

ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУНИТЕТ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРИТА

Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. В обзоре анализируются данные литературы, свидетельствующие об участии воспаления синовиальной ткани, субхондральной кости, гуморального и клеточного иммунного ответа к различным аутоантигенам хряща в инициации и прогрессировании первичного остеоартрита (ОА). В большинстве работ показано, что воспаление в синовиальной ткани у больных ОА менее выражено, чем у больных РА, но выше, чем у здоровых людей. Среди клеток воспалительного инфильтрата синовиальных больных ОА преобладают макрофаги и Т-лимфоциты. Некоторые авторы обнаружили в синовиальных больных ОА тучные клетки, причем содержание этих клеток было больше, чем у здоровых людей, и значимо больше, чем у больных РА.

Большинство исследователей выявили в синовиальной ткани больных ОА значительное число цитокинов, связанных с клетками как врожденного, так и приобретенного иммунитета, в ряде исследований источник цитокинов не был идентифицирован. Регистрировались как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины: IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-4, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18. Кроме того, некоторые исследователи выявили IL-5, IL-13, IL-19, IL-21, IL-26, IL-32, а также TGF- β . На участие адаптивного иммунного ответа в патогенезе ОА указывает наличие в синовиальной ткани, жидкости, сыворотке периферической крови больных ОА антител к антигенным детерминантам коллагенов II, IX, XI, агрекану, фрагментам фибронектина.

Результаты исследований убедительно свидетельствуют о роли хронического воспаления, изменений врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе ОА, что оправдывает замену прежнего названия болезни «остеоартроз» на современное «остеоартрит». Это новое понимание патогенеза ОА является принципиальным, поскольку обосновывает современные методы противовоспалительной терапии и поиск новых терапевтических мишеней. Приводятся результаты оценки эффективности и безопасности некоторых методов противовоспалительного лечения ОА. До настоящего времени терапия ОА, направленная на уменьшение воспаления, не была успешной. Так, результаты клинических испытаний применения анти-TNF α и анти-IL-1 β -терапии для лечения ОА не показали клинически значимого эффекта, несмотря на многочисленные работы, свидетельствующие о большом содержании TNF α и IL-1 β в синовиальной ткани, жидкости, субхондральной кости больных ОА и их предполагаемой роли в патогенезе. С другой стороны, клинический эффект был зарегистрирован при использовании ингибитора IL-1 диацереина, что, вероятно, обусловлено плеiotропным действием этого препарата.

Подчеркивается, что повышение эффективности противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии может быть достигнуто за счет ее применения в начальной стадии болезни, что определяет необходимость разработки информативных маркеров «раннего» ОА.

Ключевые слова: остеоартрит, воспаление, иммунная система, синовиальная оболочка, противовоспалительные средства

Адрес для переписки:

Ширинский Валерий Степанович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (923) 107-51-00.
Факс: 8 (383) 228-25-47.
E-mail: valery.shirinsky@gmail.com

Address for correspondence:

Shirinsky Valery S.
Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630047, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevska str., 14.
Phone: 7 (923) 107-51-00.
Fax: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: valery.shirinsky@gmail.com

Образец цитирования:

В.С. Ширинский, Е.В. Казыгашева, И.В. Ширинский
«Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе
остеоартрита» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21,
№ 1. С. 39-48. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48
© Ширинский В.С. и соавт., 2019

For citation:

V.S. Shirinsky, E.V. Kazygasheva, I.V. Shirinsky "Inflammation
and immunity: a role of pathogenesis of osteoarthritis", Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21,
no. 1, pp. 39-48. doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-39-48

INFLAMMATION AND IMMUNITY: A ROLE OF PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS

Shirinsky V.S., Kazygasheva E.V., Shirinsky I.V.

Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. In this review we analyze literature data concerning participation of synovial inflammation, subchondral bone, humoral and cellular immune responses towards various cartilage autoantigens in the initiation and progression of primary osteoarthritis (OA). The vast majority of studies showed that the synovial inflammation in OA is less pronounced than in RA but is more pronounced than in healthy people. In OA synovial tissue, macrophages and T-cells predominate in the inflammatory infiltrate. Some authors detected mast cells in the OA synovium in quantities higher than in healthy control and significantly higher than in RA patients.

Most of researchers found many cytokines related to innate and adaptive immune cells in the OA synovial tissue, while in some studies the cells producing those cytokines were not identified. Among the cytokines there were both pro-inflammatory and anti-inflammatory ones: IL-1 β , TNF α , IFN γ , IL-4, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18. In addition, some authors detected IL-5, IL-13, IL-19, IL-21, IL-26, IL-32, and TGF β . A role of adaptive immune response in OA is supported by the presence of autoantibodies against antigen determinants of collagens type II, IX, XI, aggrecan, fibronectin fragments, in the synovial tissue, synovium fluid, and peripheral blood serum.

The research data clearly support a role of chronic inflammation and changes in innate and adaptive immune response in the pathogenesis of OA thus justifying the change of the disease name from “osteoarthrosis” to “osteoarthritis”. This novel understanding of OA pathogenesis is paramount as it provides a rationale for modern anti-inflammatory treatments and discovery of new therapeutic targets. We discuss the results of studies evaluating efficacy and safety of some types of anti-inflammatory treatment of OA. Until now, treatment of OA directed on inflammation control was not successful. Thus, clinical trials of anti-TNF α anti-IL-1 β strategies for the treatment of OA did not show clinically significant improvement in spite of multiple studies demonstrating elevated concentrations of TNF α and IL-1 β in synovial fluid and subchondral bone in OA thus suggesting the role of these cytokines in the OA pathogenesis. On the other side, treatment with IL-1 inhibitor diacerein was found to be effective which can be explained by pleiotropic effects of this drug.

It should be stressed out that in order to increase the efficacy of anti-inflammatory treatments of OA they should be initiated at early disease stages, thus necessitating the use of new informative biomarkers of early OA.

Keywords: *osteoarthritis, inflammation, immune system, synovial membrane, anti-inflammatory drugs*

Введение

Остеоартрит (ОА) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, особенно у лиц старшей возрастной группы. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА болеет около 4% населения земного шара, а в 10% случаев он является причиной инвалидизации [3]. ОА занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в ряду основных причин нетрудоспособности пожилых. В России, по данным официальной статистики, распространенность ОА за последние годы возросла на 48%, ежегодная первичная заболеваемость — более чем на 20% [3]. Количество зарегистрированных в стране больных ОА уже превысило 2 657 000 человек, и каждый год впервые выявляется более 600 000 случаев заболевания. Однако в реальности больных с различными формами ОА в популяции гораздо больше, чем обращающихся за медицинской помощью в государственные лечебно-профилактические учреждения [3].

Его распространенность увеличивается в связи с постарением населения и высокой частотой

той ожирения в популяции. В последние годы проблема ОА привлекает все большее внимание специалистов разного профиля вследствие выявления сложных и разнообразных механизмов его развития, возрастания частоты встречаемости, высокого уровня инвалидизации больных [4].

Пораженный сустав при ОА рассматривается не как простое сочетание измененных костных суставных поверхностей, хрящевых структур, синовиальной жидкости, суставной капсулы и периартикулярного аппарата, а как единый орган с присущими ему патофизиологическими нарушениями: воспалительными, нейротрофическими, иммунными, метаболическими и функциональными. Поэтому ОА относят сегодня к органным заболеваниям, а с учетом поражения различных суставных групп — к полиорганной патологии [12].

ОА не является уникальной болезнью. Он представляет собой разнородную группу с различными клинико-патогенетическими фенотипами, которые постоянно изменяются, гетерогенно и независимо прогрессируют, что

в конечном итоге приводит к общим клиническим проявлениям [15]. Считается, что остеоартрит — это группа патогенетически близких заболеваний, имеющих различную этиологию, которая вызывает сходные патофизиологические и клинические последствия, характеризующиеся прогрессирующей потерей гиалинового хряща и патологическим ремоделированием субхондральной кости [4].

Кроме того, ОА рассматривают как коморбидное заболевание, наиболее часто сочетающееся с сердечно-сосудистой патологией, ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом и др. [6]. Эти сопутствующие заболевания не являются исключительными и характерными только для ОА, однако они могут возникнуть у одного и того же пациента одновременно или последовательно, значительно модулируя течение и прогрессирование ОА.

Долгое время ОА считался болезнью «износа» хряща вследствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей при действии механических факторов, приводящих к разрушению хрящевой ткани [21]. Прогресс в молекулярной биологии в 90-е годы прошлого столетия глубоко изменил эту парадигму. Открытие того, что многие растворимые провоспалительные медиаторы могут увеличивать продукцию матричных металлопротеиназ, коллагеназ хондроцитами, стало первым шагом в формировании «воспалительной» теории развития ОА, участия иммунной системы в патогенезе болезни [11]. Настоящее сообщение посвящено анализу данных литературы о роли воспаления, врожденного и адаптивного иммунитета в инициации и прогрессии первичного ОА.

Синовит у больных ОА: морфологическая характеристика и клеточный состав инфильтрата воспаленной синови

Синовит — воспаление синовиальной оболочки, приводящее к скоплению выпота в выстилаемой ею суставной полости. При ОА синовит характеризуется избыточной пролиферацией различных клеток-резидентов синовиальной ткани (СТ) и клеток-мигрантов, участвующих в образовании многочисленных медиаторов воспаления, которые способствуют не только его персистенции, но и усиливают катаболизм в хряще и субхондральной кости [40, 45]. При синовите появляется постоянная боль, связанная с длительной сенситизацией ноцицепторов в процессе воспаления и малосвязанная с механическими нагрузками на сустав [43]. Эту боль, которой сопутствуют утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры, можно трактовать как хроническую, которая в сочетании с вегетативными, психологи-

ческими и эмоциональными факторами теряет приспособительное биологическое значение [40].

Houli J. и соавт. были одними из первых исследователей, которые описали особенности воспаления в СТ у пациентов с ОА [23]. В последующем были разработаны различные оценочные системы для объективной оценки степени выраженности синовита [26, 27], которые использовались на протяжении многих лет. В 2002 году Krenn V. и соавт. предложили универсальную систему оценки синовита для всех ревматических заболеваний, включая ОА [28]. Эта система была основана на морфологическом анализе гиперплазии синовиальных выстилающих клеток, маркерах активации клеток-резидентов и инфильтрации провоспалительными клетками [28]. С помощью этой системы стало возможным оценивать синовит от легкого до умеренного (градация 0-9 баллов). В ряде исследований, обобщенных в обзоре de Lange-Brokaar B.J. и соавт., было показано, что у больных ОА выраженность синовита колебалась от легкого до умеренного (средний балл 2) против 1,4 у здоровых и 5,7 у больных ревматоидным артритом (РА) [18]. Некоторые исследователи выявляли в синовии морфологические признаки фиброза и детрита, чаще у пациентов с давним ОА [32]. В целом большинство авторов подчеркивают, что воспаление в синовиальной ткани у больных ОА менее выражено, чем у больных РА, но выше, чем у здоровых людей [18, 37].

В 2012 году в журнале *Osteoarthritis and Cartilage* был опубликован систематизированный обзор, посвященный изучению роли воспаления, иммунных нарушений при ОА [18]. Авторы обзора, используя различные базы данных за период с 1946 по 2011 год, обобщили результаты исследований, представленных в 100 статьях, посвященных анализу фенотипа клеток воспалительного инфильтрата при ОА. Некоторые фрагменты обзора будут рассмотрены ниже.

Среди клеток воспалительного инфильтрата синовии больных ОА преобладают макрофаги и Т-лимфоциты. По данным Pessler F. и соавт., макрофаги составляют примерно 65%, Т-лимфоциты — 22%, В-лимфоциты — 5%, плазматические клетки менее 1% клеток инфильтрата [34]. Макрофаги располагаются в основном в выстилающем слое синовии, субпопуляционная структура макрофагов не изучена. Патогенетическая роль макрофагов заключается в контроле продукции металлопротеиназ хондроцитами, синтезе провоспалительных медиаторов и факторов роста (IL-1, TNF α , металлопротеиназ, IL-10, IL-12, TGF- β) хемокинов, участвующих в реализации воспаления, образовании остеофи- тов [24, 37].

Т-лимфоциты обнаружены в субповерхностном слое синовиальной оболочки и, в меньшей степени, в глубоком слое, преобладали активированные CD4⁺T-клетки [37]. Выявлены различные субпопуляции Т-клеток, экспрессирующих активационные антигены: CD69, CD25, CD38, CD45RO, CD60, CD83, HLA II класса [39]. Ряд авторов указывает, что соотношение CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов равнялось 5:1, оно было больше, чем у здоровых людей, и меньше, чем у больных РА [38].

Популяция Th-лимфоцитов представлена субпопуляциями Th1, Th2, Th3, Th17, Th9, Th22, соотношение Th1/Th2 было 1,5 в сравнении с РА — 6,1 [43, 54]. Показано наличие в синовиальной ткани больных ОА Treg, регуляторных Tr1 лимфоцитов — продуцентов IL-10 и TGF-β [34].

Содержание В-лимфоцитов, плазматических клеток в синовиальной ткани больных ОА было больше, чем у здоровых людей, и меньше, чем у больных РА. Считается, что В-лимфоциты инфильтрата являются олигоклональными и играют существенную роль в развитии ОА [44].

Некоторые авторы обнаружили в синовии больных ОА тучные клетки, причем содержание этих клеток было больше, чем у здоровых людей, и значимо больше, чем у больных РА [19, 20]. Тучные клетки локализовались преимущественно периваскулярно в субповерхностном слое синовии, многие из них были дегранулированы [19].

Большинство исследователей выявили в синовиальной ткани больных ОА большое число цитокинов, связанных с клетками как врожденного, так и приобретенного иммунитета, в ряде исследований источник цитокинов не был идентифицирован. Регистрировались как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины: IL-1β, TNFα, IFNγ, IL-4, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18 [37, 45, 51]. Кроме того, некоторые исследователи выявили IL-5, IL-13, IL-19, IL-21, IL-26, IL-32, а также TGF-β [18, 51]. В целом большинство авторов приходит к мнению о том, что содержание цитокин-позитивных клеток, продуцентов провоспалительных цитокинов, в образцах синовии больных ОА меньше, чем у больных РА, но выше, чем в синовиальной ткани здоровых людей [37, 45, 51]. Это указывает на то, что синовиальная ткань больных ОА характеризуется вялотекущим воспалением, что отличает его от РА [18, 22].

В результате воспаления в синовиальной ткани провоспалительные медиаторы попадают в синовиальную жидкость и затем в хрящ, содействуя катаболической функции хондроцитов [9] и способствуя их гибели. Помимо провоспалительных медиаторов синовиальной ткани и жидкости, вызывающих нарушение процессов ремоделиро-

вания хрящевой ткани, важная роль в процессах катаболизма принадлежит субхондральной кости [9]. Напомним, что хрящ и субхондральная кость в норме представляют собой единую биокomпозицию, адаптированную к действию механических нагрузок и осуществляющую тесные молекулярно-клеточные взаимодействия, направленные на физиологическое ремоделирование как хрящевой, так и костной ткани. При ОА, в результате воспаления хряща и субхондральной кости, в процессе ремоделирования катаболические механизмы начинают преобладать над анаболическими. Этому способствует наличие между хрящевой и костной тканью особых сигнальных путей [9], обеспечивающих обмен провоспалительными медиаторами и персистенцию воспаления.

Итак, ОА характеризуется морфологическими признаками воспаления в синовиальной ткани, однако о соотношении воспаления с клиническими характеристиками ОА известно мало. Неясно, имеется ли связь персистирующего воспаления с различными клиническими фазами ОА (ранние и поздние проявления болезни), прогрессией рентгенологических изменений, уровнем боли, выраженностью функциональных изменений суставов и др. Предстоит большая работа по изучению патогенетической роли воспаления в развитии различных клинических проявлений ОА, поскольку первые исследования в этом направлении не внесли ожидаемой ясности. Так, в 2011 году опубликована статья, посвященная изучению связи биомаркеров системного воспаления и рентгенологической прогрессией ОА [49]. Авторы работы на большой выборке больных ОА при оценке 17 показателей воспаления в сыворотке периферической крови, включая определение СРБ и ряда провоспалительных цитокинов, не нашли доказательств связи между исследуемыми биомаркерами и наличием рентгенологических проявлений ОА. Авторы объясняют полученные результаты дизайном исследования. Оно было поперечным, и, по их мнению, в продольных исследованиях могут быть получены другие данные. В некоторых исследованиях выявлено, что у больных ОА с клиническими проявлениями синовита в сыворотке ПК регистрируются маркеры системного воспаления, в частности СРБ, ассоциированный с уровнем боли [42, 47].

Нами было показано, что в сыворотке ПК больных особым субтипом ОА — диабетассоциированный ОА — повышен уровень провоспалительных (IL-1, IL-18) и снижено содержание противовоспалительных цитокинов (адипонектина, IL-10), а уровень IL-6 прямо коррелировал с рядом функциональных показателей тяжести болезни [7].

Врожденный и адаптивный иммунитет в патогенезе ОА

Считается, что врожденный и адаптивный иммунитет участвуют в патогенезе ОА, но особый интерес представляет роль врожденной иммунной системы в развитии раннего ОА [22, 24, 45]. Необходимо напомнить, что различные факторы риска ОА формируют определенные фенотипы ОА, которые отличаются патогенезом и клиническими проявлениями [4]. Факторы риска условно подразделяются на немодифицируемые (генетические факторы, пол, возраст) и модифицируемые (избыточная масса тела, курение, интенсивные физические нагрузки или хроническая микротравматизация суставов, сопутствующие заболевания и ряд других [4, 6]. Наиболее распространенными субтипами ОА являются возраст-ассоциированный, эстрогензависимый, генетически детерминированный и посттравматический [12]. Факторы риска, действующие комплексно, инициируют изменения физиологического соотношения анаболических и катаболических процессов в хряще, субхондральной кости (СК), про- и противовоспалительных адипокинов суставными жировыми подушечками [2, 11, 22, 24, 25].

На ранних стадиях ОА зарегистрировано повышение метаболизма СК, выражающееся в появлении новых локусов остеогенеза. Результатом этого является истончение СК [5, 9], которое сопровождается повреждением матрикса хряща и снижением скорости синтеза гликозаминогликанов. Так, обнаружена высокая активность маркеров резорбции кости (С-терминальные и N-терминальные телопептиды) у молодых пациентов и пациентов среднего возраста (27–56 лет) с начальной стадией ОА, но без признаков прогрессирования болезни [5]. Таким образом, на ранних этапах ОА определяются основные признаки усиленного ремоделирования СК, скорее всего, появляющиеся до начала деградации хряща [5, 9, 24].

Клетки субхондральной кости начинают продуцировать различные биологические агенты, включая провоспалительные цитокины, а жировые подушечки — адипокины (лептин, резистин, адипонектин, висфатин, хемерин и др.) [9, 11, 22, 24]. Эти первичные молекулярные механизмы усиливают катаболические процессы, способствуют повреждению хондроцитов и клеток субхондральной кости, вовлекают в процесс формирования воспаления семейство белков ADAMTS, матриксные металлопротеиназы (ММП), синтазу окиси азота. Появляются продукты разрушения матрикса хряща: коллагены II, IX, XI, агрекан, фрагменты фибронектина и др. [25, 53]. Последние стимулируют

экспрессию различных TLR (Toll-like receptor) на хондроцитах, клетках-мигрантах: макрофагах, нейтрофилах [45, 47].

Взаимодействие появившихся продуктов деградации матрикса хряща с TLR хондроцитов [41], фагоцитирующих клеток приводит к дополнительному стимулированию образования медиаторов воспаления (ММП-1, ММП-3, ММП-9, ММП-13, IL-6, IL-8, моноцитарный хемотактический белок 1, IL-1 β , TNF α) [24]. Воспаление приобретает персистирующий характер [22] и делает TLR хондроцитов высокочувствительными к продуктам разрушения матрикса хряща [41].

Помимо этого, в развитие воспаления вовлекаются компоненты системы комплемента. Так, Wang O. и соавт. показали, что активация компонентов системы комплемента была аномально высокой в синовиальной оболочке больных ОА, особенно в ранней стадии [50].

В частности, установлено, что MAC (Membrane attack complex — C5b-9) формировался вокруг мембраны хондроцитов при раннем и позднем ОА [50]. MAC способен не только непосредственно повреждать мембрану клеток хряща, но и стимулировать синтез ММП, ADAMTS, хемокинов, что приводит к увеличению гибели хондроцитов, катаболизму матрикса хряща, его лейкоцитарной инфильтрации. Для оценки роли компонентов комплемента в развитии ОА было использовано несколько экспериментальных моделей на животных. Wang O. и соавт. «нокаутировали» компонент C5 у мышей с ОА и показали, что по сравнению с контрольной группой C5⁺ у мышей C5⁻ не было выявлено существенного снижения синовиита или убыли хряща в течение 8–12 недель наблюдения [50]. «Нокаут» CD59 ингибитора MAC в другой модели ОА у мышей показал, что у «нокаутированных» мышей развился более тяжелый ОА по сравнению с контрольными [50]. В исследовании Busby W.H. и соавт. установлено, что ингибирование C1s сериновой протеазы, вовлеченной в инициирование классического пути активации комплемента, предупреждало развитие экспериментального ОА у собак [13].

В синовиальной оболочке пациентов с ОА были обнаружены НК-клетки с фенотипом CD16⁺CD56⁺ как с гранзимами А и В, так и без них [29]. Причем экспрессия гранзимов А и В коррелировала с цитолитической активностью НК-клеток *in vitro* [29]. В другом исследовании в синовиальной ткани и жидкости у пациентов с ОА обнаружены растворимые гранзимы А и В [48]. Эти данные позволяют считать, что в синовиальной ткани больных ОА НК-клетки могут выполнять цитолитические функции и быть еще одним фактором персистенции воспаления.

Таким образом, эти немногочисленные данные свидетельствуют о том, что у больных ОА на ранней стадии развития болезни существенная роль в инициации воспаления в синовиальной ткани и хряще, субхондральной кости принадлежит клеточным и внеклеточным факторам врожденного иммунитета: TLR фагоцитирующих клеток и хондроцитов, NK-клеткам, компонентам системы комплемента. Далее в процесс поддержания воспаления неизбежно вовлекаются факторы адаптивного иммунитета, благодаря наличию в синовиальной оболочке и жидкости больных ОА клеток, участвующих в гуморальном и клеточном иммунном ответе с одной стороны и появлению большого числа аутоантигенов из разрушающегося хряща с другой. Необходимо напомнить, что у здоровых людей потенциальные аутоантигены хряща, находящегося в асептических условиях, изолированы от клеток иммунной системы. При ОА в результате действия различных факторов риска, усилении катаболических процессов, развитии воспаления многочисленные высвобождающиеся антигенные детерминанты матрикса хряща могут инициировать и поддерживать гуморальный и клеточный иммунный ответ, способствуя хронизации воспаления в хряще и синовиальной ткани [53]. Действительно, в синовиальной ткани, жидкости, сыворотке периферической крови больных ОА, в отличие от здоровых людей, выявлены антитела к антигенным детерминантам коллагенов II, IX, XI, агрекану, фрагментам фибронектина [53]. Эти антигены входят в состав иммунных комплексов, обнаруженных в матриксе хряща больных ОА [53], они обладают артритогенными свойствами и способны индуцировать артрит у экспериментальных животных. Помимо гуморального иммунного ответа, формируется и клеточный иммунный ответ [53] к фрагментам мембраны хондроцитов, ядерным белкам, коллагенам и протеогликанам матрикса. Ситуация осложняется тем, что в условиях хронического воспаления, иммунного ответа к различным аутоантигенам хряща организм использует резервные возможности элиминации аутоантигенов. Поэтому у больных ОА свойства профессиональных антигенпрезентирующих клеток, способных фагоцитировать фрагменты коллагена, протеогликанов и взаимодействовать с Т-лимфоцитами, проникающими в поврежденный хрящ из синовиального экссудата [8, 53], приобретают хондроциты. Хондроциты начинают экспрессировать антигены HLA-II, DP, DQ, DR, а также костимуляторные молекулы CD80, CD86 [8], в результате чего происходит усиление пролиферации Т-лимфоцитов и их провоспалительного потенциала.

Следует особо подчеркнуть, что TNF α и IL-1 β являются доминирующими и наиболее рас-

пространенными цитокинами, вовлеченными в ОА [18, 51]. Они действуют независимо друг от друга и аддитивно усиливают катаболизм хряща [8, 51], включая повышенную резорбцию и ингибирование синтеза протеогликанов в хряще, продукцию ММП и хемокинов, активацию эндотелия и индукцию апоптоза в хондроцитах [18, 51]. Это приводит к увеличению инфильтрации макрофагов и CD4⁺T-клеток, образованию кровеносных сосудов путем увеличения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и повышению уровня циклооксигеназы-2 [11]. Макрофаги и Т-клетки, в частности фенотип CD4⁺Th1 [10], являются распространенной субпопуляцией клеток, обнаруженной в синовиальной оболочке пациентов с ОА [11]. Их активация инициирует повторяющийся каскад событий, связанных с клеточными и внеклеточными компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы. В результате персистирующее воспаление разрушает все большее количество хряща, ухудшает функцию суставов и усиливает прогрессию болезни.

Итак, анализ данных литературы, посвященных результатам исследования роли хронического воспаления, врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе ОА, убедительно свидетельствует о том, что изменение прежнего названия болезни «остеоартроз» на современное «остеоартрит» оправданно [11]. Это новое понимание патогенеза ОА является, на первый взгляд, принципиальным, поскольку не только оправдывает современную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС), локальное применение глюкокортикостероидов, но и позволяет надеяться на эффективное применение антицитокиновых агентов в лечении ОА и открытие новых терапевтических мишеней. В реальной клинической практике и в исследовательской работе все оказалось намного сложнее. В частности, эффективность и безопасность применения различных НПВС индивидуальна, терапия приносит лишь временное облегчение, что вынуждает больных принимать препараты этой группы практически пожизненно, а иногда отказываться от лечения вследствие развития нежелательных явлений или неэффективности.

Локальная терапия глюкокортикоидами имеет известные ограничения. В 2016 году были опубликованы результаты сетевого мета-анализа [17] рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований эффективности использования различных НПВС в лечении ОА. Авторы показали, что лишь три препарата — диклофенак, целекоксиб, напроксен — статистически значительно уменьшают боль и улучшают функцию коленных суставов у больных гонартрозом в сравнении с плацебо и парацетамолом. Эффект дозави-

симый и более выражен при приеме диклофенака 150 мг/сутки. Эффективность монотерапии парацетамолом не превышала эффективность плацебо. Эти примеры свидетельствуют о том, что выбор эффективного и безопасного НПВС у пожилого, как правило, больного ОА невелик. Поскольку ранние этапы развития ОА протекают с вовлечением СК, были предприняты попытки использовать в лечении антирезорбтивные, противоостеопоретические препараты. Результаты клинических исследований эффективности применения бифосфонатов как антирезорбтивных агентов показали отсутствие влияния на изменение СК и профилактику прогрессирования ОА у больных [1, 52]. Весьма противоречивые результаты получены при назначении других противоостеопоретических средств: эстрогенов и модуляторов рецепторов к эстрогенам [5, 16].

Данные о применении еще одного противоостеопоретического препарата — стронция ранелата (СР) — в лечении ОА дает повод для оптимизма. Результаты 3-летнего рандомизированного контролируемого исследования 1371 пациента с ОА (SEKOIA — Strontium ranelate Efficacy in Knee Osteoarthritis trial — СР) показали, что СР оказывает клинически значимый структурно-модифицирующий эффект, замедляет прогрессирование ОА [35]. Прием СР 2 г/сутки также сопровождался более низкими значениями индекса WOMAC и глобальной оценки боли в коленном суставе к 3-му году лечения в сравнении с группой плацебо. Важно отметить, что обоснованием этого исследования послужили результаты фундаментальных работ о влиянии СР на процессы ремоделирования и воспаления в СК, хряще при ОА в условиях *in vitro* и *in vivo* [5]. Появление в ряду средств лечения ОА первого препарата с доказанным структурно-модифицирующим действием и одновременно влияющего на основные клинические проявления ОА, замедляющего прогрессирование заболевания, обнадеживает и специалистов, и больных.

Что касается потенциальных терапевтических мишеней из числа клеток и медиаторов воспаления, то первые исследования оказались разочаровывающими. Так результаты клинических испытаний применения анти-TNF α и анти-IL-1 β -терапии для лечения ОА не показали клинически значимого эффекта [14, 31]. И это несмотря на многочисленные работы, свидетельствующие о большом содержании TNF α и IL-1 β в синовиальной ткани, жидкости, субхондральной кости больных ОА и их предполагаемой роли в патогенезе [11, 18, 51]. Следует отметить, что прошедшие клинические испытания, возможно, потерпели неудачу вследствие вмешательства на далеко зашедших стадиях заболевания.

Ингибирующим влиянием на выработку и активность IL-1 обладает препарат диацереин (артродарин, ТРБ Кемедика Интернешнл С.А., Швейцария), основные фармакодинамические свойства которого и результаты клинических испытаний представлены в обзоре Балабановой Р.М. [2]. При пероральном приеме диацереин быстро абсорбируется с последующим деацетилированием и превращением в активный метаболит-реин. Патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза IL-1, подавлении экспрессии рецепторов к нему на мембране хондроцитов. Помимо этого, препарат опосредованно повышает концентрацию антагониста рецептора IL-1. Метаболит блокирует активацию и транслокацию NF- κ B в ядро, снижая экспрессию ряда NF- κ B-зависимых генов провоспалительных медиаторов: TNF α , IL-1, IL-6, оксида азота и ММП. Реин ингибирует и «восходящий» путь сигнального киназа — MEK/ERK. Анаболическое действие препарата на хрящ обусловлено повышением экспрессии тканевых факторов роста (TGF): TGF- β 1 и TGF- β 2, усиливающих продукцию хондроцитами протеогликанов и коллагенов, что способствует восстановлению матрикса хряща.

Метаанализ рандомизированных клинических испытаний эффективности и безопасности диацереина у 2637 больных гонартрозом и коксартрозом, в 9 из которых контролем служило плацебо, в 12 — НПВП, провели Leeb B.F. и Rintelen B. [30, 36]. К концу лечения снижение выраженности боли было более значимым, чем при терапии НПВП.

Важно отметить, число побочных явлений при приеме диацереина было сходным с таковым при использовании НПВП, причем в последнем случае побочные явления были более тяжелыми.

Структурно-модифицирующий эффект диацереина изучали в 3-летнем рандомизированном, плацебоконтролируемом исследовании у 507 больных первичным коксартрозом [33]. Достоверно реже выявляли рентгенологическое прогрессирование у больных, получавших диацереин, по сравнению с группой плацебо (47,3 и 62,3% соответственно, $p = 0,007$). Необходимость эндопротезирования тазобедренных суставов в процессе лечения и через 3 месяца после его завершения возникла у 14,5% больных основной группы и 19,8% группы плацебо [33]. Важно отметить, что симптом-модифицирующий и структурно-модифицирующий эффекты диацереина у больных ОА обусловлены, вероятно, его плеiotропным действием, а не только его ингибирующим влиянием на продукцию IL-1.

Накапливаются данные о том, что при раннем посттравматическом экспериментальном ОА

наиболее эффективны методы лечения, направленные на модуляцию врожденного иммунитета. Так, показано, что блокада ряда компонентов каскада комплемента значительно снижает частоту ОА у мышей [50]. Эта новая стратегия лечения раннего ОА вселяет оптимизм и должна быть дополнительно исследована. Эффективность противовоспалительных методов лечения, назначаемых вскоре после травмы при ОА, подчеркивает важность максимально раннего вмешательства в патогенез болезни [24]. Это положение, которое поддерживается многими специалистами, занимающимися проблемой ОА, касается не только посттравматического, но и других субтипов болезни [4, 5, 6, 24]. В этом случае мы сталкиваемся с другими трудностями – поиском информативных маркеров начальной, дорентгенологической стадии ОА и новых терапевтических мишеней. Обсуждение этих актуальных вопросов выходит за рамки настоящего обзора.

Заключение

Последние достижения в изучении патогенетической роли воспаления, иммунного ответа к аутоантигенам хрящевой ткани у больных ОА обосновали пока еще немногочисленные попыт-

ки модуляции воспаления. Скромные результаты клинических испытаний таких вмешательств позволяют, однако, надеяться на решение загадки самого распространенного и обременительного заболевания суставов. Согласно известным положениям общей патологии, воспаление и иммунный ответ формируются после действия повреждающих агентов, определяемых как факторы риска. Чем глубже мы будем понимать природу факторов риска у больных ОА и механизмы их иницирующего, повреждающего действия на структуры сустава, патогенез неизбежного воспаления, тем больше появляется шансов эффективно помочь пациентам на ранней стадии болезни. Важность идентификации ранней стадии до появления рентгенологических изменений в суставах у пациентов с высоким риском приобретает сегодня первостепенное значение. Проблема поиска информативных маркеров раннего ОА тесно связана с проблемой выявления новых терапевтических мишеней в начале болезни, в том числе среди большого числа клеток и медиаторов воспаления и иммунного ответа. Путь поиска – долгий и затратный, и надо быть готовым к тому, что на этом пути нас будут ждать не только радости, но и разочарования.

Список литературы / References

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология, 2014. Т. 52, № 3. С. 247-250. [Alekseeva L.I., Zaitseva E.M. Perspective direction of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2014, Vol. 52, no. 3, pp. 247-250. (In Russ.)]
2. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений // Современная ревматология, 2011. Т. 5, № 4. С. 74-78. [Balabanova R.M. Role of immune inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis and possibilities of correction of immune impairments. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*, 2011, Vol. 5, no. 4, pp. 74-78. (In Russ.)]
3. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: дис. ... докт. мед. наук. М.: ФГБУ «НИИР» РАМН, 2011. [Galushko E.A. Medico-social importance of rheumatic diseases: Dr. Diss. (Med. Sci.). Moscow: Scientific and Research Institute of Rheumatology, RAMS, 2011.]
4. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания – ничего не стоит на месте // Украинский ревматологический журнал, 2014. № 56. С. 4-10. [Golovach I.Yu., Osteoarthritis: fundamental and applied aspects of the etiopathogenesis of the disease – nothing stands still. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal = Ukrainian Journal of Rheumatology*, 2014, no. 56, pp. 4-10. (In Russ.)]
5. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // Современная ревматология, 2013. Т. 7, № 2. С. 82-86. [Dubikov A.I. Osteoarthritis: An old disease, novel approaches. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*, 2013, Vol. 7, no. 2, pp. 82-86. (In Russ.)]
6. Казыгашева Е.В., Ширинский В.С., Ширинский И.В. Диабет-ассоциированный остеоартрит – синтропия? // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 4. С. 317-330. [Kazygasheva E.V., Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Diabetes-associated osteoarthritis: a syntropy? *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 4, pp. 317-330. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-317-330.
7. Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 87-92. [Shirinsky I.V., Kalinovskaya N.Yu., Shirinsky V.S. Clinico-immunological characteristics of diabetes – associated osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 87-92. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-87-92.
8. Alsalameh S., Jahn B., Krause A., Kalden J.R., Burmester G.R. Antigenicity and accessory cell function of human articular chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 1991, Vol. 18, no. 3, pp. 414-421.

9. Ashish R.S., Supriya J., Sang-Soo L., Ju-Suk N. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, Vol. 14, no. 10, pp. 19805-19830.
10. Battaglia M., Gregori S., Bacchetta R., Roncarolo M.G. Tr1 cells: from discovery to their clinical application. *Semin. Immunol.*, 2006, Vol. 18, no. 2, pp. 120-127.
11. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarth. Cartilage*, 2013, Vol. 21, no. 1, pp. 16-21.
12. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, no. 377, pp. 2115-2126.
13. Busby W.H., Yocum S.A., Rowland M. Complement 1s is the serine protease that cleaves IGFBP-5 in human osteoarthritic joint fluid. *Osteoarth. Cartilage*, 2009, Vol. 17, no. 4, pp. 547-555.
14. Calich A.L.G., Domiciano D.S., Fuller R. Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment. *Clin. Rheumatol.*, 2010, Vol. 29, no. 5, pp. 451-455.
15. Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology*, 2014, Vol. 53, no. 6, pp. 1-3.
16. Cirillo D.J., Wallace R.B., Wu L., Yood R.A. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum.*, 2006, Vol. 54, no. 10, pp. 3194-3204.
17. da Costa B., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*, 2016, Vol. 387, no. 10033, pp. 2093-2105.
18. de Lange-Brokaar B.J., Ioan-Facsinay A., van Osch G.J., Zuurmond A.M., Schoones J., Toes R.E., Huizinga T.W., Kloppenburg M. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarth. Cartilage*, 2012, Vol. 20, no. 12, pp. 1484-1499.
19. 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., Nelissen R.G., Toes R.E., Ioan-Facsinay A. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarth. Cartilage*, 2016, Vol. 24, no. 4, pp. 664-671.
20. Dean G., Hoyland J.A., Denton J., Donn R.P., Freemont A.J. Mast cells in the synovium and synovial fluid in osteoarthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, Vol. 32, no. 8, pp. 671-675.
21. Felson D.T. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarth. Cartilage*, 2013, Vol. 21, no. 1, pp. 10-15.
22. Haseeb A., Haqqi T.M. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 146, no. 3, pp. 185-196.
23. Houli J., Roimicher S., I. Paciornik I., de Paola D. Synovial tissue in osteoarthritis of the knee. *Acta Rheumatol. Scand.*, 1959, no. 5, pp. 122-135.
24. Kandahari A.M., Yang X., Dighe A.S., Pan D., Cui Q. Recognition of immune response for the early diagnosis and treatment of osteoarthritis. *J. Immunol. Res.*, 2015, Vol. 2015, 192415, 13 p. doi: 10.1155/2015/192415.
25. 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, Vol. 7, no. 1, pp. 33-42.
26. Koizumi F., Matsuno H., Wakaki K., Ishii Y., Kurashige Y., Nakamura H. Synovitis in rheumatoid arthritis: scoring of characteristic histopathological features. *Pathol. Int.*, 1999, no. 49, pp. 298-304.
27. Kraan M.C., Haringman J.J., Post W.J., Versendaal J., Breedveld F.C., Tak P.P. Immunohistological analysis of synovial tissue for differential diagnosis in early arthritis. *Rheumatology*, 1999, no. 38, pp. 1074-1080.
28. Krenn V., Morawietz L., Burmester G.R., Kinne R.W., Mueller-Ladner U., Muller B., Haupl T. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*, 2006, Vol. 49, no. 4, pp. 358-364.
29. Kummer J.A., Tak P.P., Brinkman B.M. Expression of granzymes A and B in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1994, Vol. 73, no. 1, pp. 88-95.
30. Leeb B.F., Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerhein in osteoarthritis. *Osteoarth. Cartilage*, 2005, no. 13, S 68.
31. Malemud C.J. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date. *Drugs and Aging*, 2010, Vol. 27, no. 2, pp. 95-115.
32. Oehler S., Neureiter D. Subtyping of osteoarthritic synoviopathy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, no. 20, pp. 633-640.
33. Pavelka K., Trc T., Karpas K. The efficacy and safety of Diacerhein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three month treatment period. *Arthr. Rheum.*, 2007, no. 56, pp. 4055-4064.
34. Pessler F., Chen L.X., Dai L., Gomez-Vaquero C., Diaz-Torne C. A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans Illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium. *Clin. Rheumatol.*, 2009, Vol. 27, no. 9, pp. 1127-1134.
35. Reginster J.Y., Badurski J., Bellamy N., Bensen W., Chapurlat R., Chevalier X., Christiansen C., Genant H., Navarro F., Nasonov E., Sambrook P.N., Spector T.D., Cooper C. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, Vol. 72, no. 2, pp. 179-186.

36. Rintelen B., Neumann K., Leeb B.F. A meta-analysis of controlled clinical studies with Diacerhein in the treatment osteoarthritis. *Arch. Intern. Med.*, 2006, no. 166, pp. 1899-1906.
37. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q., Raghu H., Mao M., Lindstrom T.M., Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2016, Vol. 12, no. 10, pp. 580-592.
38. Saito I., Koshino T., Nakashima K., Uesugi M., Saito T. Increased cellular infiltrate in inflammatory synovia of osteoarthritic knees. *Osteoarth. Cartilage*, 2002, Vol. 10, no. 2, pp. 156-162.
39. Sakkas L.I., Platsoucas C.D. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2007, Vol. 56, no. 2, pp. 409-424.
40. Scanzello C.R., Goldring S.R. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 2012, Vol. 51, no. 2, pp. 249-257.
41. Schelbergen R.F.P., Blom A.B. Alarmins S100A8 and S100A9 elicit a catabolic effect in human osteoarthritic chondrocytes that is dependent on toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum.*, 2012, Vol. 64, no. 5, pp. 1477-1487.
42. Schulze-Koops H., Kalden J.R. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2001, Vol. 15, no. 5, pp. 677-691.
43. Sellam J., Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2010, Vol. 6, no. 11, pp. 625-635.
44. Shiokawa S., Matsumoto N., Nishimura J. Clonal analysis of B cells in the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2003, Vol. 32, no. 1, pp. 12-18.
45. Sokolove J., Lepus Ch.M. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.*, 2013, Vol. 5, no. 2, pp. 77-94.
46. Stürmer T., Brenner H., Koenig W., Günther K.P. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, Vol. 63, no. 2, pp. 200-205.
47. Su S.-L., Tsai C.-D., Lee C.-H., Salter D.M., Lee H.-S. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 by IL-1 β and fibronectin fragments in human articular chondrocytes. *Osteoarth. Cartilage*, 2005, Vol. 13, no. 10, pp. 879-886.
48. Tak P.P., Spaeny-Dekking L., Kraan M.C., Breedveld F.C., Froelich C.J., Hack C.E. The levels of soluble granzyme A and B are elevated in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, Vol. 116, no. 2, pp. 366-370.
49. Vlad S.C., Neogi T., Aliabadi P., Fontes J.D., Felson D.T. No association between markers of inflammation and osteoarthritis of the hands and knees. *J. Rheumatol.*, 2011, Vol. 38, no. 8, pp. 1665-1670.
50. Wang O., Rozelle A.L., Lepus C.M. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat. Med.*, 2011, Vol. 17, no. 12, pp. 1674-1679.
51. Wojdasiewicz P., Poniatowski L. A., Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.*, 2014, Vol. 2014, 561459, 19 p. doi: 10.1155/2014/561459.
52. Xing R.L., Zhao L.R., Wang P. M. Bisphosphonates therapy for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *SpringerPlus*, 2016, Vol. 5, no. 1, p. 1704.
53. Yuan G.-H., Masuko-Hongo K., Kato T., Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, Vol. 48, no. 3, pp. 602-611.
54. Yudoh K., Matsuno H., Nakazawa F., Yonezawa T., Kimura T. Reduced expression of the regulatory CD4⁺ T cell subset is related to Th1/Th2 balance and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2000, Vol. 43, no. 3, pp. 617-627.

Авторы:

Ширинский В.С. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Казыгашева Е.В. — лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Ширинский И.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Shirinsky V.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Kazygasheva E.V., Laboratory Assistant, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shirinsky I.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 26.02.2018

Отправлена на доработку 06.03.2018

Принята к печати 07.03.2018

Received 26.02.2018

Revision received 06.03.2018

Accepted 07.03.2018