Патогенез склеродермии: современные представления

Н.Н. ПОТЕКАЕВ[1,2], В.В. ВАВИЛОВ[2,3]

[1]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; [2]МНПЦДК Департамент здравоохранения Москвы; [3]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Pathogenesis of scleroderma: Current ideas

N.N. POTEKAYEV, V.V. VAVILOV

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Moscow Scientific-and-Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Причины гиперпродукции коллагена при склеродермии до конца не изучены. На современном этапе патогенез склеродермии рассматривается как сложное взаимодействие повреждения и дисфункции эндотелиальных клеток, воспаления, аутоиммунных реакций и активации фибробластов. Изложены современные представления о каждом из звеньев.

Ключевые слова: склеродермия, молекулы адгезии, аутоантитела, коллаген, металлопротеиназы, трансформирующий фактор роста, оксидативный стресс.

The causes of collagen hyperproduction in scleroderma presently remain little studied. At the present stage, the pathogenesis of scleroderma is considered as the complex interaction of endothelial cell damage and dysfunction, inflammation, autoimmune reactions, and fibroblast activation. The paper presents current ideas on each component.

Key words: scleroderma, adhesion molecules, autoantibodies, collagen, metalloproteinases, transforming growth factor, oxidative stress.

Склеродермия — хроническое заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся нарушениями клеточного иммунитета, микроциркуляции и повышенным коллагенообразованием. Клинически склеродермию разделяют на две формы: системную и очаговую. Основными характеристиками патогенеза как системного склероза, так и ограниченной склеродермии, являются аномальный синтез коллагена, сосудистые нарушения и аутоиммунные реакции.

Сосудистая дисфункция

В настоящее время инициирующим фактором в развитии ограниченной склеродермии считают повреждение эндотелиальных клеток. Последнее приводит к увеличению числа молекул адгезии (циркулирующих молекул межклеточной адгезии — ICAM-1, молекул адгезии сосудистого эндотелия — VCAM, Е-селектина) [1]. На начальных этапах патологического процесса отмечается приток в кожу большого количества мононуклеарных клеток с формированием клеточного инфильтрата. В ранних исследованиях показано, что у 84% пациентов в коже отмечается периваскулярный инфильтрат, на фоне которого в микрососудистой системе происходят функциональные и структурные изменения с наиболее выраженным поражением сосудов, лежащих под эпидермисом [2]. Параллельно с воспалительной фазой в эндотелии в ответ на воздействие таких цитокинов и клеточных медиаторов, как интерферон-γ (ИФН-γ), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и интерлейкин (ИЛ) 1-го типа, происходит синтез большого количества разных молекул адгезии, в частности ICAM-1 и VCAM. Эти молекулы очень важны для привлечения моноцитов в очаг воспаления, поскольку они облегчают развитие феномена качания, адгезию и трансмиграцию. Установлено, что в сыворотке пациентов с ограниченной склеродермией отмечается повышение уровня Е-селектина, на фоне которого более выражены мононуклеарные клеточные инфильтраты и увеличено число склеродермических бляшек по сравнению с группой контроля [1]. ICAM-1 и VCAM вовлечены в процесс адгезии моноцитов к эндотелию. ICAM-1 локализуется на поверхности эндотелиальных клеток и фибробластов. У пациентов с ограниченной склеродермией выявлено повышение данного типа молекул на 25%. VCAM-1 локализуется

© Н.Н. Потекаев, В.В. Вавилов, 2012

[1-3]e-mail: vladiluce@gmail.com

только на поверхности эндотелиальных клеток, при этом при склеродермии было также продемонстрировано увеличение на 19% данного типа молекул [1, 3]. Синтез ICAM-1, VCAM и E-селектина усиливается под воздействием ИЛ-1, ИЛ-4 и ФНО.

Таким образом, в основе инициации процесса лежит сосудистая травма, которая вызывает активацию эндотелиальных клеток, дисфункцию и нарушение капиллярной проницаемости. Микрососудистая травма может быть вызвана прямым или непрямым воздействием антиэндотелиальных антител, которые способны активировать экспрессию молекул адгезии эндотелиальными клетками. На основании результатов исследований M. Kuwana и соавт. [4], проведенных у пациентов с системным склерозом, было высказано предположение о том, что нарушение процессов сосудистой репарации на фоне дефектного васкулогенеза может способствовать развитию микрососудистых аномалий при системном склерозе. Несмотря на то что концентрации циркулирующих ангиогенных факторов при системном склерозе высокие, уровни выделенных из костного мозга циркулирующих предшественников эндотелия низкие, что позволяет предположить дисрегуляцию васкулогенеза при склеродермии.

Аутоантитела при склеродермии

Принято считать, что в возникновении очаговой склеродермии важную роль играют аутоиммунные реакции, поскольку данная патология, особенно генерализованная форма, сопровождается синтезом различных аутоантител, например, антинуклеарных, антигистоновых антител, антител к одноцепочечной ДНК, ревматоидного фактора и феномена LE-клеток. При очаговой склеродермии аутоантитела к ДНК-топоизомеразе I и к центромере, специфичные для системного склероза, за редкими исключениями отсутствуют [5].

Высокая частота антинуклеарных антител подтверждена с помощью непрямой иммунофлюоресценции с использованием культур клеток. В исследовании J. Leitenberger и соавт. [6] в 39% случаев были выявлены антинуклеарные антитела с наибольшей частотой у лиц с генерализованной и смешанной формами (58 и 54% соответственно). Частота встречаемости аутоантител у взрослых (95,8%) была выше, чем у детей (30,2%). Также отмечалась зависимость характера свечения от формы заболевания: генерализованная форма сопровождалась гомогенным типом свечения, линейная и бляшечная — веретеновидным, смешанная — нуклеолярным. Можно предположить, что разные типы склеродермии имеют определенные антигенные мишени. Однако данные выводы ограничены в связи с небольшим количеством пациентов, у которых исследовались антинуклеарные антитела.

Впервые наличие антител к одноцепочечной ДНК было описано G. Rodnan и соавт. [7] в 1977 г. В настоящее время с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) подтверждены повышенные уровни изотипов IgM и IgG данных антител [8]. Более того, обнаружено, что у пациентов с линейной формой склеродермии и вовлечением мышц, например с мышечным склерозом, мышечной атрофией или судорогами, уровень антител к одноцепочечной ДНК значительно выше по сравнению с пациентами без вовлечения мускулатуры [2]. У пациентов с тяжелыми поражениями мышц титр анти-ssДНК антител коррелирует с активностью заболевания и ответом на лечение кортикостероидами [8]. Наибольшая частота данных антител выявлена при генерализованной форме заболевания, а также у пациентов с выраженными клиническими признаками активности процесса [9]. A. Ruffatti и соавт. [10] продемонстрировали, что анти-ssДНК антитела при ограниченной склеродермии в основном представлены высокими титрами IgM и IgA. Основной ядерный антиген до сих пор не выявлен, поскольку антитела к одноцепочечной ДНК не дают свечения при непрямой иммунофлюоресценции для определения антинуклеарных антител.

Антигистоновые антитела выявлены с помощью ИФА у 47% пациентов с очаговой склеродермией и у 87% пациентов с генерализованной формой заболевания. С помощью иммуноблоттинга установлено, что преобладающими антигенами являются гистоны H1 и H3. Отмечалась реактивность в отношении белков H2A и H2b. Наличие антигистоновых антител коррелировало с образованием антител к одноцепочечной ДНК. Также отмечается выраженная корреляция между выработкой антител данного типа и общим количеством очагов склеродермии и числом вовлеченных частей тела. Корреляция с количеством линейных очагов отсутствует. Таким образом, антигистоновые антитела являются хорошим серологическим маркером генерализованной формы очаговой склеродермии с чувствительностью 87% и специфичностью 74% [11].

Принято считать, что ревматоидный фактор является серологическим маркером ревматоидного артрита, вместе с тем небольшие титры данного типа антител обнаруживаются при других аутоиммунных заболеваниях. При исследовании методом латекс-агглютинации ревматоидный фактор был выявлен у 60% из 20 пациентов с очаговой склеродермией и у 82% с генерализованной формой [12]. Кроме того, абсорбционный тест активности ревматоидного фактора с IgG не выявил перекрестной реактивности антигистоновых антител с ревматоидным фактором.

Как было отмечено выше, антитела к топоизомеразе I высокоспецифичны для системного склероза и отсутствуют при очаговой склеродермии [13].

Тем не менее установлено, что у пациентов с очаговой склеродермией в 76% случаев выявляются антитела к топоизомеразе IIα (при генерализованной форме — у 85% пациентов). Данная разновидность не является строго специфичной: в 14% их можно обнаружить при системном склерозе, в 8% — при СКВ и в 10% случаев — при дерматомиозите [14]. Иммуноблоттинг подтвердил наличие IgG к топоизомеразе IIα в сыворотке крови пациентов с очаговой склеродермией, при этом отсутствовала перекрестная реактивность с антителами к топоизомеразе I. Кроме того, отсутствовала перекрестная реакция с антителами к топоизомеразе I, выделенными у больных системным склерозом. Также наличие антител к топоизомеразе IIα было связано с большим числом очагов поражения. Установлено, что антитела могли понижать ферментативную активность топоизомеразы [14]. Таким образом, согласно результатам исследований I. Hayakawa и соавт. [8, 14], антитела к топоизомеразе — основная система аутоантител при очаговой склеродермии. Антитела к топоизомеразе IIα обнаруживаются и при других заболеваниях соединительной ткани, а также в здоровой группе контроля, поэтому отличить данное заболевание от других патологий соединительной ткани только по наличию антител к топоизомеразе IIα невозможно. Данные антитела могли бы быть более эффективным индикатором в комбинации с другими маркерами очаговой склеродермии, не проявляющимися при системном склерозе. Тем не менее четко различить эти две патологии на основании серологических маркеров, включая антитела к топоизомеразе IIα, невозможно, поскольку любые серологические маркеры, например антигистоновые антитела, не являются строго специфичными для очаговой склеродермии.

Антифосфолипидные антитела выявляют при ряде аутоиммунных патологий, включая системную красную волчанку при инфекционных заболеваниях, а также как идиопатический феномен. При ИФА сыворотки пациентов с очаговой склеродермией IgG и/или IgM антитела к кардиолипиновому антигену были положительны у 46% пациентов, у 67% из этих пациентов отмечалась генерализованная форма, у 35% — линейная и у 30% — бляшечная. При генерализованной форме частота IgM (61%) антикардиолипиновых антител была значительно выше, чем антител IgG (28%) [12]. В том же исследовании в сыворотке у 24% пациентов был выявлен волчаночный антикоагулянт, у всех 5 пациентов отмечалась генерализованная форма ограниченной склеродермии. В других исследованиях продемонстрировано, что распространенность антикардиолипиновых антител у пациентов с системным склерозом была низкой (12%) [15] или данные антитела отсутствовали [16]. Таким образом, можно предположить, что антитела к кардиолипиновому антигену и волчаночный антикоагулянт являются основными аутоантителами при генерализованной форме очаговой склеродермии. Несмотря на высокую распространенность данных антител, тромбоз наблюдался только у одного пациента. Редкая встречаемость тромботических осложнений при данной патологии может быть связана с тем, что основным изотипом антител к кардиолипиновому антигену был IgM, а IgG-ответ имеет более достоверную связь с клиническими проявлениями [17]. Поскольку антитела к β_2-гликопротеину I типа в большей степени связаны с клиническим проявлением тромбоза, отсутствие данного типа антител при очаговой склеродермии может играть важное клиническое значение. Установлено, что антитела к кардиолипиновому антигену класса IgM были ассоциированы с тромбозом глубоких вен [18]. Таким образом, всем пациентам с генерализованной формой ограниченной склеродермии при наличии антител к кардиолипиновому антигену и волчаночного антикоагулянта требуется наблюдение и обследование для исключения глубоких тромбозов.

Нарушение синтеза коллагена. Цитокины и хемокины

Повышенный синтез коллагена фибробластами, выделенными из очагов поражения, является одной из основных характеристик склеродермии и может быть тесно связан с ее патогенезом. В основе такой формы тканевого ответа лежит активация фибробластов, вызывающая повышенное отложение клетками внеклеточного матрикса, являющееся главным признаком заболевания. Можно сказать, что суть процессов, лежащих в основе патогенеза склеродермии, схожа с заживлением раны, вышедшим из-под контроля. Результаты многих исследований позволяют предположить, что ключевую роль в данном процессе играет трансформирующий фактор роста β (TGF-β). В биоптатах у пациентов со склерозирующими заболеваниями кожи, включающими системный склероз и ограниченную склеродермию, выявлен повышенный синтез TGF-β_1 [19]. Эффект TGF-β_1 на мезенхимальные клетки — синтез компонентов внеклеточного матрикса. Обнаружено, что TGF-β_1 повышает экспрессию генов, отвечающих за синтез коллагена I, III, VI, VII, X типов, фибронектина и протеогликанов. Также в субпопуляции фибробластов выявлен синтез разных изоформ TGF-β и тканевого ингибитора металлопротеиназ-3 (TIMP-3) [20]. TGF-β повышает экспрессию TIMP-3, а TIMP-3 ингибирует распад коллагена. Таким образом, синтез экстрацеллюлярного матрикса усиливается за счет ингибирования деградации матрикса, вызванного снижением синтеза протеаз [21].

Члены суперсемейства TGF-β не только стимулируют синтез внеклеточного матрикса, но также

контролируют на расстоянии все функции фибробластов, ответственные за регенерацию: синтез цитокинов, экспрессию интегринов и цитокиновых рецепторов, а также пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Также TGF-β влияет на воспаление, пролиферацию эпидермиса, ангиогенез и все важные составляющие процесса репарации. Эта особая плейотропия действий согласуется с наблюдением, согласно которому воспалительные клетки, эндотелиоциты и кератиноциты в дополнение к фибробластам синтезируют рецепторы к TGF-β и сами способны секретировать TGF-β [22].

Как было отмечено выше, процесс отложения компонентов внеклеточного матрикса при склеродермии можно сравнить с заживлением раны. Физиологическое заживление раны является самоограниченным процессом: когда в ране откладывается достаточное количество матрикса, фибробласты переходят в изначальное покоящееся состояние или подвергаются апоптозу. Отложение матрикса ограничено и таким образом рубцевание предотвращается [23]. Напротив, при патологическом рубцевании фибробласты, активированные неизвестным «травмирующим» стимулом, продолжают синтезировать компоненты матрикса и профибротические цитокины даже после достижения полного заживления. Временные и пространственные ограничения утрачиваются, и развивается хронический прогрессирующий склероз. При склеродермии фибробласты сами секретируют TGF-β, а также фактор роста соединительной ткани (CTGF) [24]. Кроме того, в фибробластах при склеродермии повышена экспрессия TIMP и ингибитора активатора плазминогена I, тогда как синтез коллагеназы I нарушен [25].

Существуют три изотипа рецепторов TGF-β_1 — I, II и III, причем изотипы I и II участвуют в передаче сигналов TGF-β_1. Рецептор к TGF-β_1 типа II (TGF-β_1RII) связывает TGF-β_1, затем в процесс вовлекается рецептор к TGF-β_1 типа I (TGF-β_1RI) с формированием гетеромерного комплекса. Комплекс может играть роль прямого транскрипционного фактора или не напрямую регулировать транскрипцию генов путем взаимодействия с другими транскрипционными факторами. В норме в коже человека мРНК TGF-β_1RI и TGF-β_1RII экспрессируются в значительном количестве в волосяных фолликулах и сальных железах, в умеренном — в эпидермисе и кровеносных сосудах и в незначительном — в веретеновидных клетках между пучками коллагеновых волокон. Методом гибридизации *in situ* в биоптатах кожи больных ограниченной склеродермией выявлена повышенная экспрессия мРНК TGF-β_1RI и TGF-β_1RII в волосяных фолликулах, сальных железах и веретеновидных клетках и умеренная — в эпидермисе и кровеносных сосудах. В биоптатах больных склеродермией наблюдались повышенные количество веретеновидных клеток и экспрессия мРНК TGF-β_1RI и TGF-β_1RII. При большем увеличении установлено, что веретеновидные клетки морфологически соответствуют фибробластам. При иммуногистохимическом исследовании также выявлен повышенный синтез TGF-β_1RI и TGF-β_1RII в фолликулах, сальных железах и фибробластах, круглых клетках вокруг кровеносных сосудов. При окрашивании гематоксилином установлено, что данные клетки морфологически соответствуют лимфоцитам. Оба типа рецепторов синтезируются в одинаковом количестве [26]. В исследованиях *in vitro* установлено, что повышенная экспрессия мРНК этих рецепторов коррелирует с повышенным уровнем мРНК α_2(1) коллагена [27]. Таким образом, можно предположить, что повышение уровня синтеза TGF-β и увеличение числа его рецепторов ведут к повышенному синтезу компонентов внеклеточного матрикса, включая коллаген. Фибробласты чувствительны к эффектам TGF-β и находятся в персистирующем активированном состоянии, поддерживаемом за счет аутокринно/паракринной регуляции с участием сигналов TGF-β и CTGF. Механизм данной регуляции может быть объяснен следующим образом. Воспалительные клетки, инфильтрирующие очаг поражения, секретируют TGF-β. В ответ происходят активация фибробластов и секреция ими (аутоиндукция) TGF-β и CTGF. Данные цитокины стимулируют синтезировавшую их клетку и прилежащие фибробласты, которые таким образом сами становятся активированными. В результате устойчивого паракринно/аутокринного воздействия на фибробласты происходит прогрессивное отложение внеклеточного матрикса и тканевый фиброз. Данная особенность патогенеза может быть подтверждена возможностью нормализовать повышенную продукцию коллагена с помощью нейтрализующих антител к TGF-β [28].

ИЛ-4 также регулирует пролиферацию фибробластов, экспрессию генов и синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и синасцин. Установлено, что ИЛ-4 повышает синтез TIMP-2 в дермальных фибробластах за счет каскада митоген-активных протеиновых киназ, а также за счет усиления синтеза TGF-β. Увеличение продукции ИЛ-4 выявлено в сыворотке, а также в активированных периферических мононуклеарных клетках крови пациентов с системным склерозом [29]. Показано, что уровень ИЛ-4 повышен в образцах, взятых из пораженных участков кожи у пациентов со склеродермией [30]. Важно отметить, что уровни ИЛ-4 в сыворотке крови при очаговой склеродермии были повышены на 14—47% по сравнению с группой контроля [31]. Профибротическая активность ИЛ-4 приводит к усиленной продукции экстрацеллюлярного матрикса, опосредованно через Stat6 белок, который может усиливать транскрипцию гена TGF-β.

TGF-β может быть вовлечен не только в фибротический процесс, но также и в аутоиммунный ответ при системном склерозе. Продемонстрировано, что подкласс Т-хелперов, продуцирующих ИЛ-17, играет ключевую роль в развитии тканевого аутоиммунного ответа [32]. ИЛ-17 — потентный воспалительный цитокин с плейотропным действием, регулирует тканевое воспаление, индуцируя экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α , хемокинов, как моноцитарный хематоксический белок и макрофагальный воспалительный белок 2 и матриксных металлопротеиназ, медиирующих воспаление и разрушение ткани. TGF-β и ИЛ-6 индуцируют развитие Th17-линии [32]. Повышенные уровни ИЛ-17 обнаружены у пациентов с системным склерозом, особенно на ранних стадиях и с ограниченными формами [33]. Установлено, что ИЛ-17 усиливает пролиферацию фибробластов, но не усиливает в них синтез коллагена [34]. У большинства пациентов с системным склерозом сывороточный уровень ИЛ-17 повышен. Это позволяет предположить, что ИЛ-17 участвует в патогенезе склеродермического процесса [35]. Возможно, нарушение регуляции синтеза TGF-β и ИЛ-17 может привести к дисбалансу Th17 и Т-регуляторов. Более того, ИЛ-17 стимулирует синтез ИЛ-6 и ИЛ-8 и усиливает в фибробластах человека поверхностную экспрессию молекул межклеточной адгезии 1 [36]. Поскольку ИЛ-17 усиливает синтез внутриклеточных металлопротеиназ, способствующих метаболизму коллагена, повышенный синтез ИЛ-17 может служить защитным механизмом при фиброзе [32, 35].

TGF-β и опосредованные действием TGF-β медиаторы индуцируют синтез эндотелиальными клетками эндотелина-1 (ЭТ-1). Поскольку ЭТ-1 — вещество с вазоконстрикторным действием, нарушение сосудистой эластичности и вазорелаксации может быть вызвано повышенным уровнем эндотелина. Кроме того, ЭТ-1 стимулирует синтез фибробластами коллагена и, таким образом, осуществляет связь между васкулопатией и склерозом [24]. Эндотелин может индуцировать синтез CTGF и воздействовать на индукцию синтеза коллагена путем активации CTGF [37]. Кроме того, он способен вызывать дифференцировку миофибробластов в фибробласты. Циркулирующий ЭТ-1 был выявлен у пациентов с диффузными и ограниченными формами системного склероза. Это позволяет предположить, что уровни растворимого ЭТ-1 могут служить маркером фиброза и сосудистого повреждения. Данные факторы подчеркивают значение эндотелина при склеродермии [31].

ИЛ-6 — перспективная терапевтическая цель при системном склерозе. Повышение уровня этого цитокина происходит в сыворотке пациентов с системным склерозом и коррелирует с активностью заболевания [38, 39]. Кроме того, уровень ИЛ-6 повышен в гистологических образцах очагов поражения у пациентов с системным склерозом и, как правило, встречается на поздних стадиях заболевания [40]. ИЛ-6 спонтанно секретируется моноцитами и фибробластами, изолированными у пациентов с системным склерозом и культивированными *in vitro* [41]. Это плейотропный цитокин с множеством функций, участвующих в патогенезе данного заболевания.

Вероятно, ИЛ-6 является «переключателем» между активным и хроническим воспалением [42]. Он также может участвовать в персистировании хронического воспаления, стимулируя паракриновую секрецию ИЛ-6 фибробластами и эндотелиальными клетками. Эндотелиальные клетки не экспрессируют рецепторы ИЛ-6R и могут отвечать на действие ИЛ-6 через передачу сигналов, только когда данный цитокин находится в связанном виде с растворенными рецепторами ИЛ-6R (sИЛ-6R); данный комплекс далее связывается с повсеместно синтезируемым рецептором gp130. Таким образом, баланс этих трех элементов определяет, происходит ли передача сигналов ИЛ-6. Несмотря на то что сывороточные уровни ИЛ-6 при системном склерозе крайне гетерогенны, это не означает, что он не участвует в патогенезе у пациентов с относительно низкими сывороточными уровнями, поскольку это местные клеточные концентрации ИЛ-6, которые могут быть важными, особенно в связи с существованием циркулирующих запасов sИЛ-6R и gp130, способных абсорбировать ИЛ-6. Общий баланс может зависеть от объема поражения. Это может объяснить, почему повышенные концентрации ИЛ-6 связаны с диффузной формой заболевания и коррелирует с тяжестью заболевания, а также почему у большинства пациентов с системным склерозом не проявляются системные эффекты ИЛ-6 [43].

Оксидативный стресс

Оксидативный стресс — дисбаланс между активными формами кислорода (АФК) и азота и антиоксидантами, воздействующий на ДНК, липиды, углеводы и белки. АФК синтезируются за счет метаболических и биохимических реакций и обладают разнообразным действием, включая оксидативное повреждение ДНК. АФК могут вызывать различные аномалии, например, повреждение эндотелиальных клеток или усиленную активацию тромбоцитов, приводящую к повышенной секреции молекул адгезии или секреции воспалительных и профиброгенных цитокинов, как TGF-β. Одним из основных процессов в патогенезе склеродермии является синтез АФК [44]. Другие эффекты свободных радикалов кислорода — стимуляция в низких концентрациях пролиферации фибробластов кожи и повышенный синтез коллагена, позволяющие предполо-

жить, что низкое давление кислорода способствует профиброгенным свойствам фибробластов при склеродермии. Обработка фибробластов, выделенных из кожи пациентов со склеродермией, антиоксидантом эпигаллокатехин-3-галлатом снижала синтез белков внеклеточного матрикса и CTGF [45]. Ряд аутоантигенов, с которыми взаимодействуют антитела при склеродермии, формируется в присутствии АФК и специфических металлов, как железо и медь [46]. Предполагается, что тканевая ишемия способствует формированию АФК, которые в свою очередь индуцируют фрагментацию специфических аутоантигенов. С другой стороны, оксидативный стресс транзиторно индуцирует синтез мРНК CCL2 и синтез белка в культурах фибробластов [47]. Это может свидетельствовать о том, что АФК способны играть регулирующую роль в хемотаксисе моноцитов. В патогенезе склеродермии важное значение имеет оксидативный стресс [48]. У пациентов с системным склерозом выявлены сниженные уровни антиоксидантов и повышенная чувствительность липопротеинов сыворотки к оксидации [49]. Кроме того, в крови таких пациентов можно обнаружить маркеры, отражающие формирование свободных радикалов, например, 8-изопростана или N-гексаноил-лизина, а также повышение уровня антиоксидантных ферментов (пероксиредоксина I, метионин сульфоксид-редуктазы A) [50—52].

Таким образом, в основе патогенеза склеродермии лежит сложное взаимодействие между дисфункцией эндотелиальных клеток и повреждением микрососудистого русла, воспалением, аутоиммунными реакциями и активацией фибробластов. Комплекс данных факторов в итоге приводит к повышенному синтезу коллагена и нарушениям в метаболизме внеклеточного матрикса. В настоящее время многие процессы в патогенезе склеродермии требуют более детального изучения и проведения соответствующих исследований. Это позволит выявить новые лекарственные мишени для терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Yamamoto T.* Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. Self Nonself 2011; 2: 1: 4—10.
2. *Fleischmajer R., Perlish J.S., Reeves J.R.* Cellular infiltrates in scleroderma skin. Arthritis Rheum 1977; 20: 975—984.
3. *Ihn H., Fujimoto M., Sato S. et al.* Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 591—595.
4. *Kuwana M., Okazaki Y., Yasuoka H. et al.* Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. Lancet 2004; 364: 603—610.
5. *Sato S., Ihn H., Soma Y. et al.* Antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. Arthritis Rheum 1993; 36: 1137—1141.
6. *Leitenberger J.J., Cayce R.L., Haley R.W. et al.* Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. Arch Dermatol 2009; 145: 5: 545—550.
7. *Rodnan G.P., Lipinski E., Rabin B.S., Reichlin M.* Eosinophilia and serologic abnormalities in linear localized scleroderma. Arthritis Rheum 1977; 20: 133.
8. *Takeda K., Hatamochi A., Ueki H. et al.* Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts. J Invest Dermatol 1994; 103: 359—363.
9. *Flanga V., Medsger T.A. Jr, Reichlin M.* Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. Arch Dermatol 1987; 123: 350—353.
10. *Ruffatti A., Peserico A., Glorioso S. et al.* Anticentromere antibody in localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1986; 15: 637—642.
11. *Sato S., Fujimoto M., Ihn H. et al.* Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 567—571.
12. *Sato S., Fujimoto M., Hasegawa M., Takehara K.* Antiphospholipid antibody in localized scleroderma. Ann Rheum Dis 2003; 62: 771—774.
13. *D'Arpa O., White-Cooper H., Cleveland D.W. et al.* Use of molecular cloning methods to map the distribution of epitopes on topoisomerase I (Scl-70) recognized by sera of scleroderma patients. Arthritis Rheum 1990; 33: 1501—1511.
14. *Hayakawa I., Hasegawa M., Takehara K., Sato S.* Anti-DNA topoisomerase II autoantibodies in localized scleroderma. Arthritis Rheum 2004; 50: 227—232.
15. *Renaudineau Y., Grunebaum E., Krause I. et al.* Anti-endothelial cell antibodies (AECA) in systemic sclerosis-increased sensitivity using different endothelial cell substrates and association with other autoantibodies. Autoimmunity 2001; 33: 171—179.
16. *Rowell N.R., Tate G.M.* Failure to demonstrate the lupus anticoagulant in systemic sclerosis. Br J Dermatol 1988; 119: 549.
17. *Hess E.V.* Is there a phospholipid specificity of lupus anticoagulants (LAC) in patients with autoimmune and drug induced LAC? J Rheumatol 1998; 25: 200—202.
18. *Oger E., Lernyer C., Dueymes M. et al.* Association between IgM anticardiolipin antibodies and deep venous thrombosis in patients without systemic lupus erythematosus. Lupus 1997; 6: 455—461.
19. *Higley H., Persichitte K., Chu S. et al.* Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's phenomenon. Arthritis Rheum 1994; 37: 278—288.
20. *Mattila L., Airola K., Ahonen M. et al.* Activation of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP-3) mRNA expression in scleroderma skin fibroblasts. J Invest Dermatol 1998; 110: 4: 416—421.
21. *Massague J.* How cells read TGF-beta signals. Nat Rev Mol Cell Biol 2000; 1: 169—178.
22. *Derynck R., Feng X.H.* TGF-beta receptor signaling. Biochim Biophys Acta 1997; 1333: F105—F150.
23. *O'Kane S., Ferguson M.W.* Transforming growth factor beta and wound healing. Int J Biochem Cell Biol 1997; 29: 63—78.
24. *Shi-Wen X., Holmes P.D., Leask A. et al.* Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis. Exp Cell Res 2000; 25: 213—224.
25. *Shimuzu K., Ogawa F., Akiyama Y. et al.* Increased serum levels of N(epsilon)-(hexanoyl)lysine, a new marker of oxidative stress, in systemic sclerosis. J Rheumatol 2008; 35: 2214—2219.
26. *Kubo M., Ihn H., Yamane K., Tamaki K.* Up-regulated expression of transforming growth factor β receptors in dermal fibroblasts in skin sections from patients with localized scleroderma. Arthritis Rheum 2001; 44: 731—734.
27. *Kawakami T., Ihn H., Xu W. et al.* Increased expression of TGF- β receptors by scleroderma fibro-blasts: evidence for contribution of autocrine TGF-β signaling to scleroderma phenotype. J Invest Dermatol 1998; 110: 47—51.
28. *Ihn H., Yamane K., Kubo M., Tamaki K.* Blockade of endogenous transforming growth factor β signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor β receptors. Arthritis Rheum 2001; 44: 474—480.
29. *Elovic A.E., Ohyama H., Sauty A. et al.* IL-4-dependent regulation of TGF-alpha and TGFbeta1 expression in human eosinophils. J Immunol 1998; 160: 6121—6127.

30. *Okano Y.* Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 709—735.
31. *Veldhoen M., Stockinger B.* TGF-beta1, a "Jack of all trades": the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells. Trends Immunol 2006; 27: 358—361.
32. *Takehara K., Sato S.* Localized scleroderma is an autoimmune disorder. Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 3: 274—279.
33. *Serpier H., Gillery P., Salmon-Ehr V. et al.* Antagonistic effect of interferon-gamma and interleukin-4 on fibroblast cultures. J Invest Dermatol 1997; 109: 158—162.
34. *Needlemann B.W., Wigley F.M., Stair R.W.* Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor α and interferonγ levels in sera from patients with scleroderma. Arthritis Rheum 1985; 28: 775—780.
35. *Murota M., Fujimoto M., Matsushita T. et al.* Clinical association of serum interleukin-17 levels in systemic sclerosis: Is systemic sclerosis a Th17 disease? J Dermatol Sci 2008; 50: 240—242.
36. *Yamane K., Ihn H., Kubo M. et al.* Increased serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 and E-selectin in patients with localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 2000; 42: 64—69.
37. *Horstmeyer A., Licht C., Scherr G. et al.* Signaling and regulation of collagen I synthesis by ET-1 and TGFβ1. FEBS J 2005; 272: 6297—6309.
38. *Matsushita T., Hasegawa M., Hamaguchi Y. et al.* Longitudinal analysis of serum cytokine concentrations in systemic sclerosis: association of interleukin 12 elevation with spontaneous regression of skin sclerosis. J Rheumatol 2006; 33: 275—284.
39. *Sato S., Hasegawa M., Takehara K.* Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. J Dermatol Sci 2001; 27: 140—146.
40. *Koch A.E., Kronfeld-Harrington L.B., Szekanecz Z. et al.* In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. Pathobiology 1993; 61: 239—246.
41. *Hasegawa M., Sato S., Fujimoto M. et al.* Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. J Rheumatol 1998; 25: 308—313.
42. *Kaplanski G., Marin V., Montero-Julian F. et al.* IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. Trends Immunol 2003; 24: 25—29.
43. *Barnes T.C., Spiller D., Anderson M.E. et al.* Endothelial cell activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signalling: a novel target for systemic sclerosis? Ann Rheum Dis 2011; 70: 2: 366—372.
44. *Sambo P., Baroni S.S., Luchetti M. et al.* Oxidative stress in scleroderma: Maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. Arthritis Rheum 2001; 44: 2653—2664.
45. *Dooley A., Shi-wen X., Aden N. et al.* Modulation of collagen type I, fibronectin and dermal fibroblast function and activity, in systemic sclerosis by the antioxidant epigallocatechin- 3-gallate. Rheumatology 2010; 49: 2024—2036.
46. *Casciola-Rosen L., Wigley F., Rosen A.* Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: Implications for pathogenesis. J Exp Med 1997; 185: 71—79.
47. *Galindo M., Santiago B., Alcami J. et al.* Hypoxia induces expression of the chemokines monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and IL-8 in human dermal fibroblasts. Clin Exp Immunol 2001; 123: 36—41.
48. *Sambo P., Jannino L., Candela M.* Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. J Invest Dermatol 1999; 112: 78—84.
49. *Bruckdorfer K.R., Hillary J.B., Bunce T. et al.* Increased susceptibility to oxidation of low-density lipoprotein isolated from patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1995; 38: 1060—1067.
50. *Ogawa F., Shimuzu K., Hara T. et al.* Autoantibody against one of the antioxidant repair enzymes, methionine sulfoxide reductase A, in systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis and vascular damage. Arch Dermatol Res 2010; 302: 27—35.
51. *Shi-wen X., Kennedy L., Renzoni E. et al.* Endothelin-1 is a downstream mediator of TGFβ in fibroblasts. Arthritis Rheum 2007; 56: 4189—4194.
52. *Ogawa F., Shimizu K., Muroi E. et al.* Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. Rheumatology 2006; 45: 815—818.