

А.М. Гнилорыбов

Нейропептиды и нейрогенные механизмы артритов

Резюме. В статье освещена роль некоторых пептидов, вырабатываемых в нервной ткани (субстанции Р, пептида, связанного с геном кальцитонина и ней-ропептида Y) в патогенезе воспаления синовиальной оболочки при некоторых артритах (остеоартрите, ревматоидном артрите, а также при экспериментальном артрите). Показано, что нейрогенные механизмы могут объяснить некоторые ранее необъяснимые факты (например, симметричность артрита). Обсуждается возможность использования регуляции нейропептидов/нейропептидаз в лечении артритов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, остеоартроз, нейропептиды, патогенез, лечение.

Некоторые клинические наблюдения свидетельствуют о важной роли нервной системы в возникновении и течении ревматоидного артрита (РА):

1. симметричность артрита, нередко с проявлениями автономной дисфункции (Toussirof E. et al, 1993; Geenen R. et al., 1996);
2. развитию артритов часто предшествуют стрессы (Meyerowitz S. et al., 1968);
3. одно из интереснейших наблюдений состоит в том, что при развитии РА у пациентов с гемиплегией, в большинстве случаев воспалительный процесс на стороне поражения отсутствовал (Glick E.N., 1967).

Дисфункция автономной нервной системы при РА описана многими авторами (Toussirof E. et al, 1993; Geenen R. et al., 1996; Perry F., 1989; Bennett P.H., Scott J.T., 1965). Однако, исследования 60-70-х годов, хотя и способствовали лучшему пониманию влияния центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) (особенно симпатического отдела последней) на активность клинических проявлений РА и других аутоиммунных ревматических заболеваний, все же не привели к разработке принципиально новых методов базисной терапии, а интенсивность публикаций по данной теме существенно уменьшилась.

своеобразный ренессанс в изучении роли нервной системы в возникновении и течении аутоиммунных заболеваний. Одной из причин этого является появление новых сведений относительно медиаторов (трансмисмиттеров и котрансмисмиттеров) ПНС и ЦНС, в том числе принадлежащих к системе так называемых нейропептидов.

Пептиды известны уже достаточно давно. Среди них такие хорошо изученные, как ангиотензин II, эндотелин, вазопрессин (антидиуретический гормон), брадикинин и другие кинины (к которым относят группу активных сосудорасширяющих пептидов), предсердный натрийуретический пептид и др. (Бертрам Г. Катцунг, 1998).

Нейропептиды (за исключением адреноректорикотропного и кортикотропинрилизинг гормонов) изучены значительно хуже, а их функциональное значение до сих пор окончательно не ясно. Среди нейропептидов выделяют такие, как субстанцию Р, пептид связанный с геном кальцитонина (кокальцигенин, calcitonin gene-related peptide, CGRP), гастринрилизинг-пептид (GRP), нейропептид Y (neuro-peptide Y, NPY), вазоактивный кишечный пептид (VIP), нейротензин. Вначале было изучено влияние нейропептидов на сосудистый тонус различных сосудистых бассейнов организма (вазоконстрикция или вазодилатация). Однако впоследствии обнаружено, что некоторые из них принимают активное участие в воспалительных процессах.

Кроме того, новому витку исследований роли нейропептидов при ревматических заболеваниях способствовали 2 важных факта:

1. нейропептиды, проецируемые в ЦНС, также вырабатываются стимулированными клетками иммунной системы (Blalock E.J., 1989). Раньше считали, что они вырабатываются только клетками нервной системы;
2. сенсорная и автономная ПНС выполняют не только афферентные функции (например, ноцицепция), но и эфферентные функции (путем выделения из терминалей тех же самых нейропептидов, являющихся трансмиттерами информации в ганглии и затем в ЦНС) (Matucci Cerinic M. et al., 1995).

Недавно показано, что эфферентные и афферентные функции модулируют воспаление путем сенсибилизации и стимуляции на ранней стадии артрита, а на поздней стадии вследствие истощения и структурной деструкции («аутоденервация»), а также в результате регенерации нервных окончаний во время ремиссии.

Наиболее яркий пример взаимодействия нервной системы и воспаления индуцированного липополисахаридами поведения животных с экспериментальным артритом после ваготомии. Так, субдиафрагмальная ваготомия блокирует действие воспалительных стимулов на функции, контролируемые мозгом (такие как лихорадка, сон, пищевое поведение, физическая и сексуальная активность) (Bluthe R.M. et al., 1994). Следовательно, афферентные вагусные волокна играют значительную роль во взаимодействии между иммунной системой и мозгом.

Аналогичные изменения были обнаружены после введения липополисахаридов в) (Bret-Dibat J.L. et al. содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- al., 1995).

Поведенческие изменения связаны также с путем введения пирогенов. Так, если ввести пироген в деиннервированное путем перерезки нерва место (т.е. вне рецептивного поля), то эффект пирогена не подавлялся (Goldbach J.M. et al., 1997). По-видимому, в передачу действия цитокинов при воспалении или инфекции вовлекаются не капсаициновые С-волокна (Bret-Dibat J.L. et al., 1997). Молекулярный механизм пока не известен, однако, возможно, в процесс вовлекаются активаторы генов (Wan W. et al., 1994; Laye S. et al., 1995).

Эти наблюдения противоречат парадигме, по которой множественные и в настоящее время хорошо изученные эффекты цитокинов на ЦНС обусловлены прямым воздействием циркулирующих цитокинов, проникающих через гемато-энцефалический барьер. Возможно, передача воздействия между периферией и ЦНС осуществляется так называемым интрааксональным экстравазкулярным путем. Это свидетельствует о существовании новой «афферентной» функции ПНС, имеющей отношение к воспалению.

РА клинически характеризуется вовлечением мелких периферических суставов кистей и стоп. Причина такой локализации поражения не установлена. В настоящее время одной из вероятных гипотез, основанной на результатах экспериментальных исследований, является значительная иннервация этих суставов с потенциальной возможностью выделения субстанции P и других медиаторов. Возможно, локализация поражения связана с частой работой этих суставов, хотя этому противоречит отсутствие существенной разницы между тяжестью артритов доминантной и недоминантной рук.

Одним из необъясненных клинических проявлений РА является симметричность артрита. Предполагается, что симметрия объясняется перекрестным спинномозговым нейрогенным рефлексом. В эксперименте показано, что клинически явное воспаление на одной стороне может приводить к субклиническим воспалительным изменениям на другой

стороне и что подобные изменения мож-но ингибировать перерезкой перекрестной спинномозговой рефлекторной дуги (Denko C.W., Petricevic M., 1978; Levine J.D. et al., 1985). Гипотеза нейрогенного переключения (Meggs W.J., 1995) потенциально может объяснить симметрич-ность РА.

Локализация нейропептидов

Терминали первичных афферентных ноцицепторов не только ответственны за боль, но и являются источником провоспалительных медиаторов. НС участвует в патофизиологии местного воспаления.

Нейропептиды присутствуют в немиелинизированных волокнах С-типа и маленьких миелинизированных А-дельта-типа и синтезируются клетками дор-зальных рогов ганглиев (рис. 1), а затем транспортируются вдоль аксонов в нервные окончания, где они накапливаются в плотных везикулах. Эти нейропеп-тиды действуют не только как трансмиттеры для импульсов, направленных цен-трально, но также служат локальными «контролерами» микроокружения благо-даря действию на клетки (эндотелий, макрофаги, лимфоциты, синовиоциты, туч-ные клетки) (Geppetti P.A., от-Holzer P., 1996; McDonald D.M. et al., 1996). Спектр действия нейропептидов регуляторного воздействия на иммунную систему до контроля сосудистого тонуса, что объясняет, как нейропептиды генерируют и поддерживают воспалительный процесс (рис. 1), называемый «нейрогенным» (Meggs W.J., 1995).

Кроме того, хондроциты эрозированного хряща дают выраженную окраску на субстанцию Р (Fortier L.A., Nixon A.J., 1997). Следовательно, при стимуляции клетки хряща могут продуцировать нейропептиды.

Характеристика важнейших «провоспалительных» нейропептидов
В данной работе проанализирована роль 3-х наиболее хорошо изученных в ревматологии нейропептидов: субстанции Р (substance P, SP), пептида связанного с геном кальцитонина (кокальцигенин, calcitonin gene-related peptide, CGRP) и нейропептида Y (neuropeptide Y, NPY).

Субстанция Р. Ундекапептид из семейства тахикининов. Имеет следующее строение: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met

Является нейротрансмиттером в ЦНС и местным гормоном в желудочно-кишечном активный вазодилататор, действующий на специ-фические-тракте (ЖКТ). SP рецепторы гладкой мускулатуры артериол. В то же время, SP стимули-рует сокращение вен, кишечника и бронхов, вызывает секрецию слюнных желез, диурез и натрийурез в почках. Некоторые эффекты С-терминальных участков пептида (окта(4-11)-, гепта(5-11)-, гекса(6-11)-фрагментов) столь же или даже более активны, чем интактная молекула. Вероятнее всего, что вазодилатация опосредована выделением оксида азота.

Иммунохимически было показано, что субстанция Р находится в некото-рых тонких немиелинизированных волокнах первичных чувствительных нейро-нов спинного мозга и ствола мозга. Стимуляция чувствительных нейронов вызы-вает высвобождение –субстанции Р в спинном мозге и активацию болевых нейро-нов. Субстанция Р возбуждающий котрансмиттер ацетилхолина в нервной сис-теме кишечника.

Пептид, связанный с геном кальцитонина (кокальцигенин). Один из 3-х продуктов гена кальцитонина. Состоит из 37 аминокислот. В больших количествах обнаруживают в С-клетках щитовидной железы. Пептид широко представ-лен в ЦНС и ПНС, сердечно-сосудистой системе, ЖКТ и мочеполовой системе. В некоторых областях с-организма

кокальцигенин обнаруживают вместе с суб-станцией P, в других ацетилхолином. При введении в ЦНС подавляет пищевое поведение и вызывает гипотензию и тахикардию.–гипертензию, при введении в сосудистое русло

Кокальцигенин является одним из наиболее мощных вазодилататоров. Присутствует в некоторых секретомоторных нейронах нервной системы кишечника, а наряду с в сердечно-сосудистых чувствительных нервных окончаниях.–суб-станцией P стимулятор сердечной деятельности.–Ко-кальцигенин

Нейропептид Y. Состоит из 36 аминокислот. Высокие концентрации пептида обнаруживают в мозге и ПНС. Является одним из наиболее распространенных нейропептидов. Вероятнее всего, в симпатической НС функционирует как вазодилататор и котрансмиттер норадреналина, поскольку локализован в повышение–норадренергических нейронах. Центральные эффекты нейропептида Y –аппетита, гипотензия, гипотермия, угнетение дыхания. Периферические эффекты сужение мозговых сосудов, гипертензия, положительное хроно- и инотропное действие на сердце.

Действие нейропептида Y связано с угнетением выделения трансммиттера из окончаний симпатических и парасимпатических нервов, а также с постсинаптическим действием (вазоконстрикция). Существует множество подтипов рецепторов к нейропептиду Y, в том числе пресинаптический Y1 и постсинаптический Y2-рецепторы.

Нейропептид Y присутствует в некоторых секретомоторных нейронах нервной системы кишечника и может угнетать секрецию воды и электролитов в кишечнике. Нейропептид Y вызывает долговременную вазоконстрикцию.

НЕЙРОПЕПТИДЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АРТРИТ

Еще в 1965 г. показано, что перерезка периферического нерва у крыс ослабляет тяжесть адьювантного артрита (Courtwright U., Kuzell W.C., 1965). В 1983 г. F.C.Colpaert et al. обнаружили, что введение капсаицина и до, и после начала адьювантного артрита значительно снижало отечность и гипералгезию воспаленных суставов. Деструкция немиелинизированных периферических афферентных аксонов капсаицином приводила к истощению субстанции P и, таким образом, угнетала воспаление в суставах. В дальнейшем (Levine J.D. et al., 1984) было продемонстрировано, что наибольший уровень субстанции P нейронально-го происхождения был в суставах, в которых воспаление было наибольшим.

Введение субстанции P в коленные суставы. значительно увеличивало тяжесть воспалительного процесса и суставной деструкции. Субстанция P увеличивала отек мягких тканей, снижала плотность костной ткани, способствовала деструкции кости и периостальному образованию новой костной ткани. При микрокристаллических уратных артритах субстанция P усиливала воспалительную реакцию и отек, в то время как низкие дозы соматостатина обладали противовоспалительным действием (Denko C.W., Gabriel P., 1985).

Антидромная стимуляция суставных С-афферентов способствует суставной экстравазации и таким образом нейрогенной инициации и поддержанию воспаления суставов (Ferrell W.R., Russell N.J., 1986). Электрическая стимуляция нерва, иннервирующего коленный сустав кошек, вызывала выделение субстанции P (Yaksh T.L., 1988).

Интересно влияние симпатической НС на сосудистый компонент воспаления (McDougall J.J. et al., 1994): в течение 1-й недели адьювант-индуцированного артрита не отмечено реакции ни на стимуляцию симпатических нервов, ни на аппликацию субстанции P, что

подтверждает нарушение симпатического и ней-ропептидэргического влияния в острой стадии артрита. Когда воспаление стано-вится хроническим, снижается эффективность симпатической передачи из-за ис-тощения запасов нейротрансмиттеров, повреждения постсинаптических рецеп-торов и, возможно, из-за дегенерации симпатических волокон.

Хирургическая денервация или введение капсаицина ингибировали выра-женность карраген-индуцированного острого артрита коленных суставов (Lam F.Y., Ferrel W.R., 1989).

При хроническом артрите рецепторы к субстанции P инактивируются, из-за чего нарушается вазодилатация и питание хряща. Электрическая стимуляция кровеносных сосудов передней зоны коленного сустава кроликов вызывает вазо-констрикцию с последующей вазодилатацией вследствие стимуляции C-волокон (Khoshbaten A., Ferrel W.R., 1993).

Сенсорные нейропептиды снижают симпатическую вазоконстрикцию, тем самым усиливая вазодилатацию и плазменную экстравазацию, что усиливает приток воспалительных клеток. Воспалительные медиаторы (ИЛ-1, ФНО- α) при-водят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний (увеличивается уро-вень субстанции P и ускоряется деградация хряща).

Антагонисты субстанции P значительно ингибируют выраженность карра-ген-индуцированного артрита (Lam F.Y., Ferrell W.R., 1989), а интраартикуляр-ное введение 1% раствора капсаицина уменьшает тяжесть синовиального воспа-ления и интенсивность клеточной инфильтрации (Inman R.D. et al., 1989). При подкожном введении капсаицина у крыс снижается уровень субстанции P, ко-кальцигенина и фактора роста нервов в суставах и в дорзальных ганглиях (Garrett N.E. et al., 1997; Ahmed M. et al., 1995), однако его введение неэффективно после инициации воспалительного каскада (Marshall K.W. et al., 1997).

один из самых мощных–Как уже было сказано выше, кокальцигенин ва-зодилататоров. При остром артрите у крыс в синовиальной жидкости обнаружи-вают повышенные уровни кокальцигенина вместе с нейрокинином A и субстан-цией P (Bileviciute I. et al., 1993). Введение антител против кокальцигенина сни-жает тяжесть адьювантного артрита у крыс (Louis S.M. et al., 1990).

Связь нейропептидов с активностью и стадией экспериментального артрита В острой фазе артрита уменьшается плотность нейропептидэргических во-локон, а в неактивной фазе происходит экстенсивная регенерация нервов, кото-рая приводит к превышению плотности нервов над контролем (Pereira da Silva J.A. et al., 1996). При адьювантном артрите у крыс во время 2-й недели воспале-ния плотность содержащих субстанцию P и кокальцигенин волокон значительно снижается и нейропептиды выделяются вследствие стимуляции и дегенерации аксонов; оставшиеся шванновские клетки управляют регенерацией пептидэрги-ческих волокон на 21 день (Imai S. et al., 1998).

Кокальцигенин-содержащие ак-соны и терминалы костной ткани интенсивно дегенерируют при адьювантом артрите, в то время как большие волокна относительно резистентны к поврежде-нию (Herpelman B., Pawlak M., 1997).

Некоторые кокальцигенин-содержащие волокна реиннервируют эрозиро-ванную поверхность метафиза кости и хряща в постартритической стадии, когда остеобласты начинают остеогенез (Imai S. et al., 1997). При введении субстанции P в височно-нижнечелюстной сустав крыс увеличивалась концентрация нейро-кинина A, нейропептида

У и кокальцигенина (из-за прямого или непрямого действия на сенсорные и симпатические нейроны) (Carleson J. et al., 1996).

НЕЙРОПЕПТИДЫ И АРТРИТЫ У ЛЮДЕЙ

Синовиальная ткань у людей иннервирована пептидэргическими содержащими субстанцию Р волокнами (Gronblad M. et al., 1988; Kontinen Y.T. et al., 1989; Mapp P.I. et al., 1990; Santavirta S. et al., 1993). Поскольку синовиальная главная место воспаления при артрите, по-видимому она и является главным-ткань источником ноцицептивных сигналов.

Боль и артрит

Чаще всего боль при артрите возникает при движениях или надавливании на воспаленные структуры, хотя возможны также боли в покое. Эти наблюдения подтверждают, что ноцицепторы при артрите скорее сенсibilизированы, чем стимулированы. Суставные ноцицепторы неадекватно чувствительны к стимулам, которые в обычных условиях не вызывают боли. Это связано со снижением порога чувствительности и вовлечением так называемые «молчащих» ноцицепторов. Кроме того, усиливается ответ на надпороговые стимулы, увеличивается спонтанная активность, нарушаются симпатические рефлексy.

Для купирования боли при артритах обычно применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Наиболее изученный механизм действия ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ следовало бы на самом деле-НПВП называть простагландин-Н2-синтетазой, поскольку она катализирует две последовательные и самые важные реакции синтеза простаноидов (циклоок-сигенацию и липидпероксидацию), которые совместно приводят к образованию простагландина Н2 из арахидоновой кислоты. Многие ее дериваты, например простагландин Е2, F2a, I2, повышают чувствительность первичных афферентных ноцицепторов к механическим стимулам.

Как известно, существуют несколько изоформ ЦОГ. ЦОГ-1 экспрессируется в в-нормальных тканях, таких как слизистая желудка и сосуды почек; ЦОГ-2 воспаленных тканях, например в синовии при артрите.

В результате стимуляции центральной терминали первичного афферентно-го ноцицептивного нерва в первичный афферентный синапс выделяются медиаторы, такие как аминокислота глутамин и субстанция Р. Обычно глутамин стимулирует быстрые ионотропные рецепторы и приводит к образованию быстрых возбуждающих постсинаптических потенциалов и нейротрансмиссии (Riedel W., Neeck G., 2001).

Центральная сенсibilизация, возможно, является следствием взаимодействия глутаминa с N-метил-D-аспартатом (NMDA), субстанции Р с рецепторами к нейрокинину-1 или нейрокинаина А с рецепторами нейрокинаина-2. Интересно, что простагландины и ЦОГ могут быть вовлечены во взаимодействие глутаминa с рецепторами NMDA и тахикинаина с рецепторами NK. Интратекальное введение простагландина Е2 вызывает гипералгезию (Taiwo Y.O., Levine J.D., 1986; Schaible H.G. et al., 2002), а гипералгезия, вызванная глутамином или субстанцией Р, блокируется спинномозговым введением ингибиторов ЦОГ (Malmberg A.B., Yaksh T.L., 1992). Центральный механизм важен для понимания причин эффективности НПВП при лечении артритов и, очевидно, взаимодействия нейропептидов с простагландинами.

Нейропептиды и хронический артрит

Первичные афферентные ноцицептивные нервы функционируют так же, как пептидэргические эфферентные нервы. Нейромедиаторы (субстанция Р, ко-кальцигенин, нейрокинин А, нейропептид К, вазоактивный интестинальный пеп-тид, соматостатин, бомбезин и некоторые аминокислоты) синтезируются в ганг-лиях дорзальных корешков и после аксонального транспорта хранятся в терми-налях, выделяясь при стимуляции.

В синовиальной жидкости при артрите отмечается высокий уровень суб-станции Р (Matucci Cerinic M., 1993; Inoue H. et al., 2001; Westermarck T. et al., 2001). Повышенный уровень субстанции Р в синовиальной жидкости вызывает усиление продукции синовиоцитами коллагеназы и свободных радикалов кисло-рода (Tanabe T. et al., 1996). Такое местное выделение может быть достаточно интенсивным и приводить к локальному истощению субстанции Р в нервных терминалях (Gronblad M. et al., 1988; Konttinen Y.T. et al., 1989; Pereira da Silva J.A., Carmo Fonseca M., 1990). Кроме того, микроокружение в синовиальной тка-ни содержит много молекул, способных стимулировать хемочувствительные нервы. К таким непосредственно стимулирующим агентам относят брадикинин, гистамин, серотонин, калий, протоны, и некоторые простагоиды (Konttinen Y.T. et al., 1994). Их действие усиливается субстанцией Р и воспалением (Kessler W. et al., 1992). Эти прямые химические стимуляторы, возможно, ответственны за воз-никновение боли в покое.

Экспериментальными работами установлено, что плотность иннервации зависит от интенсивности и продолжительности артрита. Например, нормальная или незначительно воспаленная синовиальная ткань (остеоартрит, мениск колен-ного сустава) более интенсивно иннервирована первичными афферентными но-цицепторами, содержащими субстанцию Р или кокальцигенин, чем при хрониче-ском синовите (например, ревматоидном).

Существует интересное предположение: хронический синовит приводит к сенсорной денервации («аутоденервации»). Это может иметь «самозащища-ющий» эффект, поскольку воспаленная ткань содержит меньше ноцицепторов. Синовиальная ткань при РА значительно менее плотно иннервирована, чем при остеоартрите (Matucci Cerinic M., 1993; Eder U. et al., 1997; Miller L.E., 2000). В отличие от НПВП, базисные средства влияют на течение РА, уменьшая количество отечных суставов, снижая СОЭ и уровень острофазовых реактантов. Один из распространенных базисных нейротокси-чен по отношению к немиелинизированным–ауротиомалат –препаратов волокнам, содержащим субстанцию Р. По данным экспериментальных работ, он также уменьшает уровень субстан-ции Р и ее выделение в сустав (Levine J.D. et al., 1986; Levine J.D. et al., 1988).

Хирургическая симпатэктомия и симпатолитические средства помогают при тяжелом РА. Боль уменьшалась, а сила сжатия увеличивалась в результате регионарной внутривенной инфузии гуанетидина в двойном слепом рандомизи-рованном исследовании (Levine J.D. et al., 1986).

ней-ропептид Y–Маркерный нейропептид постганглионарных симпатических нервов был обнаружен в синовиальной ткани (Bjurholm A. et al., 1990; Mapp P.I. et– al., 1990). Повышенные концентрации нейропептида Y в воспали-тельной синовиальной жидкости свидетельствуют об активном вовлечении сим-патического компонента (Appelgren A. et al., 1991; Bennett P.H., Scott J.T., 1965).

Нейропептид Y обнаруживают, помимо постганглионарных симпатиче-ских волокнах, также в мегакариоцитах и тромбоцитах. Другие нейропептиды также могут

продуцироваться воспалительными клетками и оказывать многие паракринные эффекты, модулируя структуру и функцию иммунных и резидентных клеток (Konttinen Y.T. et al., 1994; Maticci-Cerinic M. et al., 1994). Например, субстанция P стимулирует тучные клетки, которые в результате могут выделять вазоактивный интестинальный пептид и фактор роста нервов.

синовиальные клетки сами по-Одно из главных новых открытий в этой области себе могут продуцировать нейропептиды (Takeba Y. et al., 1997) и экс-прессировать на своей поверхности нейропептидазы (Di Matteo A.C. et al., 1997). Таким образом, резидентные суставные клетки независимо от ПНС имеют собственную аутокринную и паракринную пептидэргическую систему регулирования некоторых функций, от пролиферации до продукции коллагеназы.

эндогенные опиоиды семейства-Другой важный класс пептидов проди-норфин-проэнкефалин-проопиомеланокортина. Эти пептиды также продуцируются не нейрональными клетками и обнаруживаются в повышенных концентрациях в воспаленных суставных тканях и синовиальной жидкости (Suzuki N. et al, 1992; Stein C. et al., 1991), что частично объясняет периферическое действие опиоидов. Обнаружено снижение уровня циркулирующих опиоидов, обратно коррелирующее с активностью РА (Elbeialy A. et al., 1997). Внутрисуставное введение морфина эффективно в предупреждении боли в коленном суставе после артроскопии (Stein C. связывание опиоидных рецепторов с-et al, 1991). Возможное объяснение ингибиторным G-протеином, который снижает уровень интра-нейронального цАМФ. Опиоиды участвуют в модулировании болевой передачи в периферических тканях через -опиоидные рецепторы (Stein C. et al., 1989).к- и δ - μ

Нейропептиды и остеоартрит

При экспериментальном остеоартрите содержание SP-эргических волокон значительно снижалось в зонах с выраженной суставной дегенерацией, увеличением костной плотности и образованием кист. Распределение плотности нервных волокон совпадало с тяжестью остеоартрита. Это свидетельствует в пользу первоначального вовлечения нервных волокон с их последующей облитерацией в субхондральной кости (Fortier L.A., Nixon A.J., 1997; Salo P.T. et al., 2002).

У людей с остеоартритом уровень нейропептидов в синовиальной жидкости был всегда ниже, чем при РА (Maticci Cerinic M., 1993). При болевом остеоартрите тазобедренных и коленных суставов концентрация субстанции P в спинномозговом ликворе увеличивалась и это коррелировало с интенсивностью боли (Lindth C. et al., 1997).

Показано, что фактор роста нервов (Iannone F. et al., 1997), нейропептиды (субстанция P, энкефалин и гастрин-рилизинг пептид) и их нейропептидазы экс-прессированы в суставном хряще больных в больших количествах в более пораженных эрозиями местах (Lapadula G. et al., 1995; Lapadula G. et al., 1996).

Система нейропептидов/нейропептидаз и лечение артрита

Модулирование системы нейропептидов/нейропептидаз можно использовать в лечении больных. Нейропептиды, выделяющиеся *in situ*, имеют большое аутокринное и паракринное влияние на синовиальное микроокружение.

Периферическая денервация смешанных нервов вызывает нарушение функции ноцицепторных, проприоцепторных и моторных нервных волокон. У людей периферическое нервное повреждение (денервация) оказывает протективное действие, не только

уменьшая боль, но также и воспалительные проявления. Это согласуется с экспериментальными работами, по которым деструкция первичных афферентов и эфферентных нервных волокон и терминалей, уменьшение стимулированного выделения нейропептидов снижает нейрогенный компонент воспаления.

Более наглядным свидетельством специфического вовлечения и роли пептидэргических эфферентных волокон была бы селективная С-волоконная денервация. Этого можно достичь химическим использованием капсаицина, который открывает катион-селективные ионные каналы, дегенерацию первичных афферентных ноцицептивных нервов и истощение субстанции Р. Клинические исследования с местным использованием капсаицина при артрите принесли обещающие результаты (Matucci Cerinic M. et al., 1995), и предложены новые аналоги капсаицина для применения внутрь (Wrigglesworth R. et al., 1996).

Использование антагонистов рецепторов субстанции Р у грызунов с экспериментальным артритом существенно уменьшает выраженность воспаления, однако при клинических испытаниях у людей применение препарата не было столь же эффективным (Herbert M.K., Holzer P., 2002).

Пример потенциальных возможностей нейропептидов в лечении суставного воспаления – соматостатин. Этот пептид ингибирует выделение субстанции Р из нервных окончаний (Gazelius B. et al., 1981), имеет мощное противовоспалительное действие при экспериментальном артрите (Denko C.W., Gabriel P., 1985; Matucci Cerinic M. et al., 1995), способен ингибировать aberrantную функцию синовиальных клеток у больных РА (Takeba Y. et al., 1997), проявляет хороший эффект при внутрисуставном использовании при РА (Matucci Cerinic M., Marabini S., 1988) с уменьшением толщины синовиоцитной оболочки (Coari G. et al., 1995), и активно участвует в мощном противовоспалительном действии глюкокортикоидов при РА (Karalis K. et al., 1995).

Благоприятное влияние на воспаление других нейропептидов, в особенности кокальцигенина и вазоактивного интестинального пептида, который может ингибировать пролиферацию ревматоидных синовиоцитов и продукцию ими провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и металлопротеиназ (Takeba Y. et al., 1997), может свидетельствовать о возможности применения в будущем этих пептидов в лечении ревматоидного и других артритов.

Литература

1. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Т.1/ Пер. СПб.:Бином-Невский Диалект, 1998. 612– М.–с англ.
2. Ahmed M., Bjurholm A., Srinivesan G.R., Lundeberg T., Theodorsson E., Schultzberg M., Kreicbergs A. (1995) Capsaicin effects on substance P and CGRP in rat adjuvant arthritis. Regul Peptides, 55:85-89.
3. Appelgren A., Appelgren B., Eriksson S., Kopp S., Lundeberg T., Nylander M., Theodorsson E (1991) Neuropeptides in temporomandibular joints with rheumatoid arthritis: a clinical study. Scand J Dent Res, 99:519-521.
4. Bennett P.H., Scott J.T. (1965) Autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 24:161-168.
5. Bileviciute I., Lundeberg T., Ekblom A., Theodorsson E. (1993) Bilateral changes of substance P, neurokinin A, CRGP and neuropeptide Y like-immunoreactivity in rat knee joint synovial fluid during acute monoarthritis. Neurosci Lett, 153:37-40.
6. Bjurholm A., Kreicbergs A., Ahmed M., Schultzberg M. (1990) Noradrenergic and peptidergic nerves in the synovial tissue of the Sprague-Dawley rat. Arthritis Rheum, 33:859-865.

7. Blalock E.J. (1989) A molecular basis for bidimensional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev*, 69:1-32.
8. Bluthé R.M., Walter V., Parnet P., Laye S., Lestage J., Verrier D., Poole S., Stenning B.E., Kelley K.W., Dantzer R. (1994) Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences: Serie II, Science de la Vie*, 317:499-503.
9. Bret-Dibat J.L., Bluthé R.M., Kent S., Kelley K.W., Dantzer R. (1995) Lipo-polysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behaviour in mice by a vagal-mediated mechanism. *Brain Behav Immunity*,9:242-246.
10. Bret-Dibat J.L., Creminon C., Couraud J.Y., Kelley K.W., Dantzer R., Kent S (1997) Systemic capsaicin pretreatment fails to block the decrease in food-motivated behaviour induced by lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. *Brain Res Bull*, 42:443-449.
11. Carleson J., Alstergren P., Appelgren A., Appelgren B., Kopp S., Theodorsson E., Lundberg T. (1996) A model for experimental induction of acute temporo-mandibular joint inflammation in rats: effects of substance P on neuropeptide-like immunoreactivity. *Life Sci*, 59:1193-1201.
12. Coari G., Di Franco M., Iagnocco A., Di Novi M.R., Mauceri M.T., Ciocci A. (1995) Intraarticular somatostatin 14 reduces synovial thickness in rheumatoid arthritis: an ultrasonographic study. *Int J Clin Pharmacol Res*,15:27-32.
13. Colpaert F.C., Donnerer J., Lembeck F. (1983) Effects of capsaicin on inflammation and on the SP content of nervous tissue in rat with adjuvant arthritis. *Life Sci*, 32:1827-1834.
14. Courtwright U., Kuzell W.C. (1965) Sparing effect of neurological deficit and trauma on the course of adjuvant arthritis in the rat. *Ann Rheum Dis*,24:360-365.
- Denko C.W., Gabriel P. (1985) Effects of peptide hormones in urate crystal inflammation. *J Rheumatol*,12:971-975.
15. Denko C.W., Petricevic M. (1978) Sympathetic or reflex footpad swelling due to crystal-induced inflammation in the opposite foot *Inflammation*, 3:81-86.
16. Di Matteo A.C., McNeil J.D., Scicchitano R., Reynolds P.N., Usher S.J., Holmes M.D. (1997) Human synovial cells express mRNA for NK1, NK3 tachykinin receptors, preprotachykinin and neutral endopeptidases [abstract]. *Arthritis Rheum*, 40(suppl):1302.
17. Eder U., Hukkanen M., Leitner B., Mur E., Went P., Kirchmair R., Fischer-Colbrie R., Polak J.M., Winkler H. (1997) The presence of secretoneurin in human synovium and synovial fluid. *Neurosci Lett*, 224:139-141.
18. Elbeialy A., Elbarbary M., Kamel M. (1997) Peripheral beta-endorphin in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 26:88-91.
19. Ferrell W.R., Russell N.J. (1986) Extravasation in the knee induced by antidromic stimulation of articular C fibre afferents of the anaesthetized cat. *J Physiol (Lond)*, 379:407-416.
20. Fortier L.A., Nixon A.J. (1997) Distributional changes in substance P nociceptive fiber patterns in naturally osteoarthritic articulations. *J Rheumatol*,24:524-530.
21. Garrett N.E., Cruwys S.C., Kidd B.L., Tomlison D.R. (1997) Effect of capsaicin on substance P and nerve growth factor in adjuvant arthritic rat. *Neurosci Lett*, 230:5-8.
22. Gazelius B., Brodin E., Olgart L., Panopoulos P. (1981) Evidence that substance P is a mediator of antidromic vasodilatation using somatostatin as a re-lease inhibitor. *Acta Physiol Scand*, 113:155-159.
23. Geenen R., Godaert G.L.R., Jacobs J.W.G., Peters M.L., Bijlsma J.W.J. (1996) Diminished autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 23:258-264.
24. Geppetti P.A., Holzer P. *Neurogenic inflammation*. Boca Raton: CRC Press, 1996.
25. Glick E.N. (1967) Asymmetrical rheumatoid arthritis after poliomyelitis. *Br Med J*,3:26-28.
26. Goldbach J.M., Roth J., Zeisberger E. (1997) Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration. *Am J Physiol*, 272:R675-R681.

27. Gronblad M., Konttinen Y.T., Korkala O., Liesi P., Hukkanen M., Polak J.M. (1988) Neuropeptides in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol*,15:1807-1810.
28. Heppelman B., Pawlak M. (1997) Sensitisation of articular afferents in normal and inflamed knee joints by substance P in the rat. *Neurosci Lett*,223:97-100.
29. Herbert M.K., Holzer P. (2002) Neurogenic inflammation. II. pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*;37(7):386-94
30. Iannone F., Lapadula G., De Bari C., Acquista C.A., Covelli M., Ptella V., Lo Bianco G., Pipitone V. (1997) Nerve growth factor and high affinity NGF receptor (TRK A) in human osteoarthritic chondrocytes [abstract]. *Arthritis Rheum*, 40(suppl):910.
31. Imai S., Rauvala H., Konttinen Y.T., Tokunaga T., Maeda T., Hukuda S., Santavirta S. (1997) Efferent targets of osseous CGRP-immunoreactive nerve fiber before and after bone destruction in adjuvant arthritic rat: an ultramorphological study on their terminal target relations. *J Bone Miner Res*,12:1018-1027.
32. Imai S., Tokunaga Y., Konttinen Y.T., Maeda T., Hukuda A., Santavirta S. (1997) Ultrastructure of the synovial sensory peptidergic fibers is distinctively altered in different phases of adjuvant induced arthritis in rats: ultramorphological characterization combined with morphometric and immunohistochemical study for substance P, calcitonin gene related peptide, and protein gene product 9.5. *J Rheumatol*, 24:2177-2187.
33. Inman R.D., Chiu B., Rabinovitch S., Marshall W. (1989) Neuromodulation of synovitis: capsaicin effect on severity of experimental arthritis. *J Neuroimmunol*, 24:17-22.
34. Inoue H., Shimoyama Y., Hirabayashi K., Kajigaya H., Yamamoto S., Oda H., Koshihara Y. (2001) Production of neuropeptide substance P by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Neurosci Lett*;303(3):149-52.
35. Karalis K., Mastorakos G., Sano H., Wilder R.L.M., Chrousos G.P. (1995) Somatostatin may participate in the antiinflammatory actions of glucocorticoids. *Endocrinology*, 136:4133-4138.
36. Kessler W., Kirchoff C., Reeh P.W., Handwerker H.O. (1992) Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res*,91:467-476.
37. Khoshbaten A., Ferrell W.R. (1993) Nerve mediated responses of blood vessels in the rabbit knee joint. *J Vasc Res*, 30:102-107.
38. Konttinen Y.T., Gronblad M., Hukkanen M., Kinnunen E., Santavirta S., Polak J.M., Gibson S., Zhao Y., Mapp P., Revell P., et al. (1989) Pain fibers in osteoarthritis: a review. *Semin Arthritis Rheum*,18:35-40.
39. Konttinen Y.T., Kempainen P., Segerberg M., Hukkanen M., Rees R., Santavirta S., Sorsa T., Pertovaara A., Polak J.M. (1994) Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum*, 37:965-982.
40. Lam F.Y., Ferrell W.R. (1989) Inhibition of carrageenan induced inflammation in the rat knee joint by substance P antagonist. *Ann Rheum Dis*, 48:928-932.
41. Lam F.Y., Ferrell W.R. (1991) Neurogenic component of different models of acute inflammation in the rat knee joint. *Ann Rheum Dis*, 50:747-750.
42. Lapadula G., Iannone F., Acquista C.A., De Bari C., Grattagliano V., Covelli M., Patella V., Lo Bianco G., Pipitone V. (1996) Increased expression of neuropeptides by osteoarthritic human chondrocytes [abstract]. *Arthritis Rheum*, 39(suppl):95.
43. Lapadula G., Iannone F., Zuccaro C., Covelli M., Patella V., Lo Bianco G., Pipitone V. (1995) Expression of membrane-bound peptidases (CD10 and CD25) on human articular chondrocytes: possible role of neuropeptidases in the pathogenesis of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 13:143-148.
44. Laye S., Bluthé R.M., Kent S., Combe C., Medina C., Parnet P., Kelley K., Dantzer R. (1995) Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1 beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS. *Am J Physiol*, 268:1327-1331.

45. Levine J.D., Clark R., Devor M., Helms C., Moskowitz M.A., Basbaum A.I. (1984) Intra-neuronal substance P contributes to the severity of experimental ar-thritis. *Science*, 226:547-548.
46. Levine J.D., Dardick S.J., Basbaum A.I., Scipio E. Reflex neurogenic inflam-mation: I. Contribution of the peripheral nervous system to spatially remote in-flammatory responses that follow injury. *J Neurosci*, 5:1380-1386.
47. Levine J.D., Fye K., Heller P., Basbaum A.I., Whiting-O'Keefe Q. (1986) Clini-cal response to regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*,13:1040-1043.
48. Levine J.D., Goldstine J., Mayes M., Moskowitz M.A., Basbaum A.I. (1986) The neurotoxic effect of gold sodium thiomalate on the peripheral nerves of the rat: insights into the antiinflammatory actions of gold therapy. *Arthritis Rheum*,29:897-901.
49. Levine J.D., Moskowitz M.A., Basbaum A.I. (1988) The effect of gold, an an-tirheumatic therapy, on substance P levels in rat peripheral nerve. *Neurosci Lett*, 87:200-202.
50. Lindth C., Liu Z., Lyrenas, Ordeberg G., Nyberg F. (1997) Elevated cerebrospi-nal fluid substance P-like immunoreactivity in patients with painful osteoarthri-tis but not in patients with rhizopatic pain from a herniated lumbar disc. *Scand J Rheumatol*, 26:468-472.
51. Louis S.M., Johnstone D., Millett A.J., Russel N.J.W., Dockray G.J. (1990) Immunization with CGRP reduces the inflammatory response to adjuvant arthri-tis in the rat. *Neuroscience*, 39:727-731.
52. Malmberg A.B., Yaksh T.L. (1992) Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science*, 257:1276-1279.
53. Mapp P.I., Kidd B.L., Gibson S.J., Terry J.M., Revell P.A., Ibrahim N.B., Blake D.R., Polak J.M. (1990) Substance P, calcitonin gene-related peptide- and C-flank-ing peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibres are present in nor-mal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis. *Neuroscience*, 37:143-153.
54. Marshall K.W., Theriault E., Homonko D.A. (1997) A single capsaicin injection partially depletes neuropeptides but does not ameliorate inflammation seventy in established feline antigen induced arthritis. *J Rheumatol*, 24:1765-1768.
55. Matucci Cerinic M. (1993) Sensory neuropeptides and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*,19:975-983.
56. Matucci Cerinic M., Borrelli F., Generini S., Cantelmo A., Marcucci F., Mar-telli F., Conz A., Marinelli P., Romagnoli P., Bacci S., Marabini S. (1995) Somatostatin-induced modulation of inflammation in experimental arthritis. *Ar-thritis Rheum*, 38:1686-1693.
57. Matucci-Cerinic M., Generini S., Partsch G., Pignone A., Lombardi A., Stanisz A. (1994) Sensory control of local immunity in inflamed joint. *Regional Im-munol*,18:410-413.
58. Matucci Cerinic M., Marabini S. (1988) Somatostatin treatment for pain in rheumatoid arthritis: a double blind vs placebo study in knee involvement. *Med Sci Res*, 16:223-224.
59. Matucci Cerinic M., McCarthy G., Lombardi A., Pignone A., Partsch G. (1995) Neurogenic influences in arthritis: potential modification by capsaicin. *J.Rheumatol*, 22:1947-1949.
60. McDonald D.M., Bowden J.J., Baluk P., Bunnett N.W. (1996) Neurogenic in-flammation: a model for studying efferent actions of sensory nerves. *Adv Exp Med Biol*,410:453-462
61. McDougall J.J., Karimian S.M., Ferrell W.R. (1994) Alteration of substance P mediated vasodilation and sympathetic vasoconstriction in the rat knee joint by adjuvant induced inflammation. *Neurosci Lett*, 174:127-129.
62. Meggs W.J. (1995) Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ Health Persp*,103:54-56.
63. Meyerowitz S., Jacox R.F., Hess D.W. (1968) Monozygotic twins discordant for rheumatoid arthritis: a genetic, clinical and psychological study of 8 sets. *Arthritis Rheum*, 11:1-21.
64. Miller L.E., Justen H.P., Scholmerich J., Straub R.H. (2000) The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages. *FASEB J*;14(13):2097-107.

65. O'Byrne E.M., Blancuzzi V., Wilson D.E., Wong M., Jeng A.Y. (1990) Elevated substance P and accelerated cartilage degradation in rabbit knees injected with IL-1 and TNF. *Arthritis Rheum*, 33:1023-1028.
66. Pereira da Silva J.A., Carmo Fonseca M. (1990) Peptide containing nerves in human synovium: immunohistochemical evidence for decreased innervation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 17:1592-1599.
67. Pereira da Silva J.A., Fonseca J.E., Graga L., Moita L., Carmo Fonseca M. (1996) Reinnervation of postarthritic joints in the rat. *Clin Exp Rheumatol*, 14:43-51.
68. Perry F., Heller P.H., Kamija J., Levine J.D. (1989) Altered autonomic function in patients with arthritis or with chronic myofascial pain. *Pain*, 39:77-84.
69. Riedel W., Neeck G. (2001) Nozizeption, Schmerz und Antinozizeption. *Zeitschrift für Rheumatologie*; 60(6):404-415.
70. Santavirta S., Gronblad M., Antti-Poika I., Kontinen Y.T., Polak J.M. (1993) Protein gene product 9.5- (PGP 9.5-), synaptophysin- and neuropeptide-immunoreactive nerves in human subacromial bursal tissue. *Eur J Exp Musku-loskel Res*, 2:93-99.
71. Schaible H.G., Ebersberger A., Von Banchet G.S. (2002) Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci*;966:343-54.
72. Salo P.T., Seeratten R.A., Erwin W.M., Bray R.C. (2002) Evidence for a neuropathic contribution to the development of spontaneous knee osteoarthritis in a mouse model. *Acta Orthop Scand*;73(1):77-84.
73. Stein C., Comisel K., Haimerl E., Yassouridis A., Lehrberger K., Herz A., Peter K. (1991) Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med*, 325:1123-1126.
74. Stein C., Millan M.J., Shippenberg T.S., Peter K., Herz A. (1989) Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation: evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 248:1269-1275.
75. Suzuki N., Yoshino S., Nakamura H. (1992) A study of opioid peptides in synovial fluid and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis. *Arerugi*, 41:615-620.
76. Taiwo Y.O., Levine J.D. (1986) Indomethacin blocks central nociceptive effects of PGF2 alpha. *Brain Res*, 373:81-84.
77. Takeba Y., Suzuki N., Asai T., Tsuboi S., Sakane T. (1997) Modulation by neuropeptides of synovial cell functions in human rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum*, 40(suppl):1303.
78. Tanabe T., Otani H., Mishima K., Ogawa R., Inagaki C. (1996) Mechanisms of oxyradical production in substance P stimulated rheumatoid synovial cells. *Rheumatol Int*, 16:157-159.
79. Toussiot E., Serratrice G., Valentin P. (1993) Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis: 50 cases. *J Rheumatol*, 20:1508-1514.
80. Wan W., Wetmore L., Sorensen C.M., Greenberg A.H., Nance D.M. (1994) Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain. *Brain Res Bull*, 34:7-14.
81. Westermarck T., Rantapaa-Dahlqvist S., Wallberg-Jonsson S., Kjorell U., Forsgren S. (2001) Increased content of bombesin/GRP in human synovial fluid in early arthritis: different pattern compared with substance P. *Clin Exp Rheumatol*;19(6):715-20.
82. Wrigglesworth R., Walpole C.S., Sevan S., Campbell E.A., Dray A., Hughes G.A., James I., Masdin K.J., Winter J. (1996) Analogues of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents: structure-activity studies: 4. Potent, orally active analgetics. *J Med Chem*, 39:4942-4951.
83. Yaksh T.L. (1988) Substance P release from knee joint efferent terminals: modulation by opioids. *Brain Res*, 458:319-324.

НЕЙРОПЕПТИДИ
А.М.

I

НЕЙРОГЕННІ

МЕХАНІЗМИ

АРТРИТИВ
Гнилорібов

Резюме. Стаття присвячена ролі деяких пептидів нервової тканини (суб-станція P, пептид,

зв'язаний з геном кальцитонина і нейропептид Y) у патогенезі запалення синовіальної оболонки при деяких артритах (остеоартрит, ревма-тоїдний і експериментальний артрити). Показано, що нейрогенні механізми можуть з'ясувати деякі раніш неояснені факти (наприклад, симетричність ревма-тоїдного артрита). Обговорюється можливість застосування регуляції активності системи нейропептидів/нейропептидаз у лікуванні артритів.

NEUROPEPTIDES AND NEUROGENIC MECHANISMS OF ARTHRITIS
A.M.Gnilorybov

Summary. In this article the role of some neuropeptides (substance P, calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y) in pathogenesis of synovial inflammation in some arthritis (osteoarthritis, rheumatoid arthritis, experimental arthritis) is discussed. It is shown that neurogenic mechanisms could explain some unexplained clinical characteristic (i.e. symmetrical joint involvement). It is described possibility of regulation neuropeptide/neuropeptidase activity in treatment of arthritis.