

3. Immune complexes regulate bone metabolism through FcR $\gamma$  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.

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

**Chekushkin A. V., Safronov A. A., Safronov A. 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 А. 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- $\alpha$ , IL-17, IL-4, IL-10 и снижение IFN- $\gamma$ . 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- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , 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- $\alpha$  (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- $\gamma$  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- $\gamma$  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<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-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- $\alpha$ , IL-17, IL-6, IL-1 $\beta$ ), индуцирующих экспрессию RANCL и остеокластогенез повышается [1,2]. Ингибирующими эффектами на ОК обладают IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ . 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- $\alpha$ , IL-17 и снижение только одного из трех исследованных ингибирующих цитокинов – IFN- $\gamma$ ). 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- $\alpha$ , IL-17, IL – 4, IL-10 as well as the decrease of IFN- $\gamma$  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- $\gamma$ , 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