

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616.72-002.2:612.017

ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ (ОБЗОР)

Арипова Т.У., Рузибакиева М.Р., Рузимуродов Н.Ф., Муратходжаева С.А.,
Жангаваров А.Ж., Рамзиддинов Ж.Ж., Рыскулов Ф.Т.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Osteoartrit (OA) an'anaviy ravishda bo'g'imlarning degenerativ-distrofik kasalligi sifatida qaralgan, biroq zamonaviy tadqiqotlar bu tushunchani tubdan o'zgartirdi. Bugungi kunda OA sezilarli yallig'lanish komponentiga ega bo'lgan geterogen kasallik sifatida tan olingan bo'lib, bu yerda asosiy rolni sitokin muvozanatining buzilishi o'ynaydi. OAda sitokin tarmog'ining disregulyatsiyasi immun, mexanik va metabolik yo'llarni o'z ichiga olgan murakkab patogenetik jarayon bo'lib, surunkali yallig'lanishga, tog'ayning progressiv degradatsiyasiga va bo'g'im funksiyasining buzilishiga olib keladi. Ushbu sharhda OA patogenezida sitokin disbalansining roli haqidagi zamonaviy ma'lumotlar tizimlashtirilgan, kasallikning turli fenotiplari va maqsadli davolashning istiqbolli yo'nalishlari ko'rib chiqilgan.

Kalit so'zlar: *interleykin-1 β , FNO- α , interleykin-10, TGF- β , matriks metalloproteinazalari, xondrotsitlar, tog'ay matriksi, proteoglikanlar, II tur kollagen, sinovial suyuqlik, yallig'lanish oldi sitokinlari.*

Остеоартрит (ОА) – мультифакторное дегенеративное заболевание сустава, в основе которого лежит взаимодействие механических, метаболических и генетических факторов. Риск его развития повышают пожилой возраст, женский пол, ожирение, слабость мышц, анатомические особенности сустава, а также перенесённые травмы – как профессиональные, так и спортивные. Все они нарушают биомеханическую стабильность сустава, ведут к хронической перегрузке хряща и запускают воспалительные сигнальные пути; итогом становится деградация внеклеточного матрикса и нарастание структурных изменений.

Наиболее частая форма – первичный остеоартрит; он возникает без явного предшествующего поражения сустава, хотя и тесно связан с возрастными изменениями тканей, метаболическими сдвигами и хронической механической перегрузкой. Вторичный ОА, напротив, формируется на фоне уже имеющейся патологии: травм сустава, врождённых аномалий, воспалительных артритов, аваскулярного некроза, инфекций, а также наследственных и метаболических болезней – гемохроматоза, болезни Вильсона, синдромов Элерса–Данлоса и Марфана [1,2].

SUMMARY

For many years osteoarthritis (OA) was regarded as a purely degenerative-dystrophic joint disease, yet recent evidence has substantially reshaped this view. OA is now seen as a heterogeneous disorder with a distinct inflammatory component, in which dysregulation of the cytokine balance occupies a central place. This dysregulation involves immune, mechanical and metabolic pathways at once and sustains chronic inflammation, gradual cartilage loss and impaired joint function. The present review brings together current data on cytokine imbalance in OA pathogenesis, considers the principal disease phenotypes and outlines the most promising targets for therapy.

Keywords: *interleukin-1 β , TNF- α , interleukin-10, TGF- β , matrix metalloproteinases, chondrocytes, cartilage matrix, proteoglycans, type II collagen, synovial fluid, pro-inflammatory cytokines.*

ОА остаётся одним из самых распространённых хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата и главной причиной инвалидизации в пожилом возрасте. По оценкам Global Burden of Disease Study за 2021 год, в мире зарегистрировано порядка 607 млн случаев остеоартрита – это около 7,7% населения планеты. За период с 1990 по 2021 год распространённость болезни выросла более чем вдвое, и связывают это прежде всего со старением населения, эпидемией ожирения и ростом продолжительности жизни [3].

Согласно тому же отчёту GBD 2021, на остеоартрит пришлось около 21,3 млн лет жизни с инвалидностью (YLDs), что наглядно отражает его социально-экономическое бремя. Пик распространённости приходится на женщин и старшие возрастные группы, а после 50-60 лет частота ОА начинает заметно нарастать [4,59].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТЕОАРТРИТА (ОА)

Запуск и прогрессирование остеоартрита во многом определяются хроническим низкоинтенсивным воспалением (low-grade inflammation, LGI), которое

поддерживает длительную активацию врождённого иммунитета в тканях сустава [5, 6]. Пусковым звеном LGI служат молекулы, ассоциированные с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), или алармины. Они высвобождаются из повреждённых, стрессированных и некротизированных клеток, а также из распадающегося внеклеточного матрикса (ECM) [7]. Эти лиганды распознаются рецепторами врождённого иммунитета – Toll-подобными (TLRs),

NOD-подобными (NLRs) и рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE), которые экспрессируют макрофаги, синовиоциты и хондроциты [8]. Связывание DAMPs с рецепторами включает каскады NF-κB и MAPK, а также inflammasome-зависимые пути, в результате чего клетки начинают продуцировать провоспалительные цитокины, хемокины и матрикс-деградирующие ферменты [9, 10].

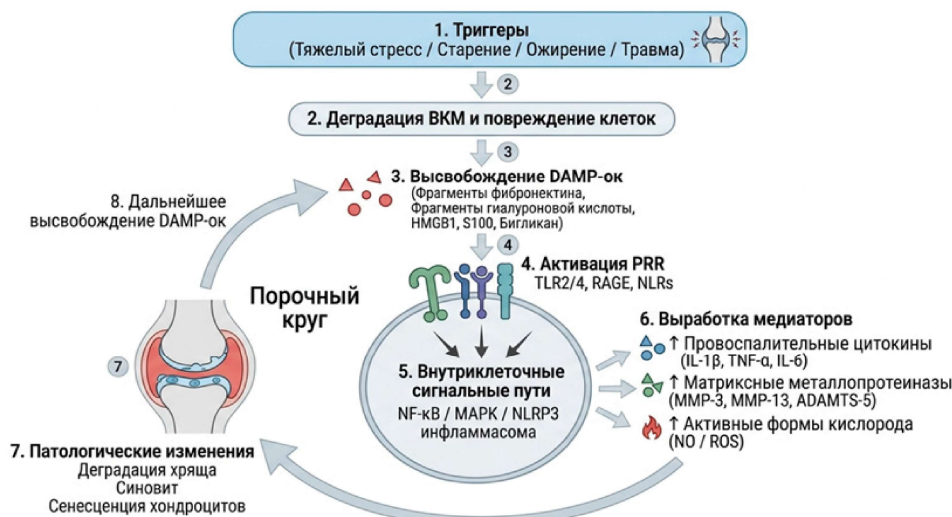


Рис. 1. Молекулярные механизмы порочного круга (vicious cycle) в патогенезе остеоартрита.

Существенная доля DAMPs при остеоартрите приходится на фрагменты внеклеточного матрикса хряща, которые образуются при механическом повреждении и протеолизе ECM [11]. Так, фибронектин запускает воспалительную активацию макрофагов и хондроцитов по TLR-зависимому механизму с последующим включением путей JNK и p38 MAPK; в ответ клетки усиливают выработку TNF-α, IL-1β, IL-8 и матриксных металлопротеиназ (MMPs) [12,13]. Низкомолекулярные фрагменты гиалуроновой кислоты действуют схоже – через ось TLR4/MyD88, повышая продукцию оксида азота и MMP макрофагами [14]. Выраженными провоспалительными свойствами обладают и бигликан, тенасцин-С, фрагменты коллагена II типа и агрекана: они удерживают хондроциты в катаболическом состоянии, активируя NF-κB- и ERK-зависимые сигнальные пути [15].

Свой вклад в воспалительное микроокружение вносят и кальцийсодержащие микрокристаллы – прежде всего CPPD и BCP, которые тоже способны включать TLR- и NLR-опосредованные механизмы врождённого иммунитета [16,17]. Контакт таких кристаллов с макрофагами активирует инфламмасому и приводит к выбросу IL-1β и IL-18, что усиливает местное воспаление и разрушение тканей сустава [18].

Из внутриклеточных DAMPs наиболее значим белок High-Mobility Group Box-1 (HMGB1): он рабо-

тает через TLR2-, TLR4- и RAGE-зависимые пути и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, MMP-3, MMP-13 и ADAMTS-5 [19,60]. Заметный вклад вносят и белки семейства S100, в первую очередь S100A8 и S100A9, которые усиливают воспаление за счёт активации TLR4 и RAGE [20]. Наконец, IL-1α, выделяемый повреждёнными клетками и активированными макрофагами, поддерживает катаболическую активность хондроцитов и распад ECM [21].

В итоге DAMPs запускают самоподдерживающийся патологический цикл: распад матрикса провоцирует воспаление, а воспаление подстёгивает дальнейшее разрушение сустава [22]. Именно с этим механизмом во многом связывают хронизацию low-grade inflammation при ОА. Поэтому DAMPs, PRRs и сопряжённые с ними сигнальные пути рассматривают как привлекательные мишени для разработки болезнь-модифицирующих стратегий (disease-modifying approaches), способных замедлить прогрессирование заболевания [23].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХОНДРОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ: ПОЛОЖИТЕЛЬНАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Хондроциты и макрофаги образуют важнейшую регуляторную ось, от которой зависят хроническое воспаление и прогрессирование остеоартрита [24]. В её основе лежит всё тот же самоподдерживающийся цикл, где повреждение тканей и воспалительный ответ взаимно подпитывают друг друга.

Под действием аномальных биомеханических и биохимических стимулов метаболизм хондроцитов сбивается, и клетки переходят в катаболический режим: матрикс разрушается, а в окружающую среду выходит клеточный дебрис, в том числе DAMPs [25,26]. Эти молекулы через рецепторы врождённого иммунитета (TLR2, TLR4, RAGE) активируют макрофаги синовиальной оболочки, запуская выработку провоспалительных цитокинов и повышая экспрессию матрикс-деградирующих ферментов – коллагеназ и агреканаз [27].

В норме в синовиальной оболочке резидентных макрофагов немного, тогда как при остеоартрите они активно инфильтрируют и накапливаются в её lining-слое – характерный морфологический признак синовита [28]. Именно активированные макрофаги становятся главным источником провоспалительных медиаторов в суставной микросреде [29]. Параллельно нарушается соотношение провоспалительных M1- и противовоспалительных M2-макрофагов: преобладание M1-фенотипа поддерживает воспаление и ускоряет разрушение хряща [30].

Новые порции DAMPs, выходящие из повреждённого матрикса и гибнущих клеток, непрерывно подпитывают врождённый иммунный ответ по TLR- и RAGE-зависимым путям и удерживают сустав в состоянии стойкого воспаления [2,5,6]. Так замыкается патологический контур: разрушение хряща усиливает воспаление, а оно, в свою очередь, ускоряет повреждение тканей [31].

Разорвать этот круг – одна из ключевых терапевтических задач при ОА. Сделать это можно, подавляя сигналинг DAMP–PRR, блокируя активацию макрофагов или снижая выработку провоспалительных медиаторов [32]. Цель во всех случаях одна: ослабить хроническое воспаление и затормозить нарастание структурных изменений сустава.

МЕХАНИЗМ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

В условиях физиологического равновесия целостность хряща обеспечивают анаболические цитокины – трансформирующий фактор роста β (TGF- β), интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13). TGF- β стимулирует синтез коллагена II типа и протеогликанов, составляющих основу внеклеточного матрикса, а заодно тормозит апоптоз хондроцитов и поддерживает их пролиферацию, сохраняя структуру ткани.

Gong с соавторами показали, что падение активности TGF- β сопровождается ухудшением состояния хряща и нарастанием дегенеративных изменений при ОА [21]. IL-4 и IL-13 действуют как противовоспалительные факторы: они подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и активность матриксных металлопротеиназ (ММП), помогая сохранить внеклеточный матрикс [13].

Эксперименты *in vitro* это подтверждают: IL-4 снижает экспрессию IL-1 β и TNF- α и тем самым

защищает хрящ от разрушения [8,52].

В здоровом суставе катаболические цитокины – интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) – наряду с анаболическими участвуют в регуляции иммунного ответа и репарации тканей. Но при ОА их избыточная продукция оборачивается разрушением хряща. IL-1 β , например, индуцирует ММП-13 – фермент, прицельно расщепляющий коллаген II типа, главный структурный белок хряща; одновременно он угнетает синтез протеогликанов и усиливает образование оксида азота (NO), подталкивая хондроциты к апоптозу [33]. TNF- α раздувает воспаление через NF- κ B и MAPK, наращивая выработку других провоспалительных цитокинов и ММП [30, 33, 50].

IL-6 регулирует остеокластогенез и ремоделирование подхрящевой кости, однако при избытке он способствует субхондральному склерозу и эрозии кости [33].

В синовиальной жидкости и хряще при ОА уровень провоспалительных цитокинов – IL-1 β , TNF- α , IL-6 – заметно возрастает [34,49].

Запускаемые ими сигнальные каскады усиливают и разрушение хряща, и воспаление синовии. Так, IL-1 β и TNF- α через NF- κ B и MAPK повышают выработку ММП и оксида азота, разрушающих внеклеточный матрикс [35]. Уровень IL-6 коррелирует с тяжестью и прогрессированием ОА: он поддерживает синовит и вносит вклад в системное воспаление [36].

Параллельно при ОА снижается содержание противовоспалительных цитокинов – интерлейкина-10 (IL-10) и TGF- β . Wang с соавторами установили, что уровень IL-10 при заболевании падает существенно, и противовоспалительный ответ ослабевает. На этом фоне действие провоспалительных цитокинов усиливается, а деградация хряща ускоряется [37, 38].

Нарушение работы TGF- β при ОА обусловлено изменениями его рецепторов и нижележащих сигнальных путей; в результате анаболическая активность хондроцитов падает, а регенерация хряща ухудшается.

Свою лепту вносят и метаболические нарушения – окислительный стресс и расстройства липидного обмена. Li с соавторами обратили внимание на их связь с продукцией цитокинов, реализуемую через изменение экспрессии микроРНК: в частности, микроРНК-146а оказалась вовлечена в регуляцию IL-1 β и TNF- α при ОА [55].

В конечном счёте цитокиновая дисрегуляция при ОА смещает равновесие между анаболизмом и катаболизмом в суставе. Чем точнее мы понимаем её механизмы, тем реальнее становятся терапевтические подходы, нацеленные на восстановление суставного гомеостаза и сдерживание болезни.

Дисбаланс цитокиновой регуляции – одно из центральных звеньев патогенеза остеоартрита. Ведущую роль среди провоспалительных медиаторов играют интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли α

(TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-17 (IL-17) и интерлейкин-18 (IL-18), запускающие воспалительный каскад. IL-1 β и TNF- α , в частности, повышают экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2), а та усиливает синтез простагландина E2 (PGE2) – медиатора

воспаления и боли. Одновременно те же цитокины индуцируют матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-3, MMP-13), которые расщепляют коллаген II типа и другие структурные компоненты хряща [39, 58].



Рис. 2. Цитокиновый и ферментативный дисбаланс при переходе сустава от нормы к остеоартритическим изменениям.

РОЛЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ

Противовоспалительные цитокины – IL-4, IL-10, IL-13 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) – выполняют защитную функцию, сдерживая провоспалительные медиаторы и поддерживая репарацию. Так, по данным Schett с соавторами, IL-10 подавляет выработку провоспалительных цитокинов макрофагами и снижает экспрессию MMPs, ограничивая тем самым повреждение хряща [41,43]. TGF- β активирует анаболические процессы в хондроцитах и наращивает синтез протеогликанов и коллагена II типа, хотя при избыточной активности способен провоцировать фиброз.

Существенную роль играют и хемокины CXCL8 (IL-8) и CCL2 (MCP-1), привлекающие иммунные клетки в полость сустава. CXCL8 рекрутирует нейтрофилы, подстёгивающие воспаление, а CCL2 – моноциты и макрофаги, которые наращивают продукцию провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов [40].

Как отмечали Кароог с соавторами, цитокины взаимодействуют с другими медиаторами воспаления, образуя сложную регуляторную сеть; простагландины в ней замыкают петлю положительной обратной связи, дополнительно стимулируя выработку провоспалительных цитокинов [28].

Такие цитокины, как IL-10, работают как естественные модуляторы воспаления, подавляя актив-

ность провоспалительных молекул и снижая уровень MMPs. Хемокины CXCL8 и CCL2, напротив, разгоняют процесс, привлекая нейтрофилы и макрофаги, которые сами становятся дополнительным источником провоспалительных медиаторов [44,46].

Как видно на рисунке 1, ключевыми игроками здесь остаются IL-1 β и TNF- α : активируя NF- κ B и MAPK, они индуцируют экспрессию COX-2 и продукцию PGE2 и параллельно усиливают синтез MMPs [47,48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит – многофакторное дегенеративное заболевание суставов, в патогенезе которого тесно переплетены воспалительные, метаболические и деструктивные процессы. Обобщение современных данных позволяет очертить главные механизмы, определяющие его развитие и прогрессирование.

Иницируют процесс молекулы, ассоциированные с повреждением (DAMPs): связываясь с паттерн-распознающими рецепторами, они запускают воспалительный каскад. Внеклеточные DAMPs – фибронектин, низкомолекулярный гиалуронан, бигликан, кальциевые микрокристаллы – вместе с внутриклеточными аларминами (HMGB1, белки S100, IL-1 α) создают устойчивое воспалительное микроокружение, на фоне которого хрящ постепенно разрушается.

Особое место занимает петля положительной обратной связи между хондроцитами и макрофагами,

формирующая самоподдерживающийся цикл воспаления и тканевого распада. Этот «порочный круг» обеспечивает постоянный приток DAMPs и не даёт

воспалению затихнуть – отсюда и неуклонно прогрессирующее течение болезни.

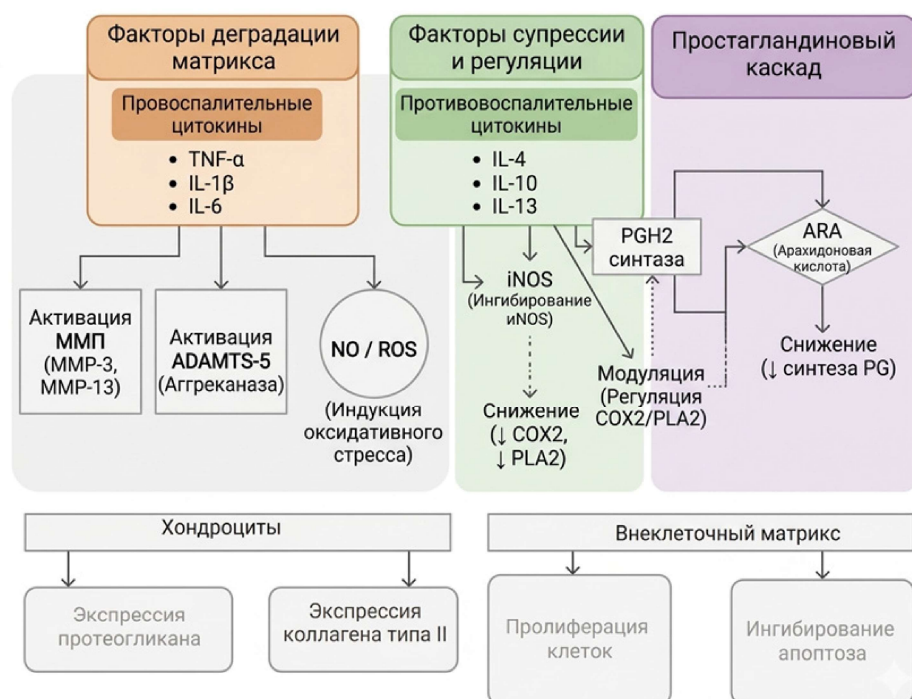


Рис. 3. Баланс между прокатаболическими путями деградации и защитным действием интерлейкинов IL-4, IL-10, IL-13 в тканях сустава.

Фундаментальное звено патогенеза – нарушенный баланс цитокинов: уровень провоспалительных медиаторов (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-17, IL-18) растёт, тогда как противовоспалительных (IL-10, TGF-β, IL-4, IL-13) – снижается. Через NF-κB и MAPK провоспалительные цитокины индуцируют циклооксигеназу-2 и продукцию простагландина E2, усиливая воспаление и боль, и одновременно активируют матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-3, MMP-13), разрушающие коллаген II типа и другие структурные белки хряща.

Существенный вклад вносят хемокины CXCL8 и CCL2: они привлекают в полость сустава иммунные клетки, создавая дополнительный источник провоспалительных медиаторов. Совместно с простагландинами эти факторы выстраивают разветвлённую регуляторную сеть с множеством петель положительной обратной связи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-γ: receptors, functions, and roles in diseases // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011. Vol. 127, №3. P. 701–721.e70.
2. Appay V, Sauce D. Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences // *The Journal of Pathology*. 2008. Vol. 214, №2. P. 231–241.
3. Attur M, Statnikov A, Samuels J, et al. IL-1Ra in osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015. Vol. 23, №11. P. 1915–1924.
4. Baran P, Hansen S, Waetzig GH, Akbarzadeh M, Lamertz L, Huber HJ, et al. The balance of interleukin-6, soluble IL-6 receptor and gp130 complexes // *Journal of Biological Chemistry*. 2018. Vol. 293, №18. P. 6762–6775.
5. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives // *Trends in Cell Biology*. 2001. Vol. 11, №9. P. 372–377.
6. Beekhuizen M, Gierman LM, van Spil WE, Van Osch GJV, Huizinga TWJ, Saris DBF, et al. Soluble mediators in osteoarthritic synovial fluid // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. Vol. 21, №7. P. 918–922.
7. Biology (Basel) review. Innate immune signaling in OA // *Biology*. 2020;9(4):65.
8. Bodmer JL, Schneider P, Tschopp J. Molecular architecture of the TNF superfamily // *Trends in Biochemical Sciences*. 2002. Vol. 27, №1. P. 19–26.
9. Boraschi D, Italiani P, Weil S, Martin MU. The family of the interleukin-1 receptors // *Immunological Reviews*. 2018. Vol. 281, №1. P. 197–232.
10. Chevalier X, Eymard F, Richette P. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments // *Nature Reviews Rheumatology*. 2013. Vol. 9, №7. P. 400–410.

11. Chevalier X, Eymard F. Anti-IL-1 for the treatment of OA: dead or alive? // *Nature Reviews Rheumatology*. 2019. Vol. 15, №4. P. 191–192.
12. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee // *Arthritis & Rheumatism*. 2009. Vol. 61, №3. P. 344–352.
13. Chow YY, Chin KY. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis // *Mediators of Inflammation*. 2020. Vol. 2020. Article ID 8293921. P. 1–19.
14. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global prevalence of knee osteoarthritis // *EClinicalMedicine*. 2020. Vol. 29–30. Article ID 100587.
15. de Hooge ASK, van de Loo FAJ, Bennink MB, Arntz OJ, de Hooge P, van den Berg WB. IL-6 knockout mice developed osteoarthritis upon aging // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2005. Vol. 13, №1. P. 66–73.
16. Eymard F, Pigenet A, Citadelle D, et al. Inflammatory and prodegradative phenotype in synoviocytes // *Arthritis & Rheumatology*. 2014. Vol. 66, №8. P. 2165–2174.
17. Fan Z. ERK signaling in human chondrocytes // *International Journal of Molecular Medicine*. 2011. Vol. 27, №4. P. 583–589.
18. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. IL-1 family signaling // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. Article ID 1412.
19. Goekoop RJ, et al. IL-1 β and IL-6 in osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010. Vol. 18, №7. P. 942–947.
20. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis // *Current Opinion in Rheumatology*. 2011;23(5):471–478.
21. Gong T, et al. DAMP receptors // *Nature Reviews Immunology*. 2020;20:1–15.
22. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, et al. Interleukin-6 discovery // *Nature*. 1986. Vol. 324, №6092. P. 73–76.
23. Hu J, et al. Macrophage-driven inflammation in OA // *Journal of Translational Medicine*. 2025.
24. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis // *The Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759.
25. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte apoptosis in osteoarthritis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16, №11. P. 26035–26054.
26. Hwang SG, et al. MMP-3 regulation // *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(11):3561–3568.
27. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. IL-1 β signaling in osteoarthritis // *Cellular Signalling*. 2019. Vol. 53. P. 212–223.
28. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Cytokines in osteoarthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2010. Vol. 7, №1. P. 33–42.
29. Latourte A, Cherifi C, Maillet J, et al. IL-6 inhibition in osteoarthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016. Vol. 76, №4. P. 748–755.
30. Lepetsos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. NF- κ B signaling in osteoarthritis // *Free Radical Biology & Medicine*. 2019. Vol. 132. P. 90–100.
31. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators in osteoarthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(1):35–44.
32. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. MyD88-dependent signaling in OA // *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(7):2004–2012.
33. Lutosławska G. IL-6 as adipokine and myokine // *Human Movement*. 2012. Vol. 13, №4. P. 329–340.
34. Martel-Pelletier J, McCollum R, et al. IL-1 receptor in chondrocytes // *Arthritis & Rheumatism*. 1992. Vol. 35, №5. P. 530–540.
35. MDPI review. Alarmins in OA // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12143.
36. Midwood K, et al. Tenascin-C and TLR4 // *Nature Medicine*. 2009;15(7):774–780.
37. Neogi T. Epidemiology of osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013. Vol. 21, №9. P. 1145–1153.
38. Oo WM, Yu SPC, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis // *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2018. Vol. 23, №4. P. 331–347.
39. Pal M, Febbraio MA, Whitham M. IL-6 as myokine // *Immunology & Cell Biology*. 2014. Vol. 92, №4. P. 331–339.
40. Palumbo A, et al. Alarmins in osteoarthritis // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(15):12143.
41. Pearson MJ, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients // *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Article ID 13111.
42. PMC review. TLR signaling in OA // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020–2022.
43. Porée B, Kypriotou M, et al. IL-6 regulation of COL2A1 // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. Vol. 283, №8. P. 4850–4865.
44. Primorac D, et al. Knee osteoarthritis review // *Genes (Basel)*. 2020. Vol. 11, №8. Article ID 854.
45. Rose-John S. IL-6 family cytokines // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2017. Vol. 10, №2. Article ID a028415.
46. Ryu JH, Yang S, Shin Y, et al. IL-6 in cartilage destruction // *Arthritis & Rheumatism*. 2011. Vol. 63, №9. P. 2732–2743.
47. Scanzello CR. Chemokines in osteoarthritis // *Journal of Orthopaedic Research*. 2017. Vol. 35, №4. P. 735–739.
48. Schaefer L, et al. Biglycan and TLRs // *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(8):2223–2233.
49. Scheller J, et al. IL-6 signaling // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011. Vol. 1813, №5. P. 878–888.
50. Séguin CA, Bernier SM. TNF- α signaling pathways // *Journal of Cellular Physiology*. 2003. Vol. 197, №3. P. 356–369.

51. Silacci P, Dayer JM, Desgeorges A, et al. IL-6 and TIMP-1 expression // *Journal of Biological Chemistry*. 1998. Vol. 273, №22. P. 13625–13629.
 52. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, et al. IL-6 and TNF- α in osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010. Vol. 18, №11. P. 1441–1447.
 53. Termeer C, et al. Hyaluronan fragments and TLR4 // *Journal of Experimental Medicine*. 2002;195(1):99–111.
 54. van Lent PL, et al. S100A8/A9 in OA // *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(5):1466–1476.
 55. Wang X, Li F, Fan C, et al. IL-1 β signaling in chondrocytes // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. Vol. 402, №1. P. 23–29.
 56. Westacott CI, Barakat AF, Wood L, Perry MJ, Neison P, Bisbinas I, et al. Tumor necrosis factor alpha can contribute to focal loss of cartilage in osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2000. Vol. 8, №3. P. 213–221.
 57. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. Cytokines in osteoarthritis // *Mediators of Inflammation*. 2014. Vol. 2014. Article ID 561459.
 58. Wolf J, et al. gp130 signaling // *Journal of Biological Chemistry*. 2016. Vol. 291, №31. P. 16186–16196.
 59. Xie X, Zhang K, Li Y, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis from 1990 to 2021 and projections to 2035: a cross-sectional study for the Global Burden of Disease Study 2021 // *PLoS One*. 2025. Vol. –. Article ID e0324296. doi: 10.1371/journal.pone.0324296.
 60. Xue J, Wang J, Liu Q, Luo A. TNF- α and ADAMTS-4 // *Molecular Medicine Reports*. 2013. Vol. 8, №6. P. 1755–1760.
 61. Zelová H, Hošek J. TNF- α signaling // *Inflammation Research*. 2013. Vol. 62, №7. P. 641–651.
 62. Zhang X, Li Y, Wang J, et al. Global burden and epidemiology of osteoarthritis: trends from 1990 to 2021 and projections to 2035 // *PLoS One*. 2025. Vol. – Article ID e0324296. doi: 10.1371/journal.pone.0324296.
-