## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

Міністерство охорони здоров’я України

На правах рукопису

**ГНИЛОРИБОВ Андрій Михайлович**

УДК 616.72−002.77−08-092

**ОБГРУНТУВАННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЇЇ ЕФЕКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

**14.01.12 − ревматологія**

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

**Науковий консультант:**

**Гринь Владислав Костянтинович**

чл.-кор. АМН України,

доктор медичних наук, професор

Донецьк − 2008

ЗМІСТ

Стор.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 5

ВСТУП 10

Розділ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ, МОНІТОРИНГ,
ПРОГНОЗУВАННЯ І ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 18

1.1. Патогенез ревматоїдного синовіту. Механізми активації клітин синовіальної оболонки і продукції цитокінів 18

1.2. Адгезія синовіальних клітин до суглобового хряща і кістково-хрящова деструкція 32

1.3. Роль обміну пуринових і піримідинових основ у процесах проліферації клітин й імунної відповіді. Ізоферментні спектри тимідинфосфорилази та їх участь в обміні ДНК при різних патологічних станах 41

1.4. Механізми дії деяких базисних протиревматичних засобів і їх вплив на порушення обміну пуринових нуклеотидів 51

1.5. Нейрогенні механізми запалення при артритах та роль нейропептидів 55

1.6. Сучасні методи прогнозування перебігу ревматоїдного артриту 67

1.7. Сучасні погляди на вибір протиревматичних препаратів і їх комбінацій у хворих на РА 70

Розділ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 83

2.1. Характеристика хворих на ревматоїдний артрит 83

2.2. Моделювання автоімунного захворювання 96

2.3. Методи дослідження 98

Розділ 3. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РА ТА ВПЛИВ ПРОТИРЕВМАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ 110

3.1. Стан клітинного і гуморального імунітету у хворих на РА 110

3.2. Метаболізм дезоксирибонуклеїнових кислот при РА 124

3.3. Обмін нейротрансмітерів і цитокінів крові й синовіальної рідини у пацієнтів з РА 133

3.4. Стан вегетативної нервової системи при РА 141

3.5. Взаємозв’язок особливостей патогенезу РА з показниками клінічного перебігу захворювання (активність, ступінь рентгенологічної деструкції суглобів і тяжкість функціональних порушень опорно-рухового апарата) 152

3.6. Вплив різних засобів базисної терапії і антицитокінових препаратів на обмін піримідинових і пуринових нуклеотидів, прозапальних цитокінів і показники нейроімунної системи 158

Розділ 4. ПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В СУГЛОБАХ, ІМУННІЙ І НЕРВОВІЙ СИСТЕМАХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ АВТОІМУННОГО ЗАХВОРЮВАННЯ. ПРЕДИКТОРИ УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ І ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ МЕТОДІВ БАЗИСНОГО ЛІКУВАННЯ 176

4.1. Морфологічні зміни в суглобах, периартикулярних тканинах і органах імунної системи при експериментальній моделі автоімунного захворювання в процесі базисного лікування 176

4.1.1. Морфометрична характеристика тканин імунокомпетентних органів (тимуса, селезінки) у щурів різних експериментальных груп 176

4.1.2. Морфометричне дослідження наднирників в різних групах щурів з експериментальним артритом 182

4.1.3. Морфологічні зміни активності патологічного процесу в суглобах у тварин з моделлю системного автоімунного захворювання 186

4.2. Стан імунітету, ендокринної системи і біохімічних маркерів запалення та їх зв’язок з морфологічним ураженням суглобів 195

4.3. Зміни нейрофізіологічних показників при моделюванні системного автоімунного захворювання у тварин і вплив базисної терапії 203

4.4. Порівняна ефективність різних засобів базисної терапії у лабораторних тварин 220

Розділ 5. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПРЕДИКТОРИ ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ І ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ЗАХВОРЮВАННЯ 274

Розділ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОЇ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ РІЗНИМ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМ ПЕРЕБІГОМ РА 301

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 316

ВИСНОВКИ 341

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 344

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ 346

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДА – аденозиндезаміназа

ВАШ – суб'єктивна оцінка активності й оцінка болю (візуальна аналогова шкала)

ВСР – варіабельність серцевого ритму

ГУТ – гіперчутливість уповільненого типу

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКГ – електрокардіографія

Е/Т – середня річна швидкість появи ерозій на рентгенограмах (від моменту персистування артриту)

Е/t – середня річна швидкість зміни кількості ерозій на рентгенограмі за методом Шарпа в порівнянні з попереднім візитом

ЕНМГ – електронейроміографія

ЗЩ/Т – середня річна швидкість звуження суглобової щілини на рентгенограмах за методом Шарпа (від моменту персистування артриту)

ЗЩ/t – середня річна швидкість зміни звуження суглобової щілини на рентгенограмі за методом Шарпа в порівнянні з попереднім візитом

ІАН – індекс активації нейтрофілів (середній цитохімічний показник)

ІГХ – імуногістохімія

ІП – індекс проліферації (біохімічний)

Лар/Т – середня річна швидкість рентгенологічної деструкції за методом Ларсена (від моменту персистування артриту)

Лар/t – середня річна швидкість зміни числа Ларсена на рентгенограмі в порівнянні з попереднім візитом

МДА – малоновий діальдегід

н-ДНК – нативна ДНК

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОАЛ – оцінка активності захворювання лікарем за 100 мм візуальною аналоговою шкалою

ОА – остеоартроз

ОАП – оцінка активності хвороби пацієнтом за 100 мм візуальною аналоговою шкалою

ОБ – оцінка виразності болю за 100 мм візуальною аналоговою шкалою

ПАФ – полівалентний ад’ювант Фрейнда

ПГРМ – показники гальмування розпластування макрофагів

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

РА – ревматоїдний артрит

РТ – ректальна температура

РФ – ревматоїдний фактор

C-РП – С-реактивний протеїн

ТНЧα – туморонекротичний чинник-α

ТК − тимідинкіназа

ТМФ − тимідинмонофосфат (тимідилат)

ТТФ − тимідинтрифосфат

ТФ – тимідинфосфорилаза

ТФана – анаболічний ізофермент тимідинфосфорилази

ТФкат – катаболічний ізофермент тимідинфосфорилази

у.о. – умовні одиниці

ФІ – фагоцитарний індекс (відсоток клітин, що вступили у фагоцитоз)

ФЧ – фагоцитарне число (середнє число бактерій, що знаходяться внутрішньоклітинно)

ХМПЗ – протиревматичні засоби, що модифікують перебіг хвороби

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦНС – центральна нервова система

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

Ш/Т – середня річна швидкість рентгенологічної деструкції за методом Шарпа у модифікації Ван дер Хейде від моменту персистування артриту

Ш/t – середня швидкість зміни числа Шарпа в порівнянні з попереднім візитом

ACCP – антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів

ACR − Американська Колегія Ревматологів

ACR20/50/70 – критерії покращення стану здоров’я хворих на РА, запропоновані Американською Колегією Ревматологів (відповідно на 20%, 50%, 70%)

BF – критерій Брауна-Форсите

CGRP – пептид, пов'язаний з геном кальцитоніну (кокальцигенін)

CRP – С-реактивний протеїн

D – критерій дисперсії

DAS – індекс активності хвороби (критерій, запропонований EULAR)

DAS28 – індекс активності хвороби (на основі 28-суглобового рахунку)

EULAR − Європейське Товариство Ревматологів

F – критерій Фішера

HAQ – індекс порушення функції за даними Анкети оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire − HAQ)

HAQ max – ступінь виразності функціональних порушень (за даними Стенфордської анкети здоров'я)

HF – спектральна щільність потужності за діапазоном високих частот

HLA – людський лейкоцитарний антиген

Ig – імуноглобулін

IL – інтерлейкін

IP – індекс проліферації (біохімічний)

KW – непараметричний критерій Kruskall-Wallis (Крускала-Уолліса)

L – критерій Левена

Lee індекс – оцінка функціональної спроможності хворих на артрит (опитувальник Lee)

LF – спектральна щільність потужності за діапазоном низьких частот

m – помилка середнього значення

М – середнє значення

Nar/T – середня річна швидкість звуження суглобової щілини на рентгенограмах за методом Шарпа (від моменту персистування артриту)

nLF – нормалізований показник LF

nHF – нормалізований показник HF

NO – оксид азоту

NPY – нейропептид Y

р – достовірність показника

PCNA – ядерний маркер проліферації клітин

r – показник кореляції

R – критерій Рао

RF – ревматоїдний фактор

S – критерій Стьюдента

Sharp/T – середня річна швидкість рентгенологічної деструкції за методом Шарпа в модифікації Ван дер Хейде від моменту персистування артриту

SP – субстанція (речовина) Р

SJC28 – кількість набряклих суглобів (28-ми суглобовий рахунок)

SS – внутрішньогрупова дисперсія (квадрат сум)

TJC28 – кількість болючих суглобів (28-ми суглобовий рахунок)

TNFα – туморонекротичний чинник-α

TP – спектральна щільність загальної потужності серцевого ритму

VAS – суб'єктивна оцінка активності й оцінка болю (візуальна аналогова шкала)

VLF – спектральна щільність потужності за діапазоном дуже низьких частот

W – критерій Уїлкоксона

Wilks' лямбда – статистика лямбда Уїлкса

χ2 – критерій Хі-квадрат

ВСТУП

**Актуальність теми.** На ревматоїдний артрит (РА) страждає 0,5-2% населення планети [20,40]. В Україні захворюваність на РА складає близько 325-340 осіб на 100 тис. дорослого населення [4,20]. Лікування РА залишається важливою і невирішеною проблемою сучасної медицини. Питання удосконалення фармакотерапії РА − одне з центральних в сучасній ревматології. Це пов’язано з високою розповсюдженістю РА серед населення України (у 2006 році на 100 тис. населення поширеність РА склала 329,2, захворюваність – 19,4; всього зареєстровано близько 125000 хворих [19]), прогресуючим характером ерозивно-деструктивного процесу у суглобах, що призводить до ранньої інвалідизації більшості хворих зі значним зниженням якості та середньої тривалості їх життя, а також низькою частотою досягнення ремісії захворювання при застосуванні стандартних лікувальних засобів. Не дивлячись на появу великої кількості нових ліків (антитіла і розчинні рецептори до фактора некрозу пухлин ά, антагоністи рецептора інтерлейкіна-1 та ін.), результати лікування є незадовільними – більше 50% хворих втрачають працездатність протягом перших 5 років захворювання [364]. У 75% пацієнтів ерозії розвиваються на ранній стадії захворювання, а середня рентгенологічна прогресія змін у суглобах, оцінена за методом Шарпа – Ван дер Хейде, складає 7,2 од/рік [72].

Згідно з даними численних досліджень, річна вартість лікування ревматичних хвороб зростає з кожним роком. У 2005 році середня вартість лікування хворих на РА у США становила приблизно US$10 000 на рік. Загальні витрати в системі охорони здоров’я Великобританії, пов’язані з РА, в 1992 році були оцінені в 1,3 млрд. фунтів стерлінгів, а у Швеції в 1995 році витрати становили більше 3 млрд. шведських крон (близько 423 млн. доларів США), що співвідносні з витратами на лікування онкологічних хворих. Окремо слід відзначити, що погіршення функціонального стану на кожну одиницю індексу HAQ у хворих на РА призводить до значного збільшення витрат (майже на US$11 000, фармакоекономічне дослідження в Іспанії, 2003 рік).

Висока інвалідизація при РА обумовлена, з одного боку, погано контрольованим активним запаленням суглобів і пов’язаним з цим зниженням якості життя і, з іншого боку, з прогресуючим руйнуванням суглобових поверхонь, обумовленим проліферативними змінами синовіальної оболонки суглобів із розвитком панусу.

Недостатня ефективність базисного лікування обумовлена такими причинами:

* відсутністю точного прогнозу перебігу захворювання, особливо на ранній його стадії;
* відсутністю лабораторних маркерів прогнозування перебігу артриту; так, навіть рівень ревматоїдного фактора в крові і базальні рентгенологічні зміни погано прогнозують рентгенологічну прогресію [341];
* відсутністю показників, що відображають інтенсивність проліферативних процесів синовіальної оболонки уражених суглобів (особливо дрібних).

Немає чітких алгоритмів лікування ревматоїдного артриту. Рішення про індивідуалізовану терапію залежить від ступеня активності хвороби, функціонального статусу пацієнта, профілю токсичності і можливого режиму застосування [219].

Не зрозуміло, як довго і в якій дозі потрібно лікувати базисними препаратами у випадку досягнення ремісії.

Залишається невирішеним питання про застосування у ранній стадії хвороби підходів “step-up” (поступове посилення лікування із застосуванням комбінованої терапії у випадку неефективності монотерапії) чи “step-down” (комбінація базисних препаратів на початку лікування із поступовим “послабленням” його інтенсивності). Не зрозуміло, чи краще починати інтенсивне лікування для індукції ремісії і потім переходити на підтримуючу терапію, чи посилювати лікування тільки тих, хто не відповів на якийсь один із застосовуваних препарат.

У реальній практиці призначення базисних ліків є емпіричним, а їх ефективність оцінюють як мінімум через 3-4 тижні після початку терапії. При невдалому виборі базисного препарату за цей час часто розвиваються необоротні структурні зміни в уражених суглобах, що призводять до тяжких функціональних порушень, оскільки у хворих з тяжкими рентгенологічними пошкодженнями знаходять найбільшу втрату функціональних можливостей.

У той же час відомо, що ключову роль у патогенезі РА мають проліферація синовіоцитів і розростання грануляційної тканини, що веде до формування панусу і руйнування суглобових поверхонь. Клітинна проліферація тісно пов’язана з метаболізмом дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), інтенсивність біосинтезу якої залежить від збалансованості фонду попередників. Раніше було показано, що найбільш інтенсивний синтез піримідинів запасним шляхом відбувається в проліферуючих тканинах, у тому числі в пухлинах [6].

В останні роки встановлено, що синовіоцити можуть виробляти нейропептиди і експресувати на своїй поверхні нейропептидази. Таким чином, синовіальні клітини, незалежно від периферичної нервової системи, мають власну пептидергічну систему регулювання деяких функцій: від проліферації до продукції колагенази, а модулювання системи нейропептидів/нейропептидаз можна використовувати в лікуванні хворих [227].

Можна сподіватися, що розробка предикторів характеру перебігу РА і лабораторних маркерів проліферативно-ерозивних пошкоджень суглобів дозволить індивідуалізувати базисне лікування захворювання шляхом раціонального підбору ліків чи їх комбінацій та контролювати ефективність терапії. Прогностична модель на базі змін в обміні піримідинів/пуринів, нейроімунних порушень і змін балансу цитокінів дозволить обґрунтувати найбільш оптимальні алгоритми базисної терапії в кожному конкретному випадку.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконувалася відповідно до основного плану НДР ІНВХ ім. В.К.Гусака АМН України і була фрагментом комплексної теми АМН України “Дослідження особливостей імунонейроендокринних порушень при ревматоїдному артриті та їх корекція трансплантацією культури фетальних тканин“ (№ держреєстрації 0102U001365, АМН 11), в якій здобувач був відповідальним виконавцем, і комплексної теми МОЗ України «Оптимізація патогенетичної терапії уражень опорно-рухового апарату і внутрішніх органів при ревматичних захворюваннях (клініко-експериментальне дослідження)» (№ держреєстрації 0105U008727), де дисертант був співвиконавцем.

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи стало покращення якості лікування хворих на РА шляхом розробки і впровадження індивідуальної патогенетичної базисної терапії захворювання. Відповідно до цього були поставлені наступні **задачі**:

1. Вивчити роль метаболізму ДНК, клітинного і гуморального імунітету, обміну нейротрансмітерів, цитокінів і стану вегетативної нервової системи в патогенезі РА.
2. Установити взаємозв’язок особливостей патогенезу РА з показниками активності захворювання, ступенем рентгенологічної деструкції суглобів і вираженням функціональних порушень опорно-рухового апарату.
3. Дослідити обмін піримідинових і пуринових нуклеотидів, прозапальних цитокінів і показники нейроімунної системи при застосуванні різних засобів базисної терапії, визначити вплив антицитокінових препаратів.
4. Виявити предиктори сприятливого і несприятливого перебігу РА та розробити прогностичну модель захворювання.
5. Створити модель РА на лабораторних тваринах і вивчити морфологічні зміни в суглобах і периартикулярних тканинах.
6. В експерименті на тваринах оцінити взаємозв’язок лабораторних маркерів структурного ураження суглобів із вираженням в них проліферативно-ерозивних, імунозапальних процесів за даними морфометричного та імуногістохімічного досліджень.
7. Розробити оптимальну медичну технологію індивідуалізованої базисної терапії хворих із різним клініко-лабораторним перебігом РА та вивчити її ефективність.

*Об’єкт дослідження* − хворі на РА і тварини з моделлю системного аутоімунного захворювання.

*Предмет дослідження* − клінічний і рентгенологічний перебіг РА, біохімічний статус, імунологічний статус, обмін цитокінів і нейротрансмітерів, стан вегетативної нервової системи, морфологічні (у тому числі імуногістохімічні) зміни в суглобах і внутрішніх органах, обмін піримідинів/пуринів, імунологічний статус щурів з моделлю системного аутоімунного захворювання, прогностичні критерії перебігу РА і ефективності лікування базисними і біологічними препаратами.

*Методи дослідження* − клінічні (опитування, фізичне обстеження, визначення суглобового рахунку − 28-суглобовий рахунок, оцінка активності хвороби пацієнтом, оцінка активності хвороби лікарем, оцінка болю пацієнтом, тривалість ранкової скутості, сила кисті, оцінка виразності функціональних порушень опорно-рухової системи − Стенфордська анкета здоров’я та індекс Лі, комплексна оцінка активності хвороби за допомогою індексу DAS28), біохімічні (вивчення С-реактивного протеїну, активності катаболічного й анаболічного ізоферменту тимідинфосфорилази, аденозиндезамінази, гаптоглобіну, орозомукоїду), імунологічні (визначення імуноцитів CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD25+, ревматоїдного фактора, ЦІК, Ig класів А, М, G, сенсибілізованих лімфоцитів до нативної ДНК, антигенів тимуса і селезінки), імуноферментні (визначення в крові і/або синовіальній рідині TNFά, ACCP, SP, NPY), рентгенологічні (оцінка ураження суглобів кистей з променевозап’ястковими суглобами кистей і стоп методами Larsen і Sharp/van der Heijde), інструментальні (статистичні й часові параметри варіабельності серцевого ритму), морфологічні (морфометрія синовіальної оболонки в експериментальних тварин, імуногістохімічні дослідження − CD3+імуноцити, CD25+імуноцити, ядерний маркер проліферації PCNA в синовіальній оболонці), статистичні (параметричний, непараметричний, кореляційний, одно- і багатофакторний дисперсійний комп’ютерний аналіз отриманих результатів).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше визначено взаємозв’язок між активністю ферментів обміну нуклеотидів і виразністю проліферативно-ерозивних змін в експерименті у тварин з моделлю ревматоїдного артриту. Уперше експериментально і клінічно доведено значущість змін під впливом базисної терапії імунологічних, нейроімунних показників і активності ферментів обміну нуклеотидів для моніторингу ефективності запроваджуваної базисної терапії. Уперше встановлено зв’язок обміну піримідинових і пуринових нуклеотидів у хворих на РА зі швидкістю рентгенологічної деструкції уражених суглобів та інших параметрів перебігу захворювання (активності, функціональної недостатності та ін.). Уперше досліджено клінічне значення медіаторів нейроімунної системи у перебігу РА. Уперше доведено можливість застосування розробленої прогностичної моделі захворювання для проведення нової оптимальної лікувальної технології раціональної контрольованої базисної терапії хворих на РА.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено медичну технологію прогнозування клінічної і структур-модифікуючої ефективності лікування хворих на РА, яка дозволила підвищити якість лікування хворих шляхом індивідуальної, патогенетично обґрунтованої базисної терапії, запропонувати диференційоване застосування терапевтичних комплексів ‘step-up’ або ‘step-down’.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у практику Інституту невідкладної і відновної хірургії ім. В.К.Гусака АМН України, Донецького обласного клінічного територіального медичного об’єднання, терапевтичної клініки Донецького національного медичного університету ім. М.Горького, Харківської та Луганської обласних клінічних лікарень, а також у педагогічний процес Донецького національного, Харківського, Луганського, Запорізького медичних університетів.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок здобувача в отримані результати дисертаційної роботи є основним і полягає в самостійному обґрунтуванні наукового напрямку, обсязі та виборі методів дослідження, підборі, клініко-інструментальному обстеженні та лікуванні хворих на РА, аналізі архівного матеріалу. Автор запропонував експериментальне дослідження біохімічних, імунологічних, імуногістохімічних і морфометричних змін під впливом базисної терапії, здійснив аналіз експериментальних досліджень. Здобувач запропонував схему прогнозування ефективності базисного лікування хворих на РА, а також заходи його індивідуалізації, чинники, що дозволяють застосовувати моніторинг ефективності базисної терапії. Здобувач самостійно створив комп’ютерну базу даних, виконав їх статистичну обробку і впровадження в практику. Дисертантом не були запозичені результати й ідеї співавторів публікацій. Матеріали, положення і висновки кандидатської дисертації здобувача в даній роботі не використовувалися.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційну роботу апробовано на спільному засіданні кафедр шпитальної терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб, пропедевтичної терапії з курсом клінічної кардіології, сімейної медицини, біохімії Донецького національного медичного університету ім. М.Горького (18 червня 2008). Основні положення дисертаційної роботи обговорено на III національному конгресі ревматологів України (Дніпропетровськ, 2001), 3-му Європейському конгресі ревматологів (Стокгольм, 2002), Українській ревматологічній школі (Київ, 2002), науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження М.О.Торсуєва (Донецьк, 2002), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції (з міжнародною участю) «Нове в клінічній фармакології і фармакотерапії захворювань внутрішніх органів» (Харків, 2002), 1-й українській науково-практичній школі-семінарі з актуальних питань клінічної імунології та алергології (Судак, 2003), I Всеукраїнській науково-практичній конференції “Аутоімунні захворювання: імунопатогенез, імунодіагностика, імунотерапія” (Київ, 2003), Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Нові технології в діагностиці і лікуванні серцево-судинних захворювань (Феодосія, 2003), 4-му Європейському конгресі ревматологів (Лісабон, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сучасні методи діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб” (Вінниця, 2004), 5-му Європейському конгресі ревматологів (Берлін, 2004), Українській ревматологічній школі (Київ, 2005), 6-му Європейському конгресі ревматологів (Вена, 2005), IV національному конгресі ревматологів України (Полтава, 2005), II Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми біомінералогії» (Луганськ, 2006), Щорічному з’їзді Британського товариства ревматологів (Глазго, 2006), 7-му Європейському конгресі ревматологів (Амстердам, 2006), Пленумі правління асоціації ревматологів України (Київ, 2006), Всеукраїнській науково-практичній конференції (Херсон, 2006), науково-практичній конференції „Нові діагностичні та лікувальні підходи при системних захворюваннях сполучної тканини” (Донецьк, 2006), Українській ревматологічній школі „Безпека та ефективність фармакотерапії в ревматології: перспективи імунобіологічних препаратів” (Київ, 2007), II наукових читаннях, присвячених О.Й.Войнару (Донецьк, 2007), Школа Ремікейду для ревматологів (Київ, 2008), Українській ревматологічній школі „Метаболічні та дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату” (Київ, 2008).

**Публікації.**  За темою дисертації опубліковано 53 наукові праці, серед яких 1 монографія („Нові методи базисної терапії ревматоїдного артриту в експерименті”), 25 робіт в журналах, 3 – у збірках, 3 патенти України на корисну модель, 20 – у матеріалах наукових форумів. 9 робіт, передбачуваних ВАК України, виконано здобувачем самостійно.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів і досягнуто рішення важливої наукової проблеми – на підставі клініко-інструментального обстеження хворих на РА, моделюванні системного автоімунного захворювання на тваринах, вивченні морфологічної картини суглобів у поєднанні з біохімічними, імунологічними і імуногістохімічними характеристиками, оцінки балансу клітинного і гуморального імунітету, метаболізму дезоксирибонуклеїнової кислоти, нейропептидів і цитокінів, стану вегетативної нервової системи, розробки прогностичної моделі захворювання і оптимальної медичної технології індивидуалізованої базисної терапії поліпшено якість діагностики перебігу РА, визначено нові ланки його патогенезу, підвищено ефективність лікувальних заходів.

1. При РА розвиваються пригнічення активності катаболічної ТФ сироватки крові на 25%, збільшення активності анаболічної ТФ на 48% і АДА на 68%, зниження співвідношення катаболічної/анаболічної ТФ, підвищення вмісту клітин з рецепцією CD25+. Нейропептиди SP і NPY та прозапальний цитокін ФНП-α мають взаємозв'язки з показниками клінічної активності перебігу РА (з рівнями РФ і АССР), а нейропептид NPY пов'язаний з виразністю функціональних порушень HAQm і індексом Lee, при цьому показники варіабельності серцевого ритму (VLF, nLF, nHF) корелюють з клінічною активністю перебігу хвороби (DAS28).
2. Підвищення активності РА призводить до деструкції суглобів і зростання швидкості появи нових ерозій, поглиблюються функціональні розлади в пацієнтів за ступенем порушення функції HAQ, причому швидкість рентгенологічної деструкції щільно пов'язана із запропонованим індексом біохімічної проліферації, що відображає зміни спектру ізоферментів обміну піримідинів. Виявлено значний обернений зв'язок між активністю ТФкат, ТФана та АДА з клінічними проявами артриту, що дає можливість застосування вивчення активності ферментів синтезу піримідинів для оцінки рентгенологічної деструкції суглобів у хворих на РА.
3. Базисна терапія достовірно зменшує активність захворювання і швидкість рентгенологічної деструкції суглобів, причому суттєвий протизапальний ефект досягається в 54% пацієнтів, а кращий вплив на динаміку індексу активності DAS28 спостерігався у лефлуноміда. У процесі лікування зменшується активність анаболічної ТФ, а єдиним препаратом, що збільшує активність катаболічного ізоферменту ТФ, є інфліксимаб. Зниження активності ТФкат несприятливо позначається на рентгенологічних показниках. Лікування базисними препаратами призводить до зменшення в крові рівней РФ, SP і ФНПα, та збільшення NPY. Глюкокортикоїдні гормони вповільнюють утворення нових ерозій, зменшують швидкість ушкодження суглобів кистей і стоп.
4. Показником, що високо вірогідно впливає на швидкість утворення ерозій, є ІП, а задля оцінки «агресивності» перебігу РА і структур-модифікуючого впливу базисних препаратів побудовано модель множинної регресії динаміки ерозій. Для прогнозування структур-модифікуючої і протизапальної дії такої терапії розроблено відповідні моделі. При перевірці апостеріорних імовірностей належності спостережень до класів випадків з гарною і відсутністю структур-модифікуючої і протизапальної відповідей неправильна класифікація відзначена в 14% і в 19% випадків відповідно, що дозволило розробити класифікаційні таблиці, які надають можливість надійно прогнозувати характер структур-модифікуючої відповіді на базисні протиревматичні препарати і протизапальний ефект хвороб-модифікуючих засобів.
5. В процесі моделювання автоімунного захворювання, до якого належить РА, у суглобах експериментальних тварин розвиваються різні морфологічні зміни відповідно до терміну моделювання. Наприкінці моделювання РА зменшується інтенсивність ексудативно-деструктивних процесів (дистрофія хрящової тканини, значна кількість фібрину в ексудаті, зменшення товщини немінералізованого хряща, помірні проліферативні процеси в синовіальній оболонці і в субсиновіальному шарі) і домінують процеси проліферації в різних структурних компонентах, а сумарна оцінка активності патологічного процесу в суглобах зростає в 1,6 рази.
6. В експериментальних щурів з моделлю РА в 5,1 рази збільшується ІП, а зміна спектру ізоферментів ТФ у сироватці крові доводить виражену тканинну проліферацію, причому висока кореляція відзначається між ІП і морфологічними ознаками проліферації/ушкодження суглобів, у тому числі сумарним морфологічним індексом. Найменша виразність проліферації в уражених суглобах спостерігається у тварин з низькими показниками активності ТФкат і ІП. Базисна терапія і глюкокортикоїдні гормони позитивно впливають на перебіг автоімунного артриту, що супроводжується зниженням активності „проліферативних” ізоферментів ТФ і збігається з результатами морфометричного і імуногістохімічного (ядерний маркер проліферації клітин – PCNA) методів дослідження.
7. При загальновизнанному застосуванні базисних протиревматичних препаратів клінічна ефективність складає 49%, а структур-модифікуюча ефективність − 60%. Виділення груп ризику за активністю ферментів піримідинового комплексу дозволяє прогнозувати характер перебігу РА, а запропонована програма індивідуалізованого патогенетичного лікування, заснована на оцінці «проліферативної» активності захворювання і диференційованому застосуванні терапевтичних комплексів «step-up» або «step-down», дозволяє збільшити клінічну і структур-модифікуючу відповіді на базисне лікування відповідно на 25% і 18%. Визначення «проліферативної» відповіді за біохімічними маркерами дає можливість вчасно оцінювати ефективність запропонованого лікування РА й проводити моніторинг відповіді на лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на РА рівень нейропептиду NPY крові вказує на виразність функціональних порушень, які клінічно оцінюють за допомогою індексів HAQm і Lee, і є додатковим лабораторним показником функціонального стану пацієнтів. Збільшення рівня нейропептиду NPY крові свідчить про покращення функціональної спроможності хворих на РА.
2. Виявлення при електронейроміографічному дослідженні зниження середнього значення швидкості поширення хвилі збудження по n.medianus, n.ulnaris, n.tibialis, n.peroneus (>20%), а також зниження середнього значення амплітуди М-відповіді у хворих на РА є ознакою нейропатії нижніх кінцівок на ранніх стадіях захворювання. Зниження тривалості ПРО (>10%) і поліфазія (до 20%) характеризують патологію м'язів.
3. Для оцінки „агресивності” перебігу РА і ступеня рентгенологічної деструкції суглобів розраховують біохімічний індекс проліферації ІП за формулою: ІП = (ТФана·5) / ТФкат. Рівень ІП > 1,5 у.о. свідчить про деструктивний перебіг артриту.
4. Рівняння множинної регресії: E/t= –31,59 + 1,03·DAS28 + 12,42·ІП – 0,02·ТФкат дозволяє прогнозувати «агресивність» перебігу РА і швидкість появи нових ерозій при проведенні базисної терапії.
5. Прогнозпозитивними критеріями щодо структур-модифікуючої ефективності базисного лікування у хворих на РА є: біохімічний індекс проліферації (ІП) (оптимальний рівень ІП менше 1,5), рівень активності катаболічного ізоферменту ТФ (у межах від 30 до 60 нмоль/хв·мг) і активність РА (DAS28 менше 4,8 у.о.). До прогнознегативних критеріїв належать рівень ІП більше 1,7 у.о. або низька (менше 30 нм/мол·хв) / висока (більше 60 нм/мол·хв) активність катаболічного ізоферменту ТФ.
6. Усім хворим на РА для підбору базисної терапії показано визначення прогнозу відповіді на лікування.

 При максимальному класифікаційному значенні формули: Good DAS Response = 2,93·HAQmax + 0,80·ТФана + 0,006·Ранкова скутість + 1,11·VAS phys, пацієнту призначають лікування за схемою “step down” (різні комбінації сполучення метотрексату, лефлуноміду і сульфасалазину).

При максимальному значенні формули: No DAS Response = 5,9·HAQmax + 1,11·ТФана + 0,01·Ранкова скутість + 0,51·VAS phys, хворому призначають лікування за схемою “step up” (монотерапія базисними препаратами).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Акимова О. Г. К вопросу о взаимосвязи белкового и углеводного обменов в патогенезе возрастной катаракты / О. Г. Акимова, К. Г. Павлюченко, Б. Г. Борзенко // Вісник проблем біології і медицини. Полтава-Харків, 1998. – Вип. 21. – С. 105 − 111.
2. Активность ферментов метаболизма ДНК в сыворотке крови больных раком молочной железы / Б. Г. Борзенко, А. А. Горбачев, Ю. В. Думанский [и др.] // Вопросы онкологии. – 1998. – Т. 36, № 1. – С. 17 − 23.
3. Балабанова P. M. Ревматоидный артрит / P. M. Балабанова // Ревматические болезни. Руководство для врачей; под ред. В. А. Насоновой. − Москва: Медицина, 1997. – C. 257 − 294.
4. Бенца Т. Оптимізація лікування хворих на ревматоїдний артрит із системними проявами / Т. Бенца // Ліки України. − 2005. − Т. 90, № 1. − С. 24 − 26
5. Борзенко Б. Г. Активность ферментов обмена аденозина и тимидина в крови онкологических больных различного возраста / Б. Г. Борзенко // Украинский биохимический журнал. – 1996. – Т. 62, № 1. – С. 39 − 43.
6. Борзенко Б. Г. Два изоферментных спектра тимидинфосфорилазы и их участие в метаболизме ДНК / Б. Г. Борзенко, Е. М. Бакурова, Н. Т. Ватутин // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2000. – Т. 9, № 3. – С. 407 − 411
7. Борзенко Б. Г. Метаболические сдвиги обмена ДНК в незатронутых опухолью тканях онкологических больных / Б. Г. Борзенко, В. П. Ельский, Е. М. Бакурова: Тез. 2 съезда онкологов стран СНГ (Украина, Киев, 23−26 мая 2000 г.) // Экспериментальная онкология. – 2000. – Т. 22 (Приложение). – С. 115.
8. Борзенко Б. Г. Сравнительная активность ферментов метаболизма нуклеиновых кислот при эмбриогенезе и опухолевом росте: дис. … канд. биол. наук / Б. Г. Борзенко. – Донецк, 1976. − 189с.
9. Борзенко Б. Г. Ядерные белки и экспрессия генома / Б. Г. Борзенко, К. А. Дрель. – Киев, 1998. – С. 42.
10. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов / В. Боровиков; 2-е изд. − СПб.: Питер, 2003. − 688с.
11. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. − Изд-во АОЗТ Институт кардиологической техники. − Санкт-Петербург, 2000. − 64с.
12. Bікові особливості метаболізму ДНК у здорових жінок / Б. Г. Борзенко, О. М. Бакурова, Т. А. Швець [та ін.] // Матеріали III Національного Конгресу патофізіологівУкраїни. − Фізілогічний журнал. – 2000. – Т. 46, № 2(а). – С. 39 − 40.
13. Возрастные особенности метаболизма предшественников ДНК у больных мастопатией / Б. Г. Борзенко, В. О. Помазан, А. А. Горбачёв [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т.43, Вып.4. – С. 267 − 271.
14. Возрастные особенности метаболизма тимидина в организме здорового человека, при язвенной болезни и при раке желудка / Б. Г. Борзенко, А. А. Горбачев, Ю. В. Думанский [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1996. – Т.32, №6. – С. 52 − 54.
15. Герштейн Е. С. Образование тимидилата и синтез ДНК в перевиваемых гепатомах и лимфоидных тканях организма-хозяина: Автореф. дис. на соискание степени канд. биол. наук / Герштейн Е. С. – М., 1998. − 26с.
16. Динамика активности ферментов метаболизма ДНК в процессе лечения больных раком желудка / [Борзенко Б. Г., Горбачев А. А., Думанский Ю. В. и др.] // Врачебное дело. – 1999. – №4. – С. 11 − 13.
17. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии / [Пинчук В. Г., Глузман Д. Ф., Нагорная В. А. и др.] − К.: Наукова думка, 1990. − 232с.
18. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Т.1. / Б. Г. Катцунг. − Москва-СПб: Бином – Невский Диалект, 1998. − 612с.
19. Коваленко В. Н. Ревматические заболевания: итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В. Н. Коваленко, Н. А. Корж, Н. И. Герасименко. − // Здоров’я України. − 2007. − №21. − С.13 − 15.
20. Коваленко В. Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / В. Коваленко // Ліки України. − 2005. − Т.90, № 1. − С.24 − 26.
21. Котельников В. М. Факторы, влияющие на включение 3Н-тимидина в клетки, синтезирующие ДНК / В. М. Котельников // Экспериментальная онкология. – 1996. – Т.8, № 6. – С.9 − 16.
22. Кулаичев А. П. Методы и средства анализа данных в среде Windows STADIA / А. П. Кулаичев. − Москва: Информатика и компьютеры, 1999. − 342с.
23. Метаболізм аденозину та тимідину в організмі здорових та хворих на мастопатію жінок різного віку / Б. Г. Борзенко, О. А. Верхова, В. О. Помазан [та ін.] // Український біохімічний журнал. – 1999. – Т. 71, № 3. – С. 86 − 89.
24. Насонов Е. Л. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом / Е. Л. Насонов, Н. В. Чичасова, Г. Р. Имаметдинова. – Москва, 2001. – 32с.
25. Насонова В. А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / В. А. Насонова, Е. Л. Насонов. – Москва: Литтерра, 2003. – 506с.
26. Некоторые иммунологические методы исследований в профилактике инфекций, управляемых вакцинацией / Л. И. Слюсарь, А. А. Сохин, Ю. В. Лагунов [и др.]: методические рекомендации. − Новокузнецк, 1998. − 22с.
27. *Николаев С. Г. Электромиографическое исследование в клинической практике: методики, анализ, применение / С. Г. Николаев, И. Б. Банникова. − Иваново, 1998. − 120с.*
28. Однофакторный дисперсионный анализ в пакете STADIA.6.0 / Ю. Е. Лях, Ю. Г. Выхованец, Е. И. Чуприна, С. Н. Никитенко: В кн. «Применение математических методов в исследованиях по физиологии человека»; под ред. В. Н. Казакова. − Донецк: Изд-во медуниверситета, 2000. − С.11 − 28.
29. Павлюченко К. П. Активность некоторых ферментов периферической крови, камерной влаги и хрусталика после экстракции возрастной катаракты, осложненной вторичной катарактой / К. П. Павлюченко, О. Г. Акимова, Б. Г. Борзенко // Офтальмологический журнал. – 1999. – №4. – С.253 − 257.
30. Павлюченко К. П. Значение нарушений обмена предшественников ДНК в возрастном катарактогенезе / К. П. Павлюченко, О. Г. Акимова, Б. Г. Борзенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1999. – Т.4, №1. Приложение. – С. 58 − 60.
31. Патоморфоз рака молочной железы после регионарной внутриартериальной химиотерапии в комбинации с интенсивным облучением / Г. В. Бондарь, С. А. Данильченко, Н. И. Шевченко [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 1995. – Т. 4, № 2. – С. 160 − 167.
32. Ревматичні хвороби та синдроми / [А. С. Свінціцький, О. Б. Яременко, О. Г. Пузанова, Н. І. Хомченкова]. − К.: «Книга плюс», 2006. − 680с.
33. Свердлов Е. Д. Очерки современной молекулярной генетики. Очерк №5 / Е. Д. Свердлов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 1996. – №4. – С. 3 − 33.
34. Стерлинг Дж. Вест. Секреты ревматологии / Дж. Вест. Стерлинг. – Москва: Бином, 1999. – 767 с.
35. Тимидинкиназа сыворотки крови – тест в диагностике рака желудочно-кишечного тракта / Б. Г. Борзенко, З. М. Скоробогатова, Т. А. Швец [и др.]: Тез. 1-й Международной электронной конференции "Высокие технологии в медицине". – Донецк, 1999. – С. 74.
36. Тюрин Ю. Н. Статистический анализ данных на компьютере / Ю. Н. Тюрин, А. А. Макаров. − М.: Инфра-М, 1999. − 528с.
37. Хацернова Б. Л. Свойства ядерных тимидинкиназы, нуклеозидфосфотрансферазы и рибонуклеотидредуктазы из нормальной и пролиферирующей ткани печени: автореф. дис. на соискание степени канд. биол. наук / Б. Л. Хацернова. – М., 1998. − 28с.
38. Хацернова Б. Л. Ядерные тимидинкиназа и нуклеотидфосфаттрансфераза из нормальной и пролиферирующей ткани печени / Б. Л. Хацернова, С. А. Силаева // Биохимия. – 2003. – Т.48, № 3. – С.477 − 482.
39. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста / В. С. Шапот . – М.: Медицина, 1995. – 275 с.
40. Шуба Н. М. Ранній ревматоїдний артрит: клініко-патофізіологічні аспекти / Н. М. Шуба // Мистецтво лікування. − 2004. − Т.9, №3. − С.12 − 15.
41. Яблучанский Н. И. Основы практического применения неинвазивной техники исследования регуляторных систем человека / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева. − Х.: Основа, 2000. − 88с.
42. A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up / S. M. M. Verstappen, G. A. van Albada-Kuipers, J. W. J. Bijlsma [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2005. − Vol. 64. − P. 38 − 43.
43. A model for experimental induction of acute temporomandibular joint inflammation in rats: effects of substance P on neuropeptide-like immunoreactivity / J. Carleson, P. Alstergren, A. Appelgren [et al.] // Life Sci. – 1996. – Vol. 59. – P. 1193 − 1201.
44. [A possible role of thymidine phosphorylase expression and 5-fluorouracil increased sensitivity in oropharyngeal cancer patients](http://lib.bioinfo.pl/pmid%3A17378915) / G. [Ranieri](http://lib.bioinfo.pl/auth%3ARanieri%2CG), L. [Grammatica](http://lib.bioinfo.pl/auth%3AGrammatica%2CL), R. [Patruno](http://lib.bioinfo.pl/auth%3APatruno%2CR) [et al.] // J. Cell Mol. Med. − 2007. − Vol. 22. − P. 173 − 7.
45. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial / N. Ruperto, D. J. Lovell, P. Quartier // Lancet. − 2008. − Vol. 372. − P. 348 − 50.
46. Aberrant production of gliostatin plateled-derived endothelial cell growth factor in rheumatoid synovium / M. Takeuchi, F. Otsuka, N. Matsui [et al.] // Arthritis and Rheumatism. – 1998. – Vol. 37, №5. – P. 662 − 672.
47. Ackland S. P. Thymidine phosphorylase: its role in sensitivity and resistance to anticancer drugs / S. P. Ackland, G. J. Peters // Drug Resistance Updates. − 1999. − Vol. 2. − P. 205 – 214.
48. Activated gelatinase-B (MMP-9) and urokinase-type plasminogen activator in synovial fluids of patients with arthritis: correlation with clinical and experimental variables of inflammation / P. Koolwijk, А. М. М. Miltenburg, M. G. M. van Erck [et al.] // J. Rheumatol. – 1995. – Vol .22. – P. 385 − 393.
49. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial / M. E. Weinblatt, E. C. Keystone, D. E. Furst [et al.] // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – P. 35 − 45.
50. Adenosine deaminase activity in joint effusions / T. Pettersson, M. Klockars, T. H. Weber [et al.] // Scand. J. Rheumatol.−1998. − Vol. 17. − P. 365 − 9.
51. Adenosine deaminase isoenzymes in liver disease / F. Kobayashi, T. Ikeda, F. Marumo [et al.] // Am. J. Gastroenterol. − 1999. − Vol. 88. − P. 266 − 71.
52. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors / G. Cristalli, S. Costanzi, C. Lambertucci [et al.] // Med. Res. Rev. − 2001. − Vol. 21. − P. 105 − 28.
53. Aggrecanase and metalloproteinase-specific aggrecan neo-epitopes are induced in the articular cartilage of mice with collagen II-induced arthritis / I. I. Singer, S. Scott, D. W. Kawka [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 1997. – Vol. 5, N6. – P. 407 − 418.
54. Aggressive combination therapy with intra-articular glucocorticoid injections and conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second-year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study / M. L. Hetland, K. Stengaard-Pedersen, P. Junker [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2008. − Vol. 67, N6. − P. 815 − 22.
55. Altered autonomic function in patients with arthritis or with chronic myofascial pain / F. Perry, P. H. Heller, J. Kamija [et al.] // PaiN. – 1998. – Vol. 39. – P. 77 − 84.
56. Alvaro-Gracia J. M. Cytokines in chronic inflammatory arthritis: V: mutual antagonism between interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on HLA-DR expression, proliferation, collagenase production, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes / J. M. Alvaro-Gracia, N. J. Zvaifler, G. S. Firestein // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 86. – P. 1790 − 1798.
57. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 328 − 46.
58. An endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs / D. E. Cheatum, C. Arvanitakis, M. Gumpel [et al.] // Clin. Ther. – 1999. – Vol. 21. – P. 992 − 1003.
59. An Independent Role of Protective HLA Class II Alleles in Rheumatoid Arthritis Severity and Susceptibility / A. H. M. Van der Helm-van Mil, T. W. J. Huizinga, G. M. Th. Schreuder [et al.] // Arthritis & Rheumatism. − 2005. − Vol. 52, N. 9. − P. 2637 − 2644
60. Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery / C. Stein, K. Comisel, E. Haimerl [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 325. – P. 1123 − 1126.
61. Analogues of capsaicin with agonist activity as novel analgesic agents: structure-activity studies: 4. Potent, orally active analgetics / R. Wrigglesworth, C. S. Walpole, S. Sevan [et al.] // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – P. 4942 − 4951.
62. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated in step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporine A, sulphasalazine) or monotherapy for three years / G. F. Ferraccioli, E. Gremese, P. Tomietto [et al.] // J. Rheumatology. – 2002. – Vol. 41. – P. 892 − 898.
63. Antiarthritic effect of methotrexate: is it really mediated by adenosine? / S. E. Andersson, L. H. Johansson, K. Lexmuller, G. M. Ekstrom // Eur. J. Pharm. Sci.−2000.− Vol. 9.−P. 333 − 43.
64. Antibodies against AN HSP65 epitopes protect against autoimmune arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / E. Moallem, R. Ulmansky, Z. G. Fridlender [et al.] // Ann. Rheum.Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.1). – P. 53
65. Antifolates in rheumatoid arthritis: a hypothetical mechanism of action / J. E. Baggott, S. L. Morgan, T. S. Ha [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. − 1996. − Vol. 11 (Suppl 8). − S. 101 − 5.
66. Antiinflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis (review) / M. Cutolo, A. Sulli, C. Pizzorni [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2001. − Vol. 60. − P. 729 − 35.
67. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis / X. Puéchal, C. Miceli-Richard, O. Mejjad [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2008. − Vol. 67, N 6. − P. 880 − 4.
68. Apoptosis and functional fas antigen in rheumatoid arthritis synoviocytes / Т. Nakajima, H. Aono, Т. Hasunuma [et al.] // Arthr. and Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 485 − 491.
69. Appearance of calpain correlates with arthritis and cartilage destruction in collagen induced arthritic knee joints of mice / Z. Szomor, K. Shimizu, Y. Fujimori [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1995. – Vol. 54. – P. 477 − 483.
70. Arend W. P. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis / W. P. Arend, J.−M. Dayer // Arthritis and Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 151 − 160.
71. Asquith D. L. Emerging Cytokine Targets In Rheumatoid Arthritis / D. L. Asquith, I. B. McInnes // Curr. Opin. Rheumatol. − 2007.− Vol. 19, N3. − P. 246 − 251.
72. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis / P. Garnero, R. Landewé, M. Boers [et al.] // Arthritis & Rheumatism. − 2002. − Vol. 46, N 11. − P. 2847 − 2856.
73. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis / J. Vencovsky, S. Machacek, L. Sedova [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2003. − Vol. 62. − P. 427 − 430.
74. Autocrine induction of gliostatin plateled-derived endothelial cell growth factor (GIS/PD-ECGF) induced expression and GLS-induced expression of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis synoviocytes / H. Muro, Y. Waguri Nagaya, Y. Mukofujiwara [et. al.] // Rheumatology (Oxford). – 1999. – Vol. 38, №12. – P. 1195 − 1202.
75. Autoimmune disease: a problem of defective apoptosis / J. D. Mountz, J. Wu, J. Cheng [et al.] // Arthr. and Rheum. – 1999. – Vol. 37. – P. 1415 − 1420.
76. Baggott J. E. Inhibition of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide transformylase, adenosine deaminase and 5-adenylate deaminase by polyglutamates of methotrexate and oxidized folates and by 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside and ribotide / J. E. Baggott, W. H. Vaughn, B. B. Hudson // Biochem. J. − 1996. − Vol. 236. − P. 193 − 200.
77. Balance of IL-1 receptor antagonist/ IL-1 beta in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and 11-10 / P. Chomarat, E. Vannier, J. Dechanet [et al.] // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 1432 − 1439.
78. Bansback N. J. Patient reported outcomes for rheumatoid arthritis: where are we and where are we going? / N. J. Bansback, A. H. Anis, C. A. Marra // J. Rheumatol. − 2008. − Vol. 35, N8. − P. 1482 − 3.
79. Bennett P. H. Autonomic neuripathy in rheumatoid arthritis / P. H. Bennett, J. T. Scott // Ann. Rheum. Dis. – 1965. – Vol. 24. – P. 161 − 168.
80. Bilateral changes of substance P, neurokinin A, CRGP and neuropeptide Y like-immunoreactivity in rat knee joint synovial fluid during acute monar-thritis / I. Bileviciute, Т. Lundeherg, A. Ekblom [et al.] // Neurosci. Lett. – 1993. – Vol. 153. – P. 37 − 40.
81. Birkedahi-HanseN. Proteolytic remodeling of extracellular matrix / Birkedahi-Hansen // Curr. Opin. Cell. Biol. – 1995. – Vol. 7. – P. 728 − 735.
82. Blalock E. J. A molecular basis for bidimensional communication between the immune and neuroendocrine systems / E. J. Blalock // Physiol. Rev. – 1998. – Vol. 69. – P. 1 − 32.
83. Blocking endogenous IL-17 during established murine collagen arthritis prevents bone destruction and downregulates synovial RANKL and IL-1 expressioN. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / E. Lubberts, B. Oppers, L. Joosten [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.1). – P. 35
84. Breedveld F.C. Should rheumatoid arthritis be treated conservatively or aggressively? / F. C. Breedveld // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 42. – P. ii41 − ii43.
85. Brennan F. M. TNF-alpha: a pivotal role in rheumatoid arthritis / F. M. Brennan, R. N. Maini, M. Feldmann // Brit. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 31. – P. 293 − 298.
86. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years) / R. Luqmani, S. Hennell, C. Estrach [et al.] // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 1167 − 1169.
87. Bystander killing of melanoma cells using the human tyrosinase promoter to express the Escherichia coli purine nucleoside phosphorylase gene / B.W. Hughles, A. H. Wells, Z. Bebok [et al.] // Cancer Research. – 1995. – Vol. 55, №15. – P. 3339 − 3345.
88. Capsaicin effects on substance P and CGRP in rat adjuvant artrhitis / M. Ahmed, A. Bjurholm, G. R. Srinivesan [et al.] // Regul. Peptides. – 1995. – Vol. 55. – P. 85 − 89.
89. Chikanza I. C. Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1 alpha and 1 beta during active rheumatoid arthritis / I. C. Chikanza, G. Kingsley, G. S. Panayi // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 600 − 606.
90. Chlud K. Making the diagnosis of rheumatoid arthritis more than 600 years after death? / K. Chlud // EULAR BulletiN. – 2001. – Vol. 20, N3. – P. 79 − 81.
91. Chronic exposure to tumor necrosis factor (TNF) in vitro impairs the activation of T cells through the T cell receptoruCD3 complex: reversal in vivo by anti-TNF antibodies in patients with rheumatoid arthritis / A. P. Cope, M. Londei, N. R. Chu [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 94. – P. 749 – 60.
92. CIMESTRA Study GrouP. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone compared with methotrexate and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, doubleblind, parallel-group, placebo-controlled study / M. L. Hetland, K. Stengaard-Pedersen, P. Junker [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 54. – P. 1401 – 9.
93. Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose of methotrexate / P. Barrera, A. M. T. Boerbooms, P. N. M. Demacker [et al.] // Brit. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 33. – P. 1017 − 1024.
94. Clair E. W. New Prospects for Autoimmune Disease Therapy: B Cells on Deathwatch / E. W. Clair, T. F. Tedder // Arthritis & Rheumatism. − 2006. − Vol. 54, No. 1.−P. 1 − 9.
95. Clinical response to regional intravenous guanethidine in patients with rheumatoid arthritis / J. D. Levine, К. Fye, P. Keller [et al.] // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 13. – P. 1040 − 1043.
96. Clinical significance of interleukin-6 measurement in early rheumatoid arthritis: relation with laboratory and clinical variables and radiological progression in a three year prospective study / M. A. Van Leeuwen, J. Westra, P. C. Limburg [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1995. – Vol. 54. – P. 674 − 677.
97. COBRA combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. Long term structural benefits of a brief intervention / R. B. M. Landewé, M. Boers, A. C. Verhoeven [et al.] // Arthritis Rheum. − 2002.− Vol. 46.− P. 347 − 356.
98. Colpaert F. C. Effects of capsaicin on inflammation and on the SP content of nervous tissue in rat with adjuvant arthritis / F. C. Colpaert, J. Donnerer, F. Lembeck // Life Sci. – 1993. – Vol. 32. – P. 1827 − 1834.
99. Comparative analysis of cathepsin L, cathepsin D, and collagenase mRNA expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis by in situ hybridization / G. M. Keyszer, A. H. Heer, J. Kriegsmann [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 976 − 984.
100. Comparison of combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial / T. Möttönen, P. Hannonen, M. Leirisalo-Repo [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1568 − 73.
101. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial / P. Emery, F. C. Breedveld, S. Hall [et al.] // Lancet. − 2008. − Vol. 372. − P. 347 − 8.
102. Comparison of the suppressive effects of interleukin-10 and interleukin-4 on synovial fluid macrophages and blood monocytes from patients with inflammatory arthritis / P. H. Hart, M. J. Ahern, M. D. Smith [et al.] // Immunology. – 1995. – Vol. 84. – P. 536 − 542.
103. Cope A. P. Exploring the reciprocal relationship between immunity and inflammation in chronic inflammatory arthritis / A. P. Cope // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 42. – P. 716 − 731.
104. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis / C. M. Weyand, T. G. McCarthy, J. J. Goronzy // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 2120 − 6.
105. Cost-effectiveness and cost-utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone / A. C. Verhoeven, J. C. Bibo, M. Boers [et al.] // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 37. – P. 1102 − 1109.
106. Courtwright U. Sparing effect of neurological deficit and trauma on the course of adjuvant arthritis in the rat / U. Courtwright, W. C. Kuzell // Ann. Rheum. Dis. – 1965. – Vol. 24. – P. 360 − 365.
107. Cronstein B. N. Adenosine, an endogenous anti-inflammatory agent / B. N. Cronstein // J. Appl. Physiol. − 1999. − Vol. 76. − P. 5 − 13.
108. Cronstein B. N. Molecular therapeutics: methotrexate and its mechanism of action / B. N. Cronstein // Arthritis Rheum. − 1996. − Vol. 39. − P. 1951 − 60.
109. Cronstein B. N. The antiinflammatory mechanism of methotrexate: increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation / B. N. Cronstein, D. Naime, E. Ostad // J. Clin. Invest. − 1998. − Vol. 92. − P. 2675 − 82.
110. Cronstein B. N. The antirheumatic agents sulphasalazine and methotrexate share an anti-inflammatory mechanism / B. N. Cronstein // Br. J. Rheumatol. − 1995. − Vol. 34 (Suppl 2). − P. 30 − 2.
111. Cronstein B. N. The mechanism of action of methotrexate (review) / B. N. Cronstein // Rheum. Dis. Clin. North Am. − 1997. − Vol. 23. − P. 739 − 55.
112. Cytokine expression in rheumatoid arthritis / F. M. Brennan, M. Field, C. Q. Chu [et al.] // Brit. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 30. – P. 76 − 80.
113. Cytokine stimulation of T lymphocytes regulates their capacity to induce monocyte production of tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-10: possible relevance to pathophysiology of rheumatoid arthritis / M. Sebbag, S. L. Parry, F. M. Brennan [et al.] // Eur. J. Immunol. – 1997. – Vol. 27. – P. 624 − 32.
114. Daikh D. Abnormal NKT cell function in NZB/NZW lupus-prone mice. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / D. Daikh, O. T. M. Chan // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.1). – P. 8
115. Dasculator. http://[www.das-score.nl/contact.html](http://www.das-score.nl/contact.html)
116. Deciding on progression of joint damage in paired films of individual patients: smallest detectable difference or change / K. Bruynesteyn, M. Boers, P. Kostense [et al.] // Ann. Rheum. Dis. −2005. − Vol. 64. − P. 179 − 182.
117. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis / T. Möttönen, P. Hannonen, M. Korpela [et al.] // Arthritis Rheum. − 2002. − Vol. 46. − P. 894 − 898.
118. Demonstration of granzyme A and perform mRNA in synovium of patients with rheumatoid arthritis / U. Muller-Ladner, J. Kriegsmann, J. Tschopp [et al.] // Arthr. and Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 477 − 484.
119. Denko C. W. Effects of peptide hormones in urate crystal inflammation / C. W. Denko, P. Gabriel // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 12. – P. 971 − 975.
120. Denko C. W. Sympathetic or reflex footpad swelling due to crystal-induced inflammation in the opposite foot / C. W. Denko, M. Petricevic // InflammatioN. – 1998. – Vol. 3. – P. 81 − 86.
121. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial / S. B. Cohen, R. K. Dore, N. E. Lane [et al.] // Arthritis Rheum. − 2008. − Vol. 58, N5. − P. 1299 − 1309.
122. Different angiogenic pathways characterize superficial and invasive bladder cancer / I. Obrien, D. Cranston, S. Fuggle [et al.] // Cancer Research. – 1995. – Vol. 55, №3. – P. 510 − 513.
123. Differential expression of adenosine deaminase isozymes in acute leukemia / H. Ratech, F. Martiniuk, W. Z. Borer [et al.] // Blood. − 1998. − Vol. 72. − P. 1627 − 32.
124. Diminished autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis / R. Geenen, G. L. R. Godaert, J. W. G. Jacobs [et al.] // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23. – P. 258 − 264.
125. Disability in rheumatoid arthritis: comparison of prognostic factors across three populations / Y. S. Sherrer, D. A. Bloch, D. M. Mitchell [et al.] // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 14. – P. 705 − 9.
126. Dysregulation of the in vivo production of interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: pathogenetic implications / I. C. Chikanza, P. Roux-Lombard, J.-M. Dayer [et al.] // Arthr. and Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 642 − 648.
127. Early rheumatoid arthritis is associated with a deficit in the CD4+CD25high regulatory T cell population in peripheral blood / C. A. Lawson, A. K. Brown, V. Bejarano [et al.] // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 1210 − 1217.
128. EDA-containing fibronectin is synthesized from rheumatoid synovial fibroblast-like cells / K. Hino, S. Shiozawa, Y. Kuroki [et al.] // Arthr. and Rheum. – 1995. Vol. 38. – P. 678 − 683.
129. Edwards J. C. Do self-perpetuating B lymphocytes drive human autoimmune disease? / J. C. Edwards, G. Cambridge, V. M. Abrahams // Immunology. – 1999. – Vol. 97. – P. 188 − 196.
130. Edwards J. C. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes / J. C. Edwards, G. Cambridge // Rheumatology (Oxford). – 2001. – Vol. 40. – P. 205 − 211.
131. Edwards J. C. W. Prospects for B-cell-targeted therapy in autoimmune disease / J. C. W. Edwards, G. Cambridge // Rheumatology. − 2005. − Vol. 44. − P. 151 − 156.
132. Effect of capsaicin on substance P and nerve growth factor in adjuvant arthritic rat / N. E. Garrett, S. C. Cruwys, B. L. Kidd [et al.] // Neurosci. Lett. – 1997. – Vol. 230. – P. 5 − 8.
133. Effect of cyclosporin A on interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor in patients with rheumatoid arthritis / A. Crilly, S. Kolta, M. Dougados [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1995. – Vol. 54. – P. 137 − 139.
134. Effect of cytokine-induced soluble ICAM-1 from human synovial cells on synovial cell-lymphocyte adhesion / M. Shingu, M. Hashimoto, I. Ezaki [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 97. – P. 46 − 51.
135. Effect of methotrexate on blood purine and pyrimidine levels in patients with rheumatoid arthritis / Z. Smolenska, Z. Kaznowska, D. Zarowny [et al.] // Rheumatology (Oxford). − 1999. − Vol. 38. − P. 997 − 1002.
136. Efferent targets of osseous CGRP-immunoreactive nerve fiber before and after bone destruction in adjuvant arthritic rat: an ultra morphological study on their terminal target relations / S. Imai, H. Rauvala, Y. T. Konttinen [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 1997. – Vol. 12. – P. 1018 − 1027.
137. Efficacy of B-Cell– Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis / J. C. W. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechinski [et al.] // NEJM. – 2004. − Vol. 350. – P. 2572 − 2581.
138. Elbeialy A. Peripheral beta-endorphin in rheumatoid arthritis / A. Elbeialy, M. Elbarbary, M. Kamel // Scand. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 26. – P. 88 − 91.
139. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis / J. J. Cush, J. B. Splawski, R. Thomas [et al.] // Arthr. and Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 96 − 104.
140. Elion G. B. Azathioprine / G. B. Elion, G. H. Hitchings. In: A. C. Sartorelli, D. G. Johns, editors. Handbook of experimental pharmacology: new series. − Berlin: Springer Verlag, 2005. − P. 404 − 25.
141. Endogenous gamma-interferon activates thymidine phosphorylase in colorectal cancer tissue / H. Iwagaki, A. Hizuta, K. Mori [et al.] // Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology. – 1995. – Vol. 87, №3. – P. 345 − 352.
142. Enhancement of drug sensitivity and a bystander effect in PC-9 cells transfected with a plateled-derived endothelial cell growth factor thymidme phosphorylase cDNA / Y. Kato, S. Matsukawa, R. Muraoka [et al.] // Br. J. Cancer. – 1997. – Vol. 75, №4. – P. 506 − 511.
143. Estimated prediagnosis radiological progression: an important tool for studying the effects of early disease modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis / M. C. Wick, S. Lindblad, R. J. Weiss [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2005. − Vol. 64. − P. 134 − 137.
144. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States / R. C. Lawrence, C. G. Helmick, F. C. Arnett [et al.] // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 778 − 799.
145. Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks / M. P. Lisbona, J. Maymo, J. Perich [et al.] // J. Rheumatol. − 2008. − Vol. 35, N3. − P. 394 − 7.
146. Evaluation of the effect of anti-tumor necrosis factor agent use on rheumatoid arthritis work disability: The jury is still out / S. Allaire, F. Wolfe, J. Niu [et al.] // Arthritis Rheum. − 2008. − Vol. 59, N8. − P. 1082 − 9.
147. Evans C. H. Prospects for treating arthritis by gene therapy / C. H. Evans, P. D. Robbins // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 21. – P. 779 − 782.
148. Evidence for the continuous recruitment and activation of T-cells into the joints of patients with rheumatoid arthritis / F. Iannone, V. M. Corrigall, G. H. Kingsley [et al.] // EuroP. J. Immunol. – 1997. – Vol. 24. – P. 2706 − 2713.
149. Evidence of participation of gliostatin/plateled-derived endothelial cell growth factor in gastric ulcer healing / K. Kasugai, Т. Joh, H. Kataoka [et al.] // Life Sci. – 1997. – Vol. 61, №19. – P. 1899 − 1906.
150. Evidence that substance P is a mediator of antidromic vasodilatation using somatostatin as a release inhibitor / В. Gazelius, E. Brodin, L. Olgart [et al.] // Acta Physiol. Scand. – Vol. 113. – P. 155 − 159.
151. Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P / W. Kessler, С. Kirthhoti, P. W. Reeh [et al.] // Exp. Brain Res. – 1998. – Vol. 91. – P. 467 − 76.
152. Expression of cell cycle markers in colorectal carcinoma: superiority of cyclin A as an indicator of poor diagnosis / K. Handa, M. Yamakawa, H. Takeda [et al.] // Int. J. Cancer. – 1999. – Vol. 84. – P. 225 − 233.
153. Expression of E– selectin mRNA and protein in rheumatoid arthritis / J. Kriegsmann, G. M. Keyszer, Т. Geiler [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 750 − 754.
154. Expression of the chemokine superfamily in rheumatoid arthritis / S. Hosaka, Т. Akahoshi, C. Wada [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1996. – Vol. 97. – P. 451 − 457.
155. Expression of vascular cell adhesion molecule-1 mRNA and protein in rheumatoid arthritis synovium demonstrated by in situ hybridization and immunohistochemistry / J. Kriegsmann, G. M. Keyszer, Т. Geiler [et al.] // Lab. Invest. – 1995. – Vol. 72, N2. – P. 209 − 214.
156. Expression pattern of cell cyclerelated gene products in synovial stroma and synovial lining in active and quiescent stages of rheumatoid arthritis / B. Helmchen, H. Weckauf, V. Ehemann [et al.] // Histol. Histopathol. – 2005. – Vol. 20. – P. 365 − 372.
157. Ferrell W. R. Extravasation in the knee induced by antidromic stimulation of articular С fibre afferents of the anaesthetized cat / W. R. Ferrell, N. J. Russell // J. Physiol. (London). – 1996. – Vol. 379. – P. 407 − 416.
158. Fibronectin induces protease dependent focal matrix depletion and cell overlap in cultured rheumatoid synoviocytes / A. Z. Wang, X. R. Zhang, J. C. Wang [et al.] // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 817 − 828.
159. Firestein G. S. Apoptosis in rheumatoid arthritis synovium / G. S. Firestein, M. Yeo, N. J. Zvaifler // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 96. – P. 1631 − 1638.
160. Firestein G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory arthritis and is a major cause of disability / G. S. Firestein // Nature. − 2003. − Vol. 423. − P. 356 − 361.
161. Firestein G. S. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis / G. S. Firestein, J. M. Ahraro−Gracia, R. Maki // J. Immunol. – 2000. – Vol. 144. – P. 3347 − 3353.
162. Fortier L. A. Distributional changes in substance P nociceptive fiber patterns in naturally osteoarthritic articulations / L. A. Fortier, A. J. Nixon // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 24. – P. 524 − 530.
163. Frequent occurrence of autoantibodies to the TNF-alpha translational regulators TIA-1 and TIAR in sera of patients with SLE and scleroderma. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / E. Jimenez-Boj, G. Schett, N. Kedersha [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.1). – P. 53
164. Fries J. F. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis / J. F. Fries // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 39 (suppl.1). – P. 30 − 5.
165. Fries J. F. Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the ‘sawtooth’ strategy / J. F. Fries // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 17 (Suppl.22). – P. 12 − 5.
166. Fries J. F. The relative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. F. Fries, C. A. Williams, D. A. Bloch // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 34. – P. 1353 − 60.
167. Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis / T. Namekawa, U. G. Wagner, J. J. Goronzy [et al.] // Arthritis Rheumat. – 1998. – Vol. 41. – P. 2108 − 16.
168. Gabriel S. E. Rheumatoid arthritis: can the long-term outcome be altered? / S. E. Gabriel, H. S. Luthra // Mayo Clin. Proc. – 1998. – Vol. 63. – P. 58 − 68.
169. Gause A. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment / A. Gause, C. Berek // BioDrugs. – 2001. – Vol. 15. – P. 73 − 79.
170. Gene transfer of a cell cycle modulator exerts anti-inflammatory effects in the treatment of arthritis / Y. Nonomura, H. Kohsaka, K. Nagasaka [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 4913 − 4919.
171. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis / L. Klareskog, L. Padyukov, J. Ronnelid [et al.] // Current Opinion in Immunology. − 2006. − Vol. 18. − P. 650 – 655.
172. Genin A. A novel GATA-regulated CD154 transcriptional enhancer. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / A. Genin, M. Brunner // Ann. Rheum.Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.1). – P. 8.
173. Genistein resistance in human leukaemic CCRF-CEM cells: selection of a diploid cell line with reduced DNA topoisomerase II beta isoform / J. Marcovits, S. Jungua, F. Goidwasser [et al.] // Biochemical Pharmacology. – 1995. – Vol. 50, №2. – P. 177 − 186.
174. Geppetti P. A. Neurogenic inflammation / P. A. Geppetti, P. Holzer. – Boca Raton: CRC Press., 1996. − 244p.
175. Glick E. N. Asymmetrical rheumatoid arthritis after poliomyelitis / E. N. Glick // BMJ. – 1967. – Vol. 3. – P. 26 − 28.
176. Gliostatin/platelet-derived endothelial cell growth factor as a clinical marker of rheumatoid arthritis and its regulation in fibroblast-like synoviocytes / Y. Waguri, Т. Otsuka, I. Sugimura [et al.] // Brit. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36, N3. – P. 315 − 321.
177. Goldbach J. M. Fever suppression by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs depends on the route of pyrogen administration / J. M. Goldbach, J. Roth, E. Zeisberger // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – P. R675 − R681.
178. Goronzy J. J. T cell receptor repertoire in rhteumatoid arthritis / J. J. Goronzy, A. Zettl, C. M. Weyand // Int. Rev. Imminol. – 1998. – Vol. 17. – P. 339 − 63.
179. Granzyme A is an interleukin-1 beta converting enzyme / M. Irmler, S. Hertig, H. R. MacDonald [et al.] // J. Exp. Med. – 1995. – Vol. 181. – P. 1917 − 1922.
180. Gregerson P. K. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis / P. K. Gregerson, J. Silver, R. J. Winchester // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 30. – P. 1205 – 13.
181. Growth factor activity of IL-6 in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis / S. Monier, Т. Reme, C. Cognot [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 1998. – Vol. 12. – P. 595 − 602.
182. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update // Arthritis & Rheumatism. − 2002. − Vol. 46, N2. − P. 328 − 346.
183. Haskard D. O. Cell adhesion molecules in rheumatoid arthritis / D. O. Haskard // Curr. Opin. Rheumatol. – 1995. – Vol. 7. – P. 229 − 234.
184. Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability, and Responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis / L. Linde, J. Sørensen, M. Ostergaard [et al.] // J. Rheumatol. − 2008. − Vol. 35, N8. − P. 1528 − 37.
185. Heppelman B. Sensitisation of articular afferents in normal and inflamed knee joints by substance P in the rat / B. Heppelman, M. Pawlak // Neurosci. Lett. – 1997. – Vol. 223. – P. 97 − 100.
186. Herbert M.X. Neurogenic inflammatioN. II. Pathophysiology and clinical implications / M. X. Herbert, P. Holzer // Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. – 2002. – Vol. 37, N7. – P. 355 − 394.
187. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes / G. T. Nepom, P. Byers, C. Seyfried [et al.] // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 32. – P. 15 – 21.
188. HLA-DMA\*0103 and HLA-DMB\*0104 alleles as novel prognostic factors in rheumatoid arthritis / J. Morel, F. Roch-Bras, N. Molinari [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2004. − Vol. 63. − P. 1581 − 1586.
189. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region / B. P. Wordsworth, J. S. Lanchbury, L. I. Sakkas [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 86. – P. 10049 − 53.
190. How aggressive should initial therapy for rheumatoid arthritis be? Factors, associated with response to ‘non-aggressive’ DMARD treatment and perspective from a 2-yr open label trial / E. L. Matteson, C. M. Weyand, J. W. Fulbright [et al.] // J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 43. – P. 619 − 25.
191. How to diagnose Rheumatoid arthritis early / H. Visser, S. Cessie, K. Vos [et al.] // Arthritis Rheum. − 2002. − Vol. 46. − P. 357 − 65.
192. Howard M. Biological properties of IL-10 / M. Howard, A. O'Garra // Immunol. Today. – 1992. – Vol. 13. – P. 198 − 200.
193. Human mucosyl lymphocyte marker expression in synovial fluid lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis / C. Jorgensen, A. Travaglio-Encinoza, C. Bologna [et al.] // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 21. – P. 1602 − 1607.
194. Human synovial cells express mRNA for NK1, Ш tachykinin receptors, preprotachiykinin and neutral endopeptidases / A. C. Di Matteo, J. D. McNeil, R. Sciccbitano [et al.] // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40 (Suppl.). – P. 1302.
195. Identification of human semaphorin E gene expression in rheumatoid synovial cells by mRNA differential display / S. K. Mangasser, S. Dooley, C. Welter [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1997. – Vol. 234, N1. – P. 153 − 156.
196. IgM-RF, Anti-CCP, and Anti-Citrullinated Human Fibrinogen Antibodies Decrease During Treatment with the TNF Blocker Infliximab in Patients with RA / M. Vis, W.H. Bos, G. Wolbink [et al.] // J. Rheumatol. − 2008. − Vol. 35, N3. − P. 425 − 8.
197. IL-17 induces the production of IL-16 in rheumatoid arthritis / M. L. Cho, Y. O. Jung, K. W. Kim [et al.] // Exp. Mol. Med. − 2008. − Vol. 40, N2. − P. 237 − 45.
198. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-β ligand/osteoprotegerin balance / E. Lubberts, L. van den Bersselaar, B. Oppers-Walgreen [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 2655 – 62.
199. Immunization with CGRP reduces the inflammatory response to adjuvant arthritis in the rat / S. M. Louis, D. Johnstone, A. J. Millest [et al.] // Neuroscience. – 1999. – Vol. 39. – P. 727 − 731.
200. Immunohistological and functional analysis of adhesion molecule expression in the rheumatoid synovial lining layer. Implications for synovial lining cell destruction / A. C. Van Dinther Janssen, G. Kraal, R. M. van Soesbergen [et al.] // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 21, N11. – P. 1998 − 2004.
201. Immunohistological characteristics of T cell infiltrates in different forms of childhood onset chronic arthritis / K. J. Murray, L. Luyrink, A. A. Grom [et al.] // J. Rheumatol. – 1996. – Vol. 23, N12. – P. 2116 − 2124.
202. Immunolocalization studies on six matrix metalloproteinases and their inhibitors, TIMP-1 and TIMP-2, in synovia from patients with osteo-and rheumatoid arthritis / R. M. Hembry, M. R. Bagga, J. J. Reynolds [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1995. – Vol. 54. – P. 25 − 32.
203. Immunological investigation in children with juvenile chronic arthritis / A. Saediva, J. Hoza, D. Nemcova [et al.] // Med. Sci. Monit. − 2001. − Vol. 7, N1. − P. 99 − 104.
204. In vivo analysis of disease modifying drug therapy activity in rheumatoid arthritis by sequential immunohistological analysis of synovial membrane interleukin 1 beta / B. W. Kirkham, F. J. Navarro, M. M. Corkill [et al.] // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 21. – P. 1615 − 1619.
205. In vivo production of interleukin-10 (IL-10) by nоn Т cells in rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and systemic lupus erythematosus: a potential mechanism of B-lymphocyte hyperactivity and autoimmunity / L. Llorente, Y. Richaud-Patin, R. Fior [et al.] // Arthr. and Rheum. – 1998. – Vol. 37. – P. 1647 − 1655.
206. Increase in expression of receptor activator of nuclear factor B at sites of bone erosion correlates with progression of inflammation in evolving collagen-induced arthritis / E. Lubberts, B. Oppers-Walgreen, A. R. Pettit [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46. – P. 3055 – 64.
207. Increased content of bombesin/GRP in human synovial fluid in early arthritis: different pattern compared with substance P / Т. Westermark, S. Rantapaa-Dahlqvist, S. Wallberg-Jonsson [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2001. – Vol. 19, N6. – P. 715 − 720.
208. Increased IL-1 receptor antagonist (IL-1 га) production and decreased IL-1 beta/IL-1 Ra ratio in mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients / M. Shingu, Y. Fujikawa, T. Wada [et al.] // Brit. J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 34. – P. 24 − 30.
209. Increased synovial expression of transforming growth factor (TGF)-beta receptor endotelin and TGF-beta1 in rheumatoid arthritis: possible interactions in the pathogenesis of the disease / Z. Szekanecz, G. K. Haines, L. A. Harlow [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1995. – Vol. 76. – P. 187 − 194.
210. Induction of persistent T cell hyporesponsiveness in vivo by monoclonal antibody to ICAM-1 in patients with rheumatoid arthritis / L. S. Davis, A. F. Kavanaugh, L. A. Nichols [et al] // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 3525 − 3537.
211. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis // Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group / P. E. Lipsky, D. M. van der Heijde, E. W. St. Clair [et al.] // N. Engl. J. Med. 2000. – Vol. 343. – P. 1594 – 602.
212. Infliximab inhibits bone resorption by circulating osteoclast precursor cells in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / M. Gengenbacher, H. J. Sebald, P. M. [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2008. − Vol. 67, N5. − P. 620 − 4.
213. Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium / M. Salmon, D. Scheel-Toellner, A. P. Huissoon [et al.] // J.Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 439 − 46.
214. Interleukin 15 is produced by endothelial cells and increases the transendothelial migration of T cells in vitro and in the SCID mouse-human rheumatoid arthritis model in vivo / M. N. Oppenheimer, R. I. Brezinschek, M. Mohamadzadeh [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101, N6. – P. 1261 − 1272.
215. Interleukin-1 reverslbly inhibits the synthesis of biglycan and decorin in intact articular cartilage in culture / H. Von den Hoff, M. de Koning, J. van Kampen [et al.] // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 1520 − 1526.
216. Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis / M. Kohno, A. Tsutsumi, H. Matsui [et al.] // Mod. Rheumatol. − 2008. − Vol. 18, N1. − P. 15 − 22.
217. Intraarticular somatostatin 14 reduces synovial thickness in rheumatoid arthritis: an ultrasonographic study / G. Coari, M. Di Franco, A. Iagnocco [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. – 1995. – Vol. 15, N1. – P. 27 − 32.
218. Introduction to Reading Radiographs by the Scott Modification of the Larsen Method / J. Edmonds, A. Saudan, M. Lassere [et al.] // J. Rheumatol. − 1999. − Vol. 26. − P. 740 − 742.
219. Isaaks J. D. Rheumatoid arthritis / J. D. Isaaks, L. W. Moreland. – Oxford: Fine Print Ltd, 2002. – 96p.
220. Mitchell K. L. Early Rheumatoid Arthritis / K. L. Mitchell // Curr. Opin. Rheumatol. − 2007. − Vol. 19, N 3. − P. 278 − 283.
221. Kamradt T. Potential infectious agents in the induction of arthritides / A. Krause, T. Kamradt, G. R. Burmester // Curr. Opin. Rheumatol. – 1996. – Vol. 8, N3. – P. 203 − 209.
222. Kast R. E. Both Etanercept and Infliximab Can Elevate Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha and Be the Cause of Treatment Related New Onset Disease: the Need to Measure Circulating TNF-alpha / R. E. Kast, E. L. Altschuler // J. Rheumatol. − 2008. − Vol. 35, N8. − P. 1679.
223. Keysser G. Efficacy and safety of a combination therapy of methotrexate, chloroquine and cyclophosphamide in patients with refractory rheumatoid arthritis: results of an observational study with matched-pair analysis / G. Keysser, C. Keysser, M. Keysser // Clin. Rheumatol. – 1999. – Vol. 18. – P. 145 − 51.
224. Keystone E. C. Is a step-down regimen more effective than a step-up regimen in the treatment of early rheumatoid arthritis? / E. C. Keystone // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. − 2008. − Vol. 4, N8. − P. 396 − 7.
225. Khoshbaten A. Nerve mediated responses of blood vessels in the rabbit knee joint / A. Khoshbaten, W. A. Ferrel // J. Vase Res. – 1998. – Vol. 30. – P. 102 − 107.
226. Kirwan J. R. The synovium in rheumatoid arthritis: evidence for (at least) two pathologies (editorial) / J. R. Kirwan // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 1 – 4.
227. Komuro H. Substance P-induced priming effects on synovial cells / H. Komuro, T. Tanabe, M. Ogishi // Japanese Journal of Rheumatology. − 1999. − Vol. 9. − P. 147 − 157.
228. Krammer P. Mechanisms involved in apoptosis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / P. Krammer // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl. 1). – P. 9.
229. Kremer J. M. COMET's path, and the new biologicals in rheumatoid arthritis / J. M. Kremer // Lancet. − 2008. − Vol. 372. − P. 375 − 82.
230. *Lagana B. Heart and autonomic nervous system in connective tissue disorders / B. Lagana, R. Gentile, C. Vella // Recenti Prog. Med. – 1997. – Vol. 88. – P. 579 − 584.*
231. Lam F. Y. Inhibition of carrageenan induced inflammation in the rat knee joint by substance P antagonist / F. Y. Lam, W. R. Ferrell // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – Vol. 48. – P. 928 − 932.
232. Landewe R. Presentation and analysis of radiographic data in clinical trials and observational studies / R. Landewe, D. van der Hejde // Ann. Rheum. Dis. − 2005. − Vol. 64. − P. iv48 − iv51.
233. Larsen A. How to Apply Larsen Score in Evaluating Radiographs of Rheumatoid Arthritis in Longterm Studies? / A. Larsen // J. Rheumatol. − 1995. − Vol. 22.− P. 1974 − 1975.
234. Ledingham J. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFα blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001) / J. Ledingham, C. Deighton // J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 44. – P. 157 – 63.
235. Lee S. S. Differential effects of thymidine and 1-B-D-arabinofuranosylcytosine on the viability and DNA replication of human melanoma cells and normal melanocytes / S. S. Lee, B. C. Giovanella, I. S. Stehlin // Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. – 2001. – Vol. 22. – P. 206 − 210.
236. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated lymphocytes from healthy humans / K. Ruckemann, L. D. Fairbanks, E. A. Carrey [et al.] // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273, N34. – P. 21682 − 91.
237. Levine J. D. The effect of gold, an antirheumatic therapy, on substance P levels in rat peripheral nerve / J. D. Levine, M. A. Moskowitz, A. I. Basbaum // Neurosci. Lett. – 1998. – Vol. 87. – P. 200 − 202.
238. Lipopolysaccharide and interleukin-1 depress food-motivated behaviour in mice by a vagaf-mediated mechanism / J. L. Bret-Dibat, R. M. Bluthe, S. Kent [et al.] // Brain. Behav. Immunity. – Vol. 9. – P. 242 − 246.
239. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism / R. M. Bluthe, V. Walter, P. Parnet [et al.] // С. R. Acad. Sci. III. – 1998. – Vol. 317, N6. – P. 499 − 503.
240. Local cell proliferation in rheumatoid synovial tissue: analysis by cyclin expression / C. T. Tohyama, M. Yamakawa, A. Murasawa [et al.] // Clinical Rheumatology.−2005.− Vol. 25, N6. − P. 801 − 806.
241. Localization of the alpha-v subfamily of integrins and their putative ligands in synovial lining cell layer / L. Nikkari, K. Haapasalmi, H. Aho [et al.] // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 16 − 23.
242. Locally advanced breast cancer: is surgery warranted following chemotherapy? / A. L. Kent, M. Eaton, N. Marshall [et al.] // Australian and New Zealand Journal of Surgery. – 1995. – Vol. 65, №4. – P. 229 − 232.
243. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years / D. Van der Heijde, J. Kalden, D. Scott [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2004. − Vol. 63. − P. 737 − 739.
244. Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / A. Irnel Catrina, A. Ulfgren, S. Lindblad [et al.] // Ann. Rheum.Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.1). – P. 45 − 46.
245. Lymphocyte subsets associated with T cell receptor beta-chain gene rearrangement in patients with rheumatoid arthritis and neutropenia / R. Gonzales-Chambers, D. Przepiorka, A. Winkelstein [et al.] // Arthritis Rheum. − 1998. − Vol. 35, N5. − P. 516 − 20.
246. Malmberg A. B. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhbition / A. B. Malmberg, T. L. Yaksh // Science. – 2002. – Vol. 257. – P. 1276 − 1279.
247. Mannik M. Deep penetration of antibodies into the articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis / M. Mannik, R. E. Person // Rheumatol. Int. – 2004. – Vol. 14. – P. 95 − 102.
248. Marshall K. W. A single capsaicin inaction partially depletes neuropeptides but does not ameliorate inflammation seventy in established feline antigen induced arthritis / K. W. Marshall, E. Theriault, D. A. Homonko // J. Rheumatol. – Vol. 24. – P. 1765 − 1768.
249. Matucci-Cerinic M. Sensory neuropeptides and arthritis / M. Matucci-Cerinic // Dis. Clin. North Am. – 1993. – Vol. 19. – P. 975 − 983.
250. Matucci-Cerinic M. Somatostatin treatment for pain in rheumatoid arthritis: a double blind vs placebo study in knee involvement / M. Matucci-Cerinic, S. Marabini // Med. Sci. Res. – 1998. – Vol. 15. – P. 223 − 224.
251. McDougall J. J. Alteration of substance P mediated vasodilation and sympathetic vasoconstriction in the rat knee joint by adjuvant induced inflammation / J. J. McDougall, S. M. Karimian, W. R. Ferrell // Neurosci. Lett. – 1997. – Vol. 174. – P. 127 − 129.
252. McInnes I. Novel cytokines in inflammatory arthritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / I. McInnes // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl. 1). – P. 7.
253. Mechanism of joint destruction in rheumatoid arthritis / G. Cunnane, K. M. Hummel, U. Muller-Ladner [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 1998. – Vol. 46, N 1. – P. 1 − 7.
254. Mechanisms of oxyradical production in substance P stimulated rheumatoid synovial cells / Т. Tanabe, H. Otani, K. Mishima [et al.] // Rheumatol. Int. – 1996. – Vol. 16. – P. 157 − 159.
255. Meggs W. J. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity / W. J. Meggs // Environ. Health Persp. – 1995. – Vol. 103. – P. 54 − 56.
256. Methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells / B. N. Cronstein, M. A. Eberle, H. E. Gruber [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. − 2001. − Vol. 88. − P. 2441 − 5.
257. Meyerowitz S. Monozygotic twins discordant for rheumatoid arthritis: a genetic, clinical and psychological study of 8 sets / S. Meyerowitz, R. F. Jacox, D. W. Hess // Arthritis Rheum. – 1968. – Vol. 11. – P. 1 − 21.
258. Modulation bу neuropeptides of synovial cell functions in human rheumatoid arthritis / Y. Takeba, N. Suzuki, Т. Asai [et al.] // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40 (Suppl.). – P. 1303.
259. Molecular Regulation of Human Th2 Cell DifferentiatioN. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / A. Skapenko, P. E. Lipsky, J. R. Kalden [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl.1). – P. 9
260. Monocyte-macrophage antigen expression on chondrocytes / K. L. Summers, J. L. O'Donnell, W. S. Hoy [et al.] // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 1326 − 1334.
261. Mouse T cell associated serine proteinase 1 degrades collagen type IV: a structural basis for the migration of lymphocytes through vascular basement membrane / M. M. Simon, M. D. Kramer, M. Prester [et al.] // Immunology. – 2001. – Vol. 73. – P. 117 − 119.
262. MRI of the wrist in early rheumatoid arthritis can be used to predict functional outcome at 6 years / N. Benton, N. Stewart, J. Crabbe [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2004. − Vol. 63. − P. 555 − 561.
263. Muller-Ladner U. Molecular and cellular interactions in rheumatoid synovium / U. Muller-Ladner // Curr. Opin. Rheumatol. – 1996. – Vol. 8, N3. – P. 210 − 220.
264. Muller-Ladner U. Structure and function of synoviocytes / U. Muller-Ladner, R. E. Gay, S. Gay. In: Koopman W. J., ed. Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology, 13th edn. – Baltimore, MD: Williams & Wilkins. – P. 243 − 254.
265. Multiple mechanisms support oligoclonal T cell expansion in rheumatoid synovitis / H. L. Rittner, A. Zettl, M. C. Jendro [et al.] // Mol. Med. – 1997. – Vol. 3. – P. 452 − 65.
266. *Myopathy and neuropathy in rheumatoid arthritis. A quantitative controlled electromyographic study / S. I. Bekkelund, T. Torbergsen, G. Husby [et al.] // J. Rheumatol. − 1999. − Vol. 26, N11. − P. 2348 − 2351.*
267. Nakashima T. RANKL and RANK as novel therapeutic targets for arthritis / T. Nakashima, T. Wada, J. M. Penniger // Curr. Opin. Rheumatol. – 2003. – Vol. 15. – P. 280 − 7.
268. Nepom G. T. Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis / G. T. Nepom // Adv. Immunol. – 1998. – Vol. 68. – P. 315 – 52.
269. Neural and biochemical mediators of endotoxin and stress-induced c-fos expression in the rat brain / W. Wan, L. Weimore, С. М. Sorensen [et al.] // BraiN. Res. Bull. – 1999. – Vol. 34. – P. 7 − 14.
270. Neurogenic inflammation: a model for studying efferent actions of sensory naves / D. M. McDonald, J. J. Bowden, P. Baluk [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 1996. – Vol. 410. – P. 453 − 462.
271. Neuromodulation of synovitis capsaicin effect on severity of experimental arthritis / R. D. Inman, B. Chiu, S. Rabinovitch [et al.] // J. Neuroimmunol. – 1998. – Vol. 24. – P. 17 − 22.
272. Neuropeptides in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / M. Gronblad, Y. T. Konttinen, O. Korkala [et al.] // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 15. – P. 1807 − 1810.
273. Neuropeptides in temporomandibular joints with rheumatoid arthritis: a clinical study / A. Appelgren, В. Appelgren, S. Eriksson [et al.] // Scand. J. Dent. Res. – 1999.− Vol. 99. – P. 519 − 521.
274. Norad-renergic and peptidergic nerves in the synovial tissue of the Sprague-Dawfey rat / A. Bjurholm, A. Kreicbergs, M. Ahmed [et al.] // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 33. – P. 859 − 865.
275. O’Neil K. L. Thymidine kinase: the future in breast cancer prognosis / K. L. O’Neil, R. V. Grigsby, D. W. Fairbairn // The Breast. – 1995. – Vol. 4, №2. – P. 79 − 83.
276. Ohsugi Y. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis / Y. Ohsugi, T. Kishimoto // Expert. Opin. Biol. Ther. − 2008. − Vol. 8, N 5. − P. 669 − 81.
277. Ollier W. Population genetics of rheumatoid arthritis / W. Ollier, W. Thomson // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2002. – Vol. 18. – P. 741 − 59.
278. Olsen N. J. Drug therapy: new drugs for rheumatoid arthritis / N. J. Olsen, C. M. Stein // N. Engl. J. Med. − 2004. − Vol. 350. − P. 2167 − 2179.
279. Oncogenes in rheumatoid arthritis / U. Muller-Ladner, J. Kriegsmann, R. E. Gay, S. Gay // Rheum. Dis. Clin. North. Amer. – 1995. – Vol. 21. – P. 675 − 690.
280. Pain fibers in osteoarthritis: a review / Y. T. Konttinen, M. Gronblad, M. Hukkanen [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 18. – P. 35 − 40.
281. Pannocytes: distinctive cells found in rheumatoid arthritis articular cartilage erosions / N. J. Zvaifler, V. Tsai, S. Alsalameh [et al.] // Amer. J. Pathol. – 1997. – Vol. 150, N3. – P. 1125 − 1138.
282. Peacock D. J. A novel angiogenesis inhibitor suppresses rat adjuvant arthritis / D. J. Peacock, M. L. Banquerigo, E. Brahn // Cell Immunol. – 1995. – Vol. 160. – P. 178 − 184.
283. Pereira da Silva J. A. Peptide containing nervesin human synovium: immunohistochemical evidence for decreased innervation in rheumatoid arthritis / J. A. Pereira da Silva, M. Carmo Fonseca // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 17. – P. 1592 − 1599.
284. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain / Y. T. Konttinen, P. Kemppinen, M. Segerberg [et al.] // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 37. – P. 965 − 982.
285. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation: evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors / C. Stein, M. J. Miltan, T. S. Shippenberg [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1998. – Vol. 248. – P. 1269 − 1275.
286. Pincus T. Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone / T. Pincus, S. B. Marcum, L. F. Callahan // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 19. – P. 1885 − 94.
287. Pincus T. Reassessment of twelve traditional paradigms concerning the diagnosis, prevalence, morbidity and mortality of rheumatoid arthritis / T. Pincus, L. F. Callahan // Scand. J. Rheumatol. Suppl. – 1998.− Vol. 79. – P. 67 − 96.
288. Polymorphisms in genes encoding tumor necrosis factor-alpha and HLA-DRB1 are not associated with response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis / J. A. Pinto, I. Rego, C. Fernandez-López [et al.] // J. Rheumatol. − 2008. − Vol. 35, N 1. − P. 177 − 8.
289. Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor alpha, tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor / I. Rioja, F. J. Hughes, C. H. Sharp [et al.] // Arthritis Rheum. − 2008. − Vol. 58, N8. − P. 2257 − 67.
290. Power doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis / E. Naredo, I. Möller, A. Cruz [et al.] // Arthritis Rheum. − 2008. − Vol. 58, N 8. − P. 2248 − 56.
291. Prahlow N. D. An introduction to electromyography: an invited review / N. D. Prahlow, R. M. Buschbacher // J. Long. Term Eff. Med. Implants. − 2003. − Vol. 13, N4. − P. 289 − 307.
292. Prakash A. Leflunomide. A Review of its Use in Active Rheumatoid Arthritis / A. Prakash, B. Jarvis // Drugs. – 1999. – Vol. 58, N 6. – P. 1137 − 1164.
293. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides / K. Forslind, M. Ahlmen, K. Eberhardt [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2004. − Vol. 63. − P. 1090 − 1095.
294. Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first 3 years of post-marketing use in Denmark and Norway: criteria are becoming less stringent / E. Hjardem, M. L. Hetland, M. Ostergaard [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. 1220 − 3.
295. Preston D. C. Needle electromyography. Fundamentals, normal patterns / D. C. Preston, B. E. Shapiro // Neurol. Clin. − 2002. − Vol. 20, N 2. − P. 361 − 396.
296. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis is T cell dependent / P. A. Klimiuk, H. Yang, J. J. Goronzy [et al.] // Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 90. – P. 65 − 78.
297. Production of interleukin-6 by monocytes isolated from rheumatoid arthritis patients receiving second-line drug therapy / A. Crilly, R. Madhok, J. Watson [et al.] // Brit. J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 33. – P. 821 − 825.
298. Production of neuropeptide substance P by synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / H. Inoue, Y. Shimoyama, K. Hirabayashi [et al.] // Neuroscience Lett. – 2001. – Vol. 303, N3. – P. 149 − 152.
299. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study / L. Gossec, M. Dougados, P. Goupille [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2004. − Vol. 63. − P. 675 − 680.
300. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis / E. Linqvist, K. Eberhardt, K. Bendtzen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2005. − Vol. 64. − P. 196 − 201.
301. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: Association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies / J. K. de Vries-Bouwstra, Y. P. Goekoop-Ruiterman, K. N. Verpoort [et al.] // Arthritis Rheum. − 2008. − Vol. 58, N5. − P. 1293 − 1298.
302. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission / E. T. Molenaar, A. E. Voskuyl, H. J. Dinant [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 36 − 42.
303. Progressive joint destruction in a HIV-infected patient with rheumatoid arthritis / U. Muller-Ladner, J. Kriegsmann, R. E. Gay [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 1328 − 1332.
304. Protein gene product 9.5- (PGP 9.5-), synaptophysin- and neuropeptide-immunoreactive nerves in human subacromial bursal tissue / S. Santavirta, M. Gronblad, I. Antti-Poika [et al.] // Eur. J. Exp. Muskuloskel. Res. – 2003. – Vol. 2. – P. 93 − 99.
305. Quinn M. Lessons from magnetic resonance imaging studies in RA / M. Quinn // J. Rheumatol. − 2008. Vol. 35, N3. − P. 372 − 4.
306. Randomised comparison of combined step down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis / M. Boers, A. C. Verhoeven, H. M. Markusse [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 309 – 18.
307. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis / M. J. Elliott, R. N. Maini, M. Feldmann [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 344. – P. 1105 – 10.
308. RANK signaling is not required for TNF-α-mediated increase in CD11 (hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNF-α-mediated inflammatory arthritis / P. Li, E. M. Schwarz, R. J. O’Keefe [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2004. – Vol. 19. – P. 207 − 13.
309. Ratech H. Serum adenosine deaminase in normals and in a patient with adenosine deaminase deficient-severe combined immunodeficiency / H. Ratech, R. Hirschhorn // Clin. Chim. Acta. − 2001. − Vol. 115. − P. 341 − 7.
310. Recommendations for the Registration of Drugs used in the Treatment of Rheumatoid Arthritis // Br. J. Rheumatol. − 1998. − Vol. 37. − P. 211 − 215.
311. Reduced thiopurine methyltransferase activity and development of side effects of azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis / J. N. Stolk, A. M. T. Boerbooms, R. A. De Abreu [et al.] // Arthritis & Rheumatism. − 1998. − Vol. 41, N 10. − P. 1858 − 1866.
312. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease modifying antirheumatic drug-based treatment strategies / J. F. Fries, C. A. Williams, D. Morfeld [et al.] // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 39. – P. 616 − 22.
313. Reinnervation of postarthritic joints in the rat / J. A. Pereira da Silva, J. E. Fonseca, L. Graga [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 1996. – Vol. 51. – P. 43 − 51.
314. Response to therapy in rheumatoid arthritis is influenced by immediately prior therapy / J. F. Fries, C. A. Williams, G. Singh [et al.] // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 24. – P. 838 − 44.
315. Reversal of the antiinflammatory effects of methotrexate by the nonselective adenosine receptor antagonists theophylline and caffeine: evidence that the antiinflammatory effects of methotrexate are mediated via multiple adenosine receptors in rat adjuvant arthritis / M. C. Montesinos, J. S. Yap, A. Desai [et al.] // Arthritis Rheum. − 2000. − Vol. 43. − P. 656 − 63.
316. Rheumatoid arthritis / [G. S. Firestein, G. S. Panyay, F. A. Wollheim, eds]. – Oxford: University Press, 2000. −P. 179 − 187.
317. Riedel W. Nociception, pain, and antinociception: current concepts / W. Riedel, G. Neeck // Z. Rheumatol. – 2001. – Vol. 60, N 6. – P. 404 − 415.
318. Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis / M. L. Burr, A. P. Malaviya, J. H. Gaston [et al.] // Rheumatology (Oxford). − 2008. − Vol. 47, N5. − P. 738 − 9.
319. Role of activatory Fc-RI and Fc-RIII and inhibitory Fc-RII in inflammation and cartilage destruction during experimental antigen induced arthritis / P. L. Van Lent, K. Nabbe, A. B. Blom [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 159. – P. 2309 − 20.
320. Romas E. Involvement of RANK ligand and TNF-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis / E. Romas, M. T. Gillespie, T. J. Martin // Bone. – 2002. – Vol. 30. – P. 340 − 6.
321. Schaible H. G. Mechanisms of pain in arthritis / H. G. Schaible, A. Ebersberger, G. S. Von Banchet // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 966. – P. 343 − 354.
322. Sensory control of local immunity in inflammed joint / M. Matucci-Cerinic, S. Generini, G. Partsch [et al.] // Regional. Immunol. – 1999. – Vol. 18. – P. 410 − 413.
323. Serum adenosine deaminase activity and its isoenzyme pattern in patients with systemic lupus erythematosus / M. Stancikova, J. Lukac, R. Istok [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. − 1998. − Vol. 16. − P. 583 − 6.
324. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects: a hypothesis on the significance of ADA2 / C. Gakis, G. Calia, A. Naitana [et al.] // Panminerva Med. − 1998. − Vol. 31. − P. 107 − 13.
325. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application / J. P. Ungerer, H. M. Oosthuizen, S. H. Bissbort [et al.] // Clin. Chem. − 2002. − Vol. 38. − P. 1322 − 6.
326. Sever functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studued over nine years / T. Pincus, L. F. Callahan, W. G. Sale [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 27. – P. 864 − 72.
327. Significance of thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor in carcinoma of the papilla of Vater / Zhao Bin, W. Kimura, N. Futakawa [et al.] // Jpn. J. Cancer Res. − 2000. − Vol. 91, N 3. − P. 331 − 336.
328. Singh G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications / G. Singh, G. Triadafilopoulos // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26 (Suppl. 26). – P. 18 − 24.
329. *Sivri A. The electroneurophysiological findings in rheumatoid arthritis patients / A. Sivri, F. Guler-Uysal // Electromyogr. Clin. Neurophysiol. − 1999. − Vol. 39, N 7. − P. 387 − 391.*
330. Smolen J. S. Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis / J. S. Smolen, P. Emery // Rheumatology. − 2000. − Vol. 39 (Suppl. 1). − P. 48 − 56.
331. Sokka T. Disease modifying antirheumatic drug use according to the ‘sawtooth’ treatment strategy improves the functional outcome in rheumatoid arthritis: results of a long-term follow-up study with review of the literature / T. Sokka, T. Mottonen, P. Hannonen // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 39. – P. 34 − 42.
332. Soluble receptors for tumor necrosis factor and interleukin-2 in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, reactive arthritis and osteoarthritis / G. Steiner, A. Studnicka-Benke, G. Witzmann [et al.] // J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 406 − 412.
333. Somatostatin may participate in the antiinflammatory actions of glucocorticoids / K. Karalis, G. Mastorakos, H. Sano [et al.] // Endocrinology. – 1995. – Vol. 136. – P. 4133 − 4138.
334. Somatostatin-induced modulation of inflammation in experimental arthritis / M. Matucci-Cerinic, F. Borrelli, S. Generini [et al.] // Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 38. – P. 1686 − 1693.
335. Specific Increase in Enzymatic Activity of Adenosine Deaminase 1 in Rheumatoid Synovial Fibroblasts / Y. Nakamachi, M. Koshiba, T. Nakazawa [et al.] // Arthritis & Rheumatism. − 2003.− Vol. 48, N 3. − P. 668 − 674.
336. Spread of clonal T-cell expansions in rheumatoid arthritis patients / A. Lim, A. Toubert, C. Pannetier [et al.] // Hum. Immunol. – 1996. – Vol. 48. – P. 77 − 83.
337. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis / P. Stastny // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 298. – P. 869 − 71.
338. Stevenson D. P. Effects of platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase, substrate, and products in a three-dimensional model of angiogenesis / D. P. Stevenson, S. R. Milligan, W. P. Collins // The American Journal of Pathology. − 1998. − Vol. 152, N 6. − P. 1641 − 1646.
339. Stimulation of matrix metalloproteinase-dependent migration of T cells by eicosanoids / D. Leppert, S. L. Hauser, J. L. Kishiyama [et al.] // FASEB J. – 1995. – Vol. 9. – P. 1473 − 1481.
340. Strand V. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials / V. Strand, J. A. Singh // Am. J. Manag. Care. − 2008. − Vol. 14, N 4. − P. 234 − 54.
341. Strand V. Using estimated yearly progression rates to compare radiographic data across recent randomised controlled trials in rheumatoid arthritis / V. Strand, R. Landewe, D. van der Hejde // Ann. Rheum. Dis. − 2002. − Vol. 61 (Suppl II). − P. ii64 − ii66.
342. Subdiaphragmatic vagotomy blocks induction of IL-1beta mRNA in mice brain in response to peripheral LPS / S. Laye, R. M. Bluthe, S. Kent [et al.] // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 268. – P. 1327 − 1331.
343. Substance P, calcitonin gene-related peptide and C-flanking peptide of neuropeptide Y-immunoreactive fibres arepresent in normal synovium but depleted in patients with rheumatoid arthritis / Р. I. Mapp, B. L. Kidd, S. J. Gibson [et al.] // Neuroscience. – 2000. – Vol. 37. – P. 143 − 153.
344. Suppression Of Collagen Induced Arthritis By Single Administration Of Poly(Lactic-Co-Glycolic Acid) Nanoparticles Entrapping Type Ii Collagen: A Novel Therapeutic Strategy For Oral Tolerance InductioN. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / W. Kim, S. Min, J. Kim [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl. 1). – P. 9
345. Survival, prognosis and causes of death in rheumatoid arthritis / D. M. Mitchell, P. W. Spitz, D. Y. Young [et al.] // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 29. – P. 706 − 14.
346. Sustained and distinctive patterns of gene activation in synovial fibroblasts and whole synovial tissue obtained from inflammatory synovitis / C. Ritchlin, E. Dwyer, R. Bucala [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1999. – Vol. 40. – P. 292 − 298.
347. Suzuki N. A study of opioid peptides in synovial fluid and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis / N. Suzuki, S. Yoshino, H. Nakamura // Arerugi. – 2002. – Vol. 41. – P. 615 − 620.
348. Synovial cytokine mRNA predicts joint damage in RA: a 2 year prospective study. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / M. N. Lassere, K. Farmer, I. Portek [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2002.− Vol. 61 (Suppl. 1). − P. 57.
349. Synovial fluid concentration of five different cytokinss in rheumatic diseases / C. I. Westacott, J. T. Whicher, I. C. Barnes [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 49. – P. 676 − 681.
350. Systemic capsaicin pretreatment fails to block the decrease in food-motivated behaviour induced by lipopolysaccharide and interleukin-1 beta / J. L. Bret-Dibat, C. Creminon, J. Y. Couraud [et al.] // Brain. Res. Bull. – 1997. – Vol. 42. – P. 443 − 449.
351. Systemic tumor necrosis factor α mediates an increase in peripheral CD11bhigh osteoclast precursors in tumor necrosis factor α– transgenic mice / P. Li, E. M. Schwarz, R. J. O’Keefe [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 265 − 76.
352. Taiwo Y. O. Indomethacin blocks central nociceptive effects of PGF2 alpha / Y. O. Taiwo, J. D. Levine // Brain Res. – 1996. – Vol. 373. – P. 81 − 84.
353. Tarakhovsky A. B cell signalling and tolerance. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002 / A. Tarakhovsky // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61 (Suppl. 1). – P. 14.
354. Taylor D. J. ProMMP-3 in inflammatory arthritides: a potential indicator of synovial inflammatory monokine activity / D. J. Taylor, N. T. Cheung, P. T. Dawes // Ann. Rheum. Dis. – 1999. – Vol. 53. – P. 768 − 772.
355. Tetlow L. C. Comparative studies of collagenase and stromelysin-1 expression by rheumatoid synoviocytes in vitro / L. C. Tetlow, M. Lees, D. E. Wooley // Virchows Arch. – 1995. – Vol. 425. – P. 569 − 576.
356. Tetlow L. C. Distribution, activation and tryptase/ chymase phenotype of mast cells in the rheumatoid lesion / L. C. Tetlow, D. E. Woolley // Ann. Rheum. Dis. – 1995. – Vol. 54. – P. 549 − 555.
357. The ability of synoviocytes to support terminal differentiation of activated В cells may explain plasma cell accumulation in rheumatoid synovium / J. Dechanet, P. Merville, I. Durand [et al.] // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 456 − 463.
358. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett, S. M. Edworth, D. A. Bloch [et al.] // Arthritis Rheum.−1998.− Vol. 31.−P. 315 − 324.
359. The angiogenic effect of plateled-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase is upregulated in breast cancer epithelium and endothelium / S. B. Fox, M. Westwood, A. Moghaddam [et al.] // British Journal of Cancer. – 1996. – Vol. 73, №3. – P. 275 − 280.
360. The contribution of HLA to rheumatoid arthritis / C. M. Deighton, D. J. Walker, I. D. Griffiths [et al.] // Clin. Genet. – 1998. – Vol. 36. – P. 178 – 82.
361. The development of disability in rheumatoid arthritis / Y. S. Sherrer, D. A. Bloch, D. M. Mitchell [et al.] // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 29. – P. 494 − 500.
362. The distribution and abnormal morphology of plasma cells in rheumatoid synovium / K. A. Brown, M. E. Perry, Y. Mustafa [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1995. – Vol. 41. – P. 509 − 517.
363. The Effect of Folic Acid and Folinic Acid Supplements on Purine Metabolism in Methotrexate-Treated Rheumatoid Arthritis / S. L. Morgan, R. A. Oster, J. Y. Lee [et al.] // Arthritis & Rheumatism. − 2004. − Vol. 50, N 10. − P. 3104 − 3111.
364. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: A five-year followup study / J. R. Kalden, M. Schattenkirchner, H. Sörensen [et al.] // Arthritis & Rheumatism. − 2003. − Vol. 48, N6. − P. 1513 − 1520.
365. The expression of thymidine phosphorylase and thrombomodulin in human colorectal carcinomas / Y. Takebayashi, K. Yamada, L. Maruyama [et al.] // Cancer Letters. – 1995. – Vol. 92, №1. – P. 1 − 7.
366. The influence of oxygen tension and pH on the expression of plateled-derived endothelial cell growth factor/ thymidine phosphorylase in human breast tumor cells grown in vitro and in vivo / L. Griffiths, G. U. Dachs, R. Bicknell [et al.] // Cancer Res. – 1997. – Vol. 57, №4. – P. 570 − 572.
367. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by increased norepinephrine release from synovial macrophages / L. E. Miller, H. P. Justen, J. Scholmerich [et al.] // FASEB J. – 2000. – Vol. 14, N 13. – P. 2097 − 2107.
368. The neurotoxic effect of gold sodium thiomalate on the peripheral nerves of the rat: insights into the antiinflammatory actions of gold therapy / J. D. Levine, J. Goldstine, M. Mayes [et al.] // Arthritis Rheum. – 1996. – Vol. 29. – P. 897 − 901.
369. The presence of secretoneurin in human synovium and synovial fluid / I. L. Eder, M. Hukkanen, В. Leitner [et al.] // Neurosci. Lett. – 1997. – Vol. 224. – P. 139 − 141.
370. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs / J. F. Fries, C. A. Williams, D. Ramey [et al.] // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 36. – P. 297 − 306.
371. The role of CD8+ CD40L+ T cells in the formation of germinal centers in rheumatoid synovitis / U. G. Wagner, P. J. Kurtin, A. Wahner [et al.] // J. Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 6390 − 7.
372. The role of protein kinase in human synovial fibroblast growth / K. Migita, K. Eguchi, Т. Tsukada [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Comm. – 1995. – Vol. 210. – P. 1066 − 1075.
373. The therapeutic effects of an engineered human anti-tumor necrosis factor alpha antibody (CDP571) in rheumatoid arthritis / E. C. C. Rankin, E. H. S. Choy, D. Kassimos [et al.] // Brit. J. Rheumatol. – 1995. – Vol. 34. – P. 334 − 342.
374. The type 1 interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor (TNF) to induce arthritis in TNF transgenic mice / L. Probert, D. Plows, G. Kontogeorgos [et al.] // Europ. J. Immunol. – 1995. – Vol. 25. – P. 1794 − 1797.
375. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease / E. J. Cepeda, F. M. Williams, M. L. Ishimori [et al.] // Ann. Rheum. Dis. − 2008. Vol. 67, N 5. − P. 710 − 2.
376. Therapeutic effect of combination of etanercept compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial / L. Klareskog, van der HD, J. P. de Jager [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 675 − 81.
377. TNF inhibitors are produced spontaneously by rheumatoid and osteoarthritic synovial joint cell cultures: evidence of feedback control of TNF action / F. M. Brennan, D. L. Gibbons, A. P. Cope [et al.] // Scand. J. Immunol. – 1995. – Vol. 42. – P. 158 − 165.
378. Toussirot E. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis: 50 cases / E. Toussirot, G. Serratrice, P. Valentin // J. Rheumatol. – 2003. – Vol. 20. – P. 1508 − 1514.
379. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis / A. R. Pettit, H. Ji, D. von Stechow [et al.] // Am. J. Pathol. – 2001. – Vol. 159. – P. 1689 − 99.
380. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)– Fc fusion protein / L. W. Moreland, S. W. Baumgartner, M. H. Schiff [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337. – P. 141 – 7.
381. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxichloroquine, or a combination of all three medications / J. R. O’Dell, C. E. Haire, N. Erikson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 1287 − 91.
382. Type VI collagen-specific messenger RNA is expressed constitutively by cultured human synovial fibroblasts and is suppressed by interleukin-1 / J. M. Bathon, J. J. Hwang, L. H. Shin [et al.] // Arthritis and Rheum. – 1997. – Vol. 37. – P. 1350 − 1356.
383. 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 / S. Imai, Y. Tokunaga, Y. T. Konttinen [et al.] // J. Rheumatol. − 1997. − Vol. 24. − P. 2177 − 2187.
384. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor a (TNFα) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases / D. E. Furst, F. C. Breedveld, J. R. Kalden [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. iv2 – iv14.
385. Updating the British Society for Rheumatology guidelines for anti-tumour necrosis factor therapy in adult rheumatoid arthritis (again) // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 45. – P. 649 − 652.
386. Upregulation of bcl-2 mRNA in synovium of patients with rheumatoid arthritis / U. Muller-Ladner, J. Kriegsmann, R. E. Gay [et al.] // Arthritis Rheum. – 2004. – Suppl. 37. – P. 163.
387. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis / D. Lacaille, D. P. Guh, M. Abrahamowicz [et al.] // Arthritis Rheum. − 2008. − Vol. 59, N 8. − P. 1074 − 81.
388. Validity and Reliability of the Twenty-Eight-Joint Count for the Assessment of Rheumatoid Arthritis Activity / J. S. Smolen, F. C. Breedveld, G. Eberl [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 1995. – Vol. 38. – P. 38 − 43.
389. Van der Heijde D. How to Read Radiographs According to the Sharp/van der Heijde Method / D. Van der Heijde // J. Rheumatol. − 1999. − Vol. 26. − P. 743 − 745.
390. Van der Heijde D. Imaging: do erosions heal? / D. Van der Heijde, R. Landewé // Ann. Rheum. Dis. − 2003. − Vol. 62. − P. 10 − 12.
391. Van Gestel A. M. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts / A. M. Van Gestel, C. J. Haagsma, P. L. C. M. van Riel // Arthritis & Rheum. − 1998. − Vol. 41. − P. 1845 − 1850.
392. [Van Kuilenburg](http://lib.bioinfo.pl/auth%3Avan%20Kuilenburg%2CABP) A. B. P. [Determination of thymidine phosphorylase activity in human blood cells and fibroblasts by a nonradiochemical assay using reversed-phase high-performance liquid chromatography](http://lib.bioinfo.pl/pmid%3A17065103) / A. B. P. [Van Kuilenburg](http://lib.bioinfo.pl/auth%3Avan%20Kuilenburg%2CABP), L. [Zoetekouw](http://lib.bioinfo.pl/auth%3AZoetekouw%2CL) // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. − 2006. − Vol. 25, N 9. − P. 1261 − 4.
393. Van Riel P. L. C. M. Provisional guidelines for measuring disease activity in RA clinical trials / P. L. C. M. Van Riel // Br. J. Rheumatol. − 1998. − Vol. 31. − P. 792 − 3.
394. Variation in the 3H-thymidine labeling of Sy-phase cells in solid mouse tumors / D. C. Alison, P. F. Pidolfo, S. Anderson [et al.] // Cancer Res. – 1995. – Vol. 45, №2. – P. 6010 − 6016.
395. Walter U. M. The role of E- and P-selectin in neutrophil and monocyte migration in adjuvant-induced arthritis in the rat / U. M. Waltnr, A. C. Issekutz // Eur. J. Immunol. – 1997. – Vol. 27, N 6. – P. 1498 − 1505.
396. Weber G. Biochemical strategy of cancer cells and design of chemotherapy / G. Weber // Cancer Res. – 1998. – Vol. 43, № 8. – P. 3466 − 3492.
397. Weinshilboum R. M. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenetic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity / R. M. Weinshilboum, S. L. Sladek // Am. J. Hum. Genet. − 1999. − Vol. 32. − P. 651 − 62.
398. Weissmann G. Rheumatoid arthritis. The role of neutrophil activation / G. Weissmann, H. Korchak // Inflammation. – 1998. – Suppl. – Vol. 8. – P. 3 − 14.
399. Wilske K. R. Remodeling the pyramid – a concept whose time has come / K. R. Wilske, L. A. Healey // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 16. – P. 565 − 7.
400. Wolfe F. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. A 19-year study of radiographic progression / F. Wolfe, J. T. Sharp // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 41. – P. 1571 − 82.
401. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis / T. Sokka, H. Kautiainen, T. Mottonen [et al.] // J. Rheumatol. – 1999. – Vol. 26. – P. 1681 − 5.
402. Yaksh T. L. Substance P release from knee joint efferent terminals: modulation by opioids / T. L. Yaksh // Brain Res. – 1998. – Vol. 458. – P. 319 − 324.
403. Yokota S. Enhancement of antigen and mitogen-induced human T lymphocyte proliferation by tumor necrosis factor-α / S. Yokota, T. Geppert, P. Lipsky // J. Immunol. – 1998. – Vol. 140. – P. 531 − 6.
404. Yuksel H. Serum and synovial fluid adenosine deaminase activity in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and reactive arthritis / H. Yuksel, T. F. Akoglu // Ann. Rheum. Dis. − 1998. − Vol. 47. − P. 492 − 5.
405. Zhang Z. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes / Z. Zhang, S. L. Bridges Jr. // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2001. – Vol. 27. – P. 335 − 353.

***Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке:*** [***http://www.mydisser.com/search.html***](http://www.mydisser.com/search.html)