Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты

Каратеев А.Е.[1], Каратеев Д.Е.[1], Давыдов О.С.[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
[2]115419 Москва, ул. Донская, 43

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Z.P. Solovyev Research and Practical Center of Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]43, Donskaya St., Moscow 115419

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; **aekarateev@rambler.ru**

Contact: Andrei Karateev; **aekarateev@rambler.ru**

Поступила 08.07.16

Каратеев Андрей Евгеньевич – зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – врио директора ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Давыдов Олег Сергеевич – ведущий научный сотрудник Научно-практического психоневрологического центра им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения г. Москвы, канд. мед. наук

Облегчение страданий, связанное с быстрым и максимально полным устранением болевых ощущений, – важнейшая задача, стоящая перед врачами многих медицинских специальностей. Очевидно, что решить ее можно лишь при четком понимании процессов, определяющих развитие и хронизацию боли. Ключевую роль здесь играет воспаление – универсальный приспособительный механизм, всегда сопровождающий повреждение живой ткани. В первой части настоящего обзора рассмотрены основные этапы развития воспалительной реакции, начиная от первичного повреждения, сопровождающегося выбросом молекул, выступающих как «сигнал тревоги», и заканчивая развертыванием полной картины воспалительного ответа с привлечением многих клеточных элементов и гиперэкспрессией цитокинов и провоспалительных медиаторов. Представлена биологическая основа феномена периферической и центральной сенситизации ноцицептивной системы, который жестко связан с воспалением. Особое внимание уделяется возможности естественного завершения воспалительной реакции, адаптивным механизмам, регулирующим данный процесс, а также причинам, препятствующим этому и определяющим хронизацию воспаления.

Ключевые слова: боль; воспаление; макрофаги; цитокины; медиаторы воспаления и боли; ноцицепторы; периферическая и центральная сенситизация.
Для ссылки: Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):693-704.

PAIN AND INFLAMMATION. PART 1. PATHOGENETIC ASPECTS

Karateev A.E.[1], Karateev D.E.[1], Davydov O.S.[2]

The relief of suffering, which is associated with a rapid and complete elimination of painful sensations, is the most important challenge facing physicians of many specialties. It is obvious that it can be solved only when you understand clearly the processes governing the development and chronization of pain. Inflammation, a universal adaptive mechanism that always accompanies damage to living tissues, plays a key role. Part 1 of this review considers the main stages of development of an inflammatory response, beginning with primary damage accompanied by the release of molecules acting as an alarm and ending with the deployment of a complete picture of the inflammatory response with the involvement of many cell elements and the overexpression of cytokines and proinflammatory mediators. The biological basis of the peripheral and central nociceptive sensitization phenomenon that is rigidly associated with inflammation is presented. Particular emphasis is placed on the possible natural completion of the inflammatory response, on the adaptive mechanisms regulating this process and on the reasons that prevent this and determines inflammation chronization.

Key words: pain; inflammation; macrophages; cytokines; mediators of inflammation and pain; nociceptors; peripheral and central sensitization.
For reference: Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):693-704 (In Russ.).
doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-693-704

Боль – наиболее тягостное проявление многих заболеваний и патологических состояний, определяющее тяжелые страдания, инвалидизацию и нарушение социальной адаптации у сотен миллионов жителей Земли. Постоянное увеличение числа людей, испытывающих выраженные и продолжительные болевые ощущения, представляется одной из наиболее серьезных, глобальных проблем, стоящих перед современным обществом. Прежде всего, это связно с широкой распространенностью болезней суставов и позвоночника, для которых скелетно-мышечная боль служит основным проявлением. Масштаб данной проблемы трудно переоценить: по данным Всемирной организации здравоохранения, до 2 млрд жителей Земли периодически или постоянно испытывают страдания, связанные с ревматическими заболеваниями. Только в Европе на лечение этой патологии ежегодно расходуется более 200 млрд евро [1]. Остеоартрит (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС), будучи самой распространенной патологией костно-мышечной системы, уверенно занимают одно из ведущих мест по индексу DALYs (Disability-Adjusted Life Years – годы жизни, потерянные из-за нетрудоспособности), отражающем негативные социальные последствия болезни [2]. Проблема заболеваний суставов и позвоночника весьма актуальна и для России: так, по данным за 2012–2013 гг., число пациентов с нозологическими формами, относящимися к XIII классу Международной классификации болезней (МКБ), составило в нашей стране 16,5 млн человек, увеличившись в 2000-е годы на 30% [3].

Эффективный контроль боли относится к числу первоочередных и наиболее важных задач медицинской практики. Однако для успешного лечения боли необходимо четко понимать механизм ее развития как сложного, многофакторного системного процесса. Это совершенно необходимо для создания системы рациональной и действенной анальгетической терапии, где каждый элемент патогенеза боли должен рассматривается как перспективная «мишень» для фармакологического вмешательства [4–6].

Одно из главных направлений обезболивания связано с применением препаратов, оказывающих противовоспалительное действие. Это оправдано той ролью – без преувеличения, ведущей, – которую играет воспалительный процесс при возникновении острой и развитии хронической боли.

Воспаление – цикличный процесс, возникающий в ответ на повреждение живой ткани организма; он включает системную, а также локальную гуморальную и клеточную реакции, направленные на устранение травмирующего фактора, удаление разрушенных в результате повреждения клеток и элементов межклеточного матрикса (МКМ) [7–9].

Воспаление всегда сопровождает патологию человека и рассматривается как ее важнейшее проявление; однако исходно, от природы – это защитный, приспособительный механизм, без которого невозможны восстановление поврежденной ткани и защита макроорганизма от чужеродной генетической информации. Более того, элементы воспалительной активности (в частности, локальная активность клеток макрофагального ряда) естественным образом сопутствуют нормальной жизнедеятельности живой ткани [7–9]. Ведь клетки и МКМ постоянно испытывают негативное действие внешних факторов, вызывающих их постепенное разрушение. Так, структуры опорно-двигательного аппарата – кости, мышцы, связки, суставной хрящ и синовиальная оболочка суставов – подвергаются механическому стрессу при физических нагрузках и под воздействием гравитации, что приводит к их постепенному «изнашиванию» [10, 11]. Высокая организация живого организма не предполагает значительного репаративного потенциала у специализированных клеток: серьезное нарушение их структуры неизбежно запускает программу клеточной гибели – апоптоз. Процесс восстановления поврежденных тканей происходит путем замены клеточных элементов новыми специализированными клетками, источником которых являются предшественники соответствующей клеточной линии, обладающие способностью к контролируемому делению. Однако эффективная репарация возможна лишь на «чистом фоне» – после удаления клеточного детрита и деградировавшего межклеточного вещества. Функцию утилизации клеточного «мусора» выполняют резидентные клетки макрофагального ряда – потомки моноцитов периферической крови или находящихся в ткани эмбриональных клеток, такие как макрофаги синовиальной оболочки, купферовские клетки печени, клетки Лангерганса эпидермиса, остеокласты, клетки микроглии нервной ткани и др. Макрофаги разрушают погибшие клетки и элементы МКМ с помощью активных форм кислорода, органических кислот и различных ферментов (важнейшую роль здесь играют матриксные металлопротеиназы – ММП), а затем фагоцитируют и «переваривают» оставшийся биологический субстрат [9, 12, 13]. Это действие, которое постоянно незримо сопровождает жизнедеятельность органов и тканей, является прообразом клинически значимой воспалительной реакции, «воспалением в миниатюре».

Если же повреждение значительно, а выраженность микробной инвазии или степень разрушения ткани явно превышает адаптивные возможности резидентных макрофагов, развивается локальная, а затем и системная воспалительная реакция [14].

Ключевые элементы развития воспаления

Главным пусковым фактором неинфекционного воспаления является нарушение целостности клеточной мембраны, в результате чего внутреннее содержимое клетки, насыщенное протеинами и небелковыми молекулами, «выливается» в межклеточное пространство. Для клеток воспалительного ответа резкое изменение биохимического состава экстрацеллюлярной жидкости становится сигналом тревоги, и основную роль здесь играют субстанции, обозначаемые как DAMP (damage-associated molecular pattern – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением) [7, 8, 14].

К ним относятся несколько классов внутриклеточных протеинов: белки теплового шока (heat shock proteins, HSP), регуляторы функции сложных белковых молекул, таких как создание трехмерной структуры (фолдинг), HMGB1 (high-mobility group protein B1) – хромосомные негистоновые белки с высокой электрофоретической подвижностью, участвующие в построении ДНК-белковых комплексов, а также семейство низкомолекулярных белков S100. Кроме белков, в качестве «медиатора повреждения» выступают аденозинтрифосфат (АТФ), ДНК и РНК (а также их «обломки» и продукты метаболизма), которые

в норме должны находиться исключительно в ядре и клеточных органеллах, пуриновые основания и их основной метаболит – мочевая кислота, если ее локальная концентрация значительно превышает уровень, соответствующий нормальному обмену веществ. Важным провоспалительным стимулом становится также появление большого количества обломков макромолекул, составляющих основу МКМ. Так, в качестве DAMP могут выступать гликаны и глюкоконъюгаты – продукты деградации гликопротеидного комплекса хряща и синовиальной жидкости, а также фибриноген [7, 14, 15].

DAMP взаимодействуют с особыми рецепторами, обозначаемыми как PRR (pattern-recognition receptors – распознающие образ рецепторы) макрофагов и ряда других клеток (дендритных, эпителиальных, фибробластов и др.), задействованных в адаптивном иммунитете, что приводит к их активации; это становится первым элементом, запускающим каскад воспалительной реакции. К PRR относятся рецепторы, расположенные на клеточных мембранах: Toll-подобные (Toll-like; TLR) и внутриклеточные Nod-подобные (Nod-like; NLR) рецепторы – NOD1, NOD2, семейство NALP и др., взаимодействующие с фагоцитированными «молекулами повреждения» внутри клеточных эндосом [15–18].

Активация PRR приводит к модификации специальных внутриклеточных белков – «сигнальных молекул», под воздействием ферментов протеинкиназ, таких как IKK (IκB kinase), IRAK1 и 4 (Interleukin-1 receptor-associated kinase 1 – интерлейкин 1 рецептор-ассоциированная киназа), TBK1 (TANK-binding kinase 1 – TANK-связывающая киназа 1) и др. Этот биохимический сигнал включает генетическую программу синтеза цитокинов, особых регуляторных молекул, контролирующих дальнейшее развитие воспалительной реакции. Транскрипция генов цитокинов осуществляется под влиянием специальных белков, среди которых следует выделить ядерный фактор каппа-B (NF-κB), митоген-активируемую протеинкиназу p38 (p38 МАПК), а также STAT (signal transducers and activators of transcription – переносчики сигнала и активаторы транскрипции) [15, 19].

Именно NF-κB вызывает транскрипцию важнейшего цитокина, который запускает дальнейший процесс иммунного воспаления – интерлейкина 1β (ИЛ1β). Образование последнего из его неактивного предшественника происходит при участии фермента каспазы 1, который, в свою очередь, образуется в особой органелле – инфламмасоме. Столь сложная двухфазная система необходима для внутриклеточного контроля развития воспалительного ответа, а также максимально быстрой выработки и активации ИЛ1β. Гиперэкспрессия ИЛ1β привлекает к области повреждения моноциты (которые становятся новыми, активными макрофагами), нейтрофилы, стимулирует пролиферацию лимфоцитов и эндотелиоцитов, способствуя развитию неоангиогенеза [20, 21].

Среди цитокинов, играющих центральную роль в развитии воспаления, следует выделить фактор некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ6, а также интерферон γ (ИФНγ). Их экспрессия запускается под воздействием ИЛ1β или стимулируется активацией PRR (TLR и NLR). Основными «поставщиками» ФНОα и ИЛ6 становятся, конечно, клетки макрофагального ряда, а также Т-лимфоциты, нейтрофилы и другие клетки, участвующие в формировании воспалительного ответа [22–24].

Биологические эффекты ФНОα и ИЛ6 реализуются после их взаимодействия с соответствующими клеточными рецепторами. Для ФНОα это рецепторы ФНО 1 и 2, возбуждение которых через адапторный протеин TRADD проводит внутриклеточный сигнал с помощью NF-κB, p38 МАПК, а также активирует ферменты – «убийцы» каспазы, запускающие клеточный апоптоз. Реализация действия ИЛ6 происходит после его взаимодействия с рецепторным гликопротеином 130 (gp130), внутриклеточный сигнальный путь которого проводится при участии тирозинкиназ, таких как Янус-киназа. Необходимо отметить, что к семейству ФНО относится также лиганд рецептора, активирующего NF-κB (RANKL), синтезируемый клетками воспалительного ответа лиганд, взаимодействующий с остеопротегерином и рецептором, активирующим NF-κB (RANK). Этот сигнальный путь вызывает дифференциацию и активацию остеокластов, осуществляющих резорбцию костной ткани; данный процесс считается ответственным за развитие локального и системного остеопороза на фоне выраженной острой или хронической воспалительной реакции [22–24].

Локальное повышение концентрации цитокинов приводит к привлечению в область тканевого повреждения моноцитов; ведущее значение здесь имеет экспрессия фактора хемотаксиса моноцитов (MCP1 или CCL2), который, взаимодействуя с соответствующим рецептором моноцитов, способствует их дифференцировке в тканевые макрофаги. Эти эффекторные клетки («большие пожиратели», по определению открывшего их И.И. Мечникова) представляются наиболее мощной силой неспецифической и иммуноопосредованной воспалительной реакции. Активированные по «классическому» пути (при участии провоспалительных цитокинов ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИФНγ), так называемые М-1 макрофаги активно продуцируют реактивные формы кислорода и NO (за счет экспрессии индуцируемой формы NO-синтетазы), синтезируют и активируют протеазы, прежде всего ММП (такие как коллагеназа и агреканаза), вызывающие разрушение клеточных элементов и МКМ [25, 26].

Следует отметить, что локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов и медиаторов отмечается и в тех ситуациях, когда признаки явного системного воспаления, такие как существенное повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, могут отсутствовать – например, при ОА [27, 28]. Так, серия исследований показывает усиление экспрессии и синтеза ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6, а также циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) и простагландина Е2 (ПГЕ2) у больных тяжелым ОА коленных суставов. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов и медиаторов коррелировало с выраженностью боли и высокими темпами прогрессирования болезни [29–31].

Аналогичная ситуация отмечается и при болях в спине, при которых также не отмечается выраженной системной воспалительной активности [32, 33]. Например, A. Igarashi и соавт. [34] оценили концентрацию провоспалительных цитокинов в синовии дугоотростчатых суставов 40 больных (14 – с грыжей диска и 26 – со стенозом позвоночного канала), перенесших оперативное вмешательство. В синовиальной оболочке и хряще фасеточных суставов было отмечено значительное повышение

концентрации ИЛ1, ИЛ6 и ФНОα. Близкие данные были получены S. Genevay и соавт. [35], изучавшими концентрацию провоспалительных медиаторов в перирадикулярном жире, полученном при оперативном вмешательстве на позвоночнике у больных с радикулопатией (суммарно 23 препарата) и без радикулопатии (14 дисков, 10 образцов жира). Авторы выявили достоверную разницу в гиперпродукции ФНОα: так, концентрация этой субстанции в перирадикулярном жире у лиц с радикулопатией составила 6,6 (1,6–16,3) пг/мл, у лиц без радикулопатии – 2,3 (1,3–5,0) пг/мл и лишь 0,35 (0–2,28) пг/мл в подкожной жировой клетчатке ($p<0,001$). J. Cuellar и соавт. [36] определили концентрацию ИФНγ в пунктате, полученном при проведении дискографии у 21 больного с дегенеративными изменениями дисков и аксиальной болью и трех лиц со сколиозом без боли в спине, составивших контроль. Концентрация данного медиатора была достоверно повышена в области межпозвоночных дисков у лиц, испытывающих боль [36].

Воспаление и сенситизация ноцицептивной системы

Боль – неизбежный спутник повреждения и воспалительной реакции. Разрушение живой ткани, вызванное травмой, внедрением инфекционных агентов или аутоиммунной атакой, приводит к прямой стимуляции болевых рецепторов [37]. Болевые рецепторы – ноцицепторы – представляют собой свободные окончания нервных волокон Aδ и C, обладающие специфичностью восприятия физических и химических факторов: механического давления, повышения температуры, изменения pH внеклеточной среды и влияния ряда химических веществ (алгогенов). Первичное раздражение ноцицепторов, в основе которого лежит механизм трансдукции – деполяризации клеточной мембраны за счет открытия ионных каналов в ответ на активацию специальных рецептров, формирует ощущение острой боли; однако затем, если травмирующее воздействие прекращается, ноцицепторы постепенно приходят в состояние покоя [37, 38]. Принципиальное значение для угасания болевой стимуляции имеет система «воротный контроль» на уровне желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, где происходят «переключение» нейронов ноцицептивной системы и их взаимодействие с нейронами противоболевой (антиноцицептивной) системы [39, 40].

Однако если повреждение значительно и сопровождается выраженной воспалительной реакций, а процессы репарации требуют длительного времени, «настройка» ноцицептивной системы меняется – в ее работу включается механизм прогрессирующего снижения порога возбудимости нейронов болевой системы – так называемая ***периферическая и центральная сенситизация***. Физиологическая роль этих процессов для макроорганизма, по всей видимости, связана с необходимостью поддержания длительного функционального покоя в поврежденной области тела. Болевые ощущения, которые могут возникать при значительно меньшем, в сравнении с нормальным состоянием, стимуле (гипералгезия), представляются в этой ситуации весьма эффективным средством ограничения чрезмерной физической активности и предохранения поврежденной части тела от дальнейшей травматизации. Но, к сожалению, именно центральная сенситизация ноцицептивной системы становится важнейшим элементом хронизации боли при патологических состояниях [37, 38, 41].

Развитие сенситизации тесно связано с активным воспалением. Изменение порога возбудимости ноцицепторов возникает под влиянием особых, различных по своей химической природе веществ – медиаторов воспаления и боли (см. таблицу), действие которых передается нейронам после контакта с соответствующими мембранными рецепторами [37, 38, 41].

Существует несколько источников медиаторов боли и воспаления. Так, производные полиненасыщенных жирных кислот (эйкозаноиды) – ПГЕ2 и лейкотриен (ЛТЕ) В4, синтезируются многими клеточными элементами в области тканевого повреждения под влиянием цитокинов и DAMP. ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6 запускают экспрессию ключевых ферментов, осуществляющих продукцию предшественников ПГЕ2 и ЛТЕ В4 – соответственно ЦОГ2 и 5-ЛОГ. Кстати, этот же провоспалительный стимул вызывает экспрессию и мембранных рецепторов для ПГЕ2 и ЛТЕ В4 [42, 43]. Аналогичную биохимическую природу имеет фактор активации тромбоцитов (ФАТ) – фосфолипидное производное, синтезируемое многими клетками воспалительного ответа [37, 42, 43].

Другим источником медиаторов воспаления становится плазма крови, проникающая в межклеточное пространство путем экссудации: так, ноцицепторы встречаются с брадикинином [44, 45]. Гистамин – известный провокатор боли, зуда и воспалительного отека – попадает в область повреждения при дегрануляции активированных базофилов и тучных клеток, привлеченных хемотаксическим действием провоспалительных цитокинов [46, 47]. Часть медиаторов выделяются нейронами, причем синтез этих субстанций возникает как под влиянием провоспалительных цитокинов, так и при повторяющихся болевых импульсах. К ним относятся серотонин, тахинины (субстанция Р и нейрокинин А), кальцитонин-ген связанный пептид (КГСП), фактор роста нервов (ФРН), нейротрофический фактор мозга, нейротрофический фактор глиальной клеточной линии и др. [48–51].

Таким образом, в процессе воспалительной реакции межклеточное пространство в области повреждения насыщается провоспалительными медиаторами, формируя так называемый воспалительный, или сенситизирующий, суп [37, 52, 53]. Его влияние на ноцицепторы реализуется через изменение чувствительности ионных каналов, пронизывающих мембрану нервных окончаний [41, 54]. В частности, одной из главных «мишеней» провоспалительных медиаторов становится неселективный катионный канал TRPV1, известный также как капсаициновый или ванилоидный рецептор. В обычных условиях TRPV1 реагирует на повышение температуры или контакт с ионами H+, обеспечивая работу термо- и хеморецепторов. Однако при активации мембранных рецепторов для ПГЕ2 (критическую роль здесь играет ЕР-4) или брадикинина, чей сигнальный путь реализуется через протеинкиназу С, TRPV1 начинает активно пропускать ионы Ca^{2+} внутрь нейрона [41, 55]. Аналогичный эффект отмечается при активации потенциал-зависимых кальциевых каналов. Поступающий в клетку Ca^{2+}, будучи активным катионом, не просто меняет трансмембранный потенциал, но в первую очередь выступает в роли биологического «передатчика», активирующего

Медиаторы боли и воспаления

Медиатор	Источник	Рецептор	Физиологическое действие	Ингибитор
ПГЕ2	Эйкозаноид, образуется под влиянием ЦОГ2 и ПГЕ2 синтетазы во многих клетках	EP1-4	Сенситизация болевых рецепторов, пирогенный эффект	Парацетамол, НПВП, экспериментальные ингибиторы ПГЕ2-синтетазы и рецепторов EP*
Лейкотриен В4	Эйкозаноид, образуется из полиненасыщенных жирных кислот под влиянием 5-ЛОГ и лейкотриен А4 гидролазы во многих клетках	Рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCRs), серпентины	Вызывает хемотаксис нейтрофилов, экссудацию плазмы, образование цитокинов	Ликофелон*
Фактор активации тромбоцитов	Фосфолипид, образуется в моноцитах, нейтрофилах, базофилах, тромбоцитах и эндотелии	GPCRs	Вазодилататор; тромбоз, снижение артериального давления, бронхоконстрикция	Исрапафант*
Брадикинин	Плазменный полипептид, синтезируется в печени	B1 и B2	Вазодилататор; расслабление гладких мышц, экссудация плазмы, прямая стимуляция болевых рецепторов; вызывает сухой кашель на фоне приема ингибиторов АПФ, играет ключевую роль в развитии ангионевротического отека	Икатибант
Гистамин	Амин, синтезируется и выделяется базофилами и тучными клетками	H1-4	Разнообразные функции, включая модуляцию боли, экссудацию плазмы, хемотаксис лейкоцитов, появление зуда и др.	Антигистаминные препараты (антагонисты H1-рецептров, такие как кетотифен), экспериментальный ингибитор H4 JNJ 7777120* и др.
Серотонин	Амин, синтезируется многими клетками	5-HT1-7	Разнообразные функции, включая модуляцию боли, экссудацию плазмы, хемотаксис лейкоцитов и др.	Антиэметики – метоклопрамид, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон
Глутамат	Аминокислота, синтезируется в нейронах из глутамина	AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid) рецепторы	Деполяризация мембран нейронов задних рогов спинного мозга и формирование потенциала действия	NBQX (AMPA/KA GluR антагонист)*
Субстанция Р, нейрокинин А (тахикинины)	Полипептид, синтезируется в нейронах	Рецепторы к нейрокининам (NK1,2)	Передача ноцицептивного сигнала на уровне ЦНС, участвует в развитии «нейрогенного воспаления», вазодилататор, стимулирует тошноту и рвоту, регулирует миграцию и пролиферацию клеток	Апрепитант, фозапрепитант
Кальцитонин-ген-связанный пептид	Полипептид, синтезируется в нейронах	CALCRL и RAMP1	Передача ноцицептивного сигнала на уровне ЦНС (особое значение при мигрени); вазодилататор	Телкагепант, Олсегепант*: мАТ: ALD-403, AMG 334, LY2951742* и др.
Фактор роста нервов	Белок, синтезируется нейронами и клетками иммунной системы	Тропомиозин-рецепторная киназа А (TrkA) и низкоаффинный рецептор NGFR	Разнообразные функции, из которых основная – пролиферация, рост и подавление апоптоза нейронов; при воспалительной реакции – неонейрогенез и сенситизация ноцицепторов	мАТ: танезумаб* и др.

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, 5-ЛОГ – 5-липооксигеназа, ЦНС – центральная нервная система, мАТ – моноклональные антитела. * – препараты не используются в клинической практике (применяются в эксперименте или проходят фазу клинических испытаний).

сигнальные пути через повышение концентрации цАМФ и фосфорилирование регуляторных внутриклеточных белков, существенно изменяющее их свойства. Следствием этого становится повышение восприимчивости потенциал-зависимых натриевых (Na V 1.1-1.9) и калиевых мембранных каналов (K2P – TREK1 и 2, TRAAK), что облегчает деполяризацию клеточной мембраны и снижает порог возбудимости ноцицептора (см. рисунок) [41, 54–56].

Данный процесс приводит к тому, что болевые рецепторы становятся более чувствительными к типичным для их природы стимулам (например, механическому или химическому раздражению), а затем и вовсе теряют свою специфичность, становясь полимодальными, т. е. приобретая способность воспринимать любые внешние стимулы [37, 38]. Кроме этого, активируются так называемые молчащие ноцицепторы, которые не воспринимают первичный повреждающий стимул, но начинают «работать» лишь после стимуляции провоспалительными медиаторами [57, 58].

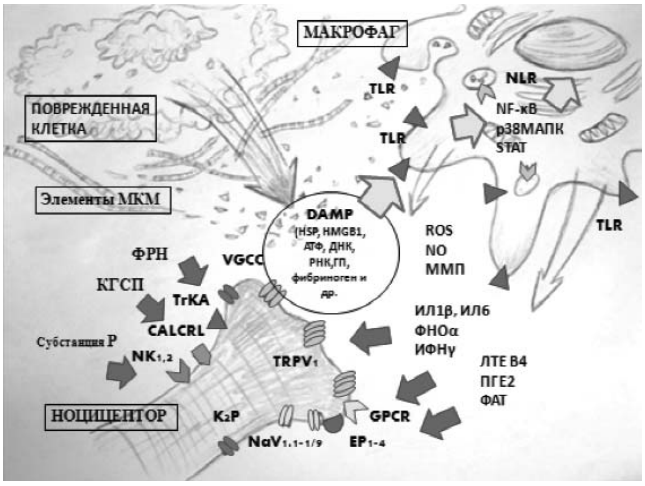
В итоге развиваются феномены первичной гипералгезии (короткий и невысокий по интенсивности болевой стимул воспринимается как более длительный и высокоинтенсивный; первичная гипералгезия развивается строго в области поврежденных тканей), вторичной гипералгезии (она локализуется шире области первичного повреждения, захватывая здоровые ткани), а также аллодинии (ощущение боли при воздействии неболевых стимулов) [37, 38, 41].

Повышение возбудимости нейронов ноцицептивной системы происходит не только на уровне окончаний ноцицептров, т. е. на «периферии», но и на уровне ЦНС. Мощная и длительная болевая стимуляция (которая поддерживается связанной с воспалением периферической сенсити-

зацией) приводит к изменению чувствительности нейронов задних рогов спинного мозга и вышележащих отделов – таламуса и коры головного мозга. Молекулярный механизм этого процесса также связан с воздействием медиаторов воспаления. В ответ на болевое раздражение клетки нейроглии и сами нейроны синтезируют цитокины – ФНОα, ИЛ1β и ИЛ6, а также ряд медиаторов воспаления, таких как ПГЕ2, NO, субстанция Р, КГСП, глутамат, ФРН [37, 41, 59, 60].

Цитокины способны прямо воздействовать на нейрональные клетки, способствуя сенситизации последних. Этот механизм реализуется при воздействии ИЛ1β, ФНОα, а также хемокинов (в частности, CCL2 и CXCL1) путем активации мембранных рецепторов нейронов и открытия потенциал-зависимых калиевых и кальциевых каналов. Кроме того, цитокины и хемокины могут вызывать сенситизацию нейронов опосредованно, активируя глиальные клетки, такие как астроциты. Последние становятся источником цитокинов и провоспалительных медиаторов, поддерживая нейрогенное воспаление [61, 62].

Следует отметить, что сенситизация ноцицептивных нейронов может определяться иным, не связанным с воспалительной реакцией, иммунным механизмом. Главную роль здесь играют аутоантитела, возникающие при внешнем повреждении ткани или вследствие аутоиммунного процесса. Аутоантитела сами по себе (даже при отсутствии выраженного воспаления) могут вызывать боль, когда их Fab-фрагмент связывается с рецепторами нервных клеток или изменяет пространственную



Молекулярный механизм сенситизации периферического болевого рецептора при воспалении. Повреждение клетки и МКМ вызывает выброс «молекул тревоги» (DAMP). Они, в свою очередь, активируют Toll- и Nod-подобные рецепторы (TLR, NRL) макрофага. Этим запускаются сигнальные пути NF-κB, p38МАПК, STAT, что приводит к экспрессии и синтезу цитокинов (ИЛ1,6, ФНОα), а также медиаторов боли и воспаления (ПГЕ2, ЛТЕ В4, ФАТ), синтезу активных форм кислорода (ROS), окиси азота (NO), активации ММП. Макрофаги и нейроны выделяют КГСП, субстанцию Р, ФРН и др. Они через соответствующие рецепторы на поверхности нервного окончания (EP – для ПГЕ2, GPCR – для ЛТЕ В4, CALCRL – для КГСП, NK1,2 – для субстанции Р, TrKA – для ФРН) повышают чувствительность ионных каналов TRPV1, VGCC, NaV1.1-1.9, K2P. Это снижает порог возбудимости и вызывает сенситизацию ноцицептора

конформацию ионных каналов («аутоиммунная каналопатия»), приводя к их открытию и деполяризации мембран ноцицептивных нейронов. Этот механизм считается важным элементом развития трех синдромов, проявляющихся ноцицептивной и невропатической болью: комплексного регионарного болевого синдрома, хронической боли, ассоциированной с антителами к потенциал-зависимым калиевым каналам и синдрома хронической усталости [63]. Подобный иммунный механизм описан и как элемент развития суставной боли при ревматоидном артрите (РА), когда антицитруллиновые антитела прямо или опосредованно, путем активации синтеза CXCL8, ИЛ8 («сигнал» последнего передается через рецепторы CXCR1 и 2), взаимодействуют с мембранными структурами ноцицепторов [64].

Серия экспериментальных работ, в которых проводилось моделирование периферической гипералгезии и артрита, демонстрирует значительное и быстрое повышение пролиферативной и метаболической активности глиальных клеток, а также четкое нарастание концентрации цитокинов и медиаторов воспаления в ликворе на фоне выраженной локальной боли [65–67].

Повышение концентрации медиаторов воспаления в ЦНС как ответ на сильное периферическое болевое раздражение показано и для людей. Этот факт подтверждают исследования эффективности НПВП у больных хирургического профиля, которым проводилось комплексное анестезиологическое пособие с использованием спинальной или эпидуральной анестезии, что давало возможность забирать образцы ликвора до и после хирургического вмешательства. Так, D. Harney и соавт. [68] оценили влияние нимесулида и плацебо на выраженность боли, потребность в морфине и концентрацию медиаторов воспаления в ликворе 92 больных, перенесших травматичные операции на грудной клетке (торакотомия или медиальная стернотомия). В группе плацебо отмечалось четкое и существенное нарастание концентрации эйкозаноидов: уровень 6-кето ПГF1α увеличился после операции на 54,7±25,7 пг/мл, в то время как в группе активной терапии он снизился на 0,6±18,2 пг/мл. A. Buvanendran и соавт. [69] оценили влияние приема рофекоксиба и плацебо на эффективность периоперационной аналгезии у 30 больных ОА, перенесших эндопротезирование тазобедренных суставов (ТБС). Исследователи отметили повышение концентрации ИЛ6 и ПГЕ2 в образцах ликвора, взятых через 24 ч после операции, в сравнении с образцами, взятыми до хирургического вмешательства. Правда, определить нарастание уровней ИЛ1β и ФНОα им не удалось. Близкие данные получили A. Piirainen и соавт. [70], сравнившие обезболивающее действие и влияние на концентрацию медиаторов воспаления в ликворе двух НПВП – дексketопрофена и эторикоксиба. Исследуемую группу составили 24 больных, которым было выполнено эндопротезирование ТБС. Согласно полученным результатам, прием обоих препаратов эффективно снижал уровень антагониста рецептора ИЛ1 и ИЛ6 в ликворе, что подтверждало способность противовоспалительных препаратов влиять на центральные механизмы боли.

Одним из принципиальных механизмов поддержания центральной сенситизации является феномен нейропластичности – способность нейронов ноцицептивной системы к устойчивому изменению (снижению) порога

восприятия болевых стимулов. Это феномен «взвинчивания», повышения эффективности синаптической передачи [37, 38, 71]. Важную роль в этом процессе играют пуринергические рецепторы, реагирующие на АТФ и аденозин (выступающих при воспалении в роли DAMP), – P1, P2X, P2Y. Сигнальный путь, запускаемый после активации этих рецепторов, приводит к повышению концентрации внутриклеточного кальция [72, 73]. Еще более интересен в плане формирования долговременной патологической «памяти» нейрона рецептор, который контролируется глутаматом и глицином, – NMDA (N-methyl D-aspartate). Это мембранный канал, составленный из двух гликопротеидных субъединиц – NR1 и NR2, в обычных условиях блокированный ионом Mg^{2+} или Zn^{2+}. При взаимодействии с глутаматом, а также стойкой деполяризации мембраны при длительном болевом возбуждении (NMDA является потенциал-зависимым рецептором) этот канал «открывается», пропуская внутрь клетки ион кальция и теряя ионы калия. Поступление Ca^{2+}, в свою очередь, вызывает внутриклеточный сигнальный путь через активацию кальмодулин-зависимой протеинкиназы CaMK-II с последующим фосфорилированием регуляторных протеинов [74, 75].

Разрешение воспаления

Итак, процесс воспаления является ключевым элементом развития периферической и центральной сенситизации. Однако воспаление, как было отмечено выше, – цикличный процесс; его каскад, включающий первичное повреждение, образование DAMP, активацию PRR, привлечение новых макрофагов и иных клеток «воспалительного ответа», экспрессию цитокинов и медиаторов, ***одновременно*** запускает и механизм постепенного подавления воспалительной реакции [7, 76, 77]. При нормальном, благоприятном течении воспаления, когда макроорганизм «справляется» с возникшим повреждением, элиминация чужеродного генетического материала, а также собственных разрушенных клеток и деградировавшего МКМ (а следовательно, DAMP) приводит к постепенному прекращению активации PRR. Это снижает синтез новых провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления, а образованные ранее молекулы подвергаются естественному разрушению. Соответственно, постепенно прекращается хемотаксис в область повреждения новых агрессивных клеток «воспалительного ответа», а уже задействованные в этом процессе макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты без биохимического возбуждения («цитокиновая депривация») теряют свою активность и подвергаются апоптозу. На этом фоне противовоспалительные влияния начинают отчетливо доминировать [76, 77]. Ключевую роль в естественном процессе подавления воспалительной реакции играют две субпопуляции иммунных клеток: регуляторные Т-лимфоциты ($T_{рег}$) и макрофаги 2-го типа (М2) [78, 79].

Первые представляют собой разновидность Т-хелперов (CD4+ лимфоциты), несущих на своей поверхности рецептор для ИЛ2 (CD25), а также транскрипционный белок Foxp3. Хотя дифференциацию $CD4+CD25+T_{рег}$ вызывают провоспалительные стимулы, функция этих клеток, именуемых ранее «Т-супрессорами», заключается в прекращении иммунного воспаления. Для этого они используют такие инструменты, как синтез противовоспалительных цитокинов – в частности, ИЛ10 и трансформирующего фактора роста β (ТФРβ), а также ферментов (гранзимы, перфорин), вызывающих локальное разрушение клеток «воспалительного ответа». $CD4+CD25+T_{рег}$ также нарушают взаимодействие между антиген-презентирующими клетками (АПК) и Т-лимфоцитами, блокируя фактор костимуляции CD28 с помощью CTLA4 [78].

Как было отмечено выше, макрофаги представляются наиболее мощной силой в развитии воспалительной реакции. Именно макрофаги запускают воспаление, становятся основными поставщиками провоспалительных цитокинов и медиаторов, а также главным инструментом разрушения поврежденных клеток и МКМ. Но это касается «классических» макрофагов (М1), активация которых происходит под влиянием DAMP и провоспалительных медиаторов. Макрофаги, активация которых происходит по альтернативному пути (М2) – с помощью противовоспалительных медиаторов ИЛ4, ИЛ10 и ИЛ13, на фоне повышения уровня эндогенного кортизола, – несут совсем иные обязанности. По образному выражению D.L. Laskin, автора обзора, посвященного этому вопросу, М2 выступают в ходе воспалительной реакции представителями «светлой стороны Силы» [79]. Они обеспечивают «выход» из воспаления, синтезируя противовоспалительные медиаторы и факторы роста. М2 фагоцитируют и разрушают иммунные комплексы, а также проникшие в область повреждения нейтрофилы и лимфоциты, стимулируют дифференцировку фибробластов и миофибробластов, способствуя развитию фиброза при серьезном тканевом повреждении [79, 80].

Существенное значение для удачного выхода из воспаления имеет активный синтез особого класса субстанций, обладающих четким противовоспалительным потенциалом – SPM (specialized proresolving mediators – специализированных восстанавливающих медиаторов). SPM являются производными полиненасыщенных жирных кислот, таких как эйкозапентоеноиковая и докозагексаеноиковая, и составляют несколько различных по структуре и биологическим эффектам классов: E- и D-серии резолвинов (RvE1-3 и RvD1-3), протектины (PD) и марезины (MaR). К ним также можно отнести производные арахидоновой кислоты (метаболита 15-ЛОГ) – липоксины A4 и B4. Основным источником SPM становятся макрофаги и ряд других клеток, задействованных в воспалительном ответе: дендритные клетки, фибробласты, эндотелиоциты и др. По своей сути, эффекты SPM противоположны действию ПГЕ2 и ЛТЕ B4: они тормозят внутриклеточные сигнальные пути (в частности, связанные с NF-κB), хемотаксис, вызывают апоптоз нейтрофилов, эозинофилов и лимфоцитов, снижают проницаемость эндотелия и уменьшают боль [81–83].

Следует также отметить, что естественные системы контроля боли, такие как эндорфиновая и эндоканнабиноидная (ЭКС), реализуют свои эффекты не за счет только снижения возбудимости ноцицептивных нейронов, но и подавления воспаления. Так, показана способность эндорфинов ЕМ-1 и ЕМ-2 блокировать синтез цитокинов, таких как ИЛ1 и ИЛ8, при ОА и РА. Кроме того, активация эндорфиновой противоболевой системы снижает образование провоспалительных нейромедиаторов, таких как КГСП, тахикинины и ФРН [84].

Лиганды ЭКС (анадамид, 2-арахноглицерол, 9-тетрагидроканнабинол) оказывают свое действие через два типа рецептров – CB1 и CB2. Активация CB1, широко представленного на синаптической мембране нейронов болевой системы, снижает чувствительность винилоидного (TRPV1) рецептора и подавляет синтез нейротрансмиттеров. Этот же рецептор обнаруживается и на иммунных клетках, а его взаимодействие с эндоканнабиноидами приводит к торможению экспрессии провоспалительных цитокинов. CB2 преимущественно локализуется на клетках воспалительного ответа (в том числе он широко представлен на клетках синовиальной мембраны при ОА и РА), а его активация оказывает разнообразные противовоспалительные эффекты. Так, кроме снижения синтеза цитокинов, отмечается торможение хемотаксиса моноцитов, уменьшение активности М1, а также образования и активации ММП. Помимо этого, ЭКС выступает в роли ингибитора ЦОГ2 и ЦОГ3 (эффект, близкий действию парацетамола). Любопытно отметить, что лиганды ЭКС (в частности, 2-арахноглицерол) обнаруживаются в синовиальной жидкости при РА и ОА, но не у здоровых добровольцев [85, 86]. Это подтверждает значение активации ЭКС при хронических заболеваниях как естественного приспособительного механизма.

Как видно, макроорганизм имеет мощный потенциал для эффективного контроля воспаления – систему устойчивой «обратной связи», основанной на взаимообусловленной работе специализированных клеточных элементов и гуморальных факторов. Тем не менее при многих заболеваниях воспаление ***хронизируется***, создавая предпосылки для сохранения периферической и центральной сенситизации ноцицептивной системы.

Причины хронизации воспаления

Воспалительная реакция может принимать затяжной или хронический характер из-за постоянного присутствия повреждающего фактора, провоцирующего воспалительный каскад [7, 14]. При инфекционных заболеваниях это персистенция возбудителя (обычно внутриклеточного), устойчивого к иммунной защите макроорганизма, что наблюдается, например, при туберкулезе или вирусных гепатитах В и С. При болезнях аутоиммунной или иммуновоспалительной природы, таких как РА, системная красная волчанка и анкилозирующий спондилит, причиной хронического воспаления становится агрессивная реакция иммунной системы против собственных клеточных элементов. Развитие этих заболеваний связано с дефектом регуляции синтеза аутоантител и нарушением взаимодействия различных популяций эффекторных клеток – АПК, Т-хелперов и В-лимфоцитов. При этом собственные антигены различных тканей организма и формирующиеся с их участием иммунные комплексы воспринимаются как чужеродные, что провоцирует атаку макрофагов и Т-киллеров, разрушающих клетки-«мишени». Это, в свою очередь, приводит к появлению большого количества DAMP, включая измененные протеины, обломки РНК и ДНК, и стимулирует дальнейшее образование аутоантител и хронизацию иммунного воспаления [78, 87, 88].

Иная ситуация наблюдается при таком распространенном хроническом заболевании, как ОА. Как было отмечено выше, элементы воспаления необходимы для ремоделирования тканей, испытывающих механическую нагрузку и подвергающихся постепенному «изнашиванию». При этом поврежденные клетки (хондроциты, остеоциты, синовиальные фибробласты) и МКМ становятся источником DAMP, которые, в свою очередь, стимулируют PRR – TLR и NLR синовиальных макрофагов, вызывающие соответствующий внутриклеточный сигнальный путь, где основным передатчиком выступает NF-κB. Последующая экспрессия цитокинов, а затем ЦОГ2 индуцирует субклиническую воспалительную реакцию («катаболическое воспаление»), которая должна предшествовать процессам репарации и завершаться после восстановления нормальной структуры тканей. Однако здесь в игру вступают иные патологические факторы. Это может быть генетически детерминированное или приобретенное нарушение регуляции воспаления, при котором провоспалительные стимулы – образование ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ПГЕ2 и ЛТЕ В4, активация М1 – отчетливо преобладают над клеточными и гуморальными противовоспалительными влияниями [42, 43, 89, 90]. Причинами этого могут быть стойкие структурные и биомеханические нарушения, способствующие развитию механического клеточного стресса в структурах сустава даже при физиологической нагрузке, а также метаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет (CD).

Ожирение представляется сегодня одним из главных источников системной воспалительной активности. Как известно, жировые клетки (адипоциты) являются продуцентами многих биологически активных субстанций, таких как гормоны лептин и адипонектин, апелин, хемерин и др., а также серии провоспалительных цитокинов [91–95]. Массивное скопление жировой ткани («белый» подкожный жир, локализованный подкожно и в области органов брюшной полости), особенно на фоне инсулинорезистентности, нарушающей естественный метаболизм клеток, неизбежно приводит к гипоксии и апоптозу большого числа адипоцитов [93, 94]. Это вызывает экспрессию так называемых «гипоксия-ассоциированных генов», в частности *HIF1α* и *HIF2α* – регуляторных молекул, стимулирующих ангиогенез, фибротическое ремоделирование жировой ткани и выступающих в роли мощных индукторов воспалительной реакции [95]. Попадающие в плазму крови при повреждении адипоцитов свободные жирные кислоты обладают собственным провоспалительным потенциалом, выступая в роли DAMP. Конечно, некробиотические изменения адипоцитов приводят к постоянному выбросу и других сигнальных молекул, таких как HMGB1, вызывающих уже описанный выше провоспалительный сигнальный путь через активацию TLR. Так жировая ткань становится постоянной «приманкой» для моноцитов (кстати, сами адипоциты активно экспрессируют хемоаттрактант MCP-1/CCL2), где они дифференцируются по классическому пути в М1. Эти эффекторные клетки образуют в жировой ткани большие скопления, формируя характерные короноподобные структуры (crown-like structure, CLS). «Работа» обширной субпопуляции М1, ассоциированных с жировой тканью, обусловливает не только локальное, но и системное, определяемое в плазме крови повышение концентрации провоспалительных цитокинов [96, 97].

Ожирение тесно связано с проблемой инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Последний является еще одной

причиной развития системного воспаления. Новым подтверждением этого факта стало масштабное исследование N. de Rekeneire и соавт. [98], которые провели анализ концентрации медиаторов воспаления у 3075 пациентов в возрасте от 70 до 79 лет, страдавших СД 2-го типа, нарушением толерантности к глюкозе, а также не имевших этих проблем. Авторы четко показали: концентрация СРБ, ФНОα и ИЛ6 была достоверно выше (в среднем почти в 2 раза; $p<0,001$) у лиц с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, чем в контрольной группе. При этом более тяжелое течение СД 2-го типа, при котором отмечалось повышение уровня гликозилированного гемоглобина HbA(1c), ассоциировалось с наибольшим повышением маркеров воспаления [98].

Развитие воспаления на фоне гипергликемии связано с феноменом оксидативного стресса, возникающим при нарушении энергетического обмена в митохондриях клеток. Этот процесс вызывается накоплением полиолов (многоатомных спиртов), образованием гликозилированных белков (advanced glycation end products, AGE), подключением альтернативных путей обеспечения энергетики клетки в условиях инсулинорезистентности (гексозаминный путь), активацией протеинкиназ С под влиянием диацилглицерола и т. д. Активные формы кислорода вызывают повреждение ДНК и регуляторных протеинов, что включает провоспалительные сигнальные пути (в частности, активацию NF-κB) и программу апоптоза. Некробиотические изменения клетки, соответственно, становятся сигналом для резидентных клеток макрофагального ряда, запускающих каскад воспаления [99–102].

Вмешательство системного метаболического воспаления, сопровождающегося гиперпродукцией цитокинов и иных провоспалительных медиаторов, в естественное течение локальной воспалительной реакции способно нарушить ее цикличность и блокировать механизм обратной связи, включающий синтез противовоспалительных субстанций и дифференцировку «альтернативных» М2. Кроме того, развитие диабетической микро- и макроангиопатии, а также полиневропатии затрудняет процесс ремоделирования поврежденной ткани и создает дополнительные условия для перехода острой воспалительной реакции в хроническую.

Большое значение для хронизации воспаления имеет пожилой возраст больных. Как известно, одна из наиболее распространенных теорий старения живого организма связывает этот процесс с оксидативным стрессом, испытываемым всеми клетками организма, в том числе стволовыми, ответственными за воспроизводство всех линий специализированных клеточных элементов. Накопление поврежденных при окислении участков ДНК выступает в роли «биологических часов»: оно приводит к снижению эффективности транскрипции и трансляции генетической информации, а также к ошибкам при синтезе важнейших макромолекул. Это замедляет процессы репарации – а значит, процессы ремоделирования уже не успевают компенсировать повреждение, и на фоне сохраняющегося воспаления число DAMP, «подстегивающих» синтез провоспалительных субстанций, постоянно нарастает. Помимо этого, поврежденные активными формами кислорода и/или неправильно «собранные» белки (например, если имеется нарушение их третичной структуры) становятся объектом атаки иммунных клеток, формирования аутоантител и иммунных комплексов [103–105].

Заключение первой части

Воспаление и боль – тесно взаимосвязанные процессы. Первичное разрушение ткани вызывает выброс особых субстанций – «свидетелей повреждения» DAMP (HSP, HMGB1, S100, АТФ, ДНК, РНК, гликопротеидов, фибриногена и др.), стимулирующих специальные рецепторы (PRR) резидентных макрофагов (TLR и NLR). Активация этих рецепторов через систему «сигнальных путей» (NF-κB, p38 МАПК, STAT и др.) запускает работу генов, ответственных за экспрессию м-РНК провоспалительных цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6, ИФНγ. Разворачивается «воспалительный каскад» – цитокины и факторы хемотаксиса, синтезируемые макрофагами, привлекают к области повреждения и способствуют дифференцировке и активации новых клеток «воспалительного ответа» (М1, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, базофилы, тучные клетки). Ответом на первичное повреждение становится синтез провоспалительных медиаторов, таких как ПГЕ2, ЛТЕ В4, NO, КГСП, субстанция Р, глутамат, ФРН. Они, в свою очередь, вызывают сенситизацию периферических болевых рецепторов и нейронов ноцицептивной системы, что резко повышает их возбудимость и способствует хронизации боли. Молекулярной основой феномена периферической и центральной сенситизации является активация особых потенциал-зависимых (таких как TRPV1), пуринергических и глутаматных (NMDA) рецепторов на мембране нейронов.

Прозрачность

Обзор выполнен без спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна обзора и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al Maini M, Adelowo F, Al Saleh J, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: white paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Clin Rheumatol.* 2015 May;34(5):819-29. doi: 10.1007/s10067-014-2841-6. Epub 2014 Dec 14.
2. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet.* 2015 Nov 28;386(10009):2145-91. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X. Epub 2015 Aug 28.
3. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;52(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124

4. Yaksh TL, Woller SA, Ramachandran R, Sorkin LS. The search for novel analgesics: targets and mechanisms. F1000Prime Rep. 2015 May 26;7:56. doi: 10.12703/P7-56. eCollection 2015.
5. Paladini A, Fusco M, Coaccioli S, et al. Chronic pain in the elderly: The case for new therapeutic strategies. P*ain Physician*. 2015 Sep-Oct;18(5):E863-76.
6. Schaible HG, Ebersberger A, Natura G. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Res Ther.* 2011 Apr 28;13(2):210. doi: 10.1186/ar3305
7. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015 Feb 26;160(5):816-27. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.010
8. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Эволюция воспаления. Цитокины и воспаление. 2012;11(4):5-13 [Gusev EYu, Chereshnev VA. Evolution of inflammation. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2012;11(4):5-13 (In Russ.)].
9. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):428-35. doi: 10.1038/nature07201
10. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Aug;17(8):971-9. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.002. Epub 2009 Mar 12.
11. Fahy N, Farrell E, Ritter T, et al. Immune modulation to improve tissue engineering outcomes for cartilage repair in the osteoarthritic joint. *Tissue Eng Part B Rev.* 2015 Feb;21(1):55-66. doi: 10.1089/ten.TEB.2014.0098. Epub 2014 Aug 4.
12. Frangogiannis NG. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration. *Curr Opin Cardiol.* 2015 May;30(3):240-5. doi: 10.1097/HCO.0000000000000158
13. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br J Dermatol.* 2015 Aug;173(2):370-8. doi: 10.1111/bjd.13954. Epub 2015 Jul 14.
14. Scrivo R, Vasile M, Bartosiewicz I, Valesini G. Inflammation as «common soil» of the multifactorial diseases. *Autoimmun Rev.* 2011 May;10(7):369-74. doi: 10.1016/j.autrev.2010.12.006. Epub 2010 Dec 30.
15. Mullen LM, Chamberlain G, Sacre S. Pattern recognition receptors as potential therapeutic targets in inflammatory rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 15;17:122. doi: 10.1186/s13075-015-0645-y
16. Dowling JK, Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development. *Clin Transl Immunol.* 2016 May 20;5(5):e85. doi: 10.1038/cti.2016.22. eCollection 2016.
17. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:453-60. doi: 10.1038/nri3446
18. Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005;26:447-54. doi: 10.1016/j.it.2005.06.004
19. Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: the enemy within. *Cancer Cell.* 2004 Sep;6(3):203-8. doi: 10.1016/j.ccr.2004.09.003
20. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010;140:821-32. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040
21. Baroja-Mazo A, Martin-Sanchez F, Gomez AI, et al. The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol.* 2014;15:738-48. doi: 10.1038/ni.2919
22. Van de Sande MG, Baeten DL. Immunopathology of synovitis: from histology to molecular pathways. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):599-606. doi: 10.1093/rheumatology/kev330. Epub 2015 Sep 10.
23. Miller RE, Miller RJ, Malfait AM. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine*. 2014 Dec;70(2):185-93. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.019. Epub 2014 Jul 24.
24. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):71-82 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):71-82. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1420
25. Laria A, Lurati A, Marrazza M, et al. The macrophages in rheumatic diseases. *J Inflamm Res.* 2016 Feb 9;9:1-11. doi: 10.2147/JIR.S82320. eCollection 2016.
26. Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation. *Immunity*. 2014;40:91-104. doi: 10.1016/j.immuni. 2013.11.019
27. Liu-Bryan R. Synovium and the innate inflammatory network in osteoarthritis progression. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 May;15(5):323. doi: 10.1007/s11926-013-0323-5
28. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015 Jan 18;6(1):95-105. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.95. eCollection 2015.
29. Smith MD, Triantafillou S, Parker A. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1997 Feb;24(2):365-71.
30. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Sep;64(9):1263-7. Epub 2005 Feb 24.
31. Alvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):998-1005. Epub 2006 Feb 13.
32. De Queiroz BZ, Pereira DS, Lopes RA, et al. Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: Data from the back complaints in the elders (BACE)-Brazil study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016 Feb;41(3):197-203. doi: 10.1097/BRS.0000000000001214
33. Weber KT, Satoh S, Alipui DO, et al. Exploratory study for identifying systemic biomarkers that correlate with pain response in patients with intervertebral disc disorders. *Immunol Res*. 2015 Dec;63(1-3):170-80. doi: 10.1007/s12026-015-8709-2
34. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1;29(19):2091-5. doi: 10.1097/01.brs.0000141265.55411.30
35. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1;33(19):2041-6. doi: 10.1097/BRS.0b013e318183bb86
36. Cuellar JM, Golish SR, Reuter MW, et al. Cytokine evaluation in individuals with low back pain using discographic lavage. *Spine J*. 2010 Mar;10(3):212-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.12.007
37. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):508-19. doi: 10.1111/ejn.12462
38. Swieboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2013;Spec no. 1:2-7.
39. Bardoni R, Takazawa T, Tong CK, et al. Pre- and postsynaptic inhibitory control in the spinal cord dorsal horn. *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Mar;1279:90-6. doi: 10.1111/nyas.12056
40. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*. 2014 Feb;155(2):210-6. doi: 10.1016/j.pain.2013.12.010. Epub 2013 Dec 12.
41. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov;16(11):1248-57. doi: 10.1038/nm.2235. Epub 2010 Oct 14.
42. Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1308-15. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.013
43. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013 Sep 25;527(2):440-7. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069. Epub 2013 Jul 2.

44. Hofman Z, de Maat S, Hack CE, Maas C. Bradykinin: inflammatory product of the coagulation system. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Apr 28. [Epub ahead of print].
45. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol.* 2014;121:41-89. doi: 10.1016/B978-0-12-800100-4.00002-7
46. Rosa AC, Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2013 Sep;170(1):38-45. doi: 10.1111/bph.12266
47. Liu T, Ji RR. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch.* 2013 Dec;465(12):1671-85. doi: 10.1007/s00424-013-1284-2. Epub 2013 May 1.
48. Garcia-Recio S, Gascon P. Biological and pharmacological aspects of the NK1-receptor. *Biomed Res Int.* 2015;2015:495704. doi: 10.1155/2015/495704. Epub 2015 Sep 3.
49. O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, et al. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004;201(2):167-80. doi: 10.1002/jcp.20061
50. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-52. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701. Epub 2014 Oct 8.
51. Lewin GR, Nykjaer A. Pro-neurotrophins, sortilin, and nociception. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):363-74. doi: 10.1111/ejn.12466
52. Deval E, Gasull X, NoCl J, et al. Acid-sensing ion channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. *Pharmacol Ther.* 2010 Dec;128(3):549-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.08.006. Epub 2010 Aug 31.
53. Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev.* 2012 Oct;92(4):1699-775. doi: 10.1152/physrev.00048.2010
54. Lee Y, Lee CH, Oh U. Painful channels in sensory neurons. *Mol Cells.* 2005 Dec 31;20(3):315-24.
55. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:487-517. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.487
56. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev.* 2015 Oct;67(4):821-70. doi: 10.1124/pr.114.009654
57. Namer B, Schick M, Kleggetveit IP, et al. Differential sensitization of silent nociceptors to low pH stimulation by prostaglandin E2 in human volunteers. *Eur J Pain.* 2015 Feb;19(2):159-66. doi: 10.1002/ejp.532. Epub 2014 May 30.
58. Hirth M, Rukwied R, Gromann A, et al. Nerve growth factor induces sensitization of nociceptors without evidence for increased intraepidermal nerve fiber density. *Pain.* 2013 Nov;154(11):2500-11. doi: 10.1016/j.pain.2013.07.036. Epub 2013 Jul 26.
59. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
60. Gamper N, Ooi L. Redox and nitric oxide-mediated regulation of sensory neuron ion channel function. *Antioxid Redox Signal.* 2015 Feb 20;22(6):486-504. doi: 10.1089/ars.2014.5884. Epub 2014 Apr 15.
61. Sokolove J, Pisetsky D. Bone loss, pain and inflammation: three faces of ACPA in RA pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):637-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208308. Epub 2016 Jan 14.
62. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014 Jul;13(7):533-48. doi: 10.1038/nrd4334. Epub 2014 Jun 20.
63. Goebel A. Autoantibody pain. *Autoimmun Rev.* 2016 Jun;15(6):552-7. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.011. Epub 2016 Feb 12.
64. Walsh DA, McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:581-92; published online 27 May 2014. doi: 10.1038/nrrheum.2014.64
65. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased tumor necrosis factor- and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: The effects of analgesic drugs. *Anesth Analg.* 2007;104:949-54. doi: 10.1213/01.ane.0000258060.89380.27
66. Dong L, Smith JR, Winkelstein BA. Ketorolac reduces spinal astrocytic activation and PAR1 expression associated with attenuation of pain after facet joint injury. *J Neurotrauma.* 2013 May 15;30(10):818-25. doi: 10.1089/neu.2012.2600. Epub 2013 May 6.
67. Jain NK, Ishikawa TO, Spigelman I, Herschman HR. COX-2 expression and function in the hyperalgesic response to paw inflammation in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008 Dec;79(6):183-90. doi: 10.1016/j.plefa.2008.08.001. Epub 2008 Oct 1.
68. Harney DF, Dooley M, Harhen B, et al. Nimesulide 90 mg orally twice daily does not influence postoperative morphine requirements after major chest surgery. *Anesth Analg.* 2008 Jan;106(1):294-300, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000289528.87796.0b
69. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, et al. Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology.* 2006 Mar;104(3):403-10. doi: 10.1097/00000542-200603000-00005
70. Piirainen A, Kokki M, Hautajä rvi H, et al. The cerebrospinal fluid distribution of postoperatively administred dexketoprofen and etoricoxib and their effect on pain and inflammatory markers in patients undergoing hip arthroplasty. *Clin Drug Investig.* 2016 Jul;36(7):545-55. doi: 10.1007/s40261-016-0400-4
71. Carlton SM. Nociceptive primary afferents: they have a mind of their own. *J Physiol.* 2014 Aug 15;592(16):3403-11. doi: 10.1113/jphysiol.2013.269654. Epub 2014 May 30.
72. Kuan YH, Shyu BC. Nociceptive transmission and modulation via P2X receptors in central pain syndrome. *Mol Brain.* 2016 May 26;9(1):58. doi: 10.1186/s13041-016-0240-4
73. Magni G, Ceruti S. The purinergic system and glial cells: emerging costars in nociception. *Biomed Res Int.* 2014;2014:495789. doi: 10.1155/2014/495789. Epub 2014 Sep 3.
74. Santangelo RM, Acker TM, Zimmerman SS, et al. Novel NMDA receptor modulators: an update. *Expert Opin Ther Pat.* 2012 Nov;22(11):1337-52. doi: 10.1517/13543776.2012.728587. Epub 2012 Sep 26.
75. Paoletti P. Molecular basis of NMDA receptor functional diversity. *Eur J Neurosci.* 2011 Apr;33(8):1351-65. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07628.x. Epub 2011 Mar 14.
76. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, et al. Resolution of inflammation: What controls its onset? *Front Immunol.* 2016 Apr 26;7:160. doi: 10.3389/fimmu.2016.00160. eCollection 2016.
77. Freire MO, van Dyke TE. Natural resolution of inflammation. *Periodontol* 2000. 2013 Oct;63(1):149-64. doi: 10.1111/prd.12034
78. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
79. Laskin DL. Macrophages and inflammatory mediators in chemical toxicity: a battle of forces. *Chem Res Toxicol.* 2009 Aug;22(8):1376-85. doi: 10.1021/tx900086v
80. Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages during the fibrotic process: M2 as friend and foe. *Front Immunol.* 2015 Nov 25;6:602. doi: 10.3389/fimmu. 2015.00602. eCollection 2015.

81. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Mar 29. doi: 10.1038/nrd.2016.39. [Epub ahead of print].
82. Lim JY, Park CK, Hwang SW. Biological roles of resolvins and related substances in the resolution of pain. *Biomed Res Int.* 2015;2015:830930. doi: 10.1155/2015/830930. Epub 2015 Aug 3.
83. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct 30;7(2):a016311. doi: 10.1101/cshperspect.a016311
84. Straub RH, Wolff C, Fassold A, et al. Antiinflammatory role of endomorphins in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and adjuvant-induced polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):456-66. doi: 10.1002/art.23206
85. Lowin T, Straub RH. Cannabinoid-based drugs targeting CB1 and TRPV1, the sympathetic nervous system, and arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015 Sep 6;17:226. doi: 10.1186/s13075-015-0743-x
86. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(2):R43. doi: 10.1186/ar2401. Epub 2008 Apr 16.
87. Holmdahl R, Malmströ m V, Burkhardt H. Autoimmune priming, tissue attack and chronic inflammation – the three stages of rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2014 Jun;44(6):1593-9. doi: 10.1002/eji.201444486. Epub 2014 May 3.
88. Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, et al. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis.* 2015 Sep 17;6:e1887. doi: 10.1038/cddis.2015.246
89. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Nov;23(11):1966-71. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.008
90. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone.* 2012 Aug;51(2):249-57. doi: 10.1016/j.bone.2012.02.012. Epub 2012 Feb 22.
91. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Роль жировой ткни при ревматоидном артрите. Клиническая медицина. 2014;(6):62-7 [Kondrat'eva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Nasonov EL. The role of adipose tissue in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya Meditsina.* 2014;(6):62-7 (In Russ.)].
92. Wolk R, Bertolet M, Singh P, et al. Prognostic value of adipokines in predicting cardiovascular outcome: Explaining the obesity paradox. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jun 9. pii: S0025-6196(16)30109-4. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.020 [Epub ahead of print].
93. Scotece M, Conde J, Lopez V, et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Jan;114(1):97-102. doi: 10.1111/bcpt.12109. Epub 2013 Jul 26.
94. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Apr 13;7:30. doi: 10.3389/fendo.2016.00030. eCollection 2016.
95. Stefano GB, Kream RM. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes. *Med Sci Monit.* 2015 May 22;21:1478-84. doi: 10.12659/MSM.894437
96. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia.* 2016 May;59(5):879-94. doi: 10.1007/s00125-016-3904-9. Epub 2016 Mar 3.
97. Krinninger P, Ensenauer R, Ehlers K, et al. Peripheral monocytes of obese women display increased chemokine receptor expression and migration capacity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2500-9. doi: 10.1210/jc.2013-2611
98. De Rekeneire N, Peila R, Ding J, et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care.* 2006;29:1902-8. doi: 10.2337/dc05-2327
99. Fuentes-Antras J, Ioan AM, Tunon J, et al. Activation of toll-like receptors and inflammasome complexes in the diabetic cardiomyopathy-associated inflammation. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:847827. doi: 10.1155/2014/847827. Epub 2014 Mar 12.
100. Ott C, Jacobs K, Haucke E, et al. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox Biol.* 2014 Jan 9;2:411-29. doi: 10.1016/j.redox.2013.12.016. eCollection 2014.
101. Kayama Y, Raaz U, Jagger A, et al. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2015 Oct 23;16(10):25234-63. doi: 10.3390/ijms161025234
102. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:674987. doi: 10.1155/2014/674987. Epub 2014 Apr 30.
103. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis.* 2015 Mar 10;6(2):109-20. doi: 10.14336/AD.2014.0305. eCollection 2015.
104. Park MH, Kim DH, Lee EK, et al. Age-related inflammation and insulin resistance: a review of their intricate interdependency. *Arch Pharm Res.* 2014 Dec;37(12):1507-14. doi: 10.1007/s12272-014-0474-6. Epub 2014 Sep 20.
105. Kolovou GD, Kolovou V, Mavrogeni S. We are ageing. *Biomed Res Int.* 2014;2014:808307. doi: 10.1155/2014/808307. Epub 2014 Jun 22.