КОМОРБИДНОСТЬ, МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК И АУТОИММУНИТЕТ ПРИ ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННОМ ОСТЕОАРТРИТЕ: ПОИСКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ширинский И.В.[1], Сазонова О.В.[2, 3], Калиновская Н.Ю.[1], Ширинский В.С.[1]

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

[2] *Городской диабетологический центр, г. Новосибирск, Россия*

[3] *Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия*

Резюме. Остеоартрит (ОА) является одной из актуальных проблем клинической медицины не только вследствие большой распространенности, но и повышенной частоты коморбидной патологии. Ранее нами был описан клинический фенотип ОА в сочетании с СД 2 типа (ОАСД), являющийся субтипом ОА и характеризующийся большей тяжестью ОА, сниженным уровнем качества жизни. В настоящее время в литературе отсутствуют данные о биомаркерах ОАСД. Исходя из современных знаний о механизмах развития СД 2 типа и ОА, предполагается, что ключевым молекулярным звеном патогенеза этих заболеваний могут быть нарушения процессов метилирования ДНК. Ряд факторов (хроническое системное воспаление, повышение содержания конечных продуктов гликирования) может приводить к усилению деградации хряща при ОА, ассоциированном с СД 2 типа. Как ОА, так и СД 2 характеризуются высоким бременем коморбдной патологии, что позволяет предположить аддитивный эффект сочетания этих заболеваний на индексы коморбидности. Таким образом, в поисковом исследовании у больных ОАСД изучалось глобальное метилирование ДНК в мононуклеарах периферической крови (МНК ПК), биомаркеры деструкции в хрящевой ткани и показатели коморбидности. Уровень глобального метилирования ДНК в МНК ПК оценивался как содержание 5-метилцитозина с помощью проточной цитометрии. Определение содержания аггрекана и антител к коллагену II типа в сыворотке ПК проводили методом ИФА. Показатели коморбидности оценивались с помощью шкалы CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale). Обследовано 78 больных генерализованным ОА. Опытную группу составили 52 больных, у которых клиническим проявлениям ОА не менее года предшествовал СД 2 типа. В контрольную группу были включены 26 больных ОА без СД. Установлено, что, помимо тяжелых клинических проявлений суставного синдрома и наличия системного воспаления, у больных ОАСД определяется высокий уровень тяжести коморбидности, обусловленный не только СД, но и другими сопутствующими заболеваниями. Различий по другим показателям коморбидности между сравниваемыми группами не выявлено. У пациентов с ОАСД также регистрируется увеличе-

Адрес для переписки:

Ширинский Иван Валерьевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 228-25-47.
Факс: 8 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Address for correspondence:

Shirinsky Ivan V.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 228-25-47.
Fax: 7 (383) 228-25-47.
E-mail: ishirinsky@mail.ru

Образец цитирования:

И.В. Ширинский, О.В. Сазонова, Н.Ю. Калиновская, В.С. Ширинский, «Коморбидность, метилирование ДНК и аутоиммунитет при диабет-ассоциированном остеоартрите: поисковое исследование» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 4. С. 327-334. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-327-334

For citation:

I.V. Shirinsky, O.V. Sazonova, N.Yu. Kalinovskaya, V.S. Shirinsky, "Comorbidity, DNA methylation and autoimmunity in diabetes-associated osteoarthritis: an exploratory study", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 327-334. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-327-334

© Ширинский И.В. и соавт., 2015

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-4-327-334

ние содержания в сыворотке ПК аггрекана и антител к другому матриксному компоненту деструкции – коллагену II. Показано, что МНК ПК больных ОАСД и больных ОА без сопутствующего СД характеризуются более высоким, чем у здоровых людей, уровнем метилирования ДНК. Заключается, что дальнейшие исследования эпигенетической регуляции воспаления, метаболизма хрящевой ткани у больных ОА позволят идентифицировать новые терапевтические мишени и разработать более эффективные методы терапии не только основного, но и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит, сахарный диабет, метилирование ДНК, иммунная система

COMORBIDITY, DNA METHYLATION AND AUTOIMMUNITY IN DIABETES-ASSOCIATED OSTEOARTHRITIS: AN EXPLORATORY STUDY

Shirinsky I.V.[a], Sazonova O.V.[b, c], Kalinovskaya N.Yu.[a], Shirinsky V.S.[a]

[a] *Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*
[b] *Novosibirsk City Diabetic Center, Novosibirsk, Russian Federation*
[c] *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

Abstract. Osteoarthritis (OA) is among challenging problems of clinical medicine, not only due to its high prevalence, but also because of higher burden of comorbidities. Previously we described a clinical phenotype of OA associated with type 2 diabetes mellitus (OADM), which is one of OA phenotypes characterized by increased severity and reduced quality of life. In current literature, there is a lack of data on OADM biomarkers. Based on the current knowledge on type 2 DM and OA pathogenesis, it may be suggested that disturbances of DNA methylation may present the key pathogenetic mechanism for the both diseases. A number of factors, for example, chronic systemic inflammation, or increased levels of advanced glycation end products, may lead to increased articular cartilage degradation in type 2 DM-associated OA. Both OA and type 2 DM are characterized by higher comorbidity burden, thus allowing to suggest that coexistence of these diseases leads to additive effects upon comorbidity indices. In this exploratory study, we evaluated levels of total DNA methylation in peripheral blood mononuclear cells (PBMC), along with biomarkers of serum cartilage degradation and comorbidity features in patients with OA associated with diabetes (OADM). Global DNA methylation in PBMC was assessed as 5-methylcytosine levels using flow cytometry. Circulating aggrecan and anti-CII antibody concentrations were measured by means of ELISA. Comorbidity indices were assessed using Cummulative Illness Rating Scale (CIRS-G). A total of 78 patients with generalized OA were assessed. Fifty two patients had clinical manifestations of OA preceded by DM type II for 1 year (case group), and 26 OA patients were non-diabetic (control group). Patients with OADM had more pronounced joint impairment and higher severity of comorbidity. There were no differences in other measures of comorbidity between the compared groups. In conclusion, further studies on epigenetic control of inflammation and cartilage metabolism in patients with OA will enable to identify new therapeutic targets and to define new treatment strategies for the both basic disorder and comorbidity states.

Keywords: osteoarthritis, diabetes mellitus, DNA methylation, immune system

Введение

Остеоартрит (ОА) является одной из актуальных проблем клинической медицины не только вследствие большой распространенности, но и из-за высокой частоты коморбидной патологии: ожирения, сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности и дислипидемии [1, 2, 6, 8]. Патогенез ОА связывают с взаимосвязанной комбинацией множества факторов (генетических, эпигенетических, биомеханических, метаболических и др.), которые в итоге приводят к развитию персистирующего 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 [3, 13].

Ранее нами был описан фенотип ОА в сочетании с СД 2 (ОАСД), являющийся субтипом ОА и характеризующийся большей тяжестью ОА, сниженным уровнем качества жизни [32]. Кли-

нические проявления бремени болезни у больных ОАСД ассоциируются с лабораторными показателями вялотекущего системного воспаления: повышением уровня провоспалительных (IL-6, IL-18) и снижением содержания противовоспалительных цитокинов (IL-10, адипонектин) в сыворотке периферической крови [33].

Предполагается, что среди механизмов, лежащих в основе формирования воспалительных и дегенеративных изменений у больных ОА, присоединения коморбидной патологии, важная роль принадлежит эпигеномным изменениям регуляции экспрессии генов, обусловленных нарушением метилирования ДНК, ацетилирования гистонов, функции микроРНК, выявленным в клетках различного гистогенеза: хондроцитах, синовиоцитах, адипоцитах, макрофагах, лимфоцитах и др. [11, 17, 18]. Так, показано, что хондроциты больных ОА характеризуются гипометилированием специфических CPG сайтов в промоторах генов ряда металлопротеиназ, супероксиддисмутазы [28, 29]. С другой стороны, метилирование ДНК не является ключевым компонентом в подавлении синтеза хондроцитами аггрекана [27], а снижение экспрессии остеогенного протеина-1 (ОР-1) в «старых» хондроцитах *in vitro* ассоциировано с гиперметилированием промотора гена ОР-1 [14]. Показано, что при ожирении, СД – заболеваниях, часто сопутствующих ОА, уровень метилирования ДНК в В-лимфоцитах и NK-клетках значительно повышен [30]. В задачу исследования входило определение уровня глобального метилирования ДНК в мононуклеарах периферической крови (МНК ПК) больных с диабет-ассоциированным ОА (ДАОА), содержания сывороточных биомаркеров деструкции хряща и оценка показателей коморбидности.

Материалы и методы

Обследовано 78 больных генерализованным (поражение трех и более суставов) ОА: 52 больных опытной группы (82,6% женщины), у которых клиническим проявлениям ОА не менее года предшествовал сахарный диабет второго типа (СД) и 26 больных ОА (84,6% женщины) без СД. Тридцать два пациента с СД (61,5%) принимали антидиабетические препараты в таблетированной форме, 20 человек (38,5%) получали терапию инсулином или сочетанное лечение. Для уменьшения выраженности боли больные нерегулярно получали простые анальгетики (ацетаминофен), нестероидные противовоспалительные средства в разных дозировках.

Клинические и рентгенологические признаки гонартроза выявлены у 100% больных обеих групп, частота проявлений коксартроза и артроза кисти в обеих группах пациентов не отличалась. Показатели коморбидности определялись согласно ранее предложенному методу Cummulative Illness Rating Scale (CIRS-G) [26]. CIRS-G заключается в оценке 14 систем организма по пятибалльной шкале тяжести (0 – отсутствие проблем, 1 – небольшие проблемы в настоящем или значительные проблемы в прошлом, 2 – умеренное нарушение функции/заболевание, требующие терапии «первой линии», 3 – тяжелые/постоянные нарушения/«неконтролируемые» хронические проблемы, 4 – чрезвычайно тяжелые/требующие немедленного лечения/терминальная недостаточность органов/тяжелое нарушение функции и определение индекса тяжести коморбидности (средний показатель всех пунктов CIRS-G, исключая психиатрические и поведенческие факторы) и индекса коморбидности (суммарный счет).

Оценка функции суставов и забор крови проводилась до приема пациентами лекарственных препаратов.

Группа условно здоровых людей состояла из 11 человек (3 мужчин и 8 женщин) в возрасте 19-20 лет без клинических проявлений острых и хронических заболеваний.

Определение содержания аггрекана и антител к коллагену II типа в сыворотке периферической крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов (BlueGeneBiotech, China), согласно инструкции фирмы-производителя. Нижние пороги концентрации биомаркеров составили 0,1 пг/мл и 1,0 пг/мл соответственно.

Оценка уровня метилирования ДНК в МНК периферической крови проводилась с помощью мышиных моноклональных антител к 5-метилцитозину и вторичных козьих антител к тяжелым цепям мышиного IgG1, конъюгированных с FITC (Abcam). МНК ПК (10^6) фиксировались в 1% параформальдегиде в течение 10 минут при at 37 °C и держались на льду в течение 10 минут. Далее клетки инкубировали ночь с 88% метанолом при 20 °C, центрифугировались в течение 5 минут, дважды отмывались ЗФР, содержащим 0,01% Твин 20 и 1 г/мл BSA. Затем клетки обрабатывали 1N HCl 40 минут при 37 °C. Нейтрализация проводилась 0.1M боратным буфером. Далее клетки инкубировали 20 минут при 37 °C с блокирующим раствором, 1 час с анти-5-цитозин моноклональными антителами при 37 °C, дважды отмывались ЗФР и инкубировались с FITC-конъюгированными вторичными антителами 1 час при 22-24 °C. Содержание 5-метилцитозина оценивалось как медиана интенсивности флюоресценции (MIF) в окрашенных образцах минус MIF в контроле.

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали традиционным методом жидкостной хромотографии.

Описательная статистика представлена медианой (Me), 25 и 75 квартилями (Q_{25}, Q_{75}). Для выявления различий между сравниваемыми подгруппами использовали критерии Манна–Уитни.

Результаты

Ранее нами было показано, что больные ОА, клиническим и рентгенологическим проявлениям которого предшествовал СД – это преимущественно женщины пожилого возраста с избыточной массой тела [32]. В отличие от пациентов ОА, не страдающих сахарным диабетом, они характеризуются более выраженным уровнем боли в суставах, большей продолжительностью утренней скованности, большим уровнем снижения функции опорных суставов и кисти, качества жизни и, как следствие всего перечисленного, большей тяжестью клинических проявлений ОА. Тяжелое течение артрита характерно для больных с плохо контролируемым СД, принимающих препараты инсулина. Как сопутствующая патология, имеющаяся у пациентов обеих групп, усиливает бремя болезни у конкретного больного и каковы возможные последствия коморбидности в течение основного заболевания?

В таблице 1 представлены результаты оценки индексов коморбидности и бремени коморбидности, рассчитанных с помощью системы CIRS – G [26], предусматривающей возраст больного (табл. 1).

Из таблицы 1 следует, что число имеющихся или перенесенных в прошлом заболеваний в обеих группах больных было достаточно велико и достоверно не различалось между группами. При этом по количеству пораженных анатомо-физиологических систем (респираторной, сердечно-сосудистой и др.) больные первой и второй групп также не отличались. Основное различие выявлено по степени тяжести коморбидности, которая была достоверно выше в группе больных ОАСД и обусловлена преобладанием в ней инвалидов

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ КОМОРБИДНОСТИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ [Me (Q_{25}-Q_{75})]

Показатель	Больные ОА в сочетании с СД (n = 52)	Больные ОА (n = 26)	P
Число заболеваний	9 (5-12)	8 (8,7-11,2)	0,2
Число пораженных систем	6 (4-6)	7 (6-8,2)	0,2
Индекс коморбидности	9 (6-12)	9 (8-11,2)	0,98
Индекс тяжести коморбидности	1,8 (1,6-2)	1,3 (1,1-1,5)	0,001

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ АГГРЕКАНА И АНТИТЕЛ К КОЛЛАГЕНУ II ТИПА В СЫВОРОТКЕ ПК БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ [Me (Q_{25}-Q_{75})]

Биомаркер	Больные ОА в сочетании с СД (n = 52)	Больные ОА (n = 26)	P
Содержание антител к коллагену II типа (ng/ml) в сыворотке ПК (медиана и межквартильные интервалы)	5 (4-6)	4 (3-5)	0,004
Содержание аггрекана (ng/ml) в сыворотке ПК (медиана и межквартильные интервалы)	0,4 (0,3-0,9)	0,2 (0,1-0,5)	0,006

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В МНК ПК БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ [Me (Q_{25}-Q_{75})]

	Больные ОА в сочетании с СД (n = 52)	Больные ОА (n = 26)	Здоровые люди (n = 11)	P между больными ОА и СД и больными ОА	P между больными ОА и СД и здоровыми людьми
Уровень метилирования	387 (213-518)	313 (187-508)	142 (126-165)	0,1	0,0001

по основному или сопутствующим заболеваниям, большим объемом комбинированной фармакотерапии пациентов этой группы.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает возможность оценки ранних изменений хряща при ОА, скорости их прогрессирования, тяжести деструкции, эффективности лечения и др. с использованием различных биомаркеров [7, 22]. К числу биомаркеров, характеризующих степень разрушения хряща у больных ОА, относят аггрекан, коллаген II типа, его фрагменты и антитела к ним, олигомерный матриксный белок хряща (COMP) и ряд других.

В таблице 2 представлены данные о содержании аггрекана и антител к коллагену II типа в сыворотке периферической крови больных ОА.

Видно, что в группе больных ОАСД уровень циркулирующего в периферической крови аггрекана и антител к коллагену II были достоверно выше, чем в группе больных ОА. Содержание биомаркеров не было связано с уровнем гликемии.

Итак, у больных ДАОА, характеризующихся тяжелыми проявлениями суставного синдрома, выраженностью системного воспаления и повышенным уровнем тяжести коморбидности, в сыворотке крови определяется повышенное содержание биомаркера деструкции хрящевой ткани – протеогликана матрикса хряща аггрекана, увеличение уровня антител к другому матриксному биомаркеру деструкции – коллагену II типа. Можно предположить, что выявленные изменения связаны с эпигенетическими нарушениями, в частности метилирования ДНК в клетках – эффекторах воспаления.

В таблице 3 представлены данные об уровне метилирования ДНК в МНК ПК здоровых людей и больных ОА. Установлено, что медиана уровня метилирования ДНК в МНК ПК здоровых людей в 2-2,5 раза ниже уровня метилирования больных ОА.

Различий в степени метилирования ДНК в группах больных ОА не выявлено.

Обсуждение

Результаты исследования выявили новые клинические и патогенетические характеристики описанного ранее субтипа ОА, ассоциированного с СД [32] – более выраженные клинические проявления суставного синдрома и наличия системного воспаления. В равной степени повышенные показатели коморбидности в сравниваемых группах и незначительно (0,5) более высокая тяжесть коморбидности у больных ДАОА свидетельствуют о том, что ОА, как и СД, являются заболеваниями, для которых характерна высокая частота коморбидных заболеваний. Однако сочетание ОА и диабета не приводит к синергичному повышению риска коморбидности.

На фоне полипатии у пациентов с ДАОА регистрируется увеличение содержания в периферической крови биомаркеров разрушения хрящевой ткани: повышение уровня аггрекана – продукта деградации матрикса хряща, а также увеличение содержания антител к другому матриксному компоненту деструкции – коллагену II. Напомним, что основное вещество хряща на 60-70% состоит из фибриллярного белка коллагена II типа, 10% составляют протеогликаны, среди которых 90% занимает аггрекан [4, 5]. Аггрекан, коллаген II типа – одни из первых белков, содержание которых уменьшается в суставном хряще при раннем ОА [5]. Инициация разрушения матрикса хряща обусловлена действием IL-1β, TNFα, которые запускают каскад катаболических процессов с участием аггрекиназ, коллагеназ, металлопротеиназ, синтетазы окисида азота, циклооксигеназы-2 [24]. Катаболические эффекты зависят не только от действия IL-1 и TNF, в них принимают участие и другие провоспалительные цитокины, адипокины (24), однако их роль изучена значительно хуже [4].

В последующем, при прогрессировании ОА, к некоторым эпитопам аггрекана и коллагена II типа, фрагментам их деградации формируется гуморальный [19, 34] и Т-клеточный иммунный ответ [15], способствующий персистенции воспаления в суставном хряще и синовиальной ткани. Так, показано, что добавление в культуры бычьих хондроцитов антител к коллагену II и его фрагментам оказывает цитотоксическое действие, обусловленное внутриклеточной активацией металлопротеиназ [31]. Не все фрагменты коллагена II и аггрекана являются аутоантигенами. В молекуле коллагена II выделяют «артрогенные эпитопы» [16], в структуре аггрекана на эту роль претендует 846 эпитоп [23]. Следует помнить, что наряду с усилением катаболических процессов в хряще, обусловленных воспалением, при ОА снижаются и анаболические процессы [24], связанные с уменьшением синтеза хондроцитами аггрекана, коллагенов, гиалуроновой кислоты и пр. Уменьшение анаболизма происходит также при участии цитокинов и адипокинов. Так, показано, что высокий уровень IL-18 в сыворотке крови способствует снижению синтеза ключевого протеогликана хрящевой ткани аггрекана [20]. Развитие и исходы заболеваний человека, формирование их сочетаний, реализуются в соответствии с типовыми патологическими процессами (острое и хроническое воспаление, дистрофии и др.), их взаимными комбинациями [9]. Морфологической основой, объединяющей такую по-

липатию, как ОА в сочетании с СД, ожирением, атеросклерозом, другими заболеваниями, является системное воспаление [8]. Оно поддерживается многочисленными медиаторами воспаления [12, 21], участием клеток иммунной системы, жировой ткани, провоспалительный потенциал которых усливается в результате изменений липидного и углеводного обмена, действием конечных продуктов гликирования, инсулинорезистентностью и др. [6, 13]. Предполагается, что именно системное воспаление увеличивает риск развития разнообразной воспалительной коморбидной патологии при ОА [2, 6, 8].

Ключевым патогенетическим звеном персистенции воспаления, объединяющим различные заболевания при полипатии, может быть нарушение функции эпигенома в клетках-эффекторах воспаления, в частности метилирования ДНК. Показано, что уровень метилирования ДНК в В-лимфоцитах и NK-клетках у больных ожирением и СД 2, значительно повышен [30]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что МНК ПК больных ОАСД и больных ОА без сопутствующего СД характеризуются более высоким, чем у здоровых людей, уровнем метилирования ДНК; у больных ОАСД это ассоциируется с увеличением степени деструкции хряща. Эти предварительные данные позволяют предполагать, что у больных остеоартритом в клетках разного гистогенеза (фагоцитирующие клетки, Т- и В-лимфоциты, адипоциты, хондроциты и др.) имеется дисбаланс процессов гипо- и гиперметилирования ДНК, приводящих к увеличению уровня провоспалительных и снижению противовоспалительных цитокинов, увеличению содержания растворимых рецепторов цитокинов, изменению соотношения процессов катаболизма и анаболизма [10, 17]. Так, ранее нами показано, что в сыворотке периферической крови больных ОАСД повышено содержание провоспалительных (IL-6, IL-18) и снижено содержание противовоспалительных (IL-10, адипонектин) медиаторов [33].

Установлено, что промоторы некоторых генов хондроцитов, контролирующих экспрессию ряда металлопротеиназ, способствующих деградации хряща, гипометилированы [17], а ростового фактора OP-1, усиливающего анаболические процессы в матриксе хрящевой ткани – гиперметилированы [14].

В заключение следует отметить, что изучение механизмов эпигенетической регуляции системного воспаления, процесса разрушения хряща у больных остеоартритом, присоединения к основному заболеванию коморбидной патологии, находится только в начале своего пути. Эти механизмы необычайно сложны и связаны не только с нарушением метилирования ДНК, но и изменениями ацетилирования гистонов, функций микроРНК [14, 28, 29]. Можно надеяться, что благодаря исследованиям эпигенетической регуляции воспаления, метаболизма хрящевой ткани у больных ОА станет возможным идентификация новых терапевтических мишеней и разработка на их основе новых методов терапии не только основного, но и сопутствущих заболеваний. Актуальность проблемы коморбидности при ОА подчеркивается в последних согласительных рекомендациях OARSI [25] по ведению больных, предусматривающих обязательный учет коморбидности при назначении больным медикаментозных и немедикаментозных методов лечения.

Список литературы / References

1. Анкудинов А.С. Проблемы сердечно сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии, 2013. № 5. С. 22-31. [Ankudinov A.S. Problems cardiovascular comorbidity in osteoarthritis. *Sovremennye problemy revmatologii = Modern Problems in Rheumatology, 2013, no. 5, pp 22-31.* (In Russ.)]

2. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблемы коморбидности // Международный медицинский журнал, 2012. № 4. С. 78-81. [Bereznyakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthrosis, arterial hypertendion, and obesity: comorbidity problem. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = The International Medical Journal, 2012, no. 4, pp. 78-81.* (In Russ.)]

3. Головкина Е. С. Течение гонартроза и коксартроза на фоне сахарного диабета // Боль. Суставы. Позвоночник, 2012, Т.4, № 8. С. 34-38. [Golovkina E.S. The course of gonarthrosis and coxarthrosis in patients with diabetes mellitus. *Bol`. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine, 2012, Vol. 4, no. 8, pp. 34-38.* (In Russ.)]

4. Голубев Г., Григштейн О. Молекулярная патология остеоартроза как основа для создания патогенетически обоснованной структурно-модифицирующей терапии // Международный журнал медицинской практики, 2005. № 2. С. 1-23. [Golubev, G., Grigshteyn O. Molecular pathology of osteoarthritis as a basis for creating pathogenetically substantiated structural-modifying therapy. *Mezhdunarodnyy zhurnal meditsinskoy praktiki = International Journal of Medical Practice, 2005, no. 2, pp. 1-23.* (In Russ.)]

5. Дедух Н.В. Аггрекан // Боль, суставы, позвоночник, 2012. № 4 (8). С.10-13. [Dedukh N.V. Aggrecan. *Bol`. Sustavy. Pozvonochnik = Pain. Joints. Spine, 2012, no. 4 (8), pp. 10-13.* (In Russ.)]

6. Денисов Л.Н., Насонова В.А. Ожирение и остеоартроз // Научно-практическая ревматология, 2010. № 3. С.48-51. [Denisov L.N., Nasonova V.A. Ozhirenie i osteoartroz. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice, 2011, no. 3, pp. 48-52. doi: 10.14412/1995-4484-2010-443* (In Russ.)]

7. Долгова Е.А., Сороцкая В. Н., Ракита Д.Р. Биомаркеры остеоартрита (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий, 2012. Т. 19, № 1. С. 227-230. [Dolgova E.A., Sorotskaya V.N., Rakita D.R. Biomarkers of osteoarthritis (review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies, 2012, Vol. 19, no. 1, pp. 227-230*. (In Russ.)]

8. 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 клинико-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина, 2010. № 3. С. 35-41. [Naumov A.V., Vertkin A.L., Alexeyev L.I., Shamuplova M.M., Mendel O.A., Luchikhina A.V. Osteoarthrosis and cardiovascular diseases. Overall risk factors and clinical and pathogenetic relationships. Therapy optimization. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine, 2010, no. 3, pp. 35-41.* (In Russ.)]

9. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1997. 608 с. [Sarkisov D.S., Paltsev M.A., Hitrov N.K. General human pathology]. Moscow: Medicine, 1997. 608 p.

10. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // Медицинский академический журнал, 2013. Т. 13, № 3. С. 18-41. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis of infectious and noninfectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal = Medical Academic Journal, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 18-41*. (In Russ.)]

11. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины // Сибирский медицинский журнал, 2014. Т. 29, № 1. С. 7-12. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Coborbid 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.)]

12. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage, 2013, no. 1, pp. 16-22.*

13. Berenbaum F. Diabetes – induced ostheoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Diseases, 2011, no. 8, pp. 1354-1356.*

14. Chubinskaya S., Otten L., Soeder S., Borgia J.A., Aigner T., Rueger D.C., Loeser R.F. Regulation of chondrocyte gene expression by osteogenic protein-1. *Arthritis Res. Ther., 2011, Vol. 13, no. 2, pp. 2-14.*

15. de Jong H., Berlo S.E., Hombrink P., Otten H.G., van Eden W., Lafeber F.P., Heurkens A.H., Bijlsma J.W., Glant T.T., Prakken B.J. Cartilage proteoglycan aggrecan epitopes induce proinflammatory autoreactive T-cell responses in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis., 2010, Vol. 69, no. 1, pp. 255-262.*

16. Goldberg V.M., Kresina T.F. Immunology of articular cartilage. *J. Rheumatol., 1987, Vol. 14, Spec no., pp. 73-76.*

17. Goldring M.B., Kenneth B.M. Epigenomic and microRNA-mediated regulation in cartilage development, homeostasis, and osteoarthritis. *Trends Mol. Med., 2012, vol. 18, no. 2, pp. 109-118.*

18. Gonzales A. Osteoarthritis year 2013 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage, 2013, Vol. 21, no. 10, pp. 1443-1451.*

19. Guo Hua Yuan. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum., 2003, Vol. 48, pp. 602-611.*

20. Inoue H., Hiraoka K., Hoshino T., Okamoto M., Iwanaga T. High levels of serum IL-18 promote cartilage loss through suppression of aggrecan synthesis. *Bone, 2008, Vol. 32, no. 6, pp. 1102-1110.*

21. Kappor M., Martel-Pelletier J., Lajenesse P., Pelletier J.P., Fachmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol, 2011, Vol. 7, no. 1, pp. 33-42.*

22. Lafeber F.P., van Spil W.E. Osteoarthritis year 2013 in review: biomarkers; reflecting before moving forward, one step at a time. *Osteoarthritis Cartilage, 2013, Vol. 21, no. 10, pp. 1452-1464.*

23. Lohmander L.S., Ionescu M., Jugessur H., Poole A.R. Changes in joint cartilage aggrecan after knee injury and in osteoarthritis. *Arthritis Rheum., 1999, Vol. 42, no. 3, pp. 534-544.*

24. Louser R.F. Osteoarthritis year in review 2013: biology cartilage. *Osteoarthritis Cartilage, 2013, Vol. 21, no. 10, pp. 1436-1442.*

25. 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., Kwoh K., Lohmander S., Rannou F., Roos E.M., Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage, 2014, Vol. 22, no. 3, pp. 363-388.*

26. Miller M.D., Paradis C.F., Honck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research application of the Cumulative illness Rating Scale. *Psychiatry Res., 1992, Vol. 41, no. 3, pp. 237-244.*

27. Pöschl E., Fidler A., Schmidt B., Kallipolitou A., Schmid E., Aigner T. DNA methylation is not likely to be responsible for aggrecan down regulation in aged or osteoarthritic cartilage. *Ann. Rheum Dis., 2005, Vol. 64, no. 3, pp. 477-480.*

28. Roach H.I., Aigner T. DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target. *Osteoarthritis Cartilage, 2007, no. 15, pp. 128-137.*

29. Roach H.I., Yamada N., Cheung K.S., Tilley S., Clarke N.M., Oreffo R.O., Kokubun S., Bronner F.H., Yamada N., Cheung K.S., Tilley S., Clarke N. M, Oreffo R.O., Kokubun S., Bronner F. Association between the abnormal expression of matrix-degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions. *Arthritis Rheum, 2005, Vol. 52, no. 10, pp. 3110-3124.*

30. Simar D., Versteyhe S., Donkin I., Liu J., Hesson L., Nylander V., Fossum A., Barrès R. 'DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. *Metabolism: Clinical and Experimental, 2014, Vol. 63, no. 9, pp. 1188-1197.*

31. Takagi T., Jasin H. Interactions of synovial fluid immunoglobulins with chondrocytes. *Arthritis Rheum, 1992, no. 12, pp. 1502-1509.*

32. Trifonova E.P., Shirinsky I.V., Sazonova O.V., Shirinsky V.S. Clinical and laboratory features of diabetes-associated knee osteoarthritis: a case control study. *Ann. Rheum. Dis., 2014, Vol. 73, Suppl. 2. 253 p.*

33. Trifonova E.P., Shirinsky I.V., Sazonova O.V., Shirinsky V.S., Kalinovskaya N.Y. Clinical and laboratory correlates of diabetes-induced knee osteoarthritis severity. *Ann. Rheum. Dis., 2013, Vol. 72, Suppl. 3. 971 p.*

34. Vynios D.H., Tsagaraki I., Grigoreas G.H., Samiotakif M., Panayotou G., Kyriakopoulou D., Georgiou P., Korbakis D., Panayotou A., Nanouri K., Assouti M., Andonopoulos A.P. Autoantibodies against aggrecan in systemic rheumatic diseases. *Biochimie, 2006, no. 7, pp. 767-773.*

Авторы:

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

Сазонова О.В. *— к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующая Городским диабетологическим центром, г. Новосибирск, Россия*

Калиновская Н.Ю. *— к.м.н., научный сотрудник, лаборатория клинической иммунофармакологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия*

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

Authors:

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

Sazonova O.V.*, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University; Head, Novosibirsk City Diabetic Center, Novosibirsk, Russian Federation*

Kalinovskaya N.Yu.*, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Clinical Immunopharmacology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

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

Поступила 14.05.2015
Отправлена на доработку 25.06.2015
Принята к печати 30.06.2015

Received 14.05.2015
Revision received 25.06.2015
Accepted 30.06.2015