

## ІМУНОГЕНЕТИКА РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Буковинська державна медична академія

**Резюме.** В огляді наведено матеріали останніх років щодо місця і ролі генетичних чинників у розвитку ревматоїдного артриту.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, імуногенетика, геп, мутація, селекція, генотип, гаплотипи, експресія.

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне автоімунне системне захворювання сполучної тканини, яке характеризується персистуючим запаленням синовіальних ділянок периферичних суглобів із розвитком симетричного прогресуючого за перебігом ерозивно-деструктивного поліартриту з поступовим руйнуванням хряща та кісток. Поширеність захворювання (від 0,6% до 1,3%) серед населення України, інвалідизація хворих працездатного віку, значні матеріальні збитки і великі економічні витрати на лікування та реабілітацію зумовлюють високе соціальне значення захворювання. Проте як етіологія, так і патогенез залучення суглобів у патологічний процес залишаються нез'ясованими.

Ревматоїдний артрит розглядають як мультифакторну патологію сполучної тканини, виникнення якої залежить від впливу зовнішніх шкідливих чинників – бактерій, вірусів, переохолодження. Проте захворювання розвивається за генетичної схильності. Причини такої можуть бути різними: ревматоїдний артрит в одного з близьких родичів, патологія вагітності, імунні порушення – фенотип за системою HLA, недостатність факторів у системі гемостазу, структурні дефекти суглобів та ін. У розвитку запального процесу ключову роль відіграють Т-лімфоцити (CD3<sup>+</sup> клітини), автореактивні клітини CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити зі вторинною гіперактивацією В-клітинної ланки імунітету на ранніх стадіях захворювання і моноцити на більш пізніх етапах хвороби. Вже на початкових стадіях розвитку РА спостерігається висока акумуляція активованих CD4<sup>+</sup> клітин у синовіальній оболонці й підвищений вміст монокінів (інтерлейкіну 1, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  та ін.), які продукуються моноцитами й макрофагами та володіють досить вираженою протизапальною активністю.

Встановлено, що CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити у хворих на РА мають дефект експресії CD28<sup>-</sup>. CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лімфоцити зазнають клональної експансії *in vivo*. До складу цих клонотипів входять автореактивні клітини, які зберігаються в організмі впродовж багатьох років [24]. Клоногенний потенціал і довговічність цих клітин можуть бути обумовлені зміненою відповіддю на апоптоз-індукуючі сигнали. Дослідження CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> лінії Т-лімфоцитів і клонів показало, що вони не розрізняються за рівнем експресії *bax* або *bcl-x $\alpha$*  білка, проте клони експресують більше *bcl-x $\alpha$*  білка, ніж CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лімфоцити. Ця підвищена експресія не контролюється ІЛ-2. Очевидно для CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> Т-лімфоцитів властива дизрегуляція *bcl-x $\alpha$* , що може призводити до підсилення клональної експансії автореактивних Т-лімфоцитів та участі в патогенезі РА.

Причину й наслідки порушення динаміки CD3<sup>+</sup> клітин при РА ще не встановлено, але до чинників, які детермінують їх гомеостаз відноситься генерація нових Т-клітин, втрата їх під час імунних реакцій та самовідновлення у системі [31]. На експериментальній моделі РА підтверджено, що продукцію матрикс-деградаційних ферментів та прозапальних цитокінів контролюють Т-клітини, які локалізуються у синовіальній мембрані. Синовіальна оболонка виконує важливу роль у прогресуванні уражень суглобів. У порожнині суглоба зростає концентрація речовин з автоантигенними властивостями, стимулюються імунокомпетентні клітини, які синтезують прозапальні цитокіни, розвивається гіперпродукція імуноглобулінів та ін.

У розвитку запальних реакцій, опосередкованих монокінами, чільне місце належить фактору некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП  $\alpha$ ). Він сприяє катаболізму кісткової тканини та запобігає її відновленню. ФНП  $\alpha$  індукує продукцію інтерферонів, володіє стимулювальним ефектом на нейтрофіли, підсилює проліферацію фібробластів і продукцію простагландину E<sub>2</sub> синовіальними клітинами, що сприяє їх міграції у периваскулярні тканини з розвитком васкуліту.

Свіжовиділені нейтрофіли із синовіальної рідини хворих на РА містять значно більшу кількість білка і мРНК макрофагального білка запалення – І альфа (MIP-1 $\alpha$ ), ніж нейтрофіли периферичної крові хворих на РА і здорових людей [14]. Експресія цього білка (MIP-1 $\alpha$ ) у відповідь на стимуляцію фактором некрозу пухлини- $\alpha$  зростає більш інтенсивно за 24 год в культурі нейтрофілів синовіальної рідини хворих на РА, у порівнянні з нейтрофілами периферичної крові хворих на РА і здорових суб'єктів. Експресія MIP-1 $\alpha$  корелює з тяжкістю РА і числом мононуклеарних клітин у синовіальній рідині. Доведено, що активація секреції ФНП- $\alpha$  відбувається за участі генів MDR [17]. При синовіальному запаленні у хворих на РА спостерігається активація моноцитів і макрофагів. Аналізом експресії у цих активованих клітинах окремих генів, зокрема генів інтерлейкінів [23], встановлено, що в активованих моноцитах/макрофагах стимулюється експресія гена інтерлейкіну 8. При цьому вміст мРНК інтерлейкіну 1 і  $\alpha$ 2-макроглобуліну залишається на нормальному рівні. Така активація гена інтерлейкіну 8 властива тільки хворим на РА і може бути обумовлена хомінгом лімфоцитів у ділянку запалення при РА.

При дослідженні генів, відповідальних за процеси клітинного переродження, у структурах синовіальної оболонки виявлено білок-супресор. Він є результатом дії гена p53, який зазнає мутацій. Проте виявити цей ген у синовії хворих на остеоартрит та в клітинах шкіри хворих на РА не вдалося. Повідомляється про можливість мутацій і інших генів, зокрема гена H-ras. Проте генні мутації не вважаються першопричиною РА. Їх роль у патогенезі РА зростає з накопиченням як мутагенного впливу, так і генотоксичної дії мікросередовища (оксид азоту та вільні радикали, які впливають на ДНК) суглоба [4].

На відміну від цих однозначних тверджень дослідженнями на молекулярному рівні отримані результати, які заслуговують на увагу. Із синовіальної тканини уражених суглобів хворих на РА, позитивних за ревматоїдним фактором виділяли клітини, зливали їх з клітинами мієломи людини НАВ-1 і відбирали В-клітинні гібридоми [20]. Всього отримано 4 гібридоми – IgG/I-, I-IgM/I- і I-IgA/I-типів. Соматичні мутації знайдено у всіх IgV<sub>H</sub>-генах (належать до родин 3, 1, 4 і 5) і всіх IgV<sub>H</sub>/I-генах (родини 1, 2 і 6). Співвідношення мутацій, які викликають заміщення залишків і тих, що мовчать, становило у гіперваріабельних зонах IgV<sub>H</sub> 9,3, у каркасних зонах – 1,0, а в IgV<sub>H</sub>/I-генах – відповідно 3,0 і 2,3. Отримані результати вказують на більш високу частоту мутацій в IgV<sub>H</sub>-генах, ніж у генах IgV<sub>H</sub>/I, та дію селекції, обумовленої дією антигена, який відрізняється від ревматоїдного фактора. У синовії уражених суглобів хворих знайдено зародкові центри, а в них фолікулярні дендритні клітини і лімфоцити, що розмножуються.

Таким чином, у вогнищі ураження при ревматоїдному процесі відбуваються активація, мутаційний процес і селекція В-лімфоцитів у новоутворених зародкових центрах [20].

Ризик розвитку РА залежить не тільки від особливостей організації генів HLA-кластера. Виявлено ще один ген схильності до РА у широкомасштабному скринінгу генома у 261 родині з РА. Цей ген розташований у ділянці q13 хромосоми 3 в локусі D3S1267 і відповідає за 13% генетично зумовленого ризику розвитку РА. У цій ділянці знаходяться гени білків CD80 і CD86, які беруть участь у процесах презентації антигенів Т-клітинам [9].

РА переважає в осіб жіночої статі, але причина такої схильності залишається нез'ясованою. Відома асоціація РА зі зниженою плодючістю, відсутністю вигодовування грудьми і високою концентрацією пролактину. Крім того, встановлено тісний зв'язок РА з генами комплексу HLA. Зазначається, що генетична схильність до РА обумовлена певними алелями генів HLA класу II: HLA-DRB1\*0401\*, \*0404 і \*0101 [10]. У літературі описано модифікаційний вплив HLA-DR4 на зв'язок РА з відсутністю пологів в анамнезі, що віддзеркалює взаємодію генетичних і репродуктивних чинників ризику РА [8]. Ген пролактину знаходиться поблизу ділянки гена HLA на короткому плечі хромосоми 6. Висувається припущення, що асоціація між DR4 і репродуктивними факторами ризику РА обумовлена нерівноважним зчепленням DR4 і поліморфізмом гена пролактину, що визначає його дизрегуляцію.

Інший ген комплексу HLA – HLA-DRB1 розглядається як прогностичний фактор. Він впливає на активність запалення при ранніх і тяжких формах РА [25]. Рентгенологічні показники тяжкості РА у носіїв артритогенних алелей локусу HLA-DRB1 були більш вираженими, особливо в осіб гомозиготних за (Q)R/KRAA. Клінічне і лабораторне моніторування швидкості розвитку РА впродовж 12 міс. показало, що максимальна інтенсивність патологічного процесу в часі і просторі вини-

кає у пацієнтів, які несуть 2 алеля високого розвитку РА в локусі HLA-DRB1. Отже, за типуванням локусу HLA-DRB1 можна встановити тяжкість РА при ранній і тяжкій формах захворювання [29].

Показано, що генотипування гена HLA-DRB1 можна використовувати і для тривалого прогнозу (тяжкості перебігу і необхідності оперативного втручання) ревматоїдного артриту [12]. Обстеження 309 хворих на РА [22] показало, що в чоловіків наявність HLA-DRB1 генотипу пов'язано з високим ризиком розвитку РА. Проте на зміни в суглобах алелі HLA-DRB1 не впливали. Звідси припускається, що алелі локусу HLA-DRB1 не мають істотного впливу на перебіг і кінець РА.

У хворих на РА підвищена частота соматичних мутацій у  $V_H$ -генах, у першу чергу, в генах  $V_H3$  і  $V_H4$  [15]. Антитіла в людини нерівномірно використовують різні  $V_H$ -гени. Існують індивідуально-специфічні зрушення репертуару  $V_H$ -генів щодо антитіл. Аналіз у хворих на РА показав, що не спостерігається характерних особливостей спектра використання репертуару  $V_H$ -генів.

Обстеженням 120 пацієнтів хворих на РА [30] встановлено, що розподіл алеля HLA-DRB1\*04 значно вищий (46,6%) у зазначеної групи хворих, ніж у здорових людей (17,3%). Переважальними субтипами при РА були HLA-DRB1\*0101 (33,3%) і \*0401 (28,3%). У 72,5% виявили експресію однієї або двох копій сумісних амінокислотних послідовностей. Значна кореляція встановлена між мотивом (Q)R/KRAA і васкулітом.

DR антигени визнані як генетичні маркери РА. Так, антигенами ризику розвитку РА визнані HLA-DR1, -DR3, -DR10, -DR11, специфічності -DR\*B1, -DRA1 і гаплотипи 0101/02-1001/02, 0301/01-1001/02, 1401/02 і в HLA-DR4 хворих на РА – 0101/02-1001/02, 0301/01-1001/02 та 0401/01-0402/01. Одночасна присутність DR4, DR2 і DR14, а також гаплотипів 0301/01-0402/01, 0401/01-0401/01 і 0401/01-0401/02 підвищують ризик розвитку РА [19]. Антигени HLA-DRB1 і -DQB1 визнані і як показники активності РА. Відмічено зв'язок підвищення індексу деформації з -DQB1 алелем [11]. У хворих на РА за наявності алелей -DQB1\*301 і DR4 більш високий індекс деформації, ніж за їх відсутності.

Дослідженням фенотипових особливостей лімфоцитів виявлено значний прямий корелятивний зв'язок між терміном захворювання і кількістю HLA-DR<sup>+</sup> клітин. Зі збільшенням тривалості і тяжкості перебігу захворювання число лімфоцитів, які експресують маркер готовності до апоптозу (CD95<sup>+</sup>) і кількість CD45 клітин ізоформи CD45RO<sup>+</sup> істотно зростає у порівнянні з контролем. Показники експресії антигенів CD95<sup>+</sup> і CD45RO<sup>+</sup> корелюють із кількістю активованих лімфоцитів, а збільшення числа CD45RO<sup>+</sup> клітин збігається з підвищенням рівня IgM ревматоїдних факторів у сироватці крові хворих на РА [5].

РА нерідко виникає у родичів першого ступеня. Частота ревматоїдної патології становить від 17% до 35,1%. Сегрегаційна частота цього патологічного процесу при повній вибірці становить 0,10-0,016. Частка генетичних чинників у розвитку РА становить 71,5-71,6%; середовищних – 28,5-28,4%.

Наведені відомості дозволяють стверджувати мультифакторний генез РА з полігенним типом успадкування.

Експедиційним методом обстеження 1312 жителів етнічних груп угро-фінів Росії Ш.Ердес и др. [3] встановили, що серед мордві РА траплявся в 2,5%, а серед марі – в 0,6% випадків. Всі хворі на РА були жіночої статі і ні в одному з випадків не знайдено сімейного накопичення захворювання.

Клінічні ознаки сімейного РА досліджувалися в 73 родинх із двома і більше хворими [7]. Обстежено 149 осіб (70 пар сібсів і в 3 родинх було по 3 хворих дитини на РА). Клінічні ознаки були тотожними в жінок із спорадичною формою РА щодо позитивного ревматоїдного фактора (85%), ерозій (89%), 25% хворих мали позасуглобові прояви хвороби. Основною мінливою ознакою, яка визначала тяжкість захворювання, була тривалість хвороби. Внутрішньородинна конкордантність членів сім'ї за віком початку захворювання і проявом хвороби була не вищою, ніж очікувалося, що вказує на гетерогенність хвороби. Автори дійшли висновку, що середовищні чинники є більш вагомими щодо схильності до РА. Клінічні ознаки спорадичного РА не відрізняються від ознак при сімейній формі РА.

Свідченням генетичної антиципації при сімейному РА є результати, отримані E.McDermott, M.Khan [21]. Вони визначили вік початку РА у батьків і пробандів в 59 сім'ях із декількома випадками РА з реєстру Манчестера, 65 – Клівленда (США) і 253 – з Ноттингема. У цих трьох групах вік початку РА у пробанда був меншим, ніж у матері на 16,0, 7,8 і 10,4 року відповідно. У невеликій кількості пар батько-пробанд результати були схожими. Не знайдено кореляції між віком початку

РА у пробанда і віком його батьків на момент вагітності. Сімейні та близнюкові дослідження виявили істотний вклад генетичної компоненти у прояви мінеральної щільності кістки (40-60%).

Генотипуванням HLA-B в родинних сім'ях [28], в яких зареєстровані хворі на спондилоартропатії, встановлено алелі HLA-B\*2704, B\*2706, B\*2708 або два алелі HLA-B. Проте хворі на спондилоартропатії мали тільки алель HLA-B\*2404. Носії алелів B\*2706 і B\*2708 не хворіють на спондилоартропатії, за винятком гетерозигот B\*2704/B\*2706 або B\*2704/B\*2708. Патогенний вплив алеля B\*2704 є домінуючим, перекриваючи ймовірний супресивний протективний вплив алеля B\*2706. Вважають, що молекула B\*2704 може представляти патогенні пептиди.

На підтвердження спадкового генезу РА останнім часом розробляються терапевтичні мішені цього аутоімунного захворювання [16]. Аналізуючи каскадні шляхи розвитку патологічного процесу (апоптоз, ангиогенез, сигнальну трансдукцію, клітинне диференціювання), розглядають їх як можливі ланки інгібування введенням генів і мішені для постачання терапевтичних генів. В організмі пацієнта такими "постачальниками" можуть виступати цитокіни, інгібітори металопротеїназ, стимулятори ангиогенезу та ін.

Вивчалася ефективність трансдукції хондроцитів людини за допомогою вектора на основі аденоасоційованого вірусу (AAV). Ген білка із зеленою флуоресценцією (GFP) у складі AAV-вектора вводили в первинні хондроцити людини і в культури тканини хряща людини, в яких хондроцити оточені позаклітинним матриксом [6]. У первинних хондроцитах число GFP-позитивних клітин становило 15,9-16,0% на 1-й день і 93,7-95,0% на 7-й день після трансдукції. У культурі хряща ген GFP трансдукувався не тільки в поверхневі, але і в глибинні шари тканини: до 46% хондроцитів експресували GFP не менше 28 діб.

Отже, AAV-вектор можна використовувати для безпосередньої доставки генів до хондроцитів *in situ*.

Використання векторів на основі аденоасоційованого вірусу (AAV) для генного постачання в клітині сполучної тканини *in vivo* та *in vitro*, а також оцінки потенціалу як вектора для генної терапії артриту проведено Goater J. et al. [13].

Рекомбінантний AAV (rAAV), який експресував бактеріальний ген  $\beta$ -галактозидази (rAAV-CMV-LacZ) прямо вводили в коліно здорових мишей і уражених артритом. Ефективність трансдукції цього вектора в первинні культури фібробластоподібних синовіоцитів (FLS) *in vitro* визначена за допомогою FACS. Експресія цільового гена була детектована у всіх тварин на 3-тю добу з максимумом на 7-му добу і нормалізацією до основного рівня на 21-й день після ін'єкції.

Синовіоцити, суглобові хондроцити і клітини меніска хворих на артрит мишей hTNF $\alpha$ -Tg були заражені rAAV-CMV-LacZ. Ефективність зараження корелювала з пошкодженням, і експресія цільового гена була в десять разів більшою в уражених тварин у порівнянні зі здоровими. *In vitro* показано, що зараження FLS rAAV можна підсилити застосуванням УФ і  $\gamma$ -опромінуванням.

Доведено, що AAV-вектор має декілька емпіричних переваг для *in vivo* генної терапії артриту: 1) rAAV переважно заражає уражені артритом клітини сполучної тканини; 2) rAAV може трансдукувати як FLS, так і хондроцити *in vivo*; 3) трансдукцію FLS можна підвищити УФ і  $\gamma$ -опромінуванням.

Досліджені клітинні мембрани моноцитів 10 хворих на РА і 10 їх клінічно здорових близькоспоріднених родичів та 10 донорів, чия спадковість не обтяжена аутоімунними захворюваннями [1]. У хворих на РА виявлені особливості клітинних мембран моноцитів, які затруднюють проникнення флуоресцентної мітки в гідрофобний шар мембранних ліпідів або викликають зростання їх в'язкості. Аналогічні зміни спостерігалися при дослідженні моноцитів близьких родичів хворих на РА. Стверджується, що виявлений мембранний дефект носить спадковий характер.

РА, як і інше аутоімунне захворювання – системний червоний вовчак, значно переважає у жінок, ніж у чоловіків. За нашими спостереженнями, із 338 обстежених хворих жінки становили понад 75%.

Вважають, що причиною такого явища можуть бути відмінності в гормональній системі жінок і чоловіків та наявності в жінок двох хромосом Х. Однією з умов такого явища може бути інактивація генів Х хромосом або їх ділянок у стовбурих кровотворних клітинах [26]. У зв'язку з цим зазначають змін властивостей імункомпетентних клітин: Т- і В-лімфоцитів, поява автореактивних Т-лімфоцитів і їх специфічність; синтез аутоантитіл проти ДНК при системному колагенозі і роль порушень функції антиген-представляючих дендритних клітин. За різницею в проявах системного червоного вовчака у монозиготних близнюків можна скласти приби-

лизу картину стадій, що розрізняються порушенням функцій X хромосом. Це дозволяє прогнозувати участь X хромосом в аутоімунних захворюваннях.

Проведено аналіз числа триплетних CAG-повторів у гені рецептора андрогенів у хворих на РА жінок і чоловіків [18]. Показано, що середній розмір блока CAG-повторів у гені рецепторів андрогенів у чоловіків трохи менший. Це зниження обумовлене різним початком розвитку патологічного процесу і може свідчити, що андрогени виконують роль модуляторів у розвитку РА.

Серед різних маркерів, що прогнозують розвиток РА, найбільш істотними виділяють генетичну схильність [2].

Показано, що "імунні" клітини – макрофаги, лаброцити, лейкоцити і моноцити беруть участь не тільки в імунних реакціях. Мігруючи в яєчники, особливо під час овуляції, інволюції жовтого тіла й атрезії ці клітини секретують цитокіни. Останні, як олігоглікопротеїни, функціонують локально по авто- і паракринному механізмах, регулюючи взаємодію різних внутрішніх і зовнішніх чинників, підтримуючи тим самим гомеостаз яєчників. Цитокіни зв'язуються зі специфічними мембранами або розчиненими рецепторами. Основними цитокінами яєчників є інтерлейкіни 1, 2, 6, 8, інтерферон, фактор некрозу пухлини- $\alpha$  і гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор. Цитокіни модулюють стероїдогенез в яєчниках, знижуючи стимульовану гонадотропіном секрецію стероїдів. Міграція лейкоцитів контролюється специфічними хемоатрактантами, такими як лютеїнізуючий гормон і хоріонічний гонадотропний гормон, високий рівень яких до овуляції призводить до підсилення міграції і секреторної активності лейкоцитів [27].

Доведено також значення інфекційних чинників у розвитку і прогресуванні РА. Зокрема вірусні (вірус Епштейна-Барра, ретровіруси, віруси герпеса, краснухи, ДНК-вмісні паравіруси, зокрема парвовірус B19, лімфотропний T-клітинний вірус та ін.) і бактеріальні (*Proteus mirabilis* та ін.) інфекції можуть виконувати роль тригерів хвороби в осіб, схильних до РА.

Хоча роль спадкових факторів у розвитку РА очевидна, генетична природа цього патологічного явища залишається нез'ясованою.

Таким чином, у результаті подальшої розробки проблеми стане можливим проведення скринінгу стану генетичних чинників для визначення індивідуального ризику РА і корекції умов середовища для його запобігання.

**Література.** 1. *Арлеевская М.И., Заботин А.И., Цибулькин А.П., Халмуллина Д.П.* Состояние клеточных мембран моноцитов больных ревматоидным артритом и их родственных: 2-й съезд иммунологов России, 6-10 сент., 1999, Сочи // *Russ. J. Immunol.* – 1999. – Suppl.1. – С.138. 2. *Гришина Е.И.* Современные методы прогнозирования течения ревматоидного артрита // *Врач. дело (Лікар. справа).* – 1999. – №3. – С.13-17. 3. *Эрдес Ш., Алексеева Л.И., Рязанцева Т.А., Боневоленская Л.И.* Спондилоартропатии и ревматоидный артрит в некоторых угро-финских популяциях России // *Терапевт. арх.* – 2000. – 72, №5. – С.50-52. 4. *Петяженко В.З., Мальчевська Т.И.* До питання про патогенез ревматоїдного артриту // *Клін. фармакол., фізіол., біохімія.* – 1998. – №3. – С.76-81. 5. *Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А.* Фенотипические особенности лимфоцитов крови больных ревматоидным артритом: 2-й съезд иммунологов России, 6-10 сент., 1999, Сочи // *Russ. J. Immunol.* – 1999. – Suppl.1. – С.143. 6. *Arai Y., Kubo T., Fushiki S. et al.* Gene delivery to human chondrocytes by an adeno associated virus vector // *J. Rheumatol.* – 2000. – 27, №4. – P.979-982. 7. *Balsa A., Pascual-Salcedo D., Tinture T. et al.* Características clinicas de la artritis familiar en España. Estudio de 73 familias // *Med. clin.* – 2000. – 114, №1. – P.3-6. 8. *Brennan P., Ollier B., Worthington J., Hajeer A., Silman A.* Are both genetic and reproductive associations with rheumatoid arthritis linked to prolactin? // *Lancet.* – 1996. – № 9020. – P.106-109. 9. *Cornelis F., Faure S., Martinez M. et al.* New susceptibility locus for rheumatoid arthritis suggested by a genome-wide linkage study // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1998. – 95, № 18. – P.10746-10750. 10. *Cornelis F.* Predisposition genetique a la polyarthrite rhumatoïde // *Concours med.* – 2000. – 122, №1. – P.21-24. 11. *Cranney A., Goldstein R., Pham B. et al.* A measure of limited joint motion and deformity correlates with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – 58, №11. – P.703-708. 12. *Criswell L.A., Mu H., Such C.L., King M.C.* Clinical usefulness of genotype for predicting long-term RA outcomes: Abstr. 6th Annu. Meet. Int. Genet. Epidemiol. Soc. Baltimore, Md, Oct. 27-28, 1997 // *Genet. Epidemiol.* – 1997. – 14, №5. – P.523. 13. *Goater J., Moller R., Kollias G. et al.* Empirical advantages of adeno associated viral vectors for in vivo gene therapy // *J. Rheumatol.* – 2000. – 27, №4. – P.983-989. 14. *Hatano Y., Kasama T., Iwabuchi H. et al.* Macrophage inflammatory protein 1 alpha expression by synovial fluid neutrophils in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol. 58, №5. – P.297-302. 15. *Huang S.C., Jang R., Hufnagle W.O. et al.* Usage and somatic hypermutation in peripheral blood B cells of patients with rheumatoid arthritis // *Clin. and Exp. Immunol.* – 1998. – Vol.112, №3. – P.516-527. 16. *Jorgensen Ch.* Les nouvelles cibles pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde // *Rev. rheum. Ed. fr.* – 2000. – Vol.67, №6. – P.411-417. 17. *Jorgensen Ch., Maillfert J.F.* Less genes MDR en rhumatologie, un role immunologique on pharmacologique // *Rev. rhum. Ed. fr.* – 2000. – Vol.67, №1. – P.14-16. 18. *Kawasaki T., Ushiyama T., Ueyama H. et al.* Polymorphic CAG repeats of the androgen receptor gene and rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol.58, №5. – P.500-502. 19. *Коларов Зл., Мартинова Ф., Шейтанов Й. и др.* Клинична стойност на изследованого на HLA-DP-антогени и хаплотипове при болни от ревматоиден артрит // *Ревматология.* – 1999. – Т.7, №4. – С.18-21. 20. *Kreen V., Kunig A., Hensel F. et al.* Molecular analysis of rheumatoid factor (RF)-negative B cell hybridomas from rheumatoid synovial tissue: Evidence for an antigen-induced stimulation with selection of night mutated IgU<sub>H</sub> and low mutated IgU<sub>H</sub>/I genes // *Clin. and Exp. Immunol.* – 1999. – Vol.115, №1. – P.168-175. 21. *McDermott E., Khan M.A.* Further evidence for genetic anticipation in fa-

mial rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1996. – Vol.55, №7. – P.475-477. 22. *Meyer J.M., Evans T.I., Small R.E. et al.* HLA-DRB1 genotype influence risk for and severity of rheumatoid arthritis // *J.Rheumatol.* – 1999. – Vol.26, №5. – P.1024-1034. 23. *Rodenburg R.J.T., van den Hoogen F.H.J., Barrera P. et al.* Superinduction of interleukin 8 mRNA in activated monocyte derived macrophages from rheumatoid arthritis patients // *Ann. Rheum. Diseases.* – 1999. – Vol.58, №10. – P.648-652. 24. *Schirmer M., Vallejo A.N., Weyand C.M., Goronzy J.J.* Resistance to apoptosis and elevated expression of Bcl-2 in clonally expanded CD4<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> T cells from rheumatoid arthritis patients // *J. Immunol.* – 1998. – Vol.161, №2. – P.1018-1025. 25. *Seidl Ch., Koch U., Buhleier Th. et al.* Association of (Q)R/KRAA positive HLA-DRB1 alleles with disease progression in early and severe rheumatoid arthritis // *J.Rheumatol.* – 1999. – Vol.26, №4. – P.773-776. 26. *Stewart J.J.* The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus // *J. Immunol. Today.* – 1998. – Vol.19, №8. – P.352-357. 27. *Stoklosowa S.* Cytokiny, modulatory funkcji jajnika // *Post. biol. Komorki.* – 1999. – Vol.26, Supl.12. – P.17-22. 28. *Sudarsono G., Hadi S., Mardjuadi A. et al.* Evidence that HLA-B\*2706 is not protective against spondyloarthritis // *J.Rheumatol.* – 1999. – Vol.26, №7. – P.1534-1536. 29. *Tanaka N., Masuko T.* A retrospective study using nail clippings of rheumatoid susceptible alleles of HLA-DRB1 as a prognostic factor in early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol.26, №4. – P.767-772. 30. *Toussierot E., Auge B., Tiberghien P. et al.* HLA-DRB1 alleles and shared amino acid sequences in disease susceptibility and severity in patients from eastern France with rheumatoid arthritis // *J.Rheumatol.* – 1999. – Vol.26, №7. – P.1446-1451. 31. *Weyand C.M.* New in-sights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Reumatology.* – 2000. – Vol.39, Suppl.1. – P.3-8.

## IMMUNOGENETICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

*O.V.Pishak, V.P.Pishak*

**Abstract.** The review presents materials of recent years as to the place and role of genetic factors in the development of rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, immunogenetics, gene, mutation, selection, genotype, haplotypes, expression.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Надійшла до редакції 4.02.2002 року*