

- tuberkuleznykh yazvakh kishechnika u bol'nykh VICH-infektsiy [Choice of surgical tactics in perforated tuberculosis ulcers of the intestine in patients with HIV infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (9): 19–24 (in Russian).
12. Bogorodskaya E.M., Sinitsyn M.V., Belilovskiy E.M., Borisov S.E. Vliyanie VICH-infektsii na strukturu vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom, zaregistririvannykh v gorode Moskve [Influence of HIV infection on the structure of newly diagnosed tuberculosis patients registered in Moscow]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (10): 17–26 (in Russian).
 13. Puzyreva L.V., Mordyk A.V., Rudenko S.A. Vliyanie VICH-infektsii i gendernykh razlichiy na formirovanie letal'nosti patsientov protivotuberkuleznogo stacionara [Influence of HIV infection and gender differences on mortality of patients in an anti-tuberculosis center]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (6): 30–35 (in Russian).
 14. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Gerasimov L.N. Vyrazhennost' sistemnogo vospalitel'nogo otveta u bol'nykh tuberkulezom, assotsirovannym s VICH-infektsiy [Systemic inflammatory response in patients with tuberculosis associated with HIV infection]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2017; 95 (6): 36–40 (in Russian).

УДК 616.718.49:615.835.3:577.125.33
DOI 10.23648/UMBJ.2018.31.17221

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ АРТРИТЕ

**А.Н. Захватов¹, А.Н. Беляев¹, Т.В. Тарасова¹, А.М. Аванесов²,
И.А. Захаркин¹, А.А. Чекмаева¹**

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

e-mail: zachvatan78@mail.ru

При травматическом повреждении суставов развивающееся асептическое воспаление приводит к формированию цитокинового дисбаланса.

Цель – изучение влияния перорального применения нимесулида и внутрисуставного введения озона на показатели цитокинового профиля в условиях экспериментального посттравматического артрита.

Материалы и методы. 72 белым крысам моделировали травматическое повреждение сустава. Животные были разделены на 3 группы. I группа – интактные (12 крыс), во II (30 крыс) и III (30 крыс) группах осуществлялось моделирование повреждения сустава. Животные II группы лечение не получали. В III группе назначалось зондовое пероральное введение нимесулида в дозе 2 мг/кг (10 дней) и внутрисуставное введение озono-кислородной смеси в концентрации озона 15 мг/л (5 сеансов). Цитокиновый профиль оценивался по содержанию провоспалительных (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17), противовоспалительных (IL-4, IL-10) и регуляторного (IL-2) цитокинов методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты. Моделирование травматического повреждения сустава приводило к формированию цитокинового дисбаланса, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с одновременной избыточной генерацией противовоспалительных медиаторов цитокиновой сети.

Терапия нимесулидом в комбинации с внутрисуставной озонотерапией уменьшала проявления воспалительной реакции. Концентрация провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-6 уменьшилась на 37,06, 25,32, 35,33 и 29,19 % соответственно относительно группы сравнения. На этом фоне наблюдалось снижение уровня противовоспалительных (IL-4 и IL-10) и

регуляторного (IL-2) цитокинов на 57,74, 52,42 и 58,12 %.

Выводы. При посттравматическом артрите отмечается рост концентрации провоспалительных цитокинов с чрезмерной активацией противовоспалительных медиаторов воспаления. Комбинированная терапия нимесулидом с озоном способствовала снижению уровня показателей цитокинового профиля, ограничивая развитие посттравматического воспаления и формирование деструктивных изменений хряща и синовиальной оболочки.

Ключевые слова: посттравматический артрит, цитокины, нимесулид, озон.

Введение. Травма сустава инициирует развитие асептического воспаления, в условиях которого нарушается физиологическое равновесие между провоспалительными (IL-1, TNF- α , IL-6) и противовоспалительными (IL-4, IL-10, INF γ , лактоферрин) цитокинами [1, 2]. Под влиянием провоспалительных цитокинов увеличивается выработка активных метаболитов и медиаторов воспаления, таких как PGE2, повышающих активность процессов свободнорадикального окисления липидов [3]. Повреждение функционально активных хондроцитов приводит к высвобождению синтезируемых ими протеолитических ферментов (матриксные протеиназы, коллагеназы), которые вызывают деструкцию коллагена и протеогликанов хрящевой ткани [4, 5]. Данные изменения усиливают дегенеративные процессы в суставе и ведут к развитию посттравматического артрита [6, 7]. В настоящее время доказана роль цитокинов в деструкции суставных тканей при остеоартрозе, однако механизмы активации и направленность цитокиноопосредованных реакций при травматических повреждениях исследованы недостаточно [8, 9]. Исходя из этого оценка цитокинового статуса и патогенетическая коррекция развивающихся нарушений являются важными составляющими диагностики и терапии посттравматических изменений тканей сустава [10–12].

Цель исследования. Изучение влияния перорального применения нимесулида и внутрисуставного введения озона на показатели цитокинового профиля в условиях экспериментального посттравматического артрита.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 72 белых нелинейных крысах

обоюго пола массой 180–200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». Исследования были одобрены локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 44 от 18.11.2016). Животные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 12 интактных животных. Животным второй (30 крыс) и третьей групп (30 крыс) под комбинированной анестезией (золетил-100 в дозе 0,05 мг/кг и ксилазина гидрохлорид в дозе 1 мг/кг внутримышечно) моделировали повреждение коленного сустава механическим путем в модификации Г.М. Дубровина [13]. В асептических условиях рассекали кожу и капсулу сустава. В полость сустава вводили иглу Дюфо, обточенную под углом 90° и ориентированную на хрящ внутренней мыщелка бедренной кости. Ввинчивающими движениями перфорировали суставной хрящ до упора в субхондральную кость, затем иглу удаляли. Получение фрагмента суставного хряща контролировали мандреном. Швы на рану накладывали через все слои. Животные II группы после моделирования травмы лечение не получали. В III группе проводилось комбинированное лечение: применение нимесулида в дозе 2 мг/кг ежедневно в течение 10 дней и внутрисуставное введение озон-кислородной смеси в концентрации озона на выходе из аппарата 15 мг/л через день в объеме 0,2 мл (5 сеансов). Исследования проводили на 3, 15, 28-е сут. Из эксперимента животные выводились под наркозом путем декапитации.

Цитокиновый профиль оценивали в эксперименте по содержанию

провоспалительных (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17), противовоспалительных (IL-4, IL-10) и регуляторного (IL-2) цитокинов в сыворотке крови животных методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы, используемой в качестве индикаторного фермента. Регистрацию результатов производили иммуноферментным анализатором Multiscan. Для исследования цитокинов применяли набор реагентов Bender Medsystems (Австрия). Уровень цитокинов выражали в пикограммах на мл (пг/мл). Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью t-критерия Стьюдента. Изменения считали достоверными при $p < 0,05$; $0,01$; $0,001$.

Результаты. При моделировании травматического повреждения коленного сустава наблюдалось нарушение динамического равновесия про- и противовоспалительных цитокинов. В группе

II оценка провоспалительных цитокинов в сыворотке выявила их рост в динамике всего эксперимента. К 3-м сут происходило значительное повышение содержания провоспалительных цитокинов в плазме лабораторных животных: уровни TNF- α , IL-1 β и IL-17 выросли в среднем в 3 раза ($p < 0,001$), IL-6 – в 2,5 раза ($p < 0,001$) относительно значений интактной группы, что, по-видимому, связано с активацией воспалительного процесса в поврежденном суставе (табл. 1).

На этом фоне уровень IL-2 увеличился в 3,3 раза, IL-4 – в 2,6 раза ($p < 0,001$), IL-10 – в 3,1 раза ($p < 0,001$) относительно данных интактной группы животных, что, видимо, носит компенсаторный характер и направлено на снижение активности провоспалительных медиаторов с целью ограничения воспалительного процесса в травмированном суставе (табл. 1).

Таблица 1

Изменение некоторых показателей цитокинового профиля при посттравматическом артрите в эксперименте

Показатель	Интактная группа (n=12)	Группа сравнения		
		3-и сут (n=10)	15-е сут (n=10)	28-е сут (n=10)
TNF- α , пг/мл	48,69 \pm 0,72	174,06 \pm 3,52 $p < 0,001$	155,08 \pm 2,67 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	148,49 \pm 2,01 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
IL-1 β , пг/мл	35,61 \pm 0,41	109,32 \pm 2,47 $p < 0,001$	98,38 \pm 2,22 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	87,76 \pm 2,13 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
IL-6, пг/мл	57,43 \pm 0,70	143,74 \pm 4,18 $p < 0,001$	132,98 \pm 3,17 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	127,94 \pm 2,35 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
IL-17, пг/мл	21,43 \pm 0,72	63,65 \pm 1,57 $p < 0,001$	55,45 \pm 1,42 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$	48,52 \pm 1,57 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
IL-2, пг/мл	62,72 \pm 1,22	201,91 \pm 5,62 $p < 0,001$	231,16 \pm 4,74 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	223,46 \pm 4,03 $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$

IL-4, пг/мл	6,59±0,34	16,51±0,73 p<0,001	17,66±0,59 p<0,001 p ₁ >0,05	19,25±0,64 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
IL-10, пг/мл	17,04±0,88	51,03±1,53 p<0,001	54,44±1,43 p<0,001 p ₁ >0,05	58,39±1,06 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с нормой; p₁ – достоверность различий по сравнению с показателями этой же группы на 3-и сут; p₂ – достоверность различий по сравнению с показателями этой же серии на 15-е сут.

К 15-м сут эксперимента содержание провоспалительных цитокинов оставалось значительно повышенным по сравнению с показателями интактной группы (в 3 раза), несмотря на некоторое достоверное снижение деструктивных пулов цитокиновой сети относительно 3-х сут. Уровни TNF-α, IL-1β и IL-17 снизились на 10,21 (p₁<0,01), 10,30 (p₁<0,01) и 12,32 % (p₁<0,01) соответственно (табл. 1). Однако на фоне уменьшения активности провоспалительных цитокинов наблюдалось дальнейшее увеличение содержания регуляторного цитокина IL-2 – на 15,27 % (p₁<0,001). Не произошло ограничения роста и противовоспалительных медиаторов. Концентрации IL-10 и IL-4 достоверно не отличались от аналогичных показателей 3-х сут (p₁>0,05) (табл. 1).

К 28-м сут эксперимента отмечалась тенденция, направленная на некоторое уменьшение содержания деструктивных цитокинов: уровень IL-1β снизился на 10,2 % (p₂<0,05), IL-17 – на 14,03 % (p₂<0,01). Уровни TNF-α и IL-6 достоверно не отличались от аналогичных показателей 15

сут (p₂>0,05) (табл. 1). Содержание провоспалительных цитокинов IL-1β, TNF-α, IL-17 и IL-6 к концу эксперимента по отношению к данным группы интактных животных по-прежнему оставалось повышенным в 2,3 (p<0,001), 3,1 (p<0,001), 2,3 (p<0,001) и 2,3 раза (p<0,001) соответственно (табл. 1). Противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 в группе сравнения превышали значения интактных животных в 3,1 (p<0,001) и 3,5 раза (p<0,001) соответственно. Также сохранялся высокий уровень регуляторного цитокина IL-2, который превышал интактные значения в 3,6 раза (p<0,001) (табл. 1).

При комбинации зондового внутрижелудочного введения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии (группа III) к 3-м сут эксперимента значимых достоверных изменений показателей цитокинового профиля относительно группы сравнения II не выявлено (p₃>0,05) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей цитокиновой сети при посттравматическом артрите в эксперименте на фоне комбинированного применения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии

Показатель	3-и сут (n=10)	15-е сут (n=10)	28-е сут (n=10)
TNF-α, пг/мл	176,52±2,36 p<0,001 p ₃ >0,05	118,76±1,94 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	93,46±1,78 p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

IL-1 β , пг/мл	102,32 \pm 2,26 p<0,001 p ₃ >0,05	77,02 \pm 1,43 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	65,54 \pm 1,75 p<0,001 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001
IL-6, пг/мл	132,86 \pm 3,38 p<0,001 p ₃ >0,05	110,56 \pm 2,23 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	90,74 \pm 1,98 p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
IL-17, пг/мл	60,68 \pm 1,11 p<0,001 p ₃ >0,05	40,41 \pm 1,62 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	31,38 \pm 0,97 p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
IL-2, пг/мл	202,53 \pm 4,38 p<0,001 p ₃ >0,05	132,86 \pm 3,02 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	93,57 \pm 2,16 p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
IL-4, пг/мл	17,08 \pm 0,65 p<0,001 p ₃ >0,05	10,21 \pm 0,48 p<0,001 p ₁ >0,001 p ₃ <0,001	8,14 \pm 0,32 p<0,01 p ₂ <0,01 p ₃ <0,001
IL-10, пг/мл	50,74 \pm 1,07 p<0,001 p ₃ >0,05	35,28 \pm 0,86 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	27,78 \pm 0,94 p<0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с нормой; p₁ – достоверность различий по сравнению с показателями этой же группы на 3-и сут; p₂ – достоверность различий по сравнению с показателями этой же группы на 15-е сут; p₃ – достоверность различий по сравнению с показателями группы II в аналогичные сроки.

Но уже к 15-м сут комбинированного введения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии определялось значительное снижение медиаторов воспалительной реакции относительно группы сравнения II. Об этом свидетельствовало уменьшение концентрации противовоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-17 и IL-6 на 23,42 (p₃<0,001), 21,71

(p₃<0,001), 27,12 (p₃<0,001) и 16,86 % (p₃<0,001) соответственно. Параллельно происходило снижение уровня противовоспалительных цитокинов по отношению к группе сравнения II: IL-4 – на 42,19 % (p₃<0,001), IL-10 – на 35,19 % (p₃<0,001). Уровень регуляторного IL-2 снизился на 42,52 % (p₃<0,001) (табл. 2).

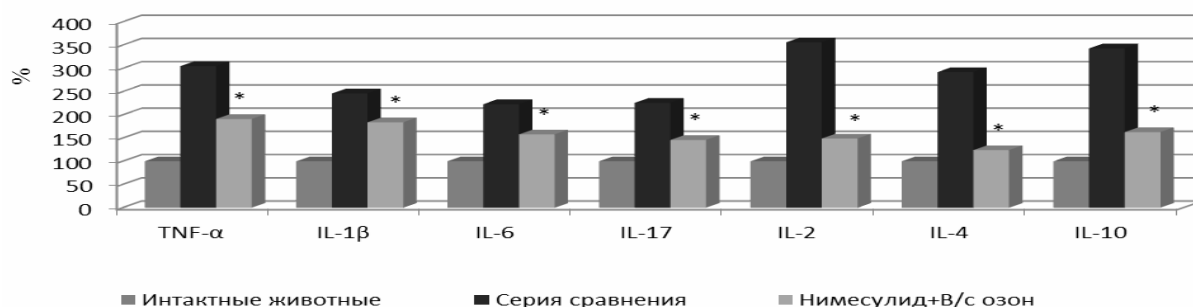


Рис. 1. Показатели цитокинового профиля в плазме при посттравматическом артрите в эксперименте

на 28-е сут комбинированного применения нимесулида и внутрисуставной озонотерапии.

Примечание. * – достоверность различий по отношению к показателям группы сравнения II ($p_3 < 0,001$)

На 28-е сут эксперимента наблюдалась дальнейшая динамика снижения показателей цитокинового профиля. Содержание провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-6 уменьшилось на 37,06 ($p_3 < 0,001$), 25,32 ($p_3 < 0,001$), 35,33 ($p_3 < 0,001$) и 29,19 % ($p_3 < 0,001$) соответственно относительно величин группы сравнения II. Уровни противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 снизились на 57,74 ($p_3 < 0,001$) и 52,42 % ($p_3 < 0,001$). Содержание регуляторного цитокина IL-2 уменьшилось на 58,12 % ($p_3 < 0,001$) (рис. 1).

Обсуждение. Таким образом, травматическое повреждение сустава в эксперименте приводит к развитию воспалительного процесса с формированием цитокинового дисбаланса, характеризующегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с одновременной избыточной генерацией противовоспалительных медиаторов цитокиновой сети с сохраняющимся вышеуказанным разобщением к концу эксперимента. Указанные изменения, возможно, отражают усиление цитотоксических реакций с активацией лейкоцитов, тканевых макрофагов, синовиоцитов и нарастание процессов агрессии хрящевой ткани, неразрывно связанных с процессами свободнорадикального окисления. Это может свидетельствовать об усилении процессов вторичной альтерации гиалинового хряща и синовиальной оболочки сустава, а образующиеся фрагменты коллагена и

протеогликанов усиливают катаболические процессы в суставе и способствуют переходу воспаления в хроническую форму, нарушая процессы репарации хрящевой ткани и синовиальной оболочки и приводя к прогрессированию посттравматического деформирующего остеоартроза.

Пероральное зондовое введение нимесулида в комбинации с внутрисуставным введением озона оказывало значительное влияние на показатели цитокинового профиля, способствуя снижению активности воспалительной реакции, что определялось по уменьшению провоспалительных и противовоспалительных пулов интерлейкинов. Видимо, это обусловлено потенцированием их лечебного эффекта за счет воздействия на различные звенья патогенеза посттравматического артрита.

Выводы:

1. Травматическое повреждение приводит к развитию вторичного воспаления в суставе, в результате которого формируется цитокиновый дисбаланс, о чем свидетельствовал рост провоспалительных цитокинов с одновременной гиперпродукцией противовоспалительных цитокинов.

2. Комбинированная терапия нимесулидом с внутрисуставным введением озона позволяет эффективно корректировать нарушения цитокинового профиля, ингибируя активность посттравматических альтернативных процессов в суставе.

Литература

1. Головач И.Ю., Зазирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания. Травма. 2016; 1: 99–105.
2. Ren G. Serum and synovial fluid cytokine profiling in hip osteoarthritis: distinct from knee osteoarthritis and correlated with pain. BMC musculoskeletal disorders. 2018; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12891-018-1955-4.
3. Захватов А.Н., Беляев А.Н., Аткина Н.А. Коррекция нарушений процессов

- свободнорадикального окисления и метаболизма коллагена суставного хряща при экспериментальной травме коленного сустава. Кафедра травматологии и ортопедии. 2016; 3 (19): 45–49.
4. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (1): 70–81. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81.
 5. Shah G. Ozone Therapy in joint pathology. Journal of Ozone Therapy. 2018; 2 (2). DOI: 10.7203/jo3t.2.2.2018.11150.
 6. Величкина А.Б., Нахаев В.И., Дужинская Ю.В., Ярыгин Н.В. Роль динамики цитокинов в крови и синовиальной жидкости в посттравматическом периоде у пациентов с деформирующим остеоартрозом. Хирург. 2015; 5–6: 25–30.
 7. Rai M.F. Post-traumatic osteoarthritis in mice following mechanical injury to the synovial joint. Scientific Reports. 2017; 7: 45223. DOI: 10.1038/srep45223.
 8. Власенко А.Н. Остеоартроз: современное состояние проблемы. Врач. 2016; 10: 2–7.
 9. Клековкина Е.В., Немцов Б.Ф. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом. Цитокины и воспаление. 2006; 5 (3): 49–54.
 10. Чепелева М.В., Чегуров О.К., Кузнецова Е.И. Концентрации цитокинов в периферической крови и синовиальной жидкости пациентов с деформирующим остеоартрозом коленного сустава в зависимости от величины дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости. Гений ортопедии. 2017; 4: 450–454. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-450-454.
 11. Бархоткина Т.М., Томашевский Е.С. Метод оценки эффективности озонотерапии. Медицинский альманах. 2013; 3: 31–32.
 12. Бурмакова Г.М., Савченко А.М. Внутрисуставная озонотерапия в комплексном лечении коксартроза. Медицинский совет. 2011; 7 (8): 35–38.
 13. Дубровин Г.М., Блинков Ю.А., Нетьяга С.В., Нетьяга А.А. Обоснование применения миелопида для профилактики посттравматического остеоартроза (экспериментальное исследование). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2005; 2: 60–62.

PATHOGENETIC CORRECTION OF CYTOKINE DISBALANCE IN EXPERIMENTAL POSTTRAUMATIC ARTHRITIS

**A.N. Zakhvatov¹, A.N. Belyaev¹, T.V. Tarasova¹, A.M. Avanesov²,
I.A. Zakharkin¹, A.A. Chekmaeva¹**

¹Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia – RUDN University, Moscow, Russia

e-mail: zachvatan78@mail.ru

In case of traumatic joint damage, developing aseptic inflammation leads to cytokine imbalance. The goal of this paper is to study the effect of oral nimesulide administration and intra-articular ozone administration on cytokine profile in experimental posttraumatic arthritis. Materials and Methods. The authors modelled traumatic joint damage in 72 white rats. The animals were divided into 3 groups. Group 1 consisted of 12 intact rats. In Group 2 (30 rats) and Group 3 (30 rats) the modeling of joint damage was achieved. Group 2 did not receive any treatment. In Group 3, oral administration of nimesulide (2 mg/kg per 10 days) and intra-articular administration of the ozone-oxygen mixture in ozone concentration (15 mg/l, 5 sessions) were administered. The cytokine profile was

assessed by the content of proinflammatory (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-17), anti-inflammatory (IL-4, IL-10) and regulatory (IL-2) cytokines by enzyme-linked immunosorbent assay. The statistical processing of the results was carried out using Student's *t*-test.

Results. Modeling of traumatic joint damage led to cytokine imbalance characterized by hyperproduction of pro-inflammatory cytokines with simultaneous excessive generation of anti-inflammatory mediators of the cytokine network.

Nimesulide therapy in combination with intraarticular ozone therapy reduced the signs of the inflammatory response. The concentration of proinflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-17, IL-6 decreased by 37.06, 25.32, 35.33 and 29.19 %, respectively, relative to the reference group. Moreover, the level of anti-inflammatory (IL-4 and IL-10) and regulatory (IL-2) cytokines decreased by 57.74, 52.42 and 58.12 %.

Conclusion. In posttraumatic arthritis the authors observed an increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines with excessive activation of anti-inflammatory mediators. Combined nimesulide-ozone therapy contributed to a decrease in cytokine profile, limiting the development of posttraumatic inflammation and the formation of destructive changes in cartilage and synovial membrane.

Keywords: posttraumatic arthritis, cytokines, nimesulide, ozone.

References

1. Golovach I.Yu., Zazirnyy I.M., Semenov I.P. Posttraumaticheskiy osteoartrit: vospalitel'nye, kletochnye i biomekhanicheskie mekhanizmy progressirovaniya zabolevaniya [Post-traumatic osteoarthritis: inflammatory, cellular and biomechanical mechanisms of disease development]. *Travma*. 2016; 1: 99–105 (in Russian).
2. Ren G. Serum and synovial fluid cytokine profiling in hip osteoarthritis: distinct from knee osteoarthritis and correlated with pain. *BMC musculoskeletal disorders*. 2018; 19 (1): 39. DOI: 10.1186/s12891-018-1955-4.
3. Zakhvatov A.N., Belyaev A.N., Atkina N.A. Korrektsiya narusheniy protsessov svobodnoradikal'nogo oksleniya i metabolizma kollagena sustavnogo khryashcha pri eksperimental'noy travme kolennogo sustava [Correction of free radical oxidation processes and collagen metabolism of articular cartilage in experimental knee joint trauma]. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. 2016; 3 (19): 45–49 (in Russian).
4. Karateev A.E., Lila A.M. Osteoartrit: sovremennaya klinicheskaya kontseptsiya i nekotorye perspektivnye terapevticheskie podkhody [Osteoarthritis: current clinical concept and promising therapeutic approaches]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (1): 70–81. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-70-81 (in Russian).
5. Shah G. Ozone Therapy in joint pathology. *Journal of Ozone Therapy*. 2018; 2 (2). DOI: 10.7203/jo3t.2.2.2018.11150.
6. Velichkina A.B., Nakhaev V.I., Duzhinskaya Yu.V., Yarygin N.V. Rol' dinamiki tsitokinov v krovi i sinovial'noy zhidkosti v posttraumaticheskom periode u patsientov s deformiruyushchim osteoartrozom [Cytokine dynamics in blood and synovial fluid in post-traumatic patients with deforming osteoarthritis]. *Khirurg*. 2015; 5–6: 25–30 (in Russian).
7. Rai M.F. Post-traumatic osteoarthritis in mice following mechanical injury to the synovial joint. *Scientific Reports*. 2017; 7: 45223. DOI: 10.1038/srep45223.
8. Vlasenko A.N. Osteoartroz: sovremennoe sostoyanie problem [Osteoarthritis: modern state of the problem]. *Vrach*. 2016; 10: 2–7 (in Russian).
9. Klekovkina E.V., Nemtsov B.F. Mediatory immunnogo vospaleniya v krovi i sinovial'noy zhidkosti u bol'nykh osteoartrozom i revmatoidnym artritom [Immune inflammation mediators in blood and synovial fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis]. *TSitokiny i vospalenie*. 2006; 5 (3): 49–54 (in Russian).
10. Chepeleva M.V., Chegurov O.K., Kuznetsova E.I. Kontsentratsii tsitokinov v perifericheskoy krovi i sinovial'noy zhidkosti patsientov s deformiruyushchim osteoartrozom kolennogo sustava v zavisimosti ot velichiny defekta vnutrennego myshchelka bol'shebertsovoy kosti [Cytokine concentration in peripheral blood and synovium in patients with deforming arthritis of the knee with regard to defect size of the medial tibial condyle]. *Geniy ortopedii*. 2017; 4: 450–454. DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-4-450-454 (in Russian).
11. Barkhotkina T.M., Tomashevskiy E.S. Metod otsenki effektivnosti ozonoterapii [Method for evaluating ozone therapy efficacy]. *Meditsinskiy al'manakh*. 2013; 3: 31–32 (in Russian).
12. Burmakova G.M., Savchenko A.M. Vnutrisustavnaya ozonoterapiya v kompleksnom lechenii

- koksartroza [Intra-articular ozone therapy in complex treatment of coxarthrosis]. *Meditsinskiy sovet*. 2011; 7 (8): 35–38 (in Russian).
13. Dubrovin G.M., Blinkov Yu.A., Netyaga S.V., Netyaga A.A. Obosnovanie primeneniya mielopida dlya profilaktiki posttraumaticheskogo osteoartroza (eksperimental'noe issledovanie) [Use of myelopid for prevention of posttraumatic osteoarthritis (experimental study)]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. 2005; 2: 60–62 (in Russian).