

3. Immune complexes regulate bone metabolism through FcR γ signalling / T. Negishi-Koga, H.J. Gober, E. Sumiya et al. // Nat. Commun. – 2015. – V.31. doi:10.1038/ncomms7637.
4. Chen G. Y. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage / G. Y. Chen, G. Nunez // Nature Reviews Immunology – 2010. – V. 10, N 12. – P. 826-837.

DINAMYCS OF HUMORAL IMMUNITY INDICATORS IN PATIENTS WITH ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

Chekushkin A. V., Safronov A. A., Safronof Al. A., Matiyash A. M.

SEI HPE Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia

The level of B-lymphocytes, the major classes of Ig, circulating immune complexes(CIC) in blood of patients with aseptic necrosis of the femoral head (ANFH) before and after(in a year) total joint replacement surgery has been investigated. A significant reduction of initially high levels of IgG, CIC and b-lymphocytes after joint replacement is determined. The levels of IgG in the blood of patients with ANFH are considered as markers of the effective treatment.

Key words: aseptic osteonecrosis, femoral head, immune complexes

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С АСЕПТИЧЕСКИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Чекушкин А. В., Сафронов А. А., Сафронов Ал. А., Филиппова Ю. В., Матияш А. М.

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет», Оренбург, Россия

Уровень сывороточных цитокинов исследован у 17 пациентов в возрасте 33-57 лет с асептическим некрозом головки бедренной кости до операции тотального эндопротезирования суставов. Установлено значительное повышение в крови по сравнению с нормой уровня TNF- α , IL-17, IL- 4, IL-10 и снижение IFN- γ . Выявленный дисбаланс позитивно и негативно регулирующих остеокластогенез цитокинов может способствовать повышению резорбции ткани при данной костной патологии.

Ключевые слова: асептический остеонекроз, головка бедренной кости, цитокины

Введение. Процессы ремоделирования костной ткани, включая апоптоз, некроз клеток, регулируются цитокинами, которые рассматриваются как одни из маркеров метаболизма костной ткани [1]. Цитокиновая система изучается при таких заболеваниях костной системы как остеопороз, ревматоидный артрит, травмы [2]. Вместе с тем практически отсутствуют сведения об особенностях цитокинового спектра при такой тяжелой патологии тазобедренных суставов, как асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) или аваскулярный

некроз (Международная классификация болезней 10-го пересмотра), приводящей в течение короткого времени к развитию двухстороннего поражения суставов.

Цель работы – охарактеризовать цитокиновый профиль у пациентов с АНГБК до проведения тотального эндопротезирования.

Материалы и методы. Обследовано 17 пациентов в возрасте 33-57 лет (12 мужчин, 5 женщин) с двусторонним поражением тазобедренных суставов, поступивших в стационар для проведения тотального эндопротезирования

тазобедренного сустава (1-я группа). Продолжительность заболевания составляла от 2 до 10 лет. У всех пациентов наблюдался вторичный коксартроз IV стадии, диагноз подтверждался рентгенологическим обследованием и данными МРТ. Из обследования были исключены пациенты с метаболическим синдромом, травмами, системными аутоиммунными заболеваниями, а также находящимися на гормонотерапии. Группу контроля (2-я группа) составили 15 здоровых добровольцев в возрасте 33-57 лет. Для оценки цитокинового статуса у пациентов 1-й и 2-й группы до операции тотального эндопротезирования в сыворотке крови методом ИФА исследовали уровень TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-6, IL-17, IL-10 с использованием реагентов “Цитокин” (СП-6). Статистическую обработку полученных данных проводили средствами пакета Statistica 10. Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й в сыворотке крови выявлялось значительное увеличение уровня провоспалительного цитокина TNF- α (соответственно $3,70 \pm 0,14$ против $0,171 \pm 0,04$ пг/мл, $p < 0,05$), многократный рост IL-17 (соответственно $139,7 \pm 11,1$ против $10,5 \pm 1,23$ пг/мл, $p < 0,001$), что практически в 12 раз превышало показатель у здоровых. Концентрация IL-6 у пациентов 1-й группы по сравнению со здоровыми лицами существенно не изменялась и колебалась от 0,03 до 4,1 пг/мл. Вместе с тем, уровень IFN- γ значительно снижался (соответственно $4,37 \pm 0,11$ против $77,4 \pm 13,02$ пг/мл у 2-й группы). Что касается противовоспалительных цитокинов, то у пациентов с АНГБК выявлялся их выраженный рост. Так, содержание IL-4 возрастало семикратно (соответственно $12,3 \pm 0,22$ против $1,85 \pm 0,23$ пг/мл, $p < 0,05$) и еще более выраженное увеличение по сравнению со здоровыми людьми отмечалось в отношении IL-10 (соответственно $16,01 \pm 2,37$ против $0,74 \pm 0,16$ пг/мл, $p < 0,05$). Поскольку патогенез развития АНГБК связан с различными факторами и механизмы их участия до конца не изучены, анализ полученных результатов целесообразно было провести с учетом двух моментов: возможное участие аутоиммунной составляющей и оценки выявляемого профиля цитокинов в качестве маркера данной патологии. Результаты наших исследований показали, что при развитии АНГБК индуцировался широкий спектр цитокинов. Наиболее высо-

кие уровни наблюдались для IL-4, IL-17, IL-10. В то же время значительное снижение уровня IFN- γ на фоне стимулированного цитокинами IL-4, IL-17, IL-10 гуморального ответа могло способствовать супрессии клеточно-опосредованного ответа. Участие в воспалительных, аутоиммунных заболеваниях, включая патологию костной системы, Th17-гетерогенной популяции CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов – продуцентов IL-17 – хорошо доказанный факт, однако вклад их в развитие различных нозологических форм сильно варьирует [3]. Наряду с прямым поддержанием аутоиммунного процесса, Th17 могут снижать интенсивность одновременно протекающих патологических Th1-зависимых процессов. В подавляющем большинстве случаев Th17 посредством секреции цитокинов (основного IL-17, а также IL-21, IL-22) усиливают аутоагрессивный ответ [3]. Можно предположить, что в нашем случае повышение в сыворотке крови уровня IL-17 и ИЛ-4 (поляризует Th0 по пути Th2 с активацией гуморальной составляющей ответа), возможно, обусловлено наличием аутоиммунной компоненты в патогенезе АНГБК. Подтверждением этого являются выявленное ранее [4] увеличение в крови таких пациентов количества CD20 клеток и уровня ЦИК. Анализируя роль цитокинов в развитии АНГБК, следует учитывать ключевую роль в остеокластогенезе растворимых лигандов ядерного фактора k-B (RANCL), которые продуцируются ОБ и активированными Т-лимфоцитами. Связываясь со специфическим рецептором RANC на ОК и дендритных клетках, RANCL стимулирует образование зрелых ОК. Увеличение его экспрессии приводит к резорбции костной ткани. Освобождаемые при воспалении (при АНГБК имеет место асептическое воспаление) DAMPs (danger-associated molecular patterns) активируют продукцию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-17, IL-6, IL-1 β), индуцирующих экспрессию RANCL и остеокластогенез повышается [1,2]. Ингибирующими эффектами на ОК обладают IL-4, IL-10, IFN- γ , TGF- β . Принципиально важно, что резорбция костной ткани детерминирована балансом оппозитных факторов. Это включает не только баланс между позитивными и негативными остеокластогенными факторами, но и оппозитными эффектами отдельных факторов на различные дифференцированные типы клеток. Об этом свидетельствует выявленный в работе дисбаланс оппозитных цитокинов (по-

вышение уровня двух активирующих ОК цитокинов – TNF- α , IL-17 и снижение только одного из трех исследованных ингибирующих цитокинов – IFN- γ). Выявленный высокий уровень ингибирующих ОК IL-4, IL-10 на фоне значительного роста активирующих остеокластогенез цитокинов, видимо не обеспечивал эффективное подавление костной резорбции, что подтверждается тяжестью поражения (у 58,8% обследуемых были поражены оба сустава). Таким образом, определение уровня цитокинов в крови пациентов с АНГБК может служить маркером нарушений ремоделирования костной ткани при данной патологии. Дальнейшее изучение иммунорегуляторных пептидов в динамике послеоперационного периода позволит установить их значение для оценки эффектив-

ности проводимого лечения и профилактики развития осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Komori T. Cell Death in Chondrocytes, Osteoblasts, and Osteocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, Vol. 17, № 12, pii: E 2045.
2. Ginaldi L., De Martinis M. Osteoimmunology and Beyond. *Cur. Medicinal Chemistry* 2016, Vol. 23, № 33, 3754-3774.
3. Матвейчев А. В., Талаев В. Ю., Евплова И. А. Физиология и функционирование Т-хелперов 17-го типа. *Успехи современной биологии* 2016, Т. 136, № 3, 285-300.
4. Чекушкин А. В., Сафронов А. А., Сафронов А. А. и др. Особенности иммунного статуса у пациентов с асептическим некрозом головки бедренной кости. *Российский иммунологический журнал* 2016, Т. 10 (19), № 2 (1), 248-250.

CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

**Chekushkin A. V., Safronov A. A., Safronov A. A.,
Filippova Y. V., Matiyash A. M.**

*SEI HPE Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,
Orenburg, Russia*

The levels of serum cytokines were investigated in 17 patients with aseptic necrosis of the femoral head before surgery total joint replacement aged between 33 and 57. A significant increase in the blood compared to normal levels of TNF- α , IL-17, IL – 4, IL-10 as well as the decrease of IFN- γ was determined. The identified imbalance of cytokines which are positively and negatively regulating the osteoclastogenesis may contribute to an increased resorption of bone tissue in this pathology.

Key words: aseptic osteonecrosis, femoral head, cytokines

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

**Челпаченко О. Е., Данилова Е. И., Никифоров И. А.,
Федотова Л. П.**

*ФГБУН Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН,
Оренбург, Россия*

Проведенные клинико-иммунологическое обследование детей с реактивным артритом (ReA) и дискриминантный анализ позволили установить достоверно значимые факторы сыворотки крови, ассоциированные с вариантом течения ReA (IL-17, IL-6, INF- γ , лизоцим, СРБ), что свидетельствует о возможном использования их в качестве маркеров прогнозирования клинического течения ReA и исхода артрита.

Ключевые слова: реактивный артрит, цитокины, С-реактивный белок, лактоферрин, лизоцим