

Концентрации цитокинов в периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости

М.В. Чепелева, О.К. Чегуров, Е.И. Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

Cytokine concentration in peripheral blood and synovium in patients with deforming arthritis of the knee with regard to defect size of the medial tibial condyle

M.V. Chepeleva, O.K. Chegurov, E.I. Kuznetsova

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

Важная роль в патогенезе остеоартроза отводится цитокиновому дисбалансу. **Цель.** Изучить уровень сывороточных и синовиальных цитокинов у пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости. **Материалы и методы.** Концентрации цитокинов в периферической крови и синовиальной жидкости у 74 пациентов с III стадией гонартроза определяли иммуноферментным методом. **Результаты.** Концентрации сывороточных IL-1 β и IL-4 были достоверно выше значений контрольной группы при наличии минимальных, умеренных и протяженных дефектов мыщелка. У пациентов с отсутствием дефекта концентрации IL-8, IL-10, TNF α превышали контрольные значения, но не имели статистически значимых отличий от групп с минимальными и умеренными дефектами. Наиболее высокое содержание данных цитокинов определялось в группе с дефектами более 10 мм. Синовиальные концентрации IL-1 β , IL-10 были минимальными при отсутствии дефекта мыщелка, имели тенденции к повышению при дефекте глубиной менее 5 мм и существенно повышались при наличии дефектов глубиной более 6 мм. Содержание IL-8 в синовиальной жидкости было выше, чем в периферической крови, но статистически значимые отличия между исследуемыми группами отсутствовали. Наиболее четкая зависимость от величины дефекта наблюдалась в отношении как сывороточного, так и синовиального IL-6 и синовиального TNF α . **Заключение.** Величина дефекта мыщелка влияет на уровень не только синовиальных, но и сывороточных цитокинов. Концентрации тех и других наиболее высоки при величине дефекта более 50 % площади одного мыщелка, глубиной более 6 мм.

Ключевые слова: цитокины, коленный сустав, деформирующий остеоартроз, дефект внутреннего мыщелка

Cytokine imbalance is important for pathogenesis of osteoarthritis. **Objective** To assess serum and synovium cytokine level in patients with deforming osteoarthritis of the knee joint depending on the size of the medial tibial condyle defect. **Material and methods** Immunoenzyme technique was used to measure cytokine concentration in peripheral blood and synovium of 74 patients with grade III gonarthrosis. **Results** Serum concentration of IL-1 β and IL-4 were significantly higher in presence of small, moderate and extensive condylar defects than that in the control group. Concentration of IL-8, IL-10, TNF α was higher in absence of the defect than that in the controls and there was no statistically significant differences in the groups with small and moderate defects. The highest concentration of the cytokines was observed in the group with defects sized more than 10 mm. Synovium concentration of IL-1 β , IL-10 was minimum in absence of condylar defect and there was a tendency of increased concentration with a defect measuring less than 5 mm and it substantially increased with defects measuring more than 6 mm. Synovium concentration of IL-8 was higher than that of the serum but there was no statistically significant differences between IL-6 and synovium TNF α concentration. **Conclusions** The magnitude of the condylar defect was shown to influence over synovium and serum cytokine concentration. Concentration of both cytokines was the highest with condylar defect sized more than 50 % of the condylar area and 6 mm deep.

Keywords: cytokine, knee joint, deforming osteoarthritis, medial condyle defect

ВВЕДЕНИЕ

Деформирующий остеоартроз (ОА) коленного сустава занимает ведущее место в структуре дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, составляя 54,7–69,7 %. [1, 2]. Причиной формирования деформаций коленного сустава являются дисплазии, травмы, связочно-капсулярная нестабильность, повреждение менисков. Дефекты суставных поверхностей коленного сустава сопровождаются потерей костной массы мыщелков различной степени.

Важная роль в патогенезе остеоартроза отводится иммунным нарушениям и цитокиновому дисбалансу в частности [3, 4, 5, 6, 7]. Цитокины, обладающие выраженной биологической активностью, принимают активное участие в регуляции процессов гемопоэза, воспаления,

дифференцировки и роста иммунокомпетентных клеток. В целом их деятельность можно охарактеризовать как обеспечение взаимодействия между клетками и системами. По влиянию на суставные и околосуставные ткани цитокины делятся на три группы – деструктивные (провоспалительные), регуляторные (в том числе противовоспалительные) и анаболические (факторы роста) [8]. Будучи антигенноспецифическими факторами, цитокины не позволяют осуществлять специфическую диагностику инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний. В то же время исследование их концентрации предоставляет диагностически и прогностически важную информацию о характере течения различных вариантов остеоартроза. Посредством определения уровня цитоки-

Чепелева М.В., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И. Концентрации цитокинов в периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости // Гений ортопедии. 2017. Т. 23. № 4. С. 450-454. DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-4-450-454

нов можно осуществлять индивидуальный подбор препаратов биологической направленности, что успешно используется в современной медицине [9, 10, 11, 12].

Несмотря на большой интерес к проблеме и значительное количество работ в области остеоиммунологии, в современной литературе совершенно не освещен вопрос о зависимости уровня цитокинов от величины

дефекта мышелка большеберцовой кости у пациентов с гонартрозом.

Цель исследования: изучить уровень сывороточных и синовиальных цитокинов у пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мышелка большеберцовой кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материал исследования составили периферическая кровь и синовиальная жидкость 74 пациентов с деформирующим артрозом коленного сустава III стадии, средний возраст которых составил 53,9 (49–58) года. Оценку зоны дефекта мышелка большеберцовой кости осуществляли посредством анализа рентгенограмм коленного сустава в передне-задней и боковой проекциях. На основании полученных данных, в соответствии с классификацией Н.Н. Корнилова с соавт. (2009), были выделены 4 группы. В I группу вошли 28 пациентов с отсутствием дефекта внутреннего мышелка, во II – 20 пациентов с минимальными дефектами (менее 50 % площади одного мышелка, глубиной менее 5 мм), в III группу – 20 пациентов с умеренными дефектами (50–70 % площади мышелка, глубиной 6–10 мм), IV группу составили 6 пациентов с протяженными дефектами (более 70 % одного мышелка, глубиной более 10 мм).

Концентрации IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-8, TNF α в периферической крови и синовиальной жидкости определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе BIOТЕК Instruments Inc, ELx808 (США) (рег. ФС № 2006/2919 от. 26.12.2006) с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. Забор периферической крови осуществлялся натощак из локтевой вены в вакутайнер. Забор

синовиальной жидкости производили в стерильную пробирку во время первичного эндопротезирования коленного сустава. В исследование не включались пациенты с сопутствующей соматической патологией, способной повлиять на результаты иммунологического исследования (лица с аутоиммунными заболеваниями, с хроническими заболеваниями в стадии обострения, с отягощенным аллергологическим анамнезом, носители HIV, HCV, HbsAg). При исследовании уровня цитокинов в периферической крови в качестве контрольных были использованы показатели 28 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию данных, полученных в результате исследования, без идентификации личности.

Анализ результатов осуществляли посредством программного обеспечения AtteStat, выполненного как надстройка к «Microsoft Excel» программного продукта «Microsoft Office». Полученные данные обрабатывались с помощью методов непараметрической статистики, поскольку наблюдаемые признаки не подчинялись нормальному распределению, с использованием U-критериев Вилкоксона, Манна-Уитни. Результаты исследования представлены в виде медиан и интерквартильных размахов (25 и 75 процентиля).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря выраженной биологической активности, одним из важнейших остеотропных медиаторов воспаления по праву считается IL-1 β . Его продукция осуществляется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами. Данный цитокин участвует в процессах разрушения хрящевой и костной ткани посредством индукции синтеза ряда цитокинов, матричных металлопротеиназ и ферментов. К эффектам IL-1 β относится стимуляция продукции активных форм кислорода, способных повреждать суставной хрящ. Кроме того, IL-1 β отрицательно влияет на экспрессию генов, контролирующих суточные ритмы в хрящевой ткани через NF κ B-зависимый путь [13]. В периферической крови пациентов с деформирующим ОА коленного

сустава концентрация IL-1 β была достоверно выше значений контрольной группы при наличии минимальных, умеренных и протяженных дефектов мышелка. В группе I статистически значимые отличия от контрольной группы отсутствовали (табл. 1).

Аналогичные изменения отмечались в отношении IL-4. К эффектам данного цитокина относится способность ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, оказывать пролиферативный и активационный эффект на В-клетки, стимулировать продукцию IgE, индуцировать экспрессию молекул МНС II класса на макрофагах и дендритных клетках. Кроме того, IL-4 способен подавлять пролиферацию синовиоцитов [14, 15].

Таблица 1

Концентрации цитокинов в периферической крови пациентов с ОА зависимости от величины дефекта мышелка большеберцовой кости

Показатель	КГ	I	II	III	IV
IL-1 β	0 (0–0,5)	0 (0–1,18)	0,42* (0,03–2,76)	0,9* (0,05–2,64)	0,1* (0,03–1,23)
IL-4	0 (0–0,5)	0,11 (0–1,28)	0,37* (0,18–1,12)	0,64* (0,17–1,11)	0,44* (0,1–1,0)
IL-6	0,2 (0–0,77)	1,58* (0,35–3,25)	1,81* (1,14–2,88)	2,73*** (1,4–3,79)	3,61*** (3,1–7,2)
IL-8	1,81 (0,59–5,97)	9,03* (3,7–15,98)	10,75* (7,5–15,83)	10,0* (4,31–19,03)	12,2*** (10,0–30,47)
IL-10	0,21 (0–0,48)	1,75* (0,1–3,29)	1,54* (0,1–3,28)	1,1* (0,1–3,48)	2,85*** (0,9–6,03)
TNF α	0 (0–0,69)	0,87* (0,38–2,46)	1,23* (0,1–2,46)	1,2* (0,4–2,93)	2,34*** (1,0–3,51)

Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$ в сравнении с контрольной группой; + – $p \leq 0,05$, ++ – $p \leq 0,01$ в сравнении с группой I.

Наиболее активно с величиной костного дефекта коррелировал IL-6, ключевой цитокин, сочетающий эффекты как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, участвующий не только в развитии, но и в ограничении воспалительной реакции. К важнейшим остеотропным эффектам IL-6 относится влияние на дифференцировку остеокластов, что, в свою очередь, способствует усилению костной резорбции [16]. Согласно результатам наших исследований, концентрация IL-6 в периферической крови пациентов с ОА превышала значения контрольной группы. При этом содержание сывороточного IL-6 у пациентов с отсутствием дефекта мыщелка было достоверно ниже, чем при его наличии. Наиболее высокие значения показателя наблюдались у пациентов IV группы.

С воспалением и процессом деградации хряща при ОА связан IL-8 [17]. У пациентов с отсутствием дефекта мыщелка сывороточное содержание IL-8 было достоверно выше, чем в контроле, но не имело статистически значимых отличий от II и III групп. Наиболее высокие концентрации хемокина были выявлены в группе с большим дефектом (IV группа).

Противовоспалительный цитокин IL-10, являясь ингибитором активности Th1-клеток, блокирует T-клеточный ответ на специфические антигены. К остеотропным эффектам IL-10 относится снижение синтеза хондроцитами провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления (PGE2 и др.) [18]. Согласно полученным нами данным, концентрация сывороточного IL-10 у пациентов с дефектами мыщелка до 10 мм была приблизительно одинаковой, превышая показатели контрольной группы. Более высокие концентрации сывороточного IL-10 определялись в группе с большими дефектами (IV группа).

TNF α – остеотропный цитокин, известный своей способностью вызывать катаболизм костной ткани и препятствовать ее восстановлению. В синергизме с IL-1 β TNF α вызывает изменения в субхондральной зоне, влияя на формирование остеокластов и способствуя, тем самым, костной резорбции [19]. Аналогично с IL-8 и IL-10, уровень TNF α в группах с дефектами, не превышающими 10 мм, был выше, чем в контроле, но ниже, чем в группе с дефектами более 10 мм.

Как известно, синовиальная жидкость, являясь пограничным слоем между синовиальной оболочкой, хрящом и субхондральной костью, активно реагирует на структурные изменения, происходящие в суставных и околоуставных тканях [20, 21]. Вместе с тем, исследования, посвященные анализу уровня цитокинов в синовиальной жидкости, в большинстве своем ориентированы на стадию остеоартроза без учета степени костной деструкции. В современной литературе практически отсутствуют данные по физиологическим значениям цитокинов в синовиальной жидкости. Вероятно, этот факт связан с этической стороной вопроса, так как пункционный забор материала является травматичной, болезненной процедурой. Только в одной научной публикации нами были обнаружены данные по содержанию ряда цитокинов в синовиальной жидкости лиц, погибших в результате черепно-мозговой травмы, при вскрытии которых не отмечалось морфологических признаков поражения коленных суставов. Согласно данной публикации, физиологические значения IL-6 в синовиальной жидкости составляют $0,12 \pm 0,01$ пг/мл [22].

Результаты наших исследований продемонстрировали существенные различия в синовиальных концентрациях цитокинов в зависимости от величины дефекта мыщелка большеберцовой кости. Концентрации IL-1 β и IL-10 были минимальными при отсутствии дефекта мыщелка, имели тенденции к повышению при минимальном дефекте и существенно повышались при наличии дефектов, занимающих 50–70 % площади одного мыщелка, глубиной более 6 мм. Содержание IL-8 в синовиальной жидкости было выше, чем в периферической крови, при этом мы не выявили статистически значимых отличий, зависящих от степени костной деструкции. Наиболее четкая зависимость от величины дефекта мыщелка наблюдалась в отношении IL-6. Данный цитокин даже в I группе был существенно выше указанных выше значений, отражающих физиологическую норму. Аналогично с IL-6, в зависимости от величины дефекта мыщелка, повышался уровень синовиального TNF α (табл. 2).

В целом, наиболее четкая зависимость от величины дефекта наблюдалась в отношении как сывороточного, так и синовиального IL-6 и синовиального TNF α .

Таблица 2

Концентрации цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с ОА в зависимости от величины дефекта мыщелка большеберцовой кости

Показатель	I	II	III
IL-1 β	0,8 (0–5,5)	2,27 (0,1–6,5)	10,5*+ (1,0–12,26)
IL-6	77,29 (28,03–170,7)	250,4* (83,7–367,0)	358,0**+ (252,8–466,6)
IL-8	30,0 (10,9–46,1)	20,4 (10,7–46,53)	35,0 (13,1–116,4)
IL-10	5,3 (3,3–11,8)	5,1 (3,1–11,9)	13,6*+ (7,39–21,75)
TNF α	1,13 (0–2,87)	3,1* (0,9–10,1)	8,69**+ (5,38–20,46)

Примечание: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$ в сравнении с группой I; + – $p \leq 0,05$ в сравнении с группой II.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарастание деструктивных изменений при остеоартрозе приводит к повышению выработки цитокинов, а, следовательно, активации иммунных механизмов, потенцирующих развитие патологических изменений в тканях сустава. Созданный порочный круг способствует хронизации процесса, существенно осложняя течение поздних

стадий остеоартроза. Величина дефекта внутреннего мыщелка влияет на уровень не только синовиальных, но и сывороточных цитокинов. Концентрации тех и других наиболее высоки при величине дефекта более 50 % площади одного мыщелка, глубиной более 6 мм. Наиболее четкая зависимость от величины дефекта мыщелка наблюдается в отношении сывороточного

IL-6, синовиальных IL-6 и TNF α , что можно использовать в качестве дополнительного критерия оценки степени костной деструкции у пациентов с деформирующим ОА коленного сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корнилов Н.Н. Хирургическое лечение больных с изолированными проявлениями дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004. С. 43.
2. Макушин В.Д., Чегуров О.К. Гонартроз (вопросы патогенеза и классификации) // *Гений ортопедии*. 2005. № 2. С. 19-22.
3. Mabey T., Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis // *World J. Orthop.* 2015. Vol. 6, N 1. P. 95-105. DOI: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
4. Взаимосвязь белкового спектра и иммуноглобулинов разных классов в синовиальной жидкости при гонартрозе / С.Н. Лунева, Е.И. Матвеева, М.В. Чепелева, А.Г. Гасанова, Е.С. Спиркина // *Клин. лаб. диагностика*. 2010. № 2. С. 21-23.
5. Чепелева М.В., Швед Н.С. Иммунологические особенности остеоартроза крупных суставов различной этиологии // *Гений ортопедии*. 2012. № 2. С. 107-111.
6. Чепелева М.В., Волокитина Е.А., Кармацких О.Л. Особенности иммунного статуса пациентов с дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава // *Мед. иммунология*. 2004. Т. 6, № 3-5. С. 407.
7. The cytokinome in osteoarthritis, a new paradigm in diagnosis and prognosis of cartilage disease / R. Papalia, G. Vadalà, G. Torre, M. Perna, L. Saccone, F. Cannata, V. Denaro // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2016. Vol. 30, N 4, Suppl. 1. P. 77-83.
8. Van den Berg W.B. Joint destruction in arthritis and osteoarthritis. Basel, Birkhäuser Verlag, 1993, 276 p.
9. Malesud C.J. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date // *Drugs Aging*. 2010. Vol. 27, N 2. P. 95-115. DOI: 10.2165/11319950-000000000-00000.
10. Чепелева М.В., Сазонова Н.В., Кузнецова Е.И. Концентрации иммуноглобулинов и цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с остеоартрозом при наличии и отсутствии клинических признаков синовита // *Сиб. науч. мед. журнал*. 2015. Т. 35, № 2. С. 69-73.
11. Cytokine data obtained from synovial stromal cells of patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis / J.A. Huhtakangas, J. Veijola, S. Turunen, A. Karjalainen, M. Valkealahti, T. Nousiainen, S. Yli-Luukko, O. Vuolteenaho, P. Lehenkari // *Data Brief*. 2017. Vol.29, N 12. P. 593-602. DOI: 10.1016/j.dib.2017.04.041.
12. Влияние комплексного консервативного лечения на уровень сывороточных цитокинов у больных с I – II стадиями остеоартроза крупных суставов / С.Е. Аскараров, Е.А. Волокитина, Н.В. Сазонова, М.В. Чепелева, Н.С. Швед // *Гений ортопедии*. 2009. № 2. С. 58 -61.
13. Catabolic cytokines disrupt the circadian clock and the expression of clock-controlled genes in cartilage via an NF κ B-dependent pathway / B. Guo, N. Yang, E. Borysiewicz, M. Dudek, J.L. Williams, J. Li, E.S. Maywood, A. Adamson, M.H. Hastings, J.F. Bateman, M.R. White, R.P. Boot-Handford, Q.J. Meng // *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol. 23, N 11. P. 1981-1988. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.020.
14. Effect of interleukin-4 on vascular endothelial growth factor production in rheumatoid synovial fibroblasts / K.H. Hong, M.L. Cho, S.Y. Min, Y.J. Shin, S.A. Yoo, J.J. Choi, W.U. Kim, S.W. Song, C.S. Cho // *Clin. Exp. Immunol.* 2007. Vol. 147, N 3. P. 573-579. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03295.x.
15. Interleukin-4 can be a key positive regulator of inflammatory arthritis / K. Ohmura, L.T. Nguyen, R.M. Locksley, D. Mathis, C. Benoist // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52, N 6. P. 1866-1875. DOI: 10.1002/art.21104.
16. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis / B. Dasgupta, M. Corkill, B. Kirkham, T. Gibson, G. Panayi // *J. Rheumatol.* 1992. Vol. 19, N 1. P. 22-25.
17. Epigenetic regulation of interleukin-8, an inflammatory chemokine, in osteoarthritis / A. Takahashi, M.C. de Andrés, K. Hashimoto, E. Itoi, R.O. Oreffo // *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol 23, N 11. P. 1946-1954. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.168.
18. A short time window to profit from protection of blood-induced cartilage damage by IL-4 plus IL-10 / M.E. Van Meergeren, G. Roosendaal, K. van Veghel, S.C. Mastbergen, F.P. // *Rheumatology (Oxford)*. 2013. Vol. 52, N 9. P. 1563-1571. DOI: 10.1093/rheumatology/ket005.
19. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334, N 26. P. 1717-1725. DOI: 10.1056/NEJM199606273342607.
20. Сияченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости // *Український ревматологічний журнал*. 2008. № 2 (32). С. 30-39.
21. Роль динамики цитокинов в крови и синовиальной жидкости в посттравматическом периоде у пациентов с деформирующим остеоартрозом / А.Б. Величкина, В.И. Нахаев, Ю.В. Дужинская, Н.В. Ярыгин // *Хирург*. 2015. № 5-6. С. 25-30.
22. Физиологические значения некоторых иммунологических показателей в синовиальной жидкости коленных суставов / Н.П. Козел, В.А. Мальчевский, Ю.Г. Суховой, И.Г. Унгер // *Вестн. новых мед. технологий*. 2009. Т. XVI, № 2. С. 183.

REFERENCES

1. Kornilov N.N. *Khirurgicheskoe lechenie bol'nykh s izolirovannymi proiavlenniami degenerativno-distroficheskikh zaboolevaniy kolennogo sustava*. Avtoref. diss. dokt. med. nauk [Surgical treatment of patients with isolated manifestations of the knee degenerative-dystrophic diseases. Dr. med. sci. diss.]. SPb., 2004. 43 p. (In Russ.)
2. Makushin V.D., Chegurov O.K. Gonartroz (voprosy patogeneza i klassifikatsii) [Gonarthrosis (the problems of pathogenesis and classification)]. *Genij Ortopedii*, 2005, no. 2, pp. 19-22. (In Russ.)
3. Mabey T., Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J. Orthop.*, 2015, vol. 6, no. 1, pp. 95-105. DOI: 10.5312/wjo.v6.i1.95.
4. Luneva S.N., Matveeva E.L., Chepeleva M.V., Gasanova A.G., Spirkina E.S. Vzaimosviaz' belkovogo spektra i immunoglobulinov raznykh klassov v sinovial'noi zhidkosti pri gonartroze [Correlation of protein spectrum and immunoglobulins of different classes in synovial fluid for gonarthrosis]. *Klin. Lab. Diagnostika*, 2010, no. 2, pp. 21-23. (In Russ.)
5. Chepeleva M.V., Shved N.S. Immunologicheskie osobennosti osteoartroza krupnykh sustavov razlichnoi etiologii [Immunological special features of large joint osteoarthritis of different etiology]. *Genij Ortopedii*, 2012, no. 2, pp. 107-111. (In Russ.)
6. Chepeleva M.V., Volokitina E.A., Karmatskikh O.L. Osobennosti immunogo statusa patsientov s distroficheskimi zaboolevaniyami tazobedrennogo sustava [Special features of the immune status in patients with the hip dystrophic diseases]. *Med. Immunologiya*, 2004, vol. 6, no. 3-5, p. 407. (In Russ.)
7. Papalia R., Vadalà G., Torre G., Perna M., Saccone L., Cannata F., Denaro V. The cytokinome in osteoarthritis, a new paradigm in diagnosis and prognosis of cartilage disease. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2016, vol. 30, no. 4, Suppl. 1, pp. 77-83.
8. Van den Berg W.B. Joint destruction in arthritis and osteoarthritis. Basel, Birkhäuser Verlag, 1993, 276 p.
9. Malesud C.J. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date. *Drugs Aging*, 2010, vol. 27, no. 2, pp. 95-115. DOI: 10.2165/11319950-000000000-00000.
10. Chepeleva M.V., Sazonova N.V., Kuznetsova E.I. Kontsentratsii immunoglobulinov i tsitokinov v sinovial'noi zhidkosti patsientov s osteoartrozom pri nalichii i otsutstvii klinicheskikh priznakov sinovita [Concentration of immunoglobulins and cytokines in the synovial fluid of patients with osteoarthritis with and without synovitis clinical signs]. *Sib. Nauch. Med. Zhurnal*, 2015, vol. 35, no. 2, pp. 69-73. (In Russ.)
11. Huhtakangas J.A., Veijola J., Turunen S., Karjalainen A., Valkealahti M., Nousiainen T., Yli-Luukko S., Vuolteenaho O., Lehenkari P. Cytokine data obtained from synovial stromal cells of patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Data Brief*, 2017, vol.29, no. 12, pp. 593-602. DOI: 10.1016/j.dib.2017.04.041.
12. Askarov S.E., Volokitina E.A., Sazonova N.V., Chepeleva M.V., Shved N.S. Vliianie kompleksnogo konservativnogo lecheniia na uroven' syvorotochnykh tsitokinov u bol'nykh s I-II stadiami osteoartroza krupnykh sustavov [The effect of complex conservative treatment on the level of serum cytokines in patients with large joint osteoarthritis of I-II stage]. *Genij Ortopedii*, 2009, no. 2, pp. 58-61. (In Russ.)

13. Guo B., Yang N., Borysiewicz E., Dudek M., Williams J.L., Li J., Maywood E.S., Adamson A., Hastings M.H., Bateman J.F., White M.R., Boot-Handford R.P., Meng Q.J. Catabolic cytokines disrupt the circadian clock and the expression of clock-controlled genes in cartilage via an NF κ B-dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, vol. 23, no. 11, pp. 1981-1988. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.020.
14. Hong K.H., Cho M.L., Min S.Y., Shin Y.J., Yoo S.A., Choi J.J., Kim W.U., Song S.W., Cho C.S. Effect of interleukin-4 on vascular endothelial growth factor production in rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007, vol. 147, no. 3, pp. 573-579. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03295.x.
15. Ohmura K., Nguyen L.T., Locksley R.M., Mathis D., Benoist C. Interleukin-4 can be a key positive regulator of inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005, vol. 52, no. 6, pp. 1866-1875. DOI: 10.1002/art.21104.
16. Dasgupta B., Corkill M., Kirkham B., Gibson T., Panayi G. Serial estimation of interleukin 6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 1992, vol. 19, no. 1, pp. 22-25.
17. Takahashi A., de Andrés M.C., Hashimoto K., Itoi E., Oreffo R.O. Epigenetic regulation of interleukin-8, an inflammatory chemokine, in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, vol. 23, no. 11, pp. 1946-1954. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.168.
18. Van Meegeren M.E., Roosendaal G., van Veghel K., Mastbergen S.C., Lafeber F.P. A short time window to profit from protection of blood-induced cartilage damage by IL-4 plus IL-10. *Rheumatology* (Oxford), 2013, vol. 52, no. 9, pp. 1563-1571. DOI: 10.1093/rheumatology/ket005.
19. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.*, 1996, vol. 334, no. 26, pp. 1717-1725. DOI: 10.1056/NEJM199606273342607.
20. Siniachenko O.V. Sovremennye aspekty analiza sinovial'noi zhidkosti [Current aspects of synovial fluid analysis]. *Ukrains'kii Revmatologichnii Zhurnal*, 2008, no. 2 (32), pp. 30-39. (In Russ.)
21. Velichkina A.B., Nakhaev V.I., Duzhinskaia Iu.V., Iarygin N.V. Rol' dinamiki tsitokinov v krvi i sinovial'noi zhidkosti v posttravmaticheskom periode u patsientov s deformiruiushchim osteoartrozom [The role of cytokine dynamics in blood and synovial fluid in the posttraumatic period of patients with deforming osteoarthritis]. *Khirurg*, 2015, no. 5-6, pp. 25-30. (In Russ.)
22. Kozel N.P., Mal'chevskii V.A., Sukhovei Iu.G., Unger I.G. Fiziologicheskie znacheniiia nekotorykh immunologicheskikh pokazatelei v sinovial'noi zhidkosti kolennykh sustavov [Physiological values of some immunological values in the knee synovial fluid]. *Vestn. Novykh Med. Tekhnologii*, 2009, vol. XVI, no. 2, p. 183. (In Russ.)

Рукопись поступила 25.06.2017

Сведения об авторах:

1. Чепелева Марина Владимировна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, научно-клиническая лаборатория микробиологии и иммунологии, старший научный сотрудник, к. м. н.
2. Чегуров Олег Константинович – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, заведующий лабораторией реконструктивного эндопротезирования и артроскопии, д. м. н.
3. Кузнецова Елена Ивановна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, научно-клиническая лаборатория микробиологии и иммунологии, младший научный сотрудник

Information about the authors:

1. Marina V. Chepeleva, Ph.D., Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia, Scientific-Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology, senior researcher
2. Oleg K. Chegurov, M.D., Ph.D., Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia, Head of the Laboratory of Reconstructive Arthroplasty and Arthroscopy
3. Elena I. Kuznetsova, Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia, Scientific-Clinical Laboratory of Microbiology and Immunology, junior researcher