

**РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ
ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

Л.В. Журавльова, М.О. Олійник

Харківський національний медичний університет

<http://www.vnmed3.kharkiv.ua>

vnmed3@gmail.com

l.zhuravlyova@mail.ru

Резюме. Остеоартроз та цукровий діабет 2 типу є одними з найпоширеніших захворювань. Велике значення у розвитку та прогресуванні ОА та ЦД 2 типу надається прозапальним цитокінам, зокрема інтерлейкіну- 1β та фактору некрозу пухлин- α . Розуміння патогенетичних механізмів розвитку цих захворювань допоможе у оптимізації ранньої діагностики, та своєчасному призначенню адекватної терапії, що є дуже важливим у зниженні інвалідизації цих хворих та покращенні якості життя.

Ключові слова: остеоартроз, цукровий діабет 2 типу, ожиріння, цитокіни.

Метою роботи є аналіз літератури щодо вивчення ролі прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу (ОА) та цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу).

На теперішній час ОА є одним з найчастіших захворювань суглобів. За розповсюдженістю, захворювання опорно-рухового апарату, суглобів, хребта впевнено конкурують з захворюваннями серцево-судинної системи. Хронічний прогресуючий перебіг ОА призводить до деформації суглобів, втрати їх функції і погіршення якості життя хворих [1,2]. У багатьох дослідженнях було виявлено, що особи з ОА мають значно вищий ризик

розвитку коморбідних захворювань, ніж ті що не страждають на ОА[3,4]. Як правило, більшість пацієнтів з первинним ОА мають супутні соматичні захворювання U. Kadam і співавт. [5] в 18-місячному дослідженні за участю 1026 пацієнтів з ОА у віці старше 50 років встановили, що лише у 3,7% хворих було виявлено тільки ОА, в той час як пацієнти крім ОА страждали ще 5-6 захворюваннями і більше. У ряді досліджень було визначено, що ОА частіше поєднується з артеріальною гіпертонією (АГ), високим рівнем холестерину в крові, атеросклерозом, ішемічною хворобою серця (ІХС), ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), хронічними обструктивними захворюваннями легень, захворюваннями органів травлення. Слід зазначити, що практично не виявлено гендерних відмінностей в поширеності супутньої патології у хворих з ОА, хоча ступінь тяжкості ОА у жінок вища [6]. Th. Rosemann і співавт. вивчивши дані 1021 пацієнта з ОА, визначили, що у осіб обох статей однаково часто зустрічалися АГ (53%), підвищений рівень холестерину (36%), серцева недостатність (19%), ЦД (17%), ІХС (13%) і депресивні стани (19%) [7]. З приведених даних можна зазначити, що найчастіше ОА поєднується з такими захворюваннями, які є компонентами метаболічного синдрому, внаслідок чого розвивається так званий метаболічний варіант остеоартрозу. Цей варіант ОА в більшості випадків, є відображенням системних порушень метаболізму, що через прозапальні медіатори реалізується в суглобі. На теперішній час доведено, що ОА це аномальне ремоделювання суглобових тканин, яке контролюється безліччю прозапальних факторів, що продукуються, насамперед, субхондральною кісткою і синовіальною оболонкою [8,9]. Цей патологічний процес згодом формує метаболічну, а пізніше і функціональну дисфункцію всіх суглобових структур з розвитком типової клінічної картини і однотипних патобіохімічних змін [10]. Місцева продукція прозапальних цитокінів також може впливати на ініціацію і посилення інших метаболічних та залежних від віку захворювань. Не дарма ОА відносять до захворювань з одним з найвищих індексів коморбідності [11].

Зараз, йде активне накопичення даних про ініціальну і провідну роль запальних медіаторів у розвитку та прогресуванні ОА. Розвиток генних і молекулярних технологій сприяв більш глибокому розумінню патогенезу ОА. ОА є хронічним запальним захворюванням, при якому переважну роль відіграє дисбаланс між прозапальними і протизапальними цитокінами зі зміщенням рівноваги у бік прозапальних [12, 13]. Джерелом цих медіаторів можуть бути як клітини суглоба, так і інші тканини організму, насамперед, жирова тканина (особливо у пацієнтів з метаболічним синдромом та ожирінням), з якої вони надходять в системний кровотік і досягають суглоба через субхондральну кістку. Ці прозапальні медіатори надалі визначають ремоделювання хрящової, кісткової і синовіальної тканин [9].

Хондроцити при ОА продукують велику кількість факторів запалення, включаючи інтерлейкін 1β (IL- 1β), фактор некрозу пухлин α (TNF- α), простагландини, оксид азоту [14, 15]. Тобто, це говорить на користь імунного характеру запалення при ОА.

Цитокіни спричиняють різноманітні біологічні ефекти, одним з основних є забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. При ОА цитокіни були виділені із синовіальної тканини і самих хондроцитів в процесі руйнування хряща, а також субхондральної кістки [14]. При цьому, на сьогодні найважливіше значення в ініціації і прогресуванні деструктивних змін в хрящі надається порушенням метаболізму субхондральної кістки [16]. Не виключається, що жирові тіла Гофа також можуть бути джерелом продукції прозапальних цитокінів [17].

На клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють чотири класи цитокінів: деструктивні: (IL- 1β , IL-17, IL-18, TNF- α , лейкомічний інгібуючий фактор, онкостатин M); регуляторні (IL-6, IL-8); інгібуючі (IL-4, IL-10, IL-13, антагоніст рецепторів IL-1, інтерферон- γ ; анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту), а також

рецептори кістноморфогенетичного білка (КМВs) і хряще-морфогенетичного білка (ХМВs-cartilage-derived morphogenetic proteins), а також фібробластичні чинники зростання (ФЧЗ - 2, 4, 8) [18,19].

Цитокіни є молекулами локальної дії, синтезуються паралельно, мають здатність індукувати продукцію один одного і забезпечують багаточисленні запальні ефекти. Більшість цитокінів, за винятком ІЛ-1 і ІЛ-4, діють переважно місцево, тому концентрація цитокінів у синовіальній рідині вища, ніж у сироватці крові [20]. Але у випадку неспроможності місцевих захисних реакцій, цитокіни потрапляють в циркуляцію і їхня дія проявляється на системному рівні [21]. Зокрема, Toncheva A. зі співавт. повідомляють про підвищення рівня TNF- α в сироватці крові хворих з гонатрозом [22]. Важливу роль в процесі деградації хряща грають прозапальні цитокіни [23,24]. Їх синтез, секретування та їх дія через свої рецептори на клітинах-мішенях відбувається вже на ранній стадії запалення. ІЛ-1 β і TNF- α вважають головними медіаторами деструкції суглобових хрящів [16]. Механізм їх дії багатокомпонентний: під впливом ІЛ-1 β і TNF- α запускається лізосомний механізм клітинного пошкодження з руйнуванням матріксними протеїназами колагену і протеогліканів суглобового хряща. Вони також можуть викликати пошкодження ДНК і індукувати апоптоз хондроцитів, активувати гіперпродукцію оксиду азоту і перікісних радикалів [25]. У синовіальній рідині, суглобовому хрящі хворих на ОА виявлені підвищені концентрації цих цитокінів, які зростають з подальшим пошкодженням та деструкцією суглобового хряща [26]. При цьому рівень ІЛ-1 β і TNF- α не має суттєвих відмінностей при травматичному та нетравматичному ОА [27].

ІЛ-1 - імунорегуляторний медіатор з молекулярною масою 18 кДа, який виділяється мононуклеарними клітинами, макрофагами, синовіоцитами і хондроцитами шляхом екзоцитозу при запальних реакціях і тканинних ушкодженнях. Він є основним медіатором запальних реакцій. Навіть при пікомольних концентраціях цього цитокіну запускається клітинна відповідь з експресією близько 100 цитокінів, гормонів, факторів росту, таких як ІЛ-2,

IL-4, IL-6, IL-8 і TNF- α , і стимулюється продукція колоніестимулюючого фактора активованими T-клітинами і фібробластами. IL-1 стимулює катаболічні процеси в суглобовому матриксі, гальмує синтез його молекул, що призводить до зростання синтезу ензимів-металопротеаз, особливо колагенази, активатора плазміногену, пригнічує синтез гіалуронової кислоти [18]. IL-1 включає в себе три форми: IL-1 α , IL-1 β і антагонист IL-1. IL-1 β синтезується у вигляді попередника пре-IL-1, та взаємодіє з рецепторами на мембрані клітин.

При ОА хондроцити експресують рецептори для IL-1 β , що підвищує їх чутливість до цього цитокіну. Під впливом IL-1 β хондроцити синтезують протеолітичні ферменти - матриксні протеази (МП), які є агресивними факторами деградації колагену і протеогліканів хряща, при цьому знижується експресія тканинного інгібітора МП. Характерною особливістю хондроцитів при ОА є і гіперекспресія ферменту циклооксигенази 2, що індукує синтез простагландинів, які беруть участь у розвитку запалення [28]. IL-1 β впливає на плазміноген, сприяючи перетворенню його в активний плазмін, який у свою чергу переводить неактивні про-МП в активну форму, посилюючи деградацію позаклітинного матриксу. Катаболічна дія сімейства IL-1 проявляється в стимулюванні вироблення хондроцитами і сіновіоцитами оксиду азоту, здатного пошкоджувати позаклітинний матрикс хряща, а оксид азоту, в свою чергу, знижуючи концентрацію антагоніста рецептора IL-1, сам активує IL-1. Оксид азоту впливає на апоптоз хондроцитів, який в 2-4 рази вище у хворих на ОА, ніж у здорових. IL-1 β підвищує екскрецію кальцію, активує остеокласти, в результаті чого знижується інтенсивність формування кісткової тканини. Зменшення під впливом IL-1 β концентрації остеокальцину призводить до руйнування субхондральної кістки [29].

TNF- α являє собою поліпептид з молекулярною масою близько 17 кДа. Даний цитокін відіграє ключову роль у розвитку запальної відповіді і є основним медіатором запалення. TNF- α має деструктивний вплив, пригнічує анаболічні реакції, стимулює руйнування матриксу хряща, синтез

простагландинів, супероксидних радикалів, індукує утворення інших цитокінів - IL-1, IL-6, IL-8 [18]. Так, у дослідженні Wassilew G.I. зі співавт. описана кореляція між вмістом TNF- α і тривалістю захворювання, що дозволяє використовувати цей цитокін, як прогностичний маркер ризику розвитку ОА [27].

TNF- α бере участь у процесах деструкції і репарації, тому що викликає зростання фібробластів і стимулює ангіогенез, пригнічує синтез колагену і протеогліканів. Крім того, TNF- α підвищує проникність судин, посилює хемотаксис і міграцію лейкоцитів у вогнище запалення, активує ферментативну активність нейтрофільних лейкоцитів, ініціюючи «респіраторний вибух», що в підсумку призводить до цитотоксичного ефекту [30]. Для TNF- α існує два типи розчинних рецепторів - pp55 і pp75, що мають гомологічні фрагменти і відрізняються внутрішньоцитоплазматичними ділянками. Рецептори до TNF- α присутні практично на всіх клітинах тканинних структур суглоба, утворення їх відбувається шляхом «шеддинга»(скидання). Ці розчинні рецептори при великій концентрації можуть знижувати активність TNF- α з рецепторами на клітинах-мішенях шляхом конкурентного антагонізму, а в низьких концентраціях вони, навпаки, стабілізують тривимірну структуру TNF- α і підвищують термін життя біоактивного цитокіна [11]. В експерименті доведено, що внутрішньохрящові ін'єкції TNF- α і IL-1 β викликають більш виразні ушкодження, ніж ін'єкції кожного з цих цитокінів окремо. У той же час в моделях ОА на тваринах було продемонстровано, що блокада IL-1 β ефективно запобігає деструкції суглобового хряща, тоді як блокада TNF- α лише призводить до ослаблення запальної реакції [11,14].

Прозапальні цитокіни також викликають синовіальний ангіогенез і сприяють подальшій продукції медіаторів запалення синовіальних клітинами - так замикається «circulus vitiosus» [31]. Вплив на хондроцит аномальних позаклітинних стимулів, таких як прозапальні синовіальні цитокіни, матричні зміни, паракринні і аутокринні фактори, індукують безліч

аномальних клітинних відповідей, приводячи до змін катаболізму, анаболізму, апоптозу і клітинного фенотипу. Це стосується клітин які диференціюються, гіпертрофованих хондроцитів і клітин-попередників хондроцитів.

У свою чергу патогенез ЦД 2 типу також тісно пов'язаний з ожирінням та хронічним уповільненим запальним процесом, який супроводжується продукцією цитокінів, у тому числі IL-1 β [21]. В біопсійному матеріалі підшлункової залози хворих на діабет 2-го типу була виявлена підвищена продукція IL-1 β , при цьому збільшення рівня глюкози є індуючим фактором для синтезу IL-1 β , який здатний запускати апоптоз β -клітин. Таким чином, посилення місцевої продукції IL-1 β β -клітинами острівців Лангерганса може призводити до прогресування порушення інсулінсинтезуючої функції підшлункової залози [31].

У хворих на діабет 2-го типу на тлі метаболічного синдрому IL-1 β також може бути чинником раннього початку і більш швидкого прогресування порушень функції підшлункової залози. Відкриття процесингу IL-1 β за участю інфламасом дало істотний поштовх в розумінні механізму участі даного цитокіну в розвитку патології. Було з'ясовано, що при ЦД 2 типу дозрівання біологічно активного IL-1 β відбувається головним чином за участю одного з відомих типів інфламасом - NLRP3 інфламасом, що складаються з цитоплазматического білка NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3), що розпізнає як структури патогенів, так і ендогенні молекули небезпеки; білка ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a CARD) і прокаспаз-1 [33]. Саме NLRP3-інфламасоми і є сенсорами метаболічних порушень, відповідаючи активацією синтезу IL-1 β , розвитком хронічного запального процесу в тканині підшлункової залози, що призводить до порушення синтезу інсуліну β -клітинами острівців Лангерганса і загального підвищенню резистентності до інсуліну при метаболічному синдромі.

Певне значення у розвитку інсулінорезистентності (ІР) має TNF- α , який розглядається як медіатор цього процесу при ожирінні, та його вміст у сироватці крові безпосередньо корелює зі ступеню виразності ІР. Підвищення вмісту TNF- α в сироватці крові поєднується з наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням, ІР та компенсаторною гіперінсулінемією, збільшенням концентрації С-реактивного білка (СРБ), ІЛ-6 на тлі дефіциту ІЛ-4 та ІЛ-10, а також опосередкованого ними прискорення апоптозу [33, 34]. TNF- α знижує передачу інформаційного сигналу біологічної дії інсуліну (надає своєрідну «десенситизуючу» дію, пов'язану з тирозинкіназою та IRS-комплексом), посилюючи ІР, яка є невід'ємною характеристикою при ЦД 2 типу, а також перешкоджає поглинанню глюкози і вільних жирних кислот жировою тканиною, а також приймає участь в патогенезі ІР як у печінці, так і в м'язах [36]. Крім цього, TNF- α , ІЛ-1 β пригнічують функціональну активність β -клітин і потенціюють глюкозотоксичність, та призводять до розвитку ЦД 2 типу [34, 36]. Глюкозотоксичність є станом тривалої гіперглікемії, який призводить до зниження дії інсуліну, десенситизації глюкозотранспортних систем (GLUT) як адипоцитів, так і β -клітин, що асоційовано зі зниженням секреторної відповіді β -клітин на глікемічний стимул [37]. Тривала гіперглікемія йде з прогресуючою недостатністю GLUT, розвитком і прогресуванням ІР в адипоцитах, гепатоцитах і м'язових клітинах [35,38,39]. Внаслідок високої глюкозотоксичності відбувається накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активація оксидативного потенціалу на локальному рівні, а також розвиток низькорівневого запалення на організменому рівні [33].

Прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , TNF- α і ліпополісахариди сприяють експресії гена резистину в мононуклеарних клітинах крові людини [33, 35, 36, 40]. Дослідження, присвячені вивченню ролі прозапальних цитокінів (TNF- α та ІЛ-6), а також СРБ дозволили висловити припущення про певну роль цитокін-індукованого субклінічного запалення в патогенезі ІР та

хронічних судинних і неврологічних ускладнень ЦД 2 типу [33, 34, 36, 41, 42].

Поєднання ОА та ЦД 2 типу з ожирінням впливає на розвиток патологічних змін, як в суглобах, так і в підшлунковій залозі. Як вже відомо, жирова тканина не є пасивним накопичувачем енергії, а являє собою активний метаболічний і ендокринний орган, який продукує гормональні та біологічно активні речовини, і відіграє ключову роль в розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, ЦД 2-го типу та іншої патології. Встановлено, що в жировій тканині виробляється велика кількість адипоцитокінів - в тому числі і цитокіни TNF- α , IL-1 β [43]. Факт, що жирова тканина продукує і кумулює ряд прозапальних цитокінів, дає підставу розцінювати ожиріння як слабовиражений запальний стан при якому, як і при ОА, визначаються високі рівні біомаркерів запалення - IL-1 β , TNF- α , СРБ [44]. Відомо, так само, що на продукцію макрофагами прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6 і IL-12) впливає лептин, ще один адипоцитокін, який продукується жировою тканиною. Рівень лептину в суглобових тканинах корелює з ІМТ [45] У дослідженнях встановили, що адипокіни можуть супроводжувати зміни, асоційовані з ОА, і більше того, можуть бути залучені в локальну регуляцію метаболізму суглобового хряща[46].

При ЦД 2 типу ожиріння призводить до метаболічного стресу, появи та підвищення концентрації в тканині підшлункової залози вільних жирних кислот, ліпопротеїдів низької щільності, β -амілоїду, холестерину, солей сечової кислоти (уратів натрію), пірофосфату кальцію і ряду інших молекул, які відносяться до групи ендогенних молекул небезпеки. Це призводить, з одного боку, до їх зв'язування з toll-подібними рецепторами з запуском синтезу IL-1 β та інших прозапальних цитокінів і, з іншого боку, до взаємодії з цитоплазматичними сенсорами DAMP, активації інфламасоми і процесингу попередника IL-1 β в біологічно активну форму з подальшим розвитком тканинного запалення і пошкодженням β -клітин острівців Лангерганса [47, 48]. У той же час клітини надлишково розвинутої жирової тканини

самостійно синтезують кілька прозапальних цитокінів та головний адипокін - лептин. Лептин, досягаючи тканини підшлункової залози, здатний додатково стимулювати синтез IL-1 β і пригнічувати синтез рецепторного антагоніста IL-1, змінюючи співвідношення в системі IL-1 в сторону продукції прозапального медіатора [49].

Уявлення про патогенез ОА типу протягом останніх років збагатилися науковими відомостями, щодо ролі TNF- α , IL-1 β , як головних медіаторів деструкції суглобових хрящів. Не менш принциповим є зв'язок ОА з низкою метаболічних порушень, які характерні для ЦД 2 типу та ожиріння. Доведено важливе значення цитокінів, зокрема TNF- α , IL-1 β у розвитку ЦД 2 типу, як активаторів хронічного запального процесу в підшлунковій залозі, у результаті якого відбувається порушення синтезу інсуліну, а також роль цитокін-індукованого субклінічного запалення в патогенезі ІР. Однак необхідні подальші дослідження для вивчення ролі цитокінів при поєднаному перебігу ОА та ЦД 2 типу, для пошуку маркерів ранньої діагностики, що буде сприяти своєчасному призначенню адекватної патогенетичної терапії.

Література:

1. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. -К.Моріон,2013. - 672с.:іл.,табл.,бібліогр.
2. Шуба Н.М. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції / Н.М. Шуба, Т.Д.Воронова, Т.М.Тарасенко, А.С.Крилова //.-Український ревматологічний журнал, 2012.-Київ, Моріон.-№1(47).-с.51-58.
3. Caporali R. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists./ R. Caporali, M. A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini et al. // Sem Arthr Rheum., 2005. - 35:Issue 1:Suppl 1. – p.31-37.

4. Gabriel Sh.E. Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases./ Sh.E. Gabriel, K. Michaud // *J Arthr Res Ther.*, 2009. - Vol.11. – p.229.
5. Kadam U.T. Clinical Comorbidity in Osteoarthritis: Associations with Physical Function in Older Patients in Family Practice. / U.T. Kadam, P.R. Croft // *J Rheumatol.*, 2007. – Vol.34 . – p.1899-1904.
6. Мендель О.И. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клиничко-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии. / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева, А.Л. Верткин, М.М. Шамуилова, Л.В. Лучихина// *Профилактическая медицина*, 2010. - N 3. - с.35-41.
7. Saltman D.C. Co-morbidity in general practice./ D.C. Saltman, G.P. Sayer, S.D. Whicker // *Postgraduate Med J.*, 2005. – Vol.81. – p.474-480.
8. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы./А.И. Дубиков // *Совр. ревматология*, 2013.-№2. – p. 82–88.
9. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!)/ F. Berenbaum // *Osteoarthritis Cartilage.*, 2013. –Vol. 21. – p. 16–21.
10. Loeser R.F. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ./ R.F. Loeser, S.R. Goldrinal, C.R. Scanzello et al.// *Arthritis Rheum.*, 2012. – Vol. 64(6). – p. 1697–1707.
11. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практична настанова — 3-тє вид., доп., зі змінами. МОРІОН, Київ, 2010. - 608 с.
12. Ударцев Е.Ю. Роль воспаления в патогенезе посттравматического остеоартроза / Е.Ю. Ударцев // *Цитокины и воспаление*, 2011. – Т. 10. – № 3. – с. 82-87.

13. Храмова С.Н. Роль цитокинов и гормонов в формировании костной ткани / С.Н. Храмова, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал, 2005. – № 5. – с. 25-29.
14. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования./ Р.М. Балабанова // Совр ревматол, 2011.-№1.-с.58–62.
15. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. / T. Pincus // Cur Rheum Rep, 2001. – Vol.3. – p.524–34.
16. Широкова Л.Ю. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза / Л.Ю. Широкова и др. // Цитокины и воспаление, 2010. – № 4. - с. 16-19.
17. Lande-Brokaar de B.J. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis : a review / B.J. de Lande-Brokaar et al. // Osteoarthritis cartilage, 2012. – № 20(12). – p. 1484-1499.
18. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза / В.В. Бадюкин // Consilium medicum, 2009. – Т.11. – № 9. – с. 91-95.
19. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К. : Морион, 2005. – 592 с.
20. Kapoor M. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis / M. Kapoor et al.// Nature reviews rheum, 2011. – № 7. – p. 33-42.
21. Симбирцев А. С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека /А. С. Симбирцев// Медицинский академический журнал, 2013. - Том 13, № 3. - с. 18-41.
22. Toncheva A. Inflammatory response in patients with active and inactive osteoarthritis / A. Toncheva et al. //Rheumatol. Int., 2009. – Vol.29., № 10. – p. 1197-1203.

23. Мюльберг А.А. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий // А.А.Мюльберг, Т.В. Гришина. // Успехи физиологических наук, 2006. – № 1. – С. 18-27.
24. Раскина Т.А. Новый взгляд на проблему остеоартроза / Т.А. Раскина, М.В. Летаева // Современная ревматология, 2012. – № 4. – с. 86-89.
25. Roman-Blas J.A. Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes / J.A. Roman-Blas, D.G. Stokes, S.A. Jimenez // Osteoarthritis Cartilage, 2007. – № 6. – p. 27.
26. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis / C. Thomas Vangsness [et al.] // Bulletin of the NYU hospital of Joint Diseases, 2011. – № 2. – p. 122-127.
27. Wassilew G.I. The expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in the membranes of patients with osteoarthritis compared with traumatic knee disorders / G.I. Wassilew et al. // Arthroscopy, 2010. – № 26(8). – p. 1096-1104.
28. Балабанова Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. /Р.М. Балабанова// Современная ревматология, 2013 - №2. - с.95-98.
29. Fermor B. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. / B. Fermor, S.E. Christensen, I. Youn et al.// Eur. Cell. Mater., 2007.-13: 56–65; discussion 65.
30. Алиханов Б.А. Артрофоон в лечении остеоартроза / Б.А. Алиханов // Клиническая геронтология, 2006. – № 2. – с. 51-54.
31. Aigner T. Mechanisms of Disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis — structure, chaos and senescence. / T. Aigner, S. Söder, P.M. Gebhard et al.// Nat. Clin. Pract. Rheum., 2007. - №3. - p.391–399.
32. Schroder K. The inflammasomes / K. Schroder, J. Tschopp // Cell, 2010. - Vol. 140. - P. 821-832.

33. Al-Dokhi L.M. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders/ L.M. Al-Dokhi // Saudi. Med. J.,2009. - Vol. 30, № 9. - P. 1123–1132,
34. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders / G.S. Hotamisligil // Nature.,2006. - Vol. 444, № 7121. - p. 860–867.
35. Winkler G. Molecular mechanisms and correlations of insulin resistance, obesity, and type 2 diabetes mellitus./ G.Winkler, K.Cseh // Orv. Hetil.,2009. - Vol. 150, № 17. - p. 771–780.
36. Rydén M. Tumour necrosis factor- α in human adipose tissue – from signalling mechanisms to clinical implications / M. Rydén, P. Arner // Journal of Internal Medicine,2007. - Vol.262,№4. - p.431.
37. Fernandez–Veledo S. Ceramide mediates TNF- α -induced insulin resistance on GLUT4 gene expression in brown adipocytes / S. Fernandez–Veledo et al.// Arch. Physiol. Biochem., 2006. - Vol.112. - p.13–22.
38. Демидова Т.Ю. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа/ Т.Ю. Демидова, Е.Л. Круглова // РМЖ., 2009. - Т. 17, № 7. - с. 450.
39. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпрес-информ,2007. 224 с.
40. Karbowska A. Resistin: a pathogenic factor or a biomarker of metabolic disorders and inflammation?/ A. Karbowska, M. Boratynska, M. Klinger // Postepy Hig Med Dosw., 2009. – Vol.63.- p.485-491.
41. Volpe C., The Production of Nitric Oxide, IL-6, and TNF-Alpha in Palmitate-Stimulated PBMNCs Is Enhanced through Hyperglycemia in Diabetes. / C. Volpe, L. Abreu, P. Gomes, R. Gonzaga, C. Veloso, J. Nogueira-Machado // Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014. - Article ID 479587, - p.12.

42. Reilly M.P. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans / M.P. Reilly et al. // J of Investigative Medicine, 2007. - Vol. 55, № 1. - p.26–35.
43. Matt C. Cave, Ryan T. Hurt, Thomas H. Frazier et al. McClain and Stephen Obesity, Inflammation, and the Potential Application of Pharmaconutrition Nutr. Clin Pract., 2008. – vol. 23(1). – p.16-34.
44. Miller G.D. Inflammatory Biomarkers and Physical Function in Older, Obese Adults with Knee Pain and Self-Reported Osteoarthritis After Intensive Weight-Loss Therapy./ G.D. Miller, B.J. Nicklas, R.F. Loeser // J Am Geriatr Soc., 2008. - Vol.56:4. - p.644-651.
45. Mainard D. Role of leptin in the pathogenesis of osteoarthritis: a clinical and experimental study. / D. Mainard, H. Dumont, N. Presle et al. //J Bone Joint Surg Br Proceedings, 2008.-90-B.- p.254-255.
46. Насонова В.А. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи. /В.А. Насонова, О.И. Мендель, Л.Н. Денисов, А.Л. Верткин, Л.И. Алексеева, А.В. Наумов//«Профилактическая медицина»;- № 1; 2011.- с. 29-37.
47. De Nardo D. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease / D. De Nardo, E. Latz // Trends Immunol, 2011 - Vol. 32. - p. 373–379.
48. Grant R. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes / R. Grant, W. Dixit // Front. Immunol, 2013. - Vol. 4. - p. 50.
49. Donath M. Type 2 diabetes as an inflammatory disease / M. Donath, S. Shoelson // Nat. Rev. Immunol., 2011. – Vol.11. – p 98-107.

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ОСТЕОАРТРОЗА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Л.В. Журавлева, М.А. Олейник

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. Остеоартроз (ОА) и сахарный диабет (СД) 2 типа являются одними из самых распространенных заболеваний. Большое значение в развитии и прогрессировании ОА и СД 2 типа имеют провоспалительные цитокины, в частности, интерлейкин-1 β и фактор некроза опухоли- α . Понимание патогенетических механизмов развития этих заболеваний поможет в оптимизации ранней диагностики, и своевременному назначению адекватной терапии, что очень важно для снижения инвалидности этих больных и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, цитокины.

THE ROLE OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Zhuravlyova L.V., Oliinyk M.O.

Kharkiv National Medical University

Resume. Osteoarthritis (OA) and type 2 diabetes mellitus (DM) are the most common diseases. Today, important role in the development and progression of OA and type 2 DM is given to pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . Understanding of the pathogenetic mechanisms of these diseases should help to optimize early diagnosis and timely appointment of adequate therapy, that is very important for reducing disability in these patients and improve quality of life.

Keywords: osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus, obesity, cytokines.