

## ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ОСТЕОАРТРИТ – СИНТРОПИЯ?

Казыгашева Е.В., Ширинский В.С., Ширинский И.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск, Россия

**Резюме.** В обзоре данных литературы и материалах собственных исследований анализируются ряд предрасполагающих и патогенетических факторов в развитии распространенной коморбидной патологии – диабет-ассоциированного остеоартрита (ДАОА). Поскольку у исследователей и клиницистов пока не сложилось четкого представления о ДАОА как отдельном клиническом варианте ОА, авторам не удалось найти в литературе работ, посвященных изучению роли генетических факторов в развитии именно этого варианта болезни. Особое внимание обращено на исследования, посвященные поиску перекрестных генов – кандидатов риска развития как СД 2 типа, так и ОА: PPAR $\gamma$ , FTO, ADIPOQ, RAGE, которые экспрессируют белки, потенциально способные участвовать в патогенезе как ОА, так и СД. Немногочисленные данные оказались противоречивы: в некоторых работах показана ассоциация перечисленных генов с развитием диабета и остеоартрита, в других исследованиях таких связей не выявлено. Рассмотрены работы, посвященные описанию клинической характеристики ОА, ассоциированного с СД. Показана патогенетическая роль хронической гипергликемии, инсулинорезистентности, конечных продуктов гликирования (advanced glycation age products, AGE) в развитии ОА и осложнений СД. Обсуждаются механизмы развития воспаления, гуморального и клеточного иммунного ответа к компонентам хряща, участие этих механизмов в прогрессии ОА. Подчеркивается сходство механизмов вялотекущего воспаления у больных ОА и сосудистых осложнений сахарного диабета. Заключается, что ДАОА не является простым механическим сочетанием двух заболеваний. ОА и СД имеют некоторые сходные генетические, патогенетические механизмы, особый фенотип болезни и нацеливают врача, ученого на новый, холистический (персонафицированный) подход к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу этой коморбидной патологии. Рассматриваются возможности фармакотерапии ДАОА, учитывающей ключевую характеристику коморбидных заболеваний – эмерджентность (возникающие свойства). Предполагается, что изучение универсальных сетевых взаимодействий, происходящих на геномном, молекулярном, клеточном уровнях, которые приводят к поражению различных органов-мишеней, позволит успешно использовать подход «сетевой фармакологии» в терапии коморбидных заболеваний. Приводятся примеры успешного использования такого лечения при некоторых полипатиях (фармакологический агонист PPAR $\alpha$  фенофибрат, ингибитор ГМГ-КоА редуктазы симвастатин при ОА, РА и псориазе). Обсуждается реальность этих подходов в терапии ДАОА. В частности, приводится пример использования в пилотных исследованиях донатора метильной группы адеметионина.

*Ключевые слова:* диабет-ассоциированный остеоартрит, коморбидность, сахарный диабет 2 типа, остеоартрит, генетика, иммунопатогенез

### Адрес для переписки:

Казыгашева Елена Владимировна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
фундаментальной и клинической иммунологии»  
630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.  
Тел.: 8 (923) 107-51-00.  
Факс: 8 (383) 228-25-47.  
E-mail: elena.kazygasheva@mail.ru

### Address for correspondence:

Kazygasheva Elena V.  
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology  
630047, Russian Federation, Novosibirsk, Yadrintsevskaya, 14.  
Phone: 7 (923) 107-51-00.  
Fax: 7 (383) 228-25-47.  
E-mail: elena.kazygasheva@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.В. Казыгашева, В.С. Ширинский, И.В. Ширинский  
«Диабет-ассоциированный остеоартрит – синтропия?»  
// Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 4. С. 317-330.  
doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-317-330

© Казыгашева Е.В. и соавт., 2016

### For citation:

E.V. Kazygasheva, V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky “Diabetes-associated osteoarthritis: a syntropy?”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 4, pp. 317-330. doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-317-330

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-4-317-330>

## DIABETES-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS: A SYNTROPY?

Kazygasheva E.V., Shirinsky V.S., Shirinsky I.V.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Abstract.** This review presents our own and literature data dedicated to predisposing and pathogenetic factors involved in development of a common comorbidity, diabetes-associated osteoarthritis (DAOA). So far, there is no wide-accepted clinical or scientific viewing of DAOA as a distinct clinical phenotype of osteoarthritis (OA). To our knowledge, the role of genetic factors in DAOA development was not discussed in details. Therefore, we have drawn attention to the cross-acting genes involved in both OA and diabetes, i.e., PPAR $\gamma$ , FTO, ADIPOQ, and AGE. These genes encode proteins which can contribute to the pathogenesis of both OA and diabetes. However, some controversies exist about genetic predisposal for OA and diabetes. We review the studies which concern various clinical characteristics of DAOA. We describe a role of chronic hyperglycemia, insulin resistance, advanced glycation end-products (AGE) in development of OA and micro- and macrovascular complications of diabetes. The mechanisms of low-grade inflammation, humoral and cellular immune responses to cartilage antigens, and their role in OA progression are discussed. We underline a similarity of low-grade inflammation in OA and microvascular complications in diabetes. In conclusion, OA and diabetes comorbidity is not a mere coincidence of these diseases. They share some common genetic and pathogenetic factors, a distinct phenotype, and may change thinking of physicians and scientists towards a holistic (personalized) approach to prevention, diagnosis, treatment and prognosis of this comorbidity. We discuss opportunities of DAOA pharmacotherapy based on the key comorbidity feature, i.e., emergence of a new disease property by coexistence of several diseases. One may hypothesize that studying genetic, molecular, and cellular networks in comorbidities may lead to new treatment strategies ('network pharmacology') based on targeting the network hubs. We provide examples of such approach in some polyopathies (e.g., phenofibrate, a PPAR $\alpha$  agonist; simvastatin, a GMG-CoA reductase in OA, rheumatoid arthritis and psoriasis), and its potential usefulness is discussed for DAOA. In particular, we provide an example of a pilot study of ademethionine, a methyl group donator.

*Keywords:* diabetes-associated osteoarthritis, comorbidity, type 2 diabetes, osteoarthritis, genetics, immunopathogenesis

### Введение

Остеоартрит (ОА) является одной из актуальных проблем клинической медицины не только вследствие большой распространенности, но и повышенной частоты коморбидной патологии: ожирение, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность, дислипидемия [9, 12]. Перечисленные заболевания относятся к факторам риска развития другой, наиболее грозной группе болезней – сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [2, 11]. Видимо, неслучайно смертность больных ОА в 40% обусловлена атеросклерозом сосудов сердца [2, 12] и ассоциирована с высоким уровнем бремени болезни, пожилым возрастом и наличием коморбидных заболеваний.

Патогенез ОА связывают с взаимосвязанной комбинацией множества факторов (генетических, эпигенетических, биомеханических, метаболических и др.), которые в итоге приводят к развитию воспаления во всех структурах сустава, вовлечению в процесс клеток иммунной системы, жировой ткани, их медиаторов и формированию разнородных по фенотипу и этиопатогенезу клинических вариантов (субтипов) болезни [7]. К числу особых субтипов ОА отно-

сится ОА, ассоциированный с СД (ДАОА) [8, 23, 33, 64]. Основанием для выделения этого варианта ОА являются результаты исследований о повышенной частоте СД у больных ОА и высокий риск развития ОА у больных с СД. Так, показано, что сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) встречается у больных ОА значительно чаще (30%), чем в общей популяции (13%) [56]. С другой стороны, в поперечном исследовании, проведенном отечественными авторами, установлено, что у больных СД 2 типа в возрасте 44–82 лет клинико-рентгенологические признаки ОА регистрировались у 60% больных, тогда как в контрольной группе лиц без СД, сопоставимой по полу, возрасту, индексу массы тела – у 42,5% обследуемых [4]. В продольном популяционном наблюдении за 927 мужчинами и женщинами в течение 20 лет было выявлено, что СД является независимым фактором риска эндопротезирования суставов (ОР – 2,1, ДИ – 1,0–3,8) [63].

Эти данные позволили предположить, что частое сочетание СД и ОА обусловлено их патогенетическим сходством, а сама комбинация относится к группе синтропных коморбидных болезней [21, 22], характеризующихся особыми, недостаточно описанными клиническими проявлениями, малоизученным патогенезом и требующих новых подходов к терапии. Напомним,

что синтропия – это природно-видовое явление, заключающееся в сочетании двух и более патологических состояний (нозологий, синдромов) у больного и его ближайших родственников, которое не является случайным, а имеет эволюционно генетическую основу [15]. Неслучайность сочетания обусловлена сходством патогенеза и участием общих («синтропных») генов предрасположенности к развитию отдельных заболеваний и формированию конкретной синтропии.

**Цель обзора** – провести анализ данных литературы и результатов собственных исследований о генетике ДАОА, его патогенезе, клинических проявлениях и перспективах лечения.

К настоящему времени у исследователей и клиницистов пока не сложилось четкого представления о ДАОА как отдельном клиническом варианте ОА. Видимо, поэтому не удалось найти в литературе работ, посвященных изучению роли генетических факторов в развитии именно этого субтипа болезни. Поскольку морфогенез и функционирование всех структур сустава при ОА генетически детерминированы, знание молекулярно-генетических основ формирования ДАОА важно для понимания общих механизмов патогенеза СД и ОА, приводящих к появлению именно этой коморбидности. Имеется достаточное количество исследований, посвященных изучению роли наследственности в развитии СД и ОА как самостоятельных нозологических форм заболеваний. Они обобщены в ряде обзоров, к некоторым из которых мы отсылаем заинтересованного читателя [6, 10, 17, 45]. Здесь мы ограничимся лишь основополагающими сведениями о структуре таких исследований и их основных результатах.

#### **Роль генетических факторов в развитии ОА и СД 2 типа**

Гены, которые предположительно влияют на морфологию хряща и околосуставных тканей при ОА (гены-кандидаты), подразделяют на две группы: структурные гены и гены, регулирующие экспрессию генов соединительной ткани [17]. К структурным генам относят гены, кодирующие преимущественно белки матрикса соединительной ткани – COL2A2 –COL9A1, кодирующие одноименные коллагены; COMP, кодирующий олигомерный матриксный протеин хряща; ACAN, кодирующий агрекан и др. [17]. К числу генов второй группы относят гены, регулирующие GDF5 (Growth differentiation factor 5), отвечающий за начальные этапы остео- и хондрогенеза, SMAD3 (Mothers against decapentaplegic homolog 3), который регулирует активность TGF $\beta$ , DVWA, контролирующие продукцию белка межклеточного матрикса и др. При изучении этих генов выявляют структурные нарушения (мутации, полиморфизмы) и экспрес-

сию РНК, синтезируемую с этих генов в тканях сустава. Так, в исследовании Ala-Kokko L. et al. было показано, что замена аргинина на цистеин в позиции 519 гена COL2A1 приводит к возникновению раннего ОА и хондродисплазии у членов семьи, в которой регистрировались случаи заболевания [28]. Установлена ассоциация полиморфного варианта rs11842874 гена MCF2L, продукты которого регулируют активность фактора роста нервов (NGF), с риском развития ОА крупных суставов (ОР – 1,17, ДИ – 1,11-1,23) в европейской популяции [26].

Маркер rs143383 локуса гена GDF5 (Growth differentiation factor 5) ассоциирован с риском возникновения гонартроза в тайской популяции [67]. Напомним, что фактор роста и дифференцировки 5 относится к числу ростовых факторов семейства TNF $\beta$ , играет ключевую роль в процессе остео- и хондрогенеза.

Предполагается, что важная роль в развитии ОА принадлежит воспалению и изменениям в иммунной системе [34]. В связи с этим был проведен ряд исследований по изучению ассоциаций полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов с развитием ОА и его клинических вариантов [52]. Так, в работе Nakki et al. установлена связь полиморфизма rs2287047 гена рецептора IL-1 (IL1R1) с развитием ОА кисти [53]. Показано, что в корейской популяции полиморфные варианты TNF $\alpha$ -G308A и TNF $\beta$ +G252A предрасполагают к развитию ОА [47]. Попытка выявить общие гены ОА и СД была предпринята в исследовании Cheng et al., посвященном изучению связи полиморфизма генов PPAR $\gamma$  с возникновением ОА и его тяжестью в франко-канадской популяции [37].

Интерес исследователей к рецепторам, активируемым пероксисомным пролифератором (PPAR), обусловлен широким спектром их биологической активности. Они относятся к числу ядерных рецепторов, выполняющих функцию факторов транскрипции, и обладают многофункциональными свойствами: контролируют воспаление, изменяя продукцию про- и противовоспалительных медиаторов, липидный обмен, инсулинорезистентность, уровень адипокинов и др. [22, 36]. Авторам одной работы не удалось найти статистически значимых различий полиморфизма гена PPAR $\gamma$  (Pro12Ala и C1431T) у больных ОА и здоровых, ассоциаций полиморфизма с тяжестью болезни [37]. В то же время при обследовании лиц китайской популяции установлена ассоциация полиморфизма rs12629751 гена PPAR $\gamma$  с риском возникновения ОА коленных суставов (отношение шансов 0,341, 95% ДИ 0,173-0,673) [75]. Примечательно, что аллель Pro12Ala PPAR $\gamma$  ассоциирован с риском развития

СД 2 типа и инсулинорезистентности у французов [43]. Сходные данные получены при обследовании лиц, проживающих в Египте [62].

Современные методы полногеномного исследования – Genome-Wide Association Studies (GWAS) – позволяют выявить ассоциации заболеваний с сотнями тысяч полиморфных вариантов генов. С целью изучения наследственных факторов риска развития ОА были созданы консорциумы в Великобритании (ArcOGEN) и Европейском союзе (TREAT – ОА) [17]. Некоторые итоги работы консорциумов изложены в обзорах [17, 45], здесь представим лишь основные результаты.

Обнаружено 11 локусов генов, которые наиболее значимо ассоциируются с развитием ОА крупных суставов и экспрессируют белки, участвующие в метаболизме матрикса хряща. Эти гены выявляются преимущественно у европеоидов [17, 45]. Подчеркивается, что среди этих генов существуют общие гены, например, ген FTO [74], ассоциированные как с риском возникновения ОА крупных суставов у женщин в популяции европеоидов, так и избыточной массой тела. Следует отметить, что при оценке результатов полногеномных исследований возникают определенные трудности. В частности, гены и полиморфизмы, которые сопряжены с риском развития ОА в популяции европеоидов, не работают в азиатских популяциях. Помимо этого, не всегда удается установить механизм действия установленного гена-кандидата. Важно также отметить, что риск развития ОА у носителей гена-кандидата увеличивается незначительно, в среднем на 15-20%. Предполагается, что увеличение информативности может быть достигнуто путем одновременной оценки 2-3 генов-кандидатов [45], которые могут быть в каждом конкретном случае индивидуально объединены.

Несмотря на существенный прогресс в понимании роли генетических факторов в развитии ОА, имеются и единичные противоречивые результаты. Так, в четырех поколениях семьи жителей Нидерландов с ранним ОА не выявлено связи 14 основных генов ОА (гены коллагенов разных типов, металлопротеиназ, COMP и др.) с риском развития болезни [51].

Краткий анализ данных о роли генетических факторов в развитии ОА свидетельствует о том, что эта область исследований стремительно развивается и уже достигнуты определенные успехи в понимании наследственного компонента болезни. Однако это касается только ОА как самостоятельного заболевания, без учета коморбидной патологии, в том числе часто встречающегося СД, который может предшествовать ОА или возникать в период уже сформировавшейся

клинико-рентгенологической картины болезни. Вероятно, изучение роли наследственных факторов в возникновении ДАОА станет возможным тогда, когда на основе особенностей клинической и рентгенологической картины для этого субтипа болезни будут разработаны классификационные (диагностические) критерии, которые четко определяют его место среди других клинических вариантов ОА.

Изучение роли генетических факторов в развитии СД 2 типа в последние годы привлекает все большее внимание исследователей. Были определены более 100 генов, большинство из которых участвуют в патогенезе дисфункции  $\beta$ -клеток и инсулинорезистентности, конечных продуктов гликирования (RAGE) и ассоциированы с риском развития СД 2 типа и его осложнений [6, 71]. Проблема осложняется тем, что СД 2 типа представляет собой крайне гетерогенную группу больных с разным фенотипом, генотипом и патогенезом [69]. Неудивительно, что частота отдельных субтипов болезни существенно отличается в различных этнических группах [69], что затрудняет разработку единых согласительных рекомендаций по ведению больных. Здесь мы обратим внимание на перекрестные гены-кандидаты риска развития как СД 2 типа, так и ОА: PPAR $\gamma$  (Peroxisome Proliferator- Activated Receptor gamma (PPAR $\gamma$ )), FTO (Fat mass and obesity-associated protein), представляющий собой фермент  $\alpha$  кетоглутарад-зависимую диоксигеназу FTO, ADIPOQ (ген адипонектина), RAGE (Receptor of Advanced Glycation End Products Gene), которые экспрессируют белки, потенциально способные участвовать в патогенезе ОА и СД.

Показано, что среди жителей Китая у носителей полиморфизма rs12629751 гена PPAR $\gamma$  риск возникновения ОА коленных суставов увеличивается на 34% [75], а у французов и египтян аллель Pro12Ala PPAR $\gamma$  ассоциирован с риском развития СД 2 типа и инсулинорезистентности [43, 62].

Ген FTO ассоциировался с развитием ОА кисти у профессионально активных женщин-финских стоматологов и преподавателей в возрасте 45-63 лет [65], некоторые полиморфизмы гена FTO в популяции европеоидов, жителей Индии, были связаны с риском развития СД 2 типа, в ряде случаев наблюдалась слабая перекрестная связь с избыточной массой тела [58, 73].

Ген адипонектина (ADIPOQ) – белок, секретруемый адипоцитами, имеет широкий спектр биологической активности, в том числе влияет на чувствительность тканей к инсулину [38]. Его роль в развитии ОА остается неясной, обсуждается протективная и защитная роль адипонектина в развитии ОА [38]. Выявлена ассо-

циация гена ADIPOQ с риском развития СД 2 типа во французской, шведской, японской популяциях, не была выявлена у индейцев племени Пима и афроамериканцев [6]. В тайской популяции не было установлено связи полиморфизма + 276G/T (rs1501299) гена ADIPOQ с риском возникновения ОА коленных суставов [41].

В результате метаанализа исследований, посвященных связи RAGE с развитием СД 2 типа и его осложнений, установлены ассоциации 1704T аллеля гена RAGE с повышенным риском СД и диабетической ретинопатии (ОР – 1,21, ДИ – 1,04-1,40) [72]. Примечательно, что этот эффект был более выражен в странах Восточной Азии. В популяции жителей Китая 82G/S полиморфизм гена RAGE был сопряжен с риском развития ОА коленных суставов (ОР – 1,44, ДИ – 1,13-1,82) [48].

Следует помнить, что на пути реализации генетической программы болезни у лиц, предрасположенных к ОА и СД 2 типа, стоят механизмы эпигенетической регуляции экспрессии генов, связанных с метилированием ДНК, модификацией гистонов и участием некодирующих малых РНК. Они влияют на экспрессию генов без первичного изменения ДНК, регулируя транскрипцию и с помощью посттранскрипционных механизмов. Детальное описание этих сложных механизмов, которые интенсивно изучаются в последние годы при ОА и СД 2 типа, представлено в ряде обзоров [17, 44, 45]. Необходимо отметить, что изучение эпигенетической регуляции при полигенных, мультифакториальных, хронических заболеваниях, в том числе ОА, СД 2 типа, находится в самом начале пути и пока не коснулось коморбидной патологии. Актуальность таких исследований, результаты которых сулят новые возможности профилактики и лечения хронических неинфекционных заболеваний человека, не вызывает сомнений.

#### **Клиническая характеристика ДАОА**

Описанию клинической картины ДАОА посвящено несколько работ. Показано, что ДАОА страдают преимущественно женщины пожилого возраста с избыточной массой тела, у большинства из них выявляются клинико-рентгенологические признаки генерализованного ОА, с преобладающим поражением опорных суставов – тазобедренных и коленных, частым вовлечением в процесс периартикулярных тканей [4, 8, 23]. Отмечается, что темпы рентгенологической прогрессии у больных ДАОА в 2,2 раза больше, чем у пациентов с ОА без СД 2 типа [8]. Больные ДАОА характеризуются большим уровнем боли в пораженных суставах, увеличением продолжительности утренней скованности, более высоким уровнем снижения функции опорных суставов

и кисти, качества жизни, выраженной тяжестью болезни [8, 23, 49]. Тяжелые проявления суставного синдрома чаще выявляются у больных с плохо контролируемым СД 2 типа, вынужденных принимать препараты инсулина [23]. Показано, что у больных ДАОА повышен индекс тяжести коморбидности, обусловленный преобладанием среди них пациентов, имеющих инвалидность по основному или сопутствующим заболеваниям и большой объем комбинированной фармакотерапии. Отмечается, что у больных ДАОА, в сравнении с группой пациентов без СД, более выражены лабораторные признаки вялотекущего системного воспаления, деструкции хряща и дислипидемии [25]. Таким образом, результаты этих немногочисленных исследований свидетельствуют о своеобразии клинической картины ОА, ассоциированного с СД 2 типа, и позволяют предполагать участие СД в развитии и прогрессии ОА путем характерных для СД патофизиологических механизмов: глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, патологическом действии конечных продуктов гликирования. Напомним, что эти механизмы лежат в основе клинических проявлений СД и формирования его осложнений [16].

#### **Хроническая гипергликемия, инсулинорезистентность, конечные продукты гликирования – роль в патогенезе ОА и СД**

Согласно определению, ОА – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, со сходными биологическими, морфологическими и клиническими исходами, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и весь сустав, включая субхондральную кость, связки, капсулу, синовиальную оболочку и периартикулярные мышцы [1]. В этом разделе обзора будут представлены данные, касающиеся влияния диабета в первую очередь на изменение хрящевой ткани.

Здоровье суставного хряща определяется целостностью внеклеточного матрикса (ВКМ) и жизнеспособностью хондроцитов, продуцирующих этот матрикс. Основу поддержания целостности суставного хряща составляет ремоделирование ВКМ хондроцитами [20]. С точки зрения молекулярной биологии суставной хрящ взрослого здорового человека обычно классифицируется как постмитотическая ткань с незначительной активностью обменных процессов [20]: низким уровнем экспрессии коллагена II типа, отсутствием экспрессии коллагенов I, III или X типов, относительно высоким обменом агрекана и ограниченной репликацией хондроцитов. Он также характеризуется незначительной экспрессией ростовых факторов-TGF- $\beta$ 1, полным отсутствием экспрессии TGF- $\beta$ 2, FGF-2, инсу-

линового ростового фактора (IGF)-1 и Ihh, а также малой скоростью апоптоза хондроцитов [20]. Поэтому неслучайно содержание глюкозы – основного источника энергии клеток – в хондроцитах значительно ниже, чем в синовиальной жидкости и плазме [64]. Доставка глюкозы в хондроциты осуществляется белками-транспортерами GLUT-1 (основной транспортер) и GLUT-3 без участия инсулина. Хондроциты здоровых людей, даже при высоком внеклеточном содержании глюкозы (30 мм), экспрессируют небольшое количество GLUT-1, в результате чего концентрация глюкозы внутри клетки существенно не увеличивается [60, 64]. Показано, что хондроциты больных ОА *in vitro* при тех же уровнях внеклеточной глюкозы накапливают ее в большей концентрации за счет увеличения экспрессии GLUT-1 [59]. Избыточное внутриклеточное содержание глюкозы полностью не метаболизируется с помощью инсулина, поскольку его внутриклеточный транспорт ограничен. Выявлено, что на клетках культуры хондроцитов от больных ОА *in vitro* и *in situ* в суставном хряще снижена экспрессия рецепторов к инсулину и инсулиноподобному фактору роста [61], что приводит к снижению фосфорилирования АКТ1-киназы и способствует уменьшению синтеза агрекана и коллагена II. Увеличение содержания глюкозы внутри хондроцита у больных ОА инициирует накопление активных форм кислорода («окислительный стресс») и активирует каталитические программы, связанные с продукцией различных металлопротеиназ и коллагеназ [33, 64]. Это приводит к гибели клеток и разрушению матрикса хрящевой ткани.

Глюкозотоксичность, инсулинорезистентность, вероятно, являются патогенетическими факторами развития ОА *in vivo*. Установлено, что длительная гипергликемия у женщин без клинических проявлений СД приводит через 2 года к статистически значимой убыли хрящевой ткани и изменениям структуры субхондральной кости коленных суставов [39].

В последние годы все большее внимание исследователей разных специальностей привлекает изучение роли ранних и поздних продуктов гликирования белков в патогенезе различных заболеваний человека, коморбидной патологии и поиска в этом направлении потенциальных терапевтических мишеней. Результаты этих исследований представлены в ряде обзоров [3, 16, 18, 27].

Неферментативное гликирование – классическая ковалентная реакция между альдегидной или кето-группой глюкозы, других сахаров со свободными аминогруппами [3, 18]. Гликирование белков происходит по остаткам лизина,

аргинина, гистидина, триптофана, цистеина. Путем N-гликозидного связывания, через серию химических реакций, образуется большое число сахар-протеиновых комплексов. В сложной цепи последовательных реакций формируются продукты раннего гликирования (продукт Амадори) и позднего гликирования – AGE (Advanced Glycation End Products). Интенсивность реакции определяется уровнем гликемии и периодом полужизни белков, вступающих в реакцию. При СД, в условиях гипергликемии, содержание гликированных протеинов существенно возрастает [16, 27]. Наиболее подвержены гликированию долгоживущие белки, такие как коллаген, кристаллин и др. Существует множество продуктов присоединения глюкозы и белков тканей и жидкости организма *in vivo*. Этими белками могут быть ферменты, гормоны, рецепторы, другие биологически активные вещества.

Следует отметить, что AGE-модифицированные продукты могут распадаться только вследствие внутриклеточного протеолиза, преимущественно фагоцитирующими клетками, что непременно инициирует процесс воспаления [27]. Основные биологические эффекты AGE опосредуются через мультилигандный рецептор семейства иммуноглобулинов (RAGE) и галектин-3, которые экспрессируются на фибробластах, макрофагах, Т-лимфоцитах, мезенгиальных клетках, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, клетках мозга, печени, хондроцитах [18]. Взаимодействие AGE с рецепторами клеток приводит к выделению провоспалительных молекул и свободных радикалов, способствуя поддержанию хронического воспаления. Это обусловлено наличием ряда специфических для RAGE лигандов, в частности кальгранулинов и белка амфотерина (High Mobility Group Box Protein 1 –HMGB-1), являющегося ключевым медиатором воспаления [18]. Известно, что амфотерин может взаимодействовать не только с RAGE, но и с Toll - подобными рецепторами (TLR-2 и TLR-4) макрофагов [18]. Считается, что AGE, глюкозотоксичность, инсулинорезистентность играют ключевую роль в развитии клинических проявлений СД, формировании диабетических макро- и микрососудистых осложнений [55], присоединении коморбидных заболеваний: атеросклероз, болезнь Альцгеймера, рак, остеоартрит и др. [3]. Оказалось, что эти закономерности выявляются не только при СД, но и ОА.

В основополагающей работе Chen et al. [36] клетки культуры хондроцитов человека стимулировали суммарными конечными продуктами гликирования (AGEs). Установлено, что в результате взаимодействия AGEs, RAGE и TLR-4 увеличивается продукция хондроцитами метал-

лопротеиназы-13, IL-6, ЦОГ-2 и амфотерина, снижается экспрессия коллагена II. Эти эффекты опосредуются активацией p38MAPK, NF-κB и угнетением активности фактора транскрипции RPARγ. По мнению авторов работы, выявленные изменения свидетельствуют о ключевой провоспалительной роли конечных продуктов гликирования в патогенезе ОА, ассоциированного с СД.

Итак, краткий анализ данных литературы, посвященных роли хронической гипергликемии, инсулинорезистентности, AGE в патогенезе ОА и СД свидетельствует о патогенетическом сходстве этих двух заболеваний и позволяет предполагать, что частое сочетание СД и ОА не является случайным. Здесь уместно привести результаты двенадцатилетнего наблюдения за людьми среднего и пожилого возраста, некоторые из них страдали ОА [57]. Оказалось, что у женщин с ОА относительный риск развития СД 2 типа составляет 1,27 (ДИ 1,15-1,41). Это может быть еще одним аргументом в пользу предположения о патогенетическом родстве СД и ОА, и главным механизмом, объединяющим оба заболевания, может быть вялотекущее системное воспаление [5, 33].

#### **Воспаление, нарушение иммунной системы при ОА и СД 2 типа**

Долгое время ОА считался болезнью «износа» хряща вследствие нарушения конгруэнтности суставных поверхностей при действии механических факторов, приводящих к разрушению хрящевой ткани [42]. Прогресс в молекулярной биологии в 90-е годы прошлого столетия глубоко изменил эту парадигму. Открытие того, что многие растворимые провоспалительные медиаторы могут увеличивать продукцию матричных металлопротеиназ, коллагеназ хондроцитами, стали первым шагом в формировании «воспалительной» теории развития ОА [34]. Помимо этого, представление об ОА как патологии только хрящевой ткани претерпело существенное изменение. Стало очевидным, что в патологический процесс при ОА вовлекаются все структуры сустава, в том числе субхондральная кость [34]. В 2012 году в журнале *Osteoarthritis and Cartilage* был опубликован систематизированный обзор, посвященный изучению роли воспаления, иммунных нарушений при ОА [40]. Авторы обзора, используя различные базы данных за период 1946 по 2011 годы, обобщили результаты исследований, посвященных воспалению при ОА, представленные в 100 статьях. Материал для изучения синовиальной ткани, жидкости в большинстве исследований был получен при артроскопии или операции артропластики. Большинство исследований обнаруживают при остеоартрите патоморфологические признаки легкого или умеренного синовита, характеризующегося

гиперплазией синовиальной оболочки, с преимущественным увеличением выстилающих клеток и инфильтрацией синовиальной клетками с различным фенотипом. Некоторые исследователи выявляли в синовиальной морфологические признаки фиброза. Среди клеток инфильтрата преобладали макрофаги и Т-лимфоциты. По данным Pessler et al., макрофаги составляют примерно 65%, Т-лимфоциты – 22%, В-лимфоциты – 5%, плазматические клетки – менее 1% клеток инфильтрата [54]. Макрофаги располагаются в основном в выстилающем слое синовиальной, субпопуляционная структура макрофагов не изучена.

Т-лимфоциты обнаружены в субповерхностном слое синовиальной оболочки и, в меньшей степени, в глубоком слое, преобладали активированные CD4<sup>+</sup>Т-клетки. Выявлены различные субпопуляции Т-клеток, экспрессирующих активационные антигены: CD69, CD25, CD38, CD45RO, CD60, CD83, HLA II класса. Ряд авторов указывает, что соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов равнялось 5:1, оно было больше, чем у здоровых людей, и меньше, чем у больных ревматоидным артритом (РА).

Популяция Th-лимфоцитов представлена субпопуляциями Th1, Th2, Th3, Th17, Th9, Th22, соотношение Th1/Th2 было 1,5 в сравнении с РА – 6,1. Показано наличие в синовиальной ткани больных ОА Treg, регуляторных Tr1 лимфоцитов – продуцентов IL-10 и TGF-β [32].

Содержание В-лимфоцитов, плазматических клеток в синовиальной ткани больных ОА было больше, чем у здоровых людей, и меньше, чем у больных РА. Считается, что В-лимфоциты инфильтрата являются олигоклональными и играют существенную роль в развитии ОА [40].

Некоторые авторы обнаружили в синовиальной ткани больных ОА тучные клетки, причем содержание этих клеток было больше, чем у здоровых людей и больных РА. Тучные клетки локализовались преимущественно периваскулярно в субповерхностном слое синовиальной, многие из них были дегранулированы [40].

Большинство исследователей выявили в синовиальной ткани больных ОА большое число цитокинов, связанных с клетками как врожденного, так и приобретенного иммунитета, в ряде исследований источник цитокинов не был идентифицирован. Выявлялись как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины: IL-1β, TNFα, IFNγ, IL-4, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18. Кроме того, некоторые исследователи выявили IL-5, IL-13, IL-19, IL-21, IL-26, IL-32, а также TGF-β [40]. В целом большинство авторов приходит к мнению о том, что содержание цитокин-позитивных клеток в образцах синовиальной ткани больных ОА меньше, чем у больных РА, но

выше, чем в синовиальной ткани здоровых людей. Это указывает на то, что синовиальная ткань больных ОА характеризуется вялотекущим воспалением, что отличает его от РА [40].

В результате воспаления в синовиальной ткани провоспалительные медиаторы попадают в синовиальную жидкость и затем в хрящ, действуя катаболической функции хондроцитов [30] и способствуя их гибели. Помимо провоспалительных медиаторов синовиальной ткани и жидкости, вызывающих нарушение процессов ремоделирования хрящевой ткани, важная роль в процессах катаболизма принадлежит субхондральной кости [30]. Напомним, что хрящ и субхондральная кость в норме представляют собой единую биокомпозицию, адаптированную к действию механических нагрузок и осуществляющую тесные молекулярно-клеточные взаимодействия, направленные на физиологическое ремоделирование как хрящевой, так и костной ткани. При ОА, в результате воспаления хряща и субхондральной кости, в процессе ремоделирования катаболические механизмы начинают преобладать над анаболическими. Этому способствует наличие между хрящевой и костной тканью особых сигнальных путей [30], обеспечивающих обмен провоспалительными медиаторами и персистенцию воспаления.

Итак, ОА характеризуется морфологическими признаками воспаления в синовиальной ткани, однако о соотношении воспаления с клиническими характеристиками ОА известно мало. Неясно, имеется ли связь персистирующего воспаления с различными клиническими фазами ОА (ранние и поздние проявления болезни), прогрессией рентгенологических изменений, уровнем боли, выраженностью функциональных изменений суставов и др. Предстоит большая работа по изучению патогенетической роли воспаления в развитии различных клинических проявлений ОА, поскольку первые исследования в этом направлении не внесли ожидаемой ясности. Так, в 2011 году опубликована статья, посвященная изучению связи биомаркеров системного воспаления и рентгенологической прогрессией ОА [70]. Авторы работы на большой выборке больных ОА при оценке 17 показателей воспаления в сыворотке периферической крови, включая определение СРБ и ряда провоспалительных цитокинов, не нашли доказательств связи между исследуемыми биомаркерами и наличием рентгенологических проявлений ОА. Авторы объясняют полученные результаты дизайном исследования. Оно было поперечным, и, по их мнению, в продольных исследованиях могут быть получены другие данные. В некоторых исследованиях выявлено, что у больных ОА с клиническими проявлениями

синовита в сыворотке ПК регистрируются маркеры системного воспаления, в частности СРБ, ассоциированный с уровнем боли [66, 68].

Нами было показано, что в сыворотке ПК больных ДАОА повышен уровень провоспалительных (IL-1, IL-18) и снижено содержание противовоспалительных цитокинов (адипонектина, IL-10), а уровень IL-6 прямо коррелировал с рядом функциональных показателей тяжести болезни [23].

Наличие в синовиальной ткани и жидкости больных ОА клеток, участвующих в гуморальном и клеточном иммунном ответе, позволяет предполагать, что их появление обусловлено развитием иммунного ответа к аутоантигенам хрящевой ткани. Напомним, что у здоровых людей потенциальные аутоантигены хряща, находящегося в асептических условиях, изолированы от клеток иммунной системы. При ОА в результате старения хряща, действия механического стресса, катаболических процессов многочисленные высвобождающиеся антигенные детерминанты матрикса хряща могут инициировать и поддерживать гуморальный и клеточный иммунный ответ, способствуя хронизации воспаления в хряще и синовиальной ткани [46]. Действительно, в синовиальной ткани, жидкости, сыворотке периферической крови больных ОА, в отличие от здоровых людей, выявлены антитела к антигенным детерминантам коллагенов II, IX, XI, агрекану, фрагментам фибронектина. Эти антигены входят в состав иммунных комплексов, обнаруженных в матриксе хряща больных ОА [46], они обладают артритогенными свойствами и способны индуцировать артрит у экспериментальных животных. Помимо гуморального иммунного ответа формируется и клеточный иммунный ответ [46] к фрагментам мембраны хондроцитов, ядерным белкам, коллагенам и протеогликанам матрикса. Ситуация осложняется тем, что в условиях хронического воспаления, иммунного ответа к различным аутоантигенам организм использует резервные возможности элиминации аутоантигенов. Поэтому у больных ОА хондроциты приобретают свойства профессиональных антиген-презентирующих клеток, способных фагоцитировать фрагменты коллагена, протеогликанов и взаимодействовать с Т-лимфоцитами, проникающими в поврежденный хрящ из синовиального экссудата [29, 46]. Хондроциты начинают экспрессировать антигены HLA-II, DP, DQ, DR, а также костимуляторные молекулы CD80, CD86 [46], в результате чего происходит усиление пролиферации Т-лимфоцитов и их провоспалительного потенциала.

Итак, анализ данных литературы, посвященных результатам исследования хронического

воспаления и изменений в иммунной системе у больных ОА, убедительно свидетельствует о том, что изменение прежнего названия болезни «остеоартроз» на современное «остеоартрит» оправданно [34]. Это новое понимание патогенеза ОА является принципиальным, поскольку определяет перспективу применения нестероидных противовоспалительных препаратов, антицитокиновых агентов в лечении ОА и поиска новых терапевтических мишеней.

Необходимо еще раз отметить, что в генезе микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа ключевая роль принадлежит вялотекущему воспалительному процессу [5, 13, 14], для которого характерны описанные выше закономерности, и тогда, с определенной мерой условности, можно говорить о патогенетическом сходстве ОА и СД.

Остается неясным, насколько описанные в этом разделе обзора закономерности развития воспаления и иммунного ответа у больных ОА будут характерны при ДАОА. Исследования в этом направлении только начинаются. Так, установлено, что у больных ДАОА содержание антител к коллагену II в сыворотке ПК выше, чем у больных ОА, и ассоциируется с тяжестью суставного синдрома [25].

#### **Фармакотерапия ДАОА отличается от лечения ОА?**

Если фармакотерапия СД 2 типа достаточно хорошо разработана, то лечение ОА представляет собой серьезную проблему. Главной целью выделения фенотипических вариантов течения ОА, включая ДАОА, считают индивидуализацию лечения ОА, поскольку очевидно, что различные патогенетические и клинические фенотипы ОА требуют разных терапевтических стратегий [7]. Важным шагом повышения эффективности лечения следует считать то, что в последних международных и отечественных рекомендациях по лечению остеоартрита предусмотрена необходимость учета коморбидной патологии при назначении терапии [19, 35, 50]. Однако в этих согласительных документах ОА и сопутствующая коморбидная патология рассматриваются самостоятельно, без их возможной патогенетической связи. Мы полагаем, что коморбидные заболевания не есть простое сочетание нескольких болезней, их фенотип, патогенез есть новое целое с малоизученными эмерджентными свойствами и иными возможностями терапии, на основе сходства патогенеза [21, 22]. Еще раз подчеркнем, что «возникающие» свойства сложных биологических систем (эмерджентность), характерные для полипатий, невозможно объяснить только с точки зрения их составляющих (отдельных болезней). Патогенез отдельных и коморбидных заболеваний связан, по мнению Барабаша, с из-

менениями универсальных сетевых процессов, происходящих на геномном, молекулярном, клеточном уровнях, которые приводят к поражению различных органов-мишеней [31].

Это положение является ключевым в системной биологии и медицине и фундаментальной основой понимания развития синтропий. При этом следует помнить, что метаболические сети — это графическое изображение взаимодействующих белков, углеводов, липидов и др., которые функционируют совместно и координированно, контролируя взаимосвязанные процессы в организме [31]. Элементами сети являются узлы, связанных друг с другом ориентированными (фермент—субстрат, ген—белок и др.) и неориентированными ребрами.

Выделяют центральные (хабы), имеющие большее количество связей, и периферические, имеющие меньшее количество связей, узлы сети. Хорошо изучены такие центральные узлы межмолекулярных взаимодействия как глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы витамина D, метилтрансфераза ДНК, NF-κB, PPAR и ряд других [22]. Узлы разнородны по своей структуре: рецепторы клеточной поверхности, внутриклеточные рецепторы, ферменты, ионные каналы и др., однако все они обладают некоторыми сходными свойствами:

— хабы регулируют взаимосвязь различных путей метаболизма, воспаления, иммунных реакций и др.;

— изменение активности центральных узлов способствует развитию коморбидной патологии;

— хабы являются потенциальной терапевтической мишенью, и их модуляция может обеспечить многоцелевые эффекты, в том числе при коморбидной патологии.

Поиск мишеней терапии, основанный на изучении свойств молекулярных сетей, получил название «сетевая фармакология».

Ранее нами было высказана гипотеза, что в результате фармакологического вмешательства на центральные узловы элементы при использовании агонистов или антагонистов может развиваться плейотропный эффект (противовоспалительный, иммуномодулирующий, липидкорректирующий, антиангиогенный, противоостеопоретический и др.), приводящий в итоге к формированию клинического эффекта не только основного, но и сопутствующих заболеваний. Эта гипотеза была подтверждена на примерах использования фармакологического агониста PPARα фенофибрата, ингибитора ГМГ Коэ А-редуктазы симвастатина у больных ревматоидным артритом, остеоартритом, псориазом с высоким риском развития атеросклероза. Показана их клиническая эффективность и безопасность, которая в большинстве случаев ассоци-

ировалась с липидкорректирующим и иммуномодулирующим действием [22]. В то же время прием донатора метильной группы адеметионина больными ДАОА оказывал статистически значимый анальгетический эффект, улучшал функцию коленных суставов, но не оказывал плеiotропного действия – не влиял на биомаркеры системного воспаления, разрушения матрикса хряща и гликемии, не изменял липидный профиль [24].

## Заключение

В связи с увеличением продолжительности жизни населения человечество вступило в эпоху господства полипатий. На примере ДАОА нам хотелось показать сложность проблемы коморбидности, как в понимании патогенеза, так и в лечении. Анализ данных о роли генетических факторов в развитии ДАОА, некоторых механизмов его формирования свидетельствует о том, что ОА и СД не есть простое, механическое сочетание двух заболеваний. Они имеют некоторые сходные генетические, патогенетические меха-

низмы, особый фенотип болезни и нацеливают врача, ученого на новый, холистический (персоналифицированный) подход к профилактике, диагностике, лечению и прогнозу этой коморбидной патологии, разработка которых находится в самом начале своего пути. К аналогичным выводам приходят King K.B., Rosenthal A.K., которые проанализировали данные литературы с 1962 по 2014 год, посвященные влиянию СД на риск развития, течение, прогноз, лечение ОА [49]. Мы пока очень смутно представляем, на каких универсальных принципах должны основываться новые подходы в лечении этой коморбидной патологии. Один из вариантов – широко обсуждаемые в последние годы теории сетевых взаимодействий, сетевая медицина и управление сетями [31]. В рамках этих концепций логичным представляется патогенетическое обоснование узловой терапии коморбидных заболеваний, а примеры ее эффективности и безопасности внушают оптимизм и веру в правильность холистического понимания сути полипатий.

## Список литературы / References

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Перспективные направления терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология, 2014. Т. 52, №3. С. 247-250. [Alekseeva L.I., Zaytseva E.M. Perspective directions of osteoarthritis therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2014, Vol. 52, no. 3, pp. 247-250. (In Russ.)]
2. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии, 2013. № 5. С. 22-31. [Ankudinov A.S. Problems of cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. *Sovremennye problemy revmatologii = Modern Problems Rheumatology*, 2013, no. 5, pp. 22-31. (In Russ.)]
3. Ансари Н.А., Рашид З. Неферментативное гликирование белков: от диабета до рака // Биомедицинская химия, 2010. Т. 56, № 2. С. 168-178. [Ansari N.A., Rashid Z. Non-enzymatic glycation of protein: From diabetes to cancer. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2010, Vol. 56, no. 2, pp. 168-178. (In Russ.)]
4. Асфандиярова Н.С., Низов А.А., Нехаева Т.И., Сакаева Н.А., Филатова Т.Е., Журавлева Н.С., Трунина Т.П. Остеоартроз у больных сахарным диабетом 2-го типа // Терапевтический архив, 2013. № 5. С. 44-47. [Asfandiayrova N.S., Nizov A.A., Nekhaeva T.I., Sakaeva N.A., Filatova T.E., Zhuravleva N.S., Trunina T.P. Osteoarthritis in patients with type 2 diabetes. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archives*, 2013, no. 5, pp. 44-47. (In Russ.)]
5. Бабаева А.Р., Тарасов А.А., Безбородова Т.А., Захарьина О.Н. Концепция системного воспаления в патогенезе диабетической ангиопатии // Вестник Волгму, 2010. № 1 (33). С. 3-8. [Babaeva A.R., Tarasov A.A., Bezborodov T.A., Zakharina O.N. Concept of systemic inflammation in diabetic angiopathy pathogenesis. *Vestnik Volgmu = Bulletin of Volgograd State Medical University*, 2010, no. 1 (33), pp. 3-8. (In Russ.)]
6. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет, 2013. № 4. С. 11-15. [Bondar I.A., Shabelnikova O.Yu. Genetic framework of type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet = Diabetes*, 2013, no. 4, pp. 11-15. (In Russ.)]
7. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания – ничего не стоит на месте // Украинский ревматологический журнал, 2014. № 56. С. 4-10. [Golovach I.Yu., Osteoarthritis: fundamental and applied aspects of the etiopathogenesis of the disease - nothing stands still. *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal = Ukrainian Journal of Rheumatology*, 2014, no. 56, pp. 4-10. (In Russ.)]
8. Головкина Е.С. Течение гонартроза и коксартроза на фоне сахарного диабета // Боль. Суставы. Позвоночник, 2012. Т. 4, № 8. С. 34-38. [Golovkina E.S. Clinical course of gonarthrosis and coxarthrosis following diabetes mellitus. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine*, 2012, Vol. 4, no. 8, pp. 34-38. (In Russ.)]
9. Денисов Л.Н., Насонова В.А. Ожирение и остеоартроз // Научно-практическая ревматология, 2010. № 3. С. 48-55. [Denisov L.N., Nasonov V.A. Obesity and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2010, no. 3, pp. 48-55. (In Russ.)]
10. Забелло Т.В., Мироманов А.М., Мироманова Н.А. Генетические аспекты остеоартрита // Фундаментальные исследования, 2015. № 1. С. 10-15. [Zabello T.V., Miromanov A.M., Smirnova N.A. Genetic aspects of

development of an osteoarthrosis. *Fundamental' nye issledovaniya = Fundamental Research*, 2015, no. 1, pp. 10-15. (In Russ.)]

11. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф // Российский медицинский журнал, 2003. № 6. С. 331-337. [Lupanov V.P. Obesity is as risk factor for cardiovascular events. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2003, no. 6, pp. 331-337. (In Russ.)]

12. Наумов А.В., Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Шамуплова М.М., Мендель О.А., Лучихина А.В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клиничко-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии // Профилактическая медицина, 2010. № 3. С. 35-41. [Naumov A.V., Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Shamuplova M.M., Mendel O.A., Luchikhina A.V. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. Overall risk factors and clinical and pathogenetic relationship. Therapy optimization. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*, 2010, no. 3, pp. 35-41. (In Russ.)]

13. Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Хоботова Е.С. Роль провоспалительных цитокинов в развитии и прогрессировании микро- и макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Ангиология и сосудистая хирургия, 2013. Т. 19, № 3. С. 9-13. [Nelaeva A.A., Khasanov Yu.V., Khabotova E.S. The role of inflammatory cytokines in the development and progression of micro- and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*, 2013, Vol. 19, no. 3, pp. 9-13. (In Russ.)]

14. Прудникова М.А. Роль хронического вялотекущего воспаления в развитии микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение, 2013. № 3. С. 106-110. [Prudnikova M.A. Role of chronic low-grade inflammation in the development of the complications of type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Endocrinology News, Opinions, and Training*, 2013, no. 3, pp. 106-110. (In Russ.)]

15. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии человека // Медицинская генетика, 2008. № 9. С. 3-9. [Puzyrev V.P. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*, 2008, no. 9, pp. 3-9. (In Russ.)]

16. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксичность и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе // Клиническая медицина, 2013. Т. 91, № 3. С. 15-20. [Titov V.N., Khokhlova N.V., Shiryayeva J.K. Glucose, glucotoxins, and protein glycation products: the role in the pathogenesis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*, 2013, Vol. 91, no. 3, pp. 15-20. (In Russ.)]

17. Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Давлетшин Р.А., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о патогенезе и генетике остеоартрита // Медицинская генетика, 2013. № 3. С. 3-10. [Tyurin A.V., Khusainova R.I., Davletshin R.A., Khusnutdinova E.K. Modern views on the pathogenesis and genetics of osteoarthritis. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*, 2013, no. 3, pp. 3-10. (In Russ.)]

18. Успенская Ю.А., Горина Я.В., Салмин В.В., Кувачева Н.В., Фурсов А.А., Пожиленкова Е.А., Салмина А.В. Рецепторы конечных продуктов гликирования белков RAGE: лиганды, биологические эффекты и роль в нейродегенерации // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина, 2014. Т. 12, № 4. С. 68-76. [Uspenskaya Yu.A., Gorina Ya.V., Salmin V.V., Kuvacheva N.V., Fursov A.A., Pozhilenkova E.A., Salmina A.V. Receptors glycation end product of proteins RAGE: Ligands, biological effects and role in development of neurodegeneration. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*, 2014, Vol. 12, no. 4, pp. 68-76. (In Russ.)]

19. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Ассоциация ревматологов России, 2013. 19 с. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis]. *Rheumatologists Association of Russia*, 2013. 19 p.

20. Четина Е.В. Механизмы эмбриогенеза при остеоартрозе: роль дифференцировки хондроцитов в резорбции суставного хряща // Научно-практическая ревматология, 2010. № 3. С. 65-77. [Cetina E.V. The mechanisms of embryogenesis in osteoarthritis: the role of differentiation of chondrocytes in resorption of articular cartilage. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*, 2010, no. 3, pp. 65-77. (In Russ.)]

21. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 1. С. 7-12. [Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal*, 2014, Vol. 29, no. 1, pp. 7-12. (In Russ.)]

22. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Узловая терапия – новая возможность лечения коморбидных заболеваний // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 4. С. 13-21. [Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Hub therapy as a new opportunity for treatment of comorbid diseases. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Medical Journal*, 2014, Vol. 29, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.)]

23. Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Клиничко-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 1. С. 87-93. [Shirinsky I.V., Kalynovskaya N.Yu., Shirinsky V.S. Clinical and immunological characteristics of diabetes associated osteoarthritis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 87-93. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-1-87-92>

24. Ширинский И.В., Сазонова О.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Клиническая эффективность и безопасность применения адеметионина у больных диабет-ассоциированным остеоартритом: пере-

- крестное пилотное исследование // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 6. С. 553-560. [Shirinsky I.V., Sazonova O.V., Kalinovskaya N.Yu., Shirinsky V.S. Clinical efficacy and safety of ademetionine in patients with diabetes associated osteoarthritis: a cross-over pilot study. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 6, pp. 553-560. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-6-553-560>
25. Ширинский И.В., Сазонова О.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Коморбидность, метилирование ДНК и аутоиммунитет при диабет-ассоциированном остеоартрите: поисковое исследование // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 4. С. 327-334. [Shirinsky I.V., Sazonova O.V., Kalynovska N.Yu., Shirinsky V.S. Comorbidity, DNA methylation and autoimmunity in diabetes associated osteoarthritis: an exploratory study. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 327-334. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-4-327-334>
26. Aaron G., Day-Williams, Southam L., Panoutsopoulou K., Nigel W.A. Variant in MCF2L Is Associated with Osteoarthritis. *Am. J. Hum. Genet.*, 2011, Vol. 89, no. 3, pp. 446-450.
27. Ahmed N., Thornalley P.J. The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetes complications. *RMJ*, 2009, no. 9, p. 642.
28. Ala-Kokko L., Baldwin C.T., Moskowitz R.W., Prockop D.J. Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, Vol. 87, no. 17, pp. 6565-6568.
29. Alsalameh S., Jahn B., Krause A., Kalden J.R., Burmester G.R. Antigenicity and accessory cell function of human articular chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 1991, Vol. 18, no. 3, pp. 414-421.
30. Ashish R.S., Supriya J., Sang-Soo L., Ju-Suk N. Interplay between Cartilage and Subchondral Bone Contributing to Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2013, Vol. 14, no. 10, pp. 19805-19830.
31. Barabási A.L. Network Medicine – From Obesity to the “Diseasome”. *N. Engl. J. Med.*, 2007, no. 357, pp. 404-407.
32. Battaglia M., Gregori S., Bacchetta R., Roncarolo M.G. Tr1 cells: from discovery to their clinical application. *Semin. Immunol.*, 2006, Vol. 18, no. 2, pp. 120-127.
33. Berenbaum F. Diabetes – induced osteoarthritis from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Diseases*, 2011, Vol. 70, no. 8, pp. 1354-1356.
34. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, Vol. 21, no. 1, pp. 16-21.
35. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F., Hochberg M.C., Kanis J.A., Kvien T.K., Martel-Pelletier J., Rizzoli R., Silverman S., Reginster J.Y. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 2014, Vol. 44, no. 3, pp. 253-263.
36. Chen Y.J., Sheu M.L., Tsai K.S., Yang R.S., Liu S.H. Advanced glycation end products induce peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  down-regulation-related inflammatory signals in human chondrocytes via Toll-like receptor-4 and receptor for advanced glycation end products. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 6, pp. e66611.
37. Cheng S., Afif H., Martel-Pelletier J., Benderdour M., Pelletier J., Hilal G., Haraoui P., Raynauld J., Choquette D., Fahmi H. Association of polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.*, 2006, Vol. 65, no. 10, pp. 1394-1397.
38. Conde J., Scotece M., Gomez R., Lopez V., Gomez-Reino J.J., Gualillo O. Adipokines and Osteoarthritis: Novel Molecules Involved in the Pathogenesis and Progression of Disease. *Arthritis*, 2011, no. 203901.
39. Davies-Tuck M.L., Wang Y., Wluka A.E., Berry P.A., Giles G.G., English D.R., Cicuttini F.M. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes. *Maturitas.*, 2012, Vol. 72, no. 4, pp. 373-378.
40. de Lange-Brokaar B.J., Ioan-Facsinay A., van Osch G.J., Zuurmond A.M., Schoones J., Toes R.E., Huizinga T.W., Kloppenburg M. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, Vol. 20, no. 12, pp. 1484-1499.
41. Dong Zhan, Pongsak Yuktanandana, Wilai Anomasiri, Aree Tanavalee, Sittisak Honsawek. Association of adiponectin +276G/T polymorphism with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, Vol. 22, p. S237.
42. Felson D.T. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, Vol. 21, no. 1, pp. 10-15.
43. Ghossaini M., Meyre D., Lobbens S., Charpentier G., Clément K., Maïté Tauber M., Weill J., Froguel P. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet.*, 2005, no. 6, p. 11.
44. Goldring M.B., Marcu K.B. Epigenomic and microRNA-mediated regulation in cartilage development, homeostasis, and osteoarthritis. *Trends Mol. Med.*, 2012, Vol. 18, no. 2, pp.109-118.
45. Gonzalez A. Osteoarthritis year 2013 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, Vol. 21, no. 10, pp. 1443-1551.
46. Guo-Hua Yuan, Kayo Masuko-Hongo, Tomohiro Kato, Kusuki Nishioka. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2003, Vol. 48, no. 3, pp. 602-611.
47. Han L., Song J.H., Yoon J.H., Park Y.G., Lee S.W., Choi Y.J., Nam S.W., Lee J.Y., Park W.S. TNF- $\alpha$  and TNF- $\beta$  Polymorphisms are associated with susceptibility to osteoarthritis in a Korean population. *Korean J. Pathol.*, 2012, Vol. 46, no. 1, pp. 30-37.

48. Han Z., Liu Q., Sun C., Li Y. The interaction between obesity and RAGE polymorphisms on the risk of knee osteoarthritis in Chinese population. *Cell Physiol. Biochem.*, 2012, Vol. 30, no. 4, pp. 898-904.
49. King K.B., Rosenthal A.K. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, Vol. 23, no. 6, pp. 841-849.
50. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., Arden N.K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S.M., Hawker G.A., Henrotin Y., Hunter D.J., Kawaguchi H., Kwok K., Lohmander S., Rannou F., Roos E.M. Underwood OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, Vol. 22, no. 3, pp. 363-388.
51. Meulenbelt I., Bijkerk C., Breedveld F.C., Slagboom P.E. Genetic linkage analysis of 14 gene loci in a family with autosomal dominant osteoarthritis without dysplasia. *Journal of Medical Genetics*, 1997, Vol. 34, no. 12, pp. 1024-1027.
52. Meulenbelt I., Bos S.D., Kloppenburg M., Lakenberg N., Houwing-Duistermaat J.J., Watt I., de Craen A.J., van Duijn C.M., Slagboom P.E. Interleukin-1 gene cluster variants with innate cytokine production profiles and osteoarthritis in subjects from the Genetics, Osteoarthritis and Progression Study. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 62, no. 4, pp. 1119-1126.
53. Näkki A., Kouhia S.T., Saarela J., Harilainen A., Tallroth K., Videman T., Battié M.C., Kaprio J., Peltonen L., Kujala U.M. Allelic variants of IL1R1 gene associate with severe hand osteoarthritis. *BMC Med. Genet.*, 2010, no. 11, p. 50.
54. Pessler F., Chen L.X., Dai L., Gomez-Vaquero C., Diaz-Torne C. A histomorphometric analysis of synovial biopsies from individuals with Gulf War Veterans Illness and joint pain compared to normal and osteoarthritis synovium. *Clinical Rheumatology*, 2008, Vol. 27, no. 9, pp. 1127-1134.
55. Petrovič M.G., Steblovník K., Peterlin B., Petrovic D. The - 429 T/C and - 374 T/A gene polymorphisms of the receptor of advanced glycation end products gene are not risk factors for diabetic retinopathy in Caucasians with Type 2 Diabetes. *Biomed. Rep.*, 2014, Vol. 2, no. 2, pp. 229-232.
56. Peunpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad. Med.*, 2009, Vol. 121, no. 6, pp. 9-20.
57. Rahman M.M., Cibere J., Anis A.H., Goldsmith G.H., Jacek A.K. Risk of type 2 diabetes among osteoarthritis patients in a prospective longitudinal study. *International Journal of Rheumatology*, Vol. 2014, no. 620920.
58. Ramya K., Radha V., Ghosh S., Majumder P.P., Mohan V. Genetic variations in the FTO gene are associated with type 2 diabetes and obesity in south Indians (CURES-79). *Diabetes Technol Ther.*, 2011, Vol. 13, no. 1, pp. 33-42.
59. Rosa S.C., Gonçalves J., Judas F., Mobasher A., Lopes C., Mendes A.F. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis Res Ther.*, 2009, Vol. 11, no. 3, p. 80.
60. Rosa S.C., Rufino A.T., Judas F., Tenreiro C., Lopes M.C., Mendes A.F. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, Vol. 19, no. 6, pp. 719-727.
61. Rosa S.C., Rufino A.T., Judas F.M., Tenreiro C.M., Lopes M.C., Mendes A.F. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *J. Cell Biochem.*, 2011, Vol. 112, no. 10, pp. 2813-2824.
62. Salwa Sokkar, Jehan A. El-Sharnouby, Amal Helmy, Amal El-Bendary, Laila Sayed Ahmad, Kamal Okasha. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPAR- $\gamma$ 2) Gene Polymorphism in Type 2 Diabetes Mellitus. *European Journal of General Medicine*, 2009, Vol. 6, no. 2, pp. 78-86.
63. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J., Lorenzini R., Aschenbrenner F., Berenbaum F., D'Agostino M.A., Willeit J., Kiechl S. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, 2013, Vol. 36, no. 2, pp. 403-409.
64. Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*, 2013, Vol. 80, no. 6, pp. 568-573.
65. Solovieva T., Vehmas P., Leino-Arjas A., Hirvonen. Adipose tissue associated genes in hand osteoarthritis in Finnish women. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, Vol. 22, p. S237.
66. Stürmer T., Brenner H., Koenig W., Günther K.P. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis.*, 2004, Vol. 63, no. 2, pp. 200-205.
67. Tawonsawatruk T., Changthong T., Pingsuthiwong S., Trachoo O., Sura T., Wajanavisit W. A genetic association study between growth differentiation factor 5 (GDF 5) polymorphism and knee osteoarthritis in Thai population. *J. Orthop. Surg. Res.*, 2011, no. 6, p. 47.
68. Toncheva A., Remichkova M., Ikonomova K., Dimitrova P., Ivanovska N. Inflammatory response in patients with active and inactive osteoarthritis. *Rheumatol. Int.*, 2009, Vol. 29, no. 10, pp. 1197-1203.
69. Tuomi T., Santoro N., Caprio S., Cai M., Weng J., Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet.*, 2014, Vol. 383, no. 9922, pp. 1084-1094.
70. Vlad S.C., Neogi T., Aliabadi P., Fontes J.D., Felson D.T. No association between markers of inflammation and osteoarthritis of the hands and knees. *J. Rheumatol.*, 2011, Vol. 38, no. 8, pp. 1665-1670.
71. Weedon M.N., McCarthy M.I., Hitman G., Walker M., Groves C.J., Zeggini E., Rayner N.W., Shields B., Owen K.R., Hattersley A.T. Combining information from common type 2 diabetes risk polymorphisms improves disease prediction. *PLoS Med.*, 2006, Vol. 3, no. 10, p. e374.

72. Wenquan Niu, Yue Qi, Zhijun Wu, Yan Liu, Dingliang Zhu, Wei Jin. A meta-analysis of receptor for advanced glycation end products gene: Four well-evaluated polymorphisms with diabetes mellitus. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2012, Vol. 358, no. 1, pp. 9-17.

73. Yajnik C.S., Janipalli C.S., Bhaskar S., Kulkarni S.R., Freathy R.M., Prakash S., Mani K.R., Weedon M.N., Kale S.D., Deshpande J., Krishnaveni G.V., Veena S.R., Fall C.H., McCarthy M.I., Frayling T.M., Hattersley A.T., Chandak G.R. FTO gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. *Diabetologia*, 2009, Vol. 52, no. 2, pp. 247-252.

74. Zeggini E., Panoutsopoulou K., Southam L., Rayner N.W., Day-Williams A.G., Lopes M.C. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcOGEN): a genome-wide association study. *Lancet.*, 2012, Vol. 380, no. 9844, pp. 815-823.

75. Zheru D., Peiliang F., Yuli W., Haishan W., Qirong Q., Xiaohua L., Hui Z., Bo W., Qiwei F. Association of PPAR $\gamma$  gene polymorphisms with osteoarthritis in a southeast Chinese population. *J. Genet.*, 2014, Vol. 93, no. 3, pp. 719-723.

---

**Авторы:**

**Казыгашева Е.В.** — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ширинский В.С.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Ширинский И.В.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

**Authors:**

**Kazygasheva E.V.**, Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Shirinsky V.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

**Shirinsky I.V.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

---

Поступила 19.04.2016  
Принята к печати 31.05.2016

Received 19.04.2016  
Accepted 31.05.2016