

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИСБАЛАНС ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

Щёктова А.П.<sup>1</sup>, Невзорова М.С.<sup>1</sup>, Боталов Н.С.<sup>1</sup>, Чепкасова Н.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, Пермь, e-mail: juln3krasova@yandex.ru

Остеoarthritis – патологическое поражение суставов, характеризуется структурными изменениями суставного хряща и субхондральной кости, а также явно или незаметно протекающим умеренно выраженным синовитом. Остеoarthritis представляет собой актуальную медико-социальную проблему для большинства стран мира из-за высокой распространенности, которая достигает около 25% населения. Данное заболевание наиболее часто встречается среди женщин и является одной из причин снижения трудоспособности и повышения инвалидности. В статье изложены вопросы взаимосвязи маркеров дисфункции эндотелия и неспецифической иммунной реактивности, основных механизмов развития дегенеративно-дистрофического и воспалительного процесса на микроциркуляторном уровне, так как микроциркуляторный дисбаланс – один из основных механизмов при заболеваниях суставов. При остеоартрите эндотелиальная дисфункция является компонентом микроциркуляторных нарушений. Десквамированные эндотелиоциты и васкулоэндотелиальный фактор роста являются главными показателями повреждения микроциркуляторного русла. Под воздействием провоспалительных цитокинов происходит дестабилизация гомеостаза в микроциркуляторном звене. Необходимым элементом в постановке диагноза «Остеoarthritis» является обнаружение раннего маркера – моноцитарного хемоаттрактантного протеина - 1 (MCP-1). В исследовании принимало участие 78 пациенток с остеоартритом в возрасте  $50,5 \pm 0,58$  года, стажем работы  $25,3 \pm 4,35$  года. Контрольная группа в количестве 30 человек (средний возраст –  $48 \pm 0,45$  года) была составлена из практически здоровых женщин, работающих в условиях физического перенапряжения, без характерных признаков остеоартрита.

Ключевые слова: остеоартрит, микроциркуляторный дисбаланс, оксид азота, моноцитарный хемоаттрактантный протеин.

## MOLECULAR DISBALANCE IN OSTEOARTHRITIS

Shchekotova A.P.<sup>1</sup>, Nevzorova M.S.<sup>1</sup>, Botalov N.S.<sup>1</sup>, Chepkasova N.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, e-mail: juln3krasova@yandex.ru

Osteoarthritis is a pathological lesion of the joints, characterized by structural changes in the articular cartilage and subchondral bone, as well as manifestly or imperceptibly flowing moderately pronounced synovitis. Osteoarthritis is a current medical and social problem for most countries of the world because of its high prevalence, which reaches about 25% of the population. This disease is most common among women and is one of the causes of reduced working capacity and increased disability. The article outlines the relationship between markers of endothelial dysfunction and non-specific immune reactivity, the main mechanisms of development of the degenerative-dystrophic and inflammatory process at the microcirculatory level, since microcirculatory imbalance is one of the main mechanisms in diseases of the joints. In osteoarthritis, endothelial dysfunction is a component of microcirculatory disorders. Desquamated endotheliocytes and vasculoendothelial growth factor are the main indicators of damage to the microvasculature. Under the influence of pro-inflammatory cytokines, destabilization of homeostasis occurs in the microcirculatory link. A necessary element in the diagnosis of osteoarthritis is the detection of an early marker - monocytic chemoattractant protein - 1 (MCP-1). The study involved 78 patients with osteoarthritis at the age of  $50.5 \pm 0.58$  years, work experience of  $25.3 \pm 4.35$  years. The control group in the amount of 30 people (average age -  $48 \pm 0.45$  years) was made up of practically healthy women working in conditions of physical overstrain, without characteristic signs of osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, microcirculatory imbalance, nitric oxide, monocytic chemoattractant protein.

Остеoarthritis (OA) – патологическое поражение суставов, характеризуется структурными изменениями суставного хряща и субхондральной кости, а также явно или незаметно протекающим умеренно выраженным синовитом. Остеoarthritis в структуре ревматических болезней составляет около 70%. Поэтому является самой частой патологией

суставов и представляет собой актуальную медико-социальную проблему для большинства стран мира из-за высокой распространенности, которая достигает около 25% населения. Данное заболевание наиболее часто встречается среди женщин и является одной из причин снижения трудоспособности и повышения инвалидности [1-3].

Остеоартрит является мультифакторным заболеванием, так как в патогенезе развития преобладают механические факторы над биологическими. Осцилляция анаболических и катаболических процессов – важный механизм в организме человека, необходимый для сохранения целостности тканей. Непосредственно дисбаланс этого процесса может наблюдаться при длительном распаде ткани, при снижении способности организма к восстановлению и приводить к повышенной активации катаболического/анаболического цикла [2; 3].

Другими факторами риска выступают избыточная масса тела, пожилой возраст, травмы, профессиональный спорт, профессиональные вредности. Отдельное положение в структуре причин развития ОА занимает цитокиновое повреждение [3; 4].

Главенствующим фактором риска развития остеоартрита является избыточная масса тела, которая перегружает суставы ног, вызывая в них дегенеративно-дистрофические изменения, что непосредственно приводит к болевому синдрому. При избыточной массе тела в организме человека продуцируется огромное количество цитокинов воспаления, которые инициирует воспалительный процесс в суставах.

В течении ОА имеют значение различные представители семейства цитокинов (провоспалительные и противовоспалительные). К провоспалительным цитокинам относятся интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), онкостатин М, интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-17 и интерлейкин-18 оксид азота (NO), реактивные формы кислорода [4; 5].

В результате действия цитокинов повышается синтез протеаз, снижается целостность высокомолекулярных соединений (протеогликанов), эндогенного ингибитора металлопротеаз в хондроцитах. Также под влиянием цитокинов идет прогрессирование процессов катаболизма в хряще и деструкция компонентов хрящевого матрикса.

Предшественником синовита является воспалительный процесс, в результате которого формируются остеофиты, происходят деструктивные изменения как в самом хряще, так и в синовиальной оболочке и надхрящевой части кости. При исследовании синовиальной жидкости можно обнаружить хрящевые обломки, вызывающие иммунный ответ.

Появлению свободных радикалов или молекул, содержащих реактивный кислород, способствуют механические повреждения. Реактивные формы кислорода образуются в

процессе воспаления. Они оказывают деструктивное действие на мембраны клеток. Кроме цитотоксических эффектов, они способны стимулировать образование таких веществ, как: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8.

Значимость посредников воспаления является актуальным направлением диагностики, так как их влияние обуславливается распространением на все ткани сустава, синовиальную оболочку, надхрящевую часть. Под воздействием формирующихся остеофитов и выделяющихся медиаторов воспаления происходит активация ноцицептивной системы синовиальной оболочки, что становится причиной возникновения болевых ощущений. В процессе деградации хряща выделяются биологически активные вещества, стимулирующие синтез провоспалительных агентов, которые способны вызвать аутоиммунный ответ организма [4-8].

ИЛ-1 $\beta$  - это основной провоспалительный цитокин, который участвует во многих биохимических процессах:

- 1) стимуляция синтеза оксида азота;
- 2) активизация образования прокоагулянтов и адгезионных молекул;
- 3) подавление синтеза альбумина;
- 4) стимуляция секреции белков «острой фазы» воспаления и коллагеназы;
- 5) индукция гиперкальциемии и блокирование функции гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов [8; 9].

Острый воспалительный процесс при остеоартрите заканчивается полным восстановлением тканей, при условии удаления раздражающих факторов. При хроническом воспалении в суставах остаются патологические поражения, так как наблюдается конкуренция репаративных процессов друг с другом, даже при угасании воспаления. Среди клеток преобладают макрофаги, встречается лимфоцитарная инфильтрация. Таким образом, хроническое воспаление - попытка хондроцитов и других клеток восстановить поврежденную ткань сустава.

Существует гипотеза о значительном влиянии экологии, уровня здравоохранения, специфики профессиональной деятельности на состояние опорно-двигательного аппарата, которая подтверждается значительной вариацией количества больных в различных странах. Многогранное изучение патогенетических механизмов ОА необходимо для оптимальной тактики ведения больных [10-12].

Микроциркуляторный дисбаланс - один из основных механизмов при заболеваниях суставов. Эндотелий сосудов – монослой специализированных клеток мезенхимального происхождения, который выстилает кровеносные и лимфатические сосуды, полости сердца [12; 13].

Чувствительность эндотелиальных клеток и скорость кровотока непосредственно связаны друг с другом. Данная связь наблюдается у большинства магистральных артерий, что проявляется в виде способности эндотелиоцитов к синтезу и выделению факторов, способствующих расслаблению или сокращению гладких мышц сосудов. У эндотелиоцитов выражена высокая секреторная способность; исходя из этого, можно предположить, что «эндотелиальная ткань» - это уникальный эндокринный орган, обеспечивающий гомеостаз стенок сосудов [9-13].

При ОА эндотелиальная дисфункция (ЭД) является компонентом микроциркуляторных нарушений, однако ее роль недостаточно рассмотрена [1; 2]. ЭД сопровождается активизацией вазоконстрикторов, способствующих сужению кровеносных сосудов, которые обеспечивают микроциркуляторные нарушения [2].

Десквамированные эндотелиоциты (ДЭЦ), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) - сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза, являются важнейшими показателями повреждения эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов [4].

Оксид азота – это нестабильное соединение, выделяемое эндотелием сосудов. Данное вещество рассматривается как своеобразный вазодилататор, индикатор эндотелиальных нарушений [7; 13].

Под влиянием провоспалительных цитокинов происходит нарушение баланса в системе сосудистого эндотелия [2; 4; 11]. В последние годы одним из ведущих направлений в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы стали исследования молекулярных маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудов [3; 5].

Важным является выявление предикторов нарушения микроциркуляции и воспаления с оценкой операционных характеристик [3]. В настоящее время можно утверждать, что одним из главных молекулярных маркеров повреждения эндотелиальных клеток является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1).

MCP-1 относится к классу хемокинов, которые по своей структуре являются пептидными молекулами и обладают свойствами хемоаттрактантов, действие которых опосредовано мембранными рецепторами [6-8].

MCP-1 помимо функции хемоаттрактанта, обеспечивающего миграцию и экстравазацию мононуклеарных клеток в очаг воспаления, также выполняет роль медиатора воспаления путем активации резидентных клеток.

Синтез MCP-1 индуцируется ИЛ-1 $\beta$ ,  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -ИНФ, ИЛ-6, ИЛ-4. Под воздействием MCP-1 происходит также пролиферация гладкомышечных клеток сосудов с секрецией ими

провоспалительных цитокинов [6-8].

Поражение клеток провоспалительными цитокинами происходит при образовании MCP-1 активированными моноцитами и паренхиматозными клетками, вследствие чего активизируется окисление свободных радикалов, что способствует воспалению [7; 9; 10].

Непосредственно взаимосвязь цитокинового профиля и нарушений в микроциркуляции в патогенезе остеоартрита изучена недостаточно.

Цель исследования - изучение взаимодействия показателей эндотелиальной дисфункции и неспецифической иммунологической реактивности, оценка валидности исследуемых показателей.

### **Материалы и методы исследования**

В исследовании принимало участие 78 пациенток в возрасте  $50,5 \pm 0,58$  года с диагнозом «остеоартрит», стаж работы  $25,3 \pm 4,35$  года. Пациентки наблюдались в краевом и областном профцентре г. Перми, на базе НУЗ «ОКБ на станции Пермь - II», ФКУ «Главный военный клинический госпиталь внутренних войск Министерства внутренних дел Российской Федерации», Московская область, г. Балашиха.

Контрольная группа в количестве 30 человек (средний возраст –  $48 \pm 0,45$  года) была составлена из практически здоровых женщин, без характерных признаков остеоартрита. Все женщины из контрольной группы работали в условиях физического перенапряжения.

В ходе эксперимента был изучен общеклинический статус пациенток, проведено инструментальное обследование, также были использованы специальные лабораторные методы: подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови по методу Hladovec.

Методом иммуноферментного анализа на аппарате StatFax оценивалось функциональное состояние эндотелия в сыворотке крови. Также определялись такие показатели, как уровень общего оксида азота, концентрации ВЭФР, MCP-1 и С-реактивного протеина (CRP) в сыворотке крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Excel и STATISTICA 6.1.

При статистическом анализе для определения достоверности междугрупповых различий применяли критерий Стьюдента (t). Для корреляционного анализа применялся критерий корреляции Пирсона ®, позволяющий определить, есть ли линейная связь между изменениями значений различных показателей (связь между показателями воспринималась как слабая – при  $r < 0,3$ , средней силы – при  $r$  от 0,3 до 0,7, сильная при  $r > 0,7$ ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Синдром ЭД, диагностированный у обследованных пациенток с остеоартритом, проявляется следующими показателями: увеличение количества ДЭЦ, снижение NO, повышение концентрации ВЭФР (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ показателей функционального состояния эндотелия у больных ОА и в контрольной группе ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Больные ОА (n=78)	Контрольная группа (n=30)	P
ДЭЦ, $10^4/\text{л}$	10,14±6,86	3,02±1,21	<0,001
VEGF, пг/мл	366,8±256,1	158,86±72,83	<0,001
NO, мкмоль/л	9,14±1,25	29,43±3,34	<0,001

*Примечание:* p – достоверность отличий в группах.

Также в группе наблюдения имеет место быть дисбаланс маркеров эндотелиальной дисфункции, приводящий к преобладанию вазоспазма и нарушениям на уровне микроциркуляторного русла.

CRP определялся у 30 больных женщин с ОА (средний возраст которых составил  $43 \pm 0,49$  года), а средняя концентрация CRP в крови –  $52,24 \pm 33,58$  мг/л. Значительное повышение CRP у больных остеоартритом женщин (до  $52,24 \pm 33,58$  мг/л) по сравнению с группой контроля ( $p=0,03$ ) обнаружено в 47,6% случаев.

У пациенток с ОА в сыворотке крови повышен уровень цитокина MCP-1, являющегося хемотаксическим фактором для иммунокомпетентных клеток по сравнению с контрольной группой в 91,7% случаев:  $154,5 \pm 77,5$  и  $219,1 \pm 85,68$  пг/мл соответственно, что свидетельствует о наличии стимуляции макрофагального воспалительного ответа при остеоартрите (табл. 2).

Таблица 2

Содержание MCP-1 у больных ОА и в группе контроля ( $M \pm \sigma$ )

Показатели	Больные, остеоартритом (n=25)	Контрольная группа (n=13)	P
MCP-1, пг/мл	219,1±85,68	154,5±77,5	0,029

*Примечание:* p – достоверность отличий в группах.

Данные результаты показали адекватные возможности для диагностики синдрома эндотелиальной дисфункции с высокой степенью валидности (табл. 3).

Данные функционального состояния эндотелия у пациенток с диагнозом – остеоартрит

Тесты	Точка разделения	Диагностическая специфичность, %	Диагностическая чувствительность, %	Диагностическая эффективность, %
ДЭЦ, $10^4$ /л	5	85,8	89,7	88,4
VEGF, пг/мл	80	79	89	80
NO, мкмоль/л	7	100	71,4	86,2

Цитокин (MCP-1) специфичен для данной патологии, так как его диагностическая чувствительность составила 83,4%, диагностическая специфичность теста – 76%, эффективность – 75% .

Установлена патогенетическая взаимосвязь между повреждением эндотелия и процессами неоваскулогенеза ( $r=+0,62$ ). Данная взаимосвязь усугубляет нарушение микроциркуляции при поражении суставов и вызывает прогрессирование деструкции хряща, надхрящцевого матрикса. Вследствие повреждения эндотелия происходит нарушение выработки «дирижера кровообращения» - оксида азота. Снижение уровня оксида азота приводит к превалированию вазоспазма над вазодилатацией, что также усугубляет патологический процесс ( $r= - 0,56$  между ДЭЦ и NO).

Выявлена обратная взаимосвязь между маркером неоваскулогенеза и показателем вазодилатации ( $r= - 0,45$ ). Данная взаимосвязь подтверждает, что нарушение микроциркуляторного звена является важнейшим элементом патогенеза. Взаимосвязь между VEGF и MCP-1 ( $r=0,424$ ) доказывает, что прогрессирование воспалительного процесса в хряще, в синовиальной оболочке, надхрящевой части кости зависит от выраженности нарушения кровообращения на уровне микроциркуляции.

**Выводы.** Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что на основе корреляционных зависимостей установлен патогенетический синергизм нарушений в микроциркуляции и в цитокиновом профиле.

Выявлено, что дискоординация показателей ДЭ ухудшается с нарастанием цитокинового каскада, то есть хронизация воспалительного процесса при остеоартрите создает благоприятный фон условия для синдрома сосудистых нарушений.

Непосредственно при этом доклиническим предиктором является моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, так как его концентрация повышена даже при отсутствии синовита.

## Список литературы

1. Злобина И.А. Современные методы оценки качества жизни у больных остеоартрозом и остеопорозом // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2015. № 1. С. 45-52.
2. Попова Л.А., Ваизова О.Е. Современные представления о сосудистом эндотелии с позиции общей теории систем // Фундаментальные исследования. 2012. №2 (2). С.328-332.
3. Сторожаков Г.И., Мерзлика Н.Н., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Теребилина Н.Н., Панченко Л.Ф., Баронец В.Ю. Маркёры воспаления у пациентов циррозом печени с наличием инфекционных осложнений // Архив внутренней медицины. 2013. №1 (9). С. 69-73.
4. Щёктова А.П., Невзорова М.С., Савченко О.В., Высотин С.А., Сайфитова А.Т. Тревожно-депрессивные расстройства больных остеоартрозом женщин // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27919> (дата обращения: 20.01.2019).
5. Занин С.А., Онищук В.В., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А. «Цитокиновый шторм» в патогенезе ревматоидного артрита и деформирующего остеоартроза крупных суставов // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26398> (дата обращения: 20.01.2019).
6. Кабалык М.А., Суняйкин А.Б. Клинико-молекулярные взаимосвязи дислипидемии и метаболического фенотипа остеоартрита // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25. № 3. С.392-396.
7. Кабалык М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертонией // Вестник современной клинической медицины. 2017. Т 10. № 5. С. 29-34.
8. Авдеева А.С. Связь уровней цитокинов с активностью заболевания, уровнем аутоантител и деструктивными изменениями суставов при раннем ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2015. № 4. С. 385-390.
9. Забелло Т.В. Генетические аспекты развития остеоартроза // Фундаментальные исследования. 2015. № 1-9. С.1970-1976.
10. Маслянский А.Л. Сравнение диагностической информативности определения некоторых гомеостатических и провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54. № 1. С. 10-15.
11. Elicabe R.J. Association between IL-17 and IgA in the joints of patients with inflammatory arthropathies. BMC Immunology. 2017. no. 18. P.8. DOI:10.1186/s12865-017-0189-9.

12. Malemud C.J. Negative Regulators of JAK/STAT Signaling in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *International Journal of molecular sciences*. 2017. no 18 (3). P. 484. DOI: 10.3390/ijms18030484.
13. Nakajima A. Relative expression and correlation of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , and interleukin-17 in the rheumatoid synovium. *Clin. Rheumatol*. 2016. no. 7. P. 1691-1697.