

Роль клеточных факторов в этиопатогенезе остеоартрита

П.Н. Федуличев

*Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7*

Резюме

Остеоартрит обусловлен сложным взаимодействием генетических, метаболических, иммунологических, воспалительных, биохимических и биомеханических факторов. В последние годы достаточно большое количество исследований посвящено изучению роли в развитии остеоартрита клеточных факторов иммунной системы. Цель настоящей работы – анализ научных публикаций, посвященных изучению клеточных факторов в патогенезе остеоартрита и оценке их значимости в развитии патологии суставов. **Материал и методы.** Поиск публикаций по ключевым словам проводили в базах данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и профильных журналах, относящихся к терапии, ревматологии, травматологии и иммунологии, за период с 2000 по 2022 г. **Результаты и их обсуждение.** Обобщая современные представления о роли клеточных факторов иммунной системы в патогенезе остеоартрита, необходимо отметить наличие синовиального воспаления, ключевую роль в развитии которого отводят макрофагам. При этом пациенты с остеоартритом характеризуются преобладанием классически активированных макрофагов с выраженным провоспалительным эффектом. Кроме того, в патогенезе поражения суставов принимают участие Т-лимфоциты. Среди них особая роль отводится Т-хелперным клеткам, цитотоксическим Т-лимфоцитам и Т-клеткам памяти. Нарушение баланса цитокинов и хемокинов, вырабатываемых субпопуляциями Т-лимфоцитов, является причиной запуска ряда механизмов возникновения и прогрессирования остеоартрита. Существенную роль в развитии и прогрессировании остеоартрита играют нейтрофилы, которые способствуют развитию воспаления. Продуцируемая нейтрофилами эластаза усиливает дегградацию хряща, апоптоз хондроцитов, несбалансированное ремоделирование субхондральной кости и образование остеофигов. **Заключение.** Знание роли клеточных иммунных факторов в патогенезе остеоартрита и путей реализации их эффектов обуславливает перспективность использования иммуномодулирующих средств. При этом необходимо учитывать, что возникновение и прогрессирование остеоартрита обусловлено одновременным сочетанием влияния широкого комплекса различных компонентов, включая факторы риска, травматическое повреждение сустава и др.

Ключевые слова: остеоартрит, иммунная система, воспаление, клеточные факторы, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, цитокины.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Федуличев П.Н., e-mail: p.fedulichev@gmail.com

Для цитирования: Федуличев П.Н. Роль клеточных факторов в этиопатогенезе остеоартрита. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(2):61–73. doi: 10.18699/SSMJ20230206

The role of immune factors in the etiopathogenesis of osteoarthritis

P.N. Fedulichev

*V.I. Vernadsky Crimean Federal University
295051, Simferopol, Lenina Blvd., 5/7*

Abstract

Osteoarthritis is caused by a complex interplay of genetic, metabolic, immunological, inflammatory, biochemical, and biomechanical factors. In recent years, a fairly large number of studies have been devoted to the role of cellular factors of the immune system in the development of osteoarthritis. The aim of the study was to analyze scientific publications devoted to the study of cellular factors in the pathogenesis of osteoarthritis and to assess their significance in the development of joint pathology. **Material and methods.** The search for publications by keywords was carried out in the PubMed, Google Scholar, eLibrary databases and specialized journals related to therapy, rheumatology, traumatology and

immunology from 2000 to 2022. **Results and discussion.** Summarizing modern ideas about the role of cellular factors of the immune system in the pathogenesis of osteoarthritis, it is necessary to note the presence of synovial inflammation, a key role in the development of which is assigned to macrophages. At the same time, patients with osteoarthritis are characterized by the predominance of classically activated macrophages with a pronounced pro-inflammatory effect. In addition, T lymphocytes also play an important role in the pathogenesis of joint damage. Among them, a special role is given to T helper cells, cytotoxic T lymphocytes and memory T cells. An imbalance of cytokines and chemokines produced by subpopulations of T lymphocytes is the reason for triggering a number of mechanisms for the onset and progression of osteoarthritis. A significant role in the development and progression of osteoarthritis is also assigned to neutrophils, which contribute to the development of inflammation. Neutrophil-produced elastase enhances cartilage degradation, chondrocyte apoptosis, unbalanced subchondral bone remodeling, and osteophyte formation. **Conclusions.** Knowledge of the role of cellular immune factors in the pathogenesis of osteoarthritis and ways to implement their effects determines the prospects for the use of immunotropic agents. Also, it should be taken into account that the occurrence and progression of osteoarthritis is due to the simultaneous combination of the influence of a wide range of various components, including risk factors, traumatic joint injury, etc.

Key words: osteoarthritis, immune system, inflammation, cellular factors, macrophages, lymphocytes, neutrophils, cytokines.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Fedulichev P.N., e-mail: p.fedulichev@gmail.com

Citation: Fedulichev P.N. The role of immune factors in the etiopathogenesis of osteoarthritis. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(2):61–73. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230206

Введение

Остеоартрит (ОА) – сложное заболевание, характеризующееся патологическими изменениями во всех тканях сустава, включая хрящи, субхондральную кость, связки, мениски, суставную капсулу и синовиальную оболочку [1]. Современная гипотеза патогенеза ОА предполагает первоначальное повреждение, часто биомеханическое, любой из структур сустава, следствием чего является высвобождение медиаторов, активирующих различные пути воспаления и обуславливающие повреждение хряща. Стоит отметить, что морфологическим нарушениям и прогрессированию боли при ОА способствует даже незначительное синовиальное воспаление (синовит).

Воспаление синовиальной оболочки при ОА характеризуется синовиальной гиперплазией, инфильтрацией макрофагами и лимфоцитами, неоваскуляризацией и фиброзом. Измененная синовиальная оболочка вырабатывает меньше лубрицина и гиалуроновой кислоты, теряет способность предотвращать выпотевание белков плазмы и их отложение на поверхности сустава, следствием чего является износ сустава и, в конечном итоге, деградация хряща. Повреждение хряща, в свою очередь, усугубляет воспаление в синовиальной оболочке, что приводит к порочному кругу развития синовита [2]. При этом немаловажная роль в развитии и поддержании воспаления в су-

ставе отводится клеточным факторам иммунной системы.

Целью настоящего обзора явился анализ научных публикаций, посвященных изучению клеточных факторов в патогенезе ОА и оценке их значимости в развитии патологии суставов.

Материал и методы

Проведен поиск и анализ актуальных научных публикаций на основе данных PubMed, Google Scholar, eLibrary и профильных журналов, относящихся к терапии, ревматологии, травматологии и иммунологии, за период с 2000 по 2022 г. Поиск выполняли по ключевым словам: остеоартрит, иммунная система, воспаление, клеточные факторы, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, цитокины, osteoarthritis, immune system, inflammation, cellular factors, macrophages, lymphocytes, neutrophils, cytokines, в сочетании с терминами: ремоделирование кости, хрящевая ткань, синовиальная жидкость, синовиальная оболочка, bone remodeling, cartilage tissue, synovial fluid, synovial membrane. Отбор для анализа проводили только среди полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Всего обнаружено 427 литературных источников, соответствующих ключевым словам. После тщательного анализа имеющейся информации для аналитического обзора было отобрано 69 публикаций.

Результаты и их обсуждение

Оценка подмножеств воспалительных клеток синовиальной оболочки у пациентов с ОА, перенесших эндопротезирование коленного сустава, демонстрирует крайнюю гетерогенность клеточных популяций. Выявлено 12 различных профилей экспрессии в клетках синовиальной оболочки, включая синовиальные субинтимальные фибробласты, синовиальные интимальные фибробласты, клетки *HLA-DRA*⁺ (иммунорегуляторные макрофаги и воспалительные макрофаги, дендритные клетки, активированные провоспалительные моноциты), Т-лимфоциты и др. [3].

Синовиальные макрофаги при ОА

Макрофаги, наиболее распространенные иммунные клетки в синовиальной оболочке (от 12–40 до 65 % синовиальных иммунцитов [4, 5]), управляют фазами воспаления и разрешения после повреждения ткани [6]. Макрофаги являются основной популяцией лейкоцитов также и в синовиальной жидкости при ОА коленных суставов. Их доля среди лейкоцитов в синовиальной жидкости достигает 36,5 %, а Т-лимфоцитов (второе место по частоте) – 25 % [7]. Субпопуляция макрофагов CD14⁺CD16⁺ (35 % от общей популяции макрофагов в синовиальной жидкости) в 17,3 % случаев при ОА экспрессирует маркер зрелых макрофагов 25F9, который указывает на их активацию [7]. При этом отношение CD14-позитивных клеток к общему количеству макрофагов является предиктором оценки исхода травмы колена и ОА и оценки индекса ОА Университета Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) независимо от экспрессии рецептора CD16 [7]. Количество активированных макрофагов в коленных суставах при ОА коррелирует с рентгенологической тяжестью и симптомами ОА, включая боль и скованность [8].

В ответ на стимулы микроокружения макрофаги поляризуются в направлении классически (провоспалительные, M1) или альтернативно активированных (противовоспалительные, M2) [9]. В нормальных условиях большинство макрофагов характеризуется фенотипом M2 для поддержания тканевого гомеостаза [10]. При воспалении они поляризуются в направлении M1, выполняя в этом состоянии три основные функции: презентация антигена, фагоцитоз и иммуномодуляция за счет продукции оксида азота и провоспалительных цитокинов, что сопровождается повреждением тканей [11]. Во время разрешения воспаления макрофаги преимущественно поляризуются до фенотипа M2, участвуя в регенерации поврежденных тканей, фагоцитозе продуктов

распада и восстановлении тканевого гомеостаза за счет продукции противовоспалительных цитокинов (рис. 1). Следует отметить, что пациенты с ОА характеризуются преобладанием фенотипа M1 [12].

Поляризация макрофагов по типу M1 происходит под воздействием IFN- γ , высвобождаемого Т-хелперами I типа (Th1), липополисахаридов (ЛПС), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или других лигандов толл-подобных рецепторов (TLR). Клетки M1 характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 [13], в синовиальной оболочке – матриксных металлопротеиназ (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13 и др.), агрекназ (дезинтегрин, металлопротеиназы с мотивами тромбоспондина ADAMTS4 и ADAMTS5) и циклооксигеназы 2 (COX-2), вследствие чего усиливается дегенерация хрящевой ткани. Кроме того, секреция провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и онкостатина M стимулирует деструктивные процессы в хондроцитах и мезенхимальных клетках, в том числе подавляет синтез коллагена II типа (незаменимый компонент здорового суставного хряща) и агрекана, ограничивая хондрогенез [14].

В свою очередь, макрофаги M2 поляризованы STAT-путем и активируются такими цитокинами, как IL-4 и IL-13 [15], секретируют противовоспалительные цитокины IL-10, TGF- β и др., способствуют восстановлению тканей и разрешению воспаления [16], экспрессируют рецепторы маннозы MRC1 и MRC2, которые связываются с коллагеном и способствуют его интернализации и лизосомальной деградации. В результате улучшения метаболизма коллагена восстанавливается гомеостаз внеклеточного матрикса в суставе и уменьшается разрушение хряща [17]. Важно отметить, что коллаген II типа участвует в поддержании экспрессии противовоспалительных генов в макрофагах, а также прохондрогенных цитокинов [18].

Фенотипирование макрофагов позволило идентифицировать подмножество альтернативно активированных макрофагов, которые не экспрессируют ни про-, ни противовоспалительные поверхностные маркеры. С большей долей вероятности они участвуют в ингибировании воспалительной реакции [19]. Синовиальные макрофаги при ОА, которые не полностью совпадают с профилями экспрессии поверхностных маркеров классических про- или противовоспалительных фенотипов, демонстрируют активацию генов, обуславливающих усиление фагоцитарной и иммуносупрессивной функции.

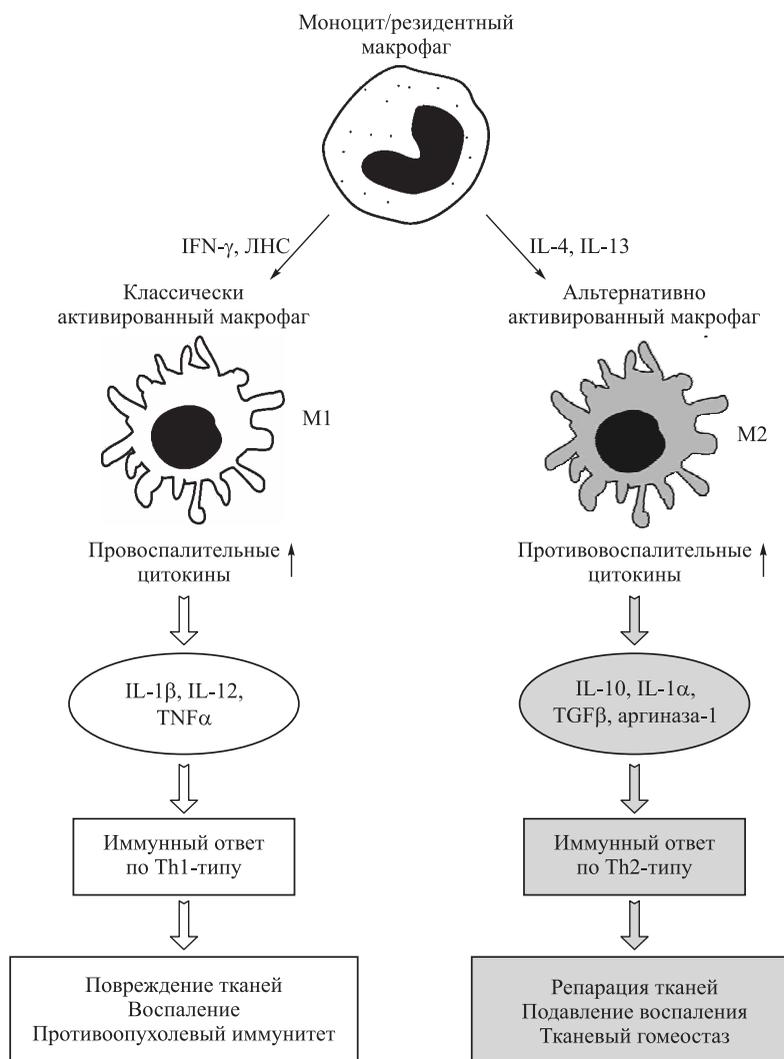


Рис. 1. Классическая и альтернативная активация макрофагов (по [12] с изменениями)
Fig. 1. Classical and alternative activation of macrophages ([12] with modifications)

Таким образом, смещение дифференцировки макрофагов в сторону фенотипов, при которых клетки обеспечивают подавление воспалительного процесса и восстановление поврежденного суставного хряща, может представлять собой интерес в плане лечения ОА. В связи с этим предлагаются терапевтические вмешательства, способные модифицировать фенотипы макрофагов в синовиальной оболочке при ОА.

Фибробластоподобные синовициты (ФПС) при ОА

ФПС представляют собой специализированные мезенхимальные клетки, вырабатывающие синовиальную жидкость, богатую лубрицином и гиалуроновой кислотой, концентрация которых при ОА снижается [20]. Патологический процесс ведет к уменьшению вязкости синовиальной жидкости, что способствует усилению боли

в суставах. Доказательством этому является подавление болевых ощущений у пациентов с ОА после внутрисуставного введения им гиалуроновой кислоты для поддержания вязкости синовиальной жидкости [21]. Трансформация здоровых ФПС в активированные и патологические клетки изучалась как при ревматоидном артрите, так и при ОА. Среди многих факторов, которые активируют ФПС при ОА, стоит отметить фоллистатин-подобный белок 1 (FSTL1), избыточно экспрессируемый в синовиальной оболочке при ОА, уровень которого коррелирует с тяжестью течения заболевания [22]. Активированные ФПС секретируют провоспалительные цитокины, хемокины и протеолитические ферменты (металлопротеиназы и аггреканы), тем самым способствуя распространению воспаления и разрушению хрящевого матрикса [23].

Описаны различные фенотипы ФПС и их роль в патогенезе ОА. Установлено, что транскриптомные профили синовии и ФПС, выделенных у пациентов с ОА, различаются в зависимости от стадии ОА, а также от наличия или отсутствия болевых ощущений в конкретной зоне сустава [24]. В частности, транскриптом синовиальной оболочки из зон боли у пациентов с ранним ОА характеризуется повышенной экспрессией про-фибротических и провоспалительных генов [24].

Т-лимфоциты при ОА

Т-лимфоциты подразделяются на ряд субпопуляций, каждая из которых характеризуется своими особенностями и степенью вовлеченности в патогенез ОА (рис. 2).

Т-хелперы I типа. При стимуляции интерлейкином-12 наивные Т-лимфоциты CD4⁺ дифференцируются в клетки Th1, которые продуцируют IL-2, IFN-γ, TNF-α, лимфотоксины и

гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [25]. Большинство имеющихся данных указывает на то, что уровень Th1 существенно не изменяется в периферической крови пациентов с ОА [26]. В отличие от периферической крови, синовиальная жидкость пациентов с ОА демонстрирует увеличение числа Th1, а продукция IL-2 и IFN-γ данными клетками выше в синовиальной жидкости, чем в периферической крови [27]. Возрастание количества клеток Th1 и экспрессии IL-2, IFN-γ и их рецепторов также обнаруживается и в синовиальных оболочках пациентов с ОА. Таким образом, хотя профиль Th1 в периферической крови требует дальнейшего анализа, показано, что они накапливаются в синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА, что позволяет предположить их важную роль в патогенезе ОА.

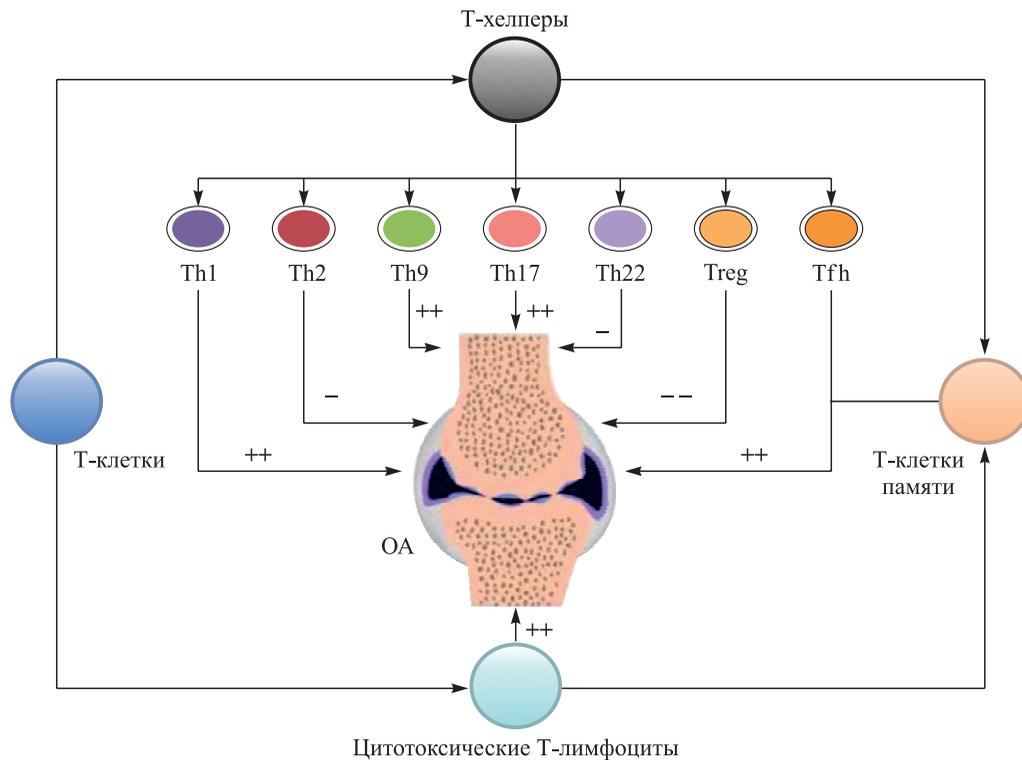


Рис. 2. Участие Т-клеток в патогенезе ОА. Т-хелперы (Th), цитотоксические Т-клетки и Т-клетки памяти, играют существенную роль в патогенезе ОА (++) . У пациентов с ОА регистрируется увеличение в периферической крови, синовиальной жидкости или синовиальных оболочках числа таких Т-хелперов, как Th1, Th9, Th17 и Tfh (фолликулярные хелперные Т-клетки) (++) , а также цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. При этом имеют место ограниченные изменения числа Th2- и Th22-клеток (-), число регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) уменьшается (--) (по [5] с изменениями)

Fig. 2. The involvement of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. T helper (Th) cells, cytotoxic T cells and memory T cells, play an essential role in the pathogenesis of OA (++) . In patients with OA, an increase in the number of Th1, Th9, Th17 and Tfh (follicular helper T cells) (++) is recorded in the peripheral blood, synovial fluid or synovial membranes, as well as the number of cytotoxic T lymphocytes and memory T cells. In this case, there are limited changes in the number of Th2 and Th22 cells (-), the number of regulatory T lymphocytes (Treg) cells decreases (--) ([5] with modifications)

Т-хелперы II типа. При стимуляции ИЛ-4 наивные Т-лимфоциты CD4⁺ дифференцируются в клетки Th2. Посредством выработки ИЛ-4, -5, -10 и -13 Th2 влияют на функцию В-лимфоцитов, дендритных клеток, эозинофилов и т.д. [25]. Показано, что уровень Th2 претерпевает минимальные изменения в периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА [5]. В частности, пациенты с ОА характеризуются отсутствием транскрипта ИЛ-4 и ИЛ-5 в синовиальных оболочках на фоне субопределяемых концентраций ИЛ-4 и ИЛ-10 в синовиальной жидкости.

Клетки Th9 предпочтительно продуцируют ИЛ-9 [28]. Предполагается, что данные клетки играют весомую роль в патогенезе ревматоидного и псориатического артритов. У больных ОА обнаружен высокий уровень ИЛ-9 в периферической крови и синовиальной жидкости [29]. Количество циркулирующих Th9, а также содержание ИЛ-9 в сыворотке крови у пациентов с ОА значительно больше, чем у здоровых лиц, и положительно коррелирует с индексом WOMAC и концентрацией С-реактивного белка [30]. Известно, что ИЛ-9 стимулирует остеокластогенез и модулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ [31]. Таким образом, Th9 играют существенную роль в патогенезе ОА, а сывороточный ИЛ-9 и количество циркулирующих клеток Th9 могут быть маркерами активности заболевания ОА.

Клетки Th17 секретируют ИЛ-17A, -17F, -21 и -22, обеспечивают защиту от бактериальных инфекций и связаны с развитием аутоиммунных заболеваний за счет рекрутирования гранулоцитов, особенно нейтрофилов [32]. Хотя ранние исследования показали, что по уровню в периферической крови ни Th17, ни ИЛ-17 пациенты с ОА значительно не отличаются от здоровых лиц [33], более поздние наблюдения свидетельствуют об обратном. В модели на животных обнаружено, что у крыс с ОА увеличено содержание ИЛ-17 в сыворотке [34]. Пациенты с ОА также характеризуются достоверным повышением как количества циркулирующих Th17, так и сывороточной концентрации ИЛ-17 [30]. И хотя роль циркулирующих клеток Th17 в патогенезе ОА требует дальнейшего изучения, общепризнанно, что они присутствуют в синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА. Так, у больных ОА на фоне выраженной экспрессии мРНК ИЛ-17 в синовиальных оболочках регистрируется и высокий уровень ИЛ-17 в синовиальной жидкости, в то время как аналогичные показатели у здоровых лиц не превышают предел обнаружения [5]. Влияние ИЛ-17 на патогенез ОА обусловлено тем, что данный цитокин активует ряд

матриксных металлопротеиназ и подавляет анаболические факторы в хондроцитах, усугубляя деградацию суставного хряща [35, 36].

Клетки Th22. Появляется все больше доказательств участия Th22 в патогенезе ревматоидного артрита [33], болезни Бехтерева, анкилозирующего спондилита [26]. Однако в патогенезе ОА данные клетки, по-видимому, играют ограниченную роль. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с ОА не наблюдается изменений содержания циркулирующих Th22 и уровня ИЛ-22 в плазме. В то же время необходимо указать, что к настоящему времени отсутствуют данные о профиле Th22 в синовиальной жидкости и синовиальной ткани пациентов с ОА.

Регуляторные Т-лимфоциты. Под влиянием TGF-β наивные Т-лимфоциты дифференцируются в Treg-клетки, которые продуцируют ИЛ-10 и TGF-β [25] и являются важными иммуnoreгуляторами. Нарушение их функции играет ключевую роль при многих воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, поскольку они модулируют секрецию противовоспалительных цитокинов и их рецепторов. Например, пациенты с ревматоидным артритом характеризуются сниженным относительным содержанием Treg в местах синовиального воспаления и в периферической крови, что усугубляет воспалительный процесс. Приводятся данные, что профиль Treg в периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальных оболочках у пациентов с ОА аналогичен таковому у пациентов с ревматоидным артритом [37]. Таким образом, снижение иммуnoreгулирующей функции Treg может быть существенным в патогенезе ОА, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Фолликулярные Т-хелперы, расположенные в фолликулах лимфоидной ткани, индуцируют В-лимфоциты для продукции иммуноглобулинов [38]. Данные клетки экспрессируют различные гены, такие как *CXCR5*, *PD-1*, *ICOS*, *CD40L*, *Bcl-6* и *IL-21* [39]. Наличие Tfh выявлено в синовиальных тканях пациентов с ревматоидным артритом [40]. Продемонстрирована также роль Tfh в патогенезе и прогрессировании ОА. В периферической крови больных ОА регистрируется повышенный уровень Т-лимфоцитов CXCR5⁺CD4⁺, PD-1⁺CXCR5⁺CD4⁺, ICOS⁺CXCR5⁺CD4⁺ и IL-21⁺CXCR5⁺CD4⁺, IL-21 [41]. Кроме того, что еще более важно, экспрессия IL-21⁺ Tfh у пациентов с ОА положительно коррелирует с тяжестью заболевания [41]. Авторы предполагают, что Tfh играют важную роль в патогенезе и прогрессировании ОА. Однако необходимы дальнейшие исследования для характеристики профиля Tfh в

периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальных оболочках пациентов с ОА.

Цитотоксические Т-лимфоциты. Установлено, что в периферической крови пациентов с ОА снижено количество Т-лимфоцитов CD8⁺ и выявляется более высокое соотношение CD4⁺/CD8⁺ клеток, чем у здоровых лиц [42]. Кроме того, большинство Т-лимфоцитов, обнаруживаемых в синовиальных оболочках больных ОА, представлено Т-хелперами, тогда как цитотоксические Т-лимфоциты встречаются редко [5]. Тем не менее Т-лимфоциты CD8⁺ играют важную роль в патогенезе ОА. Установлено, что эти клетки экспрессируют тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), который, в свою очередь, индуцирует продукцию MMP-13, ключевого медиатора деградации хряща при ОА, а ингибирование экспрессии TIMP-1 в суставах замедляет прогрессирование ОА [43]. Показано также, что дегенерация хряща у мышей с нокаутом Т-лимфоцитов CD8⁺ происходит медленнее, чем у мышей дикого типа [43]. Таким образом, в периферической крови, синовиальной жидкости и синовиальной оболочке наблюдается низкая концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов, однако данная субпопуляция в значительной степени формирует патогенез ОА, хотя они и не играют основной роли.

Т-клетки памяти (Т_м). Изучение профиля Т_м в патогенезе ОА показывает, что в периферической крови пациентов с ОА, в отличие от здоровых людей, имеет место преобладание Т-лимфоцитов CD45RO⁺CD4⁺ (Т-клеток памяти) над CD45RA⁺CD4⁺ (наивными Т-клетками) [5]. У больных ОА установлено также накопление Т-лимфоцитов CD45RO⁺CD4⁺ в синовиальной жидкости и синовиальной ткани. Также имеются данные, что количество циркулирующих Т-лимфоцитов CD45RO⁺CD4⁺ значительно больше у пациентов с ОА, чем у здоровых лиц [30]. Таким образом, Т_м, по-видимому, имеют значение для развития ОА, однако их точную роль в патогенезе заболевания еще предстоит определить.

Нейтрофилы

Нейтрофилы – наименее распространенный тип клеток в суставных тканях. Выявляются в суставах 35 % пациентов с ОА, преимущественно локализованы в синовиальной жидкости, где составляют около 8 % клеток [44]. Установлено, что более высокое значение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам в синовиальной жидкости связано с прогрессированием поражения суставов: у пациентов с тяжелым ОА коленного сустава оно больше, чем у больных с легкой и средней

степенью заболевания [45]. На патологический процесс ОА оказывает влияние хроническое слабовыраженное воспаление в суставе, при этом участие нейтрофилов все еще является предметом исследований (рис. 3).

У пациентов с ОА описаны две субпопуляции остеобластов, которые характеризуются низкой или высокой секрецией простагландина E2 и IL-6, их концентрация положительно коррелирует с экспрессией остеопротегерина (OPG) и отрицательно – с экспрессией лиганда рецептор-активатора NF-κB (RANKL) [47]. Индукция системы RANK/RANKL/OPG стимулирует активность остеокластов, что сопровождается усилением резорбции субхондральной кости [48, 49]. Продукция RANKL также приводит к разрушению хряща, так как увеличение соотношения RANKL/OPG сопровождается повышением синтеза ряда металлопротеиназ. Таким образом, преобладание остеобластов с низкой секрецией простагландина E2 и IL-6 обеспечивает более высокую скорость резорбции кости [50]. Медиаторы воспаления, высвобождаемые иммунными клетками, включая нейтрофилы в синовиальной жидкости и ткани, также играют роль в этих морфологических изменениях. Увеличение экспрессии RANKL нейтрофилами с последующей активацией RANK на предшественниках остеокластов способствуют резорбции субхондральной кости. Нейтрофильная экспрессия RANKL индуцируется активацией Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), а экспрессия RANK преостеокластами стимулируется нейтрофильными хемоаттрактантными хемокиновыми лигандами 2 (CXCL2) [51].

Еще одним механизмом патогенеза ОА является прогрессирующая дегградация ткани суставного хряща с последующим образованием остеофитов. Предполагаемый медиатор, вызывающий необратимую дегградацию хряща при ОА, представляет собой сверхактивированную MMP-13 [50]. Нейтрофилы играют роль в активации неактивной pro-MMP-13 посредством высвобождения NE. Показано, что даже в низких концентрациях NE быстро разрушает хрящевой коллаген *in vitro* [52]. Нейтрофилы также способствуют дегградации хряща вследствие образования в синовиальной жидкости комплекса MMP-9 с липокалином, ассоциированным с желатиназой [45].

NE нейтрофилов также ингибирует пролиферацию хондроцитов и способствует апоптозу. Это подтверждается снижением выживаемости хондроцитов, подвергшихся воздействию NE дозозависимым образом [53]. Предполагается, что NE индуцирует апоптоз посредством активации каспазы 3, что приводит к дегградации ДНК, повышению уровня свободного кальция, нарушению

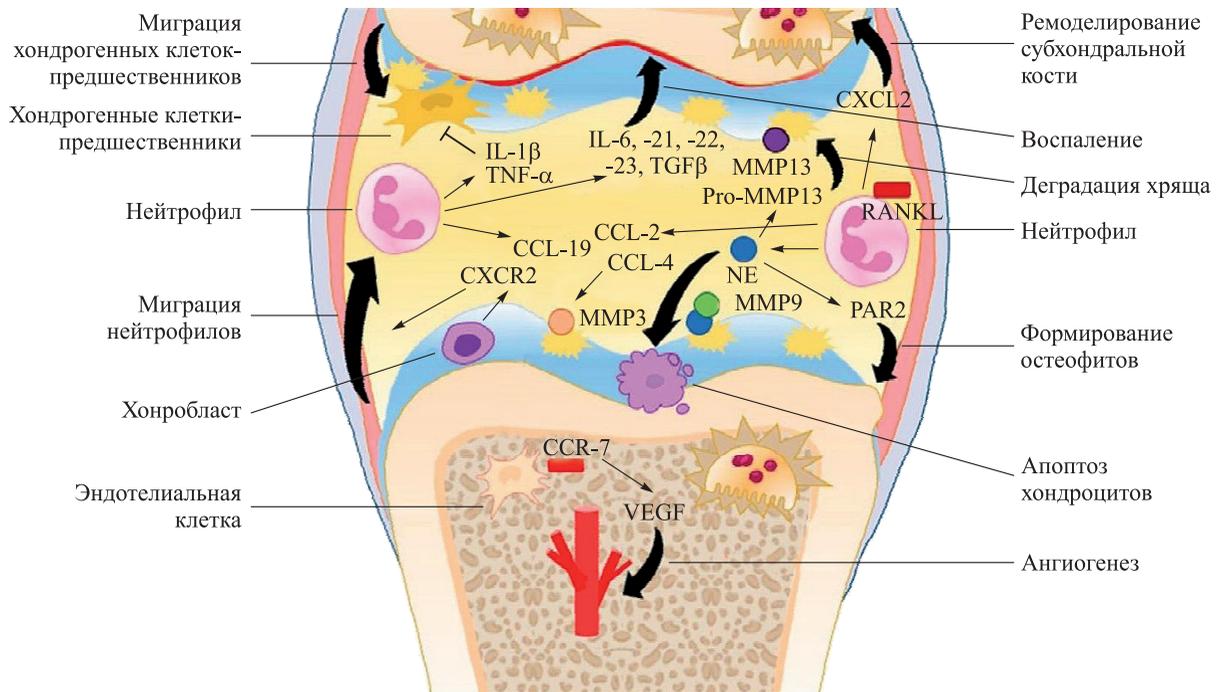


Рис. 3. Роль нейтрофилов на ранних и поздних стадиях прогрессирования ОА. Нейтрофилы рекрутируются в синовиальную капсулу и способствуют секреции ряда цитокинов и хемокинов в синовиальной жидкости, которые индуцируют воспаление и инфильтрацию сосудов и ингибируют миграцию хондрогенных клеток-предшественников. Продукция нейтрофильной эластазы (NE) усиливает дегградацию хряща, апоптоз хондроцитов, несбалансированное ремоделирование субхондральной кости и образование остеоцитов (по [46] с изменениями)

Fig. 3. The role of neutrophils in the early and late stages of osteoarthritis progression. Neutrophils are recruited to the synovial capsule and promote the secretion of a number of cytokines and chemokines in the synovial fluid, which promote inflammation and vascular infiltration and inhibit the migration of chondrogenic progenitor cells. Neutrophil elastase (NE) formation enhances cartilage degradation, chondrocyte apoptosis, unbalanced subchondral bone remodeling, and osteophyte formation ([46] with modifications)

потенциала митохондриальной мембраны и увеличению продукции внутриклеточных активных форм кислорода [53]. По мере дегградации хряща возникают фибрилляции и микропереломы подлежащей субхондральной кости, что сопровождается воспалением, неустраняемым отеком и, в конечном итоге, остеосклерозом. В результате образуются остеофиты для распределения нагрузки на сустав за счет увеличения площади суставной поверхности [54]. NE вовлечена в развитие остеофитов посредством активации рецептора 2, активируемого протеиназой (PAR2) [45].

Исследования последних лет показали, что нейтрофилы играют также значительную роль в распространении синовита [45], характеризующегося такими гистологическими изменениями, как гиперплазия синовиальной оболочки, инвазия мононуклеарных клеток, неангиогенез и фиброз капсулы. Нейтрофилы являются одними из первых иммунных клеток, проникающих в синовиальную оболочку при ОА. Несмотря на свою немногочисленность в очаге воспаления, нейтрофилы вносят значительный вклад в его развитие

при ОА. Во-первых, NE способствует трансмиграции иммунных клеток через внеклеточный матрикс, что ведет к увеличению степени воспаления. Во-вторых, нейтрофилы вносят вклад в продукцию многих цитокинов и хемокинов, высвобождаемых иммунными клетками в синовиальной жидкости, которые способствуют прогрессированию ОА: IL-1β, -6, -21, -22, -23, TNF-α, TGF-β [45, 55]. Данные цитокины обладают провоспалительными (IL-1β, IL-6, IL-22, TNF-α) и иммунорегуляторными свойствами (IL-21, IL-23, TGF-β) [55], что свидетельствует о сложном балансе про- и противовоспалительной активности, который приводит к характерному вялотекущему воспалению при ОА и позволяет сочетать восстановительные и деструктивные процессы [56].

Рекрутирование нейтрофилов в очаг воспаления при ОА обеспечивается хемокинами. Хорошо изученными хемоаттрактантами нейтрофилов являются CXCL8 и CXCR2 [57, 58]. CXCR2 экспрессируется на суставных хондроцитах и, связывая хемокиновый лиганд, обеспечивает хемотаксис нейтрофилов [57]. Хемокины участвуют

в рекрутировании не только нейтрофилов, но и других иммунных клеток, в активации сигнальных каскадов в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости пациентов с синовитом при ОА. Считается, что наиболее существенную роль в этих процессах играют хемокиновые лиганды с мотивом CC – CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, хемокиновые лиганды с мотивом CXC – CXCL8 (IL-8) и CXCL12. IL-8 впервые был описан как хемоаттрактант нейтрофилов. Данный цитокин оказывает свое влияние на множество различных клеток, а содержание его исследуют при широком спектре заболеваний [59, 60].

Нейтрофилы продуцируют все вышеуказанные молекулы, кроме CCL5 и CXCL12 [56]. Такие хемокины, как хемоаттрактантный белок моноцитов (MCP-1, CCL2) и воспалительный белок макрофагов (MIP-1 β , CCL4), вызывают активацию MMP-3, что приводит к потере протеогликанов в суставном хряще [61]. Кроме того, в развитии синовита при ОА участвуют CCL19, CCL21, хемокиновые рецепторы CCR7 и CXCR2 [57]. CCL19 и CCR7, содержание которых коррелируется с тяжестью заболевания, являются маркерами раннего синовита. CCL19 активирует экспрессию CCR7 на синовиальных фибробластах, стимулируя высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приводит к неоангиогенезу в синовиальной ткани [61]. Неоангиогенез способствует заживлению тканей, однако может оказывать пагубное воздействие на хрящ [62]. Известно, что нейтрофилы продуцируют CCL19 и VEGF в больших количествах, чем макрофаги или лимфоциты [55]. Уровень VEGF связан с выраженностью ОА, боли при ОА и коррелируется с плотностью сосудов и пролиферацией эндотелиальных клеток в синовиальной оболочке [63].

Другие синовиальные клетки при ОА

Тучные клетки также присутствуют в синовиальной оболочке и связаны с воспалением и разрушением хряща при ОА [64]. Синовиальная жидкость у людей с ОА обогащена триптазой – специфичным для тучных клеток ферментом, который высвобождается во время дегрануляции [65]. Дефицит тучных клеток снижает потерю хряща, образование остеофитов и синовит у мышей с ОА [65]. Кроме того, продукция ими простагландина D2 в ответ на повышение уровня фактора роста нервов (NGF) приводит к увеличению передачи ноцицептивных сигналов в суставах при ОА [66].

В суставных структурах присутствуют также эндотелиальные клетки, а ангиогенез вовлечен в патогенез ОА [67]. Гистологический анализ синовиальной оболочки при ОА выявил перициты во

всех кровеносных сосудах, что позволяет предположить зрелость и стабильность последних и объясняет персистирующее воспаление при ОА [68]. Важную роль в патогенезе ОА играет VEGF, концентрация которого в сыворотке и синовиальной жидкости положительно коррелирует с WOMAC, рентгенологической тяжестью ОА, наличием остеофитов и мощностью доплеровского ультразвукового сигнала синовита [69].

Присутствие различных клеточных элементов в синовиальной ткани может усложнить гистологическую оценку синовиальной оболочки при ОА. Поскольку изменение равновесия и взаимодействия между этими типами клеток формирует прогрессирование и симптоматику ОА, понимание медиаторов этой сложной сети имеет решающее значение.

Заключение

Таким образом, обобщая современные представления о роли различных клеточных факторов в патогенезе ОА, необходимо отметить наличие синовиального воспаления, ключевую роль в развитии которого отводят макрофагам. При этом пациенты с ОА характеризуются преобладанием фенотипа M1 – классически активированных макрофагов с выраженным провоспалительным эффектом. Данные клетки демонстрируют повышенную продукцию матриксных металлопротеиназ, агреканиз и циклооксигеназы 2, усиливающих дегенерацию хрящевой ткани. Кроме того, в патогенезе поражения суставов при ОА немаловажную роль играют Т-лимфоциты, особенно Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и Т-клетки памяти. В свою очередь среди Т-хелперных клеток при ОА регистрируется рост числа Т-хелперов I типа, Th9-, Th17- и Tfh-клеток на фоне отсутствия динамики числа Th2- и Th22-лимфоцитов либо снижения количества Treg-клеток. Нарушение баланса цитокинов и хемокинов, вырабатываемых указанными субпопуляциями Т-лимфоцитов, является причиной запуска ряда механизмов возникновения и прогрессирования воспалительного процесса и поражения суставов. Немаловажная роль в развитии и прогрессировании ОА отводится также нейтрофилам. Данные клетки рекрутируются в синовиальную капсулу и секретируют ряд цитокинов и хемокинов, которые способствуют развитию воспаления. Кроме того, продуцируемая нейтрофилами эластаза усиливает дегградацию хряща, апоптоз хондроцитов, несбалансированное ремоделирование субхондральной кости и образование остеофитов.

Знание роли иммунных факторов в патогенезе ОА и путей реализации их эффектов обуславливает перспективность использования, наряду с противовоспалительной и обезболивающей терапией, иммуотропных средств. При этом необходимо учитывать, что в основе возникновения и прогрессирования ОА лежит сочетание различных факторов, включая факторы риска, травматическое повреждение сустава и др. Поэтому использование противовоспалительных и иммуотропных средств должно быть частью комплекса терапевтических мероприятий, воздействующих на различные звенья этиопатогенеза ОА.

Список литературы / References

1. Loeser R.F., Collins J.A., Diekman B.O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016;12(7):412–420. doi: 10.1038/nr-rheum.2016.65
2. Han D., Fang Y., Tan X., Jiang H., Gong X., Wang X., Hong W., Tu J., Wei W. The emerging role of fibroblast-like synoviocytes-mediated synovitis in osteoarthritis: An update. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24(17):9518–9532. doi: 10.1111/jcmm.15669
3. Lu H., Jia C., Wu D., Jin H., Lin Z., Pan J., Li X., Wang W. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) alleviates senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the SIRT1-mTOR signaling pathway. *Cell. Death Dis.* 2021;12(10):865. doi: 10.1038/s41419-021-04157-x
4. Chou C.H., Jain V., Gibson J., Attarian D.E., Haraden C.A., Yohn C.B., Laberge R.M., Gregory S., Kraus V.B. Synovial cell cross-talk with cartilage plays a major role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Sci. Rep.* 2020;10(1):10868. doi: 10.1038/s41598-020-67730-y
5. Li Y.S., Luo W., Zhu S.A., Lei G.H. T cells in osteoarthritis: alterations and beyond. *Front. Immunol.* 2017;8:356. doi: 10.3389/fimmu.2017.00356
6. Watanabe S., Alexander M., Misharin A.V., Budinger G.R.S. The role of macrophages in the resolution of inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019;129(7):2619–2628. doi: 10.1172/JCI124615
7. Gómez-Aristizábal A., Gandhi R., Mahomed N.N., Marshall K.W., Viswanathan S. Synovial fluid monocyte/macrophage subsets and their correlation to patient-reported outcomes in osteoarthritic patients: a cohort study. *Arthritis Res. Ther.* 2019;21(1):26. doi: 10.1186/s13075-018-1798-2
8. Kraus V.B., McDaniel G., Huebner J.L., Stabler T.V., Pieper C.F., Shipes S.W., Petry N.A., Low P.S., Shen J., McNearney T.A., Mitchell P. Direct *in vivo* evidence of activated macrophages in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(9):1613–1621. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.010
9. Orecchioni M., Ghosheh Y., Pramod A.B., Ley K. Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages. *Front. Immunol.* 2019;10:1084. doi: 10.3389/fimmu.2019.01084
10. Dey A., Allen J., Hankey-Giblin P.A. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages. *Front. Immunol.* 2015;5:683. doi: 10.3389/fimmu.2014.00683
11. Ma W.T., Gao F., Gu K., Chen D.K. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Front. Immunol.* 2019;10:1140. doi: 10.3389/fimmu.2019.01140
12. Chen Y., Jiang W., Yong H., He M., Yang Y., Deng Z., Li Y. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am. J. Transl. Res.* 2020;12(1):261–268.
13. Davies L.C., Taylor P.R. Tissue-resident macrophages: then and now. *Immunology.* 2015;144(4):541–548. doi: 10.1111/imm.12451
14. Fahy N., de Vries-van Melle M.L., Lehmann J., Wei W., Grotenhuis N., Farrell E., van der Kraan P.M., Murphy J.M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., van Osch G.J. Human osteoarthritic synovium impacts chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells via macrophage polarisation state. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(8):1167–1175. doi: 10.1016/j.joca.2014.05.021
15. Wynn T.A., Vannella K.M. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity.* 2016;44(3):450–462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015
16. Gu Q., Yang H., Shi Q. Macrophages and bone inflammation. *J. Orthop. Translat.* 2017;10:86–93. doi: 10.1016/j.jot.2017.05.002
17. Madsen D.H., Leonard D., Masedunskas A., Moyer A., Jürgensen H.J., Peters D.E., Amornphimoltham P., Selvaraj A., Yamada S.S., Brenner D.A., ... Bugge T.H. M2-like macrophages are responsible for collagen degradation through a mannose receptor-mediated pathway. *J. Cell. Biol.* 2013;202(6):951–966. doi: 10.1083/jcb.201301081
18. Dai M., Sui B., Xue Y., Liu X., Sun J. Cartilage repair in degenerative osteoarthritis mediated by squid type II collagen via immunomodulating activation of M2 macrophages, inhibiting apoptosis and hypertrophy of chondrocytes. *Biomaterials.* 2018;180:91–103. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.011
19. Hoeksema M.A., Glass C.K. Nature and nurture of tissue-specific macrophage phenotypes. *Atherosclerosis.* 2019;281:159–167. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.005
20. Temple-Wong M.M., Ren S., Quach P., Hansen B.C., Chen A.C., Hasegawa A., D’Lima D.D., Koziol J., Masuda K., Lotz M.K., Sah R.L. Hyaluronan concentration and size distribution in human knee synovial fluid: variations with age and cartilage degen-

- eration. *Arthritis Res. Ther.* 2016;18:18. doi: 10.1186/s13075-016-0922-4
21. Balazs E.A. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg. Technol. Int.* 2004;12:278–289.
22. Ni S., Miao K., Zhou X., Xu N., Li C., Zhu R., Sun R., Wang Y. The involvement of follistatin-like protein 1 in osteoarthritis by elevating NF- κ B-mediated inflammatory cytokines and enhancing fibroblast like synoviocyte proliferation. *Arthritis Res. Ther.* 2015;17(1):91. doi: 10.1186/s13075-015-0605-6
23. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7(1):33–42. doi: 10.1038/nr-rheum.2010.196
24. Nanus D.E., Badoume A., Wijesinghe S.N., Halsey A.M., Hurley P., Ahmed Z., Botchu R., Davis E.T., Lindsay M.A., Jones S.W. Synovial tissue from sites of joint pain in knee osteoarthritis patients exhibits a differential phenotype with distinct fibroblast subsets. *EBioMedicine.* 2021;72:103618. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103618
25. Raphael I., Nalawade S., Eagar T.N., Forsthuber T.G. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74(1):5–17. doi: 10.1016/j.cyto.2014.09.011
26. Zhang L., Li Y.G., Li Y.H., Qi L., Liu X.G., Yuan C.Z., Hu N.W., Ma D.X., Li Z.F., Yang Q., Li W., Li J.M. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(4):e31000. doi: 10.1371/journal.pone.0031000
27. Haynes M.K., Hume E.L., Smith J.B. Phenotypic characterization of inflammatory cells from osteoarthritic synovium and synovial fluids. *Clin. Immunol.* 2002;105(3):315–325. doi: 10.1006/clim.2002.5283
28. Schmitt E., Klein M., Bopp T. Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol.* 2014;35(2):61–68. doi: 10.1016/j.it.2013.10.004
29. Kundu-Raychaudhuri S., Abria C., Raychaudhuri S.P. IL-9, a local growth factor for synovial T cells in inflammatory arthritis. *Cytokine.* 2016;79:45–51. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.020
30. Qi C., Shan Y., Wang J., Ding F., Zhao D., Yang T., Jiang Y. Circulating T helper 9 cells and increased serum interleukin-9 levels in patients with knee osteoarthritis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2016;43(5):528–534. doi: 10.1111/1440-1681.12567
31. Kar S., Gupta R., Malhotra R., Sharma V., Farooque K., Kumar V., Chakraborty S., Mitra D.K. Interleukin-9 facilitates osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10397. doi: 10.3390/ijms221910397
32. Игнатенко Т.С., Майлян Э.А., Капанадзе Г.Д. Концентрация отдельных цитокинов в сыворотке крови у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. *Крым. ж. эксперим. и клин. мед.* 2021;(2):28–33. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-28-33
33. Ignatenko T.S., Maylyan E.A., Kapanadze G.D. Concentrations of several cytokines in blood serum in women with autoimmune thyroiditis. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2021;(2):28–33. [In Russian]. doi: 10.37279/2224-6444-2021-11-2-28-33
34. Zhang L., Li J.M., Liu X.G., Ma D.X., Hu N.W., Li Y.G., Li W., Hu Y., Yu S., Qu X., ... Wang G.H. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Immunol.* 2011;31(4):606–614. doi: 10.1007/s10875-011-9540-8
35. Guo S.Y., Ding Y.J., Li L., Zhang T., Zhang Z.Z., Zhang E.S. Correlation of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg with the recovery of joint function after total knee replacement in rats with osteoarthritis. *Genet. Mol. Res.* 2015;14(3):7290–7296. doi: 10.4238/2015.July.3.4
36. Na H.S., Park J.S., Cho K.H., Kwon J.Y., Choi J., Jhun J., Kim S.J., Park S.H., Cho M.L. Interleukin-1-interleukin-17 signaling axis induces cartilage destruction and promotes experimental osteoarthritis. *Front. Immunol.* 2020;11:730. doi: 10.3389/fimmu.2020.00730
37. Sinkeviciute D., Aspberg A., He Y., Bay-Jensen A.C., Önnérjörd P. Characterization of the interleukin-17 effect on articular cartilage in a translational model: an explorative study. *BMC Rheumatol.* 2020;4:30. doi: 10.1186/s41927-020-00122-x
38. Moradi B., Schnatzer P., Hagmann S., Rosshirt N., Gotterbarm T., Kretzer J.P., Thomsen M., Lorenz H.M., Zeifang F., Tretter T. CD4⁺CD25⁺/highCD-127low⁻ regulatory T cells are enriched in rheumatoid arthritis and osteoarthritis joints-analysis of frequency and phenotype in synovial membrane, synovial fluid and peripheral blood. *Arthritis Res. Ther.* 2014;16(2):R97. doi: 10.1186/ar4545
39. Ueno H., Banchereau J., Vinuesa C.G. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. *Nat. Immunol.* 2015;16(2):142–152. doi: 10.1038/ni.3054
40. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH). *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29:621–663. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101400
41. Chu Y., Wang F., Zhou M., Chen L., Lu Y. A preliminary study on the characterization of follicular helper T (Tfh) cells in rheumatoid arthritis synovium. *Acta Histochem.* 2014;116(3):539–543. doi: 10.1016/j.acthis.2013.10.009
42. Shan Y., Qi C., Liu Y., Gao H., Zhao D., Jiang Y. Increased frequency of peripheral blood follicular helper T cells and elevated serum IL-21 levels in patients with knee osteoarthritis. *Mol. Med. Rep.* 2017;15(3):1095–1102. doi: 10.3892/mmr.2017.6132
43. Zhu W., Zhang X., Jiang Y., Liu X., Huang L., Wei Q., Huang Y., Wu W., Gu J. Alterations in peripheral T cell and B cell subsets in patients with os-

teoarthritis. *Clin. Rheumatol.* 2020;39(2):523–532. doi: 10.1007/s10067-019-04768-y

43. Hsieh J.L., Shiau A.L., Lee C.H., Yang S.J., Lee B.O., Jou I.M., Wu C.L., Chen S.H., Shen P.C. CD8⁺ T cell-induced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 exacerbated osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(10):19951–19970. doi: 10.3390/ijms141019951

44. Kriegova E., Manukyan G., Mikulkova Z., Gabcova G., Kudelka M., Gajdos P., Gallo J. Gender-related differences observed among immune cells in synovial fluid in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(9):1247–1256. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.016

45. Hsueh M.F., Zhang X., Wellman S.S., Bolognesi M.P., Kraus V.B. Synergistic roles of macrophages and neutrophils in osteoarthritis progression. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):89–99. doi: 10.1002/art.41486

46. Chaney S., Vergara R., Qiryaqoz Z., Suggs K., Akkouch A. The involvement of neutrophils in the pathophysiology and treatment of osteoarthritis. *Biomedicines.* 2022;10(7):1604. doi: 10.3390/biomedicines10071604

47. Майлян Э.А. Уровни цитокинов у женщин постменопаузального возраста в зависимости от полиморфизмов генов *IL-6*, *TNFSF11* и *TNFRSF11B*. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация.* 2018;41(2):235–244. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-235-244

Maylyan E.A. Cytokine levels in postmenopausal women depending on *IL-6*, *TNFSF11* and *TNFRSF11B* genes polymorphisms. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2018;41(2):235–244. [In Russian]. doi: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-235-244

48. Игнатенко Г.А., Немсадзе И.Г., Минович Е.Д., Чурилов А.В., Майлян Э.А., Глазков И.С., Румянцева З.С. Роль цитокинов в remodelировании костной ткани и патогенезе постменопаузального остеопороза. *Мед. вестн. Юга России.* 2020;11(2):6–18. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18

Ignatenko G.A., Nemsadze I.G., Mirovich E.D., Churilov A.V., Maylyan E.A., Glazkov I.S., Rumyantseva Z.S. The role of cytokines in bone remodeling and the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia.* 2020;11(2):6–18. [In Russian]. doi: 10.21886/2219-8075-2020-11-2-6-18

49. Игнатенко Г.А., Майлян Э.А., Немсадзе И.Г., Румянцева З.С., Чурилов А.В., Глазков И.С., Минович Е.Д. Роль цитокинов в remodelировании костной ткани в норме и патологии. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2020;23(1):133–139. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139

Ignatenko G.A., Maylyan E.A., Nemsadze I.G., Rumyantseva Z.S., Churilov A.V., Glazkov I.S.,

Mirovich E.D. Role of cytokines in bone tissue remodeling in norm and pathology. *Tavrisheskiy Mediko-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin.* 2020;23(1):133–139. [In Russian]. doi: 10.37279/2070-8092-2020-23-1-133-139

50. Neve A., Corrado A., Cantatore F.P. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res.* 2011;343(2):289–302. doi: 10.1007/s00441-010-1086-1

51. Fattori V., Amaral F.A., Verri W.A. Jr. Neutrophils and arthritis: Role in disease and pharmacological perspectives. *Pharmacol. Res.* 2016;112:84–98. doi: 10.1016/j.phrs.2016.01.027

52. Wilkinson D.J., Falconer A.M.D., Wright H.L., Lin H., Yamamoto K., Cheung K., Charlton S.H., Arques M.D.C., Janciauskiene S., Refaie R., ... Rowan A.D. Matrix metalloproteinase-13 is fully activated by neutrophil elastase and inactivates its serpin inhibitor, alpha-1 antitrypsin: Implications for osteoarthritis. *FEBS J.* 2022;289(1):121–139. doi: 10.1111/febs.16127

53. Wang G., Jing W., Bi Y., Li Y., Ma L., Yang H., Zhang Y. Neutrophil elastase induces chondrocyte apoptosis and facilitates the occurrence of osteoarthritis via caspase signaling pathway. *Front. Pharmacol.* 2021;12:666162. doi: 10.3389/fphar.2021.666162

54. Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis. *EFORT Open Rev.* 2019;4(6):221–229. doi: 10.1302/2058-5241.4.180102

55. Tamassia N., Bianchetto-Aguilera F., Arruda-Silva F., Gardiman E., Gasperini S., Calzetti F., Cassatella M.A. Cytokine production by human neutrophils: Revisiting the “dark side of the moon”. *Eur. J. Clin. Invest.* 2018;48 Suppl 2:e12952. doi: 10.1111/eci.12952

56. Molnar V., Matišić V., Kodvanj I., Bjelica R., Jeleč Ž., Hudetz D., Rod E., Čukelj F., Vrdoljak T., Vidović D., ... Primorac D. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(17):9208. doi: 10.3390/ijms22179208

57. Scanzello C.R. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: Insights from patients and animal models. *J. Orthop. Res.* 2017;35(4):735–739. doi: 10.1002/jor.23471

58. Kasten K.R., Prakash P.S., Unsinger J., Goetzman H.S., England L.G., Cave C.M., Seitz A.P., Mazuski C.N., Zhou T.T., Morre M., ... Caldwell C.C. Interleukin-7 (IL-7) treatment accelerates neutrophil recruitment through gamma delta T-cell IL-17 production in a murine model of sepsis. *Infect. Immun.* 2010;78(11):4714–4722. doi: 10.1128/IAI.00456-10

59. Майлян Э.А., Чурилов А.В., Джеломанова Е.С., Лесниченко Д.А. Уровни отдельных цитокинов у женщин с климактерическим синдромом. *Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии.* 2022; 169(1):33–41.

Maylyan E.A., Churilov A.V., Dzhelomanova E.S., Lesnichenko D.A. Levels of several cytokines in

women with menopausal syndrome. *Problemy ekologicheskoy i meditsinskoy genetiki i klinicheskoy immunologii = Problems of Ecological and Medical Genetics and Clinical Immunology*. 2022; 169(1):33–41. [In Russian].

60. Майлян Э.А., Чайковская И.В., Соболева А.А., Лесниченко Д.А., Костецкая Н.И. Уровни отдельных цитокинов в сыворотке крови и ротовой жидкости у женщин в постменопаузе, имеющих хронический генерализованный пародонтит и остеопороз. *Актуал. пробл. мед.* 2021;(44)1:79–91. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-1-79-91

Maylyan E.A., Chaykovskaya I.V., Soboleva A.A., Lesnichenko D.A., Kostetskaya N.I. Levels of several cytokines in serum and oral fluid in postmenopausal women with chronic generalized periodontitis and osteoporosis. *Aktual'nyye problemy meditsiny = Challenges in Modern Medicine*. 2021. 44 (1): 79–91. [In Russian]. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-1-79-91

61. Scanzello C.R., Goldring S.R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*. 2012;51(2):249–257. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012

62. de Luca P., Kouroupis D., Viganò M., Perucca-Orfei C., Kaplan L., Zagra L., de Girolamo L., Correa D., Colombini A. Human diseased articular cartilage contains a mesenchymal stem cell-like population of chondroprogenitors with strong immunomodulatory responses. *J. Clin. Med.* 2019;8(4):423. doi: 10.3390/jcm8040423

63. Hamilton J.L., Nagao M., Levine B.R., Chen D., Olsen B.R., Im H.J. Targeting VEGF and its receptors for the treatment of osteoarthritis and associated pain. *J. Bone. Miner. Res.* 2016;31(5):911–924. doi: 10.1002/jbmr.2828

64. de Lange-Brokaar B.J., Kloppenburg M., Andersen S.N., Dorjée A.L., Yusuf E., Herb-van Toorn L., Kroon H.M., Zuurmond A.M., Stojanovic-Susulic V., Bloem J.L., ... Ioan-Facsinay A. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(4):664–671. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.011

65. Wang Q., Lepus C.M., Raghu H., Reber L.L., Tsai M.M., Wong H.H., von Kaeppler E., Lingampalli N., Bloom M.S., Hu N., ... Robinson W.H. IgE-mediated mast cell activation promotes inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis. *Elife*. 2019;8:e39905. doi: 10.7554/eLife.39905

66. Sousa-Valente J., Calvo L., Vacca V., Simeoli R., Arévalo J.C., Malcangio M. Role of TrkA signalling and mast cells in the initiation of osteoarthritis pain in the monoiodoacetate model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(1):84–94. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.006

67. Enomoto H., Inoki I., Komiya K., Shiomi T., Ikeda E., Obata K., Matsumoto H., Toyama Y., Okada Y. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am. J. Pathol.* 2003;162(1):171–181. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63808-4

68. Kennedy A., Ng C.T., Biniecka M., Saber T., Taylor C., O'Sullivan J., Veale D.J., Fearon U. Angiogenesis and blood vessel stability in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):711–721. doi: 10.1002/art.27287

69. Kim H.R., Lee J.H., Kim K.W., Kim B.M., Lee S.H. The relationship between synovial fluid VEGF and serum leptin with ultrasonographic findings in knee osteoarthritis. *Int. J. Rheum. Dis.* 2016;19(3):233–240. doi: 10.1111/1756-185X.12486

Сведения об авторе:

Федуличев Павел Николаевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5492-0270, e-mail: p.fedulichev@gmail.com

Information about the author:

Pavel N. Fedulichev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5492-0270, e-mail: p.fedulichev@gmail.com

Поступила в редакцию 23.01.2023

Принята к публикации 27.02.2023

Received 23.01.2023

Accepted 27.02.2023