

Молекулярные механизмы развития феноменов периферической и центральной сенситизации при ревматоидном артрите

А.С. Потапова



А.С. Потапова – Аспирант 2-го года
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Научный руководитель
дмн Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology
115522, Russian
Federation, Moscow,
Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Потапова
Алена Сергеевна,
dr.aspotapova@gmail.com
Contacts: Alena Potapova,
dr.aspotapova@gmail.com

Поступила 30.08.2022
Принята 12.01.2023

Современная тактика лечения ревматоидного артрита (РА) направлена на достижение ремиссии или низкой активности заболевания, максимальное устранение проявлений болезни и восстановление физической и социальной активности пациентов. Вместе с тем, несмотря на широкий спектр самых современных патогенетических средств, хороший терапевтический ответ удается получить далеко не во всех случаях. Сложной проблемой является т. н. рефрактерный к лечению (difficult to treat) РА, при котором отмечается неэффективность двух и более последовательно назначенных генно-инженерных биологических препаратов или ингибиторов янус-киназы. Одним из важных факторов, негативно влияющих на результат лечения РА, являются функциональные нарушения ноцицептивной системы, такие как периферическая и центральная сенситизация. Эти феномены, связанные со стойкой активацией ноцицептивных нейронов и развитием ноципластических изменений, вызваны системным аутоиммунным воспалением и влиянием различных цитокинов и хемокинов на мембрану нейронов. В данном обзоре рассматриваются молекулярно-биологические аспекты формирования периферической и центральной сенситизации при РА с анализом патогенетической роли отдельных интерлейкинов.

Ключевые слова: рефрактерный ревматоидный артрит, хроническая боль, центральная сенситизация, интерлейкины

Для цитирования: Потапова АС. Молекулярные механизмы развития феноменов периферической и центральной сенситизации при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):77–86.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF THE PHENOMENA OF PERIPHERAL AND CENTRAL SENSITIZATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Alena S. Potapova

Scientific director – MD, Karateev A.E.

Modern tactics for the treatment of rheumatoid arthritis is aimed at achieving remission or low activity of the disease, the maximum elimination of the manifestations of the disease and the restoration of physical and social activity of patients. At the same time, despite the wide range of the most modern pathogenetic agents, a good therapeutic response can't be obtained in all cases. A difficult problem is the so-called rheumatoid arthritis RA (difficult to treat), in which two or more sequentially prescribed genetically engineered biological drugs or JAK inhibitors are ineffective. One of the important factors negatively affecting the outcome of RA treatment are functional disorders of the nociceptive system, such as peripheral and central sensitization. These phenomena, associated with persistent activation of nociceptive neurons and the development of nociplastic changes, are caused by systemic autoimmune inflammation and the influence of various cytokines and chemokines on the neuronal membrane. This review considers the molecular biological aspects of the formation of peripheral and central sensitization in RA, with a separate analysis of the pathogenetic role of individual interleukins.

Key words: rheumatoid arthritis, refractory, chronic pain, central sensitization, interleukins

For citation: Potapova AS. Molecular mechanisms of the development of the phenomena of peripheral and central sensitization in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):77–86 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-77-86

Основная цель терапии ревматоидного артрита (РА), по рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР), Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) в соответствии со стратегией «лечение до достижения цели» (T2T, «treat-to-target»), — достижение ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) [1]. За последние 30 лет появилось большое количество базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов янус-киназы (JAK, Janus kinase), способных активно подавлять воспаление, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни пациентов [2, 3]. Сегодня в арсенале российского ревматолога для лечения РА зарегистрированы одиннадцать ГИБП и три ингибитора JAK [1].

Реализация стратегии T2T приводит к снижению риска инвалидности и увеличению продолжительности жизни, о чем свидетельствуют данные проспективных исследований и национальных регистров [4]. Однако целевой уровень активности достигается менее чем у 50% пациентов с РА [5], в связи с чем активно обсуждается проблема труднолечимого или рефрактерного к терапии (D2T, difficult to treat) РА [6, 7].

Причины недостаточного «ответа» на БПВП при РА до конца не известны. Терапия может быть неэффективной из-за недостаточного воздействия БПВП на преобладающий патогенетический механизм РА. По мнению Е.Л. Насонова и соавт. [6], речь идет об использовании «неправильного» препарата, тем более что алгоритм назначения ГИБП и ингибиторов JAK до настоящего времени не разработан, и их выбор носит преимущественно эмпирический характер [8].

Еще одной серьезной проблемой является «вторичная» неэффективность ГИБП из-за нарушения их фармакокинетики вследствие блокады «антилекарственными» антителами [9].

Препятствует достижению ремиссии/НВА и коморбидность. В исследовании J. An и соавт. [10] принимали участие 2925 больных РА и 14 625 лиц без этого заболевания. Было показано, что распространенность коморбидных заболеваний в группе РА гораздо выше, чем в контроле: ≥ 3 коморбидных заболеваний имели 60,4% и 37,2% пациентов; ≥ 5 коморбидных заболеваний — 23,5% и 12,0% пациентов соответственно. Исследование COMORA, которое включало 3920 больных РА, продемонстрировало высокую частоту коморбидности: депрессия выявлена у 15%, астма — у 6,6%, инфаркт миокарда и инсульт — у 6%, новообразования — у 4,5%, хроническая обструктивная болезнь легких — у 3,5%, гепатит С — у 3,0%, гепатит В — у 2,0% больных [11]. Коморбидные остеоартрит, ожирение, депрессия и тревога могут усиливать боль и нарушение функции при РА и стать препятствием для назначения БПВП из-за риска развития опасных нежелательных реакций [12, 13]. Кроме того, коморбидная патология может существенно влиять на оценку активности РА и анализ эффективности БПВП [14–16]. Например, по данным В.В. Рыбаковой и соавт. [17], на результат лечения может влиять психологический статус — низкий уровень жизнестойкости и отсутствие навыка адекватной адаптации к стрессовой ситуации.

Большая роль среди факторов, определяющих «ответ» на лечение, отводится индексу массы тела (ИМТ). Больные РА с ожирением имеют более высокую воспалительную активность, уровень боли и утомляемость, чем пациенты с нормальным ИМТ, что было показано в исследовании TITRATE [18–20]. В работе S. Singh и соавт. [21] оценивалось применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в 54 когортах больных ревматическими заболеваниями ($n=19\,372$). Ожирение увеличивало риск неэффективности ингибиторов ФНО- α на 60% (отношение шансов (ОШ) — 1,60; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,39–1,83), рост ИМТ на каждый 1 кг/м² увеличивал риск неэффективности на 6,5%. Данные, полученные при наблюдении Германской когорты больных РА RABBIT ($n=10\,646$), показали, что ожирение ассоциируется со статистически значимым снижением удовлетворенности лечением: ОШ=0,86 (95% ДИ: 0,74–0,99) [22].

Отдельного внимания в качестве фактора, определяющего негативный результат терапии РА, заслуживает низкая приверженность лечению, частота которой при РА колеблется от 23 до 80% [23].

Снижать эффективность БПВП может курение — важный фактор, способствующий постоянной антигенной стимуляции иммунной системы и повышению уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Метаанализ шести когорт больных РА продемонстрировал более высокие темпы рентгенологического прогрессирования артрита у курящих пациентов ($p=0,01$) [24].

В последнее время в качестве одной из центральных причин рефрактерности к терапии при РА активно обсуждается несоответствие между объективными проявлениями заболевания и их субъективной оценкой пациентом. Выраженность ведущих симптомов РА далеко не всегда коррелирует с активностью заболевания, определяемой с помощью стандартных индексов DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index). Причиной этого являются функциональные изменения болевой системы, определяющие развитие периферической (ПС) и центральной (ЦС) сенситизации, а также психоэмоциональные нарушения [25, 26].

Широкую распространенность ЦС при РА демонстрирует регистр DANBIO, включающий данные о 15 978 пациентах с РА, анкилозирующим спондилитом (АС) и псориазическим артритом (ПсА). Среди 3826 больных РА, анкетированных с помощью опросника PainDETECT, предназначенного для выявления признаков невропатической боли (которые ассоциируются с наличием ЦС), уровень 13–18 баллов (вероятная невропатическая боль) встречался в 24% случаев, >18 баллов (высоко вероятная невропатическая боль) — в 20% случаев [27].

Серия исследований показывает взаимосвязь ЦС с выраженностью боли, функциональных и психоэмоциональных нарушений при РА [28–30]. Наиболее яркое проявление дисфункции ноцицептивной системы — фибромиалгия (ФМ) — очень часто выявляется у пациентов с РА. Метаанализ 40 исследований, проведенный S. Duffield и соавт. [31], показал, что ФМ встречается у 4,9–52,4% больных РА (в среднем у 21%). Сочетание РА и ФМ характеризовалось более тяжелым течением болезни и более высокой активностью (по индексу DAS28).

Периферическая сенситизация

ПС — это повышение чувствительности ноцицепторов, расположенных в органах-мишенях (кожа, мышцы, суставы, внутренние органы), которое проявляется снижением болевого порога и формированием интенсивного афферентного ноцицептивного возбуждения в ответ на слабый болевой или неболевой стимул [32, 33].

Основные активаторы ноцицепторов — биологически активные субстанции, воздействующие на мембрану нейронов непосредственно (ионы H^+ , K^+ , Ca^{2+} , OH^- , свободные жирные кислоты и др.) или через рецепторы (аллогены) [23]. Аллогены выделяются во внеклеточную среду из тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, аденозинтрифосфат), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин (ИЛ) 1, ФНО- α , простагландины, фактор роста нервов (ФРН)), эндотелия (ИЛ-1, ФНО- α , молекулы адгезии, оксид азота (NO, nitric oxide)), плазмы крови (брадикинин, каллидин) и периферических нервных окончаний (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид (КГРП)) [25, 32, 33].

Активация ноцицепторов может происходить не только прямым путем, при повреждении тканей и воспалении, но и ретроградно, в ходе воздействия патологического процесса на чувствительные корешки или периферические нервы. В таких условиях из периферических терминалей С-волокон в ткани выделяются нейрокинины, которые приводят к расширению кровеносных сосудов и увеличению проницаемости сосудистой стенки для плазменных аллогенов. Одновременно они способствуют высвобождению простагландинов и цитокинов, что приводит к развитию нейрогенного воспаления и возбуждению ноцицепторов [32–34].

Формирование сенситизации тесно связано с активным воспалением, при котором межклеточное пространство насыщается провоспалительными субстанциями с формированием т. н. «воспалительного супа» (inflammatory soup), вызывающего изменение свойств мембраны нервных окончаний, прежде всего — активацию потенциал- и лигандзависимых трансмембранных ионных каналов [32–34]. Одним из главных участников этого процесса является катионный канал TRPV1, т. н. «капсаициновый» или «ванилоидный» рецептор. В обычных условиях TRPV1 реагирует на повышение температуры или контакт с ионами H^+ , активируя термо- и хеморецепторы. Но при взаимодействии мембранных рецепторов с простагландином (ПГ) E_2 (EP_{1-4}) или брадикинином ($B1$ и $B2$), сигнальный путь которых осуществляется через G-белок (GPCR), TRPV1 начинает интенсивно пропускать ионы Ca^{2+} внутрь нейрона [35]. Подобный эффект также отмечается при активации потенциал-зависимых кальциевых каналов. Поступающий в клетку Ca^{2+} выступает в роли биологического «передатчика», активирующего внутриклеточный сигнальный путь (ВСП) через повышение концентрации цикло-АМФ (цАМФ) и фосфорилирование регуляторных белков. Следствием этого становится активация ионных каналов, что облегчает деполяризацию клеточной мембраны и снижает порог возбудимости ноцицептора. Болевые рецепторы становятся более чувствительными к механическому или химическому раздражению, а затем утрачивают свою специфичность, становясь полимодальными, т. е. приобретающая способность воспринимать любые стимулы. Дополнительно активируются так называемые «молчащие»

ноцицепторы, которые начинают функционировать лишь после стимуляции медиаторами воспаления [32–36].

В результате 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 (локализуется шире области первичного повреждения, захватывая здоровые ткани), а также аллодинии (ощущение боли при воздействии неболевых стимулов) [33–36].

Центральная сенситизация

Функциональные изменения болевой системы (от уровня задних рогов спинного мозга (ЗРСМ)), связанные с развитием т. н. «нейропластических процессов», приводят к стойкому повышению болевой чувствительности, нарастающему усилению афферентации при повторных стимулах (феномен «взвинчивания»), снижению антиноцицептивных влияний и возможности возбуждения болевых рецепторов при воздействии неболевых стимулов. Данный феномен носит название центральной сенситизации [35–40].

Ноцицептивный сигнал между нейронами ЗРСМ передается при помощи медиаторов: глутамата, который взаимодействует с AMPA-рецепторами нейрона, и субстанции Р, которая взаимодействует с рецептором нейрокина (NKR, neurokinin receptor). В результате длительной и интенсивной ноцицептивной стимуляции происходит стойкая деполяризация мембран нейронов и накопление избыточного количества нейромедиаторов в синаптическом пространстве (ФРН, субстанция Р, глутамат), что приводит к пролиферации клеток нейроглии и повышению экспрессии ряда цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др. Известно, что нейроны активно участвуют в синтезе ряда нейромедиаторов, таких как глутамат, аденозинтрифосфат (АТФ), субстанция Р, ФРН, КГРП и др. [35–40].

Глутамат связывается с рецепторами NMDA и AMPA; субстанция Р — с NK1, ФРН — с TrkA, затем происходит активация ионных каналов, приводящая к снижению порога возбудимости нейронов [35–41].

Следует отметить, что ЦС тесно связана с иммунными процессами. Аутоантитела, которые образуются при повреждении тканей или аутоиммунном процессе, могут сами вызывать боль, когда их Fab-фрагмент связывается с рецепторами нервных клеток или изменяет пространственную конформацию ионных каналов («аутоиммунная каналопатия»). Этот механизм является важным элементом развития комплексного регионарного болевого синдрома, хронической боли, ассоциированной с антителами к потенциал-зависимым калиевым каналам и синдрома хронической усталости [39, 42].

Многие цитокины, хорошо известные как ключевые элементы патогенеза РА, играют важную роль в развитии хронической боли и формировании ЦС.

Интерферон- γ

Интерферон (ИНФ) γ синтезируется гемопоэтическими клетками — Т- и В-лимфоцитами, естественными киллерами (NK-клетки), моноцитами, макрофагами, а также дендритными клетками, эпителиоцитами

и фибробластами. ИНФ- γ считается одним из центральных элементов регуляции иммунной системы, запускающим биологический ответ на антигенную стимуляцию. Мембранный рецептор ИНФ- γ представлен двумя элементами (ИНФ- γ P1 и ИНФ- γ P2), связанными с системой JAK. Контакт лиганда с рецептором активирует ВСП JAK1,2/STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1). Известен также неканонический путь сигналинга – эндоцитоз и АТФ-зависимая ядерная трансллокация ИНФ- γ , ИНФ- γ P1, JAK1 и JAK2. Развитие полного эффекта ИНФ- γ на геном зависит также от подключения ВСП CaMKII, NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и ATM [43–45].

ИНФ- γ участвует в формировании аутоиммунного воспаления при РА, в частности активируя синовиальные фибробласты и вызывая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) класса II – CD274 (PD-L1) и CD273 (PDCD1LG2), а также стимулируя аутоиммунный ответ на цитруллинированные белки [41–43].

При аутоиммунных заболеваниях отмечается существенное повышение концентрации ИНФ- γ в задних рогах спинного мозга. Этот цитокин вызывает активацию астроцитов и микроглиальных клеток, повышая уровень глутамата (NMDA-зависимый процесс нейропластических изменений), принимая тем самым опосредованное участие в развитии феномена ЦС (рис. 1) [42–44].

Фактор некроза опухоли α

Передача сигналов ФНО- α осуществляется через рецепторы ФНО-P1 и ФНО-P2. Первый из них присутствует на мембране большинства клеток, второй – в основном на эндотелиальных, эпителиальных и иммунных клетках. Активация ФНО-P1 в основном обеспечивает

провоспалительный стимул, в то время как передача сигналов ФНО-P2 дает противовоспалительный эффект и способствует пролиферации клеток [44–46].

Предполагается, что микроглия – основной источник ФНО- α при нейровоспалении. Мощным индуктором экспрессии гена ФНО- α в микроглии является ИНФ- γ , который также повышает экспрессию адгезивных/костимулирующих молекул, активирующих Т-лимфоциты [47, 48].

ФНО- α участвует в развитии гипералгезии и синоптической пластичности и сам вызывает боль, воздействуя на спинной мозг, таламус и миндалевидное тело. Опосредованное влияние ФНО- α на нейроны ЗРСМ и вышележащих отделов ноцицептивной системы играет важную роль в формировании ЦС и хронизации боли [41, 48, 49].

Интерлейкин 1

Одним из важнейших медиаторов воспаления при РА является ИЛ-1. Его продукция осуществляется макрофагами, синовиоцитами, хондроцитами и остеокластами [50]. ИЛ-1 способен индуцировать синтез многих цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ и ферментов, способствующих разрушению хряща и костной ткани. Существуют две формы ИЛ-1 – ИЛ-1 α , представленный в виде молекулы, которая способна проводить сигнал, будучи связана с мембраной, и ИЛ-1 β , действие которого возможно только после перехода в активную растворимую форму посредством взаимодействия с каспазой 1 (ICE). Обе формы связываются с одним рецептором (ИЛ-1-P1) и далее взаимодействуют с белком ИЛ-1 RAcP (ко-рецептор), осуществляющим передачу провоспалительного сигнала [51, 52].

ИЛ-1 β продуцируется различными типами клеток, в наибольшей степени – врожденной иммунной системы,

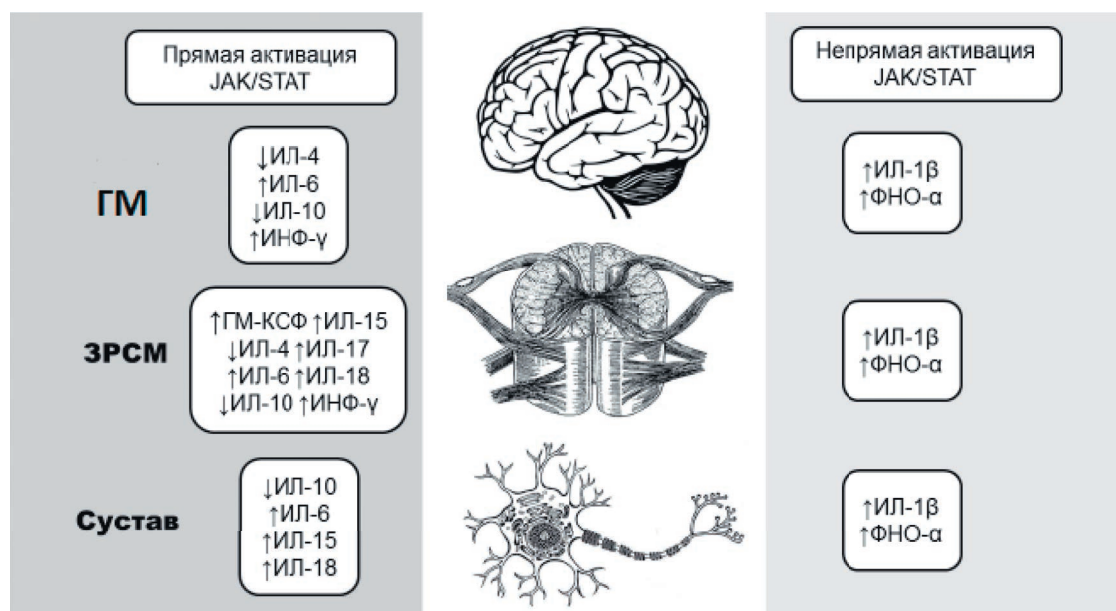


Рис. 1. Влияние цитокинов на ноцицептивную систему в зависимости от внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT: JAK – янус-киназа (Janus kinase); STAT – сигнальный белок и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription); ГМ – головной мозг; ИЛ – интерлейкин; ИНФ- γ – интерферон- γ ; ФНО- α – фактор некроза опухоли α ; ЗРСМ – задние рога спинного мозга; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ↑ – проноцицептивное действие; ↓ – антиноцицептивное действие

такими как моноциты и макрофаги, в ответ на активацию Toll-подобных рецепторов «патоген-ассоциированным молекулярным паттерном» (PAMP, pathogen-associated molecular pattern) или «молекулярным паттерном повреждения» (DAMP, damage-associated molecular pattern). Контакт клетки с PAMP и DAMP необходим для процессинга — перехода неактивной формы про-ИЛ-1 β в активную (под воздействием каспазы 1), а также для сборки инфламасомы — органеллы, осуществляющей ускоренную продукцию ИЛ-1 β . ИЛ-1 β является мощным проинфламаторным лигандом, вызывающим ПС и ЦС [53, 54].

Интерлейкин 6

Сигнальной субъединицей, необходимой для контакта ИЛ-6 с его рецептором, является гликопротеин gp130. При взаимодействии комплекса ИЛ-6/рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6Р) происходит димеризация gp130, которая в свою очередь активирует ВСП JAK/STAT. Эффекты воздействия ИЛ-6 на клетки при передаче сигнала через рецептор определяются совокупностью функций активированных генов мишеней, причем у разных типов клеток может активироваться различный набор генов. Существует альтернативный сигнальный каскад — так называемый «транс-сигналинг», — в котором задействована растворимая форма ИЛ-6Р (рИЛ-6Р), «слушенная» с поверхности клеток в результате действия металлопротеиназ или же образованная в результате альтернативного сплайсинга. Комплекс рИЛ-6Р/ИЛ-6 способен вызывать гомодимеризацию субъединиц gp130 на клетках, не имеющих ИЛ-6Р, тем самым существенно расширяя возможный спектр мишеней цитокина [25, 55].

ИЛ-6 может принимать участие в дифференцировке и регенерации нейронов, что подтверждает роль комплекса рИЛ-6Р/ИЛ-6 в стимуляции роста аксонов (спраутинг) [56, 57].

ИЛ-6 непосредственно участвует в развитии боли при различных состояниях, включая травмы, инфекционные заболевания, аутоиммунные процессы, злокачественные новообразования и др. [58]. У пациентов с РА уровень ИЛ-6 в синовиальной жидкости увеличивается в сотни, в сыворотке крови — в десятки раз. Повышенные уровни ИЛ-6 вызывают дальнейшее нарастание выработки ИЛ-6 через механизм положительной обратной связи. ИЛ-6 способен активировать афферентные сенсорные нейроны, что является начальным этапом, ведущим к восприятию боли [59]. ИЛ-6 способствует развитию ноцицептивной пластичности посредством трансляции в сенсорных нейронах, включая активацию TRPV1 и TRPV2 [25, 60]. Кроме того, ИЛ-6 может вызывать стойкую возбудимость нейронов центральной нервной системы, что приводит к распространенной боли, гипералгезии и аллодинии (рис. 2) [41, 61].

Доказано, что циркулирующий ИЛ-6 может преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Следует отметить, что многие фармакологические препараты для лечения РА, включая ингибиторы ИЛ-6, представляют собой крупные белковые структуры и не могут проникать через ГЭБ. Отсюда следует, что центральные эффекты ИЛ-6 могут сохраняться или устраняться лишь частично, несмотря на терапию ГИБП [61–63].

Интерлейкин 17

ИЛ-17 в виде шести изоформ (A-F) синтезируется Т-хелперами Th17, НК-клетками, тучными клетками и нейтрофилами. ИЛ-17А обладает выраженным провоспалительным потенциалом, который реализуется после контакта с соответствующими рецепторами — ИЛ17A-R, ИЛ17F-R и ИЛ-17A/F-R. Рецепторы ИЛ17 состоят из внутреннего цитоплазматического компонента SEF/IL-17R (SEFIR) и компонента внешней активации (CBAD) [50, 64, 65].

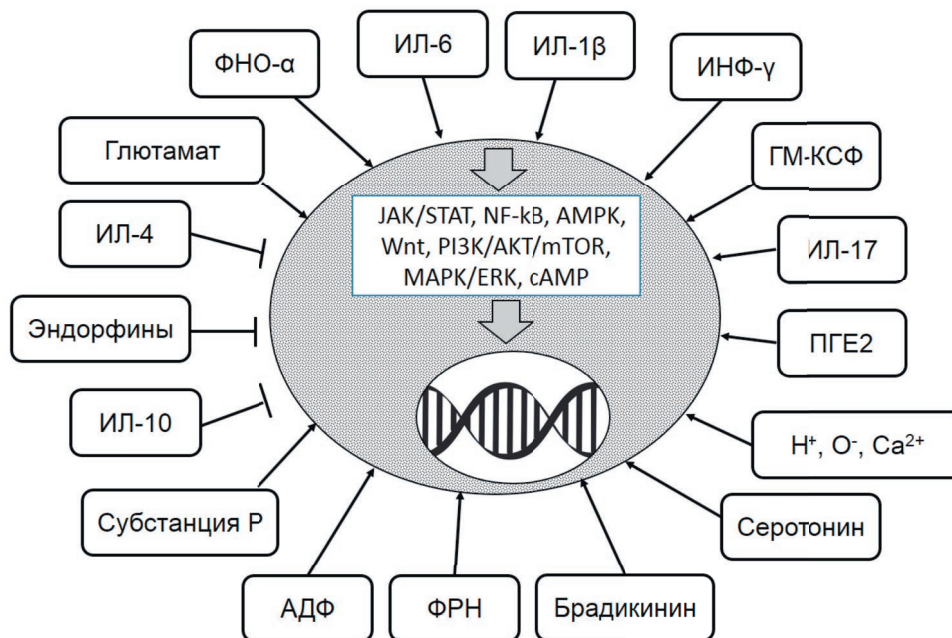


Рис. 2. Молекулярные аспекты развития гипералгезии: ФНО- α — фактор некроза опухоли α ; ИЛ — интерлейкин; ИНФ- γ — интерферон- γ ; ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ПГЕ2 — простагландин E2; ФРН — фактор роста нервов; АДФ — аденозиндифосфат

ИЛ-17 играет ключевую роль в развитии энтезита при спондилоартритах и считается важнейшим элементом патогенеза этих заболеваний. Однако ИЛ-17 принимает активное участие и в развитии аутоиммунного воспаления при РА. Так, в синовиальной жидкости пациентов с РА отмечается значительное повышение уровня ИЛ-17А [66, 67].

Взаимодействие ИЛ-17А с соответствующим рецептором запускает собственный ВСП, ассоциированный с NF- κ B, MAPK и CCAAT. С другой стороны, ИЛ-17А может запускать ВСП через систему JAK-STAT. Передача сигнала ИЛ-17А через JAK2/STAT1 и STAT3 имеет большое значение в активации астроцитов в процессе асептического нейронального воспаления [68, 69]. Активация этого пути увеличивает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста, ответственного за неоангиогенез и проницаемость ГЭБ [70, 71]. Рецепторы ИЛ-17 широко представлены на мембране сенсорных нейронов, что указывает на роль ИЛ-17 как модулятора ноцицепции [72]. ИЛ-17 «запускает» синтез таких провоспалительных цитокинов, как гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ИЛ-1 β , ФНО- α , хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL8, CXCL10), а также циклооксигеназы (ЦОГ) 2 [64, 65]. ИЛ-17 увеличивает выработку матриксных металлопротеиназ, а также усиливает процесс костной резорбции через взаимодействие с RANKL [73].

Интерлейкин 4

ИЛ-4 — противовоспалительный цитокин с антиноцицептивным влиянием. Он продуцируется Т-хелперами 2-го типа и способен ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, активацию ВСП NF- κ B, вызывать активацию В-лимфоцитов, стимулировать продукцию иммуноглобулинов. ИЛ-4 индуцирует экспрессию молекул МНС II класса на макрофагах и дендритных клетках, принимая участие в их созревании и активации. Важно отметить, что этот цитокин способен подавлять пролиферацию синовиоцитов, стимулированную цитокинами и факторами роста [74, 75].

ИЛ-4 взаимодействует с двумя рецепторами — ИЛ-4Р1 и ИЛ-4Р2. Первый из них определяется на гемопоэтических клетках лимфоидной (Т- и В-клетки) и миелоидной линии, и его стимуляция вызывает активацию JAK1, JAK3/STAT6. Этот путь известен как важнейший стимул дифференцировки моноцитов в сторону М2 (альтернативных) макрофагов, разрушающих нейтрофилы, цитокины и иммунные комплексы и оказывающих противовоспалительное и антиноцицептивное действие [76]. Кроме того, ИЛ-4Р1 связывается с субстратом 2 рецептора инсулина, что приводит к активации путей PI3K/Akt и Ras/MEK/Erk, участвующих в клеточной пролиферации и торможении апоптоза [77].

Интерлейкин 10

ИЛ-10, известный как «фактор, ингибирующий синтез цитокинов» (CSIF, cytokine synthesis inhibitory factor), оказывает противовоспалительное действие, снижая активность клеток иммунной системы. ИЛ-10 в основном секретируется активированными Т-клетками, моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, NK-клетками

и В-лимфоцитами [78, 79]. Он высвобождается при активации этих клеток эндогенными и экзогенными медиаторами, такими как липополисахариды, катехоламины и препараты, повышающие уровень цАМФ. ИЛ-10 ослабляет эффекты провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 и ИЛ-2, при обширных инфекциях и травмах, предотвращая аутовоспалительное повреждение тканей.

ИЛ-10 — гомодимер, который связывается с рецепторным комплексом, состоящим из двух субъединиц ИЛ-10Р- α и двух субъединиц ИЛ-10Р- β [80, 81]. Взаимодействие с рецептором ИЛ-10 активирует ВСП JAK-STAT. В частности ИЛ-10 влияет на активацию JAK1 (связанного с α -цепью рецептора ИЛ-10) и Tyk2 (связанного с β -цепью рецептора ИЛ-10) и индуцирует «включение» STAT1 и STAT3, а в некоторых клетках STAT5. Этот ВСП оказывает модулирующее действие на иммунокомпетентные клетки, снижая активацию М1-макрофагов и Т-хелперов, уменьшает выработку провоспалительных медиаторов (в т. ч. лигандов для рецепторов трансмембранных нейрональных каналов), а также стимулирует образование Т-регуляторных клеток (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺) [80–82].

Интерлейкин 13

ИЛ-13 оказывает на иммунные клетки действие, подобное действию близкого по структуре ИЛ-4, с которым они имеют общий рецептор. Высокое сродство ИЛ-13 к рецептору (ИЛ-13Р1) дополнительно увеличивает вероятность образования гетеродимера с ИЛ-4Р1 и продукции рецептора ИЛ-4 типа 2. Активный комплекс ИЛ-13 и ИЛ-4Р- α использует для передачи биологического сигнала путь JAK-STAT6. В результате активации противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 происходит нормализация ноцицепции — снижается избыточное возбуждение нейронов и происходит стабилизация трансмембранных ионных каналов [83, 84].

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГМ-КСФ — плюрипотентный цитокин, который синтезируется большим числом иммунокомпетентных (Т- и В-лимфоциты, макрофаги) и мезенхимальных клеток (фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки). ГМ-КСФ вызывает дифференцировку и активацию моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и базофилов; участвует в презентации антигенов дендритными клетками, синтезе ИЛ и хемокинов, стимулирует продукцию моноцитами и макрофагами активатора плазминогена, фагоцитоз и продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, а также выступает в роли мощного хемоаттрактанта гемопоэтических клеток [85–87].

При РА мРНК данного цитокина широко экспрессируется фибробласто-подобными синовиоцитами; в синовиальной жидкости определяется значительное повышение уровня ГМ-КСФ; на моноцитах периферической крови существенно возрастает число рецепторов ГМ-КСФ. В ряде экспериментов продемонстрирована опосредованная ИЛ-1 и ФНО- α гиперпродукция ГМ КСФ в культурах хондроцитов и синовиальных фибробластов, а также показана способность данного цитокина стимулировать продукцию этих и других провоспалительных цитокинов [86, 87].

Мембранный рецептор ГМ-КСФ представляет собой белок-гетеродимер, содержащий две субъединицы — α - (GM-CSFR α или CD116) и β - (GM-CSFR β или CD131), — входящие в комплекс рецепторов ИЛ-3 и ИЛ-5. Связывание ГМ-КСФ осуществляет субъединица α -, в то время как β - определяет передачу сигнала. Трансляция сигнала ГМ-КСФ происходит через ВСП JAK2/STAT5 и стимулирует экспрессию генов основных провоспалительных и проноцицептивных субстанций — ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ЦОГ-2, ПГЕ2-синтетаза, ЛОГ-5 и др. [88, 89]. ГМ-КСФ рассматривается как одно из центральных звеньев развития хронической боли, в т. ч. связанной с ЦС и органическим поражением соматосенсорной системы [90–92].

Заключение

Одной из основных проблем, определяющих недостаточный ответ пациентов с РА на современную базисную противовоспалительную терапию, являются дисфункция ноцицептивной системы и психоэмоциональные нарушения, вызывающие избыточную и неадекватную реакцию на основные клинические проявления заболевания. Особое значение здесь имеют феномены ПС и ЦС, связанные

с нейропластическими процессами, которые проявляются значительным снижением болевого порога, гипералгезией и распространенной болью. Патогенез ПС и ЦС тесно связан с аутоиммунным воспалением, вызывающим стойкую активацию болевых рецепторов, постоянную ноцицептивную афферентацию и прямое негативное влияние медиаторов воспаления и цитокинов на мембрану нейронов, а также глиальное окружение. Таким образом, более глубокое понимание роли отдельных цитокинов в развитии хронической боли и ЦС при РА позволит сформулировать новые подходы к лечению этого тяжелого заболевания с использованием широкого спектра ГИБП и ингибиторов JAK.

Прозрачность исследования

Исследование не имело 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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131–148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131–148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
2. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338–2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5
3. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: Strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276–289. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
4. Ajejanova S, Huizinga T. Sustained remission in rheumatoid arthritis: Latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(10):249–262. doi: 10.1177/1759720X17720366
5. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
6. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
7. Roodenrys NMT, Hama A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001512. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001512
8. Romao VC, Vital EM, Fonseca JE, Buch MH. Right drug, right patient, right time: Aspiration or future promise for biologics in rheumatoid arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2017;19:1–13. doi: 10.1186/s13075-017-1445-3
9. Schaeferbeke T, Truchetet ME, Kostine M, Barnette T, Ban-nwarth B, Richez C. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: Lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):210–220. doi: 10.1093/rheumatology/kev277
10. An J, Nyarko E, Hamad MA. Prevalence of comorbidities and their associations with health-related quality of life and health-care expenditures in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2717–2726. doi: 10.1007/s10067-019-04613-2
11. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: Results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
12. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, Weinblatt ME, Shadick NA, Williams DA, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):2006–2014. doi: 10.1002/art.38682
13. George M, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
14. Pasma A, Spijker A, Hazes JMW, Busschbach JJV, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:18–28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.001
15. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Глухова СИ, и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):439–448. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Glukhova SI, et al. Factors influencing the efficiency of therapy in patients with rheumatoid arthritis: The role of comorbid mental and somatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):439–448 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-439-448
16. Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезней — к оценке комплекса болезней. *Современная ревматология*.

- 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
17. Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. *Современная ревматология*. 2020;14(2):27-34. [Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27-34 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34
18. Poudel D, George MD, Baker JF. The impact of obesity on disease activity and treatment response in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(9):56. doi: 10.1007/s11926-020-00933-4
19. George MD, Baker JF. The obesity epidemic and consequences for rheumatoid arthritis care. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(1):6. doi: 10.1007/s11926-015-0550-z
20. Lee SY, Ibrahim F, Tom BDM, Nikiphorou E, Williams FMK, Lempp H, et al. Baseline predictors of remission, pain and fatigue in rheumatoid arthritis: The TITRATE trial. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):278. doi: 10.1186/s13075-021-02653-1
21. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Vande Casteele N, Zarrinpar A, Prokop LJ, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123
22. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: Data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001290
23. Anghel LA, Farcaș AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: A narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1151-1166. doi: 10.2147/PPA.S165101
24. de Rooy DP, van Nies JA, Kapetanovic MC, Kristjansdottir H, Andersson ML, Forslind K, et al. Smoking as a risk factor for the radiological severity of rheumatoid arthritis: A study on six cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1384-1387. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203940
25. Salaffi F, Giacobazzi G, Di Carlo M. Chronic pain in inflammatory arthritis: Mechanisms, metrology, and emerging targets – A focus on the JAK-STAT pathway. *Pain Res Manag*. 2018;2018:8564215. doi: 10.1155/2018/8564215
26. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
27. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Christensen R, Hetland ML, Bliddal H, Kristensen LE, et al. Pain and pain mechanisms in patients with inflammatory arthritis: A Danish nationwide cross-sectional DANBIO registry survey. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180014. doi: 10.1371/journal.pone.0180014
28. Adami G, Gerratana E, Atzeni F, Benini C, Vantaggiato E, Rotta D, et al. Is central sensitization an important determinant of functional disability in patients with chronic inflammatory arthritides? *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X21993252. doi: 10.1177/1759720X21993252
29. Saitou M, Noda K, Matsushita T, Ukichi T, Kurosaka D. Central sensitisation features are associated with neuropathic pain-like symptoms in patients with longstanding rheumatoid arthritis: A cross-sectional study using the central sensitisation inventory. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(5):980-987. doi: 10.55563/clinexp-rheumatol/msy022
30. Heisler AC, Song J, Dunlop DD, Wohlfahrt A, Bingham CO III, Bolster MB, et al. Association of pain centralization and patient-reported pain in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(8):1122-1129. doi: 10.1002/acr.23994
31. Duffield S, Miller N, Zhao S, Goodson N. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
32. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010;16(11):1248-1257. doi: 10.1038/nm.2235
33. Каратеев АЕ, Каратеев ДЕ, Давыдов ОС. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):693-704. [Karateev AE, Karateev DE, Davydov OS. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):693-704 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-693-704
34. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014;39(3):508-519. doi: 10.1111/ejn.12462
35. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216-241. doi: 10.1002/ejp.1140
36. Ghosh K, Pan HL. Epigenetic mechanisms of neural plasticity in chronic neuropathic pain. *ACS Chem Neurosci*. 2022;13(4):432-441. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00841
37. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(Suppl 3):2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
38. Филатова ЕС. Роль центральной сенситизации в формировании и поддержании хронической боли у пациентов с заболеваниями суставов. *Терапия*. 2021;7-1(43):90-96. [Filatova ES. The role of central sensitization in the formation and maintenance of chronic pain in patients with joint diseases. *Therapy*. 2021;7-1(43):90-96 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2021.1.90-96
39. Филатова ЕС. Роль центральной нервной системы в формировании и поддержании хронической боли у пациентов с заболеваниями суставов. *Opinion Leader*. 2019;3(21):46-52. [Filatova ES. The role of the central nervous system in the formation and maintenance of chronic pain in patients with joint diseases. *Opinion Leader*. 2019;3(21):46-52 (In Russ.)].
40. Филатова ЕС, Лила АМ. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. *Современная ревматология*. 2021;15(2):43-49. [Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(2):43-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49
41. Goebel A. Autoantibody pain. *Autoimmun Rev*. 2016;15(6):552-557. doi: 10.1016/j.autrev.2016.02.011
42. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
43. Simon LS, Taylor PC, Choy EH, Sebba A, Quebe A, Knopp KL, et al. The Jak/STAT pathway: A focus on pain in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(1):278-284. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.008
44. Kato M. New insights into IFN- γ in rheumatoid arthritis: Role in the era of JAK inhibitors. *Immunol Med*. 2020;43(2):72-78. doi: 10.1080/25785826.2020.1751908
45. Carvalho AES, Sousa MRR, Alencar-Silva T, Carvalho JL, Saldanha-Araujo F. Mesenchymal stem cells immunomodulation: The road to IFN- γ licensing and the path ahead. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;47:32-42. doi: 10.1016/j.cytogfr.2019.05.006
46. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922

47. Salomon BL. Insights into the biology and therapeutic implications of TNF and regulatory T cells. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17(8):487-504. doi: 10.1038/s41584-021-00639-6
48. Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):807-816. doi: 10.1186/ar1743
49. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, et al. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(9):3731-3736. doi: 10.1073/pnas.1011774108
50. Boakye PA, Tang SJ, Smith PA. Mediators of neuropathic pain; focus on spinal microglia, CSF-1, BDNF, CCL21, TNF- α , Wnt ligands, and interleukin 1 β . *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021;2:698157. doi: 10.3389/fpain.2021.698157
51. Andrade P, Visser-Vandewalle V, Hoffmann C, Steinbusch HVM, Daemen MA, Hoogland G. Role of TNF- α during central sensitization in preclinical studies. *Neurol Sci*. 2011;32(5):757-771. doi: 10.1007/s10072-011-0599-z
52. Woś I, Tabarkiewicz J. Effect of interleukin-6, -17, -21, -22, and -23 and STAT3 on signal transduction pathways and their inhibition in autoimmune arthritis. *Immunol Res*. 2021;69(1):26-42. doi: 10.1007/s12026-021-09173-9
53. Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, Arsenijevic N, Djonov V, Volarevic N. The role of interleukin 1 receptor antagonist in mesenchymal stem cell-based tissue repair and regeneration. *Biofactors*. 2020;46(2):263-275. doi: 10.1002/biof.1587
54. Starobova H, Nadar EI, Vetter I. The NLRP3 inflammasome: Role and therapeutic potential in pain treatment. *Front Physiol*. 2020;11:1016. doi: 10.3389/fphys.2020.01016
55. Arranz L, Arriero MDM, Villatoro A. Interleukin-1 β as emerging therapeutic target in hematological malignancies and potentially in their complications. *Blood Rev*. 2017;31(5):306-317. doi: 10.1016/j.blre.2017.05.001
56. Mayer-Barber KD, Yan B. Clash of the cytokine titans: Counter-regulation of interleukin-1 and type I interferon-mediated inflammatory responses. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(1):22-35. doi: 10.1038/cmi.2016.25
57. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):1885-1895. doi: 10.1093/rheumatology/kex391
58. März P, Otten U, Rose-John S. Neural activities of IL-6-type cytokines often depend on soluble cytokine receptors. *Eur J Neurosci*. 1999;11(9):2995-3004. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00755.x
59. Dubový P, Hradilová-Sviženská I, Klusáková I, Bražda V, Joukal M. Interleukin-6 contributes to initiation of neuronal regeneration program in the remote dorsal root ganglia neurons after sciatic nerve injury. *Histochem Cell Biol*. 2019;152(2):109-117. doi: 10.1007/s00418-019-01779-3
60. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: An emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):141. doi: 10.1186/s12974-016-0607-6
61. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 2008;118(11):3537-3545. doi: 10.1172/JCI36389
62. Schaible HG. Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):470. doi: 10.1186/s13075-014-0470-8
63. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388
64. Maślińska M, Trędźbor B, Krzystanek M. Dysbiosis, gut-blood barrier rupture and autoimmune response in rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Reumatologia*. 2021;59(3):180-187. doi: 10.5114/reum.2021.107588
65. Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K, Figiel M. From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2022;162(1):89-108. doi: 10.1111/jnc.15509
66. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(1):38-54. doi: 10.1038/s41577-022-00746-9
67. Zhang A, Lee YC. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): From cytokines to central sensitization. *Curr Osteoporos Rep*. 2018;16(5):603-610. doi: 10.1007/s11914-018-0473-5
68. Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol*. 2000;164(5):2832-2838. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2832
69. Misra S, Mondal S, Chatterjee S, Dutta S, Sinha D, Bhattacharjee D, et al. Interleukin-17 as a predictor of subclinical synovitis in the remission state of rheumatoid arthritis. *Cytokine*. 2022;153:155837. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155837
70. Pinto LG, Cunha TM, Vieira SM, Lemos HP, Verri WA Jr, Cunha FQ, et al. IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice. *Pain*. 2010;148(2):247-256. doi: 10.1016/j.pain.2009.11.006
71. Segond von Banchet G, Boettger MK, König C, Iwakura Y, Bräuer R, Schaible HG. Neuronal IL-17 receptor upregulates TRPV4 but not TRPV1 receptors in DRG neurons and mediates mechanical but not thermal hyperalgesia. *Mol Cell Neurosci*. 2013;52:152-160. doi: 10.1016/j.mcn.2012.11.006
72. You T, Bi Y, Li J, Zhang M, Chen X, Zhang K, et al. IL-17 induces reactive astrocytes and up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) through JAK/STAT signaling. *Sci Rep*. 2017;7:41779. doi: 10.1038/srep41779
73. Beazley-Long N, Hodge D, Ashby WR, Bestall SM, Almahasneh F, Durrant AM, et al. VEGFR2 promotes central endothelial activation and the spread of pain in inflammatory arthritis. *Brain Behav Immun*. 2018;74:49-67. doi: 10.1016/j.bbi.2018.03.012
74. Hanisch UK. Microglia as a source and target of cytokines. *Glia*. 2002;40(2):140-155. doi: 10.1002/glia.10161
75. Fischer V, Haffner-Luntzer M. Interaction between bone and immune cells: Implications for postmenopausal osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;123:14-21. doi: 10.1016/j.semcdb.2021.05.014
76. Busch-Dienstfertig M, González-Rodríguez S. IL-4, JAK-STAT signaling, and pain. *JAKSTAT*. 2013;2(4):e27638. doi: 10.4161/jkst.27638
77. Vanderwall AG, Milligan ED. Cytokines in pain: Harnessing endogenous anti-inflammatory signaling for improved pain management. *Front Immunol*. 2019;10:3009. doi: 10.3389/fimmu.2019.03009
78. Ross EA, Devitt A, Johnson JR. Macrophages: The good, the bad, and the glutinous. *Front Immunol*. 2021;12:708186. doi: 10.3389/fimmu.2021.708186
79. So EY, Oh J, Jang JY, Kim JH, Lee CE. Ras/Erk pathway positively regulates Jak1/STAT6 activity and IL-4 gene expression in Jurkat T cells. *Mol Immunol*. 2007;44(13):3416-3426. doi: 10.1016/j.molimm.2007.02.022
80. 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
81. Zdanov A. Structural analysis of cytokines comprising the IL-10 family. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(5):325-330. doi: 10.1016/j.cytogr.2010.08.003
82. Verma R, Balakrishnan L, Sharma K, Khan AA, Advani J, Gowda H, et al. A network map of interleukin-10 signaling pathway. *J Cell Commun Signal*. 2016;10(1):61-67. doi: 10.1007/s12079-015-0302-x
83. Gregori S, Amodio G, Passerini L, Santoni de Sio FR. Alteration of interleukin-10-producing type 1 regulatory cells in autoimmune diseases. *Curr Opin Hematol*. 2022;29(4):218-224. doi: 10.1097/MOH.0000000000000720

84. Blanco P, Palucka AK, Pascual V, Banchereau J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008;19(1):41-52. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.10.004
85. Quarta A, Berneman Z, Ponsaerts P. Neuroprotective modulation of microglia effector functions following priming with interleukin 4 and 13: Current limitations in understanding their mode-of-action. *Brain Behav Immun.* 2020;88:856-866. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.023
86. Campbell IK, Rich MJ, Bischof RJ, Hamilton JA. The colony-stimulating factors and collagen-induced arthritis: Exacerbation of disease by M-CSF and G-CSF and requirement for endogenous M-CSF. *J Leukoc Biol.* 2000;68(1):144-150.
87. Cook AD, Braine EL, Campbell IK, Hamilton JA. Blockade of collagen-induced arthritis post-onset by antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): Requirement for GM-CSF in the effector phase of disease. *Arthr Res.* 2001;3(5):293-298. doi: 10.1186/ar318
88. Hamilton JA. GM-CSF-dependent inflammatory pathways. *Front Immunol.* 2019;10:2055. doi: 10.3389/fimmu.2019.02055
89. Crotti C, Agape E, Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: Future prospects. *Drugs.* 2019;79(16):1741-1755. doi: 10.1007/s40265-019-01192-z
90. Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, Tak PP. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(6):355-363. doi: 10.1038/s41584-019-0221-y
91. Nicol LSC, Thornton P, Hatcher JP, Glover CP, Webster CI, Burrell M, et al. Central inhibition of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is analgesic in experimental neuropathic pain. *Pain.* 2018;159(3):550-559. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001130
92. Franzen R, Bouhy D, Schoenen J. Nervous system injury: focus on the inflammatory cytokine 'granulocyte-macrophage colony stimulating factor'. *Neurosci Lett.* 2004;361(1-3):76-78. doi: 10.1016/j.neulet.2003.12.018

Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>