

## ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ РАЗВИТИЯ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО ОСТЕОАРТРОЗА

Онищук В.В.<sup>1</sup>, Каде А.Х.<sup>1</sup>, Кадомцев Д.В.<sup>1</sup>, Пасечникова Е.А.<sup>1</sup>, Занин С.А.<sup>1</sup>, Занина Е.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: zanin77@mail.ru

На сегодняшний день дегенеративно-воспалительные артропатии, в частности деформирующий остеоартроз, являются одной из наиболее частых причин обращения в медицинские учреждения, потери трудоспособности и снижения качества жизни. Данное заболевание можно смело назвать социально значимым ввиду роста частоты заболеваемости среди трудоспособного населения и неблагоприятных прогнозов в отношении профпригодности и качества жизни вследствие возникновения стойкого болевого синдрома в сочетании с синовитом. Также немаловажен на сегодняшний день вопрос «омоложения» данной группы заболеваний. Значимая роль в патогенезе деформирующего остеоартроза и особенно возникновении воспаления принадлежит провоспалительным интерлейкинам, в частности изменению количественных характеристик цитокинового профиля. Изучение цитокиновых сетей, а также развивающегося дисбаланса в содержании про- и противовоспалительных интерлейкинов, анализ корреляционных связей между изменением содержания отдельных цитокинов относительно друг друга в крови, синовиальной жидкости и хрящевой ткани, а также разработка комплексного клинического подхода с учетом других факторов, оказывающих не прямое влияние на течение патологического процесса, представляются на данный момент весьма перспективным направлением современной медицины в лечении пациентов с деформирующим остеоартрозом. Комплексный подход к лечению данной категории пациентов с использованием как хондропротективных средств, так и препаратов, позволяющих оказывать точечное влияние на звенья цитокиновых сетей, позволит оптимизировать лечебный процесс у пациентов с артрозом, снизить частоту инвалидизации. Отдельно стоит упомянуть вопрос разработки и совершенствования немедикаментозных способов лечения, таких как ТЭС-терапия, способных точно воздействовать на те или иные виды интерлейкинов, что позволит радикально изменить подходы к лечению деформирующего остеоартроза, поскольку эффективное воздействие на основное звено патогенеза может изменить ход заболевания и тем самым увеличить шансы пациента на выздоровление.

Ключевые слова: деформирующий остеоартроз, интерлейкины, хондропротекторы

## POSSIBILITIES OF THE THERAPEUTIC INFLUENCE ON PATHOGENESE OF THE DEVELOPMENT OF DEFORMING OSTEOARTHRITIS

Onishchuk V.V.<sup>1</sup>, Kade A.K.<sup>1</sup>, Kadomtsev D.V.<sup>1</sup>, Pasechnikova E.A.<sup>1</sup>, Zanin S.A.<sup>1</sup>, Zanina E.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal state-funded educational institution of higher education Kuban state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru

All the inflammatory diseases of joints and particularly deforming osteoarthritis are the most frequent reasons of looking for medical service nowadays. It reduces the quality of life, leading to the following disability. This disease is really socially significant, cause it affects a large part of the working-age population and leads to the persistent pain syndrome with the development of synovitis. Also it's really important, that age of people suffering from this pathology is implacably getting younger. Pro-inflammatory cytokines and their imbalance with the anti-inflammatory ones play an important role in the pathogenesis of deforming osteoarthritis. The study of cytokine connections and the developing imbalance in the content of pro- and anti-inflammatory interleukins, the analysis of correlations between changes in cytokine concentrations relative to each other, as well as in combination with the other factors is a promising direction of modern medicine in the treatment of patients with deforming osteoarthritis. The development and improvement of non-pharmacological treatment methods, such as TES-therapy, will make it possible to change the approach to the treatment of deforming osteoarthritis, cause it is possible to change the course of the disease and thereby increase the patient chances for recovery only by the making influence on the main link of pathogenesis.

Keywords: deforming osteoarthritis, interleukins, chondroprotectors

Заболевания суставов различной локализации являются одной из наиболее частых

причин обращения за медицинской помощью. Высокая частота заболеваемости в сочетании с плохими прогнозами в отношении профпригодности и качества жизни пациентов делает данную группу заболеваний весьма значимой. Также необходимо отметить тенденцию к «омоложению» данной группы заболеваний, часто осложняющихся развитием стойкого болевого синдрома, обусловленного возникновением артрита. Наиболее распространенной патологией, сопровождающейся поражением суставов, является деформирующий остеоартроз (ДОА). ДОА – неоднородная группа заболеваний, отличных по этиологии, но сходных по морфобиологическим, клиническим проявлениям, а также исходам, в основе которых лежит повреждение всех компонентов сустава [1]. У лиц пожилого возраста его частота составляет 97% [2]. В структуре характерных для ДОА признаков наиболее значимы болевой синдром и синовит [3].

Цель исследования: проанализировать данные литературы российских и зарубежных источников за последние 10 лет с целью оценки возможностей терапевтического влияния на течение деформирующего артроза.

Анализируя клинические проявления ДОА, нельзя не отметить выраженность болевого синдрома, развитие которого во многом опосредовано воспалительным процессом. Хроническая боль в данном контексте предопределяет значительное снижение уровня качества жизни (КЖ) у пациентов с данным диагнозом [4, 5]. Немаловажным является тот факт, что в патогенезе ДОА и ассоциированных клинических состояний цитокины (ЦК) занимают далеко не последнее место [6].

На сегодняшний день ДОА является наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата. Патологические изменения при этом затрагивают все структуры, относящиеся к суставу. Уже на ранних стадиях для ДОА характерно присутствие воспалительного процесса, немаловажным аспектом которого является катаболизм. В данном контексте с клинической точки зрения весьма интересен факт сочетания катаболических реакций в тканях сустава с анаболическими. Запуск данных процессов обусловлен влиянием различных медиаторных молекул, среди которых ведущую позицию занимают как воспалительные ЦК, так и их антагонисты провоспалительные ЦК [7].

Основополагающая роль в течении ДОА принадлежит таким ЦК, как интерлейкин (ИЛ) - 1 $\beta$ , -4, -6, -10, -17, -18, а также фактору некроза опухолей –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Непосредственно в хондроцитах действие данных ЦК сопровождается повышением синтеза протеаз, снижением синтеза протеогликанов, тканевого ингибитора металлопротеаз, прогрессированием процессов катаболизма в хрящевой ткани и усилением разрушения компонентов хрящевого матрикса [8, 9].

ИЛ-1/1 $\beta$  является одним из основных провоспалительных цитокинов в патогенезе

ДАО. Он оказывает выраженное катаболическое действие на хрящ посредством увеличения активности и экспрессии ферментов деградации матрикса. Помимо этого, данный ЦК способствует развитию гипопродукции таких важных компонентов хрящевого матрикса, как коллаген 2-го типа и агрекан. В отношении синовиальных фибробластов действие ИЛ-1/1 $\beta$  сходно с таковым в отношении хондроцитов и характеризуется процессами диссимиляции, что проявляется значимой продукцией металлопротеиназ (ММР-2,3,13) и ADAM металлопептидаз с тромбоспондином (4, 5, 7, 12) а также иммунологической активацией синовиальных фибробластов, приводящей к экспрессии таких ЦК, как ИЛ-6 и ИЛ-8 [10].

ИЛ-4 – это противовоспалительный ЦК, продукция которого в большей степени определяется Th2, проникающими в синовиальную оболочку сустава через кровеносные сосуды. Для ИЛ-4 характерно ингибирующее деградацию протеогликанов в суставном хряще, секрецию металлопротеиназ действие и сильное хондропротекторное действие. Также ИЛ-4 изолированно и в сочетании с ИЛ-10 угнетает процессы апоптоза хондроцитов [11].

ИЛ-6 является ЦК с явным системным эффектом, оказывающим сильное действие на иммунную систему и усиливающим воспалительный ответ организма. Гиперпродукция ИЛ-6 в тканях сустава происходит в ответ на повышение концентрации таких ЦК, как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ . Повышение концентрации данного интерлейкина положительно коррелирует со степенью интенсивности поражения сустава [11, 12].

ИЛ-10 – это ЦК с противовоспалительным действием, проявляющимся в стимуляции синтеза коллагена 2-го типа и агрекана, ингибированием продукции металлопротеиназ и апоптоза хондроцитов, а также экспрессии таких морфогенетических белков, как BMP-2 и 6, играющих основную роль в хондрогенезе. Waly N. E. и соавторами (2017) было проведено исследование, целью которого являлась оценка хондропротекторных свойств ИЛ-10. Проводилась оценка уровня ИЛ-10 и динамики регенерации тканей сустава на фоне применения глюкозамина. Результаты исследования показали возможное потенцирующее эффект глюкозамина действие ИЛ-10: средний уровень ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов с ДАО, получавших хондропротекторы, был значительно ниже ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с группой контроля ( $p < 0,0001$ ) [13]. Помимо хондропротекции, весьма значимым представляется системный противовоспалительный эффект ИЛ-10. Ortvad K. F и соавторы (2018) в своей работе отмечают, что гиперэкспрессия ИЛ-10 действует подавляюще на динамику прогрессии цитокинового каскада [14].

Все больше внимания на сегодняшний день привлекает роль ИЛ-17 в патогенезе ДАО. Основным источником ИЛ-17 являются CD4<sup>+</sup> Т-клетки и тучные клетки, доставляемые с током крови к тканям сустава. Основными мишенями ИЛ-17 в суставе являются хондроциты

и фибробластоподобные синовиоциты. Действие ИЛ-17 приводит к подавлению синтеза протеогликанов хондроцитами, увеличению продукции ферментов семейства металлопротеиназ, гиперпродукции фактора роста эндотелия сосудов, запуску цитокинового каскада (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , -6), а также чрезмерной васкуляризации синовиальной мембраны и последующей ее гипертрофии [15]. Факт значимости ИЛ-17 в патологическом процессе при ДОА подтверждается исследованием Wang Z. и соавторами (2017), в котором лабораторным животным осуществляли интраартикулярное введение ИЛ-17 (1, 10 и 50 нг). Ученые установили, что введение 10 нг в полость сустава приводит к развитию остеоартроза [16]. Роль ИЛ-17 как одной из детерминант воспалительного процесса подчеркивается в работе Snelling S. J. и соавторов (2017), а именно его способность влиять на характеристики воспалительного фенотипа у пациентов с остеоартритом: высокие показатели ИЛ-17 сочетались с ростом концентраций ИЛ-6, адипонектина, фактором роста нервной ткани, а также CCL2, CCL7 [17].

ИЛ-18 – это один из представителей семейства ИЛ-1F. Его продукция в пораженном суставе осуществляется хондроцитами, остеобластами и фибробластоподобными синовиоцитами. ИЛ-18 подобно некоторым вышеназванным интерлейкинам способствует избыточному синтезу металлопротеиназ, снижению синтеза протеогликанов, агрекана и коллагена 2-го типа. Данный ЦК в ряде случаев может предопределять развитие заболеваний опорно-двигательного аппарата (ДОА, дегенерация позвоночных дисков и др.). В клиническом аспекте интересен вопрос корреляции тяжести рентгенологических изменений у пациентов с ДОА и концентрации ИЛ-18 в крови. Wang Y. и соавторами в 2014 г. было проведено исследование, целью которого являлось определение связи между рентгенологической стадией ДОА и содержанием ИЛ-18 в плазме, синовиальной жидкости и хрящевой ткани у 33 пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Проанализировав результаты исследования, ученые установили, что в группе пациентов с гонартрозом уровень ИЛ-18 в синовиальной жидкости и хрящевой ткани был достоверно выше в сравнении с контрольной группой ( $45,8 \pm 22,1$  против  $23,7 \pm 13,6$  пг / мл,  $p < 0,001$ , и  $75,2 \pm 40,1$  против  $28,3 \pm 11,6$  пг/мл). Также было установлено, что уровень вышеназванного ЦК достоверно положительно коррелировал с рентгенологической тяжестью заболевания ( $r = 0,663$ ,  $p < 0,001$ ,  $r = 0,56$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,884$ ,  $p < 0,001$ ), а также уровни ИЛ-18 во всех трех видах биологического материала достоверно положительно коррелировали между собой [18].

Наконец, такой провоспалительный ЦК, как ФНО- $\alpha$ , занимает значимое место в патофизиологии ДОА. ФНО- $\alpha$  – это один из 19 лигандов в суперсемействе факторов некроза опухолей. Его концентрация в синовиальной жидкости, синовиальной мембране, хряще и субхондральной кости повышается параллельно с ИЛ-1 $\beta$ , поскольку секреция обоих ЦК

осуществляется одними и теми же клетками. Данный ЦК способен связываться с двумя типами мембранных рецепторов (ФНО-R1 и R2), присутствующими на поверхности практически каждой ядродержащей клетки. Конечным результатом взаимодействия ЦК и вышеперечисленных рецепторов является локальная потеря хряща. Также взаимодействие с ФНО-R1 приводит к активации двух сигнальных комплексов и в конечном итоге – к стимуляции воспалительного ответа, индукции продукции ЦК и дезинтеграции клеток [19–22].

На сегодняшний день существует большое количество различных методов лечения ДОА. Но, несмотря на многообразие методик, условно их можно подразделить на консервативные и оперативные. При этом некоторые консервативные методы являются отчасти и малоинвазивными, так как требуют проведения пункции полости сустава. В рамках консервативной терапии используются:

- 1) хондропротекторы (препараты глюкозамина и хондроитина) [23];
- 2) физиотерапия [24];
- 3) интраартикулярное введение гормональных препаратов [25];
- 4) вискозакомплементарная терапия, включающая в себя внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты или обогащенной тромбоцитами плазмы (плазмолифтинг) [26];
- 5) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [27].

Значимую роль в терапии ДОА играют модифицирующие средства замедленного действия, обладающие структурно-модифицирующим эффектом и предотвращающие деградацию суставного хряща [28]. На последних стадиях развития ДОА и особенно в сочетании с остеоартритом болевой синдром может быть весьма выражен, в ряде случаев возникает необходимость применения наркотических анальгетиков (трамадол) [29]. В работе Damlar I. и соавторов (2015) отмечается успешный опыт комбинированного применения глюкозамина и хондроитина у пациентов с остеоартритом: отмечалось противовоспалительное действие (уменьшение концентрации ИЛ-6,  $-1\beta$ , ФНО- $\alpha$ ), что позволяет отметить данную комбинацию как достойную альтернативу сильнодействующим обезболивающим препаратам, очевидно, во многом благодаря влиянию на цитокиновый профиль [30]. Воздействие хондропротекторов на такие звенья цитокиновых сетей, как ИЛ-6, -10, проявляется также антиинфламаторным эффектом, реализуемым посредством ингибирования циклооксигеназы-2 и синтазы оксида азота за счет супрессии провоспалительных ЦК [31].

Набор физиотерапевтических методов лечения ДОА достаточно широк. Высокую эффективность в данном контексте показывает применение пелоидной терапии, способной приводить к регрессу клинической симптоматики и увеличению уровня КЖ у пациентов с

ДАО [32, 33]. Очевидно, что не последнюю роль в этом играет влияние данного вида лечения на цитокиновый профиль. В исследовании Ortega E. и соавторов (2017) приводятся результаты 10-дневного цикла пелоидной терапии пациентов с диагнозом «гонартроз»: помимо оценки интенсивности боли, уровня КЖ и характеристик степени физической активности пациентов, ученые с помощью системы Bio-Plex® Luminex® определяли уровни воспалительных ЦК в сыворотке крови исследуемых (ИЛ-1,-6,-8,-10, ФНО- $\alpha$ , ТРФ- $\beta$ ). В ходе данного исследования были получены следующие данные: была отмечена обратная корреляция между снижением уровня провоспалительных ЦК и увеличением уровня КЖ пациентов и степенью их подвижности. На основании возможности применения данного метода для целенаправленного воздействия на цитокиновые сети можно предположить его потенциальную эффективность в клинической практике [34]. Другим весьма эффективным с позиции воздействия на ЦК методом физиотерапевтического лечения является транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) головного мозга (ГМ) [12, 35]. ТЭС-терапия – это метод, основанный на стимуляции опиоидных структур ГМ, детерминирующих продукцию  $\beta$ -эндорфинов, обладающих выраженными противовоспалительными, иммуномодулирующими, обезболивающими и репаративными свойствами. Применение ТЭС-терапии позволяет точно воздействовать на цитокиновые сети, а именно ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-10 [36–38]. Это подтверждается работой Leffa D.T. и соавторов (2018), в которой представлены результаты изучения применения ТЭС-терапии на биологических моделях. В результате исследования было установлено, что использование данного метода приводило к достоверному снижению уровня таких провоспалительных ЦК, как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [39]. Brunoni A. R. и соавторы (2014) в своей работе отмечают супрессивное действие ТЭС-терапии на содержание в крови провоспалительных ЦК (ИЛ-4, -6, -10, -17) [40].

Интраартикулярное лечение ДАО является по сути одним из видов локальной терапии и подразумевает под собой введение в полость сустава различных лекарственных препаратов, таких как хондропротекторы, глюкокортикоидные препараты, НПВП (селективные к циклооксигеназе-2 в комбинации с адьювантами), антиоксиданты, а также протезы синовиальной жидкости (гиалуронаты) [41]. Достаточно интересен аспект внутрисуставного введения стволовых клеток. Garay-Mendoza D. и соавторы (2017) провели исследование влияния интраартикулярного введения стволовых клеток у пациентов с остеоартритом коленного сустава. В рамках работы проводилось сравнение с группой контроля, пациенты в которой получали НПВП (оценка уровня КЖ и выраженности боли в течение 6 месяцев). По итогам исследования в группе пациентов, в которой использовалась терапия стволовыми клетками, были отмечены редукция клинической симптоматики и

повышение индекса КЖ [42]. Также интересен достаточно новый метод использования внутрисуставных инъекций ТФР- $\beta$  в лечении ДОА. В работе Guermazi A. и соавторов (2017) сообщается, что применение ТФР- $\beta$  у пациентов с остеоартритом коленного сустава приводило к снижению прогрессирования структурных изменений, характерных для остеоартроза, а также синовита [43].

Вискосупплементация – это разновидность терапии у пациентов с ДОА, основанная на использовании интрасуставной инъекции вещества с целью нормализации внутрисуставной среды, а также восстановления таких свойств синовиальной жидкости, как упругость и вязкость. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма – это плазма крови, концентрация тромбоцитов в которой составляет не менее 106 микролитров и которая может быть активирована как внутри, так и вне организма пациента. Наиболее интересен в контексте регуляции цитокинового дисбаланса у больных с ДОА такой эффект применения тромбоцитного концентрата, как индукция образования ряда противовоспалительных ЦК: ИЛ-10, -4 [44]. Также весьма интересно опосредованное действием тромбоцитарных ЦК повышение синтеза гиалуроновой кислоты синовиоцитами [45]. В своей работе Gilbertie J. M. и соавторы (2018) отмечают положительный эффект воздействия богатой тромбоцитами аутологичной плазмы на синовиоциты: в рамках исследования с использованием биологических моделей проводилась оценка *in vitro* влияния тромбоцитного концентрата на синовиоциты, предварительно стимулированные ИЛ-1 $\beta$  или липополисахаридом. В ходе исследования было установлено, что влияние тромбоконцентрата на синовиоциты проявлялось противовоспалительным эффектом и сопровождалось стимуляцией выделения ИЛ-6 и внутрисуставной гиалуроновой кислоты [46]. Гиалуроновая кислота – основной компонент синовиальной жидкости, что является ключевым моментом лечения, поскольку у пациентов с ДОА отмечается изменение как состава внутрисуставной жидкости, так и ее физико-химических свойств [47]. На сегодняшний день существует множество различных так называемых протезов синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты, предназначенных для введения в полость сустава. В исследованиях о применении гиалуроновой кислоты обычно акцентируют внимание на восстановлении естественной среды в синовиальной полости и уменьшении трения между суставными поверхностями. Противовоспалительное действие при этом вторично и опосредовано положительным влиянием на хондроциты. В связи с этим весьма интересен вопрос возможности прямого воздействия на медиаторы воспаления. Fan Z. и соавторами (2018) был описан опыт экспериментального применения комбинированного препарата, включающего в себя гиалуроновую кислоту и куркумин, в биологических моделях. Исследователи отмечают присутствие эффекта данного средства, проявляющегося в том числе и изменением

показателей уровней ЦК (снижение ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ ) [48].

Применение НПВП при остеоартрите на сегодняшний день является неотъемлемым компонентом лечения пациентов с болевым синдромом. В данной категории препаратов отдельно стоит упомянуть ацеклофенак, являющийся селективным ингибитором циклооксигеназы-2, воздействующий на отдельные звенья воспалительного процесса, в частности на продукцию ИЛ-1,-6 и ФНО [49].

**Заключение.** Итак, основываясь на информации, представленной в российских и зарубежных источниках, можно с уверенностью говорить о важности цитокинового звена в патогенезе ДОА. Анализ состава цитокиновых сетей, динамики изменений их структуры, анализ связей между изменениями уровня содержания отдельных ЦК относительно друг друга, разработка, совершенствование и введение в клиническую практику медикаментозных препаратов, способных точно воздействовать на тех или иных представителей цитокинового спектра, позволят в корне изменить подход к лечению ДОА, так как, эффективно воздействуя на основное звено патогенеза, можно изменить ход заболевания и тем самым увеличить шансы пациента на выздоровление, а также значительно снизить или полностью отказаться от использования ингибиторов циклооксигеназы, тем самым избегнув возникновения ряда характерных для применения нестероидных противовоспалительных препаратов осложнений. Отдельно в данном контексте стоит отметить перспективность таких неинвазивных методов, как ТЭС-терапия, способных подобно фармакотерапии воздействовать на количественные параметры цитокинового профиля. Несомненно, что полное выздоровления пациентов данной категории, сопровождающееся восстановлением хрящевой ткани, регрессом воспаления и соответственно уменьшением выраженности болевого синдрома, требует комплексного подхода, а именно применения хондропротекторов, контроля показателей уровня цитокинов, физиотерапевтического лечения.

### Список литературы

1. Власенко А. Остеоартроз: современное состояние проблемы // Врач. 2016. № 10. С. 2-7.
2. Захаров К.И., Зудин Э.Г., Парфенов Ю.А. Парфенов С.А., Ершов Е.В. Возрастные особенности эпидемиологии деформирующего коксартроза у пациентов Санкт-Петербурга и Ленинградской области // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26721> (дата обращения: 14.12.2018).



3. Буряк И.С., Волков К.Ю. Остеоартроз как комплексная проблема: взгляд практикующего ревматолога // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2015. Т. 23. № 25. С. 1487-1490.
4. Вакуленко О.Ю., Жилиев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению // РМЖ. 2016. Т. 24. № 22. С. 1494-1498.
5. Шавловская О.А. Остеоартроз: фокус на быстрое и максимально полное купирование боли // Consilium Medicum. 2014. Т. 16. № 2. С. 67-70.
6. Самойлов В.В., Мироманов А.М., Самойлова С.И. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза // Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 2. С. 119-125.
7. Chen D., Shen J., Zhao W. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. Bone Research. 2017. No 5. P. 16044. DOI:10.1038/boneres.2016.44.
8. Шостак Н.А., Правдюк Н.А. Остеоартроз: детерминанты боли, подходы к лечению // Ревматология. 2016. № 22. С. 1476-1480.
9. Забелло Т.В., Мироманов А.М., Мироманова Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-9. С.1970-1976.
10. Jenei-Lanzl Z., Meurer A., Zaucke F. Interleukin-1 $\beta$  signaling in osteoarthritis - chondrocytes in focus. Cell Signal. 2019. No 53. P. 212-223. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.10.005.
11. Калиниченко Л.С., Перцов С.С., Коплик Е.В. Воздействие интерлейкина-4 на антиоксидантную защиту головного мозга крыс при остром эмоциональном стрессе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. № 7. С.13-16.
12. Тиликин В.С., Каде А.Х., Лебедев В.П., Губарева Е.А., Занин С.А., Туровая А.Ю., Измайлова Н.В., Вчерашнюк С.П. Влияние ТЭС-терапии на динамику интерлейкина 4, 6, 10 у больных с острым пиелонефритом // Фундаментальные исследования. 2012. № 4-1. С. 129-132.
13. Waly N.E. IL-10 and TGF- $\beta$ : Roles in chondroprotective effects of Glucosamine in experimental Osteoarthritis?. Pathophysiology. Vol. 24. Issue 1. P. 45-49.
14. Ortved K.F., Begum L., Stefanovski D., Nixon A.J. AAV-mediated Overexpression of IL-10 Mitigates the Inflammatory Cascade in Stimulated Equine Chondrocyte Pellets. Current Gene Therapy. 2018. No 18. P. 171.
15. Чепелева М.В., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И., Швед Н.С. Показатели иммунитета у пациентов с асептической нестабильностью коленного сустава // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59. № 8. С. 18-21.
16. Wang Z., Zheng C., Zhong Y. Interleukin-17 Can Induce Osteoarthritis in Rabbit Knee Joints Similar to Hulth's Method. BioMed Research International. 2017. Vol. 11. P. 325.

17. Snelling S.J., Bas S., Puskas G.J. Presence of IL-17 in synovial fluid identifies a potential inflammatory osteoarthritic phenotype. *PLoS One*. 2017. Vol. 12 (4). P. 109. DOI:10.1371/journal.pone.0175109.
18. Wang Y., Xu D., Long L., Deng X., Tao R., Huang G. Correlation between plasma, synovial fluid and articular cartilage Interleukin-18 with radiographic severity in 33 patients with osteoarthritis of the knee. *Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 14 (3). P. 297-304.
19. Wojdasiewicz P., Poniatowski L.A., Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2014. P. 459-561.
20. Kroon F.P. B., Carmona L., Schoones J.W., Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD open*. 2018. Vol. 4 (2). P.43-48.
21. Zeng R.M., Lu X.H., Lin J., Hu J., Rong Z.J., Xu W.C., Liu Z.W., Zeng W. T. Knockdown of FOXM1 attenuates inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes. *International Immunopharmacology*. 2019. Vol. 68. P. 74-80.
22. Najjar M., Fayyad-Kazan M., Merimi M., Meuleman N., Bron D., Fayyad-Kazan H., Lagneaux L. Reciprocal immuno-biological alterations occur during the co-culture of natural killer cells and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotechnology*. 2019. Vol. 25. P. 44-49.
23. Махмудова М.С., Нармухамедова Н.А. Выбор эффективного метода лечения остеоартроза // Медицинский журнал Западного Казахстана. 2014. №3 (43). С. 75-78.
24. Авдеева О.С. Общие подходы к использованию методов восстановительной медицины в лечении остеоартроза// Клиническая медицина и фармакология. 2015. № 3 (3). С. 11-27.
25. Загородний Н.В., Карпович Н.И., Скворцов Д.В., Дамаж А.А., Абдулхабирова М.А., Безверхий С.В. Клинико-биомеханическое обоснование внутрисуставной инъекционной терапии пациентов с гонартрозом // Клиническая практика. 2015. № 1 (21). С. 35-41.
26. Рябинин С.В., Самодай В.Г. Сравнительный клинический анализ вискозаплементарных и традиционных методов лечения остеоартроза коленных суставов // Медицинский совет. 2017. № 20. С. 131-133.
27. Scarpignato C., Lanas A., Blandizzi C., Lems W. F. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis--an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med.*2015. No 13.P. 55. DOI:10.1186/s12916-015-0285-8.
28. Имаметдинова Г.Р., Иголкина Е.В. Комплексный подход к терапии остеоартроза // РМЖ. 2016. Т. 24. № 2. С. 115-120.

29. Адамбаев З.И., Киличев И.А. Детализация и выраженность боли при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника // Проблемы современной науки и образования. 2016. № 10 (52). С. 174-179.
30. Damlar I., Esen E., Tatli U. Effects of glucosamine chondroitin combination on synovial fluid IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and PGE2 levels in internal derangements of temporo mandibular joint. Med. Oral. Patol. Oral.Cir. Bucal. 2015. No 20 (3). P. 278-283.
31. Данилов А.Б., Григоренко Н.В. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов - миф или реальность? // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 9. С. 84-89.
32. Котенко К.В., Бабаскин Д.В. Опыт применения многоуровневого физиотерапевтического лечения остеоартроза коленного сустава // Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке. 2013. Т. 15. № 11. С. 52-54.
33. Котенко К. В., Бабаскин Д. В. Сочетанное применение пелоидотерапии и фитоконплекса в реабилитации больных остеоартрозом коленного сустава // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9. № 4. С. 946-950.
34. Ortega E., Gálvez I., Hinchado M.D., Martin J.G. Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: regulation of the altered inflammatory and stress feedback response. Int. J. Biometeorol. 2017. Vol. 61. P. 1777.
35. Левичкин В.Д., Трофименко А.И., Каде А.Х., Павлюченко И.И., Занин С.А. Коррекция показателей прооксидантно антиоксидантной системы при ишемическом инсульте ТЭС-терапией // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=14427> (дата обращения: 14.12.2018).
36. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В. Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 1. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26133> (дата обращения: 14.12.2018).
37. Онищук В.В., Куличенко А.А. Возможности коррекции дисбаланса ИЛ-1 при деформирующем остеоартрозе крупных суставов // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 10-2. С. 233-234.
38. Онищук В.В., Занина Е.С. Возможности коррекции дисбаланса ИЛ-10 при деформирующем остеоартрозе крупных суставов // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 10-2. С. 235-235.
39. Leffa D.T., Bellaver B., Salvi A.A., De Oliveira C. Transcranial direct current stimulation improves long-term memory deficits in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder

and modulates oxidative and inflammatory parameters. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. 2018. Vol. 11 (4). P. 743-751.

40. Brunoni A.R., Machado-Vieira R., Zarate C.A., Vieira E.L.M. Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): results from a factorial, randomized, controlled trial. *Psychopharmacol.* 2013. Vol. 231 (7). P. 1315-1323.

41. Бурьянов А.А. Боль в суставах. Остеоартроз. Диагностика и лечение на современном этапе // *Практикующий лікар*. 2014. Т. 3. № 4. С. 18-24.

42. Garay-Mendoza D., Villarreal-Martínez L., Garza-Bedolla Pérez-Garza A.D. M., Acosta-Olivo C., Vilchez-Cavazos F., Diaz-Hutchinson C., Gómez-Almaguer D., Jaime-Pérez J.C., Mancías-Guerra C. The effect of intra-articular injection of autologous bone marrow stem cells on pain and knee function in patients with osteoarthritis. *Int. J. of Rheumatic Dis.* 2017. Vol. 21 (1).P. 140-147.

43. Guermazi A., Kalsi G., Niu J., Crema M.D., Copeland R.O., Orlando A., Noh M.J., Roemer F.W.S structural effects of intra-articular TGF- $\beta$ 1 in moderate to advanced knee osteoarthritis: MRI-based assessment in a randomized controlled trial. *BMC Musculo skelet Disord.* 2017. Vol. 18 (1). P. 461.DOI:10.1186/s12891-017-1830-8.

44. Демкин С.А., Маланин Д.А., Рогова Л.Н. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава: современное стояние вопроса // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013. № 4 (40). С. 7-9.

45. Рябинин С.В., Самодай В.Г., Полесский М.Г. Клинический случай применения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении тяжелого посттравматического артроза голеностопных суставов // *Практическая медицина*. 2016. № 2 -2 (94). С. 62-64.

46. Gilbertie J.M., Long J.M., Schubert A.G., Berglund A.K., Schaer T.P., Schnabel L.V. Platelet-Rich Plasma Lysate Therapy Increases Synoviocyte Proliferation and Hyaluronic Acid Production While Protecting Chondrocytes From Synoviocyte-Derived Inflammatory Mediators. *Frontiers in veterinary science*. 2018. Vol. 5. P. 150.

47. Кон Е. Внутрисуставная инъекционная терапия и ее нераскрытые возможности // *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016. № S. С. 164-167.

48. Fan Z., Li J., Liu J., Jiao H. Anti-Inflammation and Joint Lubrication Dual Effects of a Novel Hyaluronic Acid. Curcumin Nanomicelle Improve the Efficacy of Rheumatoid Arthritis Ther. 2018. Vol. 10 (28). P. 23595-23604.

49. Василевский И.В. Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: фокус на ацеклофенак // *Медицинские новости*. 2014. № 7. С. 20-26.