28. Plasticity in tumor-promoting inflammation: impairment of macrophage recruitment evokes a compensatory neutrophil response / Pahler JC, et al. Neoplasia. 2008;10(4):329-340. Doi:10.1593/neo.07871.

29. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer // Cancer Metastasis Rev. 2016;35(1):75-91. Doi:10.1007/s10555-016-9618-0.

30. Screening out irrelevant cell-based models of disease / Horvath P, et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(11):751-769. Doi:10.1038/nrd.2016.175.

31. Spheroid formation and invasion capacity are differentially influenced by co-cultures of fibroblast and macrophage cells in breast cancer / Rama-Esendagli D, et al. Mol Biol Rep. 2014;41(5):2885-2892. Doi:10.1007/s11033-014-3144-3.

32. The next level of 3D tumour models: immunocompetence / Nyga A, et al. Drug Discov Today. 2016;21(9):1421-1428. Doi:10.1016/j.drudis.2016.04.010.

33. The process of macrophage migration promotes matrix metalloproteinase-independent invasion by tumor cells / Guiet R, et al. J Immunol. 2011;187(7):3806-3814. Doi:10.4049/jimmunol.1101245.

34. Three-dimensional microfluidic model for tumor cell intravasation and endothelial barrier function / Zervantonakis IK, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(34):13515-13520. Doi:10.1073/pnas.1210182109.

35. Tumor-associated fibroblasts recruit blood monocytes into tumor tissue / Silzle T, et al. Eur J Immunol. 2003;33(5):1311-1320. Doi:10.1002/eji.200323057.

А.В. Ашхотов, Н.А. Шнайдер, В.В. Трефилова,
М.А. Новицкий, М.М. Петрова, Р.Ф. Насырова

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ДИСКОГЕННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.30

УДК 616.8-07

Целью данного обзора является обновление уровня знаний врачей-неврологов о роли провоспалительных цитокинов в развитии и хронизации дискогенного болевого синдрома у пациентов с дегенерацией межпозвонковых дисков.

Ключевые слова: цитокины; цитокиновый статус; дегенерация межпозвонковых дисков; биомаркеры; хроническое воспаление, дискогенный болевой синдром.

The purpose of this review is to update the knowledge of neurologist doctors about the role of proinflammatory cytokines in the development and chronicity of discogenic pain syndrome in patients with intervertebral disc degeneration.

Keywords: cytokines; cytokine status; disk degeneration; biomarker; chronic inflammation, discogenic pain syndrome.

Введение. Дегенерация межпозвонковых дисков (ДМД) является мультифакториальным хрониче-ским рецидивирующим патологическим процессом, первично поражающим пульпозное ядро (ПЯ) межпозвонкового диска и далее распространяющимся на фиброзное кольцо (ФК) и другие элементы позвоночно-двигательного сегмента (ПДС). Патогенетический механизм проявляется в определенных условиях различными (рефлекторными, компрессионными, компрессионно-рефлекторными и рефлекторно-компрессионными) неврологическими синдромами [1]. В новой международной класификации болезней 11 пересмотра (МКБ XI) выделен отдельный блок для кодировки дискогенной патологии – блок FA80 «Дегенерация межпозвонкового диска с вовлечением и без вовлечения нервной системы». В новой МКБ-11 не предусматривается использования терминов «дорсопатия» и «дорсалгия». Термин «дорсопатия» может быть использован только в случае категории FB1Z - «состояния, связанные с позвоночником, неуточненные». Боль в спине не дискогенного характера (не связанная с поражением межпозвонкого диска (МПД)) может кодироваться как ME84 - «боль в спине, источниками которой являются мышцы, нервы, кости, суставы или другие структуры позвоночника» или MG30.3 «хроническая вторичная скелетно-мышечная боль». Отдельно выделяются другие категории, имеющие непосредственное отношение к ДМД (табл. 1) [2].

Один из основных механизмов ДМД – это потеря протеогликанов [3], следствием чего является снижение осмотического давления в матрице диска и потеря молекул воды, что проявляется изменением механических свойств МПД. Постепенно эти процессы приводят к выпячиванию и снижению высоты МПД. Потеря протеогликанов способствует перемещению сывороточных белков и цитокинов во внеклеточный матрикс (ВКМ), которые воздействуют на клетки ПЯ и ускоряют процесс ДМД [3]. Активность матричных металлопротеиназ (ММП) и катепсинов играет важную роль в процессе денатурации и распада коллагена, фибронектина и протеогликанов. Следствием этого процесса является остеоартритная дегенерация, выпячивание связок в позвоночный канал с компрессией невральных структур [39]. В дегенеративный каскад вовлекаются корешки спинномозговых нервов, что вызывает хроническую боль в основном за

Институт персонализированной психиатрии и неврологии НМИЦ ПН им.В.М. Бехтерева: **АШХОТОВ Азамат Вячеславович** – невролог-исследователь, ashkhotov.v@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3565-8657, **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., гл.н.с., naschnaider@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2840-837X, **ТРЕФИЛОВА Вера Васильевна** – аспирант, ORCID: 0000-0002-4378-1308; **НАСЫРОВА Регина Фаритовна** – д.м.н., гл.н.с., ORCID: 0000-0003-1874-9434;

Госпиталь для ветеранов войн (г. Санкт-Петербург): **ТРЕФИЛОВА Вера Васильевна** – невролог, **НОВИЦКИЙ Максим Александрович** – невролог, ORCID: 0000-0003-2001-6432;

Центр коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии», КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого: **ШНАЙДЕР Наталья Алексеевна** – д.м.н., проф., в.н.с., ORCID: 0000-0002-2840-837X, **ПЕТРОВА Марина Михайловна** – д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8493-0058.

Таблица 1

Кодировка дегенерации межпозвонковых дисков по МКБ-11 и МКБ-10

Блок/код МКБ-11	Наименование блока/кода		Блок/код МКБ-10
FA80	«Дегенерация межпозвонкового диска»	«Другие дорсопатии, связанные с поражением межпозвонкового диска»	M50-M53
8B93.6 8B93.8 8B42	«Радикулопатия вследствие поражения МПД» «Радикулопатия вследствие спондилеза» «Миелопатия при спондилезе»		M50-M53 M47.1 M47.2
FA8Z	«Спондилез»		M47
ME84	«Боль в спине»	«Дорсалгия»	M54
MG30	«Хроническая боль»		-
FB1Z	«Состояния, связанные с позвоночником, неуточненные»		-

счет их компрессии и отчасти за счет неоангиогенеза (врастания мельчайших нервных окончаний в дегенерирующий ДМД и их активации за счет постоянного выброса медиаторов воспаления, в том числе провоспалительных цитокинов) [36].

В последние годы цитокиновый дисбаланс рассматривается как один из наиболее важных механизмов формирования стойкого вертеброгенного болевого синдрома [41], заключающийся в смещении баланса цитокинов в сторону увеличения содержания провоспалительных цитокинов и поддержании хронического воспаления в дегенерирующих МПД и окружающих тканях [7]. Выброс большого количества провоспалительных цитокинов опосредуется клетками ПЯ и ФК, а также макрофагами, нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами. Провоспалительные цитокины вызывают цепь патофизиологических реакций, приводящих к дегенерации [12,25], окислению [12,18], аутофагии [19,34], старе-нию [31,38] и апоптозу [34] клеток МПД (табл. 2).

Соответственно, тонкий баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами определяет общий эффект воспалительной реакции у пациентов с ДМД и ожидаемый терапевтический ответ на назначаемые лекарственные средства (ЛС) [26], а также возможности использования более высокотехнологичных методов лечения в случае тяжелой ДМД и персистирующей дискогенной боли в спине 17].

Повреждение, вызванное провоспалительными цитокинами при дегенерации межпозвоночных дисков

Цитокины (интерлейкины (ИЛ), лимфокины, монокины, интерфероны и хемокины) являются важными компонентами иммунной системы (рис. 1) [7]. Они действуют совместно со специфическими ингибиторами цитокинов и растворимыми рецепторами цитокинов, регулируя иммунный ответ человека. Дисбаланс продукции цитокинов или экспрессии цитокиновых рецепторов и/или нарушение регуляции цитокинового баланса способствует развитию и прогрессированию ДМД. Цитокины классифицируют на две большие группы: провоспалительные и противовоспалительные. Зависимое от времени нарушение баланса про- и противовоспалительных цитокинов определяет исход воспалительной реакции как одного из основных механизмов развития ДМД [7].

Провоспалительные цитокины играют центральную роль в развитии ДМД, продуцируются преимущественно активированными макрофагами и участвуют в усилении воспалительных реакций, служат для сдерживания и устранения воспалительных очагов посредством активации местных и системных воспалительных реакций, могут напрямую модулировать активность клеток в различных структурах МПД, включая ПЯ, ФК и ВКМ [25]. Ос-

Таблица 2

Теории о роли цитокинов в развитии дегенерации межпозвонкового диска

Теория	Участвующие цитокины	Источники
Теория деградации структур внеклеточного матрикса межпозвонкового диска	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-21, ИЛ-23, ФНО-α, ИФН-γ	[8,12,25]
Теория окисления	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО-α, ИФН-γ	[14,18]
Теория механической нагрузки	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-α	[9,16]
Теория программированной гибели клеток (апоптоза)	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО-α	[19,30,33,35]
Теория клеточной пролиферации	ИЛ-1β, ИЛ-17, ФНО-α	[11,22]
Теория преждевременного старения	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО-α	[31,38]
Теория аутофагии	ИЛ-1β, ИЛ-17, ФНО-α, ИФН-β1	[19,34]
Теория ангиогенеза и неоиннервации	ИЛ-1β, ИЛ-17, ФНО-α	[10,14]
Теория гипоксии	ИЛ-1β, ФНО-α	[12]
Теория нарушения клеточного цикла	ИЛ-1β, ИЛ-17, ФНО-α	[44]

Примечание. В табл. 2-3: ИЛ-1β – интерлейкин 1 β; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-8 – интерлейкин 8; ИЛ-17 – интерлейкин 17; ИЛ-18 – интерлейкин 18; ИЛ-21 – интерлейкин 21; ИЛ-23 – интерлейкин 23; ФНО-α – фактор некроза опухолей альфа; ИФН-γ – интерферон гамма; ИФН-β – интерферон бета.



Рис. 1. Основные группы цитокинов

новные провоспалительные цитокины, ответственные за ранние ответы, — это интерлейкины 1 альфа (ИЛ-1α), 1 бета (ИЛ-1β), интерлейкин 6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α). Другими провоспалительными медиаторами являются члены семейства ИЛ-20, ИЛ-33, фактор ингибирования лейкемии (ФИЛ), интерферон гамма (ИФН-γ), онкостатин М (ОСМ), цилиарный нейротрофический фактор (ЦНТФ), трансформирующий фактор роста бета (ТГФР-β), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ -11, ИЛ -12, ИЛ -17, ИЛ -18, а также другие хемокины, которые хемоаттрактируют воспалительные клетки. ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α проявляют свое действие как эндогенные пирогены, усиливающие синтез вторичных медиаторов и провоспалительных цитокинов макрофагами и мезенхимальными клетками, стимулирующие продукцию белков острой фазы или привлекающие воспалительные клетки. ИЛ-1β, ФНОα, ИФН-γ, ИЛ-12 и ИЛ-18 хорошо охарактеризованы как провоспалительные цитокины [7].

Интерлейкин 1β – один из ключевых провоспалительных цитокинов, который участвует в регуляции врожденного иммунного ответа [28]. Подвергшиеся апоптозу клетки-макрофаги выделяют только ИЛ-1, но не выделяют ИЛ-6 или ФНО-α, свидетельствуя о том, что *in vivo* апоптоз макрофагов в МПД является источником высвобождении цитокина. ИЛ -1β может способствовать экспрессии матричных металлопротеиназ в МПД. ИЛ-1β стимулирует дизентегрин-подобную металлопротеазу с тромбоспондином-1 мотива (ДМТМ), что может регулировать выработку ДМТМ-4 и ДМТМ-5 в МПД, способствуя потере ВКМ и развитию ДМД [24]. Отмечается связь ИЛ-1β с преждевременным стресс-индуцированным старением клеток МПД. В стимулированных ИЛ -1β клетках ПЯ значительно повышены уровни β-галактозидазы [38], что приводит к увеличению числа стареющих клеток МПД и снижению способности к самообновлению клеток. ИЛ-1β способствует продукции проапоптотических белков, включая расщепленную каспазу 3 (фермента координатора апоптоза) и Bax (белка промотора апоптоза), и снижает продукцию антиапоптотического содержимого в МПД. Стимуляция ИЛ-1β резко повышала активность каспазы-3, коэффициент клеточного апоптоза и продукцию расщепленного ПАРП (поли (АДФ-рибоз) полимеразы), Bax, каспазы-3 и расщепленной каспазы-3, но снижала уровень В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2 - белка ингибитора апоптоза) в МПД крыс. Стимуляция ИЛ-1β приводит к резкому увеличению скорости апоптоза в ФК крыс за счет повышения активности каспазы-3, которая также подавляется 17β-эстрадиолом [44].

Также ИЛ-1β связан с пироптозом, формой воспалительной запрограммированной гибели клеток, связанной с секрецией ИЛ-1β. Процесс пироптоза является провоспалительным и запускается воспалительным доменом пирина семейства НОД-подобных рецепторов 3 (NLRP-3) (пириновый домен 3 семейства NLR (NLRP3)), который зависит от образования олигомеров пятнистых белков, связанных с апоптозом, известных как пироптосомы [35]. Кроме того установлено, что пироптоз связан с ДМД, опосредованной пропиобактерией *P. acnes*. Повышенные уровни NLRP3, ИЛ-1β, каспазы-5, каспазы-1 и гастермина Д (супрессора опухолевого роста) были обнаружены в клетках ПЯ после совместного культивирования с *P. acnes* [40].

Обнаружено множество факторов, способных модулировать пролиферацию клеток ПЯ, таких как тимозин бета-4, инсулинподобный гранулоцитарный фактор роста 1 (ИФР-1) и лептин. Стимуляция ИЛ-1β значительно подавляет пролиферацию МПД [11].

Процессы неоиннервации и неоангиогенеза, вероятно, усиливают тяжесть и скорость развития ДМД. Избыточная экспрессия наиболее важного проангиогенного фактора - фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), приводит к ускорению ДМД [14], так же как и избыточная экспрессия нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов (ФРН) и мозгового нейротрофического фактора (МНФ) [10].

Интерлейкин 2 – продуцируют зрелые Т-клетки, данный цитокин участвует в созревании Т-клеток и В-клеток, функционируя для них в качестве фактора роста. Уровни ИЛ-2 в сыворотке пациентов с болью в пояснице были значительно ниже, чем в контрольной группе, подобно другим факторам, включая ИЛ-6, ИЛ-4 и ММП-1 [37]. Следует признать, что роль ИЛ-2 в развитии ДМД все еще продолжает изучаться.

Интерлейкин 8 – продуцируется макрофагами, Т-лимфоцитами, нейтрофилами и другими клетками в ответ на антиген; ИЛ-8 является самым мощным из числа человеческих хемокинов [7]. ИЛ-8 вызывает гипералгезию, запуская местную выработку симпатических аминов, которые повышают чувствительность болевых рецепторов [36]. Окислительный/нитрозативный стресс и механические повреждения приводят к повышению уровня ИЛ-8 в дегенерирующих МПД [9].

Неблагоприятное механическое напряжение клеток ПЯ и ФК человека и острая механическая травма *ex vivo* МПД человека индуцирует увеличение экспресии ИЛ-8 [16]. Показано повышение уровня ИЛ-8 после стерильного воспаления МПД, включая активацию толл-одобных рецепторов 2-го типа (ТПРе2) в клетках ПЯ [13], обработки ФНОα клеток ФК, обработки ИЛ-1β клеток ПЯ с активацией ТПРе2 [5].

Интерлейкин 12 – секретируют макрофаги и дендритные клетки в качестве реакции на компоненты клеточной стенки бактерии. ИЛ-12 вызывает стимуляцию пролиферации, активацию и повышение цитотоксичности

натуральных киллеров (НК-клеток) и Т-клеток, участвуя в их дифференцировке в Т–хелперы 1-го типа (Тх-1) [7], что также играет роль в развитии ДМД. ИЛ-12 вызывает индуцию секреции ИФН-γ, ФНО-α и имеет синергетический эффект с ИЛ-18 [7]. ИЛ-12 функционирует вместе с такими цитокинами, как ИФН-γ, и было отмечено различие уровней данных цитокинов во фрагментах грыж МПД и в клетках дегенерирующих МПД [21]. Соответственно, как ИЛ-12, так и ИФН-γ, а также другие цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6) показали более высокие уровни во фрагментах грыж МПД. Хотя, с другой стороны, уровни экспрессии данных цитокинов, полученные из МПД при аутопсии, у пациентов с ДМД не имели существенных различий с их уровнями в ПЯ и ФК у клинически здоровых людей [20].

Интерлейкин 17 – продуцируется Тх-17, ускоряет развитие ДМД, стимулируя секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами [7], способствует деградации ВКМ, усиливая воспалительную реакцию, индуцируя неоангиогенез и ингибируя аутофагию и пролиферацию клеток ПЯ.

Высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-17А и ФНОα были отмечены в крови у пациентов с поражением поясничных спиномозговых корешков по сравнению с пациентами с синдромом нейропатической боли, а уровень Тх-17 был повышен в венозной крови у пациентов с поражением поясничных спиномозговых корешков по сравнению с пациентами с синдромом нейропатической боли [43]. В исследовании *in vitro* обработка ИЛ-17А клеток ПЯ, выделенных из МПД, показала, что ИЛ-17А ингибирует пролиферацию клеток и синтез ВКМ [22]. Лечение ИЛ-17А и анти-ИЛ-17А нейтрализующими антителами значительно снижает ответ на ИЛ-6, циклооксигеназу 2 (ЦОГ-2), ММП-3 и ММП-13. ИЛ-17А может ингибировать аутофагию в клетках ПЯ с ДМД человека путем активации сигнального пути PI3K/Akt/Bcl-2 (классического пути антиапоптоза в клетках) (PI3K - ингибиторы фосфоинозитида-3-киназы; Akt - протеинкиназы B). Основываясь на защитной роли аутофагии при ДМД, можно сделать вывод, что ИЛ-17А способствует развитию ДМД путем ингибирования аутофагии [19].

Интерлейкин 18 – член надсемейства ИЛ-1 со структурой, сходной с ИЛ-1β, строго регулируемый провоспалительный цитокин, который расщепляется каспазой-1 с образованием биологически активной молекулы. Уровень ИЛ-18 возрастает при воспалительных процессах в организме [4]. Опосредованная данным цитокином активация Т-клеток и НК-клеток ведет к секреции

Таблица 3

Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе дегенерации межпозвонковых дисков

Цитокин	Ген: OMIM	Роль в межпозвонковом диске	Клиническая роль	Источники
ИЛ -1β	*IL1B*: 147720	Инициация воспалительных, окислительных, дегенеративных, апоптических каскадов. Ассоциация с преждевременным старением и остановкой клеточного роста. Гиперэкспрессия ФРЭС, ФРН, МНФ.	+++	[24,35,38]
ИЛ -8	*CXCL8:* 146930	Повышение миграции нейтрофилов, Т-клеток и моноцитов. Косвенное усиление окислительного стресса, что может привести к гибели клеток МПД. Участие в патогенезе острой нейропатической боли.	+/-	[8,9,16,36]
ИЛ -12А	*IL12A*: 161560	Стимуляция пролиферации. Активация и повышение цитотоксичности натуральных киллеров и Т-клеток. Стимуляция дифференцировки Тх-1. Индукция секреции ИФН-γ и ФНО-α, синергизм с провоспалительными цитокинами.	++	[7]
ИЛ -17	*IL17A*: 603149	Инициация воспалительного и дегенеративного каскада. Ассоциация с остановкой клеточного роста. Стимуляция ангиогенеза.	+++	[19,43]
ИЛ -18	*IL18:* 600953	Инициация воспалительного и дегенеративного каскада (активация ИФН-γ). Инициация апоптического и окислительного каскада. Ассоциация с преждевременным старением клеток МПД.	+++	[42]
ФНО-α	*TNF:* 191160	Инициация воспалительного, апоптотического, окислительного и дегенеративного каскадов клеток МПД. Ассоциация с преждевременным старением и остановкой клеточного роста. Промотор аутофагии.	+++	[7,24,35]
ИФН-γ	*IFNG:* 147570	Инициация воспалительного и дегенеративного каскада в клетках МПД. Участие в патогенезе острой невропатической боли при ДМД.	++	[20]

Примечание. (+/-) – сомнительная прогностическая роль в развитии дегенерации межпозвонковых дисков (ДМД); (+) – низкая прогностическая роль в развитии ДМД; (++) – умеренная прогностическая роль в развитии ДМД; (+++) – значительная прогностическая роль в развитии ДМД; ИЛ-12 – интерлейкин 12; МНФ - мозговой нейротрофический фактор; НК -клетки – натуральные киллеры; Т-клетки – Т-лимфоциты; Th1 – Т-хелперы 1 типа; ФНО2 –фактор некроза опухоли 2; ФРН – фактор роста нервов; ФРЭС - фактор роста эндотелия сосудов.

гамма-интерферона (ИФН-γ), активации макрофагов, секретирующих такие цитокины, как ФНО-α и ИЛ-1, которые, в свою очередь, вызывают усиленную деградацию матрикса как непосредственно, так и посредством активации протеиназ, подобных ММП [27].

ИЛ-18 активирует каспазу-1 и инфламмасомную систему, увеличивая продукцию активных форм кислорода в клетках, что приводит к дальнейшей продукции ИЛ-18 и апоптозу нейронов [30]. ИЛ-18 может повышать уровень антиапоптотических белков BCL-2 и BCL-XL (В-клеточной лимфомы очень больших размеров) [33], а также вызывать воспалительные реакции в синовиоцитах и хондроцитах, повышая экспрессию таких провоспалительных факторов, как ФНО-α, простангландин Е2 (ПГЕ-2) и ЦОГ-2, способствуя ускорению дегенерации хряща и развитию остеоартрита [42].

Фактор некроза опухолей альфа – как наиболее важный провоспалительный цитокин, усиливает экспрессию ЦОГ-2 в клетках МПД, а также увеличивает продукцию ПГЕ-2 (регулирующего активность различных сигнальных путей через рецепторы простангландина семейства G-белков), что стимулирует работу Wnt-сигнального пути (внутриклеточного сигнального пути, регулирущего эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных новообразований) ФНО-α-ПГЕ-2 через рецептор простангландина Е3 (ЕР3 рецептор). ФНО-α активирует p65, янус-киназу (JNK) и p38-участки митоген-активируемого протеинкиназного (МАПК) сигнального пути в клетках ПЯ в МПД. При этом стимуляция пролиферативных процессов, осуществляемая через ФНО-α, зависит от взаимодействия NF-κB, JNK и p38 сигнальных путей. Кратковременное воздействие ФНО-α стимулирует пролиферативные процессы через МАПК путь без задействования киназ, регулируемых внеклеточными сигналами ½ (ERK1/2) [8]. Кроме того, ФНО-α участвует в активации NLRP-3 путей воспаления [35].

Стимуляция ФНО-α способствует продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-6 в ФК МПД у взрослых. Результатом стимуляции ФНО-α является повышение уровня субстанции Р (СР), а также индукция экспрессии ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8. ФНО-α стимулирует синтез активных форм кислорода, что впоследствии связано с тяжестью дегенерации МПД. ИЛ-17 и ФНО-α могут индуцировать секрецию медиаторов воспаления в клетках ФК и ПЯ у пациентов с хирургическим вмешательством при ДМД, включая ИЛ-6, NO и ПГЕ2. ИЛ-17 и ФНО-α повышают уровень молекулы межклеточной адгезии (ICAM (InterCellular Adhesion Molecule) -1) в клетках МПД [8]. ФНО-α приводит к стимуляции экспрессии множества ММП и ADAMTS, индуцируя их экспрессию путем активации сигнального пути NF-κB/MAPK. ФНО-α положительно влияет на синтез ММП-1, ММП-3, ММП-13, ADAMTS-4 и ADAMTS-5 в МПД *ex vivo*, приводя к деградации агрекана и коллагена в ПЯ. Благодаря стимуляции ФНО-α значительно повышаются уровни ММП-3 и ADAMTS-5, а продукция коллагена II типа, наоборот, снижается [24].

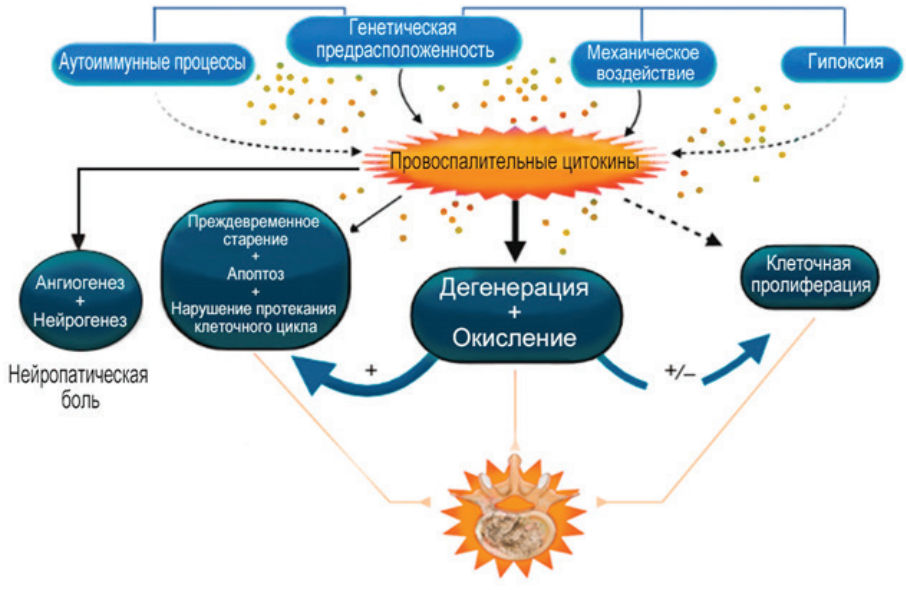


Рис. 2. Механизмы дегенерации межпозвонковых дисков (модифицирован авторами из [6]) Эффекты провоспалительных цитокинов при дегенерации межпозвоночных дисков (ДМД). Примечание: (+) – взаимосвязанные механизмы развития ДМД; (+/-) – возможная связь между механизмами развития ДМД

Интерферон гамма – растворимый цитокин, который преимущественно высвобождается Тх-1, цитотоксическими Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [7]. Это провоспалительный цитокин, активирующийся в ядре МПД, который оказывает влияние на тканеспецифические макрофаги в клетках ПЯ при ДМД. Любое структурное изменение в гене, кодирующем ИФН-γ, которое приводит к повышению уровня его экспрессии, теоретически способно участвовать в патогенезе развития заболевания, в связи с активацией данного цитокина при нейровоспалении, а также его воздействии на ноцицепторную систему организма [23].

Дискуссия. Обобщение роли провоспалительных цитокинов в развитии ДМД представлено в табл. 3 и на рис. 2.

Пассивные и активные иммунные привилегированные барьеры повреждаются при развитии ДМД и вовлекаются различные механизмы [29], нарушающие иммунный баланс в микроокружении дегенерирующего МПД. Это дополнительно вовлекает в МПД различные специфические и неспецифические иммунные клетки, которые совместно с секретируемыми клетками МПД цитокинами усугубляют патологический процесс, препятствуют выздоровлению и способствуют развитию острых и хронических дискогенных болевых синдромов. Увеличение экспрессии факторов роста и провоспалительных цитокинов в области аутоимунной реакции МПД способствует активизации неоваскуляризации и нейрогенеза [36]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов ускоряют развитие ДМД, усиливают деградацию агрекана, коллагена, способствуя изменению фенотипа клеток МПД и их микроокружение [15]. Более того, провоспалительные цитокины могут вызывать гибель клеток МПД и деградацию клеток ВКМ в дегенрирующих МПД, способствуя дальнейшему прогрессированию ДМД. Таким образом, воспалительная реакция хоть и может быть вовлечена в возникновение заболевания, но она также имеет решающее значение для поддержания гомеостаза тканей. Например, при оптимальном цитокиновом балансе она может спо-

собствовать восстановлению/регенерации тканей МПД [32].

Таким образом, этот описательный обзор помогает по-новому взглянуть на роль провоспалительных цитокинов в патогенетических механизмах ДМД, что, в свою очередь, устанавливает новые цели для будущих разработок перспективных терапевтических стратегий у пациентов с данной патологией и с ДМД-ассоциированными болевыми синдромами.

Литература

1. Дегенеративе дистрофические заболевания позвоночника / Луцик А.А., Садова, М.А., Крутько А.В. и др. / Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации "Ассоциация травматологов и ортопедов России" (АТОР). Новосибирск;2012:264.

Degenerative-dystrophic diseases of the spine / Lutsik A.A., Sadova, M.A., Krutko A.V. [et al.]. Clinical recommendations of the All-Russian public organization 'Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia' (ATOR). Novosibirsk; 2012:264.2.

2. Сорокин Ю.Н. Боль в спине и дегенерация межпозвонковых дисков в Международной классификации болезней 11-го пересмотра / Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсаковой. 2019;119(8):153 159 https://doi.org/10.17116/jnevro201911908115

Sorokin Yu.N. Back Pain and Intervertebral Disc Degeneration in the International Classification of Diseases 11th Revision / S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019; 119(8): 153 159 (https://doi.org/10.17116/ineuro2019119081153.3.

3. Cabal-Hierro L., Lazo P.S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. Cell Signal 2012;24:1297–1305. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.02.006.

4. Patil P., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. [et al.] Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration. Curr Mol Biol Rep. 2018;4(4): 180–190. doi: 10.1007/s40610-018-0108-8.

5. Cua D.J., Tato C.M. / Innate IL-17-producing cells: The sentinels of the immune system. Nat. Rev. Immunol. 2010;10:479–489. doi: 10.1038/nri2800.

6. Shneider N.A., Ashhotov A.V., Trefilova V.V. [et al.] Cytokine imbalance as a biomarker of inter-vertebral disk degeneration. Cytokine imbalance as a biomarker of intervertebral disk degeneration. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2360. doi: 10.3390/ijms24032360.

7. Shneider N.A., Khasanova A.K., Strelnik A.I. [et al.] Cytokine imbalance as a biomarker of thera-peutic resistance to antipsychotics. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23:x. https://doi.org/10.3390/xxxxx.

8. Likhitpanichkul M., Torre O.M., Gruen J. [et al.]. Do mechanical strain and TNF-α interact to amplify pro-inflammatory cytokine production in human annulus fibrosus cells? J. Biomech. 2016;49: 1214–1220. doi: 10.1016/j.jbiomech.2016.02.029.

9. Dudli S., Haschtmann D., Ferguson S.J. Fracture of the vertebral endplates; but not equienergetic impact load, promotes disc degeneration in vitro. J. Orthop. Res. 2012;30:809–816. doi: 10.1002/jor.21573.

10. Effects of secreted factors inculture medium of annulus fibrosus cells on microvascular endothelial cells: Elucidating the possible pathomechanisms of matrixdegradation and nerve in-growth in disc degeneration / Moon H.J., Yurube T., Lozito T.P. [et al.] / Osteoarthr. Cartil. 2014;22:344–354. doi: 10.1016/j.joca.2013.12.008.

11. Wang S.L., Yu Y.L., Tang C.L. [et al.]. Effects of TGF-β1 and IL-1β on expression of ADAMTS enzymes and TIMP-3 in human intervertebral disc degeneration. Exp. Ther. Med. 2013;6:1522-1526. doi: 10.3892/etm.2013.1348.

12. Deng X., Zhao F., Kang B. [et al.]. Elevated interleukin-6 expression levels are associated with in-tervertebral disc degeneration. Exp. Ther. Med. 2016;11:1425–1432. doi: 10.3892/etm.2016.3079.

13. Klawitter M., Hakozaki M., Kobayashi H. [et al.]. Expression and regulation of toll-like receptors (TLRs) in human intervertebral disc cells. Eur. Spine J. 2014;23:1878–1891. doi: 10.1007/s00586-014-3442-4.

14. Liu X.W., Kang J., Fan X.D. [et al.]. Expression and significance of VEGF and p53 in rat degener-ated intervertebral disc tissues. Asian Pac. J. Trop. Med. 2013;6:404–406. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60047-4.

15. Yamamoto J., Maeno K., Takada T. [et al.]. Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells. J. Orthop. Res. 2013;31:608–615. doi: 10.1002/jor.22274.

16. Gawri R., Rosenzweig D.H., Krock E. [et al.]. High mechanical strain of primary intervertebral disc cells promotes secretion of inflammatory factors associated with disc degeneration and pain. Arthritis Res. Ther. 2014;16:R21. doi: 10.1186/ar4449.

17. Shneider N.A., Ashhotov A.V., Trefilova V.V. [et al.]. High-Tech methods of cytokine imbalance correction in intervertebral disc degeneration. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:13333. https://doi.org/10.3390/ijms241713333.

18. Studer R.K., Vo N., Sowa G. [et al.]. Human nucleus pulposus cells react to IL-6: Independent ac-tions and amplification of response to IL-1 and TNF-α. Spine 2011;36:593–599. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181da38d5.

19. He W.S., Zou M.X., Yan Y.G. [et al.]. Interleukin-17A promotes human disc degeneration by inhib-iting autophagy through the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/Bcl2 signaling path-way. World Neurosurg. 2020;143:215-223. doi: 10.1016/j.wneu.2020.07.117.

20. Xue H., Yao Y., Wang, X. [et al.]. Interleukin-21 is associated with the pathogenesis of lumbar disc herniation. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2015;14:509–518.

21. Intervertebral disk degeneration and repair / Dowdell J., Erwin M., Choma T. [et al.] / Neurosurgery. 2017;80(3S):46-54. doi: 10.1093/neuros/nyw078.

22. Lin X., Lin Q., Ye J.-J. Role of IL-17 in Nucleus Pulposus Cell Proliferation and Metabolism Cul-tured In Vitro / Asian Pac. J. Trop. Med. 2015;8:41–47. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60185-1.

23. Moen G.-H., Moen A., Schistad E.I. [et al.]. Local up-regulation of interferon-γ (IFN-γ) following disc herniation is involvedin the inflammatory response underlying acute lumbar radicular pain. Cy-tokine 2017;97:181–186. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.005.

24. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases andprocessing of proIL-beta / Mol. Cell. 2002;10:417–426. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.

25. Rigal J., Leglise A., Barnetche T. [et al.]. Meta-analysis of the effects of genetic polymorphisms on intervertebral disc degeneration. Eur. Spine J. 2017;26:2045–2052. doi: 10.1007/s00586-017-5146-z.

26. Molecular basic of pharmacotherapy of cytokine imbalance as a component of intervertebral disc de-generation treatment / Shnayder N.A., Ashkhotov A.V., Trefilova V.V. [et al.] / Int J Mol Sci. 2023;24(9):7692. doi: 10.3390/ijms24097692.

27. Murata Y., Onda A., Rydevik B. Changes in pain behavior and histologic changes-caused by applica-tion of tumor necrosis factor-alpha to the dorsal root ganglion in rats / Spine 2006;31:530–535. doi: 10.1097/01.brs.0000201260.10082.23.

28. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs / Cardiovasc. Res. 2006;69:562–573. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002.

29. Lan T., Shiyu-Hu Shen Z., Yan B. [et al.] New insights into the interplay between miRNAs and au-tophagy in the aging ofintervertebral discs. Ageing Res. Rev. 2021;65:101227. doi: 10.1016/j.arr.2020.101227.

30. Ojala J.O., Sutinen E.M. The role of interleukin-18, oxidative stress and metabolic syndrome in Alz-heimer's disease / J. Clin Med. 2017;6:55. doi: 10.3390/jcm6050055.

31. Xie J., Li B., Zhang P. [et al.]. Osteogenic protein-1 attenuates the inflammatory cytokine-induced NP cell senescence through regulating the ROS/NF-κB pathway. Biomed. Pharmacother. 2018; 99:431-437. doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.053.

32. Zador F., Joca S., Nagy-Grocz G. [et al.]. Pro-inflammatory cytokines: potential links between the endocannabinoid system and the kynurenine pathway in depression. Int. J. Mol. Sci. 2021;22:5903. doi: 10.3390/ijms22115903.

33. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid-beta production in human neuron-like cells / Sutinen E.M., Pirttila T., Anderson G. [et al.] / J. Neuroinflamm. 2012;9: 199. doi: 10.1186/1742-2094-9-199.

34. Bai Z., Liu W., He D. [et al.]. Protective effects of autophagy and NFE2L2 on reactive oxygen spe-cies-induced pyroptosis of human nucleus pulposus cells. Aging. 2020;12(8):7534-7548. doi: 10.18632/aging.103109.

35. Adamczak S.E., de Rivero Vaccari J.P., Dale G. [et al.]. Pyroptotic neuronal cell death mediated by the AIM2 in-flammasome. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2014;34:621–629. doi: 10.1038/jcbfm.2013.236.

36. Qazi B.S., Tang K., Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleu-kin-8 expression-mediated-infammation and angiogenesis / Int. J. Inflam. 2011;2011:908468. doi: 10.4061/2011/908468.

37. Weber K.T., Alipui D.O., Sison C.P. [et al.]. Serum levels of theproinflammatory cytokine interleu-kin-6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases. ArthritisRes. Ther. 2016;18:3. doi: 10.1186/s13075-015-0887-8.

38. Yang M., Peng Y., Liu W. [et al.] . Sirtuin 2 expression suppresses oxidative stress and senescence of nucleus pulposus cells through inhibition of the p53/p21 pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2019;513(3):616-622. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.200.

39. Brown S., Rodrigues S., Sharp C. [et al.]. Staying connected: structural integration at the interverte-bral disc-vertebra interface of human lumbar spines. Eur Spine J. 2017;26(1):248–258. doi: 10.1007/s00586-016-4560-y.

40. Tchetina E.V., Markova G.A. Regulation of energy metabolism in the growth plate and

osteoarthritic chondrocytes / Rheumatol. Int. 2018;386:1963–1974. doi: 10.1007/s00296-018-4103-4.

41. Nurgaliev Z.A., Shneider N.A, Trefilova V.V. [et al.]. The Frequency of Low Back Pain. Personal-ized Psychiatry and Neurology 2023;3(1):28-41. https://doi.org/10.52667/2712-9179- 2023-3-1-28-41.

42. Li Y., Samartzis D., Campbell D.D. [et al.]. Two subtypes of intervertebral disc degeneration distin-guished by large-scale population-based study. Spine J. 2016;(9):1079-89. doi: 10.1016/j.spinee.2016.04.020.

43. Harper E.G., Guo C., Rizzo H. [et al.]. Th17 cytokinesstimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: Implications for psoriasis pathogenesis. J. Invest. Dermatol. 2009;129:2175–2183. doi: 10.1038/jid.2009.65.

44. Wang H., Ding W., Yang D. Different concentrations of 17β-estradiol modulates apoptosis induced by interleukin-1β in rat annulus fibrosus cells / Mol. Med. Rep. 2014;10:2745–2751. doi: 10.3892/mmr.2014.2514.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

И.В. Кононова, С.Н. Мамаева

СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ У ПАЦИЕНТКИ С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

DOI 10.25789/YMJ.2023.84.31

УДК 616-006.6

Для объяснения более продуктивного выделения ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) из эритроцитарной фракции крови по сравнению с плазмой у пациенток с раком шейки матки, было изучено изображение венозной крови с помощью сканирующей электронной микроскопии. Выявлено, что количество наноразмерных биочастиц, среди которых предположительно могут быть несущие ДНК ВПЧ опухолевые внеклеточные везикулы, на поверхности эритроцитов больше, чем в плазме. Для подтверждения того, что эритроцитарная фракция крови является более продуктивным биологическим образцом для выделения ДНК ВПЧ нужно продолжение молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, скрининг, внеклеточные везикулы.

To explain the more productive isolation of HPV DNA from the blood component compared to plasma in cervical cancer patients, using scanning electron microscopy images of venous blood were studied. It was revealed that there are more nano-sized bioparticles on the erythrocytes surface than in plasma. It has been suggested that among nano-sized bioparticles there may be tumor extracellular vesicles carrying HPV DNA. To confirm that the erythrocyte fraction of blood is a more productive biological sample for isolating HPV DNA, continued molecular genetic studies are needed.

Keywords: human papillomavirus, screening, extracellular vesicles.

Несмотря на массово проводимый в России скрининг для профилактики рака шейки матки, смертность от него остаётся высокой и существенно не снижается. А в большинстве регионов Арктической зоны Российской Федерации (АЗРФ) смертность от рака шейки матки ещё выше, чем общероссийская, и также не имеет тренда к снижению [3]. На территориях АЗРФ имеются трудности в реализации государственных задач по повышению уровня жизни населения, обеспечению его качественными товарами и услугами. Считается, что основными причинами являются климатические условия, размер территории, недостаточность или даже отсутствие транспортной инфраструктуры, значительная дисперсность населенных пунктов, низкая плотность населения, номадизм и т.д. [1]. Эти причины негативно влияют также на использование и эффективность традиционных методов скрининга патологии шейки матки у женщин, проживающих в Арктике. Поэтому существует острая необходимость в разработке простых, применимых в труднодоступных поселениях АЗРФ тестов, представляющих альтернативу традиционному скринингу патологии шейки матки. В этом плане выявление патологии шейки матки и рака шейки матки по анализу крови представляет, по нашему мнению, оптимальный выбор. Действительно, забор крови осуществляется легко, его можно провести на месте нахождения пациентки, необходим один контейнер для крови, в то время как для традиционного скрининга забор биоматериала требует оснащенный кабинет акушера-гинеколога и большее количество расходных материалов – зеркало гинекологическое, цитощетка, стекла предметные, виала и т.д.

В текущее время в качестве ранних маркеров рака шейки матки исследователи предлагают использовать ряд особых характеристик крови, выявленных такими способами, как, например, измерение ширины эритроцитов (RDW) [14], дифференциальная сканирующая калориметрия [10], Рамановская спектроскопия [8] и т.д. Научные направления по поиску маркеров рака шейки матки в крови включают также исследования протеома, метаболома, транскриптома и генома [4,20].

По нашему мнению, особенно перспективны исследования по обнару-

КОНОНОВА Ирина Васильевна – к.м.н., в.н.с. ЯНЦ КМП, Якутск, irinakon.07@mail.ru, SPIN-код: 3282-7170, ORCID: 0000-0002-9243-6623; **МАМАЕВА Саргылана Николаевна** – к.ф.-м.н., доцент., зав. кафедрой ФТИ СВФУ им. М.К. Аммосова, sargylana_mamaeva@mail.ru.