

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.72-018.3:612.015

Л.А. Дмитриева

## РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

*К настоящему времени накоплен большой фактический материал о регулирующем влиянии цитокинов на функцию хондроцитов, остеобластов/остеоцитов и остеокластов, постоянно участвующих в ремоделировании костной ткани. В данном обзоре представлены современные данные о роли различных цитокинов в патогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, цитокины

**ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRISIS  
(LITERATURE REVIEW)**

L.A. Dmitriyeva

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

*By the present time great amount of facts is gathered about regulating influence of cytokines on the function of chondrocytes, osteoblasts/osteocytes and osteoclasts, which constantly take part in remodeling of bone tissue. In this review up-to-date data are presented about the role of different cytokines in pathogenesis of degenerative-dystrophic disorders of large joints.*

**Key words:** osteoarthritis, cytokines

В последние годы большое внимание исследователей фокусируется на роли цитокинов в иммунопатогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов [4, 6, 9, 13, 14, 17, 18, 19, 27]. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции иммунологических реакций в организме. Они вовлечены во все звенья иммунного ответа. Для цитокинов характерна способность проявлять множество биологических эффектов по отношению к различным клеткам мишеням (плейотропизм). При этом они образуют сложную сеть взаимодействий [2, 3, 5, 7, 8]. К настоящему времени накоплен большой фактический материал о регулирующем влиянии цитокинов на функцию хондроцитов, остеобластов/остеоцитов и остеокластов, постоянно участвующих в ремоделировании костной ткани.

Цитокины можно разделить на три группы — деструктивные (провоспалительные), регуляторные (в том числе противовоспалительные) и анаболические (факторы роста) (табл. 1).

Провоспалительные цитокины отвечают за повышенный синтез и экспрессию матриксных металлопротеаз (ММП) в суставных тканях. Они синтезируются в синовиальной оболочке, а затем диффундируют в суставной хрящ через синовиальную жидкость. Провоспалительные цитокины

активируют хондроциты, которые в свою очередь также способны вырабатывать медиаторы воспаления. В пораженных суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной оболочки. Именно синовициты макрофагального типа секретируют биологически активные вещества, стимулирующие деградацию суставного хряща [10]. Среди них в патогенезе остеоартроза (ОА) в наибольшей мере «задействованы» ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, лейкоцитарный ингибирующий фактор (ЛИФ) и ИЛ-17.

Данные литературы свидетельствуют, что ИЛ-1 $\beta$  и, возможно ФНО- $\alpha$ , — главные медиаторы деструкции суставных тканей при ОА [22, 25]. ИЛ-1 $\beta$  синтезируется в виде неактивного предшественника с массой 31 кД (пре-ИЛ-1 $\beta$ ), а затем, после отщепления сигнального пептида, превращается в активный цитокин с массой 17,5 кД. В тканях суставов, включая синовиальную мембрану, синовиальную жидкость и суставной хрящ, ИЛ-1 $\beta$  обнаруживают в активной форме. ФНО- $\alpha$  также синтезируется в виде мембранно-связанного предшественника с массой 26 кД; путем протеолитического отщепления он высвобождается из клетки в виде активной растворимой формы с массой 17 кД. На моделях ОА у животных показано, что блокада ИЛ-1 эффективно предотвращает деструкцию суставного хряща, тогда как блокада

Типы цитокинов (по van den Berg W.B. et al., 1999)

Деструктивные	Интерлейкин-1
	Интерлейкин-6
	ФНО-α
	Лейкемический ингибирующий фактор
	Интерлейкин-17
Регуляторные	Интерлейкин-4
	Интерлейкин-10
	Интерлейкин-13
	Ингибиторы ферментов
Анаболические	Инсулиноподобные факторы роста
	ТФР-β
	Костные морфогенетические белки
	Морфогенетические белки, полученные из хряща

ФНО-α приводит лишь к ослаблению воспаления в тканях сустава. В синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще больных обнаружены повышенные концентрации обоих цитокинов. Названные цитокины индуцируют выделение энзимов, в том числе ММП, которые разрушают коллаген II типа и протеогликаны. Одновременно угнетается нормальный синтез матрикса хондроцитами. На молекулярном уровне это выражается в снижении содержания протеогликанов в матриксе, разрушении сшивок между гликозаминогликанами и коллагеном II типа и увеличении содержания воды в матриксе. Подобные биохимические изменения хрящевого матрикса уменьшают его прочность на сжатие и растяжение, ухудшают амортизирующую функцию хряща, препятствуют поддержанию гомеостаза хондроцитами, защите субхондральной кости [4]. На основании изложенного цитируемые авторы выдвигают следующую концепцию происхождения ОА. Начальным звеном патогенеза является нарушение гомеостаза хряща, вызванное одним или несколькими факторами. В результате этого происходит изменение фенотипа хрящевых клеток, что проявляется в снижении синтеза ими связывающих белков, участвующих в образовании протеогликановых агрегатов и начале синтеза коллагенов I и III типов, несвойственных для нормального зрелого хряща. Синтез коллагенов этих типов начинает преобладать над продуцированием коллагена II типа, необходимого для постоянного обновления органоспецифического для хряща фибриллярного остова. Нарушение агрегации протеогликанов приводит к их потере и «обводнению» хряща. Таким образом, формируется неполноценная основа, не способная в полной мере выполнять функцию суставного хряща. Эти цитокины также стимулируют фагоцитоз, генерацию активных форм кислорода, усиливают метаболизм арахидоновой кислоты с образованием простагландинов и лейкотриенов, а также синтез коллагена и фибронектина.

Результатом таких макромолекулярных изменений в суставном хряще является неэффективность репаративных процессов, что приводит к дальнейшей деградации хряща [19].

Биологическая активация хондроцитов и синовицитов ИЛ-1 и ФНО-α опосредуется связыванием со специфическими рецепторами на поверхности клеток – ИЛ-1R и ФНО-R. Для каждого цитокина идентифицировано два типа рецепторов – ИЛ-1R I и II типов и ФНО-R I (p55) и II (p75) типов [19]. За передачу сигналов в клетках тканей суставов отвечают ИЛ-1RI и p55, большое количество которых обнаруживают в хондроцитах и синовиальных фибробластах больных с ОА, что в свою очередь объясняет высокую чувствительность этих клеток к стимуляции соответствующими цитокинами. Этот процесс приводит к повышению секреции протеолитических ферментов и деструкции суставного хряща.

ИЛ-1 и ФНО-α являются мощными индукторами синтеза ИЛ-6, участие которого не исключается в патологическом процессе при ОА. ИЛ-6 продуцируется Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, синовиальными фибробластами и принимает участие в различных биологических процессах, таких как активация Т-лимфоцитов, индукция остро-фазового ответа, стимуляция роста и дифференцировки клеток предшественниц гемопоэза, пролиферация синовиальных фибробластов [31]. ИЛ-6 увеличивает количество клеток воспаления в синовиальной мембране, стимулирует пролиферацию хондроцитов, усиливает эффекты ИЛ-1 [26]. Вместе с тем, этот цитокин не влияет на продукцию ММП, поэтому некоторые исследователи считают, что именно ИЛ-6 принимает участие в процессах сдерживания протеолитической деградации суставного хряща, который осуществляется по механизму обратной связи [21].

Еще одним представителем семьи ИЛ-6 является лейкемический ингибирующий фактор (ЛИФ) – цитокин, который вырабатывается хон-

дропитами, полученными от больных с ОА в ответ на стимуляцию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ . ЛИФ стимулирует резорбцию протеогликанов хряща, а также синтез ММП и продукцию оксида азота (NO) в ответ на стимуляцию ИЛ-1 и ФНО [11]. Неорганический свободный радикал NO играет важную роль в деградациии суставного хряща при ОА. NO угнетает синтез макромолекул внеклеточного матрикса (ВКМ) суставного хряща и стимулирует синтез ММП. Кроме того, увеличение продукции NO сопровождается снижением синтеза рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1РА), что приводит к гиперстимуляции хондроцитов и усилению деградациии хрящевого матрикса [23]. Аналогичным действием на хондроциты обладает ИЛ-17, который также способен усиливать образование и выделение ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, действуя с ними синергично, и стимулировать продукцию NO хондроцитами.

Противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, 10, 13) снижают продукцию медиаторов воспаления, уровень NO-синтазы в хондроцитах, а также некоторых протеаз, ограничивая их негативное воздействие на метаболизм хрящевой и других тканей сустава [30]. Так, ИЛ-10 ингибирует продукцию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , а так же пролиферацию Т-лимфоцитов *in vitro*. Показано, что у больных ОА, ИЛ-10 предотвращает разрушение суставного хряща опосредованное антиген стимулированными мононуклеарными клетками. Нейтрализация ИЛ-10 моноклональными антителами *in vitro* в культуре синовиальных клеток приводит к увеличению продукции ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и пролиферации синовиальных клеток. ИЛ-4 ингибирует активацию Th1 лимфоцитов, снижает продукцию ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  и ингибирует повреждение суставного хряща. Имеются данные о том, что ИЛ-4 *in vitro* подавляет синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-8) мононуклеарными клетками синовиальной жидкости и периферической крови, полученных от больных ОА, ингибирует биосинтез и экспрессию гена циклооксигеназы-2 (ЦОГ) синовицитами и предотвращает ингибицию синтеза ПГ клетками суставного хряща [16, 20].

Важную, но не до конца понятную роль в патогенезе ДДЗ суставов играют анаболические цитокины [12, 29]. Одним из представителей этой группы являются инсулиноподобные факторы роста (ИФР). Они в большом количестве содержатся в сыворотке крови и имеют ряд общих свойств с инсулином. ИФР-2 — более характерен для эмбриональной стадии развития, тогда как ИФР-1 — доминирующий представитель группы у взрослого человека. Оба представителя этой группы действуют путем соединения с рецепторами ИФР I типа. Если функция ИФР-2 в патогенезе ОА остается неизвестной, значение ИФР-1 уже определено. ИФР-1 — главный анаболический стимул для синтеза протеогликанов хондроцитами, присутствующий в сыворотке крови и синовиальной жидкости. В нормальном хряще ИФР-1 не обладает митогенными свойствами, однако способен стимулировать пролиферацию клеток в поврежденном матриксе, что

свидетельствует об участии его в репаративных процессах [30].

Действия ИФР контролируются различными ИФР-связывающими белками (ИФР-СБ), которые также вырабатываются хондроцитами [15]. ИФР-СБ могут выполнять функцию переносчика, а также обладают блокирующей ИФР-активностью. Изолированные из суставного хряща больных с ОА клетки вырабатывают избыточное количество ИФР-СБ, что свидетельствует о блокировании ими эффектов ИФР.

Еще одна группа факторов роста, проявляющих различное действие в отношении хондроцитов, включает фактор роста, полученный из тромбоцитов (ФРПТ), фактор роста фибробластов (ФРФ) и трансформирующий фактор роста в (ТФР- $\beta$ ). Эти факторы вырабатываются многими клетками и в том числе хондроцитами и активированными синовицитами. ФРФ обладает как анаболическими, так и катаболическими свойствами в зависимости от концентрации и состояния суставного хряща. ФРПТ принимает участие в поддержании гомеостаза ВКМ суставного хряща, не обладая явными митогенными свойствами. Для этого фактора роста известна способность усиливать синтез ПГ и уменьшать их деградацию [30].

ТФР- $\beta$  представляет особый интерес в плане изучения его роли в патогенезе ОА. Он является членом большого ТФР-суперсемейства, имеет общие функциональные и сигнальные свойства с факторами роста костных морфогенетических белков (КМБ).

ТФР- $\beta$  — плеiotропный фактор: с одной стороны, он обладает иммуносупрессивными свойствами, с другой — это хемотаксический фактор и мощный стимулятор пролиферации фибробластов [1]. Уникальными свойствами ТФР- $\beta$  являются его способность угнетать высвобождение ферментов из разных клеток и значительно увеличивать продукцию ингибиторов ферментов. У больных с ОА ТФР- $\beta$  стимулирует продукцию агрекана и малых протеогликанов в суставном хряще [14, 28]. Он в значительном количестве содержится в синовиальной жидкости, синовиальной мембране и хряще сустава, пораженного ОА [24]. В участках поврежденной ткани, где имеются воспалительные инфильтраты, обнаруживают коэкспрессию ФНО и ИЛ-1, тогда как в участках с явлениями фиброза обнаруживают исключительно экспрессию ТФР- $\beta$ .

ТФР- $\beta$  индуцирует образование остеоцитов в краевой зоне суставов, как механизм приспособления к изменению нагрузки. ИЛ-1, вызывая умеренный воспалительный процесс в синовии в ответ на повреждение сустава, способствует образованию хондроцитов с измененным фенотипом, которые вырабатывают избыточное количество ТФР- $\beta$  [31]. Избыток ТФР опосредует изменение подклассов синтезируемых протеогликанов с нарушением нормальной интеграции элементов ВКМ и способствует их отложению в связках и сухожилиях, увеличивая скованность и уменьшая

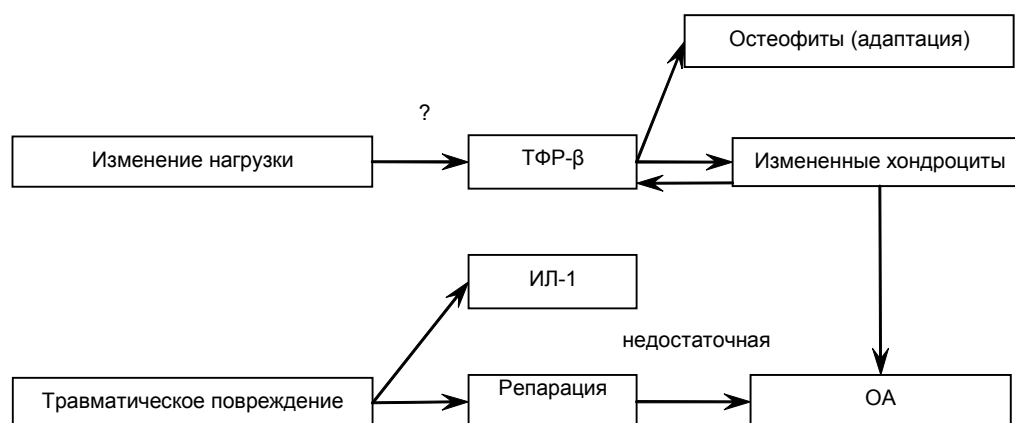


Рис. 1. Схема участия ТФР-β в патогенезе ОА (по van den Berg W.B. et al., 1999).

объем движений в суставах. W.V. van den Berg с соавторами предложили следующую схему участия ТФР-β в патогенезе ОА (рис. 1).

Костные морфогенетические белки (КМП) — члены суперсемейства ТФР-β. Некоторые из них (КМП-2, КМП-7 и КМП-9) обладают свойством стимулировать синтез протеогликанов хондроцитами [12]. КМП осуществляют свои эффекты путем связывания со специфическими рецепторами сериновой/треониновой киназы I и II типа. Несмотря на то, что стимулирующее влияние КМП на синтез протеогликанов известно давно, их роль в регуляции функции суставного хряща остается спорной в связи с известной способностью КМП вызывать дифференцировку клеток, стимулировать кальцификацию и образование костной ткани [31]. Показано, что взаимодействие КМП с КМП-рецептором II типа необходимо для поддержания дифференцированного фенотипа хондроцитов, а также для контроля их пролиферации и гипертрофии. КМП также способствует образованию хондроцитов, но в отличие от ТФР-β, в другом участке суставного края, главным образом, в области ростовой пластинки [12].

Хрящевые морфогенетические протеины (ХМП-1 и -2) — еще одни представители суперсемейства ТФР-β, необходимые для образования хрящевой ткани в период развития конечностей. Мутация гена ХМП-1 вызывает хондроплазии [12]. Возможно, у ХМП более селективный, направленный на хрящ профиль. Несмотря на то, что ТФР-β и ХМП способны стимулировать хондроциты, они могут действовать и на многие другие клетки. ХМП обоих типов обнаруживают в хряще здоровых и пораженных ОА суставов, они способствуют репарации ВКМ суставного хряща после ферментативной деградации, поддерживая нормальный фенотип.

Приведенный в данном разделе анализ литературных данных свидетельствует о значимой роли цитокинов в патогенезе ДДЗ крупных суставов. Несомненно, существуют и другие, еще не идентифицированные факторы и иные аспекты

изучаемых явлений, определяющие иммунопатогенез данных заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зубова С.Г. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста в в процессе ответа макрофага на активацию / С.Г. Зубова, Б.В. Окулов // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 18–22.
2. Использование количественной полимеразной цепной реакции для оценки цитокинового профиля человека / Е.И. Батенева, Д.Ю. Трофимов, Р.М. Хаитов и др. // Иммунология. — 2006. — Т. 27, № 1. — С. 9–12.
3. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинин // Иммунология. — 1995. — № 3. — С. 30–40.
4. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) / С.П. Миронов, Н.П. Омеляненко, А.К. Орлецкий и др. // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2001. — № 2. — С. 96–99.
5. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9–16.
6. Состояние интерферонового статуса у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленного сустава / К.А. Новоселов, Н.Н. Корнилов, А.Л. Коваленко и др. // Заболевания и повреждения опорно-двигательного аппарата у взрослых: Тез. докл. 5 обл. науч.- практ. конф. — СПб., 1999. — С. 49.
7. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. — 1997. — № 5. — С. 7–14.
8. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.
9. Appleyard R. The relationship of the structure of articular cartilage to its resistance to compressive

loading / R. Appleyard, P. Ghosh, M. Swain // *J. Bone Jt. Surgery.* — 1996. — V. 78-B, Suppl. II & III. — P. 126–127.

10. Carrabba M. Eziopathogenezis dell'artrosi / M. Carrabba, B. Colombo, A. Galanti // In: R. Marcolongo (Ed.) *L'artrosi. Realizzazioni scientifiche.* — Milan, 1998. — P. 49–68.

11. Carrol G.J. Reduction of the concentration and total amount of keratin sulfate in synovial fluid from patients with osteoarthritis during treatment with piroxicam / G.J. Carrol, M.C. Bell, B.A. Laing // *Ann. Rheum. Dis.* — 1992. — Vol. 52. — P. 850–854.

12. Differential effects of local application of BMP-2 or TGF-beta1 on both articular cartilage composition and osteophyte formation / H.M. van Beuningen, H.L. Giansbeek, P.M. van der Kraan et al. // *Osteoarthritis Cart.* — 1999. — Vol. 6. — P. 306–317.

13. Expression of chondrocyte interleukin-1 in human osteoarthritis (OA) / H.H. Hung, D.C. Mangham, B.W. Treadwell et al. // *J. Bone Jt. Surgery.* — 1996. — V. 78-B, Suppl. II & III. — P. 185–186.

14. Goldring M.B. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators / M.B. Goldring, F. Berebaum // *Clin. Orthop.* — 2004. — N 427S. — P. 37–46.

15. IGF/IGFBP axis in cartilage and bone in osteoarthritis pathogenesis / J. Martel-Pelletier, J.A. Di Batista, D. Lajeunesse et al. // *Inflamm. Res.* — 1998. — Vol. 47. — P. 90–100.

16. Interleukin-4 inhibits prostaglandin E2 production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells via inhibition of biosynthesis and gene expression of cyclo-oxygenase II but not of cyclo-oxygenase I / E. Sugiyama, A Kuroda, H Taki, et al. // *Ann Rheum Dis.* — 1996. — Vol. 55. — P. 375–382.

17. Little C. The effect of growth factors on articular cartilage repair / C. Little // *J. Bone Jt. Surgery.* — 1996. — V. 78-B, Suppl. II & III. — P. 125.

18. Lotz M. Cytokines in cartilage injury and repair / M. Lotz // *Clin. Orthop.* — 2001. — N 391, Suppl. — P. S108–S115.

19. Martel-Pelletier J. Biochemical factors in joint tissue degradation in osteoarthritis / In: J. Martel-Pelletier, J.-P. Reginster, J.-P. Pelletier et al. // *Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects.* Springer. — 1999. — P. 156–157.

20. Miossec P. Interleukin-4. A potent anti-inflammatory agent / P. Miossec // *Rev. Rheum.* — 1993. — Vol. 60. — P. 87–91.

21. Passeri G. Bisphosphonates inhibit IL 6 production by human osteoblast cells MG-63 / G. Passeri, G. Girasole, V. Ulietti // *J. Bone Miner. Res.* — 1994.—Vol. 9 (Suppl.). — P. 230.

22. Polan M.L. Cultured human peripheral monocyte secrete increased levels interleukin-1 / M.L. Polan, A. Kuo, J. Loukides et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 7. — P. 480–484.

23. Regulation of human normal and osteoarthritis chondrocyte interleukin-1 receptor by antirheumatic drugs / J.P. Pelletier, R. Mc'Colum, J.A. Di'Battista et al. // *Arthritis Rheum.* — 1993. — V. 36, N 11. — P. 1517–1527.

24. Reversal of acut and chronic synovial inflammation by anti-transforming factor beta / S. Wahl, J. Allen, G. Costa et al. // *J. Exp. Med.* — 1993. — Vol. 177. — P. 225–230.

25. Secinger P. Natural and recombinant human IL-1 receptor antagonist block the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin production / P. Secinger, J. Klein-Nulend, C. Alander // *J. Immunol.* — 1990. — Vol. 145. — P. 4181–4184.

26. Tamura T. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin-6 / T. Tatura, N. Udagava, N. Takahashi // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 11924–11928.

27. The role of extracellular matrix in articular chondrocyte regulation / S.P. Scully, J.W. Lee, M.A. Ghert et al. // *Clin. Orthop.* — 2001. — N 39. — P. 72–89.

28. Transforming growth factor beta1 (TGFβ1) induced neutrophil recruitment to synovial tissue: implications for TGFβ1-driven synovial inflammation and hyperplasia / R. Fava, N. Olsen, A. Postlethwaite et al. // *J. Exp. Med.* — 1991. — Vol. 173. — P. 1121–1123.

29. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint / H.M. van Beuningen, H.L. van der Kraan, O.J. Arnts et al. // *Lab. Invest.* — 1994. — Vol. 71. — P. 306–317.

30. Van den Berg W.B. Role of growth factors and cartilage repare / W.B. van den Berg, P.M. van der Kraan, H.M. van Beuningen // *Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects.* Springer. — 1999. — P. 188–209.

31. Van Snick J. Interleukin-6: an overview / J. van Snick // *Annu Rev Immunol.* — 1990. — Vol. 8. — P. 253–278.