

## ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АУТОИММУННЫХ ФАКТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТЕОАРТРИТОВ (ОБЗОР)

Хамдамов Б.З.<sup>1</sup>, Хамроев Ф.Ш.<sup>3</sup>, Набиева У.П.<sup>2</sup>, Расулов Г.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Бухарский государственный медицинский институт,

<sup>2</sup>Институт иммунологии и геномики человека,

<sup>3</sup>Национальный центр реабилитации инвалидов и протезирования

### XULOSA

*Sharhda osteoartrit (OA) paydo bo'lishiga olib keladigan turli xayf omillarini ta'kidlovchi adabiyot ma'lumotlari ko'rib chiqilgan. OAda sinovial to'qima, subxondral suyak yallig'lanishi, gumoral va ho'jayraviy immun javobni ishtiroki to'g'risida adabiyotlar dalillari tahlil qilinmoqda va ularni sinovitning rivojlanishi va saqlanib qolishi va keyinchalik autoimmun reaksiya va autoyallig'lanish bilan kechuvchi biriktiruvchi to'qimaning parchalanishidagi ishtiroki, hamda OAning rivojlanish va avj olish patogenezida bugungi kunda aniqlangan autoantigenlarni ahamiyati ko'rib chiqilmoqda. Organizmning turli sustavlarini shikastlaydigan patologik jarayonda yallig'lanishga hos va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishtiroqi to'g'risidagi ma'lumotlar keltirilmoqda. Tadqiqot natijalari OA patogenezida surunkali yallig'lanish, tug'ma va adaptiv immunitet o'zgarishlari, autoimmun reaktivlik rolini tasdiqlaydi.*

**Kalit so'zlar:** *osteoartrit, xayf omillari, immunlashtirish, autoimmunitet, autoantigenlar.*

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространённых видов артрита и представляет собой хроническое дегенеративное заболевание, которое вызывает комплексные изменения во всем синовиальном суставе [1, 43, 51]. Это включает в себя структурные повреждения гиалинового хряща, уменьшение объёма здоровой субхондральной кости, гиперплазию окружающих тканей, возрастание сосудистого роста синовиальной оболочки, а также нестабильность связок и сухожилий.

В течение последнего века заболеваемость ОА значительно возросла, что отчасти связано с увеличением средней продолжительности жизни и ростом массы тела населения [5,39]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ОА затрагивает около 4% мирового населения, и в 10% случаев оно является причиной инвалидности [36,42]. Исследования глобального бремени болезней (GBD) указывают на то, что число людей, страдающих ОА, увеличилось с 300 миллионов в 2017 году до 530 миллионов в 2019 году [7,8, 29, 48]. Прогнозируется, что к 2032 году процент заболевших возрастёт с 26,6% до 29,5%. В 2021 году более 22% людей старше 40 лет страдали от остеоартрита колена, с общим числом заболевших, превышающим 500 миллионов по всему

### SUMMARY

*The review considers literature data characterizing various risk factors leading to the onset of osteoarthritis (OA). Literature data on the involvement of inflammation of synovial tissue, subchondral bone, humoral and cellular immune response in OA are analyzed and their role in the onset and/or preservation of synovitis and the initiation of subsequent destruction of articular cartilage with the development of an autoimmune reaction and autoinflammation is discussed, the influence of the spectrum of autoantigens known today in the pathogenesis of the development and progression of OA is considered. The data are provided on the participation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathological process that damages various joints of the body. Research results strongly suggest the role of chronic inflammation, changes in innate and adaptive immunity, autoimmune reactivity in the pathogenesis of OA.*

**Keywords:** *osteoarthritis, risk factors, immunoinflammation, autoimmunity, autoantigens.*

миру [2, 48, 51].

Уровень распространённости ОА увеличился на 9,3% с 1990 по 2017 год и на 13,25% с 1990 по 2019. По данным большого когортного исследования, проведённого в США, распространённость ОА коленного сустава увеличилась в 2,1 раза с 1950-х годов [25,32]. В России, по данным официальной статистики, распространённость ОА за последние годы возросла на 48%, ежегодная первичная заболеваемость – более чем на 20% [30]. ОА занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний в ряду основных причин нетрудоспособности пожилых. По данным ряда крупных исследований на 2020 год ОА стал четвертой по значимости причиной инвалидности во всем мире с огромными расходами на медицинское обслуживание и здравоохранение, а также косвенными расходами, вызванными потерей работы и досрочным выходом на пенсию [4,62]. Однако в реальности больных с различными формами ОА в популяции гораздо больше, чем обращающихся за медицинской помощью в государственные лечебно-профилактические учреждения [3,18,64]. Его распространённость увеличивается в связи с старением населения и высокой частотой ожирения в популяции. В последние годы проблема ОА привлекает все большее внимание

специалистов разного профиля вследствие выявления сложных и разнообразных механизмов его развития, возрастания частоты встречаемости среди лиц молодого возраста, высокого уровня инвалидизации больных [24,53].

При остеоартритах пораженный сустав не рассматривается просто как комплекс измененных костных поверхностей, хрящей, синовиальной жидкости и капсулы, а воспринимается как целостный орган с характерными для него патофизиологическими нарушениями: воспалительными, нейротрофическими, иммунными, метаболическими и функциональными. Поэтому остеоартрит классифицируется как органное заболевание, а при вовлечении различных групп суставов – как полиорганная патология.

Остеоартрит не является однородным заболеванием. Это разнообразная группа нарушений с различными клиничко-патогенетическими особенностями, которые взаимозависимо и неоднородно прогрессируют, приводя к общим клиническим проявлениям. Считается, что остеоартрит включает в себя патогенетически схожие заболевания с разными причинами, вызывающими аналогичные патофизиологические и клинические результаты, такие как прогрессирующая потеря гиалинового хряща и аномальное ремоделирование субхондральной кости. Также остеоартрит рассматривается как коморбидное заболевание, часто сопутствующее сердечно-сосудистым нарушениям, ожирению и сахарному диабету. В течение длительного времени его воспринимали как «износ» хряща из-за механических факторов. Прорыв в молекулярной биологии в 90-х годах существенно изменил эту точку зрения, установив роль воспалительных медиаторов в патогенезе остеоартрита [11, 22,44].

**Факторы риска ОА** включают ожирение, женский пол, старение, травмы колена и занятия спортом с высокими нагрузками, такими как марафоны, конькобежный спорт и тяжелая атлетика. Хотя старение и ОА могут быть совершенно независимыми процессами, со статистической точки зрения они тесно связаны [9,37]. Старение считается наиболее значимым фактором риска развития ОА. За исключением увеличения воздействия других факторов риска с возрастом, связанные со старением изменения биологических и молекулярных сигналов существенно способствуют дезорганизации структуры суставов. Недавно было предложено несколько потенциальных патологических механизмов того, как старение способствует развитию ОА [12,40]. Секреторный фенотип, связанный со старением клеток (SASP), был обнаружен в деградирующем суставном хряще и синовиальной суставной ткани при развивающемся ОА [12,45]. Считается, что митохондриальная дисфункция, связанная с процессами старения и приводящая к окислительному стрессу, обусловлена чрезмерным накоплением активных форм кислорода (АФК) и нарушением энергетического метаболизма хондроцитов суставов. Это способствует апоптозу хондроцитов

и разрушению хряща суставов [13,24]. В дополнение к этому, возрастное воспаление в синовиальной оболочке суставов, которое также связано с секреторной активностью ассоциированных с сенесценцией клеток (SASP), вызывает разрушительные изменения во внеклеточном матриксе хряща и способствует прогрессированию остеоартрита (ОА) [35,37].

Ожирение является еще одним ключевым фактором риска, значительно увеличивающим вероятность развития ОА в тазобедренных и коленных шарнирах. Особенно важно, что избыточная масса тела приводит к нерегулярному повышению механической нагрузки на коленные суставы, что вызывает износ хряща, разрушение связок и, в конечном итоге, развитие остеоартрита. Удивительно, но у пациентов с ожирением чаще возникает ОА рук, которые обычно не подвержены чрезмерным нагрузкам [14,38,49]. Существует общее убеждение, что системные факторы, выделяемые другими тканями, способствуют развитию остеоартрита (ОА) у людей с избыточным весом. У пациентов с ожирением наблюдается, что адипоциты выделяют цитокины, известные как адипокины, включая резистин, висфатин, лептин, оментин, адипонектин, ретинол-связывающий белок 4 (RBP4) и ряд других веществ, которые способствуют как началу, так и прогрессированию ОА. Более того, такие цитокины, как TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-8, провоцируют воспалительные процессы в суставах, что приводит к разрушению внеклеточного матрикса и деградациии хрящевой ткани.

Повреждения колена также представляют собой серьезный риск для развития ОА в этом суставе. Посттравматический остеоартрит – это один из его подтипов, возникающий в результате травм. Исследования показали, что вероятность появления ОА в травмированных суставах в пять раз выше по сравнению с нетравмированными. Травмы суставов вызывают значительные изменения в экспрессии генов в областях колена. Кроме того, чрезмерные нагрузки на суставы, особенно у профессиональных спортсменов, увеличивают риск раннего ОА по сравнению с неподготовленными людьми [23, 36].

Генетический фактор риска имеет значение для более чем 11 форм остеоартрита (ОА), включая ОА кистей, бедер и позвоночника [29,41]. Это подтверждается недавно проведенным мета-анализом полногеномного исследования ассоциаций (GWAS), включающим свыше 820 000 участников из Восточной Азии и Европы, представляющих 13 международных когорт из 9 популяций, среди которых более 170 000 пациентов с ОА. Итоги этого мета-анализа выявили около 10 000 значимых однонуклеотидных вариантов (SNV), из которых 100 оказались уникальными и показали независимую генетическую связь с фенотипами и симптомами ОА [18,39]. Среди этих 100 SNV, 60 были значимо ассоциированы по всему геному с несколькими типами ОА, а также были идентифицированы 77 возможных эффекторных генов [25,27]. Эти

данные о генетическом риске требуют дальнейшей проверки для определения потенциальных вариантов трансляционного вмешательства при ОА.

Клинические признаки остеоартрита (ОА) включают ограниченность движений суставов, скованность, боль, а также сложности при ходьбе или беге, наряду с другими возможными симптомами. При обследовании пациентов можно обнаружить увеличение костных структур, отечность и воспаление суставов. Рентгенологические методы исследования, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяют выявить остеофиты на краях суставов, сужение суставной щели и изменения в костно-хрящевой ткани. Боль является наиболее выраженным симптомом и главной причиной обращений пациентов за медицинской помощью, хотя механизмы её возникновения при ОА все еще недостаточно изучены. Боль может служить индикатором повреждений, воспалений или нарушений в нервной системе. Поскольку суставной хрящ не содержит сосудов и нервов, боль при ОА может возникать как до, так и после признаков повреждения хряща, выявляемых визуальными методами. В настоящее время внимание в проблеме ОА концентрируется на раннем выявлении, своевременной профилактике и замедлении прогрессирования патологического процесса, что в свою очередь, требует выявления биомаркеров и терапевтических мишеней на разных стадиях заболевания [32,44].

С тех пор, как клиническое лечение остеоартрита (ОА) сосредоточивалось на нивелировании симптомов суставной боли, прошло немало времени. В настоящее время акцент в терапевтических подходах ОА сместился в сторону ранней профилактики и замедления или остановки прогрессирования заболевания до того, как произойдет значительное разрушение суставных структур.

На протяжении последних десятилетий изучение патогенеза остеоартрита (ОА) получило широкое развитие. Несмотря на то, что факторы риска были описаны, структурные изменения в синовиальных суставах, наблюдающиеся при ОА, исследованы достаточно глубоко, то сложные патологические механизмы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования данного заболевания, все еще остаются в значительной степени неясными. В данной работе мы стремимся изложить текущее понимание патогенеза ОА, акцентируя внимание на тканевых взаимодействиях, изменениях в клеточной биологии, а также на патогенетических аутоиммунных механизмах, которые играют ключевую роль в этом процессе.

**Взаимодействие тканей при ОА.** Целый ряд исследований продемонстрировали, что склероз субхондральной кости может быть одной из ключевых причин старческого остеоартрита (ОА). Аномальное костное ремоделирование, вызванное нарушениями в деятельности остеобластов и остеокластов, играет центральную роль в начале и прогрессировании этого заболевания [47]. При ОА отмечаются увеличение

пористости и изменения в субхондральной кости, снижение ее плотности и минерализации, а также нерегулярная структура матрикса. Эти изменения в субхондральной кости могут происходить одновременно с начальным разрушением суставного хряща или даже предшествовать ему [36,40]. На поздних стадиях болезни наблюдаются изменения архитектуры субхондральной кости, характеризующиеся уменьшением процессов ремоделирования и увеличением плотности, что приводит к склерозу [33,42]. Тем не менее, механизмы взаимодействия суставного хряща и сустава со субхондральной костью, которые приводят к иницированию и прогрессированию ОА, еще не до конца изучены и требуют дополнительных исследований.

Перед развитием дегенерации хрящевой ткани на ранних этапах ОА, кроме нарушения строения субхондральной кости происходят изменения также и в синовиальной оболочке [43]. Роль и значение синовиальной оболочки в возникновение и развитие ОА изучается в течение последних десятилетий. На ранних этапах ОА гистологические изменения синовиальной оболочки включают ее гипертрофию и гиперплазию, усиленный ангиогенез, низкий уровень воспаления синовиальной оболочки и заметный фиброз [27,32]. На последней стадии ОА может быть выявлен синовит с высоким содержанием макрофагов [29]. Для оценки синовита при ОА используются эти гистологические признаки [32,48]. У более чем половины пациентов с ОА, как на ранних, так и на поздних стадиях, можно наблюдать низкую степень синовиального воспаления [47]. Поэтому именно синовиальное воспаление считается наиболее значимым признаком среди исследователей ОА. Широко признано, что провоспалительные факторы, выделяемые синовиальной тканью, приводят к разрушению ВКМ суставного хряща. Однако требуется дальнейшее исследование взаимодействия различных типов клеток в суставе и особенностей синовиальной оболочки на различных стадиях ОА.

Избыточный вес является фактором риска развития остеоартрита (ОА) не только из-за давления на коленные суставы [22,49], но и ввиду сложных тканевых и клеточных взаимодействий, входящих в патогенез заболевания. Как уже упоминалось, адипокины, секретируемые жировой тканью и взаимодействующие с другими тканями, играют ключевую роль в патогенезе ОА [36]. Более того, местная жировая ткань, такая как поднадколенник, также взаимодействует с синовиальной тканью, влияя на прогрессирование ОА. [4,37,41].

**Клеточная биология суставного хряща.** Клеточная биология суставного хряща включает изменения различных типов клеток при ОА, которые обсуждаются в обзорных статьях [5,28,49]. Хондроциты это основные клетки в суставном хряще, и при дегенерации суставного хряща количество их клеточной гибели увеличивается. Программируемая

клеточная смерть, или апоптоз, является самой ранней зафиксированной формой гибели клеток. Хотя низкий уровень апоптоза существует в нормальном суставе, при ОА количество таких клеток значительно увеличивается на начальных и поздних стадиях болезни. Исследования показали, что рецепторы смерти (например, FAS, TNFR), цитокины (например, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), а также различные механические и физико-химические факторы могут вызвать апоптоз хондроцитов. Тем не менее, пока неясно, является ли апоптоз причиной или следствием ОА.

Хотя известно, что низкий уровень апоптоза, обнаруженный с помощью анализа TUNEL, существует в нормальном суставном хряще, количество апоптотических клеток резко увеличивается на ранних и поздних стадиях ОА. Несколько исследований показали, что рецепторы смерти (например, FAS, TNFR), 40 цитокины (например, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) [38,44], а также аномальные механические стрессы и физико-химические факторы, включая ультрафиолетовое излучение и ионизирующее излучение, могут вызвать апоптоз хондроцитов [19,42]. Однако еще предстоит определить, является ли апоптоз причиной или следствием ОА.

**Макрофаги, тучные клетки и Т-лимфоциты.** Клетки врожденной иммунной системы, активируемые посредством DAMPs и комплемента, включают макрофаги и тучные клетки [31,40], и оба типа клеток принимают участие в патогенезе ОА. Среди клеток воспалительного инфильтрата при ОА преобладают макрофаги, тучные клетки и Т-лимфоциты. По данным Pessler F. и соавт., доля макрофагов составляет около 65%, Т-лимфоцитов – 22%, В-лимфоцитов – 5%, а плазматических клеток – менее 1% инфильтрата [34]. Макрофаги в основном сосредоточены в выстилающем слое синовиальной оболочки, причем субпопуляции этих клеток не были изучены. Патогенетическая функция макрофагов заключается в регулировании продукции металлопротеиназ хондроцитами, синтезе провоспалительных медиаторов и факторов роста (IL-1, TNF $\alpha$ , металлопротеиназ, IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ ) хемокинов, участвующих в воспалительном процессе и формировании остеофитов [24, 37].

Т-лимфоциты в основном обнаружены в подповерхностном слое синовиальной оболочки, их меньше в глубоком слое, причем активированные CD4<sup>+</sup>Т-клетки преобладают [37]. Были выявлены различные субтипы Т-клеток, которые экспрессируют активационные антигены: CD69, CD25, CD38, CD45RO, CD60, CD83 и HLA II класса [39]. Некоторые исследования показали, что соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лимфоцитов составляло 5:1, что выше, чем у здоровых людей, но меньше, чем у больных РА [38]. Популяция Th-лимфоцитов включала субпопуляции Th1, Th2, Th3, Th17, Th9, Th22, при этом соотношение Th1/Th2 составляло 1,5 против 6,1 при РА [43, 54]. В синовиальной ткани у пациентов с ОА обнаружены Treg и регуляторные Tr1 лимфоциты, вырабатывающие IL-

10 и TGF- $\beta$  [34]. Количество В-лимфоцитов и плазматических клеток в синовиальной ткани больных ОА выше, чем у здоровых, но ниже, чем у больных РА. Считается, что В-лимфоциты инфильтрата являются олигоклональными и играют значительную роль в развитии ОА [44]. Исследователи также выявили присутствие тучных клеток в синовиальной оболочке больных ОА, их больше, чем у здоровых людей, и значительно выше, чем у больных РА [19, 20]. Тучные клетки обычно располагались периваскулярно в субповерхностном слое синовиальной оболочки, многие из них были дегранированы [19].

Мастоциты являются разнородной группой клеток, которые делятся на две категории: клетки, содержащие только триптазу, и клетки, содержащие и триптазу, и химазу. Возрастание числа мастоцитов в синовиальной ткани при остеоартрите (ОА) по сравнению с нормальной тканью связано в основном с увеличением количества мастоцитов, содержащих исключительно триптазу. В отличие от ревматоидного артрита (РА), где увеличиваются обе группы мастоцитов. Кроме того, активность триптазы в мастоцитах синовиальной ткани при ОА выше, чем в нормальной тканевой структуре. Триптаза, выделяемая мастоцитами в синовиальную жидкость, стимулирует пролиферацию фибробластоподобных клеток и продукцию провоспалительных цитокинов, что способствует развитию патологии ОА. Гистамин является еще одним классическим медиатором мастоцитов. В синовиальной ткани при ОА мастоциты содержат аналогичное или даже большее количество гистамина, чем при РА, но высвобождают его в меньших количествах. Активированные мастоциты также присутствуют в синовиальной ткани при ОА, причем их значительное количество связано как с синовиальной оболочкой, так и с разрушениями суставных структур. Механизмы активации макрофагов в суставах при ОА и их роль в патогенезе болезни активно изучаются. Точная функция мастоцитов и их медиаторов при ОА остается недостаточно исследованной.

Многие ученые обнаружили в синовиальной ткани пациентов с ОА высокие уровни цитокинов, связанных с клетками как врожденного, так и приобретенного иммунитета, хотя в некоторых исследованиях не удается определить источник этих цитокинов. Были выявлены как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины: IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-4, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 и IL-18 [37, 45, 51]. Также были найдены IL-5, IL-13, IL-19, IL-21, IL-26, IL-32 и TGF- $\beta$  [18, 41]. Большинство исследователей соглашаются, что количество клеток, продуцирующих провоспалительные цитокины, в синовиальной ткани больных ОА меньше, чем у пациентов с РА, но больше, чем в нормальной синовиальной ткани здоровых людей [37, 45]. Это свидетельствует о том, что синовиальная ткань при ОА имеет хроническое воспалительное состояние, отличное от РА [18, 22].

Цитокины являются одной из самых глубоко

исследованных групп медиаторов воспаления. В патогенезе ОА вовлечены такие цитокины, как TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21 и фактор, ингибирующий лейкомию [22, 57, 60]. Несмотря на то, что роль отдельных цитокинов в развитии ОА еще до конца не понятно, предполагается, что воспалительные цитокины способствуют разрушению хряща и подавлению анаболических процессов, необходимых для его поддержания [34, 41]. В частности, сигналы IL-1 $\beta$  и TNF, активируемые через транскрипционные факторы NF- $\kappa$ B и AP-1, стимулируют самопроизводство этих цитокинов и выражение других воспалительных медиаторов и хондролитических агентов (таких как NO, простагландин E2 (PGE2), IL-6, MMP1, MMP9 и MMP13) в хряще при ОА *ex vivo* [25, 39]. Хотя исследования на животных дали обнадеживающие результаты, клинические испытания анти-IL-1 $\beta$  и анти-TNF терапии при ОА не привели к положительным результатам [5, 35, 40]. Эти неудачи означают, что воздействие лишь на один цитокин (например, IL-1 $\beta$  или TNF) на системном уровне вероятно недостаточно для достижения положительного эффекта при ОА; в отличие от РА, где TNF регулирует продукцию IL-1 $\beta$ , при ОА IL-1 $\beta$  и TNF могут работать параллельно и взаимно заменять функции друг друга [21, 35, 44]. Недостаточная эффективность антицитокиновой терапии также может быть связана с трудностями проникновения системно-вводимых препаратов в суставы или с оценкой их эффективности на более поздних стадиях ОА, когда заболевание может быть менее восприимчиво к такой терапии, а также с другими факторами [43, 62]. Кроме того, испытания ингибиторов MMP на людях показали либо неудовлетворительную эффективность, либо неприемлемую токсичность [17, 29]. Для терапевтических целей могут быть рассмотрены и другие цитокины, но для правильного выбора цитокина при ОА требуется детальное понимание основополагающих механизмов [8, 39].

**Аутоиммунитет и аутовоспаление – два звена патогенеза ОА.** В процессе углубленного анализа протеомов белков и пептидов в сыворотке крови и синовиальной жидкости (СЖ) при остеоартрите (ОА) и ревматоидном артрите (РА) было найдено аналогичное количество аутоантигенов, причем некоторые из них встречались в основном у пациентов с ОА. Иммунизация белками межклеточного матрикса синовиального хряща у лабораторных мышей приводила к кальцификации сухожилий, указывая на влияние аутоиммунных реакций на функции целевых молекул [8,32]. Посттрансляционные модификации (ПТМ) белков, такие как окисление, карбамилрование и цитруллинирование, связываются с синовитом и могут провоцировать образование аутоантител. Известны аутоиммунные реакции против различных белков опорно-двигательной системы: агреккана, протеогликана, фибронектина, олигомерного белка матрикса хряща и коллагена I и II типов (C1 и CII) [14,29,30].

Преvalентность этих аутоантител в крови пациентов с ОА изучена недостаточно, но некоторые из них рассматриваются как потенциальные биомаркеры [15,46]. В синовиальной жидкости при ОА были обнаружены аутоантитела, включая антитела к белкам, связанным с костной тканью (остеокальцину, остеопоптину – ОПН, – остеопротегерину), гиалуроновой кислоте, протеазам и другим энзимам (матричной металлопротеиназе 9 – MMP9; тканевому ингибитору металлопротеиназ 1 – TIMP1) [17,18]. Известно, что образование аутоантител увеличивается с возрастом [19,34], но роль этих антител в патогенезе ОА как возраст-ассоциированного заболевания всё ещё требует дополнительных исследований.

Ключевой особенностью синовита при ОА является клеточный стресс, стимулирующий синтез ферментов и производство химических веществ, ответственных за ПТМ белков посредством процессов цитруллинирования, окисления, гликирования или карбамилрования [20,32]. Эти модификации приводят к вредным изменениям в естественной структуре белков и связаны с развитием возрастных дегенеративных заболеваний [28,31], представляя собой важный источник антигенов для образования аутоантител (аутоАТ). Обнаружено, что аутоАТ к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и карбамилрованному протеину редко встречаются в сыворотке при ОА [24,41], тогда как аутоАТ к окисленному СII (анти-ROS-CII) были найдены и в сыворотке, и в синовиальной жидкости пациентов с ОА с признаками синовита [2,25,38].

Специфические для ОА аутоантигены вызывают хроническое воспаление синовиальной оболочки, что приводит к выработке цитокинов, активирующих протеазы, которые повреждают хондроциты и суставной хрящ. Это инициирует аутоиммунные реакции, разрушающие другие составляющие сустава и изменяющие функции мишеневых молекул [34, 41]. Развитие аутоиммунного ответа на аутоантигены при ОА связано с изменениями в иммунной системе, которая различает свои и чужие антигены посредством различных механизмов. Клетки врожденного иммунитета распознают характерные структуры патогенов через рецепторы, распознающие патогены (PRR), расположенные на клеточной поверхности или в эндосомах [4, 29, 38].

Регуляторные В- и Т-клетки уменьшают воспаление, вырабатывая иммуносупрессивные цитокины, такие как ИЛ10 и ТФР $\beta$  [40, 41]. Нарушение любого из этих процессов может способствовать аутоиммунной патогенезе ОА. Антитела (иммуноглобулины) являются гликопротеинами пяти изотипов, которые синтезируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD). При связывании с чужеродными антигенами антитела формируют иммунные комплексы (ИК), активируя эффекторные процессы через классический путь комплемента, фагоцитоз, опосредованный Fc-рецептором, и анти-

телозависимую клеточную цитотоксичность. В некоторых аутоиммунных состояниях ИК не выводятся из кровотока, вызывая воспаление при осаждении в тканях [21, 34, 42]. Толл-подобные рецепторы (TLR), находящиеся в антигенпрезентирующих клетках и фагоцитах, играют важную роль в врожденном и адаптивном иммунитете, и являются типом PRR, участвующим в патогенезе аутоиммунных заболеваний [19, 23]. TLR2 и TLR4 активируются в синовиаль-

ной оболочке у больных РА [34]. В аутоиммунных заболеваниях, опосредованных ИК, взаимодействие между TLR и FcγR усиливает воспалительный ответ. Блокада TLR4 приводит к значительному снижению воспаления при ИК-FcγR-опосредованном артрите [25]. На рисунке показана схема патогенеза разрушения суставного хряща при ОА вследствие механического стресса и иммуноопосредованных процессов [36].

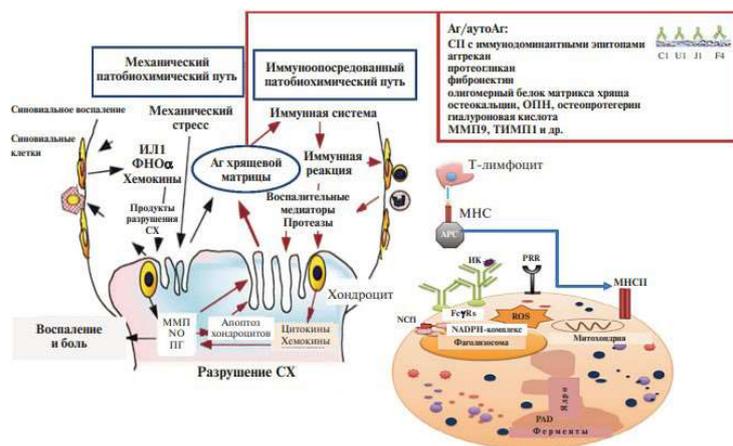


Схема патогенеза разрушения СХ при ОА в условиях воздействия механического стресса и иммуноопосредованного патобиохимического пути (адаптировано из [46]). ПГ – простагландины; APC – антигенпредставляющие клетки; ROS – свободно-радикальное окисление; Fcγ Rs – Fcγ-рецепторы; NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный; Ncf1 – цитозольный фактор нейтрофилов 1; PAD – пептидиларгинин дезаминаза 1.

В последние годы исследователи концентрируют свое внимание на синтезе IL-8, IL-17, IL-18 и IL-22 в синовиальной ткани [16,37]. IL-17 играет важную роль в иммуно-опосредованном повреждении тканей, включая аутоиммунные реакции, направленные на отдельные органы [28,33], а Th17-клетки участвуют в ремоделировании костной ткани [39]. Установлено, что количество активированных макрофагов в синовиальной оболочке при остеоартрозе (ОА) соотносится с тяжестью и прогрессированием заболевания [2,37,40]. Синовиальные макрофаги реагируют на молекулярные сигналы опасности, такие как фрагменты хрящей и внутриклеточные белки из некротических клеток, что вызывает повреждение суставного хряща (СХ) и изменение синовиальной жидкости (СЖ) через высвобождение цитокинов (IL-1β, TNF-α, TGF-β) [31]. Полиморфноядерные нейтрофилы (ПМН) выделяют хроматиновую сеть с активирующими сигналами в виде внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs), что способствует развитию аутоиммунитета [8,32,43]. Нейтрофильная эластаза ПМН повышает продукцию CXCL8 через TLR4 [16,43]. ПМН, усиливая образование NETs, являются источником цитруллинированных аутоантигенов при ревматоидном артрите (РА) [34]. Полиморфизмы в гене Ncf1 связаны с подавлением CD4+ лимфоцитов, опосредованной Т-регуляторными клетками, что из-

меняет Т-клеточно-зависимый аутоиммунный ответ [23,35]. Механизм заболевания, связанный с субпопуляциями макрофагов, указывает на возможные фенотипы ОА.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является крайне сложным заболеванием суставов, и механизмы его начала и развития до сих пор недостаточно изучены. Отечественные факторы, способствующие возникновению ОА, разнообразны и включают в себя избыточные механические нагрузки, воспалительные реакции, старение и другие, что в свою очередь приводит к ранним изменениям в суставе с уникальными молекулярными сигналами. Процессы разрушения хряща, увеличение синовиальной ткани, воспаление, ненормальный рост сосудов, нарушения в субхондральной кости и нестабильность связок могут совместно способствовать прогрессированию заболевания. Современное понимание роли аутоиммунных и аутовоспалительных процессов в патогенезе ОА открывает новые горизонты в фармаконутрициологии, что позволяет разрабатывать инновационные методы профилактики и лечения. Коллаген стал новым объектом исследования в области ревматологии, и под этим термином объединены различные продукты с уникальной структурой и действием. Необходимы дополнительные исследования для оценки лечебного

потенциала разных типов коллагена, учитывающие специфические клинические ситуации. Разработка новых стратегий терапии должна быть основана на комплексном подходе и учитывающей компоненты, способствующие снижению аутовоспаления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений//Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16. № 2. С. 75-82.
2. Амирджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Макаров М.А., Каратеев А.Е. Посттравматический остеоартрит: эпидемиология, патогенез, подходы к лечению//Opinion Leader. 2019. № 3 (21). С. 32-38.
3. Балабанова Р.М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений // Современная ревматология, 2011. Т. 5, № 4. С. 74-78.
4. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Спицина С.С., Мамус М.А., Трофименко А.С., Зборовская И.А. Ревматоидный артрит и остеоартрит: потенциальная роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в патогенезе аутоиммунного и реактивного воспаления// В книге: Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2023. Всероссийский конгресс с международным участием. Сборник тезисов. Санкт-Петербург, 2023. С. 26-27.
5. Головач И.Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания //Боль. Суставы. Позвоночник. 2014. № 3 (15). С. 54-58.
6. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания – ничего не стоит на месте // Украинский ревматологический журнал, 2014. № 56. С. 4-10.
7. Головач И.Ю. Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения//Травма. 2017. Т. 18. № 5. С. 87-94.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Стандартизированные формы хондроитина сульфата как патогенетическое средство лечения остеоартрита в контексте постгеномных исследований//Современная ревматология. 2021. Т. 15. № 1. С. 136-143.
9. Елисеева Л.Н., Каргашова С.В. Роль диацереинов в лечении остеоартрита с позиции новой парадигмы патогенеза (лекция для практикующих врачей) //Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т. 2. № 4. С. 79-84.
10. Зюнова Е.В. Остеоартрит и возраст//Opinion Leader. 2018. № 7 (15). С. 42-46.
11. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Дислипидемия и атеросклероз в патогенезе остеоартрита// Медицинский альманах. 2018. № 5 (56). С. 220-224.
12. Каратеев А.Е., Лиля А.М. Современная клиническая концепция остеоартрита: ранний диагноз и активная терапия//Opinion Leader. 2018. № 7 (15). С. 19-26.
13. Конькова О.А., Назаренко С.А., Умеренкова С.А., Шаповалова О.Н. Воспалительные теории остеоартрита: старение иммунной системы как пусковой фактор патогенеза остеоартрита//Аллея науки. 2019. Т. 1. № 3 (30). С. 143-146.
14. Корнева Ю.С., Борисенко М.Б. Значение инфрапателлярной жировой ткани в патогенезе остеоартрита коленного сустава: обзор зарубежной литературы//Травматология и ортопедия России. 2023. Т. 29. № 4. С. 147-155.
15. Кравцов В.И., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Заводовский Б.В. Дисбаланс липидов у больных остеоартритом и его роль в патогенезе заболевания// В книге: Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2017. Сборник тезисов конгресса с международным участием. Под редакцией В.И. Мазурова. 2017. С. 121-123.
16. Лучихина Л.В., Мендель О.И., Мендель В., Голухов Т.Н. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания// Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 1. С. 4-11.
17. Лычагин А.В., Гаркави А.В., Ислейих О.И., Катунян П.И., Бобров Д.С., Явлюева Р.Х., Целищева Е.Ю. Эффективность внутрикостного введения аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы в зону отека костного мозга при остеоартрозе коленного сустава//Opinion Leader. - 2020. - № 11 (40). - С. 32-38.
18. Маглеванный С.В., Нарышкин Е.А., Четина Е.В., Макаров М.А. Перспективы использования тромбоцитарной плазмы в терапии ревматоидного артрита//Современная ревматология. - 2021. - Т. 15. № 1. - С. 87-93.
19. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита//Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8. № 2. С. 116-124.
20. Мезенова Т.В. Остеоартрит: факторы риска и возможности терапии// Терапия. 2019. Т. 5. № 1 (27). С. 147-156.
21. Мякишева С.Н., Линькова Н.С., Кожевникова Е.О., Рыжак Г.А. Секреторный фенотип хондроцитов, ассоциированный со старением: роль в патогенезе остеоартрита и перспективы пептидной биорегуляции//Успехи геронтологии. 2023. Т. 36. № 3. С. 313-323.
22. Олюнин Ю.А., Никишина Н.Ю. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии//Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 3. С. 121-128.
23. Пилипович А.А., Данилов А.Б. Боль при остеоартрите: патогенез и современные возможности терапии//Терапия. 2020. Т. 6. № 3 (37). С. 117-127.
24. Портянникова О.О., Цвингер С.М., Говорин А.В.,

- Романова Е.Н. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции//Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 2. С. 105-111.
25. Раймиев К.В., Ищенко А.М., Малышев М.Е. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита//Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018. Т. 10. № 3. С. 19-27.
26. Сарвилина И.В., Лиля А.М., Алексеева Л.И., Громова О.А., Таскина Е.А. Аутоиммунитет и аутовоспаление - ключ к пониманию патогенеза остеоартрита и разработке новых направлений его профилактики и терапии//Современная ревматология. 2023. Т. 17. № 4. С. 103-114.
27. Смирнова В.Э. Роль метаболизма холестерина в патогенезе остеоартрита крупных суставов// В сборнике: Молодежная наука и современность. Материалы 88 Международной научной конференции студентов и молодых ученых. В 4-х томах. Курск, 2023. С. 401-404.
28. Сорока Н.Ф. Современные представления о патогенезе и патофизиологии остеоартрита// Медицинские новости. 2023. № 5 (344). С. 3-8.
29. Тюрин А.В., Давлетшин Р.А. К вопросам патогенеза остеоартрита и дисплазии соединительной ткани//Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8. № 4. С. 80-83.
30. Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Давлетшин Р.А., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о патогенезе и генетике остеоартрита// Медицинская генетика. 2013. Т. 12. № 3 (129). С. 3-10.
31. Федулечев П.Н. Роль клеточных факторов в этиопатогенезе остеоартрита//Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43. № 2. С. 61-73.
32. Филатова Ю.С., Ильин М.В., Соловьев И.Н. Остеоартрит: современные возможности терапии//Амбулаторная хирургия. 2022. Т. 19. № 1. С. 60-67.
33. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию// Медицинский совет. 2013. № 4-1. С. 74-78.
34. Четина Е.В., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Маркова Г.А., Макаров С.А., Лиля А.М. Роль метаболизма глюкозы в патогенезе остеоартрита// В книге: Боткинские чтения. Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием. 2019. С. 277-278.
35. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита//Медицинская иммунология. 2019. Т. 21. № 1. С. 39-48.
36. 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.
37. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarth. Cartilage*, 2013, Vol. 21, no. 1, pp. 16-21.
38. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011, no. 377, pp. 2115-2126.
39. Busby W.H., Yocum S.A., Rowland M. Complement 1s is the serine protease that cleaves IGFBP-5 in human osteoarthritic joint fluid. *Osteoarth. Cartilage*, 2009, Vol. 17, no. 4, pp. 547-555.
40. Calich A.L.G., Domiciano D.S., Fuller R. Osteoarthritis: can anti-cytokine therapy play a role in treatment. *Clin. Rheumatol.*, 2010, Vol. 29, no. 5, pp. 451-455.
41. Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology*, 2014, Vol. 53, no. 6, pp. 1-3.
42. da Costa B., Reichenbach S., Keller N., Nartey L., Wandel S., Jüni P., Trelle S. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*, 2016, Vol. 387, no. 10033, pp. 2093-2105.
43. 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. *Osteoarth. Cartilage*, 2012, Vol. 20, no. 12, pp. 1484-1499.
44. de Lange-Brokaar B.J., Kloppenburg M., Andersen S.N., Dorjée A.L., Yusuf E., Herb-van Toorn L., Kroon H.M., Zuurmond A.M., Stojanovic-Susulic V., Bloem J.L., Nelissen R.G., Toes R.E., Ioan-Facsinay A. Characterization of synovial mast cells in knee osteoarthritis: association with clinical parameters. *Osteoarth. Cartilage*, 2016, Vol. 24, no. 4, pp. 664-671.
45. Kandahari A.M., Yang X., Dighe A.S., Pan D., Cui Q. Recognition of immune response for the early diagnosis and treatment of osteoarthritis. *J. Immunol. Res.*, 2015, Vol. 2015, 192415, 13 p. doi: 10.1155/2015/192415.
46. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.-P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2011, Vol. 7, no. 1, pp. 33-42.
47. Krenn V., Morawietz L., Burmester G.R., Kinne R.W., Mueller-Ladner U., Muller B., Haupl T. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology*, 2006, Vol. 49, no. 4, pp. 358-364.
48. 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. *Clin. Rheumatol.*, 2009, Vol. 27, no. 9, pp. 1127-1134.