

## РОЛЬ КЛЮЧОВИХ ЦИТОКІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ: МЕХАНІЗМИ ДІЇ ТА ВПЛИВ НА УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ

**Буга Вікторія Вікторівна**  
**Калініна Ольга Ігорівна**

студентки

Харківський національний медичний університет

Науковий керівник:

Александрова Тетяна Миколаївна

Ph.D, доцент

Кафедра внутрішньої медицини №1

Харківський національний медичний університет

**Вступ.** Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне системне аутоімунне захворювання, яке уражає суглоби та викликає їх прогресивне руйнування. Основу патогенезу становить дисрегуляція імунної відповіді, що призводить до запалення синовіальної оболонки, гіперплазії тканин, ангіогенезу та ураження хрящів і кісток. Ключову роль у цих процесах відіграють прозапальні та протизапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) та інтерлейкін-10 (IL-10). Їхня взаємодія створює складний каскад патологічних змін, які визначають прогресування захворювання. Розуміння механізмів дії цих цитокінів є важливим для розробки цільових терапевтичних підходів.

**Мета роботи.** Дослідити роль ключових цитокінів у патогенезі РА, висвітливши їх механізми дії та внесок у прогресування захворювання.

**Матеріали та методи.** Для виконання роботи використовували публікації англomовних наукових джерел у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science. До аналізу включалися оригінальні дослідження, систематичні огляди та метааналізи.

**Результати та обговорення.** РА — системне захворювання, яке характеризується інфільтрацією синовіальних запальних клітин, гіперплазією синовіальної оболонки, ангіогенезом і ушкодженням хряща, що може призвести до деструкції кісткової тканини. Патогенез РА включає дисрегуляцію вродженої та адаптивної імунної відповіді, де ключову роль відіграють цитокіни [1].

TNF- $\alpha$  є центральним у запальному каскаді при РА. Він посилює запалення через індукцію інших цитокінів (IL-1, IL-6) і активацію ендотеліальних клітин, що сприяє міграції імунних клітин. TNF- $\alpha$  стимулює синовіальні фібробласти до синтезу матриксних металопротеїназ, що руйнують хрящ, та пригнічує апоптоз, сприяючи формуванню паннусу. Він також активує остеокласти через RANKL

(рецепторний активатор ліганду ядерного фактора каппа В), що викликає руйнування кісткової тканини [2].

IL-6 бере участь у системному запаленні, локальній патології суглобів і секретується синовіальними фібробластами та В-клітинами. Через класичні та трансигнальні шляхи IL-6 сприяє диференціації Th17-клітин, пригнічує регуляторні Т-клітини та посилює утворення аутоантитіл таких як ревматоїдний фактор і антицитрулінові пептидні антитіла (АСРА).

IL-6 стимулює проліферацію синовіальних фібробластів, що сприяє утворенню паннусу, та активує остеокласти через RANKL, прискорюючи руйнування тканин. Системно він індукує білки гострої фази (С-реактивний білок, сироватковий амілоїд А) і опосередковує анемію хронічного захворювання шляхом синтезу гепсидину [3, 4].

IL-1 $\beta$  виробляється активованими макрофагами, моноцитами та синовіальними фібробластами та синтезується як неактивний попередник (про-IL-1 $\beta$ ). Виробництво та активація IL-1 $\beta$  суворо регулюється, але при РА ці шляхи порушуються, що призводить до надмірних рівнів цитокінів у синовіальній рідині та тканинах. IL-1 $\beta$  посилює синовіт, сприяючи залученню та активації запальних клітин. У запаленому суглобі IL-1 $\beta$  стимулює макрофаги виробляти додаткові прозапальні медіатори, включаючи TNF- $\alpha$ , IL-6 та хемокіни, посилюючи запальний каскад [5].

Одним із характерних ефектів IL-1 $\beta$  є його вплив на цілісність хрящів і кісток. Він індукує вироблення матриксних металопротеїназ (ММР) хондроцитами та синовіальними фібробластами, що призводить до деградації компонентів позаклітинного матриксу хряща, таких як колаген та агрекан. Зв'язування IL-1 $\beta$  з рецептором IL-1 типу 1 може підвищувати експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах, посилювати міграцію лейкоцитів, сприяти росту нових кровоносних судин, та, таким чином, опосередковувати руйнування тканин суглоба при РА [6].

У субхондральній кістці IL-1 $\beta$  сприяє остеокластогенезу шляхом активації рецепторного активатора ліганду ядерного фактора каппа В на синовіальних фібробластах і Т-клітинах, одночасно пригнічуючи експресію остеопротегерину, природного інгібітора RANKL. Цей дисбаланс сприяє резорбції кістки, викликаючи розвиток характерних кісткових ерозій, які спостерігаються при РА.

Крім того, IL-1 $\beta$  керує ангіогенезом у синовії – процесом, критичним для підтримки хронічного запалення. Він стимулює вироблення фактора росту ендотелію судин (VEGF) та інших проангіогенних факторів, забезпечуючи адекватне кровопостачання запаленого суглоба. Ця новоутворена судинна мережа забезпечує приплив імунних клітин і поживних речовин, необхідних для тривалого запалення [7].

IL-10 є протизапальним цитокіном з подвійною роллю при РА. Він пригнічує запалення шляхом інгібування прозапальних цитокінів (наприклад, TNF- $\alpha$ , IL-6) і зниження презентації антигену, тим самим обмежуючи активацію Т-клітин і сприяючи імунній толерантності. IL-10 також посилює функцію регуляторних Т-клітин і пригнічує активацію синовіальних фібробластів, захищаючи від

пошкодження суглобів. Однак ефекти ІЛ-10 можуть бути парадоксальними. Він сприяє виживанню В-клітин і виробленню антитіл, потенційно підвищуючи рівень аутоантитіл [8].

**Висновки.** Цитокіни TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-10 є ключовими медіаторами патогенезу РА. TNF- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  стимулюють хронічне запалення, деградацію хряща та кісткові ерозії через активацію металопротеїназ і остеокластів. ІЛ-6 посилює аутоімунні процеси, сприяє утворенню паннусу та активує системні реакції, таких як синтез білків гострої фази. Протизапальний цитокін ІЛ-10 стримує запалення, але може підвищувати рівень аутоантитіл, що вносить суперечливість у його дію. Вивчення ролі цих молекул допомагає зрозуміти патогенетичні механізми РА та вдосконалити сучасну терапію, зокрема методи блокади ключових прозапальних цитокінів.

### Список літератури

1. Uke, P., Maharaj, A., & Adebajo, A. (2025). A review on the epidemiology of rheumatoid arthritis: An update and trends from current literature. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 39(1), 102036. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2025.102036>
2. Kalliolias, G. D., & Ivashkiv, L. B. (2016). TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature reviews. Rheumatology*, 12(1), 49–62. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.169>
3. Hirano T. (2021). IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *International immunology*, 33(3), 127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
4. Okamoto, K., & Takayanagi, H. (2019). Osteoimmunology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(1), a031245. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031245>
5. Palmer, G., Guerne, P. A., Mezin, F., Maret, M., Guicheux, J., Goldring, M. B., & Gabay, C. (2002). Production of interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes. *Arthritis research*, 4(3), 226–231. <https://doi.org/10.1186/ar411>
6. Yuan, S., Li, X., Lin, A., & Larsson, S. C. (2022). Interleukins and rheumatoid arthritis: bi-directional Mendelian randomization investigation. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 53, 151958. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.151958>
7. Honorati, M. C., Cattini, L., & Facchini, A. (2004). IL-17, IL-1beta and TNF-alpha stimulate VEGF production by dedifferentiated chondrocytes. *Osteoarthritis and cartilage*, 12(9), 683–691. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.05.009>
8. Mukherjee, A., & Das, B. (2024). The role of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases (MMPs) in the progression of osteoarthritis. *Biomaterials and biosystems*, 13, 100090. <https://doi.org/10.1016/j.bbiosy.2024.100090>