

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРИТА

К.В. Раймуев¹, А.М. Ищенко², М.Е. Малышев³

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург;

² ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»
Федеральное медико-биологическое агентство РФ, Санкт-Петербург;

³ ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург

Для цитирования: Раймуев К.В., Ищенко А.М., Малышев М.Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 19–27. doi: 10.17816/mechnikov201810319-27

Поступила в редакцию: 06.07.2018

Принята к печати: 17.09.2018

♦ В обзоре литературы обобщены современные представления о роли цитокинов в патогенезе остеоартрита. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в тканях сустава вызывает воспаление и повреждение хряща, что приводит к прогрессирующей дегенерации суставов.

♦ **Ключевые слова:** остеоартрит; цитокины, патогенез.

PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS

K.V. Raymuev¹, A.M. Ishenko², M.E. Malyshev³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Raymuev KV, Ishenko AM, Malyshev ME. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(3):19-27. doi: 10.17816/mechnikov201810319-27

Received: 06.07.2018

Accepted: 17.09.2018

♦ The review summarizes the current understanding of the role of cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. The imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the joint tissues leads to the development of inflammation and cartilage damage, which leads to progressive degeneration of the joints.

♦ **Keywords:** osteoarthritis, cytokines; pathogenesis.

Остеоартрит (ОА) — хроническое гетерогенное прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся деградацией экстрацеллюлярного матрикса хряща, которое сопровождается ремоделированием тканей сустава и проявляется болевым синдромом, развитием краевых остеофитов с нарушением функциональной активности и снижением качества жизни больных [1]. В России ОА поражено до 12 % насе-

ления, причем в последние годы вызванная им нетрудоспособность возросла в 3–5 раз [2]. По данным ВОЗ, в развитых странах количество пациентов с ОА, особенно в старших возрастных группах, постоянно растет. Среди причин инвалидности больных старше 50 лет данное заболевание входит в лидирующую группу [2].

Согласно последним данным участие иммунной системы в развитии и прогрессирова-

нии ОА является одним из ключевых элементов патогенеза болезни [3]. Анализ постоянно растущего числа исследований указывает на особую роль сети цитокинов в патогенезе ОА. Во время прогрессирования ОА синтез и действие различных цитокинов могут изменяться в зависимости от продолжительности и тяжести заболевания [4]. Этот обзор представляет собой анализ современных знаний об иммунорегуляторной роли целого ряда цитокинов в патогенезе ОА.

Провоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита

Ключевую роль в процессе деградациии хряща играют провоспалительные цитокины, которые синтезируются и воздействуют на большинство клеток-мишеней, находящихся в суставе, уже на самой ранней стадии воспаления. Среди многих представителей этой группы наибольшее значение в патогенезе ОА играют TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-15, IL-17 и IL-18.

Интерлейкин-1 бета (IL-1 β) считается одним из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе ОА. Он индуцирует воспалительные реакции и катаболический эффект в суставном хряще, субхондральной кости, синовиальной оболочке, связках и других суставных тканях. Это один из 11 представителей семейства IL-1 (IL-1F) [5]. Его синтез мононуклеарами, присутствующими в суставе или проникшими туда в течение воспалительной реакции, оказывает значительное влияние на метаболизм хондроцитов, остеобластов, остеокластов и клеток синовиальной оболочки [6]. Во многих исследованиях показано, что пациенты с ОА имеют повышенный уровень IL-1 β в сыворотке крови, синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, хряще и в субхондральной кости [7]. Биологическая активация клеток с помощью IL-1 β опосредована взаимодействием с мембранным рецептором 1-го типа (IL-1R1), который также может связываться другим агонистом IL-1 α и, кроме того, рецепторным антагонистом IL-1ra. При этом передача активирующего сигнала внутрь клетки происходит только при сборке комплекса — IL-1 β или IL-1 α , IL-1R1 и акцессорный белок рецептора IL-1AcP. Затем происходит взаимодействие с адаптерным белком MyD88 с последующей активацией связанных с IL-1R1 киназ IRAK4 и IRAK1. Это приводит к инициации MAP-киназных каскадов [10] и к активации транскрипционного фактора NF- κ B, которая сопровождается экс-

прессией сотен генов, ответственных за продукцию других цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, других медиаторов воспаления и ферментов [11].

При ОА у пациентов усиливается экспрессия рецептора IL-1R1 на поверхности хондроцитов и фибробластоподобных синовиоцитов, а также значительно повышается локальная концентрация IL-1 β [9]. Повышение локального уровня IL-1 β смещает в тканях регулирующий баланс в пользу агониста, стимулируя развитие воспаления по механизму, схожему с другими воспалительными заболеваниями суставов.

Эффект IL-1 β проявляется в его значительном влиянии на метаболизм клеток и внеклеточного матрикса (ECM) [12]. В ходе болезни первостепенное значение имеет постепенная потеря суставного хряща. Многие исследования подтверждают, что IL-1 β блокирует синтез хондроцитами ECM-компонентов, препятствуя синтезу ключевых структурных белков, таких как коллаген типа II и протеогликаны [13]. IL-1 β также стимулирует синтез металлопротеиназ (MMP), преимущественно MMP-1, MMP-3 и MMP-13, способствующих повреждению суставного хряща [14]. Кроме индукции ферментов семейства MMP, IL-1 β влияет на продукцию хондроцитами металлопротеиназ ADAMTS, которые ответственны за протеолиз молекул агрекана [15]. IL-1 β вместе с TNF- α также стимулирует апоптоз хондроцитов [16]. Кроме того, в период обострения болезни IL-1 β стимулирует образование активных форм кислорода (ROS), которые непосредственно повреждают суставной хрящ, что происходит на фоне подавления экспрессии и продукции окислительных ферментов [17]. Помимо этих прямых эффектов IL-1 β индуцирует продукцию других цитокинов, включая IL-6, IL-8 и фактор, вызывающий лейкемию (LIF), которые обуславливают аддитивные или синергические эффекты в катаболическом каскаде. Также IL-1 β активирует ноцицепторы посредством усиления активности внутриклеточной киназы и индуцирует косвенную сенсibilлизацию путем увеличения продукции кининов и простаноидов. Эта взаимосвязь указывает на возможность корреляции уровней цитокинов с интенсивностью болевого синдрома и рентгенографическими признаками прогрессирования заболевания у пациентов с ОА.

Фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) вместе с IL-1 β считается ключевым воспалительным цитокином, участвующим в патофизиологических процессах, происходящих в тка-

нях суставов при ОА. Это один из 19 лигандов в суперсемействе факторов некроза опухоли (TNF) [18]. TNF- α секретируется теми же клетками в суставе, которые синтезируют IL-1 β , и его повышенная концентрация наблюдается при обострении ОА в сыворотке крови, синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, хряще и субхондральной кости [7]. Цитокин обладает способностью связываться с двумя изотипами мембранных рецепторов, расположенных на поверхности почти каждой клетки, TNF-R1 и TNF-R2 [19]. Рецептор TNF-R1 связывает растворимую и мембранную форму TNF- α , тогда как TNF-R2 — в основном мембранную форму [19]. TNF-R1 способен активировать два различных сигнальных комплекса: первый участвует в активации путей, конечные продукты которых стимулируют воспалительный ответ, секрецию цитокинов и продуцирование белков, предотвращающих апоптоз, тогда как второй включает сигнальную трансдукцию, приводящую к гибели клеток [20]. Связь TNF- α с TNF-R1 приводит к активации одного из наиболее важных путей транскрипции — NF- κ B [21]. Другой важный сигнальный путь активируется киназой JNK, а также ERK и p38MAPK [20]. Образование комплекса II сопровождается эндоцитозом активированного рецептора, изменением его конформации и активации FADD и прокаспазы 8, что приводит к гибели клеток [22]. В свою очередь, связывание mTNF- α с рецептором TNF-R2 приводит к включению TRAF2, имеющего решающее значение в трансдукции сигнала, а также TRAF3, c-IAP1 и c-IAP2, приводящему к активации JNK-киназы и транскрипционного фактора NF- κ B [23]. Было доказано, что полиморфизм в гене *TNF-R2* (M196R) может предопределять развитие ОА путем увеличения количества рецепторных белков на поверхности хондроцитов, что обуславливает нарушение их функций из-за чрезмерной активации mTNF- α [24]. В ряде исследований обнаружен дополнительный лиганд, способный связываться как с TNF-R1, так и с TNF-R2, — програнулин (PGRN) [25]. PGRN — это фактор роста, обладающий противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [26]. Было показано, что уровень PGRN значительно повышен у пациентов с ОА. Возможность конкурентного связывания PGRN с TNF- α -рецепторами, а также повышение его концентрации в течение болезни делает его естественным антагонистом TNF, блокирующим сигнальные пути TNF- α /TNF-R1 и TNF α /TNF-R2. Эффект TNF- α в большинстве случаев

совпадает с действием IL-1 β . Он является результатом активации одной и той же группы внутриклеточных реакций, которые увеличивают воспаление и катаболизм в суставных тканях [11]. TNF- α блокирует синтез хондроцитами протеогликановых компонентов и коллагена типа II [27]. Активированные хондроциты продуцируют MMP-1, MMP-3, MMP-13 и ADAMTS-4 [15]. TNF- α также индуцирует апоптоз хондроцитов и вызывает расстройство миграции хондрогенных клеток-предшественников, в результате чего снижается регенерационный потенциал хряща [28]. TNF- α стимулирует синтез других цитокинов, например IL-6, IL-8, RANTES и VEGF. [29]. Биологическое действие TNF как воспалительного цитокина зависит от его концентрации в тканях. При высоких концентрациях TNF выступает в роли медиатора повреждения хрящевой и костной ткани и развития системной воспалительной реакции. TNF- α , помимо мощных катаболических эффектов в патофизиологии ОА, активирует сенсорные нейроны непосредственно через рецепторы TNFR1 и TNFR2 и инициирует каскад воспалительных реакций, стимулируя продукцию IL-1, IL-6 и IL-8. При повышении продукции TNF- α развивается ноцицептивная и невропатическая боль. Анти-TNF- α -лечение антителом TNF позволяет уменьшить симптомы боли и воспаления при ОА на длительное время.

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой полипотентный цитокин, активирующий иммунную систему и усиливающий воспалительный ответ. Синтез IL-6 в тканях пораженного сустава обычно происходит в ответ на IL-1 β и TNF- α и в основном осуществляется хондроцитами, остеобластами, макрофагами и адипоцитами [30]. Повышение концентрации IL-6 наблюдается как в синовиальной жидкости, так и в сыворотке крови и положительно коррелирует с интенсивностью повреждений при рентгенологических исследованиях [31].

Существует два подтипа рецептора IL-6R, а именно мембранная форма mIL-6R и растворимая sIL-6R [31]. Активность IL-6 реализуется посредством его высокоаффинного связывания с мембранным рецептором, который экспрессируется на поверхности В-лимфоцитов и других клеток, последующего формирования комплекса субъединицы gp80 IL-6R с гомодимером трансмембранной молекулы gp130 и передачи сигнала внутрь клетки. В результате происходит активация STAT3, фосфорилирование MAPK и активация пути PI3 K/AKT [33]. Необходимо

отметить, что полиморфизм гена (-174G/C), кодирующий IL-6, может предопределять скорость развития патологических изменений при ОА [34]. Воздействие IL-6 на суставной хрящ приводит к уменьшению продукции коллагена типа II и увеличению синтеза ферментов из группы ММР [35]. Остеобласты, стимулированные IL-6, в свою очередь, становятся дополнительными источниками IL-1 β , TNF- α и могут также продуцировать ММР, оказывая деструктивное влияние на расположенный вблизи субхондральной кости хрящ [37], что замыкает круг взаимосвязей между этими тремя провоспалительными цитокинами. В ряде работ отмечается активация афферентных нейронов при повышении уровня IL-6, что указывает на важную роль IL-6 в распространении боли при ОА [50].

Таким образом, IL-6 считается ключевым цитокином, вызывающим изменения в субхондральной кости [36]. Его влияние в значительной степени основано на повышении активности остеокластов и, следовательно, резорбции субхондральной кости. Это обстоятельство делает IL-6 наряду с IL-1 β и TNF- α важной терапевтической мишенью при ревматоидном артрите и остеоартрите.

Интерлейкин-15 (IL-15) регулирует дифференцировку и пролиферацию Т-клеток и NK-клеток [39]. Его повышенная концентрация была обнаружена в синовиальной жидкости больных ОА на ранних стадиях заболевания [40]. Было также показано, что повышенный уровень IL-15 в сыворотке коррелирует как с уровнем болевого синдрома, так и со степенью повреждений при рентгенографии [41]. Также было отмечено, что повышение его выработки может стимулировать секрецию определенных типов металлопротеиназ [40].

Семейство интерлейкинов-17 (IL-17) представляет собой группу провоспалительных цитокинов (IL-17A-F), которые могут взаимодействовать через пять типов рецепторов (IL-17RA-E) [42]. Источником IL-17 служат стимулированные CD4⁺-Т-клетки и тучные клетки, которые проникают в синовиальную мембрану через кровеносные сосуды [43]. Уровень IL-17 в сыворотке и синовиальной жидкости пациентов повышен и коррелирует с рентгенографическими признаками повреждений при ОА [44]. Было показано, что IL-17 ингибирует синтез протеогликанов хондроцитами и способствует продуцированию ферментов группы ММР [45]. Кроме того, IL-17 усиливает секрецию других цитокинов и соединений, влияющих на де-

струкцию хряща, таких как IL-1 β , TNF- α , IL-6, NO и PGE2 [46]. В ряде работ было продемонстрировано, что полиморфизм гена *IL-17A* G-197A может быть ответственным за быстроту развития и выраженность проявлений ОА [47].

Интерлейкин-18 (IL-18) является еще одним представителем семейства IL-1. Синтез IL-18 в суставе осуществляется хондроцитами, остеобластами и макрофагами [48]. Его повышенная концентрация наблюдается в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, хряще и сыворотке крови и показывает положительную корреляцию со степенью суставных повреждений при рентгенографических исследованиях [49]. Полиморфизм генов, кодирующих IL-18R и интерлейкин-18, может предопределять скорость развития дегенеративных изменений при ОА [50]. IL-18 действует на хондроциты, индуцируя усиление экспрессии IL-18R на их поверхности и избыточный синтез металлопротеиназ ММР-1, ММР-3 и ММР-13 [51]. В дополнение к увеличению концентрации ферментов, разрушающих хрящи, происходит ингибирование продуцирования протеогликанов, агрекана и коллагена типа II; кроме того, хондроциты обнаруживают морфологические изменения, характерные для клеток, входящих в апоптоз [52].

Из описанного выше следует, что в патогенезе ОА участвует множество провоспалительных цитокинов, каждый из которых вносит свой вклад в эскалацию воспаления и за счет взаимной стимуляции усиливает его. В связи с этим в ближайшем будущем важным фактором при выборе оптимального курса терапии будет являться предварительный мониторинг цитокинового статуса у пациентов с ОА с целью определения актуальной терапевтической мишени.

Противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита

Основным представителем группы противовоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ОА, является рецепторный антагонист **интерлейкина 1 (IL-1) — IL-1ra, IL-10 и TGF β** .

Рецепторный антагонист интерлейкина 1 — IL-1ra

Процесс активации IL-1 β в норме регулируется посредством различных механизмов, которые реализуются с участием других белков суперсемейства IL-1. Одним из важнейших белков этого семейства является IL-1ra, синтезирую-

щийся практически теми же клетками, которые отвечают за синтез агонистов IL-1, но в отличие от них постоянно циркулирующий в крови на довольно высоком уровне. IL-1ra имеет более высокую константу ассоциации с IL-1R1, чем IL-1, и эффективно конкурирует с ними за связывание с этим рецептором. Взаимодействие IL-1ra с рецептором препятствует образованию рецепторного комплекса с IL-1AcP и не сопровождается передачей активирующего сигнала. На тех же клетках присутствует рецептор IL-1R2, который является рецептором-ловушкой, так как не проявляет способности активировать внутриклеточный сигнал и, следовательно, также относится к факторам, регулирующим активность IL-1 [8].

Интерлейкин-10 (IL-10) считается основным противовоспалительным цитокином. После связывания его с рецептором IL-10R запускается каскад внутриклеточной передачи сигнала. Это приводит к активации тирозинкиназ JAK1 и TYK2, что, в свою очередь, активирует STAT3-путь, который стимулирует синтез продуктов генов, зависящих от IL-10 [59]. IL-10 представляет собой еще один цитокин, который проявляет хондропротекторный эффект в патогенезе ОА. Было доказано, что IL-10 участвует в стимулировании синтеза коллагена II типа и агрекана и ответственен за ингибирование продукции металлопротеиназ семейства MMP [60]. Также IL-10 (аналогично IL-4) ингибирует апоптоз хондроцитов [61]. Эти свойства IL-10, вероятно, являются результатом стимуляции синтеза антагониста IL-1 β (IL-1Ra) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1), а также факторов роста [62]. Было показано, что IL-10 активирует киназный путь SMAD1/SMAD5/SMAD8 и ERK1/2MAP и индуцирует экспрессию костных морфогенетических белков 2 и 6 (BMP-2, BMP-6), что приводит к стимуляции хондрогенеза [63].

Трансформирующий ростовой фактор бета (TGF β) представляет собой индуктор анаболического ответа хондроцитов и в наибольшей концентрации секретируется в костном матриксе [65]. Это плейотропный цитокин с иммуносупрессивной активностью, стимулятор пролиферации фибробластов, инициатор синтеза матриксных белков. Он также усиливает пролиферацию и дифференцировку остеобластов и усиливает апоптоз остеокластов [65]. При ОА повышенная концентрация TGF β обнаруживается в синовиальной жидкости и хряще, что способствует продукции протеогликана и агрекана [4].

Иммунорегуляторные цитокины в патогенезе остеоартрита

Интерлейкин-2 (IL-2) является важным иммунорегуляторным цитокином, стимулирующим пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты или цитотоксические Т-клетки. IL-2 может стимулировать крупные гранулярные лимфоциты, макрофаги и В-клетки. IL-2 секретируется Т-лимфоцитами CD4⁺, а также Т-клетками некоторых других субпопуляций лимфоцитов. IL-2 представляет собой мономерный гликопротеин с молекулярным весом 14,6 кД, включающий 133 аминокислотных остатка. По данным изоэлектрофокусирования данный белок представлен несколькими биологически активными формами, отличающимися друг от друга зарядом в связи с разной степенью гликозилирования молекул в посттрансляционный период. Было показано, что уровень IL-2 значительно повышен у пациентов с ОА в синовиальной жидкости и коррелирует с воспалительной активностью. При этом в сыворотке больных ОА на высоте обострения отмечается парадоксальное снижение уровня этого цитокина [7]. На синтез IL-2 при остеоартрите влияют определенные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α). Продуцируемые другими классами клеток, они стимулируют продукцию IL-2 у преактивированных антигеном Т-клеток. Мишенями ответного регуляторного действия IL-2 являются различные субпопуляции Т-клеток, В-клетки, натуральные киллерные клетки, макрофаги, ответственные за воспаление и разрушение в суставных тканях. Все эти клетки имеют соответствующий рецептор для восприятия сигнала от IL-2, который усиливает В-клеточный рост и синтез иммуноглобулинов, интерферона, модулирует экспрессию рецептора IL-2. Дефекты IL-2 и его рецептора были найдены при выраженном костном ремоделировании у пациентов с ОА [11].

Основная функция **интерлейкина-4** (IL-4) заключается в регуляции пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов. IL-4 представляет собой лиганд, биологическая активность которого опосредуется через рецепторную систему, предназначенную как для IL-4, так и для IL-13 [53]. После образования комплекса рецепторного типа внутриклеточная сигнальная трансдукция происходит путем постепенного фосфорилирования каскада IL-4Ra/JAK1/STAT3/STAT6, что приводит к экспрессии нескольких провоспалительных генов [54].

Полиморфизм генов, кодирующих как IL-4, так и IL-4Ra, может предопределять развитие ОА в суставах кистей рук, коленном и тазобедренном суставах [55]. Продукция IL-4 осуществляется Т-клетками (Th2), проникающими в сустав по кровеносным сосудам. Повышенная концентрация IL-4 наблюдается также в синовиальной жидкости и синовиальных клетках [56]. IL-4 ассоциируется с сильным хондрозащитным эффектом. Было обнаружено, что IL-4 оказывает ингибирующее действие на деградацию протеогликанов в суставном хряще путем ингибирования секреции металлопротеиназ MMP [57]. Кроме того, только IL-4 или в комбинации с IL-10 ингибирует апоптоз хондроцитов [57]. В дополнение к прямому снижению секреции воспалительных цитокинов происходит также снижение секреции других воспалительных медиаторов, таких как PGE2, COX-2, PLA2 и iNOS [57, 58].

Иммунорегуляторный эффект **интерлейкина-13** (IL-13) в патогенезе ОА представляется наиболее важным в отношении фибробластов. Было показано, что IL-13 оказывает ингибирующее действие на синтез провоспалительных IL-1 β , TNF- α и MMP-3 с одновременным увеличением уровня IL-1Ra. В ряде работ продемонстрировано, что IL-13 обладает способностью ингибировать провоспалительный эффект TNF- α относительно фибробластов у пациентов с ОА [64].

Заключение

Таким образом, остеоартрит представляет собой комплекс сложных процессов, ведущих к прогрессирующей дегенерации суставов и проявляющихся в виде деградации и деструкции хряща, разрушении структуры субхондральной кости и склерозировании, патологическом разрастании отдельных костных образований (остеофитоз), дистрофии связочного и сухожильного аппарата суставов и мышечной атрофии. В конечном счете вышеперечисленные процессы делают невозможным осуществлять важнейшую функцию опорно-двигательной системы — движение! Большое значение в развитии ОА имеют гормональный дисбаланс, активизация адипокинов при ожирении, нарушения углеводного и пуринового обмена при метаболическом синдроме. Однако на данный момент приоритетным в развитии ОА является воспаление, возникающее из-за очевидной дерегуляции в сети цитокинов и приводящее к нарушению баланса между воспалительными и противовоспалительными цитокинами. При

этом отмечается существенный сдвиг в сторону воспалительных цитокинов. В суставах воспалительные цитокины оказывают в первую очередь разрушительное воздействие на суставной хрящ и субхондральную кость. Это многоуровневое воздействие, которое связано не только с индукцией апоптоза хондроцитов, но и с уменьшением синтеза ключевых компонентов хрящевой ткани, таких как протеогликаны, агрекан и коллаген типа II. Кроме того, воспалительные цитокины способствуют усиленному синтезу и высвобождению многих протеолитических ферментов, в том числе металлопротеиназ семейства MMP и ADAMTS, которые разрушают суставной хрящ. Стоит отметить, что многие провоспалительные цитокины стимулируют в клетке синтез других цитокинов, тем самым каскадно усиливая воспаление. Действие противовоспалительных цитокинов оказывается недостаточным для ингибирования синтеза воспалительных цитокинов и их эффектов и зачастую только усиливает патологическое ремоделирование в суставных тканях.

Список литературы

1. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – № 2. – С. 116–125. [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Faktory riska i nekotorye aspekty patogeneza osteoartrita. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;(2):116-125. (In Russ.)]
2. Лила А.М. Остеоартрит // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. – М.: Е-нот, 2017. – 528 с. [Lila AM. Osteoarthritis. In: *Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by V.I. Mazurova, O.M. Lesnyak. Moscow: E-noto; 2017. 528 p. (In Russ.)]
3. Haseeb A, Haggi T. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol*. 2013;146(3):185-196. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.011.
4. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23(5):471-478. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
5. Dinarello CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin Immunol*. 2013;25(6):389-393. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.001.
6. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1484-1499. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.027.

7. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Research and Therapy*. 2012;14(1):R7. doi: 10.1186/ar3555.
8. Boraschi D, Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Seminars in Immunology*. 2013;25(6):394-407. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.023.
9. Sadouk MB, Pelletier JP, Tardif G, et al. Human synovial fibroblasts coexpress IL-1 receptor type I and type II mRNA: the increased level of the IL-1 receptor in osteoarthritic cells is related to an increased level of the type I receptor. *Laboratory Investigation*. 1995;73(3):347-355.
10. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Seminars in Immunology*. 2007;19(1):24-32.
11. Roman-Blas JA, Jimenez SA. NF- κ B as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006;14(9):839-848. doi: 10.1016/j.joca.2006.04.008.
12. Marcu KB, Otero M, Olivetto E, et al. NF- κ B signaling: multiple angles to target OA. *Current Drug Targets*. 2010;11(5):599-613.
13. Shakibaei M, Shulze-Tanzil G, John T, et al. Curcumin protects human chondrocytes from IL-1 β -induced inhibition of collagen type II and β 1-integrin expression and activation of caspase-3: an immunomorphological study. *Annals of Anatomy*. 2005;187(5-6):487-497.
14. Самойлов В.В., Мироманов А.М., Самойлова С.И. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 2. – С. 119–125. [Samoilov VV, Miromanov AM, Samoilova SI. Znachenie tsitokinov v patogeneze osteoartroza. *Zabaikal'skii meditsinskii vestnik*. 2014;(2):199-125. (In Russ.)]
15. Verma P, Dalal K. ADAMTS-4 and ADAMTS-5: key enzymes in osteoarthritis. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011;112(12):3507-3514. doi: 10.1002/jcb.23298.
16. López-Armada MJ, Carames B, Lires Dean M, et al. Cytokines, tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β , differentially regulate apoptosis in osteoarthritis cultured human chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2006;14(7):660-669. doi: 10.1016/j.joca.2006.01.005.
17. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, et al. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine*. 2007;74(4):324-329. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.02.002.
18. Bodmer JL, Schneider P, Tshopp J. The molecular architecture of the TNF superfamily. *Trends in Biochemical Sciences*. 2002;27(1):19-26.
19. MacEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cellular Signalling*. 2002;14(6):477-492.
20. Haas TL, Emmerich CH, Gerlach B, et al. Recruitment of the linear ubiquitin chain assembly complex stabilizes the TNF-R1 signaling complex and is required for TNF-mediated gene induction. *Molecular Cell*. 2009;36(5):844. doi: 10.1016/j.molcel.2009.10.013.
21. Varfolomeev E, Goncharov T, Fedorova AV, et al. c-IAP1 and c-IAP2 are critical mediators of tumor necrosis factor α (TNF α)-induced NF- κ B activation. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(36):24295-24299. doi: 10.1074/jbc.C800128200.
22. Micheau O, Tshopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. *Cell*. 2003;114(2):181-190.
23. Rodríguez M, Cabal-Hierro L, Carcedo MT, et al. NF- κ B signal triggering and termination by tumor necrosis factor receptor 2. *Journal of Biological Chemistry*. 2011;286(26):22814-22824. doi: 10.1074/jbc.M111.225631.
24. Oregón-Romero E, Vázquez-Del Mercado M, Navarro-Hernández RE, et al. Tumor necrosis factor receptor 2 M196R polymorphism in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relationship with sTNFR2 levels and clinical features. *Rheumatology International*. 2006;27(1):53-59. doi: 10.1007/s00296-006-0159-7.
25. Liu CJ, Bosch X. Progranulin: a growth factor, a novel TNFR ligand and a drug target. *Pharmacology & Therapeutics*. 2012;133(1):124-132. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.10.003.
26. Jian J, Konopka J, Liu C. Insights into the role of progranulin in immunity, infection, and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*. 2013;93(2):199-208. doi: 10.1189/jlb.0812429.
27. Séguin CA, Bernier SM. TNF-alpha suppresses link protein and type II collagen expression in chondrocytes: role of MEK1/2 and NF-kappaB signaling pathways. *Journal of Cellular Physiology*. 2003;197(3):356-369. doi: 10.1002/jcp.10371.
28. Ye Z, Chen Y, Zhang R, et al. c-Jun N-terminal kinase — c-Jun pathway transactivates Bim to promote osteoarthritis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014;92(2):132-139. doi: 10.1139/cjpp-2013-0228.
29. Honorati MC, Cattini L, Facchini A. VEGF production by osteoarthritic chondrocytes cultured in micro-mass and modulated by IL-17 and TNF- α . *Connective Tissue Research*. 2007;48(5):239-245. doi: 10.1080/03008200701541767.
30. Distel E, Cadoudal T, Durant S, et al. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;60(11):3374-3377. doi: 10.1002/art.24881.
31. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(11):1441-1447. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.016.
32. Rose-John S, Neurath MF. IL-6 trans-signaling: the heat is on. *Immunity*. 2004;20(1):2-4.

33. Kamimura D, Isihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 2003;149:1-38. doi: 10.1007/s10254-003-0012-2.
34. Honsawek S, Deepaisarnsakul B, Tanavalee A, et al. Association of the IL-6 -174G/C gene polymorphism with knee osteoarthritis in a Thai population. *Genetics and Molecular Research*. 2011;10(3):1674-1680.
35. Porée B, Kypriotou M, Chadjichristos C, et al. Interleukin-6 (IL-6) and/or soluble IL-6 receptor down-regulation of human type II collagen gene expression in articular chondrocytes requires a decrease of Sp1/Sp3 ratio and of the binding activity of both factors to the COL2A1 promoter. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(8):4850-4865. doi: 10.1074/jbc.M706387200.
36. Steeve KT, Marc P, Sandrine T, et al. RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2004;15(1):49-60.
37. Sakao K, Takahashi KA, Arai Y, et al. Osteoblasts derived from osteophytes produce interleukin-6, interleukin-8, and matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2009;27(4):412-423. doi: 10.1007/s00774-009-0058-6.
38. de Hooge ASK, van de Loo FAJ, Bennink MB. Male IL-6 gene knock out mice developed more advanced osteoarthritis upon aging. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005;13(1):66-73. doi: 10.1016/j.joca.2004.09.011.
39. Baslund B, Tvede N, Danneskiold-Samsøe B, et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(9):2686-2692. doi: 10.1002/art.21249.
40. Scanzello CR, Umoh E, Pessler F, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17(8):1040-1048. doi: 10.1016/j.joca.2009.02.011.
41. Sun JM, Sun LZ, Liu J. Serum interleukin-15 levels are associated with severity of pain in patients with knee osteoarthritis. *Disease Markers*. 2013;35(3):203-206. doi: 10.1155/2013/176278.
42. Chang SH, Dong C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation. *Cell Signaling*. 2011;23(7):1069-1075. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.11.022.
43. Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells. *Annual Review of Immunology*. 2009;27:485-517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
44. Chen B, Deng Y, Tan Y. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. *Journal of International Medical Research*. 2014;42(1):138-144. doi: 10.1177/0300060513501751.
45. Benderdour M, Tardif G, Pelletier JP, et al. Interleukin 17 (IL-17) induces collagenase-3 production in human osteoarthritic chondrocytes via AP-1 dependent activation: differential activation of AP-1 members by IL-17 and IL-1 β . *Journal of Rheumatology*. 2002;29(6):1262-1272.
46. Honorati MC, Bovara M, Cattini L, et al. Contribution of interleukin 17 to human cartilage degradation and synovial inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002;10(10):799-807.
47. Han L, Lee HS, Yoon JH, et al. Association of IL-17A and IL-17F single nucleotide polymorphisms with susceptibility to osteoarthritis in a Korean population. *Gene*. 2014;533(1):119-122. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.113.
48. Möller B, Kukoc-Zivojnov N, Kessler U, et al. Interferon-gamma induces expression of interleukin-18 binding protein in fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology*. 2003;42(3):442-445.
49. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(5):2088-2093. doi: 10.1073/pnas.1012743108.
50. Hulin-Curtis SL, Bidwell JL, Perry MJ. Evaluation of IL18 and IL18R1 polymorphisms: genetic susceptibility to knee osteoarthritis. *International Journal of Immunogenetics*. 2012;39(2):106-109. doi: 10.1111/j.1744-313X.2011.01060.x.
51. Dai SM, Shan ZZ, Nishioka K, et al. Implication of interleukin 18 in production of matrix metalloproteinases in articular chondrocytes in arthritis: direct effect on chondrocytes may not be pivotal. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(5):735-742. doi: 10.1136/ard.2004.026088.
52. John T, Kohl B, Mobasheri A, et al. Interleukin-18 induces apoptosis in human articular chondrocytes. *Histology and Histopathology*. 2007;22(5):469-482. doi: 10.14670/HH-22.469.
53. Mueller TD, Zhang JL, Sebald W, et al. Structure, binding, and antagonists in the IL-4/IL-13 receptor system. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*. 2002;1592(3):237-250.
54. Bhattacharjee A, Shukla M, Yakubenko VP, et al. IL-4 and IL-13 employ discrete signaling pathways for target gene expression in alternatively activated monocytes/macrophages. *Free Radical Biology & Medicine*. 2013;54:1-16. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.553.
55. Yigit S, Inanir A, Tekcan A, et al. Significant association of interleukin-4 gene intron 3 VNTR polymorphism with susceptibility to knee osteoarthritis. *Gene*. 2014;537(1):6-9. doi: 10.1016/j.gene.2013.12.060.
56. Wagner S, Fritz P, Einsele H, et al. Evaluation of synovial cytokine patterns in rheumatoid arthritis and osteoarthritis by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. *Rheumatology International*. 1997;16(5):191-196.
57. van Meergeren ME, Roosendaal G, Jansen NW, et al. IL-4 alone and in combination with IL-10 protects against blood-

- induced cartilage damage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012;20(7):764-772. doi: 10.1016/j.joca.2012.04.002.
58. Yorimitsu M, Nishida K, Shimizu A, et al. Intra-articular injection of interleukin-4 decreases nitric oxide production by chondrocytes and ameliorates subsequent destruction of cartilage in instability-induced osteoarthritis in rat knee joints. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(7):764-771. doi: 10.1016/j.joca.2007.11.006.
59. Donnelly RP, Dickensheets H, Finbloom DS. The interleukin-10 signal transduction pathway and regulation of gene expression in mononuclear phagocyte s. *Journal of Interferon and Cytokine Research*. 1999;19(6):563-573. doi: 10.1089/107999099313695.
60. Wang Y, Lou S. Direct protective effect of interleukin-10 on articular chondrocytes *in vitro*. *Chinese Medical Journal*. 2001;114(7):723-725.
61. John T, Müller RD, Oberholzer A, et al. Interleukin-10 modulates pro-apoptotic effects of TNF- α in human articular chondrocytes *in vitro*. *Cytokine*. 2007;40(3):226-234. doi: 10.1016/j.cyto.2007.10.002.
62. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(5):2304-2310. doi: 10.1172/JCI118286.
63. Umulis D, O'Connor MB, Blair SS. The extracellular regulation of bone morphogenetic protein signaling. *Development*. 2009;136(22):3715-3728. doi: 10.1242/dev.031534.
64. Yeh LA, Augustine AJ, Lee P, et al. Interleukin-4, an inhibitor of cartilage breakdown in bovine articular cartilage explants. *Journal of Rheumatology*. 1995;22(9):1740-1746.
65. Crane JL, Cao XJ. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-beta signaling in bone remodeling. *Clin Invest*. 2014;124:466-472. doi: 10.1172/JCI70050.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Кирилл Владимирович Раймуев / Kirill Raymuev

Тел. / Tel.: +7(921)9649121

E-mail: r-kn@mail.ru

ORCID iD: 0000-0002-0559-2899

SPIN-код: 1907-1669