

Молекулярные аспекты управления ревматической болью

Четина Е.В., Шарапова Е.П.

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

Ревматические заболевания (РЗ), в том числе остеоартрит и ревматоидный артрит, — это неинфекционные медленно прогрессирующие неизлечимые воспалительные заболевания, приводящие к длительной инвалидности вследствие поражения опорно-двигательного аппарата. Боль является доминирующим симптомом на любой стадии этих заболеваний, непосредственно связана с функционированием суставов и определяет качество жизни больных. При этом, несмотря на значительные успехи в исследовании роли воспаления и регуляции аутоиммунных процессов, патогенетические механизмы развития и сохранения боли при РЗ малоизучены. В развитии ревматической боли участвуют ноцицептивные механизмы, обусловленные воспалением и/или нарушением структуры сустава. Кроме того, ревматическая боль также связана с нарушениями при передаче сигналов нервной системой и психологическими проблемами больных.

На современном этапе лечение боли включает нефармакологические методы, а также использование некоторых фармакологических средств, в частности опиоидов и наркотических средств. Однако, несмотря на значительные успехи в создании препаратов, купирующих боль, в настоящее время у значительной части больных РЗ боль сохраняется и после терапии. При создании новых препаратов для лечения боли необходимо учитывать молекулярные механизмы формирования боли при РЗ. В данном обзоре рассмотрены особенности ее проявлений, молекулярные маркеры и механизмы боли на разных стадиях заболевания у больных двумя наиболее распространенными РЗ — ревматоидным артритом и остеоартритом.

Ключевые слова: боль; молекулярные маркеры; постоперационная боль; ревматоидный артрит; остеоартрит.

Контакты: Елена Васильевна Четина; etchetina@mail.ru

Для ссылки: Четина ЕВ, Шарапова ЕП. Молекулярные аспекты управления ревматической болью. Современная ревматология. 2020;14(1):93–100. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-93-100

Rheumatic pain management: molecular aspects**Chetina E.V., Sharapova E.P.**V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Rheumatic diseases (RDs), including osteoarthritis and rheumatoid arthritis, are non-infectious slowly progressive incurable inflammatory diseases that lead to prolonged disability due to damage to the musculoskeletal system. Pain is a dominant symptom at any stage of these diseases, is directly related to joint functioning, and determines the quality of life in patients. Moreover, despite the significant successes of studying the role of inflammation and regulation of autoimmune processes, the pathogenetic mechanisms for the development and maintenance of pain in RDs are little investigated. The nociceptive mechanisms due to inflammation and/or joint structural impairment are involved in the development of rheumatic pain. In addition, the latter is also associated with impaired signaling in the nervous system and with psychological problems in patients.

At the present stage, pain treatment includes non-pharmacological interventions, as well as the use of certain pharmacological agents, in particular opioids and narcotic drugs. However, despite significant successes in the design of drugs that relieve pain, at present, a significant proportion of patients with RDs still experience pain after therapy. When designing novel drugs for the treatment of pain, it is necessary to take into account the molecular mechanisms of its development in RDs. This review considers the features of the manifestations of pain, its molecular markers and mechanisms at different stages of the disease in patients with the two most common RDs, such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Keywords: pain; molecular markers; postoperative pain; rheumatoid arthritis; osteoarthritis.

Contact: Elena Vasilyevna Chetina; etchetina@mail.ru

For reference: Chetina EV, Sharapova EP. Rheumatic pain management: molecular aspects. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):93–100 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-93-100

Ревматические заболевания (РЗ) — это неинфекционные медленно прогрессирующие неизлечимые болезни, при которых в настоящее время можно лишь добиться стойкой ремиссии. В лечении РЗ широко используются методы кратковременного подавления боли. Поскольку ревматоидный артрит (РА) и остеоартрит (ОА) являются наиболее распростра-

ненными РЗ, в данном обзоре молекулярные аспекты ревматической боли рассмотрены на примере этих нозологий.

РА — это аутоиммунное РЗ неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Распространенность РА среди трудоспособно-

го населения составляет 0,5–2%. РА характеризуется широкой гетерогенностью клинических проявлений, наличием различных фенотипов заболевания, которые выражаются в разной степени повреждения суставов, особенностях течения и исхода. Предполагаемые патогенетические механизмы РА включают нарушение деления иммунных клеток, суставных синовиоцитов и хондроцитов хряща. Эти изменения часто сопровождается гибелью клеток в результате апоптозной активности, которая также повышена при РА. Ключевым звеном в патогенезе РА считаются синовиальные фибробласты. Они обеспечивают продукцию провоспалительных цитокинов в синовиальной ткани, взаимодействуют с иммунной системой и регулируют дифференцировку моноцитов в остеокласты.

ОА является распространенным заболеванием соединительной ткани, при котором происходит разрушение суставного хряща [1, 2]. Считается, что поражение хрящевой ткани при ОА обусловлено нарушением баланса анаболических и катаболических процессов с преобладанием последних. Одним из механизмов разрушения хряща является активация протеиназ матрикса вследствие усиленной продукции цитокинов интерлейкина 1β (ИЛ 1β) и фактора некроза опухоли α (ФНО α), а также нарушение баланса протеаз/ингибитор, которое приводит к усилению активности матриксных металлопротеиназ (ММП) [3]. Вместе с тем при ОА нарушается равновесие пролиферации и апоптоза хондроцитов [4–7].

Боль при РЗ является основным клиническим симптомом, ограничивающим трудоспособность. Хотя боль в коленных суставах при ОА усиливается с увеличением рентгенологических изменений, их тяжесть плохо коррелирует с интенсивностью боли у отдельных больных, которая может быть связана с поражением субхондральной кости, костного мозга, синовитом или разрывами мениска, а также с факторами, не зависящими от патологии сустава [8, 9]. Боль при ОА может быть во многом обусловлена секрецией провоспалительных цитокинов, которая является следствием синовита [10–12], а также нейрогенными механизмами, включая локальное высвобождение из афферентных нейронов нейропептидов, таких как субстанция Р и пептид кальцитонинового гена (CGRP) [13], и повреждение нервных окончаний соматосенсорной нервной системы [14, 15]. Помимо ноцицептивных факторов, в формировании боли при ОА участвует и центральная сенситизация [11, 16].

Поскольку боль является доминирующим симптомом ОА и служит основной причиной инвалидности, лечение таких пациентов направлено прежде всего на ее устранение [17]. С этой целью используются нефармакологические методы, такие как физические упражнения [18], а также медикаментозная терапия [19, 20]. При этом уменьшение боли на 30% считается хорошим результатом [21].

Классификация видов боли

При РЗ боль классифицируется как острая и хроническая. Острая ноцицептивная боль связана с острым воспалением. Она непродолжительна, локализована в области повреждения и заканчивается после купирования воспаления. Острая боль обусловлена продукцией провоспалительных молекул в соматосенсорных нейронах первого порядка, которые передают сигнал в кору головного мозга через задний рог спинного мозга [22].

Хроническая боль представляет собой комбинацию боли, которая вызвана разрушением ткани и поддерживается вследствие активации механизмов невропатической боли, включая повреждение нерва, и дисфункции [23]. Хроническая боль может быть следствием острой боли — по причине неадекватного процесса репарации, если вновь синтезированная функциональная ткань по своему клеточному и матричному составу отличается от той, которая была до повреждения [24]. Другой тип хронической боли включает разобщение процессов генерации болевого сигнала и начального повреждения ткани (невропатическая боль) [25]. По своему механизму невропатическая боль включает периферическую и центральную сенситизацию [26]; под сенситизацией понимается процесс, посредством которого повторяющееся стимулирование приводит к прогрессивной амплификации ответа [27].

Периферическая сенситизация связана с уменьшением пороговых значений и увеличением чувствительности ноцицепторов [28]. Центральная сенситизация, напротив, включает изменение преобразования входящих сенсорных сигналов, дисфункцию нисходящих ноцицептивных каналов, уменьшение активности понижающих боль путей, временную суммацию (wind-up) и длительное потенцирование нейронных синапсов в передней поясной коре (anterior cingulate cortex) [29]. В настоящее время механизмы развития хронической боли недостаточно изучены. Предполагается, что они могут включать нарушения путей клеточной гибели за счет апоптоза, патологическое уменьшение супраспинальной ингибирующей активности [30], увеличение взаимодействия между малыми сателлитными глиальными клетками (СГК) или между нейронами и СГК после периферической болевой стимуляции [31].

Особенности восприятия боли у больных РА

У больных РА наблюдается повышенный ответ на боль [32], которая обычно является наиболее сильным стрессором, ослабляющим пациента [33]. Стрессовое воздействие у больных РА связано с увеличением скелетно-мышечной боли и активности заболевания [34]; 47% больных РА [35] имели более низкие пороги боли на давление и повышенную чувствительность к болевым стимулам как в воспаленных суставах, так и в невоспаленных тканях, по сравнению со здоровыми лицами [36]. При этом боль и гиперчувствительность к боли у 10–20% пациентов были ассоциированы с отрицательными результатами терапии [37]. Более того, у больных РА также отмечался относительно слабый ответ вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [38] и ослабление нисходящих анальгезирующих путей, по сравнению со здоровыми лицами [39].

Больные РА могут чувствовать боль до начала воспалительного процесса [40], однако боль может сохраняться у значительного числа пациентов, несмотря на подавление воспаления [41], что указывает на возникновение центральной сенситизации в ответ на синовиальное воспаление [42]. Формирование боли при РА может быть опосредовано двумя механизмами: периферическим, связанным с воспалением, и центральным, связанным с набором симптомов, который включает проблемы сна, хроническую усталость и изменение настроения [43]. Аналогичные механизмы боли также наблюдались при других РЗ, таких как

системная красная волчанка (СКВ), ОА, анкилозирующий спондилит и болезнь Крона [44–47].

Молекулярные маркеры периферической и центральной ноцицепции при РЗ

В настоящее время знания о молекулярных маркерах боли, которые экспрессируются у больных РЗ, весьма ограничены. Несколько молекулярных маркеров периферической ноцицепции, которые часто выявляются в синовиальной жидкости (СЖ) больных РЗ, включают кислото-чувствительные ионные каналы (КЧИК), которые активируются при низком уровне внеклеточного pH [48]. Также при артрите предполагается активация рецепторов капсаицина TRPV1, поскольку они были обнаружены на первичных афферентных нейронах на периферии и на синовиоцитах [49]. Кроме того, уровень остеоопонтина в СЖ больных положительно коррелировал с интенсивностью боли в суставе вследствие разрыва передней крестообразной связки (anterior cruciate ligament) [50]. Болевые ощущения при РЗ могут быть обусловлены экспрессией фактора роста нервов (ФРН), связанного с ростом сенсорных нервов и кровеносных сосудов вследствие остеохондрального ангиогенеза [51]. Описано повышение уровня ФРН в СЖ больных [52]. Более того, экспрессия гена рецептора лимфотоксина-β в синовии больного РЗ положительно коррелировала с интенсивностью боли [53]. В то же время концентрация липидов, способных уменьшать возбудимость сенсорных нейронов, таких как эндоканнабиноиды и липидные антагонисты рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами α (PPARα), снижена в СЖ больных ОА по сравнению со здоровыми лицами [54]. Однако при длительном или сильном воспалении иммунная и периферическая нервная система могут повышать экспрессию опиоидных рецепторов и их лигандов в сенсорных нервах для противодействия боли и воспалению. Например, повышенная экспрессия β-эндорфина, метэнкефалина и опиоидных рецепторов отмечалась в синовиоцитах, макрофагах, лимфоцитах и плазматических клетках больных ОА [55].

Центральные механизмы боли также нарушены у больных ОА за счет изменений адаптивного ответа нейронов, увеличения активности таламуса, вторичной сенсорной коры и лимбической системы [56]. Вовлечение в патологический процесс центральных механизмов у больных ОА подтверждается активацией сигнального пути факталькина через рецептор CX3CR1, который опосредует нейроглиальное взаимодействие при состояниях хронической боли и инициирует развитие невропатической боли [57]. Кроме того, повышенная экспрессия цитокинов, таких как ФНОα, наблюдаемая в тканях мозга больных ОА [58], может привести к повреждению нервной системы, способствуя аккумуляции внеклеточного глутамата [59]. С другой стороны, нейтрализация ФНОα может подавлять хроническую боль у больных намного раньше, чем уменьшается выраженность признаков воспаления, прежде всего припухлости суставов. Этот эффект может быть обусловлен снижением опосредованной ФНОα ноцицептивной нейротрансмиссии (синаптическая пластичность) в заднем роге спинного мозга [60]. Кроме того, концентрация ИЛ1β в цереброспинальной жидкости больных РА повышена [61], а повышение уровня ИЛ1 и ИЛ6 в тканях мозга ассоциировалось с хронической

усталостью, которая положительно коррелировала с болью при ОА [56]. Наконец, высокую экспрессию ИЛ6 перед эндопротезированием сустава связывают с сохранением постоперационной боли у больных РА [62].

Молекулярные механизмы боли при ОА

Однако, несмотря на различные источники боли, на молекулярном уровне боль ассоциируется с экспрессией генов, участвующих в воспалительной реакции, разрушении внеклеточного матрикса (ВКМ), и регуляторных факторов роста. Поэтому боль обусловлена продукцией хондроцитами цитокинов, таких как ФНОα, ИЛ1β, ИЛ6 и ФРН, которые увеличивают разрушение хряща и индуцируют гипералгезию. В частности, повышение экспрессии ИЛ1β [63] и циклооксигеназ (ЦОГ) 1/2 [64, 65] приводило к деградации хряща, экспрессии ММП9, ММП2, катепсинов К и S [66–68] и усилению боли. В свою очередь, ФНОα способен непосредственно активировать сенсорные нейроны через собственные рецепторы и инициировать воспалительные изменения, увеличивая выработку провоспалительных цитокинов [69]. Вместе с тем наблюдалась и обратная зависимость, поскольку антиноцицептики ребамипид или коэнзим Q10 уменьшали разрушение хряща, подавляя экспрессию ММП13, ИЛ1β, ИЛ6 при экспериментальном ОА, и снижали экспрессию ММП1, ММП3, ММП13 и агреканызы ADAMTS5 в хондроцитах больных ОА [70, 71].

С другой стороны, в условиях повреждения ткани и воспаления нарушается динамическое равновесие между ММП и регулируемыми их активностью тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), причем снижение относительной концентрации ТИМП может приводить к усилению боли [67, 72–74]. Напротив, инфузия ТИМП в эксперименте приводила к уменьшению боли [73].

Поскольку на молекулярном уровне боль ассоциируется с экспрессией генов, участвующих в воспалительной реакции и разрушении ВКМ, болевой синдром при ОА тесно связан с нарушениями основных метаболических путей, и прежде всего регулируемых mTOR (mammalian target of rapamycin), который является главным регулятором центральной и периферической чувствительности к боли [75, 76]. При этом боль усиливается как при повышенной, так и при пониженной экспрессии mTOR [63, 77]. Так, ингибитор mTOR рапамицин при прямой инъекции в мозг способен уменьшать хроническую боль [78]. С другой стороны, избыточное ингибирование mTORC1 активирует ERK-сигнальный путь в сенсорных нейронах и приводит к усилению боли [77]. Недавние исследования показали, что пластичность периферической боли опосредуется mTORC1- и MAPK-сигнальными путями. Более того, стимулирование AMPK-сигнального пути приводит к ингибированию обоих сигнальных путей и снимает боль [77, 79].

Кроме того, недавно показано, что активация ФРН, который, как известно, участвует в формировании болевых ощущений при ОА, может индуцироваться трансформирующим фактором роста β1 (ТФРβ1) посредством ALK5-Smad2/3-сигнального пути [80]. В этом случае боль может быть связана с разрушением матрикса суставного хряща и высвобождением локализованного в матриксе ТФРβ1. Однако другие исследования показывают, что повышение экспрессии ТФРβ1 может быть также связано с уменьшением

болевых ощущений, связанных с анаболическими регенеративными процессами, обусловленными ТФРβ [81–84].

Ангиогенез также может участвовать в формировании болевого синдрома, поскольку рост кровеносных сосудов и сенсорных нейронов является интегративным процессом [85]. Усиление ангиогенеза при ОА наблюдали при росте остеобластов [86], в суставном хряще [74], синовии [87] и мениске [88]. К числу проангиогенных факторов, которые продуцируются хондроцитами, синовиоцитами, а также в субхондральной кости и костном мозге, внутри сустава при ОА относятся простагландины, окись азота, цитокины, хемокины и факторы роста. Ключевую роль среди них играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) [85]. При ОА суставной хрящ менее устойчив к ангиогенезу в связи с потерей протеогликанов, а также синтезом коллагенов типов I и X вокруг врастающих сосудов, что представляет собой фенотипический сдвиг от хряща к костеобразованию после прорастания сосудов [89]. Кроме того, неоваскуляризация связана с манифестацией боли при ОА, потому что сопровождается иннервацией сенсорными нейронами [85]. С другой стороны, исследования на животных показали, что помимо снабжения кислородом и метаболитами тканей сустава при ОА [90] СЭФР может участвовать в процессе репарации тканей сустава [91].

Ранее мы сообщали, что больные ОА не являются однородной группой. Их можно разделить на подгруппы в соответствии с экспрессией гена mTOR — главного регулятора клеточного роста и пролиферации [92, 93]. Низкая экспрессия этого гена в крови больных ОА ассоциировалась с большей интенсивностью боли по сравнению с больными, имеющими высокую экспрессию гена mTOR. Высокая экспрессия mTOR в крови больных ОА сопровождалась увеличением частоты синовита и высокой экспрессией провоспалительных цитокинов, а профили экспрессии исследованных генов данных больных были сходны с таковыми больных ОА на поздней стадии заболевания перед артропластикой. Различия в интенсивности боли у больных с разными уровнями экспрессии гена mTOR ассоциируются прежде всего с соотношением экспрессии генов MMP9 и TIMP1. Кроме того, боль может зависеть от метаболических процессов, регулируемых геном mTOR, избыточная или недостаточная активность которых связана с усилением боли. Напротив, активация процессов регенерации тканей, обусловленная экспрессией факторов роста ТФРβ1 и СЭФР, может способствовать уменьшению боли [94].

Прогнозирование остаточной боли после терапии РА

Несоответствие между активностью воспаления и выраженностью боли, а также участие центральной нервной системы в индукции и поддержании хронической боли у больных РА обуславливают необходимость разработки предикторов, позволяющих перед началом терапии прогнозировать интенсивность остаточной боли. Боль, сохраняющаяся несмотря на положительный клинический ответ, тесно связана с функциональной недостаточностью, инвалидностью [42] и фибромиалгией [95]. Она ассоциируется со слабой активностью воспаления, о чем свидетельствуют низкие исходные уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) [96]. Более того, при наличии признаков центральной сенситизации (счет >19 по опроснику PainDETECT) прогнозируются негативные результаты терапии, оцениваемой по DAS28-СРБ [97].

С помощью определения экспрессии генов можно идентифицировать причины боли у отдельных больных РА на молекулярном уровне. Например, высокая остаточная экспрессия MMP9 и ЦОГ2 у больных РА после терапии ритуксимабом [98] может быть связана с поддержанием боли в суставах, поскольку в исследованиях на животных увеличение концентрации белков, кодируемых этими генами, ассоциировалось с невропатической болью [65]. Кроме того, контроль боли может осуществляться на уровне механизмов аутофагии, поскольку в исследованиях на животных моделях ее индукция рапамицином, пентобарбиталом или морфином сопровождалась длительным анальгезирующим эффектом, тогда как ее ингибирование хлорохином или m195 усиливало невропатическую боль, вызванную повреждением периферических нервов [99]. Отрицательная корреляция между базальной экспрессией гена аутофагии ULK1 и числом болезненных суставов в конце терапии, наблюдаемая у больных РА после терапии ритуксимабом [98], сопровождалась положительной корреляцией между базальной экспрессией ULK1 и его экспрессией после терапии. Это указывает на способность больных РА с повышенной базальной экспрессией гена ULK1 поддерживать достаточные уровни активности аутофагии для регуляции боли, что подтверждается уменьшением клинических проявлений артрита и продукции провоспалительных цитокинов при стимуляции аутофагии [100].

Постоперационная боль при ОА

Центральное место в фармакотерапии ОА занимает использование нестероидных противовоспалительных препаратов, а на поздней стадии заболевания сильная боль является одним из важных показаний к эндопротезированию КС. Эта операция является наиболее распространенным видом хирургического лечения ОА. Число таких вмешательств постоянно растет, и ожидается, что к 2030 г. оно увеличится в 7 раз [101]. Между тем у 10–40% больных болевые ощущения сохраняются и после эндопротезирования КС [102].

Выявление факторов, которые влияют на его исходы, может способствовать более корректному определению показаний для оперативного лечения в каждом конкретном случае [103]. Судя по результатам исследований последних лет, центральная сенситизация участвует в формировании болевых ощущений примерно у 30% больных ОА, в том числе и на поздних стадиях заболевания [27]. Вероятно, это является причиной сохранения боли после эндопротезирования. В связи с высокой стоимостью эндопротезирования существует необходимость прогнозирования результатов хирургического вмешательства, и большой интерес может представлять определение предикторов сохранения постоперационной боли.

К числу таких предикторов относят женский пол, высокий индекс массы тела, наличие интенсивной боли до операции, использование опиоидов или антидепрессантов до операции [104–106]. Кроме того, для прогнозирования постоперационной боли предлагается использовать оценку временной суммации (wind-up) или условной модуляции боли [107–110].

Недавние исследования механизмов центральной сенситизации выявили ряд молекулярных маркеров, ассоциированных с болью, которые включают некоторые цитокины, хемокины, транспортеры кальция или глутамата, каспазы и протеазы [111]. В частности, повышенные сывороточ-

ные уровни СРБ коррелировали с концентрацией ИЛ6 в СЖ и с болью у больных ОА [112]. Это позволяет предположить перспективность использования некоторых из них в качестве предикторов сохранения послеоперационной боли. Действительно, высокие концентрации ФНО α , ММП13 и ИЛ6 в СЖ оказались независимыми предикторами сохранения постоперационной боли через 2 года после эндопротезирования [113].

Кроме того, показано, что катепсин S вносит вклад в поддержание невропатической боли путем расщепления трансмембранного хемокина на поверхности нейронов [114, 115]. Каспаза 6 способна регулировать сигнальный путь нейрон–микроглия и центральную сенситизацию [116]. ММП9 необходима для индукции невропатической боли, а ММП2 — для ее длительного поддержания [67]. При этом ММП9 может преодолевать гематоэнцефалический барьер. С другой стороны, хроническую пониженную экспрессию ТИМП в астроцитах связывают с развитием хронического нейровоспаления и гипералгезии [117]. Немаловажно, что все эти гены экспрессируются как в клетках нервной ткани, так и в крови, причем экспрессия катепсинов S и K коррелирует в крови и суставном хряще больных ОА [118], что дает основания надеяться на корреляцию их экспрессии в крови и клетках нервной ткани.

В связи с этим наш предварительный ретроспективный анализ экспрессии генов, ассоциированных с центральной сенситизацией, у 53 больных ОА перед эндопротезированием показал, что высокая экспрессия катепсина S, выявленная у 17% из них, катепсина K (у 21%), а также низкая экспрессия ТИМП (у 31%) может указывать на возможное со-

хранение боли после операции у этих пациентов. Напротив, при низкой экспрессии каспазы 3, отмечавшейся у 43% больных ОА, и ММП9 (у 23%) можно ожидать отсутствия боли после эндопротезирования [119].

Заключение

Таким образом, решение проблемы купирования боли при РЗ осложняется необходимостью разработки специфических подходов, позволяющих воздействовать на разные виды боли, на разных стадиях заболевания или в зависимости от используемой терапии. Для этого необходимо понять механизмы развития болевых ощущений как в суставах, так и в нервной системе, а также определить факторы прогрессирования ревматической боли и природу разных видов боли (воспалительная, невропатическая, центральная сенситизация и т. п.) на разных стадиях заболевания. Это знание будет служить основой для применения различных лекарственных препаратов или немедикаментозной терапии для каждого конкретного пациента.

Молекулярные подходы к исследованию процессов, связанных с ревматической болью, позволят понять внутренние механизмы ее возникновения и прогрессирования. Кроме того, знание молекулярных механизмов ревматической боли может способствовать разработке новых подходов к ее терапии, в частности, созданию новых генно-инженерных препаратов, например антител к ФРН. Более того, важной целью исследования молекулярных механизмов ревматической боли является разработка терапии, которая способна не только подавлять боль, но и восстанавливать нормальную чувствительность к ней.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tchetina EV, Semyonova LA. Genetic mechanisms of cartilage degradation in the development and osteoarthritis. In: Protein Purification and Analysis III — Methods and applications; edited by iConcept Press; ISBN 978-1-922227-65-2; iConcept Press Ltd.
2. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: implications for research. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;427(Suppl): S6-15. doi: 10.1097/01.blo.0000143938.30681.9d
3. Dean DD, Azzo W, Martel-Pelletier J, et al. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest*. 1989;84(2): 678-85. doi: 10.1172/JCI114215
4. Muller B. Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine*. 2002;18(6):334-9. doi: 10.1006/cyto.2002.0882
5. Aigner T, Rose J, Martin J, Buckwalter J. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. *Rejuvenation Res*. 2004;7(2):134-45. doi: 10.1089/1549168041552964
6. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegard D. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis. *Matrix Biol*. 2004;23(6):381-91. doi: 10.1016/j.matbio.2004.07.007
7. Sharif M, Whitehouse A, Sharman P, et al. Increased apoptosis in human osteoarthritic cartilage corresponds to reduced cell density and expression of caspase 3. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):507-15. doi: 10.1002/art.20020
8. Clauw DJ, Witter J. Pain and rheumatology: thinking outside the joint. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):321-4. doi: 10.1002/art.24326
9. Stoppiello LA, Mapp PI, Wilson D, et al. Structural associations of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(11): 3018-27. doi: 10.1002/art.38778
10. Poole AR, Guilak F, Abramson SB. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, et al, eds. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. 4th ed. Lippincott, PA: Williams & Wilkins; 2007. P. 27-49.
11. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2157-65. doi: 10.1093/rheumatology/ker283
12. Lee AS, Ellman MB, Yan D, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*. 2013; 527(2):440-7. doi: 10.1016/j.gene.2013.05.069
13. Saito T. Neurogenic inflammation in osteoarthritis of the knee. *Mod Rheumatol*. 2003;13(4):301-4. doi: 10.3109/s10165-003-0253-6
14. Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:134. doi: 10.1186/1471-2474-12-134
15. Moreton BJ, Tew V, das Nair R, et al. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: classification and measurement properties of painDETECT and self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4): 519-28. doi: 10.1002/acr.22431
16. Ordeberg G. Characterization of joint pain in human OA. *Novartis Found Symp*. 2004;260:105-15; discussion 115-21, 277-9.
17. Gossec L, Paternotte S, Aanerud GJ, et al. Finalization and validation of the rheumatoid arthritis impact of disease score, a patient-derived composite measure of impact of rheumatoid arthritis: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6): 935-42. doi: 10.1136/ard.2010.142901
18. Nijs J, Kosek E, van Oosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*. 2012;15(3):205-13.
19. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological

- interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000404. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000404
20. Ossipov MH. The perception and endogenous modulation of pain. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:561761. doi: 10.6064/2012/561761
21. Fitzcharles MA, Shir Y. Management of chronic pain in the rheumatic diseases with insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011;3(4):179-90. doi: 10.1177/1759720X11408999
22. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):3-11. doi: 10.1093/bja/87.1.3
23. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
24. Walsh DA, Mapp PI, Kelly S. Calcitonin gene-related peptide in the joint: contributions to pain and inflammation. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):965-78. doi: 10.1111/bcp.12669
25. Reichling DB, Green PG, Levine JD. The fundamental unit of pain is the cell. *Pain*. 2013;154(1):S2-9. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.037
26. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*. 2006;52(1):77-92. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.021
27. Akinci A, Al Shaker M, Chang MH, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitization component. *Int J Clin Pract*. 2016;70(1):31-44. doi: 10.1111/ijcp.12749
28. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(8):895-926. doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
29. Nijs J, van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2010;15(2):135-41. doi: 10.1016/j.math.2009.12.001
30. Omoigui S. The biochemical origin of pain — proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3—a unifying law of pain. *Med Hypotheses*. 2007;69(1):70-82. doi: 10.1016/j.mehy.2006.11.028
31. Ren K, Dubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med*. 2010;16(11):1267-76. doi: 10.1038/nm.2234
32. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO 3rd, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R61. doi: 10.1186/ar2684
33. Jakobsson U, Hallberg IR. Pain and quality of life among older people with rheumatoid arthritis and/or osteoarthritis: a literature review. *J Clin Nurs*. 2002;11(4):430-43. doi: 10.1046/j.1365-2702.2002.00624.x
34. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, et al. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immun*. 2008;22(1):24-32. doi: 10.1016/j.bbi.2007.06.013
35. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheum*. 2014;66(8):2006-14. doi: 10.1002/art.38682
36. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, et al. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):R160. doi: 10.1186/ar2842
37. Ranzolin A, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(6):794-800. doi: 10.1002/art.24430
38. Geenen R, van Middendorp H, Bijlsma JW. The impact of stressors on health status and hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:77-97. doi: 10.1196/annals.1351.007
39. Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):59-68. doi: 10.1002/art.37733
40. Stack RJ, van Tuyl LH, Sloots M, et al. Symptom complexes in patients with seropositive arthralgia and in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: a qualitative exploration of symptom development. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1646-53. doi: 10.1093/rheumatology/keu159
41. Altawil R, Saevarsdotir S, Wedren S, et al. Remaining pain in early rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1061-8. doi: 10.1002/acr.22790
42. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):211. doi: 10.1186/ar3306
43. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3):S2-15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030
44. Di Franco M, Guzzo MP, Spinelli FR, et al. Pain and systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2014;66(1):33-8. doi: 10.4081/reumatismo.2014.762
45. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(11):654-64. doi: 10.1038/nrrheum.2013.138
46. Zois CD, Katsanos KH, Kosmidou M, Tsianos EV. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. *J Crohns Colitis*. 2010;4(2):115-24. doi: 10.1016/j.crohns.2009.10.005
47. Yunus MB. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. *Pain Res Treat*. 2012;2012:584573. doi: 10.1155/2012/584573
48. Abdelhamid RE, Sluka KA. ASICs mediate pain and inflammation in musculoskeletal diseases. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(6):449-59. doi: 10.1152/physiol.00030.2015
49. Westlund KN, Kochukov MY, Lu Y, McNearney TA. Impact of central and peripheral TRPV1 and ROS levels on proinflammatory mediators and nociceptive behavior. *Mol Pain*. 2010;6(1):46. doi: 10.1186/1744-8069-6-46
50. Yamaga M, Tsuji K, Miyatake K, et al. Osteopontin level in synovial fluid is associated with the severity of joint pain and cartilage degradation after anterior cruciate ligament rupture. *PLoS One*. 2012;7(11):e49014. doi: 10.1371/journal.pone.0049014
51. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1852-61. doi: 10.1093/rheumatology/keq188
52. Barthel C, Yeremenko N, Jacobs R, et al. Nerve growth factor and receptor expression in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):R82. doi: 10.1186/ar2716
53. O'Rourke KP, O'Donoghue G, Adams C, et al. High levels of Lymphotoxin-Beta (LT-Beta) gene expression in rheumatoid arthritis synovium: clinical and cytokine correlations. *Rheumatol Int*. 2008;28(10):979-86. doi: 10.1007/s00296-008-0574-z
54. Richardson D, Pearson RG, Kurian N, et al. Characterization 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
55. Mousa SA, Straub RH, Schäfer M, Stein C. Beta-endorphin, Met-enkephalin and corresponding opioid receptors within synovium of patients with joint trauma, osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):871-9. doi: 10.1136/ard.2006.067066
56. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation — a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1
57. Clark AK, Staniland AA, Malcangio M. Fractalkine/CX3CR1 signalling in chronic pain and inflammation. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:1707-14. doi: 10.2174/138920111798357465
58. Chen YM, Chen HH, Lan JL, Chen DY. Improvement of cognition, a potential benefit of anti-TNF therapy in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):366-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.01.017
59. Clark IA, Vissel B. Excess cerebral TNF causing glutamate excitotoxicity rationalizes

- treatment of neurodegenerative diseases and neurogenic pain by anti-TNF agents. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):236. doi: 10.1186/s12974-016-0708-2
60. Hess A, Axmann R, Rech J, 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):3731-6. doi: 10.1073/pnas.1011774108
61. Kosek E, Altawil R, Kadetoff D, et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain – interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *J Neuroimmunol*. 2015;280:49-55. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.002
62. Lisowska B, Maslinski W, Maldyk P, et al. The role of cytokines in inflammatory response after total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008;28(7):667-71. doi: 10.1007/s00296-007-0508-1
63. Attur MI, Belitskaya-Levy C, Krasnokutsky S, et al. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1908-17. doi: 10.1002/art.30360
64. Prochazkova M, Zanvit P, Dolezal T, et al. Increased gene expression and production of spinal cyclooxygenase 1 and 2 during experimental osteoarthritis pain. *Physiol Res*. 2009;58(3):419-25.
65. Vardeh D, Wang D, Costigan M, et al. COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(2):287-94. doi: 10.1172/JCI37098
66. Leichsenring A, Bäcker I, Wendt W, et al. Differential expression of Cathepsin S and X in the spinal cord of a rat neuropathic pain model. *BMC Neurosci*. 2008;9:80. doi: 10.1186/1471-2202-9-80
67. Kawasaki Y, Xu ZZ, Wang X, et al. Distinct roles of matrix metalloproteases in the early- and late-phase development of neuropathic pain. *Nat Med*. 2008;14(3):331-6. doi: 10.1038/nm1723
68. McDougall JJ, Schuelert N, Bowyer J. Cathepsin K inhibition reduces CTXII levels and joint pain in the guinea pig model of spontaneous osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(10):1355-7. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.014
69. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H, Myers RR. TNF- α and TNF- α receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(10):1082-8. doi: 10.1097/00007632-200405150-00006
70. Moon SJ, Woo YJ, Jeong JH, et al. Rebamipide attenuates pain severity and cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic activity in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1426-38. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.002
71. Lee J, Hong YS, Jeong JH, et al. Coenzyme Q10 ameliorates pain and cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis by regulating nitric oxide and inflammatory cytokines. *PLoS One*. 2013;8(7):e69362. doi: 10.1371/journal.pone.0069362
72. Ji RR, Xu ZZ, Wang X, Lo EH. Matrix metalloprotease regulation of neuropathic pain. *Trends Pharmacol Sci*. 2009;30(7):336-40. doi: 10.1016/j.tips.2009.04.002
73. Tejima E, Guo S, Murata Y, et al. Neuroprotective effects of overexpressing tissue inhibitor of metalloproteinase TIMP-1. *J Neurotrauma*. 2009;26(11):1935-41. doi: 10.1089/neu.2009-0959
74. Franses RE, McWilliams DF, Mapp PI, Walsh DA. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(4):563-71. doi: 10.1016/j.joca.2009.11.015
75. Lyu D, Yu W, Tang N, et al. The mTOR signaling pathway regulates pain-related synaptic plasticity in rat entorhinal-hippocampal pathways. *Mol Pain*. 2013;9:64. doi: 10.1186/1744-8069-9-64
76. Jiang F, Hua LM, Jiao YL, et al. Activation of mammalian target of rapamycin contributes to pain nociception induced in rats by BmK I, a sodium channel-specific modulator. *Neurosci Bull*. 2014;30(1):21-32. doi: 10.1007/s12264-013-1377-0
77. Melemedjian OK, Khoutorsky A, Sorge RE, et al. mTORC1 inhibition induces pain via IRS-1-dependent feedback activation of ERK. *Pain*. 2013;154(7):1080-91. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.021
78. Geranton SM, Jimenez-Diaz L, Torsney C, et al. A rapamycin-sensitive signaling pathway is essential for the full expression of persistent pain states. *J Neurosci*. 2009;29(47):15017-27. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3451-09.2009
79. Price TJ, Dussor G. AMPK: An emerging target for modification of injury-induced pain plasticity. *Neurosci Lett*. 2013;557(Pt A):9-18. doi: 10.1016/j.neulet.2013.06.060
80. Blaney Davidson EN, van Caam AP, Vitters EL, et al. TGF- β is a potent inducer of Nerve Growth Factor in articular cartilage via the ALK5-Smad2/3 pathway. Potential role in OA related pain? *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(3):478-86. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.005
81. Lantero A, Tramullas M, Diaz A, Hurle MA. Transforming growth factor- β in normal nociceptive processing and pathological pain models. *Mol Neurobiol*. 2012;45(1):76-86. doi: 10.1007/s12035-011-8221-1
82. Echeverry S, Shi XQ, Haw A, et al. Transforming growth factor-beta1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. *Mol Pain*. 2009;5:16. doi: 10.1186/1744-8069-5-16
83. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage*. 2015;6(1):30-44. doi: 10.1177/1947603514554992
84. Tramullas M, Lantero A, Diaz A, et al. BAMBI (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor) reveals the involvement of the transforming growth factor-beta family in pain modulation. *J Neurosci*. 2010;30(4):1502-01. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2584-09.2010
85. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(7):390-8. doi: 10.1038/nrrheum.2012.80
86. Brown RA, Weiss JB. Neovascularisation and its role in the osteoarthritic process. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(11):881-5. doi: 10.1136/ard.47.11.881
87. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(1):7-16. doi: 10.1093/rheumatology/keh344
88. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):523-9. doi: 10.1136/ard.2010.137844
89. Walker GD, Fischer M, Gannon J, et al. Expression of type-X collagen in osteoarthritis. *J Orthop Res*. 1995;13(1):4-12. doi: 10.1002/jor.1100130104
90. Ballara SC, Miotla JM, Paleolog EM. New vessels, new approaches: angiogenesis as a therapeutic target in musculoskeletal disorders. *Int J Exp Pathol*. 1999;80(5):235-50. doi: 10.1046/j.1365-2613.1999.00129.x
91. Kolostova K, Taltynov O, Pinterova D, et al. Tissue repair driven by two different mechanisms of growth factor plasmids VEGF and NGF in mice auricular cartilage: regeneration mediated by administering growth factor plasmids. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1763-70. doi: 10.1007/s00405-011-1821-6
92. Tchétina EV, Poole AR, Zaitseva EM, et al. Differences in mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression in the peripheral blood and articular cartilages of osteoarthritic patients and disease activity. *Arthritis*. 2013;2013:461486. doi: 10.1155/2013/461486
93. Четина ЕВ, Братыгина ЕА, Зайцева ЕМ и др. Прогнозирование течения остеоартроза по экспрессии гена mTOR (mammalian target of rapamycin). Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):27-32. doi: 10.14412/1995-4484-2012-500 [Chetina EV, Bratygina EA, Zaitseva EM, et al. Prediction of the course of osteoarthritis from mTOR (mammalian target of rapamycin) gene expression. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):27-32. doi: 10.14412/1995-4484-2012-500 (In Russ.)].
94. Четина ЕВ, Маркова ГА, Таскина ЕА и др. Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):424-31. doi: 10.14412/1995-4484-2016-424-431 [Chetina EV, Markova GA, Taskina EA, et al. Molecular mechanisms for pain regulation in patients with osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):424-31. doi: 10.14412/1995-4484-

- 2016-424-431 (In Russ.)).
95. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31(4):695-700.
96. Andersson ML, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol.* 2013;40(12):1977-85. doi: 10.3899/jrheum.130493
97. Ribjerg-Madsen S, Christensen AW, Boesen M, et al. Can the painDETECT Questionnaire score and MRI help predict treatment outcome in rheumatoid arthritis: protocol for the Frederiksberg hospital's Rheumatoid Arthritis, pain assessment and Medical Evaluation (FRAME-cohort) study. *BMJ Open.* 2014;4(11):e006058. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006058
98. Tchetina EV, Pivanova AN, Markova GA, et al. Rituximab down-regulates gene expression associated with cell proliferation, survival, and proteolysis in the peripheral blood from rheumatoid arthritis patients: a link between high baseline autophagy-related ULK1 expression and improved pain control. *Arthritis.* 2016;2016:4963950. doi: 10.1155/2016/4963950
99. Orhan CE, Onal A, Ulker S. Antihyperalgesic and antiallodynic effect of sirolimus in neuropathic pain and the role of cytokines in this effect. *Neurosci Lett.* 2010;481(1):17-20. doi: 10.1016/j.neulet.2010.06.039
100. Yan H, Zhou HF, Hu Y, Pham CT. Suppression of experimental arthritis through AMP-activated protein kinase activation and autophagy modulation. *J Rheum Dis Treat.* 2015;1(1):5. doi: 10.23937/2469-5726/1510005
101. Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
102. Lim AYN, Doherty M. What of guidelines for osteoarthritis? *Rheum Dis.* 2011;14:136-44. doi: 10.1111/j.1756-185X.2011.01609.x
103. Hilton ME, Gioe T, Noorbaloochi S, Singh JA. Increasing comorbidity is associated with worsening physical function and pain after primary total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):421. doi: 10.1186/s12891-016-1261-y
104. Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, et al. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. *Int Orthop.* 2012;36(11):2261-7. doi: 10.1007/s00264-012-1623-5
105. Judge A, Arden NK, Cooper C, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1804-13. doi: 10.1093/rheumatology/kes075
106. Wyde V, Dixon S, Blom AW. The role of preoperative self-efficacy in predicting outcome after total knee replacement. *Musculoskeletal Care.* 2012;10(2):110-8. doi: 10.1002/msc.1008
107. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Simonsen O, et al. Presurgical assessment of temporal summation of pain predicts the development of chronic postoperative pain 12 months after total knee replacement. *Pain.* 2015;156(1):55-61. doi: 10.1016/j.pain.0000000000000022
108. Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D, et al. Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. *Anesthesiology.* 2003;98:1422-6. doi: 10.1097/0000542-200306000-00018
109. Edwards RR, Mensing G, Cahalan C, et al. Alteration in pain modulation in women with persistent pain after lumpectomy: influence of catastrophizing. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46:30-42. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.016
110. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain.* 2008;138:22-8. doi: 10.1016/j.pain.2007.10.033
111. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):533-48. doi: 10.1038/nrd4334
112. Pearle A, Scanzello C, George S, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:516-23. doi: 10.1016/j.joca.2006.10.010
113. Gandhi R, Santone D, Takahashi M, et al. Inflammatory predictors of ongoing pain 2 years following knee replacement surgery. *Knee.* 2013;20(5):316-8. doi: 10.1016/j.knee.2012.10.015
114. Clark AK, Yip PK, Grist J, et al. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(25):10655-60. doi: 10.1073/pnas.0610811104
115. Clark AK, Yip PK, Malcangio M. The liberation of fractalkine in the dorsal horn requires microglial cathepsin S. *J Neurosci.* 2009;29(21):6945-54. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0828-09.2009
116. Berta T, Park CK, Xu ZZ, et al. Extracellular caspase-6 drives murine inflammatory pain via microglial TNF-alpha secretion. *J Clin Invest.* 2014;124(3):1173-86. doi: 10.1172/JCI172230
117. Gardner J, Borgmann K, Deshpande MS, et al. Potential mechanisms for astrocyte-TIMP-1 downregulation in chronic inflammatory diseases. *J Neurosci Res.* 2006;83(7):1281-92. doi: 10.1002/jnr.20823
118. Tchetina EV, Makarov SA, Kuzin AN. Coordinated expression of the genes associated with cell growth (mTOR), collagen degradation (cathepsin K), and lipid metabolism (fatty acid synthase) in the peripheral blood and articular cartilage of the end-stage osteoarthritic patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):694. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2051
119. Tchetina EV, Glemba KE, Markova GA, Makarov SA. Identification of postoperative pain biomarkers using gene expression analyses in the peripheral blood of osteoarthritic patients prior to joint replacement. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(2):A520. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5313

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.08.2019/17.10.2020/28.01.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Работа осуществлена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 09-04-01158-а и № 12-04-00038а).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

This investigation has been supported by the Russian Foundation for Basic Research (Projects No. 09-04-01158-a and No. 12-04-00038a).

Четина Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-7312-2349>

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-2048-5183>