустити, що ензимні препарати здатні відщеплювати латентний асоційований пептид ТФР- β 1 і, тим самим, регулювати інтенсивність проліферації імунокомпетентних клітин та генерацію В-лімфоцитами імуноглобулінів.

Мета. Визначити вплив флогензиму на цитокинову регуляцію гуморального імунітету у хворих на ОА за наявності або відсутності гострого запалення синовіальної оболонки суглобів.

Матеріал і методи. Обстежено 32 жінки віком від 34 до 69 років, хворих на ОА, які знаходилися на стаціонарному лікуванні. Тривалість захворювання складала від 2 до 15 років. Верифікація ОА здійснювалася за уніфікованими діагностичними критеріями, розробленими Інститутом ревматології РАМН. Групу контролю склали 24 практично здорових жінки (донори). Monoostеоартроз виявлено у 10 (31,3%), поліостеоартроз - у 22 (68,7%) хворих. У 12 пацієнтів діагностовано ОА I стадії (37,5%), у 20 - II стадії (62,5%). Гостре запалення синовіальної оболонки суглобів траплялося у 14 випадках (43,8%), синовіту не спостерігалось у 18 (56,2%) хворих. Вузлики Гебердена і Бушара виявлені у 13 (40,6%) пацієнтів.

До початку лікування хворі були поділені на дві групи за ознакою відсутності (18 хворих - перша група) або наявності (14 жінок - друга група) синовіту. У першій групі моноостеоартроз діагностовано у 6 пацієнток, поліостеоартроз - у 8, у другій групі - у 4 та 14 осіб, відповідно.

Хворих лікували за схемою: нестероїдні протизапальні препарати (моваліс, месулід), хондропротектор (алфлутоп), системна ензимотерапія (флогензим). Пацієнтки першої групи отримували месулід по 100 мг на добу впродовж 20 днів. Алфлутоп призначали по 1,0 мл внутрішньом'язово з першого дня лікування (15-20 ін'єкцій). Хворі другої групи отримували моваліс у дозі 15 мг на добу впродовж 5 днів з наступним призначенням месуліда (по 100 мг на добу - 15 днів) і алфлутона (після зникнення явищ синовіту). Флогензим призначали по 2 драже 3 рази на добу в першій групі та по 3 драже 3 рази на добу - хворим другої групи (за 40 хв до їди, запиваючи 150 мл води) впродовж 21 доби. Місцево використовували долгіт-крем та фастум-гель. Усім хворим проводилося фізіотерапевтичне лікування.

Кров для аналізу забирали з кубітальної вени вранці (8.00), натще. Вміст цитокинів досліджували в сироватці крові.

Диференційні кластери імунікомпетентних клітин визначали анти-CD-моноклональними антитілами [6]. Рівень імуноглобулінів основних класів (А, М, G) у сироватці крові досліджували прямим методом радіальної імунодифузії в агарі [5]. Концентрації у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактора некрозу пухлин- α (ФНП α) визначали наборами реагентів "ProCon IL-1 β " і "ProCon TNF α " (ООО "Протейновый контур", Росія), β 1-трансформуючого фактора росту (ТФР- β 1) - "Human TGF- β 1" (Quantikine, США) на імуноферментному аналізаторі "Униплан-М" (Росія).

Статистичний аналіз отриманих даних проводився за методом варіаційної статистики на IBM PC Pentium II за допомогою програм "Excel-7" (Microsoft word, США) і "Biostat" [2].

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих на ОА без синовіту (перша група) при госпіталізації встановлено (табл.) зменшення вмісту в крові CD22⁺-клітин, тоді як за гострого запалення суглобів рівень В-лімфоцитів не відрізнявся від контролю і був на 41,9% вищим, ніж у хворих першої групи. Після проведення курсу ензимотерапії в разі відсутності синовіту кількість клітин, що експресують CD22⁺ нормалізувалась, а у хворих на ОА з гострим запаленням синовіальної оболонки рівень CD22⁺-позитивних лімфоцитів зростав відносно контролю на 21,8%. Отже, ензимотерапія сприяла підвищенню експресії CD22 на клітинах білої крові у всіх хворих на ОА.

У пацієнтів першої групи концентрація в плазмі крові імуноглобулінів (Ig) класу М була меншою за контрольні дані на 24,6% і не змінювалась після застосування комплексної терапії з використанням флогензиму. Інша динаміка спостерігалась у хворих на ОА з синовітом: за нормального вихідного рівня IgM вміст останнього у крові після лікування достовірно зменшувався, що свідчить про пригнічення флогензимом синтезу малоспецифічних пентамерних макроімуноглобулінів. Концентрація у крові IgG у хворих на ОА без запалення суглобів до початку лікування відповідала контрольним даним, а в пацієнтів із синовітом перевищувала такі на 50,4%. Після проведення курсу комплексної терапії у хворих першої групи плазмовий рівень IgG перевищував контроль на 21,6%,

тоді як у пацієнтів із синовітом концентрація IgG дещо зменшувалась, але залишалась на 36,4% вищою, ніж у осіб контрольної групи. Для всіх хворих на ОА характерний високий сироватковий рівень IgA як до, так і після лікування, особливо в разі гострого запалення синовіальної оболонки суглобів.

Таблиця

Вплив флогензиму на цитокінову регуляцію гуморальної імунної відповіді у хворих на остеоартроз ($\bar{x} \pm Sx$)

Групи хворих	Контроль n=24	Хворі на остеоартроз без гострого запалення суглобів n=18		Хворі на остеоартроз з гострим синовітом n=14	
		до лікування 1-ша підгрупа	після лікування 2-га підгрупа	до лікування 3-тя підгрупа	після лікування 4-та підгрупа
CD22 ⁺ , г/л	0,55±0,03	0,43±0,04 p<0,05	0,53±0,04	0,61±0,04 p ₁₋₃ <0,01	0,67±0,05 p<0,05 p ₂₋₄ <0,05
Ig M, г/л	1,42±0,05	1,07±0,05 p<0,001	1,07±0,18 p<0,05	1,44±0,12 p ₁₋₃ <0,01	1,11±0,15 p<0,05
IgG, г/л	14,25±0,47	15,89±1,01	17,33±0,67 p<0,001	21,43±0,95 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	19,43±0,84 p<0,001
IgA, г/л	2,49±0,11	3,52±0,27 p<0,001	3,78±0,31 p<0,001	5,64±0,26 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	4,56±0,46 p<0,001
IgM/CD22 ⁺ , ум. од.	2,58±0,09	2,49±0,08	2,02±0,07 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	2,36±0,09	1,66±0,06 p<0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
IgG/CD22 ⁺ , ум. од.	25,91±1,30	36,95±1,85 p<0,001	32,70±1,46 p<0,001	35,13±1,63 p<0,001	29,00±1,35 p ₃₋₄ <0,01
IgA/CD22 ⁺ , ум. од.	4,52±0,28	8,19±0,44 p<0,001	7,13±0,31 p<0,001	9,25±0,41 p<0,001	6,81±0,27 p<0,001 p ₃₋₄ <0,001
IgM + IgG + IgA/CD22 ⁺ , ум. од.	40,33±1,95	47,63±2,21 p<0,05	41,85±1,58 p ₁₋₂ <0,05	46,74±2,15 p<0,05	37,47±1,42 p ₃₋₄ <0,001
Інтерлейкін- 1β, пг/мл	46,75±2,33	48,24±1,12	41,54±0,98 p<0,05 p ₁₋₂ <0,001	79,72±5,07 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	44,55±1,24 p ₃₋₄ <0,001
Фактор некрозу тучлин α, пг/мл	38,94±1,95	43,96±1,17 p<0,05	38,69±1,31 p ₁₋₂ <0,01	61,25±2,58 p<0,001 p ₁₋₃ <0,001	56,11±1,31 p<0,001 p ₂₋₄ <0,001
β-трансформуючий фактор роста, пг/мл	49,18±2,46	53,07±1,21	96,64±2,19 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	56,20±2,22 p<0,05	85,35±2,48 p<0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001

Примітки: p - ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p₁₋₂ - між даними першої і другої підгруп хворих; p₁₋₃ - між даними першої і третьої підгруп хворих; p₃₋₄ - між даними третьої і четвертої підгруп хворих; між даними першої і третьої підгруп хворих; n - число спостережень.

Таким чином, при ОА без синовіту зменшення кількості в крові CD22⁺-клітин супроводжується зниженням плазмової концентрації IgM за сталого вмісту IgG і значного підвищення рівня імуноглобулінів класу А. У хворих з гострим запаленням суглобів кількість CD22⁺-позитивних лімфоцитів і концентрація IgM у крові відповідають контрольним даним за значного підвищення плазмового вмісту імуноглобулінів класів G та А. Флогензим практично не змінює параметри імунограми як у хворих на ОА без запального процесу в суглобах, так і в пацієнтів із синовітом.

Продукція імуноглобулінів класу M, визначена за індексом IgM/CD22⁺, до лікування в обох групах хворих на ОА відповідала контролю, а після комплексної терапії з використанням флогензиму знижувалась - на 18,9% у пацієнтів без синовіту та на 29,7% у хворих із гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів. Вихідна інтенсивність секреції B-лімфоцитами IgG значно перевищувала контрольний рівень як у хворих на ОА без гострого суглобового запалення (на 42,6%), так і у хворих із синовітом (на 35,6%). Після лікування у пацієнтів першої групи генерація CD22⁺-клітинами імуноглобулінів класу G дещо зменшувалась, але залишалася на 26,2% вищою, ніж у контролі. У разі наявності синовіту застосування курсу комплексної терапії з використанням флогензиму зменшувало інтенсивність утворення IgG практично до контрольного рівня.

Зауважимо, що інтенсивність генерації B-лімфоцитами імуноглобулінів класу А була більшою за контроль на 81,2% у хворих на ОА без синовіту та в 2,1 рази перевищувала дані осіб контрольної групи в разі гострого запалення суглобів. У хворих першої групи після лікування секреція IgA B-лімфоцитами достовірних змін не зазнавала, в той час як у пацієнтів із синовітом відбувалось її зменшення на 26,4%. Однак індекс IgA/CD22⁺ залишився на 50,7% вищим за контрольні величини. Сумарна продукція імуноглобулінів (IgM+IgG+IgA/CD22⁺) до лікування перевищувала дані контролю в обох групах і нормалізувалась після проведення курсу комплексної терапії.

Отже, у хворих на ОА зростає інтенсивність генерації B-лімфоцитами імуноглобулінів класів G та А, причому нормалізація синтезу IgG і зменшення секреції IgA CD22⁺-клітинами під впливом комплексного лікування з використанням флогензиму відбувається тільки в разі гострого запалення синовіальної оболонки суглобів.

При аналізі цитокинової регуляції імунологічної реактивності встановлено, що концентрація ІЛ-1β у сироватці крові у хворих на ОА із синовітом при госпіталізації була на 70,5% більшою за контроль і на 65,3% перевищувала дані пацієнтів першої групи. В обох групах застосування флогензиму призводило до зниження вмісту ІЛ-1β у сироватці крові. Сироватковий рівень ФНП α до лікування у хворих першої групи був на 12,9% вищим, ніж у осіб групи контролю, а в пацієнтів із синовітом - на 57,3%, при достовірній міжгруповій різниці у 39,3%. Під впливом флогензиму у хворих на ОА без гострого запалення синовіальної оболонки концентрація у сироватці крові ФНП α досягала контрольних величин, але в пацієнтів другої групи достовірних змін не зазнавала і залишалася вищою за контроль на 44,1%. До лікування вміст у крові ТФР- β 1 був вищим за контрольні дані тільки у хворих на ОА із синовітом (на 14,3%). Після лікування в обох групах сироваткова концентрація цього цитокіну істотно зростала: майже в 2 рази у хворих на ОА без синовіту та на 73,5% у пацієнтів з гострим запаленням синовіальної оболонки суглобів. Міжгрупова різниця була достовірною і становила 11,7%.

Таким чином, у хворих на ОА із синовітом вміст у крові прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП α суттєво збільшується за незначного підвищення сироваткової концентрації ТФР- β 1. Застосування флогензиму в комплексному лікуванні хворих на ОА в разі відсутності гострого запального процесу в суглобах сприяє нормалізації рівня у крові ІЛ-1 β і ФНП α , що відбувається за значного підвищення сироваткового вмісту ТФР- β 1.

Регресійно-кореляційний аналіз не виявив жодного зв'язку між вмістом у плазмі крові ІЛ-1 β , ФНП α і показниками гуморального імунітету. Разом з тим, сироваткова концентрація ТФР- β 1 у хворих на ОА без синовіту до лікування негативно корелювала з вмістом у плазмі крові ІgG ($y=46,33-0,574x$; $r=-0,690$; $p<0,05$; $n=18$), інтенсивністю (ІgG/CD22 $^{+}$) його продукції ($y=38,94-0,57x$; $r=-0,961$; $p<0,001$; $n=18$) та сумарної секреції імуноглобулінів (ІgM+ІgG+ІgA/CD22 $^{+}$) В-лімфоцитами ($y=45,79-0,66x$; $r=-0,956$; $p<0,001$; $n=18$). Обидві останні регресійні залежності спостерігалися й у хворих із гострим запаленням суглобів: $y=17,02-0,15x$ ($r=-0,858$; $p<0,05$; $n=14$) та $y=22,78-0,21x$ ($r=-0,911$; $p<0,01$; $n=14$), відповідно.

Зауважимо, що після ензимотерапії замість вищевказаних регресій з'являлися нові кореляції: у хворих першої групи концентрація в сироватці крові ТФР- β 1 мала негативну регресивну залежність з інтенсивністю секреції ІgA CD22 $^{+}$ -клітинами ($y=4,50-0,02x$; $r=-0,789$; $p<0,05$; $n=18$), а в пацієнтів із синовітом подібний кореляційний зв'язок ($y=4,29-0,04x$; $r=-0,957$; $p<0,001$; $n=14$) доповнювався негативною регресією між рівнем у крові ТФР- β 1 і сироватковим вмістом ІgA ($y=18,13-0,16x$; $r=-0,863$; $p<0,05$; $n=14$).

Результати нашої роботи свідчать, що в період гострого запалення суглобів у хворих на ОА відбувається перебудова гуморальної ланки імунної системи з підвищенням вмісту в крові ІgA. Не виключено, що в даному випадку імуноглобуліни класу А є автоантитілами проти зміненої сполучної тканини суглобів, що відбувається внаслідок деструктивного запалення. На цьому етапі розвитку захворювання важливу роль відіграють ІЛ-1 β і ФНП α , які стимулюють імунокомпетентні клітини і опосередковано підвищують синтез та секрецію імуноглобулінів В-лімфоцитами.

Зауважимо, що патогенетична роль прозапальних цитокінів у механізмах деструкції хряща переконливо доведена лише в останні роки. За даними J.C.Fernandes та співавт. [16], при ОА високий вміст у синовіальній рідині ІЛ-1 β асоційований з підвищенням активності колагенази-1 і ступенем деструкції хряща. Towle С.А. та співавт. [15] встановили, що ІЛ-1 β та ІЛ-1 α беруть безпосередню участь у механізмах розвитку експериментального ОА. Показано, що ІЛ-1 β індукує активність колагенази-3 у хондроцитах завдяки збільшенню експресії її матричного гена [17]. Доведені прямі деструктивні ефекти ФНП α на хрящ при ОА [13]. Предарат теніган зменшує площу деструкції хряща при ОА завдяки зниженню генерації в синовії ІЛ-1 β , що зменшує активність металопротеаз [23].

Це відповідає отриманим нами даним - у хворих на ОА із синовітом вміст у крові ІЛ-1 β і ФНП α істотно збільшується за незначного підвищення сироваткової концентрації ТФР- β 1.

Щодо останнього, то в літературі з'явилися повідомлення про роль у патогенезі ОА ТФР- β 1, який володіє як анаболічним, так і катаболічним ефектом [19]. Встановлено, що підвищення вмісту ІЛ-1 β і ФНП α у хрящі та синовії у хворих на ОА відповідає періоду гострого запалення суглобів, а зниження экс-

пресії на хондроцитах рецепторів ІЛ-1 β І типу під впливом діасереїну призводить до клінічної ремісії [18, 26].

Результати роботи Blumenfeld I. та співавт. [14] свідчать, що ІЛ-1 β чинить катаболічний ефект на хрящ при ОА, тоді як ТФР- β 1 підвищує проліферацію та індукує синтез хондроцитів, тобто стимулює репарацію хряща. Крім того, ТФР- β 1 стимулює утворення синовіальними фібробластами фібронектинового фібрилярного матриксу [20]. За даними Shlopov B.V. та співавт. [21], ТФР- β 1 чинить на хондроцити ефекти, антагоністичні дії ІЛ-1 β і ФНП α , а циклічність клінічного перебігу ОА “ремісія - загострення” зумовлена зворотним зв'язком між ТФР- β 1 і прозапальними цитокінами, що реалізується аутокринно. Доведено, що синтез стромелізіну - ензиму, який викликає деструкцію хряща, пов'язаний з ІЛ-1 β , а ТФР- β 1 зменшує при ОА зону деструкції і володіє анаболічним ефектом [25].

Отже, факт значного підвищення вмісту ТФР- β 1 у сироватці крові хворих на ОА, які отримували флогензим, і наявність негативних регресійних залежностей між його рівнем та інтенсивністю генерації В-лімфоцитами імуноглобулінів свідчать про те, що одним із механізмів системної ензимотерапії є протеолітична активація ТФР- β 1.

Література. 1. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые средства. -К.: Наукова думка, 1998. -313 с. 2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. -1999. -459 с. 3. Иммунологические методы исследования в диагностике туберкулеза / Косогорова Л.С., Гончарова С.И., Петрашенко А.И., Кузнецова Л.В. Метод. рекомендации МЗ УССР. К., 1981. -24 с. 4. Иммуный статус: принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Т., Земсков В.М. К.: Здоров'я, -1995. -211 с. 5. Клиническая ревматология: Пер. с англ. / Под редакцией Х.Л.Ф. Каррея. -М.: Медицина, 1990. -448 с. 6. Коваленко В.Н., Гуйда П.П., Латогуз И.К. Диагностика и лечение ревматических болезней. -Харьков: Основа, 1999. -288 с. 7. Коваленко В.Н. Остеоартроз: теория и практика консервативного лечения // Материалы II национального конгресса ревматологов Украины. - К., 16-19 сент. 1997 г. -С.29-31. 8. Нейко С.М., Головач І.Ю. Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу // Український кардіологічний журнал. -2000. -№ 1. -С. 9-12. 9. Ревматология / Ганджа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінцицький А.С. -К.: Здоров'я, 1996. -304 с. 10. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения / Под ред.: К.Н.Веремеенко, В.Н.Коваленко. -К.: МОРИОН, 2000. -320 с. 11. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз // Терапевт. архив. -2000. -№ 5. С.62-66. 12. A comparison of interleukin-1 beta in human synovial fluid of osteoarthritic and revision total knee arthroplasty / Kovacic M.W., Gradisar I.A., Sylvester A.M. et al. // Biomed Sci Instrum. -1997. -Vol.33. -P.519-23. 13. Amin A.R. Regulation of tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor converting enzyme in human osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. -1999. -Vol. 7, № 4. -P. 392-394. 14. Blumenfeld I., Laufer D., Livne E. Effects of transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 alpha on matrix synthesis in osteoarthritic cartilage of the temporo-mandibular joint in aged mice // Mech Ageing Dev. -1997. -Vol. 95, №1-2. -P. 101-11. 15. Detection of interleukin-1 in the cartilage of patients with osteoarthritis: a possible autocrine/paracrine role in pathogenesis / Towle C.A., Hung H.H., Bonassar L.J. et al. // Osteoarthritis Cartilage. -1997. -Vol.5, № 5. -P. 301-308; -P. 293-300. 16. Effects of tenidap on the progression of osteoarthritic lesions in a canine experimental model. Suppression of metalloprotease and interleukin-1 activity / Fernandes J.C., Caron J.P., Martel-Pelletier J. et. al. // Arthritis Rheum. -1997. -Vol.40, № 2. -P. 284-294. 17. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB: differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3 / Mengshol J.A., Vincenti M.P., Coon C.I. et al. // Arthritis Rheum. -2000. -Vol. 43, № 4. -P.801-811. 18. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes / Martel-Pelletier J., Mineau F., Jolicoeur F.C. et al. // J Rheumatol. -1998. -Vol.25, № 4. -P.753-762. 19. Martel-Pelletier J., Allaeddine N., Pelletier J.P. Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis // Frontiers in Bioscience. -1999. -Vol. 4., № 15. -P. 694-703. 20. Sarkisian M., Lafyatis R. Transforming growth factor-beta and platelet derived growth factor regulation of fibrillar fibronectin matrix formation by synovial fibroblasts // J Rheumatol. -1998. -Vol.25, № 4. P.613-622. 21. Shlopov B.V., Gumanovskaya M.L., Hasty K.A. Autocrine regulation of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) during osteoarthritis // Arthritis Rheum. -2000. -Vol.43, № 1. -P.195-205. 22. Sporn M.B., Roberts A.B. The Transforming growth factor- β in peptide grown factors and

their receptors. -New York: Springer-Verland, 1999. -699 p. 23. *The effects of lenidap on canine experimental osteoarthritis: II. Study of the expression of collagenase-1 and interleukin 1beta by in situ hybridization* Fernandes J.C., Martel-Pelletier J., Jovanovic D. // *J Rheumatol.* -1998. -Vol.25, № 5. P.951-958. 24. *van den Berg W.B.* The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis // *Z Rheumatol.* -1999. -Vol.58, № 3. -P.136-141. 25. *Webb G.R., Westacott C.I., Elson C.J.* Osteoarthritic synovial fluid and synovium supernatants up-regulate tumor necrosis factor receptors on human articular chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* -1998. -Vol. 6. №3. -P.167-76. 26. *Yaron M., Shirazi I., Yaron I.* Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rehin in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures // *Osteoarthritis Cartilage.* -1999. -Vol. 7, №3. -P. 272-280.

THE INFLUENCE OF FLOGENZYME ON THE CYTOKINE REGULATION OF THE B-CELLULAR IMMUNOLOGIC REACTIVITY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHROSIS

O.V.Pishak

Abstract. With the aim of determining the effect of Flogenzyme on the cytokine regulation of humoral immunity in patients with osteoarthrosis we have studied the blood serum content of the A, M, G immunoglobulins, 1β (IL- 1β) interleukin, the tumor necrotizing factor α (TNF- α) and the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in the presence or absence of an acute inflammation of the synovial membrane of the joints. It has been shown that 1α - 1β and TNF- α promote autoimmunization of patients with OA during the period of an acute inflammation of the joints, whereas TGF- β 1 exerts antagonistic effects with respect to the action of proinflammatory cytokines. We have come to a conclusion that one of the mechanisms of systemic enzymotherapy is a proteolytic activation of TGF- β 1.

Key words: osteoarthrosis, immunity, lymphocytes, cytokines, enzymes.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 4.10.2000 року